

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                          |    |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----|------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 博士（工 学）                                                  | 氏名 | 東 剛志 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 水環境中における抗インフルエンザ薬の環境動態と新型インフルエンザパンデミック発生時における環境リスクに関する研究 |    |      |
| <p>（論文内容の要旨）</p> <p>本研究は、水中の抗インフルエンザ薬のうち、オセルタミビル（OP）及び OP の代謝薬効成分オセルタミビルカルボン酸（OC）、ザナミビル（ZAN）及びアマンタジン（AMN）の 4 成分の高感度な同時分析法を開発し、水環境中でのこれらの動態の解明と新型インフルエンザパンデミック発生時での水環境中の濃度予測及び環境リスク評価を行ったもので、8 章からなっている。</p> <p>第 1 章は序論であり、研究背景、本研究の目的と論文の構成を述べている。</p> <p>第 2 章では、水環境中の医薬品成分の問題について、歴史的背景、存在実態、環境リスク評価、規制状況などを整理し、これまでの環境影響の知見をとりまとめた。さらに、本研究で対象としている水環境中の抗インフルエンザ薬成分の問題について既往の研究事例を文献調査し、本研究の位置付けを行っている。</p> <p>第 3 章では、これまでに水環境中からの検出が報告されている OC に加え、報告例が少ない OP、AMN と、分析が困難であり環境水試料での分析法の報告が無い ZAN を含めた抗インフルエンザ薬 4 成分を、固相抽出と LC-MS/MS を用いて高感度に分析する方法を開発している。分析法の開発では、固相抽出カートリッジと溶出液の組み合わせを検討し、pH、試料の負荷速度、塩濃度、カートリッジの担体量と溶出液量及びサンプルの負荷量について固相抽出条件の最適化を検討している。本分析法の分析精度は、250 倍濃縮で OP、OC、ZAN、AMN 各々の定量下限値は 0.2 ng/L、0.7 ng/L、1.3 ng/L、0.2 ng/L、回収率は河川水で 39～75%、下水処理場放流水 36～70%、流入水 23～63%、変動係数は各々 2.9%、1.6%、0.6%、1.3%であった。</p> <p>第 4 章では、開発した高感度分析法を用いて、2010～2011 年に淀川流域において下水処理場流入水及び放流水と河川水の OP、OC、ZAN、AMN 濃度をインフルエンザ流行期には毎週、インフルエンザ非流行期には月 1 回定期的に通年調査し、時系列での濃度変動を把握している。その結果、インフルエンザの流行状況と OP、OC、ZAN 濃度の増減傾向は、インフルエンザ患者発生状況とほぼ対応した山形の濃度ピークを形成し、流行がピークとなった 2011 年 1 月下旬～2 月初めに最高濃度で下水処理場流入水から OP、OC、ZAN が各々 225 ng/L、1136 ng/L、47 ng/L でピークとなることを見出している。一方で、OP、OC、ZAN 濃度はインフルエンザ患者数の増減と強い関係が見られたが、AMN はインフルエンザ流行の影響による変動はみられなかったとしている。下水処理場では、OP、OC、AMN はともに 3～20%しか除去されないが、オゾン処理を併用する下水処理場では平均値で OP、OC、AMN は各々 90%、94%、60%と除去率が大きく改善していることを明らかにしている。</p> <p>第 5 章では、2010～2011 年のインフルエンザ流行ピーク時に、淀川流域で大規模な実態調査を行い、水環境中の抗インフルエンザ薬濃度の存在実態や分布を詳細に把握するとともに、水環境中での上流からの河川、調査区間での支川、下水処理場からの負荷量に基づいた物質収支の評価を行い、その環境動態を明らかにしている。その結果、調</p> |                                                          |    |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |    |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 博士（工 学） | 氏名 | 東 剛志 |
| <p>査を行った河川水より，OP，OC，ZAN，AMN は平均値で各々9 ng/L，41 ng/L，N. D，24 ng/L，下水処理場放流水からは各々101 ng/L，487 ng/L，4 ng/L，108 ng/L の濃度で検出している．淀川水系での上流からの河川，調査区間での支川，下水処理場からのインフルエンザ薬の流入負荷量を，枚方大橋地点における通過負荷量を比較したところ，流入負荷量／通過負荷量の値はOP，OC，AMN 各々90%，96%，109%と河川環境中での低インフルエンザ薬成分の低減は極めて小さいことを確認している．</p> <p>第6章では，インフルエンザ患者数から水環境中のOP，OC，ZAN 実測濃度を表現出来る濃度予測モデルを開発し，このモデルを用いて推定した水環境中のOP，OC，ZAN 濃度は実測値とよく一致することから，開発したモデルで水環境のOP，OC，ZAN 濃度の予測が可能であることを示している．また，インフルエンザ患者数のうち抗ウイルス薬を服用する割合はタミフルが40%～60%，リレンザが20～40%程度であると推定している．</p> <p>第7章では，過去のインフルエンザ流行の患者発生推移を再現するために，1999 年～2010 年の京都府でのインフルエンザ患者の発生情報を基に感染症の伝播モデルをより患者発生パターンが一致するように改良するとともに，滋賀県，大阪府の季節性のインフルエンザ患者発生推移も表現出来ることを明らかにしている．また，このモデルを用いて，現在想定されている新型インフルエンザによるパンデミック発生時での患者発生推移を予測した場合，感染率が拡大するほどインフルエンザ発生者のピークが早まることを明らかにしている．この伝播モデルを基に，新型インフルエンザパンデミック発生時のOP，OC，AMN の水環境濃度を予測した結果，桂川の宮前橋地点で，インフルエンザ患者の総数が人口の40%となる場合で1,800～2,500 ng/L 程度のOC 濃度と見積もっている．これを基に，水環境での生態リスク，飲料水を通じたヒトへの健康影響，水環境中で水鳥などを通じた薬剤耐性インフルエンザウイルス発生の可能性を検討している．この結果，大規模なパンデミック発生時には，水鳥を通じたタミフル耐性インフルエンザウイルスの発生が危惧されるが，生物処理後にオゾン処理を併用することにより環境リスクが低下すること，また河川流量を一時的に倍増する対策を加えることで，さらに環境リスクが低下すると提言している．</p> <p>第8章は結論と今後の課題である．</p> |         |    |      |

