

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16132

研究課題名(和文)ネコにおける有機ハロゲン化合物の代謝機構解明と甲状腺機能の影響評価

研究課題名(英文)Elucidation for metabolic capacities of organohalogen compounds and assessment of thyroid function

研究代表者

水川 葉月(MIZUKAWA, HAZUKI)

北海道大学・獣医学研究院・助教

研究者番号：60612661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ネコにおけるPCBs短期投与試験およびBDE209長期投与試験を実施し、ネコにおける有機ハロゲン化合物の生体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)の解明、甲状腺機能への影響評価、遺伝子解析やオミクス解析による毒性発現メカニズムの解明を目的とし、調査・研究を実施した。その結果、PCBsおよびBDE209曝露によって、甲状腺機能への影響のみならず酸化ストレスの増大やNADPHの生産の攪乱、脂質代謝機能や免疫機能のかく乱なども予想された。

研究成果の概要(英文)：To clarify the in vivo kinetics (absorption, distribution, metabolism, and excretion) of organohalogen compounds in cats, PCBs short-term administration test and long-term administration test of BDE 209 were carried out. Also, I have evaluated the influence on thyroid function and risk assessment by chemical and toxicological analysis. As a result, exposure to PCBs and BDE 209 not only affected thyroid function but also increased oxidative stress, disturbance of production of NADPH, disturbance of lipid metabolism function and immune function were expected.

研究分野：環境毒性学

キーワード：ネコ 甲状腺ホルモン PCBs PBDEs 代謝能 リスク評価 生体内動態

## 1. 研究開始当初の背景

有機ハロゲン化合物であるポリ塩化ビフェニル (PCBs) やポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDEs) は、環境や野生生物、ヒト生体内から広く検出され、その毒性リスクが危惧されている。PCBs や PBDEs は肝臓内で薬物代謝酵素シトクロム P450 (CYP) の働きにより水酸化代謝物 (OH-PCBs、OH-PBDEs) へ代謝され、その後抱合反応を受け、体外へ排泄される。しかし、一部の OH-PBDEs は甲状腺ホルモンと構造が類似しているため、生体内の甲状腺ホルモン輸送タンパクに競合結合し、甲状腺機能を攪乱していると予想される。

近年、ペットとして飼育されているネコの PBDEs 高蓄積が明らかとなり、増加するネコの甲状腺機能亢進症と PBDEs や水酸化代謝物である OH-PBDEs との関連性が強く疑われている。PBDEs は身の回りの家電製品や家具に難燃剤として多用されており、その曝露経路はキャットフードなど餌からの取り込みに加え、ハウスダストの体毛付着と毛づくろい (グルーミング) が高濃度曝露の原因と考えられている。また、ヒトの乳幼児も床を這い回り口舐めすることで、ペットと同様に化学物質の曝露を受けていると考えられ、ペット動物の汚染実態を解明することは乳幼児の汚染リスク予測と低減に繋がることも期待される。

これまでに、ネコ血中 OH-PBDEs 濃度はイヌに比べ高値であることや、ネコの血中 OH-PCBs 残留パターンは他種と大きく異なることから、ネコは PCBs、PBDEs の特異な曝露源を持つことや代謝機能を有することが考えられた。ネコはフェノール化合物の代謝を担う UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) の一部が欠損していることが知られており、化学物質に対する代謝・排泄能は他の陸棲哺乳類と比べ低いと予想される。しかしながら、ペットの汚染物質曝露実態は未だ不明な部分が多く、乳幼児への汚染リスクも類似の問題として危惧されることから、今後の興味深い研究課題である。以上より、ペット動物は化学物質に高濃度曝露していると考えられるが、分析技術の難しさからその曝露実態、代謝能や残留傾向、生体内動態の解明に関する研究は極めて少ない。水酸化代謝物への感受性が高いと予想されるネコの代謝機序を明らかにすることは、リスク評価および毒性影響の低減に繋がることが期待される。さらに、ペットで増加している甲状腺機能障害と有機ハロゲン代謝物との関連性を明らかにできれば、ヒトの身近な化学物質汚染問題に重要な知見を提供できることが期待される。異物代謝機構や毒性発現機構をヒトのみならず多様な種で明らかにすることは、PCBs

