

# 水環境中の汚染医薬品による生態影響 の理解にむけて

井原 賢

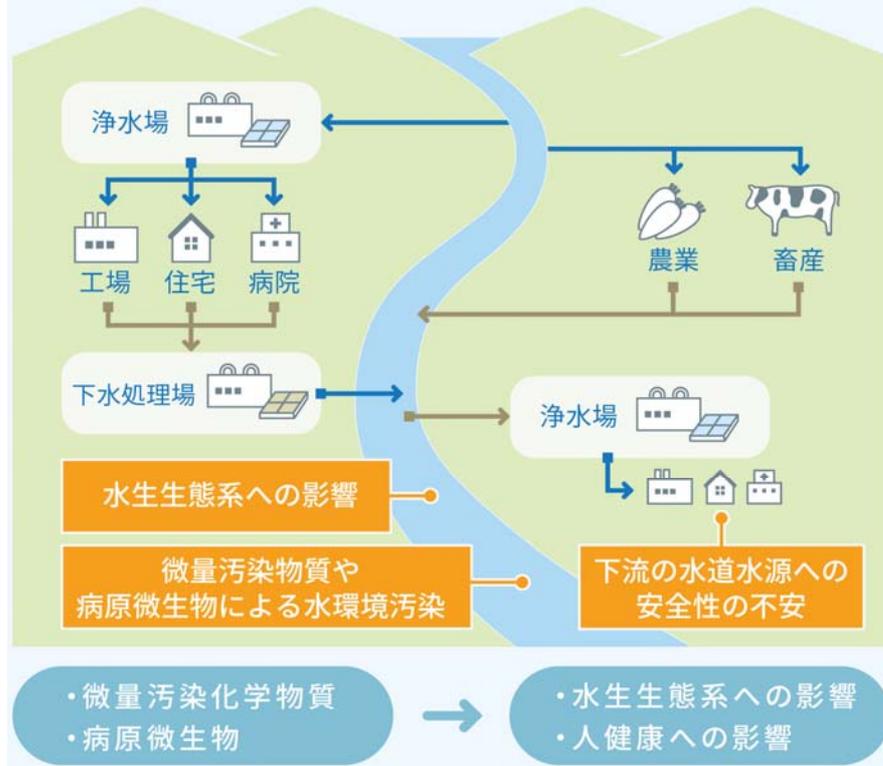
京都大学大学院工学研究科附属  
流域圏総合環境質研究センター  
京阪神次世代グローバル研究リーダー育成コンソーシアム(K-CONNEX)



御紹介ありがとうございます。京都大学の井原と申します。本日はこのようなタイトルで発表させていただきます。我々京都大学の工学研究科の研究室でして、メインは下水処理場の調査をしています。下水処理場とその放流先である水環境にどういった微量汚染物質が出ていっているかということをメインにやっている研究室になります。

## 現代の都市水環境：人健康、水生生態系への影響の懸念

水は都市で消費され、下水処理場で集中処理された後に河川へ放流  
処理しきれなかった人由来の医薬品、病原微生物も同時に河川へ放出



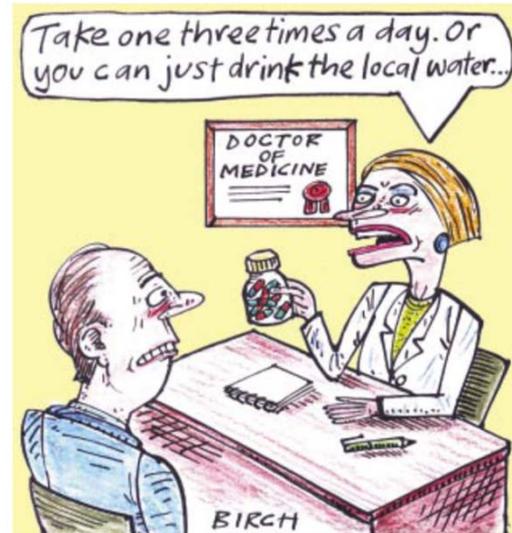
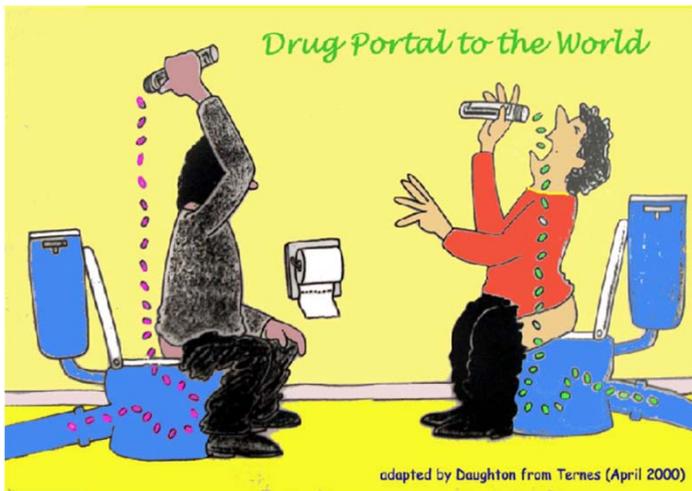
まず、現代の下水処理場とその放流先の水環境の関係をお示した図を最初にご紹介させていただきます。

