

小笠原諸島における殺鼠剤散布が 野生動物に及ぼす影響の解明

研究代表者

中山翔太（北海道大学大学院獣医学研究院）

研究分担者

池中良徳（北海道大学大学院獣医学研究院）

川合佑典（帯広畜産大学獣医学研究部門）

重点課題

主：【重点課題⑫】

生物多様性の保全とそれに資する科学的知見の充実に向けた研究・技術開発

副：【重点課題③】

環境問題の解決に資する新たな技術シーズの発掘・活用

行政要請研究テーマ（行政ニーズ）

4-7) 生物多様性と地域の社会経済に配慮した自然保護地域の管理有効性評価と
計画・管理運営手法の開発

1. 背景～なぜ殺鼠剤を使用するのか？～

- ドブネズミやクマネズミなどの外来性小哺乳類は、感染症を媒介するほか、植物・動物の食害により生態系も攪乱する
- 世界遺産に登録された小笠原諸島では、外来生物の駆除が勧告され、殺鼠剤散布によりクマネズミの駆除が実施された
- 完全な撲滅には至っていないが、クマネズミの棲息数の激減により生態系の回復が図られている



小笠原自然情報センターだより 第14号 2016年10月発行

小笠原諸島世界自然遺産地 地域連絡会議 事務局

兄島での殺鼠剤空中散布が終了しました

小笠原諸島世界自然遺産の価値として重要な陸産貝類（カタツムリ）へのネズミ食害を防止するため、兄島を中心に、殺鼠剤（ネズミを駆除する薬）の空中散布を行いました。ここに実施結果をご報告するとともに、ご理解・ご協力をいただきました島民の皆様に、感謝を申し上げます。



殺鼠剤による野生動物の中毒死

nature

International weekly journal of science

Home | News & Comment | Research | Careers & Jobs | Current Issue | Archive | Audio & Video | For Authors

News & Comment > News > 2016 > February > Article

NATURE | NEWS

Killing rats is killing birds

Canada and the United States start to restrict the use of blood-thinning rat poison.

Richard A. Lovett

14 November 2012

LONG BEACH, CALIFORNIA

Rights & Permissions

Law-makers in Canada and the United States are making moves to restrict the use of rodent poisons based on blood thinners, as studies show that the toxins accumulate in birds of prey and other animals.

The chemicals in question are anticoagulant rodenticides (ARs), which work like the human blood-thinning drug warfarin. Warfarin is itself used as a rat poison, but is what environmental toxicologists call a first-generation AR, less lethal and less prone to resistance than the second-generation ARs.



B. Bevan/ardea.com

Owls that eat poisoned rats can be poisoned

nature

International weekly journal of science

nature news home | news archive | specials | opinion | features | news blog | nature

comments on this story

Published online 18 January 2011 | Nature | doi:10.1038/news.2011.24

News

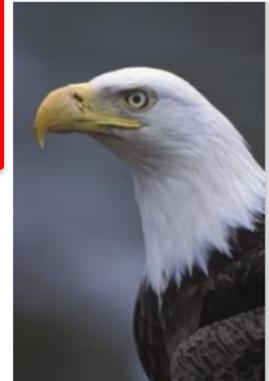
Where eagles die

Flaws in Alaskan island rat-eradication project laid bare.

Brendan Borrell

Misjudgements made two years ago during a rat-eradication programme on Alaska's aptly named Rat Island, which led to the death of more than 420 birds — including 46 bald eagles — have now been detailed.

A report by the Ornithological Council — an association of ornithology organizations in the Americas — documents flaws in the eradication programme carried out by the US Fish and Wildlife Service (FWS) and two conservation groups on the remote Aleutian island, which lies within the Alaska Maritime National Wildlife Refuge. The key finding is that Island Conservation, the group based in Santa Cruz, California, that led the operation, applied poison in excess of that recommended by an advisory panel and probably above the legal limit approved by the US Environmental Protection Agency (EPA).



A rodent-control programme on remote Rat Island in the Aleutian archipelago killed 46 bald eagles and hundreds of other birds.

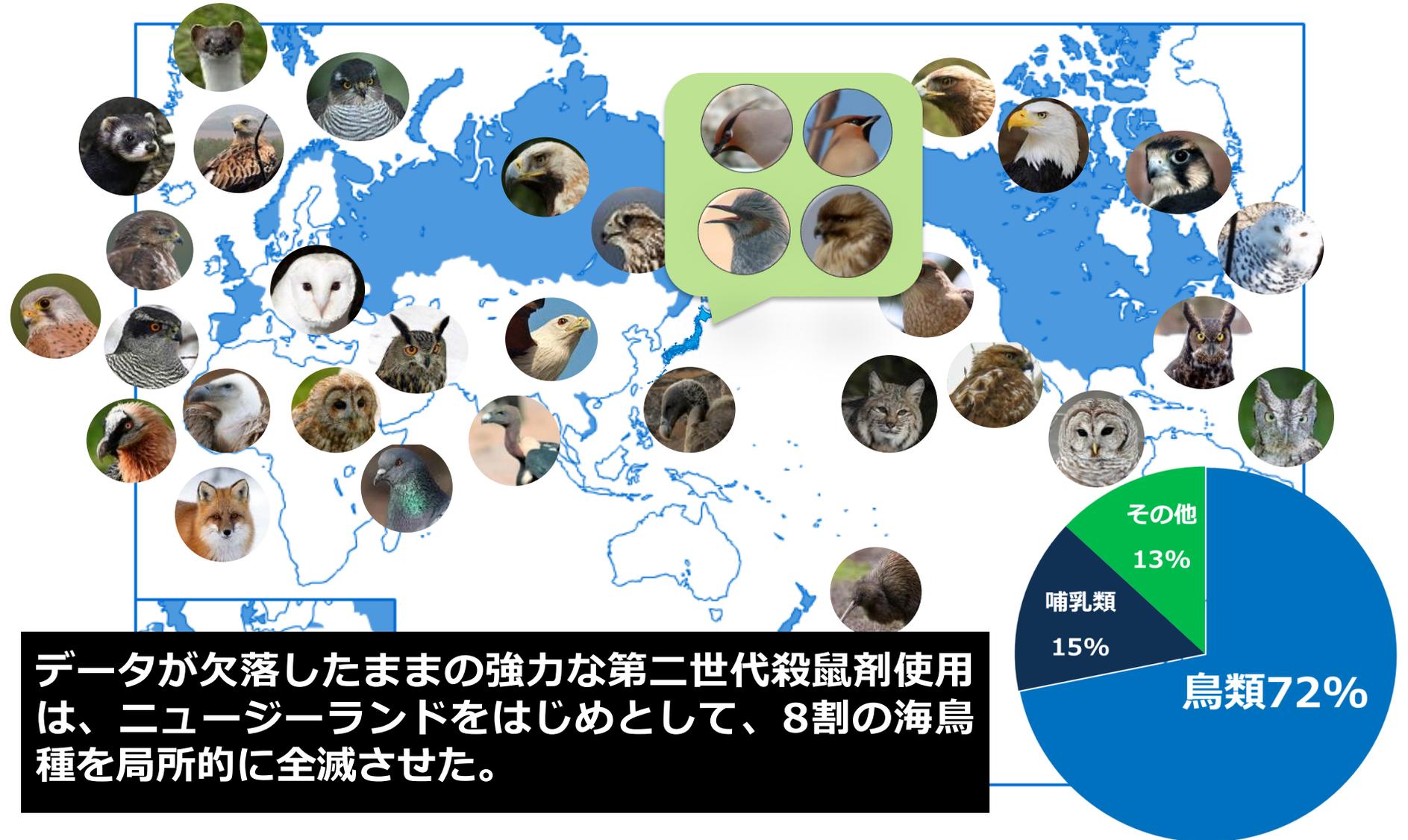
Suzi Eszterhas / naturepl.com

"Rat Island was a huge and complicated project," says Steve [?], [?].