## (論文審査の結果の要旨)

本研究では、新型インフルエンザパンデミック発生に伴い、大量の環境流出が懸念される抗インフルエンザ薬の高感度な同時分析法を開発し、水環境中における抗インフルエンザ薬成分の環境動態の解明と、パンデミック発生時のこれらの水環境中の濃度予測及び環境リスク評価を検討したものであり、概要は以下のとおりである。

1. 抗インフルエンザ薬のうち、タミフル成分であるオセルタミビル (OP) 及びその代謝薬効成分オセルタミビルカルボン酸 (OC)、ザナミビル (ZAN) 及びアマンタジン (AMN) の4成分を水試料から高感度に同時分析する方法を開発した。

2. 開発した分析法によって、OC、OP、ZAN 及び AMN について、淀川水系を対象として下水処理場の流入水と放流水、河川水を通年調査し、これらの存在実態と濃度変動を把握した。この結果、OP、OC 及び ZAN 濃度は、インフルエンザ患者の発生傾向に対応した濃度ピークを形成し、インフルエンザの流行と密接な関連があることを明らかにした。また、これらの抗インフルエンザ薬の下水処理場での除去率は、活性汚泥法では低いですが、生物処理後にオゾン処理を行うことで改善することを明らかにした。

3. インフルエンザ流行ピーク時に淀川流域規模で実態調査を行い、OC、OP、ZAN 及び AMN の負荷量を把握した。その結果、いずれも下水処理場からの負荷が7割以上を占め、これらの河川流下過程での低減は小さいことを明らかにした。

4. インフルエンザ患者発生に伴う水環境中の抗インフルエンザ薬の濃度予測モデルを作成し、実測値との妥当性について検証を行った結果、OP、OC 及び ZAN の予測値は実測値を良好に再現できることを明らかにした。また、感染症伝播モデルを改良してインフルエンザ患者数の推移を再現する数理モデルを構築した。さらに、将来想定される新型インフルエンザパンデミック発生シナリオでの濃度予測を行い、水環境中での生態リスク、飲料水経路でのヒトへの影響、薬剤耐性インフルエンザウイルス発生のリスクなどを既存情報から評価した結果、水鳥での薬剤耐性インフルエンザウイルスの発生が最も懸念されるが、オゾンによる下水処理レベルの改善と河川流量の一時的増加対策により、環境影響を軽減できる可能性があることを明らかにした。

以上要するに、本論文は、抗インフルエンザ薬の水環境での存在実態と挙動を明らかにし、新型インフルエンザ流行時での大量使用により懸念される環境リスクとその低減方法を明らかにした研究であり、水環境の安全性の確保に貢献するものであり、その成果は、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24年2月17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。