

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21810001

研究課題名（和文）

環境化学物質が引き起こす野生動物への免疫抑制と集団感染症へのリスク評価

研究課題名（英文）

Infection risk to wildlife populations and immune suppression induced by environmental chemicals

研究代表者

池中 良徳（IKENAKA YOSHINORI）

北海道大学・（連合）大学院獣医学研究科・講師

研究者番号：40543509

研究成果の概要（和文）：当該研究では、「化学物質を起因とする野生動物の病態」の中で、特に「免疫抑制」に焦点をあて、その現状をフィールドレベルで調査・研究を行った。調査地域であるザンビア共和国では、鉱業活動の影響により、家畜であるウシやげっ歯類において、炎症性サイトカインや酸化ストレスマーカーの変動が明らかになり、重金属への曝露が免疫応答に影響を与えている可能性が示唆された。これら得られた免疫かく乱の結果と土壤中重金属濃度の GIS の結果を併せて解析した結果、土壤の汚染分布と生物中蓄積濃度や MT 発現量との間に相関は見られず、摂餌などのその他の要因の影響が強いことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We investigated about “disease for wildlife caused by environmental chemicals”, in particular “immunosuppression” focusing on at the field level. We did our investigation in Republic of Zambia the major industry of the country is mining activity. From our results, we found that due to mining activity, the inflammatory cytokines levels and oxidative stress marker levels in domestic cattle and wild rodents were consider affected by heavy metals exposure. Furthermore, we analyze the correlation between GIS heavy metal concentration data and immune disruption. The results indicated that we couldn't found any correlations among immune disruption, heavy metal concentration in soil, and MT expression levels. Our results suggested that other strong factors such as feeding habitat, infection are affected to the correlation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,110,000	333,000	1,443,000
2010 年度	1,010,000	303,000	1,313,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,120,000	636,000	2,756,000

研究分野：環境影響評価、環境毒性学

科研費の分科・細目：環境学、環境影響評価・環境政策・生態系影響評価

キーワード：免疫かく乱、環境汚染バイオマーカー、重金属、アフリカ、飼育動物、GIS

1. 研究開始当初の背景

環境化学物質は、日常的な曝露レベルであっても、長期曝露により、ヒトや野生動物に

様々な病態を引き起こす。化学物質曝露が原因と考えられる感染症の疾患率の増加は、1980 年代後半から海棲哺乳類を中心に報告

されている(Hall et al. EHP 2006, Fisk et al. Sci Total Environ 2005 他)。感染症の疾患原因の一つとして、免疫抑制が挙げられる。実験動物を用いた数々の試験により、環境汚染物質が免疫を抑制・亢進することが最近の研究により明らかになってきた。また、免疫応答の主体であるリンパ球系細胞は、化学物質代謝に関与する Cytochrome P450 や Metallothionein の量や誘導能が著しく低いなど、結果として、細胞の自己防御能が低いことも明らかにされ、環境汚染物質による恒常的な曝露が感染症疾患率を上昇させることを裏付けている(Guengerich and Mason. Mol Pharm 1979, Mayot and Palmiter. JBC 1981)。一方、これら実験動物を用いた曝露試験の結果は、化学物質の免疫抑制機序を解明する上で有効であるが、主にフィールドで行われている、個体数ベースの疫学調査による影響評価に直接回帰することは現状困難である。例えば、ロシアのバイカルアザラシやタンザニアのライオンで観察された犬ジステンパーウイルスによる数千頭単位に及ぶ多量死、タスマニアデビルで現在でも拡大している DFTD による絶滅の危機は、化学物質曝露による免疫抑制が原因の一つと考えられているが、未だその因果関係は明らかでない。これは、広範囲の野生動物、特に高次生物を対象にしたフィールドレベルの調査・研究が世界的にも極めて限られており、その実態についてはほとんど把握されていないためである。

2. 研究の目的

そこで、本研究では「化学物質を起因とする野生動物の病態」の中で、集団感染による多量死に関与している「免疫抑制」に焦点をあて、その現状をフィールドレベルで調査・研究することを目的とする。