上流部で水を取ってきて浄水処理をして都市に水を配って、そこで水が使われます。使った後の水というのは、下水処理場で集められまして、また放流先に戻されるということになります。下水処理場は、もともと微量な汚染物質を除去するようにつくられていませんので、一部のものはとれるのですが、一部のものはとれずに医薬品とか、一部のものはとれずにそのまま放流先に出ていくということになります。また、病原微生物の問題もあるのですが、今日は微量汚染物質に焦点を当ててお話をさせていただきます。

放流先なんですけど、下流部に行くと、当然下流に位置する町の浄水場があるので、その水源になっているという問題と、あとは今日のお話のメインである、放流先の水域には当然水生生物が生きていますので、その生態系への影響があるということが考えられます。今日のお話では、微量な汚染化学物質（micropollutants）とエコトキシコロジー、水生生態系への影響についてお話をさせていただきます。

## 日常的に使われる医薬品、抗生物質 トイレから水環境へ

✓ 2000年頃から、下水や河川水での医薬品の検出報告増加



Nature, 424, 5, 2003

これは昔、水環境中の医薬品汚染が問題になったときの科学雑誌に出た風刺絵です。古くは1970年代から河川水中からどうもヒトが使っている医薬品が検出されるという報告がありまして、1990年代からそういった研究報告、研究論文が増えてきています。

この例は、ヒトが飲んだ薬がトイレを介して下水に流れていくという絵です。一部は、飲まなかった薬を欧米ではどうも水道にジャッと流すというようにあるらしくて、そういった飲まないような薬もトイレを介して下水場に行っていますよというような風刺絵です。

こちらの絵は、お医者さんと患者さんで、お医者さんが患者さんに瓶を渡しながらかけているのは、「Take one three times a day. Or you can just drink the local water. (この薬を飲むか、その辺の川の水を飲んだらいいですよ)」という風刺絵です。これは川の水に医薬品が検出されているので、そこの川の水を飲んだらいいですよという風刺絵です。当然、ヒトが使っている医薬品が河川水中から出てきたという報告が出てきた当時は、我々の研究分野では大きなインパクトがありました。