や PBDEs の生体リスクを総合的に評価する上で必要不可欠であり、緊要な研究課題でもある。

## 2. 研究の目的

社会的関心の高いペット動物の化学物質汚染と健康リスクに焦点を当て、とくにネコ体内に残留する有機ハロゲン代謝物の生体内レベルや体内動態、代謝排泄能の解明を目的とし、甲状腺機能障害に及ぼす影響の検証を試みる。具体的には、他の陸棲哺乳類と代謝能が異なるネコに着目して、甲状腺機能亢進症と化学物質の因果関係を解析し、代謝物のリスクを評価する。また、*in vivo* 投与実験による代謝機能解明を試み、CYPs による第 I 相反応と抱合酵素による第 II 相反応を含む代謝経路および水酸化代謝物結合タンパクとの結合能を評価し、トキシコキネティクス (吸収・分布・代謝・排泄) を解明する。さらに、上記の手法を用いて甲状腺機能亢進症のみならず他の病気のマーカー物質を探索することで、ペットの健康リスク評価の指針を提示する。

## 3. 研究の方法

### 1) ネコの PCBs、PBDEs 代謝能の解明

実験動物として飼育されているネコにこれらを投与して *in vivo* での動態試験を実施する。PCBs 短期投与試験においては、12 異性体混合物を腹腔内投与後、BDE209 長期投与試験においては、BDE209 を経口投与後、経時的に血中および尿中水酸化代謝物を分析し、カイネティックモデルを構築する。短期投与試験では 120 時間、長期投与試験では 53 週間投与を実施し、飼養期間終了後に各臓器・組織中の親化合物および水酸化代謝物を分析し、PCBs、PBDEs と水酸化代謝物の体内分布を解析するとともに、CYPs による第 I 相反応と抱合酵素による第 II 相反応を含む代謝経路解明を試みる。また、血中生化学マーカーや甲状腺ホルモン濃度の経時変化も検証するとともに、オミクス解析も実施する。

### 2) ペットのネコ血清採取と水酸化代謝物および抱合体化合物の分析

北海道大学大学院獣医学研究科獣医内科学教室およびタイの Kasetsart 大学獣医学部附属動物病院の協力により多数の血液試料が入手可能なペットのネコ血清を採取し、残留する有機ハロゲン代謝物を分析する。ネコの血清試料は北海道大学動物医療センターおよびタイの Kasetsart 大学獣医学部にて試料採取を行う。得られた水酸化代謝物の分析結果と、アンケート調査で得た生活習慣や臨床検査で得た甲状腺機能亢進症との関連性を統計学的に解析し、ペットに対する代謝物のリスクを評価する。

## 4. 研究成果

(1) PCBs、BDE209 の生体内蓄積およびその代謝物の残留特性

PCBs 投与個体の血清、糞、肝臓、脂肪、胆汁、脳の化学分析を行ったところ、全ての臓器組織から PCBs が検出され、生体内に取り込まれていることが確認できた。また、生体内に取り込まれた PCBs の一部、とくに低塩素化 PCBs は水酸化代謝物 (OH-PCBs) へ代謝され、血中や脳に残留していることが明らかとなった。さらに、排泄量を調べるため、糞中 PCBs、OH-PCBs を測定したところ、PCBs 濃度は個体によりばらつきがあり、排泄能の個体差が明らかとなった。一方、OH-PCBs は PCBs と比べ低濃度であり、糞での排泄は少ないことが確認できた。

一方、BDE209 投与群の肝臓中からは高濃度の PBDEs (860~1200 ng/g wet wt) を検出したが、全投与量に対する肝臓中 BDE209 の残留レベルは低く、長期曝露によっても BDE209 の肝臓への残留性は低いことが示された。肝臓中の異性体組成に注目すると、NonaBDEs である BDE207 と OctaBDEs である BDE197 が主要異性体として検出された一方で、OH-PBDEs は検出されなかったことから、脱臭素化した PBDEs もネコ生体内では水酸化代謝されにくいことが予想された。

