

2021年9月30日

## 学位論文の内容の要約

氏名	横山 央子
学位の種類	博士（学術）
学府又は研究科・専攻	大学院工学府博士後期課程生命工学専攻
指導を受けた大学	東京農工大学
学位論文題目	イヌを用いた残留農薬の毒性試験におけるアルカリフォスファターゼ活性増加の評価

### 【論文の内容の要約】

残留農薬の毒性評価を適切に実施する上で、毒性影響を判断する根拠となるバイオマーカーの選択とその毒性学的意義の解釈は極めて重要である。実験動物、特にイヌを用いた毒性試験における肝臓毒性の発現頻度の高さや毒性所見としての重要度を考慮すると、肝臓毒性に関連した指標は特に重要である。本研究では、これらの毒性指標のうち、肝臓胆道系の機能異常を判断するための指標として用いられている、血清中アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase:ALP）活性増加に着目し、毒性学的意義の解明と、評価における判断基準の確立を目的とした。

まず、残留農薬の毒性評価に利用されてきた実験動物の種類、肝機能障害の指標としてのALP活性についての毒性学的意義、多数の実験研究結果を総括して合理的な残留農薬毒性評価のための指針策定が求められている背景等について解説した。本研究では、特にイヌを用いた毒性試験を中心に、血清中ALP活性の増加が認められた場合、肝臓における毒性影響との関係を詳しく考察することの重要性について論述し、本研究の目的、方法論、期待される成果等についてまとめた。

次に、食品安全委員会において2007年からの6年間に評価された農薬について、イヌ及びラットを用いた短期（3か月以内）及び長期（12か月以上）の毒性試験を解析の対象とし、血清中ALP活性増加及びALP活性以外の肝臓への影響に関する情報を収集・解析した。

血清中ALP活性増加はラットよりもイヌでより高頻度でみられ、イヌ及びラットの結果は一致しなかった。一方、イヌにおいて、血清中ALP活性が増加しなかった農薬よりも、血清中ALP活性が増加した農薬において肝毒性が高頻度で認められ、血清中ALP活性増加がイヌの肝毒性のマーカーであることが確認された。しかし、肝毒性をその発現機構等により細分類し、血清中ALP活性増加と肝毒性の増加がみられる用量を比較した詳細な解析の結果、血清中ALP活性増加と発現した肝毒性の種類との間に特定の関係はなく、肝毒性

の重症度にも関連はなかった。これらのことから、血清中 ALP 活性増加が特定の種類の肝毒性のマーカーではないことが示唆された。また、肝毒性に対する血清中 ALP 活性増加の感度について解析した結果、70%以上の農薬で血清中 ALP 活性が増加した用量は肝毒性が検出された用量と同じかそれ以上であり、マーカーとして鋭敏でないことが示唆された。これらの結果を踏まえ、イヌにおける血清中 ALP 活性増加が毒性影響であるかどうかを判断するための基準を提案した。

続いて、食品安全委員会で評価された農薬の追加解析を実施し、判断基準の改良及び検証を実施した。追加解析を行った農薬のうち、血清中 ALP 活性が増加した農薬を改良前と改良後の判断基準に適用した結果、毒性影響であるかどうかの判定は改良前後で同じであり、判断基準の堅牢性が確認された。

本研究では、イヌを用いた農薬の毒性試験において、血清中 ALP 活性の増加は肝毒性を検出するための鋭敏なマーカーではないことが判明した。また、血清中 ALP 活性増加の評価に当たっては、その他の肝臓の変化等、各種試験成績から得られた情報を総合的に考慮する必要があることが判明した。本解析結果に基づく判断基準の提案は、農薬の毒性評価においては国際的にも初めて実施されたものであり、血清中 ALP 活性増加の毒性学的意義についての新たな解釈である。本研究の成果として、食品を介した残留農薬摂取にかかる人への有害影響の適切な評価が可能となり、農薬の安全確保に資することが可能である。