3. 研究の方法

アフリカ大陸は、世界有数の鳥類・哺乳類の多様性に富む地域であるが、近年の乱開発から新たな環境汚染の発生源になる可能性が懸念されている。我々の調査地域の一つであるザンビアでは、カバやキリン、インパラなどの大型野生動物がしばしば集団で死亡しているのをザンビア野生動物保護局(ZAWA)やJICAが報告している。これらの集団死の多くは、病理解剖の知見から感染症が直接の死因であると考えられているが、環境汚染物質による恒常的な曝露が免疫抑制の引き金となり、間接的に影響を及ぼしている可能性がある。そこで、申請者はフィールドレベルで環境汚染物

質と免疫抑制の因果関係を明らかにすると共に、世界規模で観察されている野生動物の感染症における疾患率の増加の原因を明らかにする。そこで、本研究では、希少な野生動物を中心に、ウシなどの飼育動物や野生ラットにも注目し、血液や各種臓器の採集を行う。蓄積する汚染物質濃度の化学分析、環境汚染バイオマーカーである Cytochrome P450 (CYP)やMetallothionein (MT)の発現量の測定と共に、インターフェロン γ などのサイトカインの定量を行い、感染症疾患率の増加に関与する免疫抑制の影響を明らかにする。また、得られたデータを基に、環境汚染物質の免疫系への影響の種差・地域差の解明およびインフォマティクスを構築するための基礎データベースの作成を行う。得られたデータベースを用い、①環境汚染や感染症に対して、高リスク野生動物種の同定と、②GISと多変量解析を用いたケミカルハザード地域の予測とその保全に向けたインフォマティクスの構築を行う。

4. 研究成果

(1)：飼育動物であるウシに対する重金属類の影響評価

調査対象地であるザンビア共和国において、野生動物および家畜であるウシを採材し、環境汚染物質の定量分析を行うと共に、環境汚染バイオマーカーである Metallothionein (MT) 及び免疫抑制因子の一つであるサイトカインの発現量解析を行った。まず、家畜であるウシに注目し、そのスクリーニングを行った結果、鉱業活動が盛んな Kabwe では、他の地域に比べ、血中の鉛(Pb)濃度が有意に高いことが明らかになった(図1)。

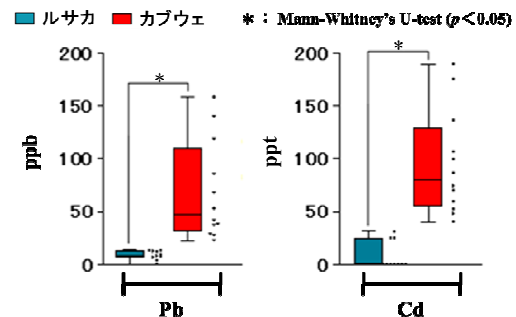


図1: ウシ血液中の重金属濃度の比較

更に、バイオマーカーである MT や酸化ストレスマーカーである iNOS の mRNA 発現量が有意に上昇していることが明らかになった (図 2)。

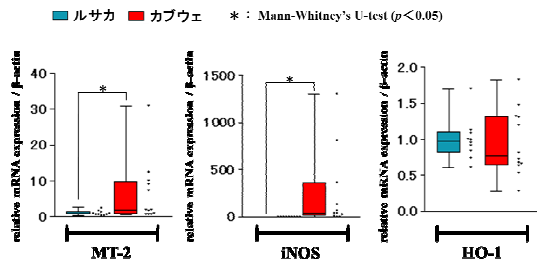


図 2 : ウシ白血球における MT-2, iNOS, HO-1 の mRNA 量の比較

また、サイトカイン発現量では、炎症性サイトカインである IL-1, IL-6, TNF- α の発現量がカブウェのウシで高く、細胞性免疫で働く IFN- γ の発現量はカブウェのウシで有位に低いことが明らかになった。

