

(第3号様式)(Form No. 3)

学位論文要旨 Dissertation Summary

氏名 (Name) 高口 倅暉

論文名: イヌ・ネコの甲状腺ホルモン恒常性に対するPCBs曝露影響の作用機序と種間
(Dissertation Title) 差に関する研究

【研究の背景と目的】

甲状腺ホルモン (THs) はヒトの内分泌系において重要な役割を果たしており、タンパク質合成、エネルギー・脂質の代謝、神経の発達、骨の正常な成長や成熟、心臓血管や腎臓の機能を制御している。THs はネガティブフィードバック機能により調節され、血中 THs レベルの恒常性を維持している。しかしながら、近年、ポリ塩素化ビフェニル (PCBs) などの環境汚染物質が血中 THs 濃度をかく乱することが報告されている。また、PCBs は体内に取り込まれると肝臓で薬物代謝酵素の働きにより水酸化 PCBs (OH-PCBs) へ代謝される。一部の OH-PCBs は THs と類似の化学構造をもつため、血中の輸送タンパクと競合結合し、THs の恒常性をかく乱することが示唆されている。

ペットのイヌ、ネコはペットフードの摂餌や毛づくろいに伴うハウスダストの摂取により、慢性的な PCBs 曝露を受けていることが指摘され、近年、これらの曝露がペット動物における甲状腺機能不全の原因の1つとして疑われている。また、ペットにみられる甲状腺機能不全の症状には種間差があり、主にイヌは甲状腺機能低下症、ネコは甲状腺機能亢進症に罹患する。加えて、イヌ・ネコで PCBs および THs 代謝の種間差があるため、PCBs 曝露における THs 恒常性への影響は異なる可能性がある。しかしながら、イヌ・ネコにおいて PCBs 曝露による THs 攪乱のメカニズムに関しては未だ明らかにされていない。そこで本研究では、イヌ・ネコの PCBs 曝露試験を実施し、PCBs 曝露がペット動物の THs 恒常性へ及ぼす影響について解析を試みた。

【イヌ血清中THsレベルに対するPCB曝露の影響】

PCBs投与群において、イヌ血清中THs濃度は総L-サイロキシン (TT4) と総3,3',5-トリヨード-L-サイロニン (TT3) の減少傾向がみられ、総PCBs濃度とTT4、TT3濃度の間に有意な負の相関を示した ($p < 0.01$)。一方、遊離型T4 (FT4) は、投与後48、96時間目に有意に増加した ($p < 0.05$, Fig.1)。加えて、FT4濃度はT4様構造を持つ高塩素化OH-PCBsとの間に有意な正の相関を示した ($p < 0.01$)。上記の結果および先行研究より、PCBs曝露によるイヌ血

清中THsへの作用機序を推察した。PCBsがT4様構造のOH-PCBsへ代謝されてTHs輸送タンパクへ競合結合し、結合できないFT4が血中に増加することで、THsの臓器・組織への取り込み量が増加したと予測される。その結果、イヌ肝臓中のTHs濃度は増加した。加えて、PCBs曝露により肝臓中のAhR・CARが誘導されることで、UGTおよびSULTも誘導された。その結果、THsの抱合化が促進されることで体外排泄量が増加し、血清中TT4、TT3が減少したものと推察された。

【ネコ血清中THsレベルに対するPCB曝露の影響】

イヌとは異なり、PCBsを投与したネコでは投与24時間後のTSHレベル、FT4/TT4濃度比、0時間のFT3/TT3はコントロール群よりも高値を示したが、投与群とコントロール群の間に、血中THsレベルに有意差が認められなかった。この結果はネコにおける低いPCBs代謝能(少ないT4様OH-PCBsの生成)および低いTHs抱合活性に起因していると考えられる。先行研究において、PCBs曝露はネコの甲状腺機能亢進症に罹患するリスク因子の1つであることが指摘されている。しかしながら、本研究(*in vivo*)でその兆候は示されなかった。これはPCBs曝露期間の違い(急性と慢性)や、実環境でのPCBs以外のTHsかく乱物質への曝露(あるいは複合曝露)が関係していると考えられる。

【PCB曝露によるイヌのTHs排泄への影響】

イヌにおいてPCBs曝露によるTHs排泄への影響を評価するために、尿、糞試料中THsおよびTHs抱合体を測定した。尿中THsは対照群と投与群間に有意な差が認められなかったがT4-グルクロン酸抱合体(T4-Glu)および3,3',5'-トリヨード-L-サイロニン(rT3)-Gluが投与群で有意な増加が認められた($p < 0.05$)。また、イヌ糞中rT3レベルは対象群と比較して96, 120時間後で有意に高値であった($p < 0.05$)。加えて、糞中THs抱合体の一部に増加傾向が認められた。PCBs投与120時間後までの尿、糞によるTHs累積排泄量はともに有意差が認められなかったが、糞において、排泄量は16%増加していた。従って、PCBs投与によるイヌ血清中TTHs濃度の減少は、糞によるTHs排泄の増加が関与していることが考えられる。

PCBs投与によるTHsレベルへの影響はイヌとネコで異なり、この差異は動物種間のPCBs、THs代謝能の差に起因していることが示唆された。しかしながら、PCBs短期曝露試験によるイヌ、ネコ血清中PCBsおよびOH-PCBs濃度は、ペット動物のモニタリングで報告されている濃度よりも明らかに高値であり、実環境レベルの慢性的なPCB曝露がイヌとネコのTH恒常性に影響するどうかは依然として不明である。ペット動物へのPCBsを含む有機ハロゲン化合物の慢性的な曝露を考慮すると、THs機能に対するそれら化学物質の長期的影響に関する研究が必要である。