殺鼠剤による非対象生物の被害が問題視されている。

Japanese

抗血液凝固系の殺鼠剤による野生動物の暴露が報告されている国(1981年～現在)



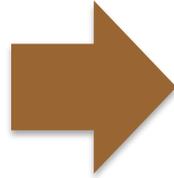
殺鼠剤の暴露経路

小型哺乳類

鳥類



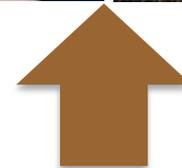
死体の
捕食



駆除



殺鼠剤



直接的な誤食



殺鼠剤曝露後の生体応答・機能

ワルファリン
ダイファシノン



ビタミンKエポキシド
還元酵素(VKOR)



ビタミンK



血液凝固因子

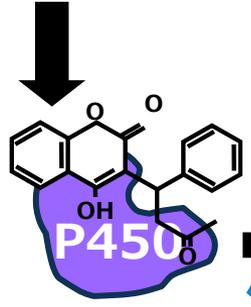


失血死

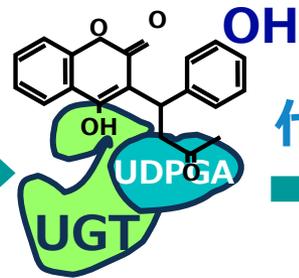
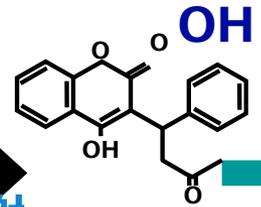
① 殺鼠剤の標的分子
が阻害される



ワルファリン
ダイファシノン

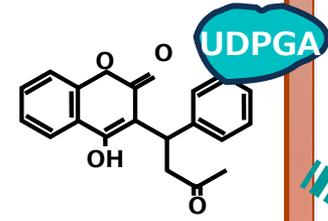


シトクロムP450 (CYP)
による水酸化 (水溶性UP)

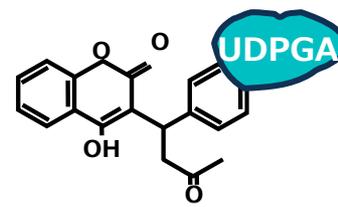


グルクロン酸抱合酵素 (UGT)
による抱合 (さらに水溶性UP)

代謝



② 体外へ
の排泄能



2. 研究開発目的

- ネズミの駆除は必須
(感染症媒介、食害などのコントロール)
- 殺鼠剤使用は最も効率的・経済的である
- 殺鼠剤感受性には動物種差がある
- 非対象生物にも被害が及ぶ可能性を否定できない

■ 世界遺産にも登録された小笠原諸島

■ ネズミ駆除の必要性

■ 非対象生物（アカガシラカラスバト、オガサワラノスリ、オガサワラオオコウモリ、アオウミガメなど）への影響が不明

→ 生体機能解析から感受性を予測する方法開発

3. 研究目標 4. 研究開発内容

全体目標	殺鼠剤のリスクが懸念されている小笠原諸島棲息のアカガシラカラスバト、オガサワラノスリ、オガサワラオオコウモリ、アオウミガメの4種を主な対象として殺鼠剤感受性の評価を行い、殺鼠剤の使用に関わる政策決定のためのデータを提供する。
サブテーマ1	殺鼠剤に対する解毒排泄能の動物種差の解明
サブテーマリーダー/ 所属機関	中山翔太/北海道大学
目標	新鮮肝の入手可能な生物種のマイクロソーム画分を用いて、第一世代および第二世代殺鼠剤の代謝経路を明らかにし、KmおよびVmaxなどのパラメーターを同定する。 In Vivoで猛禽類などに第一世代殺鼠剤(可能であれば低濃度の第二世代殺鼠剤)を投与し、半減期やAUC(血中濃度-時間曲線下面積)の測定を行い、血中動態の種差を明らかにする。
サブテーマ2	殺鼠剤標的分子の感受性の種差の解析
サブテーマリーダー/ 所属機関	川合佑典/帯広畜産大学
目標	VKOR活性試験および、ワルファリンなどの殺鼠剤による阻害試験から、殺鼠剤標的分子の感受性の種差を明らかにする。 サブテーマ1と共同で実施するIn Vivo投与試験より、殺鼠剤による血液凝固系への影響を明らかにする。

5-1. 成果概要

試料：新鮮肝臓の採集



アカガシラ
カラスバト
(N=14)

ドバト (カワラバト, N=8)

イソヒヨドリ (N=1)
メジロ (N=1)
クマネズミ (N=46)
クリハラリス (N=2)



オガサワラ
ノスリ
(N=2)

多種の猛禽類



アオウミガメ (N=13)



オガサワラ
オオコウモリ
(N=4)

クビワオオコウモリ
(N=1)
オリイオオコウモリ
(N=4), 複数種

試料採集
協力機関

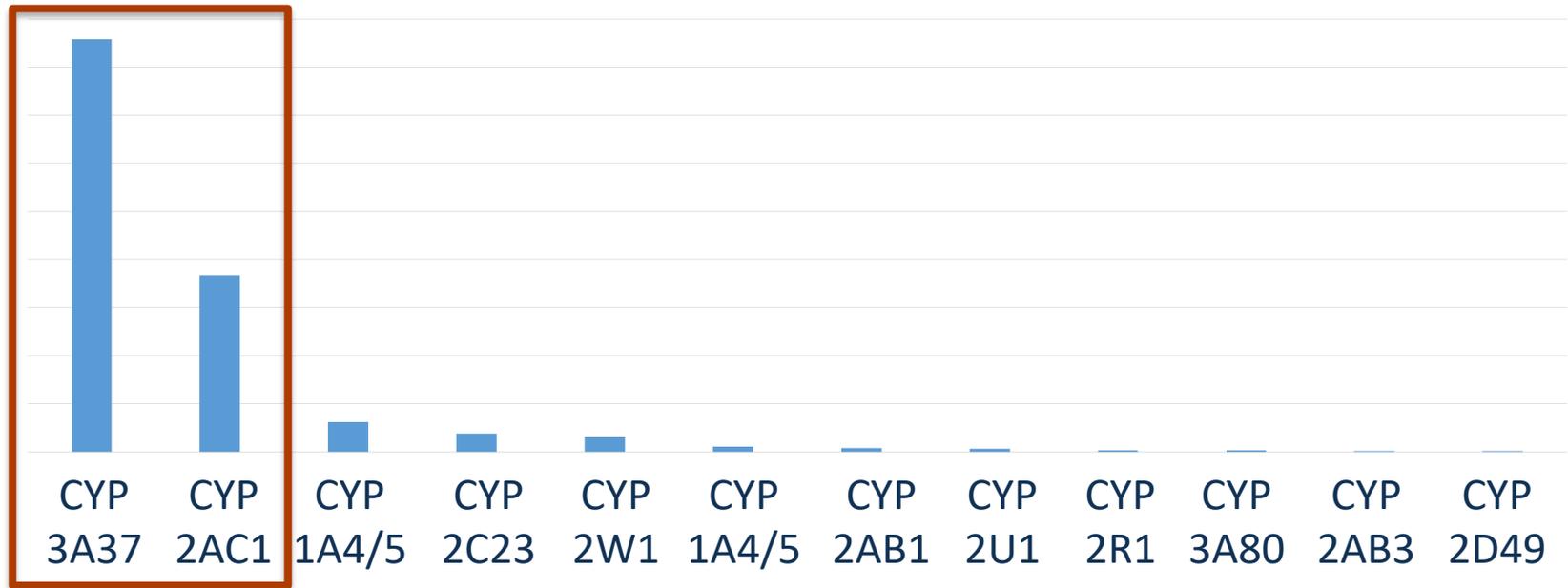
環境省小笠原自然保護官事務所、小笠原自然文化研究所、自然環境研究センター、エバーラスティング・ネイチャー、イカリ消毒、CIC、多摩動物公園、上野動物園、札幌市円山動物園、猛禽類医学研究所、民間動物病院（沖縄）、カセサート大学（タイ）

【出典：環境省ホームページ、日本の野鳥識別図鑑】

(<https://www.env.go.jp/nature/kisho/hogozoushoku/akagashirakarasubato.html>)

(<http://www.env.go.jp/nature/kisho/hogozoushoku/ogasawaraokomori.html>)(<https://zukan.com/jbirds/leaf75163>)

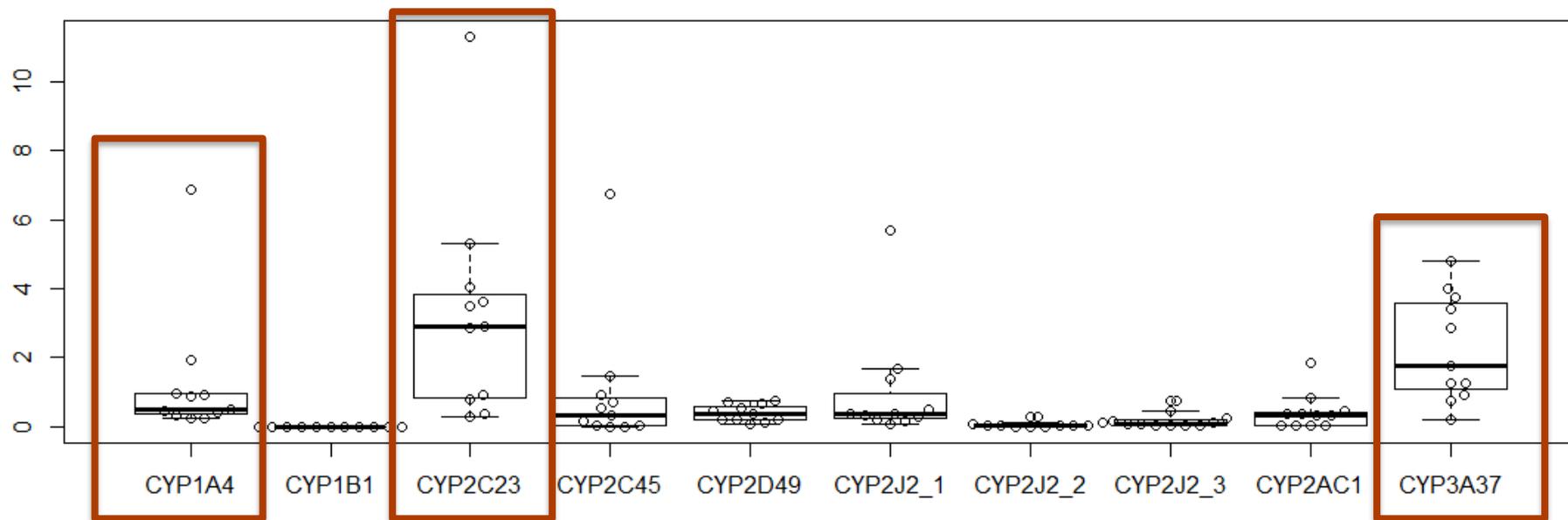
高機能シーケンス解析によるオガサワラノスリ肝臓でのCYP遺伝子の発現量



- オガサワラノスリの肝臓ではCYP3A37とCYP2AC1の発現量が高い
- **CYP3A37とCYP2AC1が殺鼠剤代謝で重要となる可能性を示唆**
- CYP発現パターンを近縁種と比較することで近縁種の実験結果から外挿が可能かどうか検証する

定量的PCR法によるアカガシラカラスバトの 遺伝子発現量プロファイル

アカガシラカラスバト肝臓でのP450発現パターン
(copies/GAPDH copies)



■ 殺鼠剤代謝に重要と予測されるP450遺伝子（CYP1A4, CYP2C23, CYP3A37など）の高発現を同定した

VKORの配列解析

・アカガシラカラスバトとドバトの比較

```
Red-headed_Wood-Pigeon_VKORC1L1 -----?SLF YRWRGRGFGLL GSIFGKDSAI NQNSNVFGLV FYILQMLL? GMTASAVAAL ILMTSSIVSV VGSLEYLAYIL
Rock-Pigeon_VKORC1L1 MLPPLYISLF YRWRGRGFGLL GSIFGKDSAI NQNSNVFGLV FYILQMLL-- GMTASAVAAL ILMTSSIVSV VGSLEYLAYIL
```

```
Red-headed_Wood-Pigeon_VKORC1L1 YFVLKEFCIV CVITYLLNFI LFIINYKRLV YLNEAWKRQL QPKQE*
Rock-Pigeon_VKORC1L1 YFVLKEFCIV CVITYLLNFI LFIINYKRLV YLNEAWKRQL QPKQE*
```