#### (2)PCBs、BDE209曝露による生化学マーカーへの影響評価およびオミクス解析を用いたPCBsリスク評価

*In vivo* 投与試験したネコから経時的に血清を採取し、生化学マーカーを測定したところ、PCBs 短期曝露によってアルブミン、総タンパクの減少が認められた。一方、BDE209 長期曝露ではアルブミンの減少に加え、トリグリセライドや HDL の上昇が認められ、ネコの PCBs、PBDEs 曝露による脂質や腎臓への影響が予想された。マイクロアレイによる遺伝子発現の網羅的解析を行ったところ、PCBs 曝露によって脂質代謝遺伝子である *APOA5* やコレステロール生合成経路に関わる *MVK* の低下、薬物代謝酵素 (*CYP1A1*, *1A2*, *1B1* など) や免疫応答遺伝子 *IGHT* の上昇、酸化ストレス因子である *NQO1* の上昇などが認められた。さらに、メタボローム解析を行ったところ、アミノ酸、アミン等を含む 122 種のメタボローム変動が確認された。そこでパスウェイ解析した結果、変動したメタボロームが含まれる代謝経路は、ペントースリン酸回路、ヒスチジン代謝系、プリン代謝系等の電子伝達物質、および抗酸化物質を生産する代謝系であり、PCBs 曝露によって CYPs が誘導され、酸化ストレスの増大と、NADPH の生産の攪乱が予測された。

#### (3)PCBs 投与ネコにおける薬物代謝酵素シクロム P450 の解明

対照群のネコ肝臓中 CYPs 発現量を測定したところ、3A132 (27%)、2C41 (18%)、2E2 (15%)、3A131 (13%)、2E1 (10%)、1A2

(9%)、2A13 (5%)、2D6 (1%) などの発現が認められた。また、ネコの CYP サブファミリー発現パターンはイヌよりもヒトに近い傾向が明らかとなった。腎臓、心臓、肺、脳における CYPs 発現量を肝臓と比較したところ、いずれの臓器組織で肝臓より低い値を示したものの、腎臓で *CYP1A1* が、肺では *CYP2S1* が肝臓より高値であった。さらに、PCBs の水酸化代謝に関わる CYP 分子種を調べるために対照群および PCBs 処理群の臓器組織中 CYPs 発現量を比較したところ、肝臓では *CYP1A1*、*CYP1A2*、腎臓では *CYP1A1*、*CYP1A2*、*CYP1B1*、*CYP2S1*、心臓では *CYP1A1*、*CYP1B1*、肺では *CYP1A1*、*CYP1A2*、*CYP1B1* が PCBs 処理群で有意な上昇を示したことから、これらの分子種が OH-PCBs の生成に関与していると予想された。また、脳においては PCBs 処理群で *CYP2U1* の上昇が認められた。*CYP2U1* は脳で高発現し、アラキドン酸やドコサヘキサエン酸、他の長鎖脂肪酸などを代謝することが知られているが、PCBs 曝露によって脳中 *CYP2U1* 発現量が上昇したことから、免疫機能への影響などが疑われた。一方で、肝臓中 2C41、2F2、2F5、3A131 発現量は PCBs 処理群で有意な減少が認められ、PCBs 曝露による減少のメカニズムと毒性評価については今後更なる調査が必要である。