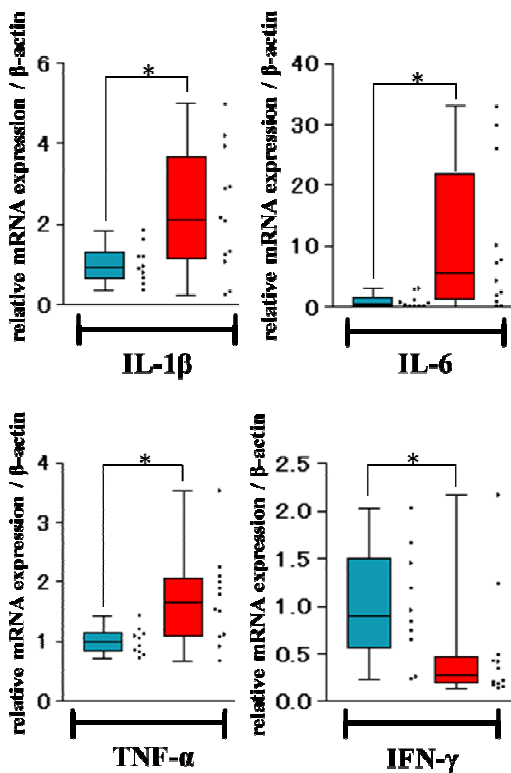


図 3 : ウシ白血球におけるサイトカイン mRNA 発現量

(2) : 野生ラットに対する重金属類の影響評価

次に、野生ラットに注目し、同様のスクリーニングを行った結果、Kabwe において、他

の地域に比べ有意に MT の mRNA 発現量が上昇していたと共に、腎臓中の Pb 濃度と体重に負の相関が観察された。すなわち、Kabwe では Pb を始めとする重金属類が、実際に生体レベルで炎症や体重増加抑制といった毒性影響を与えていることを示唆していた。

(3) : GIS による解析と野生動物に対する影響評価

これら得られた免疫かく乱の結果と土壤中重金属濃度の GIS 解析の結果を併せて解析した結果、土壤の汚染分布と生物中蓄積濃度や MT 発現量との間に相関は見られず、摂餌などのその他の要因の影響が強いことが示唆された (図 4)。

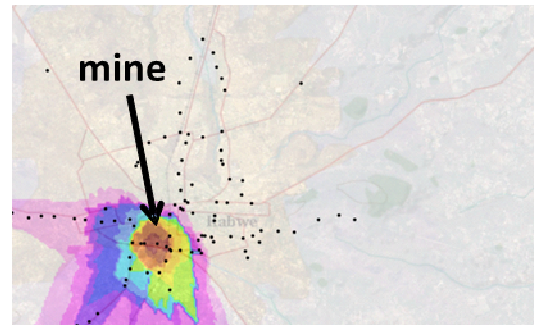


図 4 : GIS による Kabwe の鉛汚染の拡散

5. 主な発表論文等

(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 4 件)

- ① Nakayama MMS, Ikenaka Y, Muzandu K, Hamada K, Choongo K, Oroszlany B, Teraoka H, Mizuno N, Ishizuka M. Heavy metal contamination in roadside soil and wild rats around a Pb-Zn mine in Kabwe, Zambia. Environmental Pollution (査読有) 2011, 159, 175-181
- ② Ikenaka Y, Nakayama SMM, Muzandu K, Choongo K, Teraoka H, Mizuno N, Ishizuka M. Heavy metal contamination of soil and sediment in Zambia. African Journal of Environmental Science and Technology (査読有) 2010, 4, 729-739
- ③ Nakayama MMS, Ikenaka Y, Muzandu K, Choongo K, Oroszlany B, Teraoka H, Mizuno N, Ishizuka M. Heavy metal accumulation in lake sediments, fish (*Oreochromis niloticus* and *Serranochromis thumbergi*) and crayfish (*Cherax quadricarinatus*) in Lake Itezhi-tezhi and Lake Kariba, Zambia. Arch Environ Contam Toxicol. (査読有)

[学会発表] (計 10 件)

- ① Ikenaka Y, Muroya T, Nakayama S, Saentienchai A, Muzaundu K, Choongo K, John Y, Ishizuka M. The Environmental Pollution in Zambia: Current status of POPs and heavy metals pollution in wildlife and domestic animals in Zambia. 31st Annual Meeting in North America of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) (Oregon Convention Center, Portland, Oregon, USA, 7-11 November 2010)

- ② Ikenaka Y, Nakayama S, Hamada K, Muzandu K, Choongo K, Teraoka H, Ishizuka M. The Environmental Pollution in Zambia: Effects of heavy metals observed in wild rats inhabit in mining areas in Zambia. (2nd International Field Toxicology Symposium in Africa) (Zambia Lusaka, 9 September, 2010)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池中 良徳 (IKENAKA YOSHINORI)
北海道大学・(連合) 大学院獣医学研究科・
講師
研究者番号 : 40543509

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし