

氏 名	まつ した たく 松 下 拓
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	論 工 博 第 3717 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	変異原性からみた農薬の微生物分解過程における安全性評価

論文調査委員	(主 査) 教 授 伊 藤 禎 彦	教 授 松 岡 讓	教 授 津 野 洋
--------	----------------------	-----------	-----------

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、環境中に散布された農薬の毒性学的な消長を、特に微生物による分解過程に着目して実験的に調べたものである。その際、個々の物質に着目するアプローチではなく、バイオアッセイの手法をとりいれ、系全体としての総括的な毒性を検出することにより、農薬の毒性学的な消長について検討し評価を行った結果をまとめたものであり、5章から成っている。

第1章は序論であり、環境中で生成される農薬の分解生成物の毒性について注意を払う必要があることを説いている。

第2章では、環境中で農薬の微生物分解が進行するか否かを実験的に検討している。環境中の河川や土壌を微生物源として、除草剤 CNP あるいは殺虫剤 MEP を好氣的・嫌氣的に微生物分解させ、それぞれの実験毎に微生物分解速度係数を算出し、この値を用いて、環境中での農薬と微生物の可能接触時間内における分解率を計算した。これより、CNP, MEP は環境中で好氣的・嫌氣的に分解が十分に進行することを明らかとした。

第3章では、微生物分解過程での毒性の変動を、染色体異常誘発性を指標として捉えている。まず、CHL 細胞を用いた染色体異常試験により、CNP 原体に染色体異常誘発性があることを明らかとした。次に、CNP を微生物により好氣的に分解させ、その分解過程で経時的に採取した試料の染色体異常誘発性を調べ、微生物分解により CNP がほぼ分解されたにも関わらず、染色体異常誘発性は残存することを明らかとした。このことより、染色体異常誘発性を有する代謝物が、微生物分解により生成することが示された。また、GC/MS 分析では主要な代謝物が確認できなかったことより、未知代謝物を含む総括的な毒性評価には染色体異常試験のようなバイオアッセイが有用であることを示した。

第4章では、微生物分解過程での遺伝子毒性の変動を実験的に調べている。遺伝子毒性は Ames 試験により評価し、フレームシフト型変異検出株・塩基対置換型変異検出株と、ニトロ還元酵素高生産株・ α -アセチル転移酵素高生産株を組み合わせ、高感度変異原検出菌株を用いている点が特徴である。CNP/MEP の微生物分解過程における遺伝子毒性の変動を調べたところ、CNP/MEP が分解されたにも関わらず、遺伝子毒性が増加する場合があります、特に嫌気下では著しく増加する場合があった。嫌気下での著しい増加には、代謝物として生成された CNP-amino, MEP-amino が大きく寄与していることを見いだしたが、それ以外の分析機器では検出が難しい未知代謝物の寄与も無視し得ないと指摘した。また、Ames 試験菌株の官能基への感受性の違いから、これらの未知代謝物の特性について把握することができ、いくつかの物質の候補を挙げることに成功した。一方、これらの未知代謝物は、バイオアッセイでのみ検出することができたことより、農薬 CNP, MEP を含む環境試料の変異原性を評価する場合には、毒性の総括指標となるバイオアッセイを行うことが望ましい点を指摘した。また、農薬 CNP, MEP を含む環境試料の適切な変異原性指標として、CNP-amino, MEP-amino を提案した。これらの物質は機器分析が可能であり、両者を測定することによって、水環境中・浄水場などでその変異原性変化の推定が可能であることを指摘した。さらには、本研究で行ったような、微生物分解過程で試料の総括的な毒性をバイオアッセイにより評価するという毒性評価法や、これらのバイオアッセイデータを背景とした毒性代替指標の選定法を他の物質にも適用することにより、より高度なリスク管理に結びつけることを提案している。また、染色体異常試験と Ames 試験というエン

ドポイントの異なる複数のバイオアッセイを組み合わせることにより、広範な毒性物質を捉えるべきであることも指摘した。
第5章は結論であり、本論文で得られた成果について要約している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、環境中に散布された農薬の毒性学的な消長を、特に微生物による分解過程に着目して実験的に調べたものである。その際、個々の物質に着目するアプローチではなく、バイオアッセイの手法をとりいれ、系全体としての総括的な毒性を検出することにより、農薬の毒性学的な消長について検討し評価を行っている。毒性としては、変異原性をとりあげ、染色体異常誘発性と遺伝子毒性という、2種の異なるエンドポイントを有するバイオアッセイを実施することにより、広範な毒性の検出を試みている。得られた主な成果は次のとおりである。

(1) 除草剤 CNP、および殺虫剤フェニトロチオン (MEP) をとりあげ、微生物分解過程における変異原性の変化を検討した。その結果、微生物分解により CNP, MEP が完全に消失しても、変異原性は残存、あるいは増加する場合があることを示した。また、これは微生物分解により生成された変異原性を誘発する中間代謝物によるものであることを明らかにした。

(2) フレームシフト型変異検出菌株、塩基対置換型変異検出菌株、および α -アセチル転移酵素高生産菌株を組み合わせることにより、CNP と MEP、およびこれらの好気性または嫌気性微生物分解代謝産物の変異原性について、その特性を把握することに成功している。

(3) 誘発された変異原性には、機器分析可能な物質の寄与も大きいですが、機器分析が難しい代謝物の寄与も少なくないことを示した。したがって、農薬 CNP, MEP を含む環境試料の変異原性を評価する場合には、毒性の総括指標となるバイオアッセイを行うことが望ましい点を指摘した。

(4) 農薬 CNP, MEP を含む環境試料の適切な変異原性指標として、CNP-amino, MEP-amino を提案した。これらの物質は機器分析が可能であり、両者を測定することによって、水環境中・浄水場などでその変異原性変化の推定が可能であることを指摘した。また、本研究で行ったような毒性評価法や毒性代替指標の選定法を他の物質にも適用することにより、より高度なリスク管理に結びつけることを提案している。

以上、要するに本論文は、環境中に散布された農薬の毒性学的な消長を複数のバイオアッセイによって評価し、適切な指標物質を提示するとともに、水質管理上のバイオアッセイの重要性を実証したものであり、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、平成15年1月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。