

### 学位論文審査の結果の要旨

氏名	高口 倅暉
審査委員	主査 野見山 桂 副査 国末 達也 副査 岩田 久人 副査 座古 保

#### 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差に関する研究

#### 審査結果の要旨

申請者が注目した甲状腺ホルモン (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に注目が集まっている。PCBs の特徴は生体内で第一相薬物代謝酵素 (Cyps) 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。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、ペット動物における甲状腺機能不全の原因の1つとして注目されている。しかしペットの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。この理由としてイヌ・ネコで PCBs および THs 代謝には種間差があり、PCBs 曝露における THs 恒常性への影響が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明らかにされていない。申請者は、ペット動物の化学物質汚染と毒性影響に注目し、イヌ・ネコの *in vivo* PCBs 曝露試験を通じ、PCBs 曝露がペットの甲状腺ホルモン (THs) 恒常性へ及ぼす影響についての種差の解析を試みたもので、成果は以下の3点にまとめられる。

1. イヌ血清中 THs レベルに対する PCB 曝露の影響: PCBs 投与群でイヌ血清中 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) に減少傾向がみられ、総 PCBs 濃度と TT4、TT3 濃度の間に有意な負の相関を示した。一方、遊離型 T4 (FT4) は、投与後 48、96 時間目に有意に増加した。また 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 ( $p < 0.01$ )。上記の結果および既報から PCBs 曝露によるイヌ血清中 THs への作用機序を以下のように提示した。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。その結果、イヌ肝臓中の THs 濃度は増加した。加えて、PCBs 曝露により肝臓中で AhR・CAR が誘導されることで、UGT および SULT も誘導された。従って 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 が減少したと推察される。

2. 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 PCBs の代謝に関連しており、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ことを推察した。これまで、ネコは餌由来の PCBs 曝露が顕著

であり、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。これらの結果より、ペットのネコでみられる甲状腺機能障害は、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)の関係が考えられる。

3. 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を認めた( $p < 0.05$ )。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を認めた。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、糞による排泄量は16%増加していた。従って、血清中THs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た。

PCBs曝露による血中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代謝能の差に起因していることを初めて明らかにした。とくにCypsの種差によるOH-PCBs生成能がTHs恒常性に強く関与することを示し、短期的な曝露であれば、曝露影響が危惧されているネコよりも、イヌで強く影響を及ぼすことを見出したことは、当該研究分野において貴重な知見である。得られた成果は、当該分野で有力な海外学術誌 (*Sci. Total Environ.* 688, 1172–1183, 2019; IF: 5.589)にも掲載され、学位を授与するにふさわしい内容があり、論旨の展開や考察も適切と判断された。

本論文に関する公聴会は令和元年8月20日に愛媛大学理学部で開催され、4名の論文審査委員は、全員一致して本論文が博士の学位を授与するに値するものと判定した。