

京都大学	博士 (工学)	氏名	MIAO JIA
論文題目	Consumption-based estimation of discharge of human-used antibiotics from sewage treatment plants (STPs) to the aquatic environment and risk assessment (消費量をもとにしたヒト用抗生物質の下水処理場から水環境への流出量の推定とリスク評価)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本論文では、まず、抗生物質の出荷量や処方量の情報からヒトが使用する抗生物質の消費量に基づく予測モデルを開発し、下水処理場流入水中の濃度推定への適用を試みている。次に、抗生物質の収着および生分解性特性をバッチ実験により把握し、収着機構や生分解特性結果により、下水処理施設における抗生物質の挙動推定のための、一次処理と二次処理のモデルを統合・適用している。そして、生態毒性とヒトの健康の両観点から下水二次処理水のリスク評価を試みるとともに、下水処理場から排出される抗生物質量の削減戦略の提案を行っている。論文は7章で構成されている。</p> <p>第1章では研究背景と目的を述べている。現在社会における大量かつ継続的な抗生物質の消費と、生態毒性や薬剤耐性の発生との関連について述べたうえで、環境中への抗生物質排出濃度のモニタリングがリスク評価のために不可欠なことを指摘している。抗生物質の直接モニタリングには、膨大な時間やコストを要すること、加えて分析上の制限もあることから、既報の抗生物質の製造・消費情報や下水処理施設における収着や生分解に関する動力学的情報を活用し、抗生物質の排出を予測するための種々のモデルを開発・統合し活用することで、排出抗生物質の水環境中におけるリスク評価を行うことの重要性を指摘している。</p> <p>第2章では、文献考察により、各種の抗生物質の分析方法、日本におけるヒト用抗生物質の消費量、表流水中での検出事例、水環境中での生態毒性および薬剤耐性について整理している。水環境への抗生物質の排出ホットスポットとしての下水処理場に関しては、収着および生物分解による抗生物質の除去に関して既往研究の成果をとりまとめている。下水処理場を対象とした抗生物質のモデルに関しては、下水処理場流入水濃度の予測モデルおよび下水処理場での抗生物質の挙動を予測するモデルについてとりまとめたうえで、各種処理プロセスに適した統合モデルを提案する重要性を指摘している。また、リスク評価に関する既往研究では生態毒性のみを考慮してきたのに対して、薬剤耐性発生の潜在的リスクを含めるべきことを強調している。</p> <p>第3章では、日本における年間出荷量および年間処方量の情報に基づきヒト用抗生物質の消費量を計算し、2か所の対象下水処理場の流入水中抗生物質濃度の予測に用いている。その結果、処方量情報に基づいた流入下水濃度予測値は、出荷量情報に基づく予測値よりも実測値に近くなることが示されている。アジスロマイシンの濃度予測に対しては、処方量情報に基づく予測は適用不可と判断されたものの、日本国内出荷量情報により、代替できる可能性があることを明らかにしている。</p> <p>第4章では、嫌気無酸素好気法、標準活性汚泥法、膜分離活性汚泥法の活性汚泥を用いて、9種類の抗生物質に対する収着特性および生分解特性をバッチ実験により明らかにしている。収着分配係数 (<math>K_d</math>) の予測モデルを確立するとともに、一次反応速度定数 (<math>k_{bio}</math>) およびアンモニア酸化細菌による共代謝速度定数を用いて抗生物質の生分解特性を評価した。その結果、一次反応速度定数を用いた場合に推定精度を高くできることを明らかにするとともに、<math>k_{bio}</math> 値により9種の医薬品を難分解性、中分解性、易分解性、極めて易分解性に分類している。</p> <p>第5章では、下水処理場における一次処理モデルと二次処理モデルを統合し、第4</p>			