## 毒性の種類

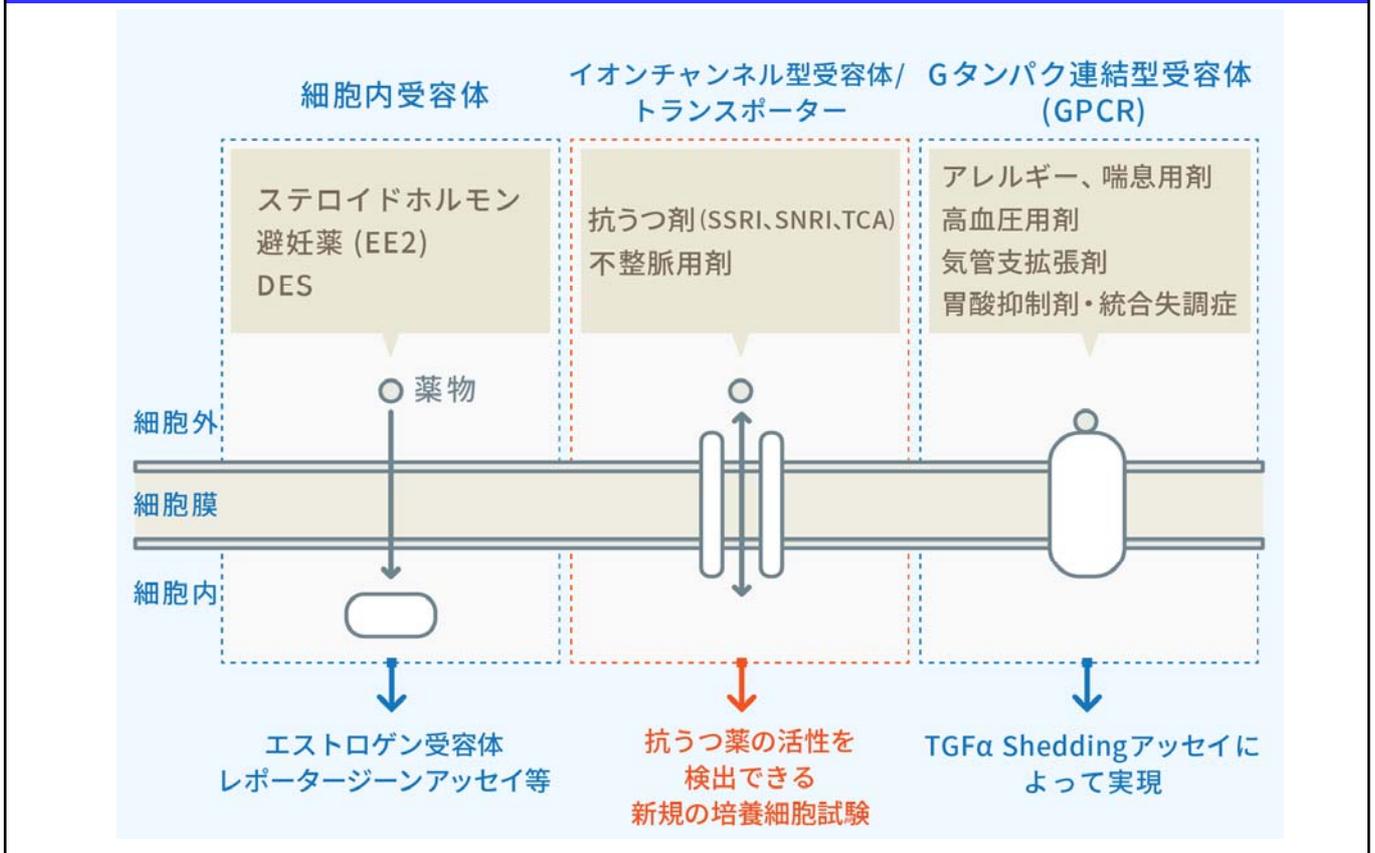


個体の異常 ⇒ populationの減少⇒⇒⇒生態系の崩壊

我々こういったデータはいっぱい既に積み重なっています。下水処理水からも医薬品は出るし、放流先の河川からも医薬品が出る。次に我々が知りたいのは、それが生態系にどう影響があるかということなんですが、我々が懸念しているのは、直ちに例えばそこにすんでいる魚が死んでしまうとかというような影響ではありません。死なないけれども、目に見えないような影響が出ているのではないかと懸念しています。例えば内分泌かく乱と同じような生殖異常もそうですし、何か免疫系の異常があるのではないかとか、あとは行動異常、行動がおかしくなるのではないかとというようなことが懸念されます。

水生生物の個体にこういった異常がありますと、これはあくまでも推測なんですが、それが積み重なるとポピュレーションレベルで影響があると。ある種全体の数が減るとか、そういった影響が出るのではないかと懸念して、そういったことを事前に予防しようというスタンスで研究をしています。

## おもな医薬品の作用機序、*in vitro*アッセイによる 環境水中の医薬品生理活性の検出



医薬品にはいろいろなタイプの医薬品があります。この図は、医薬品のメカニズムをざっくりと分類してお示ししています。

細胞内の受容体と呼ばれるようなタンパク質に作用する医薬品、ステロイドホルモンなどもそうですが、避妊薬とか、そういったものは細胞の中にあるタンパク質に作用します。

一方、細胞膜上のトランスポーターとかチャネルと呼ばれるようなタンパク質に作用するものもありまして、こういうのは抗うつ剤、抗うつ薬とかが該当します。

もう一方、細胞膜にある受容体に作用する医薬品もありまして、これはGタンパク連結型受容体 (G-protein-coupled receptor: GPCR) と呼びます。実はこのタイプの医薬品というのは非常に数が多いです。例えばアレルギーを抑えるための薬であったり、日本では使用量が多いのですが、高血圧の治療剤とか、喘息を抑えるための薬とか、胃酸の出すぎを抑える薬とかは全部GPCR型の医薬品になります。

エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体、今日のこれまでの話でも出てきていましたが、内分泌かく乱に関わるような受容体に対する医薬品というのは、今までにそれを検出する*in vitro*のアッセイ系というものが既にありました。なので、研究所でもたまっているのですが、右2つについては、*in vitro*のアッセイで検出することが今までできていませんでした。それは下水であったり河川水に適用可能な方法そのものがなかったというのが原因です。ですが、我々のグループはこの2つの薬を検出できる*in vitro*のアッセイ系を既に適用して研究しています。

