

研究課題番号	5-2204
研究領域名	安全確保領域
研究課題名	魚類に対する環境医薬品の影響評価法開発に関する研究～環境分析・分子応答・行動/繁殖解析による融合評価基盤の構築～
研究代表者名（所属機関名）	征矢野 清（長崎大学）
研究実施期間	2022年度～2024年度
研究キーワード	医薬品、薬理活性、応答遺伝子、魚類の異常行動、次世代生産

## 研究概要、研究成果等

### 【研究の背景と目的】

私たちは、多くの医薬品を使用しています。これらの医薬品は、体外に排出されたのち、下水処理場を経由して、河川や湖沼などの水域に流入します。このように環境水中に存在する医薬品とその代謝物などの医薬品由来の化学物質を「環境医薬品」と呼んでいます。特に、高濃度で検出される環境医薬品は、神経細胞に作用するものが多く、私たちの過去の研究では、これらの物質が魚類の行動や繁殖に影響を及ぼすことが明らかとなっています。そこで、環境医薬品の影響評価法の開発に向けて、これら物質の環境水中における実態その作用メカニズムをより詳細に明らかにすることを目指した研究を実施しました。

### 【研究の内容】

本研究では、河川など環境水中に存在する環境医薬品の動態とその薬理活性（薬の作用強度を示す指標）を調べるとともに、影響の強いと思われる抗うつ薬と抗精神病薬をメダカとアユに曝露し、行動と繁殖に及ぼす影響を調べました。また、魚類体内における応答を知るため、環境医薬品を曝露した魚における応答遺伝子の解析も進めました。これによって、環境水中に存在する物質の実態から、生体内における分子応答、その結果として起こる個体応答を明らかにし、生態系への影響を評価するための基盤情報を整備しました。

### 【成果】

本研究で得られた成果は以下のとおりです。

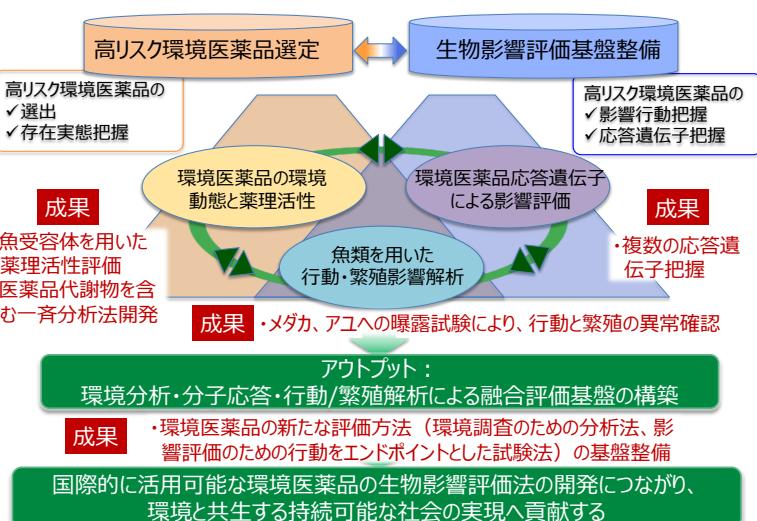
1) 環境水中の高リスク環境医薬品の選定：約50種の生物影響のリスクが高い環境医薬品を含む約70種の医薬品の一斉分析法を開発し、複数の河川において、環境医薬品の濃度を測定するとともに、一部医薬品の代謝物についても濃度の測定に成功しました。

2) 魚受容体を用いた薬理活性測定：従来のヒト受容体を用いた方法に変わり、メダカ、アユ、ゼブラフィッシュの神経伝達に関する受容体を用いた培養系により、各種環境医薬品の薬理活性を測定し、魚類への影響の強弱も含めた環境水中の正確な医薬品の影響評価の基盤を整備することができました。

3) 医薬品応答遺伝子の解析：メダカとアユの行動や繁殖と関連づけた遺伝子発現動態を調べ、環境医薬品が概日リズム、酸化ストレス応答、モノアミン類の代謝に関係している可能性を明らかにしました。

4) 魚類の行動と繁殖への影響解明：抗うつ薬や抗精神病薬をメダカとアユに曝露することで、遊泳が表層に偏るなどの行動の異常と産卵数減少などの繁殖の異常を確認しました。また、医薬品による異常の誘導は、その作用機序とも関連性することが明らかになりました。

以上の結果より、環境水中に存在する医薬品は魚類の受容体と結合し、体内での遺伝子発現に変化をもたらすこと、また、行動や繁殖に影響を及ぼすことによって、水域生態系の持続性に影響を与える可能性が示唆されました。本研究により、環境医薬品の環境影響評価の構築につながる基盤が整備されました。



## 環境政策等への貢献

1) 神経系に作用する医薬品の影響強度を魚受容体を用いた培養系によって評価する方法は、実水域における医薬品の有効な影響評価方法として環境調査に導入できます。また、医薬品とその代謝物を含む環境水中および魚体内の医薬品一斉分析法も、国等が実施する環境汚染実態調査に用いる手法として提案できます。

2) 医薬品曝露の行動繁殖解析により、行動をエンドポイントとした医薬品影響評価手法の確立に貢献できます。