京都大学	博士 (工学)	氏名	MIAO JIA
<p>章で推定された <math>K_d</math> 値および <math>k_{bio}</math> 値に基づき、2 か所の対象下水処理場における抗生物質の動態を評価している。その結果、最初沈殿池汚泥および余剰汚泥引抜による抗生物質の除去推定量は、許容範囲であると判断した一方で、生分解による除去は、対象抗生物質が生物難分解性である場合、除去推定量の精度が比較的低下することを示し、その要因が <math>k_{bio}</math> の推定精度にあること明らかにしている。この結果により、リスク評価等への適用をより高度化するために、抗生物質群を <math>K_d</math> 値と <math>k_{bio}</math> 値に基づき 15 群に分類して、二次処理水中の抗生物質濃度を予測する手法を提示している。</p> <p>第 6 章では、各抗生物質の下水処理場二次処理水中の予測濃度および予測無影響濃度に基づき、リスクアセスメントを行っている。対象抗生物質に関して、環境リスク評価で使用される標準的な生物種に対する感受性を評価するとともに、薬剤耐性獲得の観点から予測無影響濃度を定量化している。生態毒性と薬剤耐性獲得の各観点で定量化された予測無影響濃度のうち低濃度な数値を使用してリスクアセスメントを行い、対象下水処理場においてリスクが高い抗生物質を抽出している。また、この結果に基づき、下水処理場二次処理水における各抗生物質の排出濃度基準値を設定し、この基準を達成するための抗生物質の削減戦略として、①消費量の削減、②二次処理における抗生物質除去率の向上、③二次処理水に対する高度処理を提唱している。</p> <p>第 7 章は結論であり、本論文で得られた成果、および今後の課題について要約している。</p>			

## (論文審査の結果の要旨)

現在社会においては、抗生物質が大量かつ継続的に使用されており、その消費と生態毒性や薬剤耐性の発生との関連についても明らかにされつつある。下水処理施設における抗生物質排出モニタリングは、放流先における抗生物質や薬剤耐性微生物の動態把握において重要な知見を与えるが、抗生物質の直接モニタリングには、膨大な時間やコストを要すること、加えて分析上の制限もあることから、実施には制約がある。しかし、既報の抗生物質の製造・消費情報や下水処理施設における収着や生分解に関する動力学的情報を活用し、抗生物質の排出を予測するための種々のモデルを開発・統合し活用することで、直接モニタリングの課題を回避しつつ下水処理施設からの排出状況を予測し、排出抗生物質の水環境中におけるリスク評価を行うことが期待される。本研究は、消費量をもとにしたヒト用抗生物質の下水処理場から水環境への流出量の推定とリスク評価を行ったものであり、得られた主要な成果は次のとおりである。

1) 処方量情報に基づいた流入下水濃度予測値は、出荷量情報に基づく予測値よりも実測値に近くなることを示している。アジスロマイシンの濃度予測へは、処方量情報に基づく予測は適用不可と判断されたものの、日本国内出荷量情報により、代替できる可能性があることを明らかにしている。

2) 下水処理施設での抗生物質の挙動を把握するために、収着分配係数 ( $K_d$ ) の予測モデルを確立している。また一次反応速度定数 ( $k_{bio}$ ) およびアンモニア酸化細菌による共代謝速度定数を用いて、嫌気無酸素好気法、標準法および膜分離法における抗生物質の生分解性を評価するとともに、一次反応速度定数を用いた場合に推定精度を高くできることを明らかにしている。

3) 最初沈殿池汚泥および余剰汚泥引抜による抗生物質の除去推定量は、許容範囲であると判断している。一方で、生分解による除去は、対象抗生物質が生物難分解性である場合、除去推定量の精度が比較的低下することを示し、その要因が  $k_{bio}$  の推定精度にあること明らかにしている。この結果により、リスク評価等への適用をより高度化するために、抗生物質群を  $K_d$  値と  $k_{bio}$  値に基づき 15 群に分類して、二次処理水中の抗生物質濃度を予測する手法を提示している。そして、抗生物質の予測無影響濃度を生態毒性および薬剤耐性獲得の双方の観点で定量化し、下水処理施設から排出される抗生物質の削減戦略を提唱している。

以上、本論文は、水環境へ流出する抗生物質によるリスク評価の高度化、下水処理場における抗生物質の管理に大きく貢献するものと判断され、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和4年2月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(令和5年3月29日までの間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。