



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Evaluation and method establishment of biological and ecological effects of DDT : imaging technique and molecular analysis approach [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	本平, 航大; Motohira, Kodai
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15515号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89937">https://hdl.handle.net/2115/89937</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Kodai_Motohira_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：本平 航大

審査委員	主査 教授	坪田 敏男
	副査 教授	池中 良徳
	副査 講師	江口 哲史(千葉大学)
	副査 教授	石塚 真由美

### 学位論文題名

Evaluation and method establishment of biological and ecological effects of DDT: Imaging technique and molecular analysis approach

(殺虫剤 DDT の生体・生態影響評価とその手法の確立  
：イメージングと分子解析アプローチ)

ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) は、有機塩素系農薬として広く使用されてきたが、その生態影響が懸念され、現在では全世界で製造使用が規制されており、マラリアのベクターコントロールのため、一部の地域で、室内散布に限定した使用がなされている。しかしながら、DDT は環境への拡散が懸念されており、また過去に散布されたものについても、環境、動物の体内に長期間、蓄積し、その生物学的、また生態学的影響が指摘されている。その為、DDT を継続して感染症制御に利用するうえで、そのリスク評価は必要不可欠である。

本研究は 1) 南アフリカ共和国の DDT 散布地域における、野生げっ歯類への DDT の影響評価、2) 化学物質の毒性を評価する新しいアプローチの開発、そして 3) そのアプローチを用い、DDT の哺乳類に対する再評価および肝臓への影響を非侵襲的に調べる方法を確立することを目的とした。

南アフリカ共和国において 2014 年、2017 年に野生クマネズミ (*Rattus tanezumi*) を採材し、臓器中 DDT 濃度の定量、肝臓を用いた定量的 PCR、血中メタボローム解析を実施した。本研究により、シトクローム P450 (CYP) などの xenobiotics 代謝酵素の発現量が変化し、特に DDT 汚染地域では性特異的 CYP の発現パターンを変動させている可能性を示した。メタボローム解析では、DDT の蓄積と血中胆汁酸が関連している可能性を明らかにした。

次に本研究では Wistar ラット (*Rattus norvegicus*) を用い、コンピュータ断層撮影 (CT)、ならびにマルチオミクス解析を活用した新規の毒性試験法を提案した。最初に、DDT が関与することが知られている核内受容体 constitutive androstane receptor (CAR) の強力なアクチベーターであり、さらに肝腫大を引き起こすことが

知られているフェノバルビタールをモデル化合物として、毒性試験の開発を行った。さらに、新規手法（マルチオミクス）と従来型的手法（病理組織学的検査、定量的PCR）を組み合わせ、肝腫大の分子学的プロセスを推定する血中バイオマーカーの探索を行った。本研究により、マイクロCTがフェノバルビタール誘導性肝腫大を高い精度で生前に評価できることを確認した。またセラミドなどの血中脂質が、フェノバルビタールが引き起こす生体応答を反映するマーカーとして有益であることを示した。一方で、Wistarラットを用いたDDTの3世代曝露試験では、CTを用いた肝臓サイズの生前診断では、DDT曝露群のラットで見られた肝腫大を十分に検出することはできなかった。低濃度のDDTが引き起こす生体、生態への影響について、さらなる研究が必要であることがわかった。

以上、本研究は、DDT散布地域における、DDTの生物学的、生態学的毒性の可能性を提案し、化学物質の毒性を評価する新しいアプローチを開発した。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 本平航大 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。