

(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	Chen Xing	
審査委員署名	<div>主査 室井 喜景</div> <div>副査 久保田 彰</div> <div>副査 上川 昭博</div> <div>副査 川合 佑典</div> <div>副査</div>	
題目	Research on the endocrine disrupting potential of environmental contaminants and their developmental toxicity using zebrafish (ゼブラフィッシュを用いた環境汚染物質の内分泌攪乱作用と発生毒性に関する研究)	
審査結果の要旨 (1,000 字程度)		
<p>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、多くの場合、最終的には水圏に到達する。本学位論文研究は、ゼブラフィッシュをモデルとして、一般に極低用量でみられる内分泌攪乱作用と、感受性の高い発達期における全身毒性に着目し、環境化学物質の生態影響を評価することを目的として実施された。</p> <p>第 1 章では、インビボ試験およびインシリコ解析を用いてこれまでに報告例の少ない水生生物における抗アンドロゲン作用の評価系の構築を試みた。インビボ試験では、アンドロゲン活性のマーカー遺伝子として知られる sulfotransferase 2st3(sult2st3)を指標として、テストステロン(TES)誘導性の sult2st3 発現に対する化学物質の抑制能を評価した。既知の抗アンドロゲン剤を用いて曝露試験を実施したところ、いずれも TES 誘導性の sult2st3 発現量は濃度依存的に抑制され、その 50%阻害濃度から抗アンドロゲン作用の用量効果を算出することに成功した。インシリコ解析では、ホモロジーモデリングにより構築したアンドロゲン受容体(AR)と化学物質のドッキングシミュレーションを行い、相互作用エネルギー</p>		

を算出した。結果より、インビボ試験で抗アンドロゲン作用を示した化学物質は、他の化学物質群と比べてARとより安定的に結合することが示唆された。

第2章では、第1章で構築した評価系を用いて、ビスフェノールA(BPA)とその関連化合物(ビスフェノール類)の抗アンドロゲン作用を評価した。インビボ試験の結果、TES誘導性のsult2st3発現量は多くのビスフェノール類によって濃度依存的に抑制され、その50%阻害濃度から抗アンドロゲン作用の用量効果を算出することができた。インシリコ解析では、ビスフェノール類の種類によって水素結合に関わるアミノ酸残基が異なることが明らかとなった。

第3章では、ビスフェノール類でみられた発達期の心血管毒性について、その作用機序を検討した。このため、一部のビスフェノール類についてRNA-seq解析を実施したところ、BPAでは酸化ストレスの関与が、またビスフェノールAFでは脂質代謝系攪乱の関与が示唆された。また、心血管毒性の用量効果と抗アンドロゲン作用の用量効果の間に有意な相関関係は認められなかった。

以上の研究成果は、ゼブラフィッシュをモデルとした新たな生態毒性試験法の開発とその活用、ならびに発生毒性の機序解明に寄与することから、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	Efficient <i>in vivo</i> and <i>in silico</i> assessments of antiandrogenic potential in zebrafish
著者名	Chen X*, Hirano M, Ishibashi H, Lee JS, Kawai KY, Kubota A*. * Equal contribution
学術雑誌名	Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology
(巻・号・頁)	(vol 264・109513)
発行年月	2023年2月

* Equal contribution: 本学術論文では、学位申請者と主指導教員が同等の寄与となっているが、学位申請者は、実験の実施、データの解析、論文の執筆において十分な寄与を示し、第一著者として位置づけることができる。なお、本学術論文の内容は、学位論文における第1章の内容に相当するものである。

(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	Chen Xing
審査委員署名	<div>主査 室井 喜景</div> <div>副査 久保田 彰</div> <div>副査 上川 昭博</div> <div>副査 川合 佑典</div> <div>副査</div>
実施年月日	令和 5 年 8 月 9 日
試験方法 (該当のものを○で囲むこと)	<input checked="" type="radio"/> 口頭・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 113/114 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>	