

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2007～2010

課題番号：19208028

研究課題名 (和文) 環境汚染と希少野生プレデターにおける化学発癌

研究課題名 (英文) Effects of environmental pollutants on cancer in wildlife

研究代表者

藤田 正一 (Fujita Shoichi)

北海道大学 名誉教授

研究者番号：10143314

研究代表者の専門分野：薬物代謝学、毒性学

科研費の分科・細目：境界農学・環境農学

キーワード：環境汚染、野生動物、プレデター、化学発癌、シトクロム P450

1. 研究計画の概要

野生動物の場合、各々の動物種で実験動物とは異なる外来化学物質の代謝的活性化 (毒性化) 経路を持っており、実験動物のみの研究結果からそのリスクを外挿することは難しい。化学物質による生態系の破壊は、最も検知しにくく、しかも不可逆的な場合が多い。化学物質による「発癌」という状況は、これまでの予備的な調査からも、野生動物の間で、少しずつであるが、確実に進行していることは明らかである。化学発癌が生態系に与える影響については情報が無いが、その実態調査は獣医学領域における急務である。そこで、本研究では、ヒトが生産・放出する化学物質の希少大型野生動物への化学発癌リスクを初めて評価し、生物保全のための研究を推進する。

2. 研究の進捗状況

変異原物質や癌原物質を代謝的に活性化するシトクロム P450 (CYP) 1A1、及びその転写調節因子アрилヒドロカーボン受容体の種差を中心に、広範囲の動物種について下記の通り明らかにした。

(1) 変異原物質や癌原物質の代謝的活性化には CYP1A1 の関与が大きいことが知られている。そこで、大型草食類における環境化学物質の代謝的活性可能について、その種差を明らかにした。実験動物と異なり、有蹄類では CYP1A1 依存の代謝活性が大きいこと、しかし活性化された化学物質を抱合し、体外への排泄を促進する第二相抱合酵素 (グルクロン酸抱合酵素、グルタチオン抱合酵素) の活性が比較的高く、化学発癌に対する生体

防御能をあげていることが予測された。

(2) 希少動物を含む様々な動物種 (食肉目、奇蹄目、鯨偶蹄目、齧歯目、霊長目、長鼻目) から CYP1A1 をクローニングし、その分子進化と淘汰圧の関係について明らかにした。

(3) 鳥類におけるアрилヒドロカーボン受容体の性状の種差について調べた。特に鳥類の中でもトッププレデターに位置するハヤブサなど猛禽類について、アрилヒドロカーボンと変異原物質との親和性について明らかにした。

(4) 野生げっ歯類をモデルとした環境汚染物質の調査とその影響について解析した。野生げっ歯類に関しては現在も採集および解析を継続しているが、日本各地から野生のドブネズミおよびクマネズミを採集し、蓄積する環境汚染物質の分析と発がんマーカー、化学物質の代謝解毒酵素の発現についてマイクロアレイ解析を行っている。重度汚染地区では活性酸素種や重金属曝露のバイオマーカーの上昇が認められ、野生動物において「環境化学物質の影響があることが明らかとなった。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

野生の大型哺乳類 (偶蹄目を中心に) に蓄積する化学物質と CYP1A1 の発現との関係について調べることができた。また、様々な動物種から化学発癌リスクの重要な決定因子である CYP1A1 の性状同定を行うことができていた。また、課題の一つであった野生げっ

歯類の全国規模の採集と汚染の解析、バイオマーカーの分析も順調に進んでおり、最終年度にはその結果をまとめることができると考えている。

4. 今後の研究の推進方策

哺乳類に関しては概ね順調に進んでいることから、今後は、鳥類に関して野生個体の解析を進める予定である。また、野生げっ歯類の解析については、引き続き継続する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

- ① Takiguchi M, Darwish WS, Ikenaka Y, Ohno M, Ishizuka M. Metabolic activation of heterocyclic amines and expression of CYP1A1 in the tongue. *Toxicol. Sci.* (in press) 査読あり
- ② Darwish WS, Ikenaka Y, Eldaly EA, Ohno M, Sakamoto KQ, Fujita S, Ishizuka M. Cytochrome P450 1A dependent activities in deer, cattle, and horses. *J Vet Med Sci.* (in press) 査読あり
- ③ Nakayama SMM, Tanaka-Ueno T, Sakamoto QK, Fujita S, Ishizuka M. Molecular cloning of novel cytochrome P450 1A genes from nine Japanese amphibian species. *J Vet Med Sci.* 2009. 71(10):1407-11. 査読あり
- ④ Sakamoto QK, Sato K, Naito Y, Habara Y, Ishizuka M, Fujita S. Morphological features and blood parameters of Weddell seal (*Leptonychotes weddellii*) mother and pup during breeding season. *J Vet Med Sci.* 2009. 71(3):341-4. 査読あり
- ⑤ Refat NA, Ibrahim ZS, Moustafa GG, Sakamoto KQ, Ishizuka M, Fujita S. The induction of cytochrome P450 1A1 by sudan dyes. *J Biochem Mol Toxicol.* 2008. 22(2):77-84. 査読あり

[学会発表] (計 37 件)

- ① 藤澤希望、山本秀明、川合佑典、坂本健太郎、藤田正一、石塚真由美. Arylhydrocarbon receptor (AhR) の分子生物学的解析によるハヤブサの環境汚染物質の感受性評価. 第 147 回日本獣医学会学術集会 (平成 21 年 4 月 4 日、栃木県総合文化センター、栃木県自治会館、栃木県)

- ② Characterization of Cytochrome P450 CYP1A in Ungulates. Wageh Sobhy, Mayumi Ishizuka, Kentaro Q Sakamoto and Shoichi Fujita. The First Egypt-Japan International Symposium on Science and Technology (平成 20 年 6 月 8 日、早稲田大学、東京都)
- ③ Mutagenic activation and detoxification of Benzo[a]pyrene by liver of meat producing animals. Wageh Sobhy, Mayumi Ishizuka, Kentaro Q Sakamoto and Shoichi Fujita. 第 146 回日本獣医学会学術集会 (平成 20 年 9 月 24 日、ワールドコンベンション・センター、宮崎県)
- ④ Role of phase II metabolizing enzymes in decreasing the mutagenic activity of Ungulates microsomes. Wageh Sobhy, Mayumi Ishizuka, Kentaro Q Sakamoto and Shoichi Fujita. 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (平成 20 年 6 月 27 日、国立オリンピック記念青少年総合センター、東京都)
- ⑤ Environmental impact of persistent toxic substances on wildlife. Fujita S, Sakamoto K, Ishizuka M. 13th International Symposium on Toxicity Assessment (平成 19 年 8 月 21 日、富山県民会館、富山県)

[図書] (計 2 件)

藤田正一、他: P450 の分子生物学 第 2 版、分担執筆 (魚類の P450 酵素系)、pp195-208 (総 297 ページ)、講談社サイエンティフィク (2009 年発行)