

令和 4年 3月 17日

各報道機関文教担当記者 殿

## 多環芳香族炭化水素類の代謝産物が 魚類の骨奇形を引き起こすことを証明！

金沢大学環日本海域環境研究センターの鈴木信雄教授・早川和一名誉教授，九州大学の嶋雄治教授，富山大学の田渕圭章教授を中心とする共同研究グループは，重油汚染などにより引き起こされる魚の骨奇形の機構を解明しました。

即ち，重油などの化石燃料に含まれる多環芳香族炭化水素類（PAH類）は，魚類などの体内に入ると水酸化体に代謝され，これが魚類の骨を作る細胞（骨芽細胞）に働いて，細胞死を引き起こすことにより，魚が骨奇形になることを証明しました。

PAH類の一つであるベンゾ[c]フェナントレン（BcP）（図1）は，動物の体内に入ると薬物代謝酵素の作用により水酸化体に代謝されて，解毒機構で体外に排出されます。

その代謝産物（3-OHBcP）（図1）をメダカの卵に投与すると，BcPより1900倍も毒性が強いことがわかりました。メダカの卵にごく少量の3-OHBcPを投与してから飼育しても，生まれたメダカの背骨に骨形成異常が認められました（図2）。

そこで，骨モデルとして再生する特徴を持つ魚のウロコを用いて作用を調べることにしました。3-OHBcPをキンギョに投与した結果，ウロコの再生が抑制され（図3），さらに3-OHBcPによりウロコの骨芽細胞が細胞死を引き起こしていることを証明しました（図4，5）。

これまでのPAH類の研究は，PAH類のみに注目していましたが，PAH類の毒性の本体が代謝産物の水酸化体であることを初めて明らかにした本研究結果は，オイルタンカー事故などによる海洋汚染でしばしば観察されてきた魚類の骨形成異常の原因を解明しただけでなく，今後の毒性研究における水酸化体の重要性も示しています。

**これらの知見は，PAH類の毒性メカニズムの全容解明に貢献でき，海洋汚染により引き起こされる海洋生態系への影響評価につながります。**

本研究成果は，2022年3月14日に国際学術誌『Ecotoxicology and Environmental Safety』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

多環芳香族炭化水素類 (polycyclic aromatic hydrocarbons: PAHs) とは、ベンゼン環を2つ以上持つ芳香族炭化水素の総称です。PAH 類は、主に化石燃料の燃焼副産物として発生し、水環境へは重油流出事故や降雨等により流入します。ナホトカ号などの重油流出事故により、観察される魚類の骨奇形は、PAH 類が原因であることは報告されています。

しかし、PAH 類の魚類の骨奇形に対するメカニズムは明らかになっていません。一方、共著者である早川和一名誉教授の研究グループは、ベンゾ[c]フェナントレン (benzo[c]phenanthrene: BcP) の代謝産物である水酸化体 (3-hydroxybenzo[c]phenanthrene: 3-OHBcP) に女性ホルモンの受容体と結合することを妨げる働きがあることを報告しました。女性ホルモンは骨代謝に影響を及ぼすことが知られていることから、本研究では、3-OHBcP の骨代謝に対する影響に注目して実験しました。

## 【研究成果の概要】

本研究では、環境中に存在するぐらいの低濃度の 3-OHBcP が骨芽細胞に細胞死を引き起こして、魚類の骨形成を抑制することを初めて証明しました。以下に内容を示します。

3-OHBcP と BcP (図 1) をメダカの受精卵に投与して毒性を比較した結果、3-OHBcPの方が1900倍毒性が強いことがわかりました。ごく少量の 3-OHBcP (0.001 nM) を投与したメダカの卵を飼育すると、3-OHBcP を投与したメダカの背骨に骨形成異常が認められることも判明しました (図 2)。

そこで次に、骨に対する 3-OHBcP の作用を調べるために、魚のウロコ (骨モデル) を用いました。ウロコには、骨芽細胞のほかに骨を壊す細胞 (破骨細胞) が共存しており、魚類はウロコで骨代謝をしています。例えば、サケが海から川に遡上する時に、卵にカルシウムを供給するために、破骨細胞が活性化してウロコを溶かします。

さらにウロコには、再生するという特徴があります。麻酔をかけた状態でウロコを抜くと、約 10 日ぐらいでウロコが再生します。そこでウロコの骨再生に注目して、3-OHBcP の骨再生に対する影響を評価しました。

その結果、BcP (0.1 ng/g) をキンギョに投与すると BcP が代謝されて、代謝された 3-OHBcP などにより、キンギョのウロコの再生が抑制されることが判明しました (図 3)。ウロコをプレートの中で培養することもできます。培養したウロコに、BcP と 3-OHBcP を加えて、骨芽細胞と破骨細胞に対する作用を調べた結果、3-OHBcP は骨芽細胞にのみ作用して、骨芽細胞の活性を低下させました。3-OHBcP は破骨細胞には影響を及ぼしませんでした。一方、BcP は骨芽細胞のみならず破骨細胞に対しても影響を与えませんでした。次に、ウロコで発現が変化した遺伝子を調べた結果、3-OHBcP によりウロコの骨芽細胞が細胞死を引き起こして、骨形成を阻害していることを証明できました (図 4, 5)。

## 【今後の展開】

BcP の環境中 (土壌中) の濃度は 0.1 to 30 ng/g ですが、生物濃縮により、魚の器官に 4.1–7.8 µg/g で存在しているという報告があります。PAH 類の中でも BcP は、あまり

注目されてこなかった化合物ですが、その代謝産物である 3-OHBcP の魚類への毒性は非常に強いので、今後調べていく必要があると思います。

私たちは、他の PAH 類の水酸化体 (4-hydroxybenzo[a]anthracene: 4-OHBaA) が、ウニの初期発生に悪影響を及ぼすことを証明しています。日本海や太平洋の海水においても、PAH 類は存在します。現在、環境 DNA を用いて、魚類の生態調査を行っています。PAH 類の海洋生態系に対する影響を解析していきたいと考えております。

本研究は、科学研究費補助金 (18K11016, 18KT0068, 20K06718, 20K12619, 20H04565, 21K05725) 及び金沢大学の環日本海域環境研究センターの共同研究 (21003, 21021, 21023, 21024, 21046) の支援を受けて実施されました。

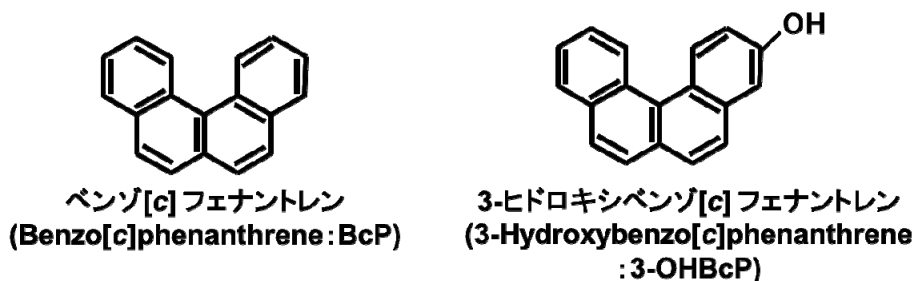


図1 本研究で用いたPAH類

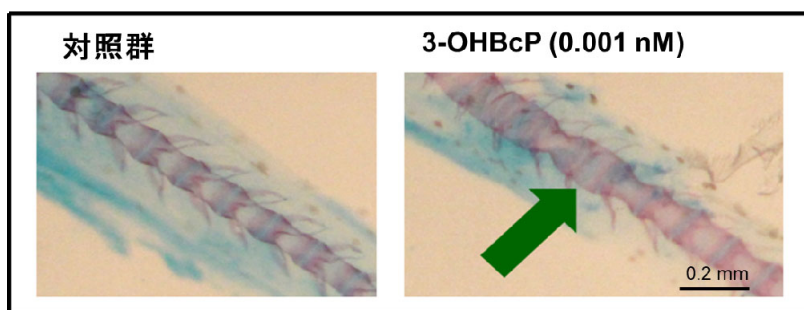


図2 3-OHBcPを投与したメダカの骨奇形

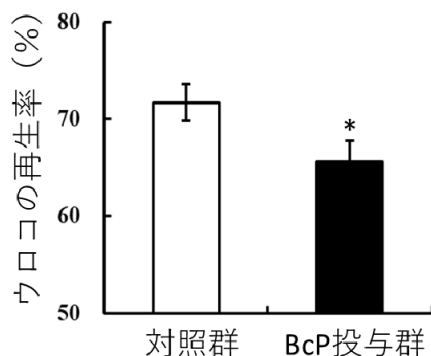
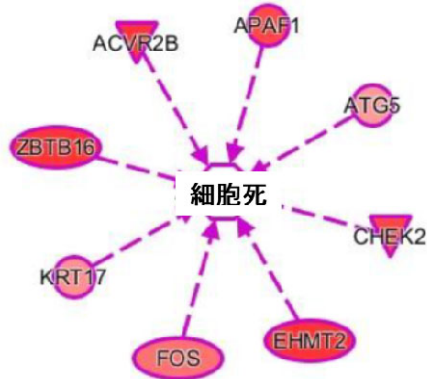
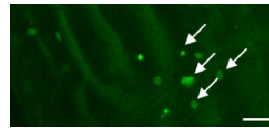


