



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Functional characterization of Xenobiotic metabolizing enzymes and elucidation of environmental chemical sensitivity in Elephants
Author(s)	渡邊, 可菜実
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第16954号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16954
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99799
Type	doctoral thesis
File Information	Kanami_Watanabe_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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：渡邊 可菜実

審査委員	主査	教授	乙黒	兼一
	副査	教授	石塚	真由美
	副査	准教授	中山	翔太
	副査	准教授	柳川	洋二郎

学位論文題名

Functional characterization of Xenobiotic metabolizing enzymes and elucidation of environmental chemical sensitivity in Elephants

（ゾウ科動物の環境化学物質感受性の解明に向けた異物代謝酵素の機能解析）

本論文は、ゾウにおける異物代謝・解毒機構（xenobiotic metabolism）の特性を明らかにし、環境汚染物質曝露が保全および飼育管理に与える影響を評価することを目的として、環境評価、比較ゲノム解析、トランスクリプトーム解析、ならびに機能酵素学的解析を統合的に実施した研究である。ゾウは象徴的な巨大哺乳類として生態・行動学的研究が進展している一方で、代謝・解毒に関する分子基盤は十分に解明されていない。近年、保護区内を含めて汚染物質曝露が不可避となりつつある状況を踏まえると、本研究が提示するゾウ特異的な代謝特性は、環境毒性学および保全医学の両面から重要な学術的意義を有する。

第1章では、ゾウの棲息環境からの化学物質曝露を把握するため、ザンビアにおける国立公園をモデル地域として、ゾウの糞便、ゾウが餌利用するアカシア属樹皮試料、土壌を対象として重金属および農薬の分析を行った。複数マトリクス間の比較により、糞便と樹皮の汚染プロファイルが強く一致し、糞便が主として食餌由来曝露を反映することが示唆された。また、国立公園周辺に顕著な工業・農業活動が存在しない状況でも複数の汚染物質が検出され、継続的なバイオモニタリングの必要性が示された。加えて、糞便が非侵襲的でありながら生態学的情報を含む汚染監視試料として有用であることを示した点は、今後の現場適用に資する成果である。

第2章では、アフリカゾウおよびアジアゾウを対象に、主要な異物代謝酵素群であるシトクロム P450（CYP）、グルクロン酸転移酵素（UGT）、硫酸転移酵素（SULT）

ファミリーの網羅的ゲノム解析を行い、種間比較に基づく特徴を明らかにした。その結果、CYP2A、CYP2C、CYP3A のサブファミリーで重複が認められた一方、CYP2E および CYP4A において偽遺伝子化が示唆された。UGT は UGT1 および UGT2 ファミリーを中心に拡張が認められ、特に UGT2B の重複が顕著であった。他方、SULT は多様性が限定的であり、種特異的な偽遺伝子化の事象も確認された。これらの結果は、ゾウが UGT 優位の解毒戦略を獲得する一方で、内因性・外因性物質代謝に関与する酵素の一部を欠失している可能性を示すものであり、他の哺乳類と大きく異なる代謝特性を示唆する点で新規性が高い。

第 3 章では、死亡したアジアゾウ由来の肝臓、腎臓、小腸組織を用いて RNA シーケンス解析を実施し、臓器特異的な解毒酵素遺伝子発現プロファイルを評価した。CYP2A、CYP2C、CYP2D、CYP3A ならびに UGT1A/UGT2B の高発現が確認され、ゲノム解析結果と整合的であった。また、偽遺伝子化が予測された CYP2E、CYP4A、SULT1B、SULT1D が転写レベルで検出されなかったことは、比較ゲノム解析の機能的妥当性を強く支持する結果である。ゾウにおける臓器別の代謝酵素発現を実試料で示した点は、基礎データとしても価値が高い。

第 4 章では、ネオニコチノイドおよびクロルゾキサゾンを探プローブ基質としてアジアゾウの肝臓酵素画分における代謝機能を検討し、ネオニコチノイドが主として CYP 非依存的経路で代謝される可能性を示した。さらに、クロルゾキサゾンの主要代謝産物である 6-ヒドロキシ体が検出されなかったことから、CYP2E1 活性が実質的に欠如していることが示され、CYP2E 偽遺伝子化の推定を機能的にも裏付けた。これらは、ヒトやげっ歯類の代謝経路をゾウに単純外挿することへの注意を促す重要な知見である。

以上より、本論文は、ゾウの解毒系が UGT 拡張、SULT 機能低下、特定 CYP の部分的欠失を特徴とする独自の代謝特性を有することを明らかにした。これらの成果は、汚染物質に対する感受性評価、飼育下個体の薬物治療、ならびに保全戦略における毒性学的視点の導入に資するものである。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 渡邊 可菜実 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。