#### (4)PCBs および BDE209 が甲状腺ホルモンに及ぼす影響の検証およびリスク評価

投与試験に供試したネコ血清中甲状腺ホルモン (TT4、TT3、FT4、FT3、rT3) 濃度を測定したところ、PCBs 投与試験では対照群と処理群の間に有意な差は見られなかったが、TT3 濃度のみ処理群で減少傾向 ( $p = 0.09$ ) が認められた。一方、BDE209 投与試験では rT3、FT3、FT4 において一部の週で対照群と処理群に有意な差が認められ、今後、詳細な解析を実施し、BDE209 曝露による甲状腺機能への影響について調査する。しかしながら、いずれの THs 濃度は正常値の範囲内であった。血中の THs 濃度と PCBs、OH-PCBs 濃度の相関を調べたところ、TT3、TT4 と PCBs、OH-PCBs 異性体との間に有意な負の相関が認められ、とくに、T3 様、T4 様と類似の構造を持つ OH-PCBs でより強い負の相関が認められた。同様の傾向は、日本のペットネコにおけるモニタリング調査でも報告されており、総 PCBs 濃度や BDE209 濃度と THs に有意な負の相関が認められたことから、フィールドレベルでも化学物質による THs かく乱が懸念されている。これらの結果より、ネコは有機ハロゲン化合物に曝露されることで、甲状腺機能に影響が現れることが予想された。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Nakamura R, Yabuki A, Ichii O, **Mizukawa H**, Yokoyama N, Yamato O. (2018) Changes in renal peritubular capillaries in canine and feline chronic kidney disease. *Journal of Comparative Pathology*, 160: 79-83. 査読有 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.03.004>
2. Saengtienchai A, Ikenaka Y, Kawata M, Kawai Y, Takeda K, Kondo T, Bortey-Sam N, Nakayama S.M.M, **Mizukawa H**, Ishizuka M. Comparison of xenobiotic metabolism in phase I oxidation and phase II conjugation between rats and bird species. *CBP*, 査読有 (2018, in press)
3. **Mizukawa H**, Nomiyama K, Nakatsu S, Yamamoto M, Ishizuka M, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Tanabe S. (2017) Anthropogenic and Naturally Produced Brominated Phenols in Pet Blood and Pet Food in Japan. *Environ. Sci. Technol.* 51(19):11354-11362. 査読有 DOI: [10.1021/acs.est.7b01009](https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01009)
4. Kondo T, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Kawai YK, **Mizukawa H**, Mitani Y, Nomyama K, Tanabe S, Ishizuka M. (2017) UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B subfamily interspecies differences in carnivores. *Toxicol. Sci.* 158(1):90-100. 査読有 DOI: [10.1093/toxsci/kfx072](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx072)
5. Nomiyama K, Takaguchi K, **Mizukawa H**, Nagano Y, Oshihoi T, Nakatsu S, Kunisue T, Tanabe S. (2017) Species- and Tissue-Specific Profiles of Polybrominated Diphenyl Ethers and Their Hydroxylated and Methoxylated Derivatives in Cats and Dogs. *Environ. Sci. Technol.*, 51 (10):5811-5819. 査読有 DOI: [10.1021/acs.est.7b01262](https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01262)
6. **水川葉月**, 池中良徳、箕麻友、中山翔太、石塚真由美 (2017) 非実験動物における化学物質代謝能の特徴と種差 Characterization of species differences of xenobiotic metabolism in non-experimental animals. *YAKUGAKU ZASSHI* 137(3): 257-263. 査読有 DOI: [10.1248/yakushi.16-00230-2](https://doi.org/10.1248/yakushi.16-00230-2)
7. Saengtienchai A, Ikenaka Y, Bortey-Sam N, Jermnark U, **Mizukawa H**, Kawai YK, Nakayama SMM, Ishizuka M. (2016) The African hedgehog (*Atelerix albiventris*): low phase I and phase II metabolism activities. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol.* 190: 38-47. 査読有 DOI: [10.1016/j.cbpc.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2016.08.005)
8. **Mizukawa H**, Nomiyama K, Nakatsu S, Iwata H, Yoo J, Kubota A, Yamamoto M, Ishizuka M, Ikenaka Y, Nakayama S, Kunisue T, Tanabe S. (2016)

