

(別紙1)

学位論文審査の結果の要旨	
専攻	獣医学専攻 博士課程
氏名	Lee Jae Seung
審査委員署名	主査 室井喜景 副査 久保田章 副査 豊行孝仁 副査 川合佐典 副査
題目	Studies on toxicity assessment of emerging environmental pollutants and unraveling the underlying mechanisms of toxicity based on the morphological and transcriptomic approaches using developing zebrafish (発達期ゼブラフィッシュを用いた形態観察およびトランスクリプトーム手法による新興環境汚染物質の毒性評価と毒性機序解明に関する研究)
審査結果の要旨 (1,000字程度)	

日常生活において使用された化学物質は環境中に放出されヒトや野生生物の曝露が懸念されるが、その毒性や作用機序が明らかにされているケースは極めて少ない。本学位論文研究は、発達期ゼブラフィッシュをモデルとして、新興環境汚染物質の毒性評価と毒性発現機序解明を目的として実施された。

第1章では、リン酸エステル系難燃剤(OPFRs)とその代謝物を対象に発生毒性を評価した。複数のOPFR及び代謝物で心臓周囲浮腫や体幹血流低下を主徴とする心血管毒性が認められ、一部の代謝物(OH-*m/p*-TPHP)は親化合物と同等の用量効果を示した。また脂溶性の高い化合物ほど心血管毒性の用量効果が高くなることを明らかにした。

第2章では、第1章で心血管毒性が認められたOPFRsと代謝物をモデル化合物として、RNA-seqを用いた網羅的遺伝子発現解析により毒性発現機序を検討した。心血管毒性を示したEHDPHPと5-OH-EHDPHPはエネルギー代謝の攪乱を介した共通の作用機序を有していることが示唆された。一方、心血管毒性を示さなかったEHPHPでも免疫系遺伝子の発現変動がみられたことから、免疫攪乱を誘発する可能性が考えられた。

第3章では、心血管毒性以外の標的として内分泌攪乱作用を評価した。一部のOPFR代謝物(OH-*p*-TPHP)において、親化合物ではみられないエストロゲン様作用が認められた。また、調査したOPFRs及び代謝物のうち2種の親化合物(TPHP及びTDCIPP)で体長の短縮を主徴とする成長阻害がみられた。成長ホルモン・プロラクチン・甲状腺ホルモン合成系の遺伝子の発現変動の結果から、これら2種の成長阻害に係る作用機序は異なると考えられた。

第4章、第5章では、有機フッ素化合物(PFAS)及び臭素化ダイオキシン類(PBDDs)の発生毒性と作用機序を検討した。PFAS(PFOS及びPFHxS)曝露胚では濃度依存的に心血管毒性が増加し、カルシウムイオン濃度の恒常性に関する遺伝子群の発現変動が共通して認められた。PBDDs曝露胚では、2,3,7,8-TeBDDにより顕著な発生毒性と脂質代謝や自然免疫に関する遺伝子の発現変動がみられたのに対し、相対的に毒性の低かった非2,3,7,8置換体の2種(1,3,7-/1,3,8-TrBDDs)では概日リズムに関する遺伝子の発現変動がみられた。以上の結果は、心血管毒性という共通の表現型に対して、RNA-seqにより物質(群)ごとに異なる遺伝子群の発現変動を検出できていることから、本手法が毒性発現機序の解析に有用であることを示唆している。

以上の研究成果は、発達期ゼブラフィッシュをモデルとした新興環境汚染物質の有害性評価と毒性発現機序解明に寄与する内容であることから、その学術的・社会的価値は高いと判断できる。

以上について、審査委員全員一致で本論文が帯広畜産大学大学院畜産学研究科博士課程の学位論文として十分価値があると認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

題目 Estrogenic and growth inhibitory responses to organophosphorus
flame retardant metabolites in zebrafish embryos
著者名 Lee JS, Kawai KY, Morita Y, Covaci A, Kubota A
学術雑誌名 Comparative Biochemistry and Physiology Part C
(巻・号・頁) (vol 256・109321)
発行年月 2022年6月

(別紙2)

最終試験の結果の要旨	
専攻	獣医学専攻 博士課程
氏名	Lee Jae Seung
審査委員署名	主査 室井 喜景 副査 久保田 彰 副査 豊留 孝仁 副査 川合 佑典 副査
実施年月日	令和 6年 1月 31日
試験方法 (該当のものを○で 囲むこと)	<input checked="" type="radio"/> 口頭 <input type="radio"/> 筆記
要 旨	
<p>主査および副査の4名は、学位申請者に対し、総合研究棟IV号館 114 室において、学位申請者本人に口頭発表による学位論文内容の説明を行わせ、その内容について質疑応答を行った。また、関連する専門知識について口頭により試問を行った。</p> <p>その結果、学位申請者が帯広畜産大学大学院畜産学研究科博士課程の修了者としてふさわしい学力および見識を有すると判断し、博士（獣医学）の学位を授与するに値すると判断した。</p>	