図3 BcPを投与したキングギョのウロコの再生率 \*:  $P < 0.05$

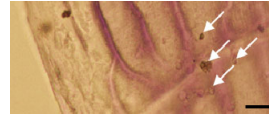


**図4 ゼブラフィッシュのウロコを用いた網羅的解析**  
細胞死(apoptosis)に関する遺伝子が上昇していることがわかった。

**A) 細胞死を引き起こした細胞**



**B) 骨芽細胞**



**C) AとBを重ね合わせた写真**



**図5 キンギョのウロコの骨芽細胞における細胞死の解析**  
細胞死を引き起こした細胞(A)と骨芽細胞(B)とが一致した。

**【掲載論文】**

雑誌名 : Ecotoxicology and Environmental Safety

論文名 : Hydroxylated benzo[c]phenanthrene metabolites cause osteoblast apoptosis and skeletal abnormalities in fish

(水酸化したベンゾ[c]フェナントレンの代謝物は、魚の骨芽細胞にアポトーシスと骨格異常を引き起こす)

著者名 : Nobuo Suzuki, Masato Honda, Masayuki Sato, Shuhei Yoshitake, Kimi Kawabe, Yoshiaki Tabuchi, Toshiki Omote, Toshio Sekiguchi, Yukihiro Furusawa, Akira Toriba, Ning Tang, Yohei Shimasaki, Edward G Nagato, Lulu Zhang, Ajai K. Srivastav, Thumronk Amornsakun, Yoichiro Kitani, Hajime Matsubara, Takashi Yazawa, Jun Hirayama, Atsuhiko Hattori, Yuji Oshima, Kazuichi Hayakawa

(鈴木信雄, 本田匡人, 佐藤将之, 吉武修平, 川部季美, 田渕圭章, 表 俊樹, 関口俊男, 古澤之裕, 鳥羽 陽, 唐 寧, 島崎洋平, 長門 豪, 張 露露, アジャイ スリバスタブ, アモルナクン サムロンク, 木谷洋一郎, 松原 創, 矢澤隆志, 平山 順, 服部淳彦, 大嶋雄治, 早川和一)

掲載日 : 2020年3月14日にオンライン版に掲載

DOI : 10.1016/j.ecoenv.2022.113401

## 【用語解説】

### ※1 多環芳香族炭化水素類

ベンゼン環を 2 つ以上有する芳香族炭化水素の総称であり、原油中に存在しており、ガソリンなどの原油製品の燃焼により環境中（水環境、大気など）に放出される化合物のこと。重油タンカーの事故などによっても海洋環境中に流出します。

### ※2 薬物代謝酵素

生体に取り込まれた薬物が害を及ぼさない形で代謝されて、体外に排泄されるように働く酵素。魚類にも薬物代謝酵素があり、毒性を有する物質を排出している。しかし、代謝された代謝産物に毒性があり、代謝前の化合物よりも毒性が強いことはあまり知られていない。本研究の成果は、PAH 類の毒性機構の解明に大きく貢献できる。

### ※3 魚のウロコ

魚のウロコは、石灰化した骨基質の上に骨を作る細胞（骨芽細胞）と骨を壊す細胞（破骨細胞）が共存しています。1 枚のウロコには、ヒトの骨と同じように骨の構成成分が含まれています。したがって、ウロコは骨モデルになります。さらに魚のウロコは、再生能力がとて強く、ウロコを抜いて 26℃で飼育すると、10 日程度で再生したウロコを抜くことができます。本研究では、このウロコの骨再生という現象を利用して、多環芳香族炭化水素類の骨に対する作用を調べました。

---

## 【本件に関するお問い合わせ先】

### ■研究内容に関すること

金沢大学環日本海域環境研究センター教授

鈴木 信雄（すずき のぶお）

TEL：0768-74-1151

E-mail：nubuos@staff.kanazawa-u.ac.jp

### ■広報担当

金沢大学理工系事務部総務課総務係

米田 一宣（よねだ かずのり）

TEL：076-234-6826

E-mail：s-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp