

【課題番号】 5-1952

【研究課題名】 環境医薬品の魚類次世代生産への影響解析

【研究期間】 2019 年度～2021 年度

【研究代表者（所属機関）】 征矢野 清（長崎大学）

研究の全体概要

本研究では、我国の河川や湖沼から高い濃度で検出される医薬品由来の化学物質（環境医薬品）が水域環境への程度の負荷を与えているのかを知るために、魚類の繁殖（次世代生産）に焦点を当てて、環境医薬品の影響を明らかにする。この研究において影響評価の対象とする環境医薬品は、G タンパク連結型受容体標的薬（GPCR 標的薬）と抗うつ薬とし、影響を調べる対象魚はメダカとアユとする。本研究の特徴は、環境医薬品の影響を、個体としての活動に関する応答（個体応答）・生物体内の生理現象をささえる細胞活動に関する応答（細胞応答）・生命活動を制御する遺伝子の発現に関する応答（分子応答）の3つの視点から調べ、これら成果を有機的に結合させることによって、環境医薬品の Adverse Outcome Pathway (AOP)を構築する点にある。本研究における AOP は、我々が使用した医薬品が水域に流入したのち、その悪影響が分子から個体、さらに生態系まで連鎖してどのように起こるのかを示すことである。これにより医薬品の開発・利用・処理の適正化に向けた環境政策の基盤となる情報を提示する。また、魚類の次世代生産に及ぼすことが知られている化学物質である環境エストロゲン（環境中に存在する女性ホルモン様の作用を示す物質）との複合影響についても検討を行い、琵琶湖淀川水系をモデル水域としてそれらの実態解明を試みる。

本研究は以下の3つのサブテーマにより構成されている。

サブテーマ1：魚類の行動・繁殖に及ぼす環境医薬品の影響解析（長崎大）：①医薬品を魚類に暴露し、その個体の産卵行動を動画解析する。②産卵行動・配偶子形成・産卵への影響を生殖生理学的に解析する。

サブテーマ2：水域における環境医薬品の汚染実態の把握（京大）：①培養細胞試験によって医薬品に対する標的受容体の応答を明らかにする。特に、魚類受容体の人用医薬品に対する応答性を明確化する。②この細胞応答を活用し、琵琶湖淀川水系/下水処理場放流水の環境医薬品の濃度(当量値)を算出する。③原因物質特定のため、機器分析により標的医薬品の濃度を個別に定量する。

サブテーマ3：環境医薬品の標的となる魚類生体分子の同定と評価（東京理科大）：①既存の化学物質と異なる環境医薬品の存在実態把握や作用機構の解明に向け、魚類における医薬品応答遺伝子に関する分子基盤を整備する。②医薬品応答遺伝子と魚類の行動・繁殖への影響を関連付け、環境医薬品の AOP 構築の基盤を作る。

環境医薬品の魚類次世代生産に及ぼす影響解析

【環境医薬品は……】

- 水域にどの程度の活性を持って存在するのか？
- 魚類の繁殖行動・配偶子形成の阻害を通して次世代生産に影響するか？
- どのような生体分子を標的として影響を発現するのか？
- 環境エストロゲンとの複合影響による次世代生産阻害はあるのか？

- 環境医薬品の生物応答（分子・細胞・個体応答）の評価
- 琵琶湖をモデルとした実態調査・環境エストロゲンとの複合影響評価

本研究のゴール

- 1) 水域における環境医薬品のAdverse Outcome Pathway (AOP) の構築
- 2) 医薬品の「開発・使用・管理の適切化」の基盤となる科学的情報の発信

- ・研究対象医薬品：Gタンパク質連結型受容体（GPCR）標的薬 / 抗うつ薬
- ・研究対象魚類：メダカ（ミナミメダカ）・アユ

