



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on xenobiotic metabolism as a defense system in Carnivora [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	近藤, 充希
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15242号
Issue Date	2022-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88094
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Mitsuki_Kondo_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：近藤 充希

審査委員	主査 教授	乙黒 兼一
	副査 教授	池中 良徳
	副査 教授	生城 真一(富山県立大学)
	副査 教授	石塚 真由美

学位論文題名

Studies on xenobiotic metabolism as a defense system in Carnivora
(食肉目動物における生体防御機構としての異物代謝に関する研究)

外来性の化学物質 (xenobiotics) は時に野生動物の個体、および生態系に対して継続的な影響を与えている。化学物質は体内に取り込まれたのち、代謝酵素により修飾を受け、化学的性質を変化させて体外に排泄されやすくなる。この経路は「解毒」反応として知られており、第 I 相反応から第 III 相反応に大別される。第 I 相反応は酸化、還元、加水分解などの反応で、第 II 相反応は抱合反応、第 III 相反応は従来は腸内細菌による代謝であったが、近年では代謝後の細胞外排出反応を指すことが多い。これら代謝酵素群が関与する化学物質代謝能は多様な化学物質の感受性を動物種間で左右する大きな要因である。そのため、環境汚染物質に継続的に暴露されている野生哺乳類において化学物質代謝酵素の評価は急務となる。

哺乳類の中における「食肉目」動物はネコ科、イヌ科、クマ科、イタチ科、アザラシ科などを含むグループである。これらは生態系の高次に位置し、残留性の高い環境汚染物質の生物学的濃縮の影響を受けやすい。さらに、アンブレラ種として、生態系の保全の鍵となる種群であり、環境汚染物質に対する影響評価が重要な種である。そこで本研究では、これら食肉目動物における、化学物質代謝酵素の性状を、*in vitro* 解析と *in silico* 解析の双方を用いて、進化的、遺伝的、酵素的な側面から包括的に解明を試みている。

近藤氏は、第 I 相反応において重要な Cytochrome P450 (CYP) のうち、xenobiotics の代謝に係る CYP1-CYP3 ファミリーについて、遺伝子情報を網羅的に比較、解析することで進化的な背景を明らかにした。雑食性の動物であるクマ（ヒグマ、アメリカクロクマ）、アナグマ、イヌにおいて異物代謝に重要なサブファミリーである CYP2C と 3A において特徴的な遺伝子重複が確認された。また、系統樹解析を行った結果、CYP2C は食肉目種では CYP2C21、2C41、2C23 のグループ

に分けられることが明らかとなった。さらに 3A ではネコ亜目とイヌ亜目では全く異なった遺伝子進化を遂げていることが明らかとなった。

また、哺乳類で第 II 相反応を担うグルクロン酸転移酵素 (UGT) について、データベースを用いた UGT 遺伝子の網羅的解析を行った。先行研究において、ネコ科や鰭脚類などでは UGT1A6 の欠損を報告しているが、これ以外にも、より広範にわたる遺伝子の縮小が明らかとなり、これらの種では化学物質に対する弱い代謝能が示唆される結果となった。UGT1A7-12 分子種群において鰭脚類、ネコ科、一部のイタチ科では完全な欠損、または遺伝的縮小が確認された。一方で、イヌ科、ヒグマ、アメリカクロクマにおいて UGT1A の遺伝的拡大 (遺伝子数の増加) が確認された。同様に UGT2B ファミリーにおいてもイヌ科とヒグマ、アメリカクロクマでは遺伝的拡大が確認され、一部のイタチ科でも同様の可能性が示唆された。

さらに情報の少ない硫酸転移酵素 (SULT) については、遺伝的解析によりエストロゲン代謝に重要な SULT1E1、および SULT1D1 分子種が鰭脚類では遺伝的に欠損していることが明らかとなった。さらに *in vitro* 解析にて SULT1E1 が主に代謝するエストラジオールを用いた代謝活性試験を行い、その結果 SULT1E1 の活性が鰭脚類では著しく低いことが示唆された。

以上より、進化的に近い食肉目内でも非常に多岐にわたる化学物質代謝酵素の進化を経ていることが明らかとなった。特にヒグマやアメリカクロクマ、アナグマでの CYP の特徴的重複、ヒグマ、クロクマ、イヌ科での UGT の遺伝的拡張、UGT の鰭脚類やネコ科における遺伝的収縮、更には SULT1E1 の鰭脚類での欠損などが明らかとなった。本研究により、食肉目動物で「解毒」に重要な化学物質代謝酵素における包括的な性状を明らかにすることができた。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 近藤充希 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。