



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Risk assessment of toxic effects of pesticide exposure in wild terrestrial mammals [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	新屋, 惣
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第7215号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93833
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	So_Shinya_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：新屋惣

審査委員	主査 教授	石塚真由美
	副査 教授	坪田敏男
	副査 教授	乙黒兼一
	副査 教授	池中良徳

学位論文題名

Risk assessment of toxic effects of pesticide exposure
in wild terrestrial mammals
(陸生野生哺乳類における農薬暴露による
毒性影響のリスクアセスメント)

現在、多くの野生哺乳類が絶滅の危機に瀕しており、その多くが人間活動による影響を原因としている。中でも、EU 諸国では農薬の使用規制が強化され、昆虫や鳥類などの個体数の増加が確認されている。しかし、日本の農薬使用規制は他の先進国に比べて緩やかであり、国内の陸生野生動物の農薬暴露に関するデータは非常に少ない。野生動物に対する農薬のリスク管理は、最も感受性の高い種のデータに基づくべきである。農薬の解毒能力に関する研究は限られているが、上位捕食動物からのデータを収集する必要がある。また、病原体の感染動物における農薬暴露の影響を調査した研究はほとんどない。種々の人獣共通感染症の感染源となる動物は環境中の農薬にさらされており、ヒトへの感染リスクに影響を与える可能性が考えられる。毒性学と感染症学の双方の観点から、評価を行う必要がある。

本研究では野生哺乳類への農薬暴露のリスク評価を目的としており、日本におけるアライグマとハクビシンの農薬暴露状況の調査、スunksにおける農薬の特異な代謝特性の同定、マウスとレプトスピラを用いた感染症に対する農薬暴露の影響評価を実施した。

第一章では、北海道に生息する野生のアライグマの尿中のネオニコチノイド系殺虫剤 (NNI) の検出と、肝臓における代謝能力の評価を行った。その結果、アライグマの尿から複数の NNI とその代謝物が検出され、中でもクロチアニジンが最も多く検出された。先行研究におけるヒトでの結果と比較したところ、アライグマでの NNI 検出濃度はヒトと同程度であった。また、ラットと比較してアライグマの肝臓では NNI の代謝能力が低いことが示唆され、アライグマの NNI に対する感受性が高い可能性が示された。尿中濃度から推定された暴露量はヒトの一日摂取許容量 (ADI) 以下であったが、複数の NNI 暴露による相加的・相乗的な毒性作用の可能性は否定できず、何らかの毒性影響が生じている可能性は考慮する必要がある。NNI が野生個体群や生態系に及ぼす潜在的影響を理解するために、さらなる研究やモニタリングが必要であると考えられた。

第二章では、農耕地に生息する野生のアライグマと首都圏に生息するハクビシンを対象に、多種の殺虫剤、除草剤、殺菌剤の暴露状況を評価した。両種の胃内容物中の農薬濃度を定量し、

最大暴露量を推定した。両種において、NNI 系殺虫剤、有機リン系殺虫剤、国内での使用量の多い除草剤や殺菌剤が高い検出率を示した。アライグマでは胃内容物から多く検出されたトウモロコシの摂食による農薬暴露の可能性が考えられた。一方、ハクビシンからは防かび剤も高い割合で検出され、生息する納屋等の木材からの農薬暴露の可能性が示唆された。推定される最大暴露量はヒトの ADI 以下にとどまったが、複数の農薬の共暴露による潜在的毒性リスクについてはさらなる調査が必要である。本章により、野生動物と生態系を保全するために、野生動物に残留する農薬濃度のモニタリングの重要性が強調された。

第三章では、NNI であるアセタミプリドに対するスunksの遺伝的特性と代謝反応について包括的な評価を行った。ゲノム情報を用いた *in silico* 解析により、スunksの CYP1, 2, 3 遺伝子を同定した。さらに、スunksの肝臓における CYP 遺伝子の mRNA 発現量を算出し、CYP2A の発現量が高いことを明らかにした。アセタミプリドの *in vivo* 投与試験では、マウスと比較してスunksではアセタミプリドの速やかな血中濃度の低下が認められた。さらに、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝活性試験では、スunksのアセタミプリド代謝には CYP2A が関与していることが示された。以上の結果より、スunksでは高い CYP2A の発現量により、アセタミプリドの代謝能が高い可能性が示唆された。本章により、農薬の評価において代謝の動物種差を考慮することの重要性が強調された。また、スunksの農薬毒性を研究するためのモデル動物としての有用性が示された。

第四章では、レプトスピラとダイアジノンモデルとして、農薬暴露が病原体の宿主動物に及ぼす影響を評価した。レプトスピラ感染マウスにダイアジンを連日投与したところ、尿中と腎臓中のレプトスピラ数の有意な減少が認められた。ダイアジン暴露により、複数のサイトカイン遺伝子の mRNA 発現レベルが上昇し、免疫反応の亢進により腎臓中のレプトスピラが排除された可能性が示唆された。また、尿中のダイアジン代謝物がレプトスピラの生存率を低下させた可能性も考えられた。本章により、ダイアジンの暴露により、野生齧歯類における尿中のレプトスピラ排泄量が減少し、ヒトへのレプトスピラ感染リスクが低下する可能性が考えられた。レプトスピラ以外の種々の病原体に対する農薬の影響を評価するためには、さらなる研究が必要である。

本研究により、国内においても、野生哺乳類における農薬暴露が発生している事が示された。農薬の野生哺乳類に対する毒性影響を評価するためには、農薬暴露量と農薬に対する感受性の双方を明らかにする必要がある。野生哺乳類のサンプリングは困難な場合が多いため、先行研究の数は限られている。本研究では駆除された個体を活用する事や、飼育繁殖が可能なスunksをモデル動物とする事で、野生哺乳類におけるリスクアセスメントを実施することができた。本研究を参考として、今後農薬の野生哺乳類に対するリスクアセスメントが拡充されることが期待される。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 新屋惣 氏が博士(獣医学)の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。