

氏名	奥田 優		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	農 学		
学位授与番号	博甲第 5759 号		
学位授与の日付	平成30年 3月23日		
学位授与の要件	環境生命科学研究科 農生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Human Risk Assessment for Rat Liver Tumors Induced by a Constitutive Androstane Receptor Activator Momfluorothrin (構成的アンドロスタン受容体活性物質モムフルオロスリンによるラット肝発がん性のヒトへのリスク評価)		
論文審査委員	教授 田村 隆	教授 中村 宜督	教授 村田 芳行
	教授 木村 吉伸		
<b>学位論文内容の要旨</b>			
<p>新規ピレスロイド系殺虫剤の Momfluorothrin の安全性評価の一環として実施したラット発がん性試験(投与量 0, 200, 500, 1500 および 3000 ppm)において、雄 1500 ppm および雌雄 3000 ppm 群で肝細胞腫瘍の発現頻度が増加した。動物とヒトの間には種差が存在し、動物特有に生じる発がん性も知られていることから本剤のヒトでの発がんリスクを的確に評価するため、先ずラットにおいて肝発がんに至った作用様式(mode of action; MOA)を明らかにし、次いで、当該作用様式のヒトへの外挿性について検証を行った。</p> <p>Momfluorothrin と構造類似性を示す先行剤の Metofluthrin もラット発がん性試験において肝発がん性が認められ、その発がん MOA を解析した結果、核内受容体 CAR (Constitutive Androstane Receptor)の活性化を介した肝細胞の増殖亢進による発がん MOA であることが既に明らかとされているから、Momfluorothrin によるラット肝発がん性も同様の発がん MOA である可能性が想定された。この想定 MOA が科学的に妥当であることを証明するため、発がん性と当該 MOA の初期に検出可能な必須要件(CAR 活性化、細胞増殖亢進)・関連要件(肝重量増加、薬物代謝酵素 CYP2B 誘導、肝細胞肥大等)との関連性について、用量反応性、経時的推移、回復性に着目して検証した。その結果、発がん用量において腫瘍形成過程において必ず認められる細胞増殖亢進作用および上記関連要件の変化が用量依存的に増加し、さらに関連要件での変化には回復性が認められた。さらに、CAR を介した MOA の直接的根拠を得るため、RNAi 技術を用いて CAR 遺伝子をノックダウンしたラット肝細胞に Momfluorothrin を処置した結果、野生型ラット肝細胞に比べて CYP2B1/2 遺伝子の発現量が顕著に減少した。また、遺伝子改変 CAR ノックアウトラットに Momfluorothrin を投与した結果、野生型ラットで認められた肝細胞の増殖亢進作用や CYP2B 誘導等の関連要件は認められなかったことから、Momfluorothrin によるラット肝発がんは CAR 活性化を介した肝発がん性であることを明らかにした。次にヒトへの外挿性を評価するため、ラットおよびヒト由来の培養肝細胞に Momfluorothrin を処置したところ、ラット培養肝細胞では有意な細胞増殖亢進作用が認められたが、ヒト培養肝細胞では認められなかった。さらに、ヒト肝細胞を移植したキメラマウスに Momfluorothrin を投与した結果、ヒト肝細胞の増殖亢進作用は認められなかった。以上のことから、CAR 活性化を介した肝発がん MOA にはラットとヒトとの間に質的な種差があり、当該 MOA のヒトへの外挿性はないと判断した。従って、Momfluorothrin はヒトでの発がん性はないと結論付けた。</p>			

## 論文審査結果の要旨

新規ピレスロイド系殺虫剤のMomfluorothrinは、ラット発がん性試験において肝細胞腫瘍の発現頻度を増加させたが、ヒトでの発がんリスクは未評価であった。そこで本研究では、本薬剤によるラット肝発がんの作用様式を明らかにし、当該作用様式のヒトへの外挿性について検証を行った。

Momfluorothrinの類縁体であるMetofluthrinは、核内受容体CAR (Constitutive Androstane Receptor) の活性化を介した肝細胞増殖亢進によりラット肝発がんを誘発する。そこでまず、MomfluorothrinがCAR活性化や細胞増殖亢進をラット肝臓で誘発するか否かを検証した結果、発がん用量において必ず認められる肝重量増加、薬物代謝酵素CYP2B誘導、肝細胞肥大が用量依存的に認められ、回復性も認められた。一方、RNAiにて作成したCARノックダウンラット肝細胞では、野生型ラット肝細胞に比べてCYP2B1/2遺伝子の発現量が顕著に減少した。さらに、CARノックアウトラットにMomfluorothrinを投与した結果、野生型ラットで認められた肝細胞の増殖亢進やCYP2B誘導等の各作用が認められなかったことから、Momfluorothrinによるラット肝発がんはCAR活性化を介した増殖亢進作用によることが強く示唆された。

次にヒトへの外挿性を評価するため、ラットおよびヒト由来の培養肝細胞にMomfluorothrinを処理したところ、ラット培養肝細胞では有意な細胞増殖亢進作用が認められたが、ヒト培養肝細胞では全く認められなかった。また、ヒト肝細胞を移植したキメラマウスにMomfluorothrinを投与した結果、ヒト肝細胞の増殖亢進作用は認められなかった。以上のことから、CAR活性化を介した発がん機序にはラットとヒトとの間に質的な種差があり、当該作用機序のヒトへの外挿性はないと判断し、Momfluorothrinのヒトでの発がんリスクは極めて低いものであると結論付けた。

本研究内容は、学術的な価値のみならず、実用に結びつく技術の礎となるものであり、本審査委員会は、本論文が博士（農学）の学位論文に値するものと判断した。