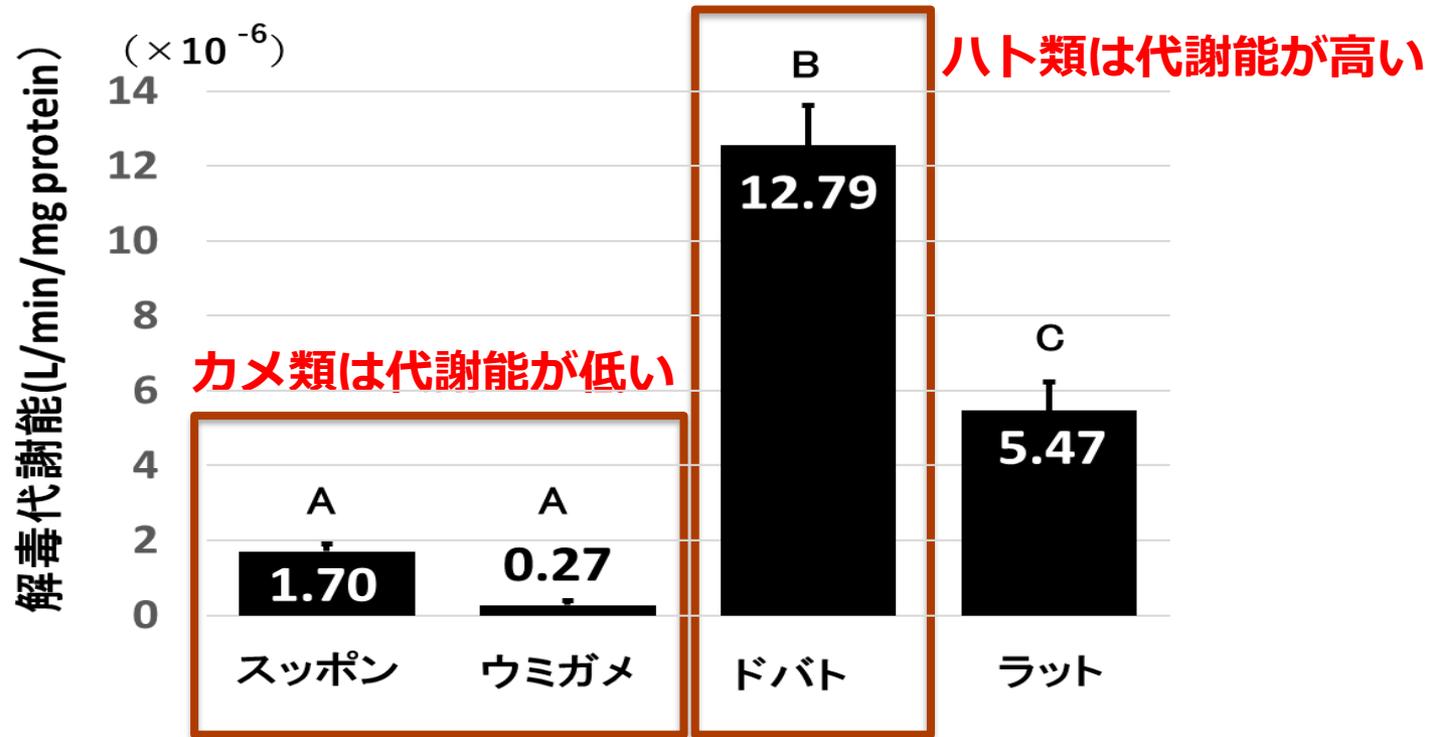
・複数種のコウモリの比較

```
1
humanVKORC1 MGSTWGS PGW VRLALCLTGL VLSLYALHVK AARARDRDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG RGFGLEHVL GQDSILNQSN SIFGCIFYTL QLLGCLRTR
ratVKORC1 MGTWRSR PGR LRLALCLAGL ALSLYALHVK AARARNEDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG RGFGLEHVL GADSIINQSN SIFGCMFYTL QLLGCLRGR
chickenVKORC1 -----MA ARAALCAVGL ALAGYALHVE RAHERDPTYR ASCDLGSPSV CTRVFASRWG RGLGLEAFV GRDSAINVFN SVIGIAFYSL QHCSAQCRAR
frogVKORC1 -MAVPGWERA VRLLLCGVGI ALSVYAHVE TSRERDANYT ALCDINPSIS CSKVFSSRWG RGFGLEQIL GRQSFLNQPN SVFGILFYGL QVLLGFSGSV
fuguVKORC1 -MAIPTWERK VRIFLCVFGL LLSVYALHVE LSRERNPDYR AMCDLGEVSV CSKVFSSRWG RGFGLVQYFV DKDSPLNQPN SVLGIIFYTL QMCLGLSLSR
RousettusVKORC1 MDAILCS PRW VRLALCLAGL VLSFYAQHVK EARARDQNYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEHVL GNPSIFNQSN SIFGCIFYTL QLLFGCLRGR
PteropusVKORC1 MGATWGS PGW VRLALCLAGL VLSLYAMHVK EARARDQNYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEQVL GNPSIFNQSN SIFGCIFYTL QLLFGCLRGR
JawaVKORC1 MGATWGS PGW VRLALCLAGL VLSLYAMHVK EARARDQNYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEQVL GNPSIFNQSN SIFGCIFYTL QLLFGCLRGR
MiniopterusVKORC1 MGLTWGS PGL VRLALCLAGL VLSLYALHVK AARARDQDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEQVL GRDSIFNQSN SIFGCIFYTL QLLGCLRGR
HipposiderosVKORC1 MGATWRS PGW VRLALCLAGL VLSLYALHVK AARARDQDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEHVL GRDSLQSN SIFGCIFYTV QLLGCLRGR
RhinolophusVKORC1 MGATWRG PGW ARLALCLAGL VLSLYAMHVK AARARDKDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEPVL GRDSVFNQSN SIFGCVFYTL QLLSCLRAR
DesmodusVKORC1 MGATWGS PGW ARLALCLTGL VLSLYALHVK AARARDQDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEQVL GPGSVFNQSN SVFGCIFYTL QLLGCLRGR
EptesicusVKORC1 MGTWRSR PGR VRLALCLSGL VLSLYALHVK AARARDQDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG RGFGLEPVL GADSVFNQSN SIFGCIFYTL QLLGCLRGR
MyotisVKORC1 MGATWGS PGW VRLALCLAGL VLSLYALHVK AARARDQDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEQVL GPGSVFNQSN SIFGCIFYSL QLLGCLRGR
M.davidiiVKORC1 MGTWGS PGW VRLALCLAGL VLSLYALHVK AARARDQDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEPVL GPGSVFNQSN SIFGCIFYTL QLLGCLRGR
M.brandtiiVKORC1 -----XPGW VRLALCLSGL VLSLYALHVK AARARDQDYR ALCDVGTAIS CSRVFSSRWG QGFGLEQVL GPGSVFNQSN SIFGCIFYSL QLLGCLRGR
```

```
101
humanVKORC1 WASVLMLLSS LVSLAGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVSLMWSLF RKVQEPQGKA KRH*----- -
ratVKORC1 WASILLISSL LVSVAGSLYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INAGLMWLSF QKVPEHKVKK P*----- -
chickenVKORC1 ASSAALLVTS VTSVLASLYL ALVLAFLHD LCLVCLSTYV VNAALLFLNW RRWRRCGQTA VRKRE*----- -
frogVKORC1 GAAAALLGTS LVSIAGSLYL AYILFYVLED FCIVCITYYA LNFCLLLNL KRLASLRAPP KKQKNRKKKN *
fuguVKORC1 KAALFLVFS WVSAGSLYL ASILAFVLD FCMVCVSTYL VNFVLLFTNL KRRRAIEGLK EKG*----- -
RousettusVKORC1 WASVLLVLS LVSLIGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMVLNV RDVQGPQDKV KGH*----- -
PteropusVKORC1 WASVLLVLS LVSLTGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMVLNV RDVQGPQDKV KGH*----- -
JawaVKORC1 WASVLLVLS LVSLTGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMVLNV RDVQGPQDKV KGH*----- -
MiniopterusVKORC1 WVSVLLVLS LVSLAGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMVLNV REVQGPQGV KGH*----- -
HipposiderosVKORC1 WASVLLVLS LVSLVGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMALS REVSGPQGV KGH*----- -
RhinolophusVKORC1 WASVLLVLS LVSLAGSVYL AWILFFVLYD FCFVCVITYYA INVGLMALS REVVRGPQSKV KGH*----- -
DesmodusVKORC1 WVSILLVLS LVSLAGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMALS WEVQGPQNKV KGH*----- -
EptesicusVKORC1 WVSILLVLS LVSLAGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMALS REAQRQPQGV KGH*----- -
MyotisVKORC1 WVSALLVLS LVSLVGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMALS RDIQRQPQGV KGH*----- -
M.davidiiVKORC1 WVSTLLVLS LVSLAGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMALS REVRRQPQGV KGH*----- -
M.brandtiiVKORC1 WVSALLVLS LVSLVGSVYL AWILFFVLYD FCIVCITYYA INVGLMALS RDVQRQPQGV KGH*----- -
```

- 対象種と近縁種における配列類似性が高い
- 近縁種のデータ外挿の有用性を示唆

ワルファリン代謝能の種間比較



(Tukey検定; $p < 0.05$)

- 代謝パラメータ値 (V_{max}/K_m) の種差を説明
- アカガシラカラスバトにおける代謝能が高く低感受性を示唆
- アオウミガメは肝臓内におけるワルファリン代謝能が低く、ワルファリン感受性が高いことが示唆

殺鼠剤標的酵素 (VKOR)の阻害

アカガシラカラスバト

- アカガシラカラスバトのIC₅₀値は22.7±4.5 μMを示し、SDラットのIC₅₀値0.26±0.19 μMの約85倍高い数値となった。
- 我々の先行研究のワルファリン抵抗性クマネズミのIC₅₀値5.3 μMよりも高値であった
- 殺鼠剤ワルファリンに曝露されてもVKORの活性を維持することが推測できる (**感受性は高くはない**)。

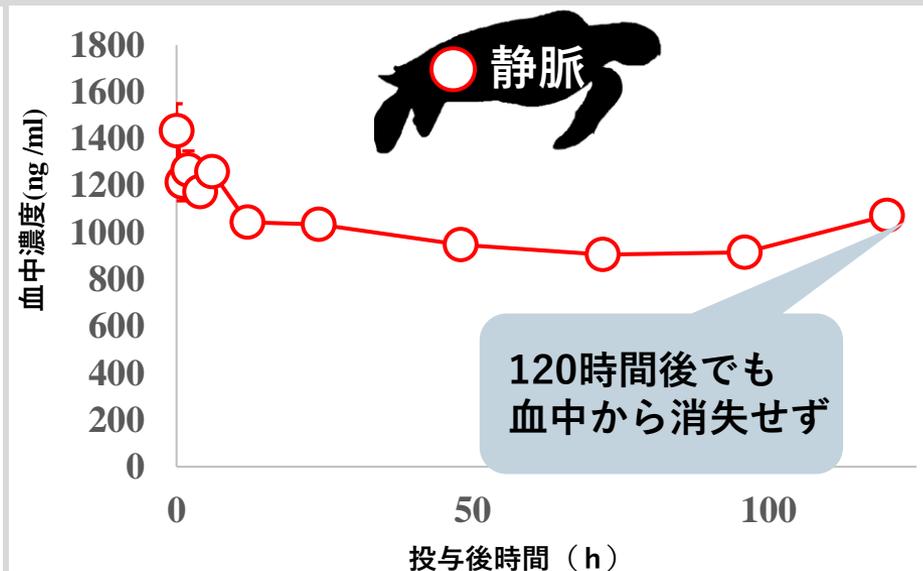
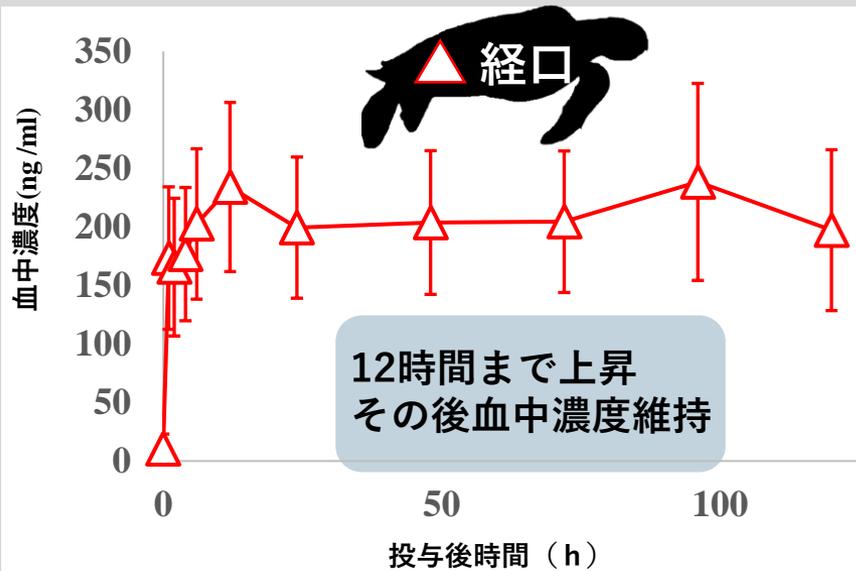
	SDラット (ド ブネズミ)	カワラバト	アカガシラ カラスバト	アメリカ チョウゲ ンボウ	ワルファリン(殺鼠剤) 抵抗性クマ ネズミ
ワルファリン非存在下の活性 pmol/min/nmol mg protein	5.9±0.5	15.4±4.2	11.4±11.6		
IC ₅₀ :50%活性濃度(μM)	0.26±0.19	3.2±1.8	22.7±4.5	177	5.3