- Organohalogen compounds in pet dog and cat: Do pets biotransform natural brominated products in food to harmful hydroxylated substances? *Environ. Sci. Technol.* 50(1):444-452. 査読有 DOI: [10.1021/acs.est.5b04216](https://doi.org/10.1021/acs.est.5b04216)
9. Yoo J, Hirano M, **Mizukawa H**, Nomiyama K, Agusa T, Kim E-Y, Tanabe S, Iwata H. (2015) In vitro and in silico analyses for predicting hepatic cytochrome P450-dependent metabolic potencies of polychlorinated biphenyls in the Baikal seal. *Environ. Sci. Technol.* 49(24):14588-14596. 査読有 DOI: [10.1021/acs.est.5b03890](https://doi.org/10.1021/acs.est.5b03890)
  10. Kakehi M, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Kawai YK, Watanabe KP, **Mizukawa H**, Nomiyama K, Tanabe S, Ishizuka M. (2015) Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) xenobiotic metabolizing activity and genetic evolution in Pinniped species. *Toxicol Sci.* 147(2):360-369. 査読有 DOI: [10.1093/toxsci/kfv144](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv144)
  11. Saengtienchai A, Ikenaka Y, Darwish WS, Nakayama SMM, **Mizukawa H**, Ishizuka M. (2015) Characterization and tissue distribution of conjugated metabolites of pyrene in the rat. *J. Vet. Med. Sci.* 77(10):1261-1267. 査読有 DOI: [10.1292/jvms.14-0632](https://doi.org/10.1292/jvms.14-0632)
  12. **Mizukawa H**, Nomiyama K, Kunisue T, Watanabe MX, Subramanian A, Iwata H, Ishizuka M, Tanabe S. (2015) Organohalogens and their hydroxylated metabolites in the blood of pigs from an open waste dumping site in south India: Association with hepatic cytochrome P450. *Environ. Res.* 138:255-263. 査読有 DOI: [10.1016/j.envres.2015.02.012](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.02.012)

〔学会発表〕(計 62 件)

1. **Hazuki Mizukawa**, Yoshinori Ikenaka, Tsend-ayush Sainnoxoi, Kohki Takaguchi, Kei Nomiyama, Shouta M.M. Nakayama, Mayumi Ishizuka, Indoor exposure for polychlorinated biphenyls (PCBs) in domestic cats ~Pilot study of Mongolian pet cat~, The 2nd Symposium on the Improvement of Diagnosis and Prevention of some Diseases Caused by Environmental Change, 14th October 2017
2. **Hazuki Mizukawa**, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M. Nakayama, Kei Nomiyama, Misaki Maehara, Aksorn Saengtienchai, Tsend-ayush Sainnoxoi, Kraisi Khidkhan, Nozomu Yokoyama, Kazuyoshi Sasaoka, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Khoki Takaguchi, Hiroki Nishikawa, Nana Takai, Shinsuke Tanabe, Mayumi Ishizuka, Short-term or long-term in vivo exposure to organohalogen

compounds in cats: Elucidate the metabolic capacities and effects on thyroid function, 9th International Toxicology Symposium in Nigeria, 7-8 September 2017

3. **Hazuki Mizukawa**, Kei Nomiyama, Hiroyuki Nishikawa, Misaki Maehara, Nana Takai, Nozomu Yokoyama, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M. Nakayama, Kohki Takaguchi, Shinsuke Tanabe, Mayumi Ishizuka, in vivo exposure to PCBs in cats: Analysis of metabolic capacities and effects on the thyroid hormone homeostasis, 37th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (DIOXIN 2017), 20-25 August 2017

4. Kei Nomiyama, Yasuo Yamamoto, **Hazuki Mizukawa**, Mitsuyoshi Takiguchi, Akifumi Eguchi, Shouta M. Nakayama, Yoshinori Ikenaka, Mayumi Ishizuka, Tatsuya Kunisue, Shinsuke Tanabe, DecaBDE might be associated with inhibition of thyroid hormone levels in serum of Japanese cats, 37th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (DIOXIN 2017), 20-25 August 2017

5. Keisuke Tanaka, Kei Nomiyama, **Hazuki Mizukawa**, Kohki Takaguchi, Rumi Tanoue, Aksorn Saengtienchai, Tsend-ayush Sainnoxoi, Nozomu Yokoyama, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Shouta Nakayama, Yoshinori Ikenaka, Mayumi Ishizuka, Tatsuya Kunisue, Shinsuke Tanabe, Identification for the biotransformation of BDE209 by in vivo toxicokinetic analysis in *Felis catus*, 37th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (DIOXIN 2017), 20-25 August 2017

