

別記様式第7号

学位論文審査の結果の要旨	
氏 名	高橋 尚史
審査委員署名	主 査 吉田 敏 則 副 査 村上 智 亮 副 査 金田 正 弘 副 査 古市 達 哉 副 査 佐藤 謙 一
題 目	ヒ素およびヒ素を含む木材防腐剤による酸化ストレス関連毒性に関する病理学的研究
審査結果の要旨 (1,000字程度)	

ヒ素は環境中および食品中に広く存在し、発がんなど種々の健康被害をもたらす。特に井戸水の汚染による慢性ヒ素中毒は東南アジア、中南米を中心に環境問題の一つになっている。さらにヒ素は過去にクロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤 (CCA) の成分として使用されていたことから、建築廃材や災害廃棄物からのヒ素等の流出、それに伴うヒトへの曝露が社会問題となっている。このためヒ素の生体影響を評価するための毒性機序の解明は重要な課題である。本研究では、酸化ストレスに着目し、ヒ素およびヒ素を含む木材防腐剤の毒性機序の解明を試みた。

第1章では、ヒトにおけるヒ素の膀胱発がんに関連する主要尿中代謝物であるジメチルアルシン酸 [DMA(V)] の膀胱に対する直接影響を評価するため、ラットにおける膀胱内投与法を確立し、抗酸化剤である*N*-アセチルシステインの膀胱内併用曝露の影響を検討した。その結果、DMA(V) の膀胱に対する直接的な傷害作用には酸化ストレスが関与し、抗酸化剤との併用による予想に反した増強作用が明らかとなった。

第2章では、CCAの一般毒性情報を得る目的で雌雄のラットを用いてCCAの4週間反復経口投与試験を実施した。血漿分析ではクロムおよびヒ素が用量依存的に検出され、これらに関連して、主に血液、肝臓、腎臓および消化管への悪影響が明らかとなった。このうち、雌の肝毒性は雄より強く、酸化ストレスの増加を伴っていた。

第3章では、ヒ素曝露によるヒトの肝障害および肝発がんを考慮し、第2章でみられた雌の肝毒性の発現機序を検討した。肝臓におけるヒ素分析の結果、第1章においてヒ素の主要な尿中代謝物として使用したDMAが高濃度に検出された。毒性機序として、CCA投与では解毒および活性酸素の消去のためGSHが消費され、さらにメタロチオネインの発現抑制により生体の抗酸化能が低下した結果、細胞増殖亢進を含む肝毒性が生じ、これらの影響が肝発がん性を誘発する可能性が示唆された。

以上のように本論文では、ヒトの膀胱発がんが懸念されているヒ素の主要代謝物の直接的な膀胱傷害と抗酸化剤の併用による病態悪化を見出した。さらにヒ素を含む木材防腐剤により誘発される種々の臓器の生体影響を明らかにし、酸化ストレス亢進に基づく肝毒性が肝発がんに関連する可能性を明らかにした。これらの情報はヒ素およびヒ素を含む木材防腐剤のリスク評価上、有用な基礎情報となり得るものと考えられた。

以上について、審査委員全員一致で本論文が東京農工大学大学院農学府共同獣医学専攻の学位論文として十分に価値があると認めた。