殺鼠剤標的酵素 (VKOR)の阻害 アオウミガメ

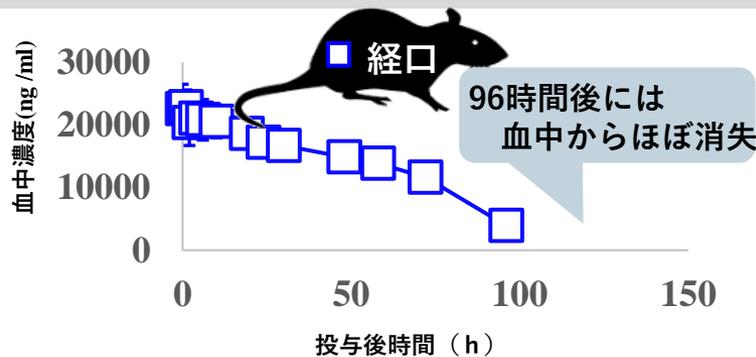
	IC50 (μM)
SDラット	0.26 \pm 0.19
アオウミガメ	0.15 \pm 0.05
ニホンスッポン	0.063 \pm 0.06
ミシシッピアカミミガメ	0.055 \pm 0.01

- ワルファリンによるVKOR活性は、アオウミガメではラットと同程度に阻害されやすい

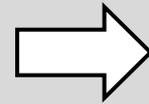
アオウミガメのワルファリン血中動態



参考：
ラット
4mg/kg

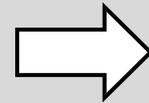


同用量を投与したラットより血中濃度が低い



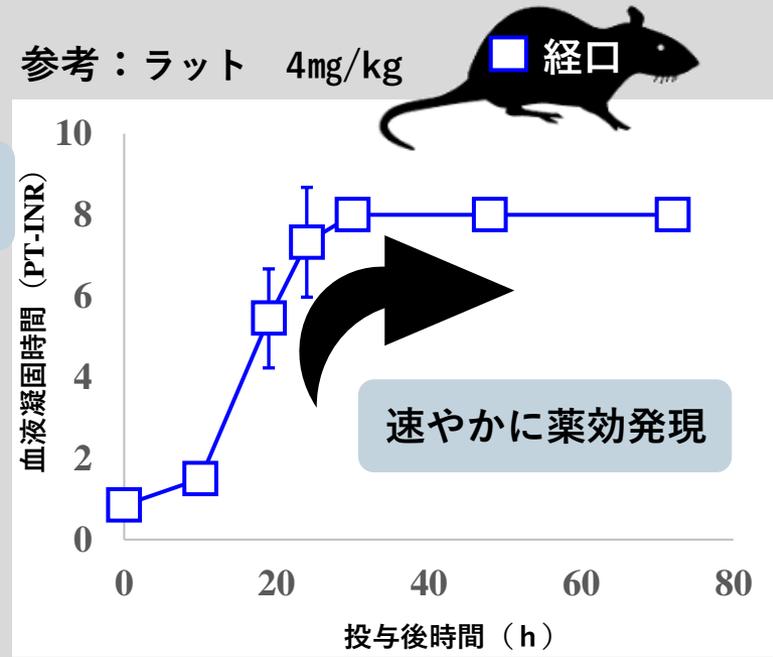
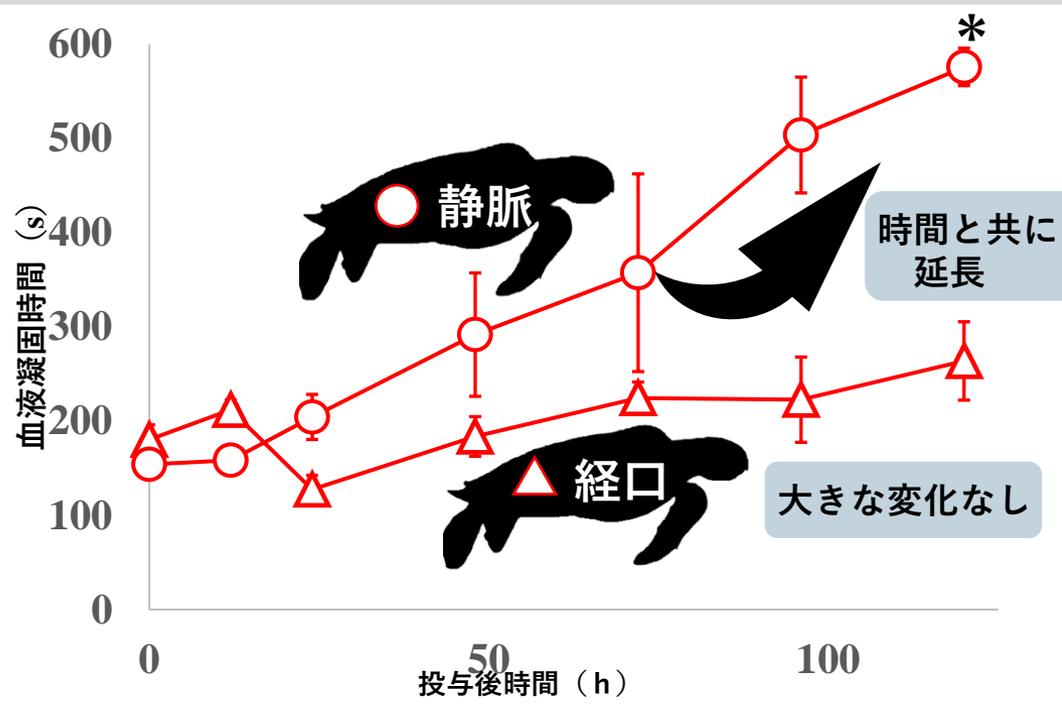
血液量の差？

経口・静脈投与両群ともに顕著なワルファリン濃度の減少なし

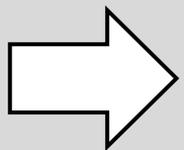


ワルファリンの解毒・排泄が遅い可能性

アオウミガメの血液凝固時間

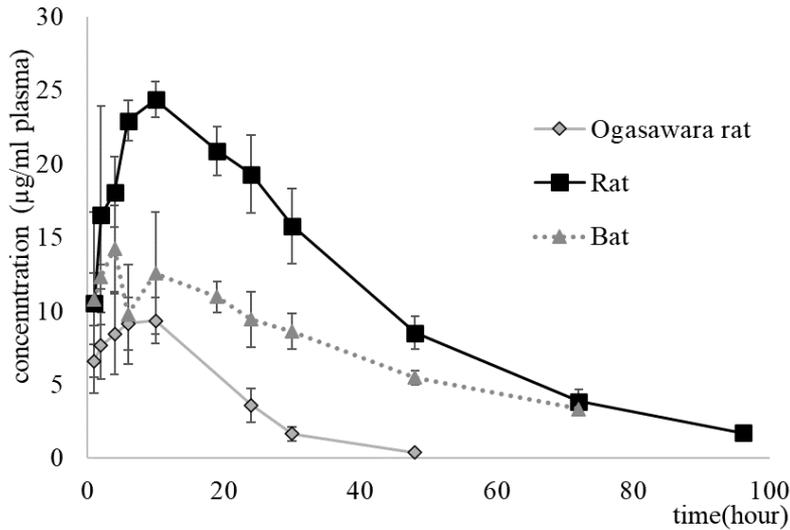


* 経口投与・静脈投与群間で有意差あり (Wilcoxon test p=0.05)