6. Kraisiri Khidkhan, **Hazuki Mizukawa**, Kei Nomiyama, Yoshinori Ikenaka, Shota M. M. Nakayama, Nozomu Yokoyama, Kazuyoshi Sasaoka, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Hiroyuki Nishikawa, Keisuke Tanaka, Kohki Takiguchi, Shinsuke Tanabe, Mayumi Ishizuka, Investigation of biochemical changes in cat exposed organohalogen compounds, The 19th International Symposium on Pollutant Responses in Marine Organisms (PRIMO 19), 30 June- 3 July 2017

7. **Hazuki Mizukawa**, Misaki Maehara, Nozomu Yokoyama, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Kei Nomiyama, Hiroyuki Nishikawa, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M. Nakayama, Kohki Takaguchi, Shinsuke Tanabe, Mayumi Ishizuka, Characteristic for biotransformation of polychlorinated biphenyls in cats. The 7th SETAC World Congress/37th SETAC North America Annual Meeting, 6-10 November 2016

8. **Hazuki Mizukawa**, Misaki Maehara, Nozomu Yokoyama, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Kei Nomiyama, Hiroyuki Nishikawa, Kohki Takaguchi, Aksorn Saengtienchai, Tsend-ayush Sainnoxoi, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M. Nakayama, Shinsuke Tanabe, Mayumi Ishizuka. In vivo analysis of PCB metabolic capacities and effects on the thyroid hormone in cats. The 9th International PCB Workshop, 9-13 October 2016

9. Tsend-ayush Sainnokhoi, **Hazuki Mizukawa**, Misaki Maehara, Nozomu Yokoyama, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Kei Nomiyama, Aksorn Saengtienchai, Shinsuke Tanabe, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M. Nakayama, Mayumi Ishizuka, The effect of environmental pollutants to pet animals ~Level and effects of Persistent organic pollutants (POPs) to domestic cat-. The 4th Sapporo Summer Seminar for One Health (SaSSOH), 20-21 September 2016

10. **Hazuki Mizukawa**, Kei Nomiyama, Shinsuke Tanabe, Misaki Maehara, Nozomu Yokoyama, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M. Nakayama, Mayumi Ishizuka, Metabolic capacities of polychlorinated biphenyls (PCBs) in cats and dogs, 8th International Toxicology Symposium in Africa, 29-31 August 2016

11. **Hazuki Mizukawa**, Misaki Maehara, Nozomu Yokoyama, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Kei Nomiyama, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M. Nakayama, Shinsuke Tanabe, Mayumi Ishizuka, BIOTRANSFORMATION POTENCIES OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN CATS, International Symposium on Environmental Chemistry and Toxicology – To Accelerate a Global Network of Environmental Researchers, 19th March 2016

12. Hiroyuki Nishikawa, Kei Nomiyama, Akifumi Eguchi, **Hazuki Mizukawa**, Mayumi Ishizuka, Yoshinori Ikenaka, Shouta M. M. Nakayama, Shinsuke Tanabe, TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF PCBs AND OH-PCBS IN CAT USING METABOLOMICS APPROACH, International Symposium on Environmental Chemistry and Toxicology – To Accelerate a Global Network of Environmental Researchers, 19th March 2016

13. Kei Nomiyama, Akifumi Eguchi, **Hazuki Mizukawa**, Jean Yoo, Kohki Takaguchi, Yasuo Yamamoto, Tomoko Oshihoi, Hisato Iwata, Tatsuya Kunisue, Shinsuke Tanabe, TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF PCBs AND HYDROXY-METABOLITES (OH-PCBs) IN THE BRAIN OF DOGS USING

METABOLOMICS APPROACH, International Symposium on Environmental Chemistry and Toxicology – To Accelerate a Global Network of Environmental Researchers, 19th March 2016

14. Saya Tamura, Jean Yoo, **Hazuki Mizukawa**, Tetsuro Agusa, Masashi Hirano, Akifumi Eguchi, Kei Nomiyama, Shinsuke Tanabe, Eun-Young Kim, Hisato Iwata, HEPATIC TRANSCRIPTOME ANALYSIS TO ASSESS THE EFFECTS OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS ON BEAGLE DOGS, International Symposium on Environmental Chemistry and Toxicology – To Accelerate a Global Network of Environmental Researchers, 19th March 2016

15. **Hazuki Mizukawa**, Nozomu Yokoyama, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M. Nakayama, Kei Nomiyama, Misaki Maehara, Shinsuke Tanabe, Mayumi Ishizuka, Impact of anthropogenic and naturally occurring brominated compounds in veterinary field, Leading Symposium on Chemical Hazard and Adaptability in Animals The Current Challenge of Young Researchers, 11 December 2015

16. **Hazuki Mizukawa**, Kei Nomiyama, Nozomu Yokoyama, Osamu Ichii, Mitsuyoshi Takiguchi, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M. Nakayama, Misaki Maehara, Shinsuke Tanabe, Mayumi Ishizuka, Metabolism and biotransformation of organohalogen compounds in the liver microsomes of cats and dogs, SETAC North America 36th Annual Meeting, 1-5 November 2015

17. Yasuo Yamamoto, Kei Nomiyama, **Hazuki Mizukawa**, Mitsuyoshi Takiguchi, Mayumi Ishizuka, Tatsuya Kunisue, Shinsuke Tanabe, Contamination status of organohalogen compounds and their hydroxylated metabolites in pet cats: effects on thyroid hormones homeostasis, SETAC North America 36th Annual Meeting, 1-5 November 2015

18. Yoshinori Ikenaka, Mayu Kakehi, Shouta Nakayama, **Hazuki Mizukawa**, Mayumi Ishizuka, Phase II xenobiotic metabolism in carnivora -UGT activity and genomestructure in Pinniped species- 7th SETAC Africa Conference, 5-8 October 2015

〔その他〕

ホームページ

北海道大学大学院獣医学研究科毒性学教室

<http://tox.vetmed.hokudai.ac.jp/>

フェイスブック

北海道大学大学院獣医学研究科毒性学教室

<https://www.facebook.com/tox.vetmed.hokudai>

アウトリーチ活動

PCR 法を用いた ALDH 遺伝子多型の実

験実習、平成 28 年度スーパーサイエンスハイスクール実習、2017 年 1 月 19 日、20 日、釧路湖陵高校、高校生向け

獣医さんを体験してみよう！～ 外科縫合体験～ 「楽しくサイエンス！～色々な科学を知ろう～」 2016 年 7 月 17 日、北海道大学・学术交流会館、中高学生向け

PCR 法を用いた ALDH 遺伝子多型の実験実習、平成 27 年度スーパーサイエンスハイスクール実習、2016 年 1 月 21 日、22 日、釧路湖陵高校、高校生向け

北大獣医でお勉強！2015 年度「理系応援キャラバン隊」 2015 年 12 月 19 日、北大学術交流会館、一般向け

ペット動物における PCB 汚染実態と代謝能解析、第 5 回 PCB 講演会、2015 年 12 月 12 日、北大獣医講堂、一般向け

報道関連情報

水川 葉月、Fish-flavored cat food could contribute to feline hyperthyroidism、ACS News Service Weekly PressPac (アメリカ) 2016 年 1 月 6 日

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

水川 葉月 (MIZUKAWA Hazuki)

北海道大学・大学院獣医学研究科・環境獣医学講座・助教

研究者番号：60612661

### (2)研究協力者

石塚 真由美 (ISHIZUKA Mayumi)

北海道大学・大学院獣医学研究科・毒性学教室・教授

研究者番号：50332474

池中 良徳 (IKENAKA Yoshinori)

北海道大学・大学院獣医学研究科・毒性学教室・准教授

研究者番号：40543509

中山 翔太 (NAKAYAMA Shouta)

北海道大学・大学院獣医学研究科・毒性学教室・助教

研究者番号：90647629

滝口 満善 (TAKIGUCHI Mitsuyoshi)

北海道大学・大学院獣医学研究科・内科学教室・教授

研究者番号：70261336

野見山 桂 (NOMIYAMA Kei)

愛媛大学・沿岸環境科学研究センター

化学汚染・毒性解析部門・准教授

研究者番号：30512686