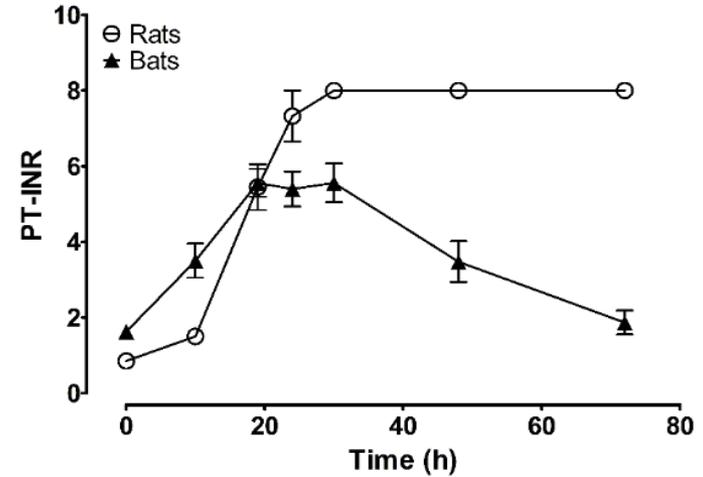


ウミガメではワルファリンの吸収と血中移行～薬効発現までに時間がかかる
血中に存在するワルファリンは、ウミガメでも血液毒性を発揮する

エジプシャンルーセットオオコウモリの ダイファシノン感受性



- コウモリは比較的早い排泄
- あまり吸収されない？



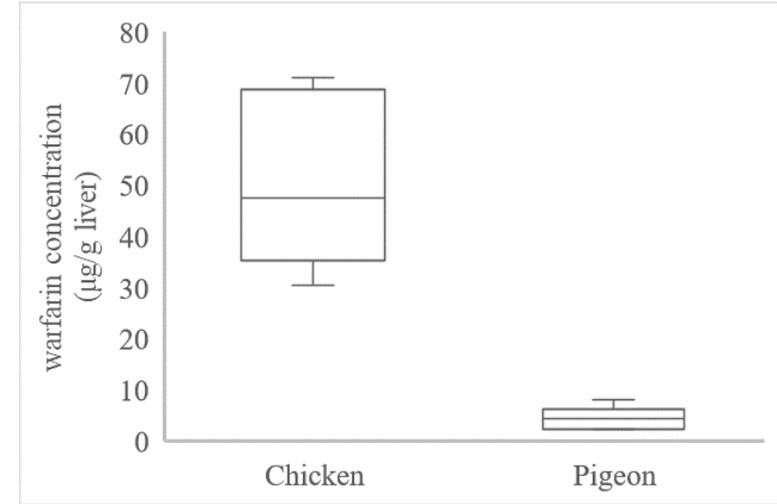
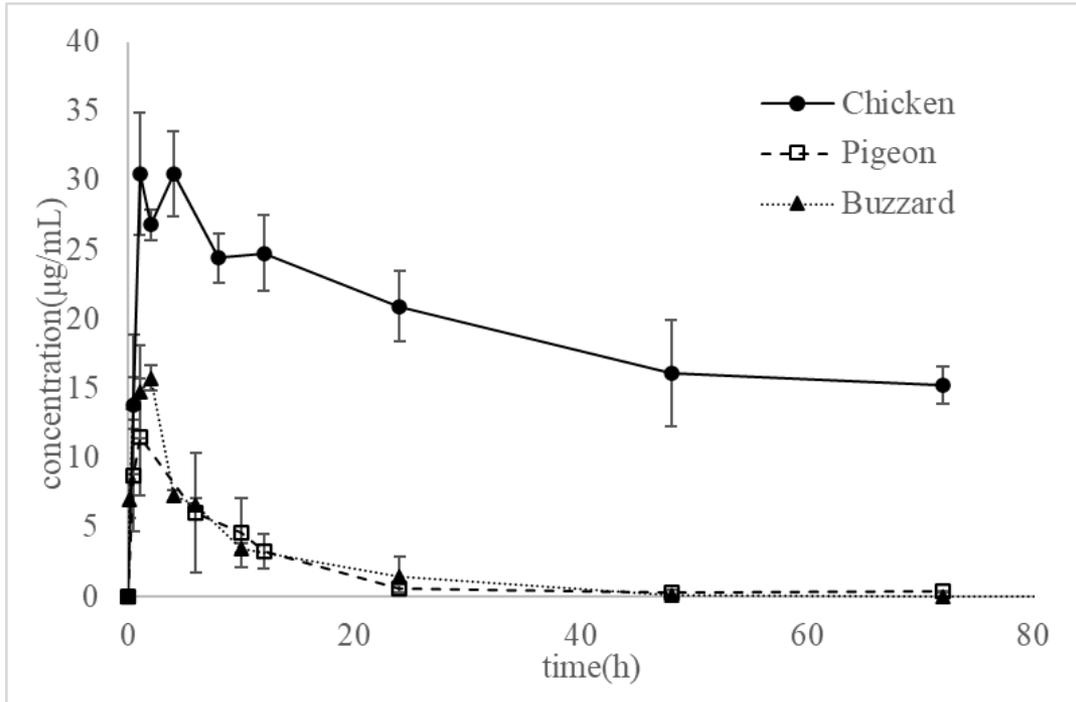
凝固時間はラットよりも回復が早い

ダイファシノン	SDラット	オオコウモリ
IC ₅₀ :50%活性濃度(µM)	0.66±0.06	0.39±0.30

VKOR阻害の程度はラットと同程度

- コウモリはラットより低い、あるいは同程度の感受性であると予想

ノスリおよびハトの ワルファリン血中動態、肝臓中残留濃度

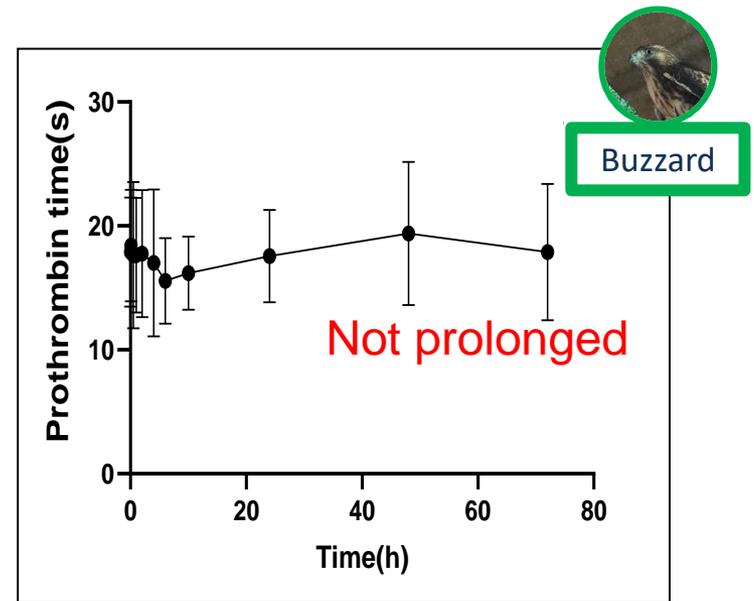
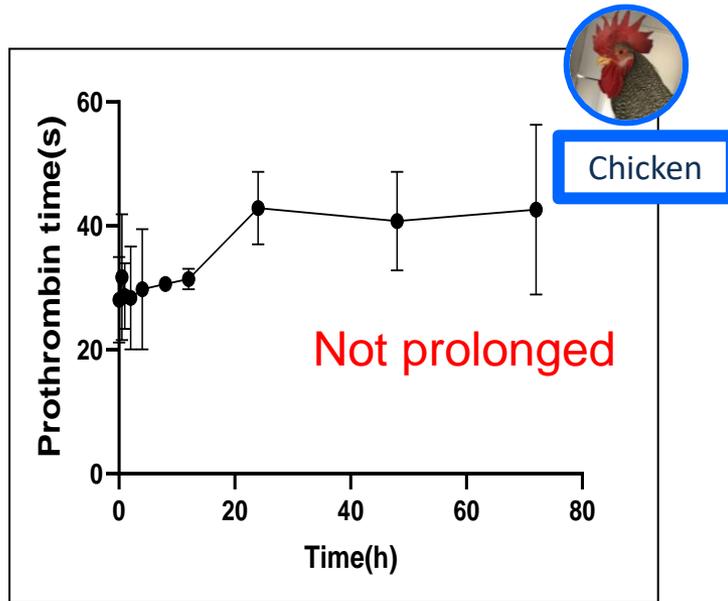


Species	N	AUC (µg*h/mL)	Cmax (ng/mL)	Thalf (h)	CL (mL/ h)
Chicken	5	1398.4±169.7	29.6±3.3	97.9±24.0	4.1±1.0
Pigeon	5	138.7±37.9	11.5±4.3	19.9±6.6 (*)	12.7±2.9
Buzzard	2	139.5±17.1	16.1±1.4	8.6±0.3	23.2±4.2

* ドバトは投与後2時間、4時間での採血を実施できていない。おそらく半減期は19.9hより短いと予想される

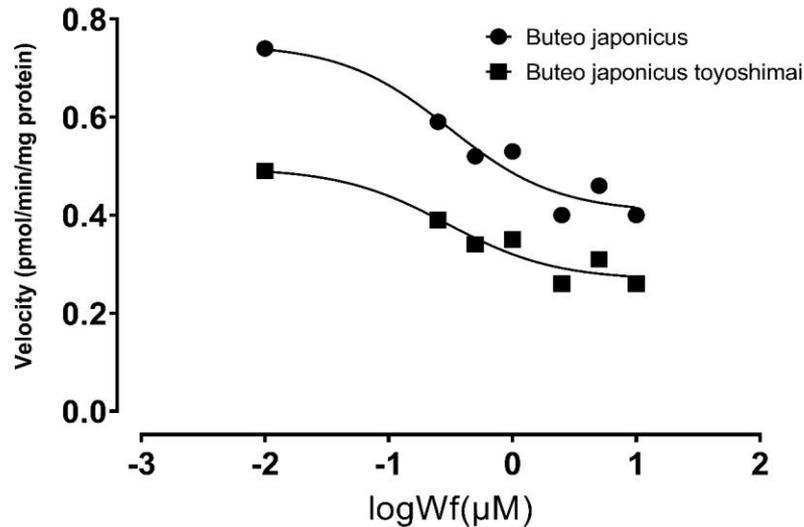
- ノスリの血中半減期は短い
- ノスリ肝臓中の残留濃度は解析できないが、ニワトリに比べて速やかに排泄され、ドバトと同程度だと予想される
- ドバトはIn Vitroの代謝活性試験と同傾向でハトの低感受性を示唆

血液凝固時間



- ノスリの血液凝固時間の延長は見られなかった
- 海外における猛禽類の中毒事例は曝露量が多いこと・第二世代殺鼠剤の曝露であることが原因と考えられる

ノスリ、オガサワラノスリのVKOR活性阻害



● ノスリ (*Buteo japonicus*)
■ オガサワラノスリ (*Buteo japonicus toyoshimai* Momiyama) 、各N = 1

- IC₅₀はおよそ0.30 μMで、ドブネズミ (*Rattus norvegicus*) の0.26 μMと同程度
- ノスリ類のVKOR活性 (V₀) はドブネズミやカワラバト・アカガシラカラスバトと比較して低い (0.49~0.74 pmol/min/mg protein) 点にも留意する必要がある
- 低IC₅₀、低VKOR活性は殺鼠剤に対する高感受性の可能性
- 一方、生理的なビタミンKサイクルでVKORに対する依存性が低い可能性もある
- **ラットと同程度のVKORの阻害のされやすさを考慮し、殺鼠剤曝露量・リスクを低減することは重要と考えられる**

ワルファリンの血中半減期の種差

Species	n	Half-life (h)	本事業での実施場所
Chicken	5	97.9±24.0	北海道大学
Pigeon	5	19.9±6.6	北海道大学
Buzzard	2	8.6±0.3	猛禽類医学研究所
Himalayan Buzzard	1	18.0	カセサート大学
Eastern Barn Owl	1	11.1	カセサート大学
Collared Scops owl	5	17.6±10.8	カセサート大学
Crested Serpent Eagle	2	30.4±8.6	カセサート大学
Changeable hawk eagle	2	25.3±7.0	カセサート大学
Black Kite	2	21.4±3.4	カセサート大学
Brahminy Kite	4	17.5±4.6	カセサート大学
Black-winged Kite	2	16.7±1.0	カセサート大学

Species	n	Half-life (h)	Reference
Chicken	3 (male)	27.4	Watanabe et al.
	3 (female)	34.0	Watanabe et al.
Rat	10	11.6	Yacobi et al.
	13	7.1	Sawada et al.
Human	10	42.0	O'Reilly et al.
	12	36.3	Vessell et al.
	10	34.0	Sawada et al.
Dog	4	18.4	Bachmann et al.
Monkey	4	10.9	Scott et al.
Opossum	8	11.9	Eason et al.
Cat	10	26.2	Smith et al.

- ノスリを含めて猛禽類の半減期はニワトリより短く、猛禽類間でも種差がある

曝露経路・リスク・評価

動物種	曝露経路	曝露確率	リスク
アカガシラカラスバト	ベイトステーションでの直接喫食（ビデオ撮影あり）	高い	低い
オガサワラノスリ	ネズミの捕食	高い	散布後に特に高いリスク
オガサワラオオコウモリ	スローパックから出た殺鼠剤の誤食？	低い？	低い？
アオウミガメ	海洋に流出したスローパックの誤食	未知	未知

動物種	代謝活性	VKOR阻害	In Vivo投与試験（近縁種含む）	感受性評価
アカガシラカラスバト	高い	阻害されにくい	ドバトの排泄早い	感受性は高くないと予想される
オガサワラノスリ	－（酵素状態により不可）	ラットと同程度に阻害	ノスリの排泄早い・凝固時間延長無し	感受性は高くないが、曝露リスクが高いためリスク種と言える
オガサワラオオコウモリ	－（データ取得中）	ラットと同程度に阻害	エジプトルーセットオオコウモリの排泄は比較的早い・凝固時間延長	感受性はラットより低いか同程度の可能性があり、曝露リスクの検討が必要
アオウミガメ	低い	ラットと同程度に阻害	アオウミガメの排泄遅い	感受性が高い可能性

【研究成果まとめ】

- アカガシラカラスバトの感受性は低い可能性
- オガサワラノスリの感受性は高いわけではないが、その食性から曝露リスクは非常に高いため特に殺鼠剤散布後に注意を要する
- オオコウモリの感受性はラットより低いか同程度と予想され、殺鼠剤散布後に喫食（誤食）を防ぐ施策を整備することが望ましい
- アオウミガメの感受性は高い可能性があり、特に殺鼠剤散布後に注意を要する

5-2.

環境政策に活用できる新たな知見・技術・提言 【殺鼠剤散布時の留意点についての提言】

- 本成果により、アオウミガメにおける殺鼠剤感受性は高い可能性が明らかになった
- 殺鼠剤を散布する際には、海洋への流出防止や流出したスローパックの回収を行うことが重要である
- これらの対策は環境省により実施されているが、今後も同様に実施していくことが望まれる
- オガサワラノスリおよびオオコウモリについては、死亡したラットの捕食や殺鼠剤の喫食（誤食）による中毒を防止するため、殺鼠剤散布時期や曝露リスク低減方法の検討が必要である。

5-2.

環境政策に活用できる新たな知見・技術・提言 【新鮮肝臓保存バンクの体制構築の提言】

- 新鮮肝臓を用いることで様々な野生動物種を対象とした殺鼠剤感受性の予測がある程度の精度で可能であることが明らかになった
- 小笠原諸島以外でも殺鼠剤による化学防除を実施している地域もあること、今後もそのような地域が増えることが予想される
- 地域固有種や絶滅危惧種の感受性予測のために、事故などで死亡した個体の新鮮肝臓を採取し、液体窒素の急速冷凍およびマイナス80℃での超低温保存する「新鮮肝臓保存バンク」の体制構築が望まれる

6. 研究成果の発表状況

査読付き国際誌 4 報が受理済み

1. Nakayama SMM, Morita A, Ikenaka Y, Mizukawa H, Ishizuka M. A review: Poisoning by anticoagulant rodenticides in non-target animals globally. *J. Vet. Med. Sci.* 2019. 81(2): 298–313. DOI: 10.1292/jvms.17-0717
2. Nakayama SMM, Morita A, Ikenaka Y, Kawai YK, Watanabe KP, Ishii C, Mizukawa H, Yohannes YB, Saito K, Watanabe Y, Ito M, Ohsawa N, Ishizuka M. Avian interspecific differences in VKOR activity and inhibition: insights from amino acid sequence and mRNA expression ratio of VKORC1 and VKORC1L1. *Comparative Biochemistry and Physiology* 228: 108635 (2020) DOI: 10.1016/j.cbpc.2019.108635
3. Kazuki Takeda, Ayuko Morita, Yoshinori Ikenaka, Shouta M.M.Nakayama, Mayumi Ishizuka. Comparison of two reducing agents dithiothreitol and tris(3-hydroxypropyl)phosphine for in vitro kinetic assay of vitamin K epoxide reductase. *Veterinary and Animal Science.* 9: 100095 (2020) DOI: 10.1016/j.vas.2020.100095
4. Yoshiya Yamamura, Kazuki Takeda, Yusuke K. Kawai, Yoshinori Ikenaka, Chiyo Kitayama, Satomi Kondo, Chiho Kezuka, Mari Taniguchi, Mayumi Ishizuka, Shouta M.M. Nakayama (Corresponding). Sensitivity of turtles to anticoagulant rodenticides: risk assessment for green sea turtles (*Chelonia mydas*) in the Ogasawara Islands and comparison of warfarin sensitivity among turtle species. *Aquatic Toxicology.* 233: 105792 (2021) DOI: 10.1016/j.aquatox.2021.105792

投稿・査読中の論文3報

5. Hepatic transcriptional profile of xenobiotic metabolizing enzyme genes in the red-headed wood pigeon (*Columba janthina nitens*)
(Kawai & Takeda et al.,)
6. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Anticoagulant Rodenticides With Egyptian Fruit Bats (*Pteropus pselaphon*) for the risk assessment of Bonin Flying Fox (*Pteropus pselaphon*)
(Takeda et al.,)
7. Evaluation of anticoagulant rodenticides susceptibility by *In Vivo* administration and *In Vitro* enzyme characterization among avian species focusing on raptors (Yasuhira & Khidkhan et al.,)

学会発表：計33演題

受賞6演題（国内3・国際3・全て学生）

1. 武田一貴、池中良徳、田中和之、中山翔太、谷川力、水川葉月、石塚真由美、スーパーラットは何が「スーパー」なのか？～東京の殺鼠剤抵抗性クマネズミにおける抵抗性獲得機序の探索～、第45回 日本毒性学会学術年会、2018年、大阪国際会議場、大阪市、大阪府（学生ポスター発表賞）
2. Kondo T, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Mizukawa H, Mitani Y, Nomiyama K, Tanabe S, Ishizuka M. Inter-species differences of phase II xenobiotics metabolism enzymes in carnivorans. The 6th Sapporo Summer Symposium for One Health (6th SaSSOH). 2018. Hokkaido University, Sapporo, Japan (Oral, Best Presentation Award)
3. Takeda K, Ikenaka Y, Tanikawa T, Tanaka K, Nakayama SMM, Mizukawa H, Ishizuka M, Novel Mechanism of Rodenticide (warfarin) Resistance of Wild Rats in Tokyo -Enhanced Pentose Phosphate Pathway Causes Rapid Metabolism of Warfarin -. 2018, Society of Toxicology 57th Annual Meeting and ToxExpo, USA (Comparative & Veterinary Specialty Section, Graduated Student Travel Award)
4. Takeda K, Ikenaka Y, Tanikawa T, Tanaka K, Nakayama SMM, Mizukawa H, Ishizuka M, Novel Mechanism of Rodenticide (warfarin) Resistance of Wild Rats in Tokyo -Enhanced Pentose Phosphate Pathway Causes Rapid Metabolism of Warfarin - 2018. Society of Toxicology 57th Annual Meeting and ToxExpo, USA (Molecular and Systems Biology SS Graduated Student Honorable Mention)
5. 山村快哉、武田一貴、中山翔太、川合佑典、森田鮎子、小松謙之、北山知代、近藤理美、池中良徳、石塚真由美、東京都小笠原諸島における殺鼠剤散布のアオウミガメへのリスク評価、第25回日本野生動物医学会大会（山口）、山口大学、山口県、2019年8月30日～9月1日（口頭発表賞、学生部門）
6. 真砂皓大、武田一貴、中山翔太、森田鮎子、池中良徳、石塚真由美、抗凝血系殺鼠剤が小笠原諸島在来固有種に与える影響の評価、第25回 日本環境毒性学会研究発表会、国立環境研究所、2019年9月25日～9月27日（奨励賞）

「国民との科学・技術対話」の実施

1. 一般公開 **科学技術セミナー**（北海道大学、札幌市円山動物園、2018年5月13日、札幌市円山動物園、約60名）
2. 一般公開 **第28回三省堂サイエンスカフェ** in札幌 CoSTEPシリーズ15（北海道大学CoSTEP、2018年5月29日、約30名）
3. 一般公開 **シンポジウム「小笠原諸島返還50周年記念講演会」**（環境省小笠原自然保護官事務所、林野庁小笠原諸島森林生態系保全センター、東京都小笠原支庁、小笠原村、2018年9月11日、小笠原世界遺産センター、約100名）
4. 北海道帯広市立**緑丘小学校**における**特別授業「科学体験実習」**（2018年10月25日、約120名）
5. 一般公開 **国際シンポジウム International CHEMICAL HAZARD Symposium 2019**（2019年3月20日、北海道大学、約150名）
6. **エコプロ2019**（2019年12月5日～7日、東京ビッグサイト、約16万人）
7. **WEBホームページおよびフェイスブック**に継続的な公開・発信（500～1000アクセス/月）



研究の水平・応用展開

- 南島クマネズミの抗凝血性剤感受性の分析 平成30年度南島外来種対策作業委託 東京都小笠原支庁委託業務（業務実施者 特定非営利活動法人 自然文化研究所）
- 小笠原諸島のクマネズミの島間移動に関する遺伝子解析研究
- 絶滅危惧種IAオガサワラカワラヒワの殺鼠剤感受性予測に関する解析
- 大分市高島でのクリハラリス防除に関わる抗凝血性剤感受性の分析（森林総研との共同）
- 殺鼠剤散布前後のオカヤドカリの体内殺鼠剤残留濃度測定のための液体窒素による急速冷凍への貢献
- 環境研究総合推進費（若手枠）「R3~R5年度：4RF-2102 野生動物への環境汚染物質の影響評価を実現する培養細胞を用いた新規評価技術の構築（サブテーマリーダー）」に発展

謝辞

- 環境省
- 環境再生保全機構
- 環境省小笠原自然保護官事務所
- 小笠原自然文化研究所
- 自然環境研究センター
- 猛禽類医学研究所
- エバーラスティング・ネイチャー
- 多摩動物公園
- 東京都恩賜上野動物園
- 札幌市円山動物園
- 神戸市立須磨海浜水族園
- 民間動物病院（沖縄）
- イカリ消毒株式会社
- 株式会社シー・アイ・シー
- タイ・カセサート大学
- Dr. Barnett Rattner (USGS)

ご支援・ご協力を誠にありがとうございました