## ヒトの脳で働く神経伝達物質と神経系

✓ 行動、情動、記憶などに関与

✓ これらの神経系に作用する医薬品が多い

ノルエピネフリン

セロトニン

ドーパミン

アセチルコリン



抗うつ剤 (SNRI)  
GPCR 標的薬

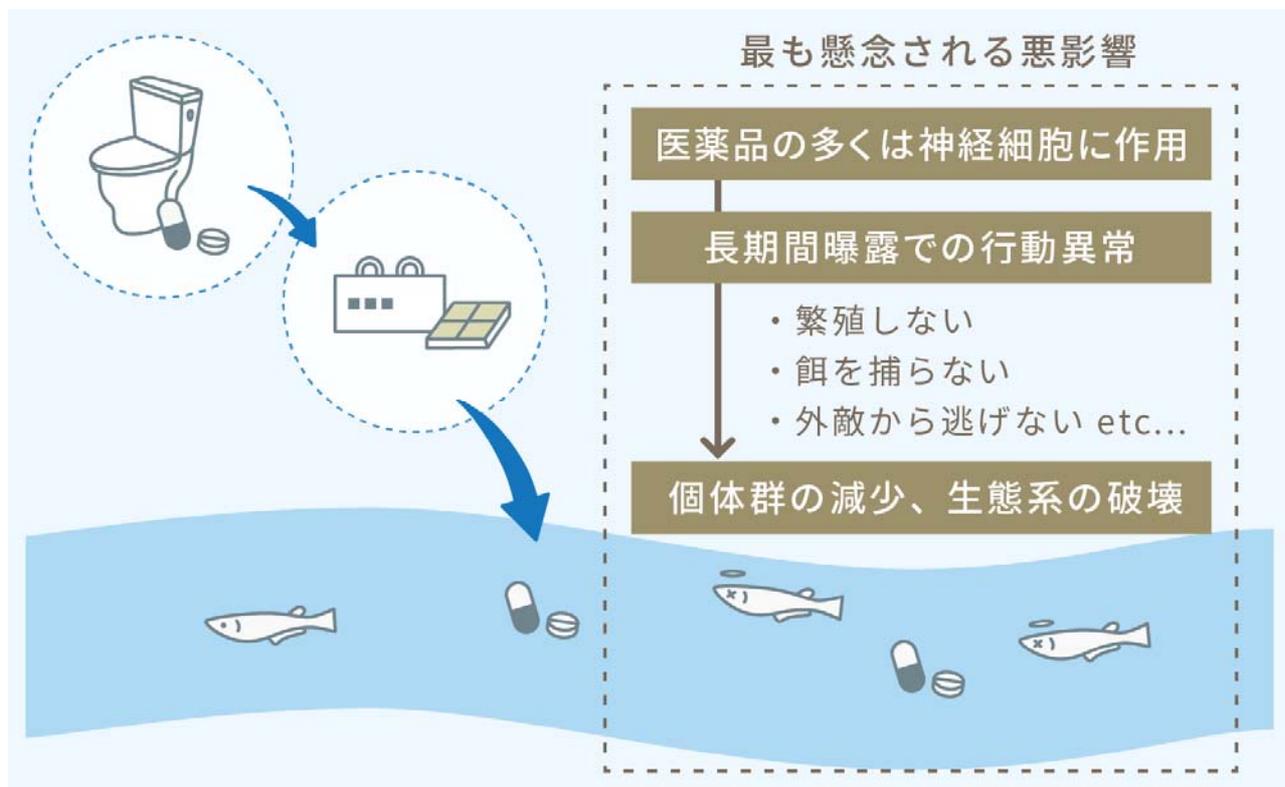
抗うつ剤 (SSRI)  
GPCR 標的薬

抗うつ薬、向精神薬  
GPCR 標的薬

GPCR 標的薬

薬のことについてもう少し深くお話しさせていただくと、これはヒトの脳の模式図ですが、ヒトの脳では神経伝達物質というものが機能しています。主にノルエピネフリン、セロトニン、ドーパミン、アセチルコリンと呼ばれるような物質が脳内で働いているのですが、こういった物質は、行動、感情、記憶などに関与しています。医薬品というのは実はこういった神経系に作用するものがかなりあります。もちろん全部ではないのですが、そういったものがかなりあります。例えばノルエピネフリンであったら抗うつ剤が効きますし、先ほどのGPCR型の医薬品もこれに効いてきます。

## ヒト由来医薬品による水棲生態系への影響の懸念

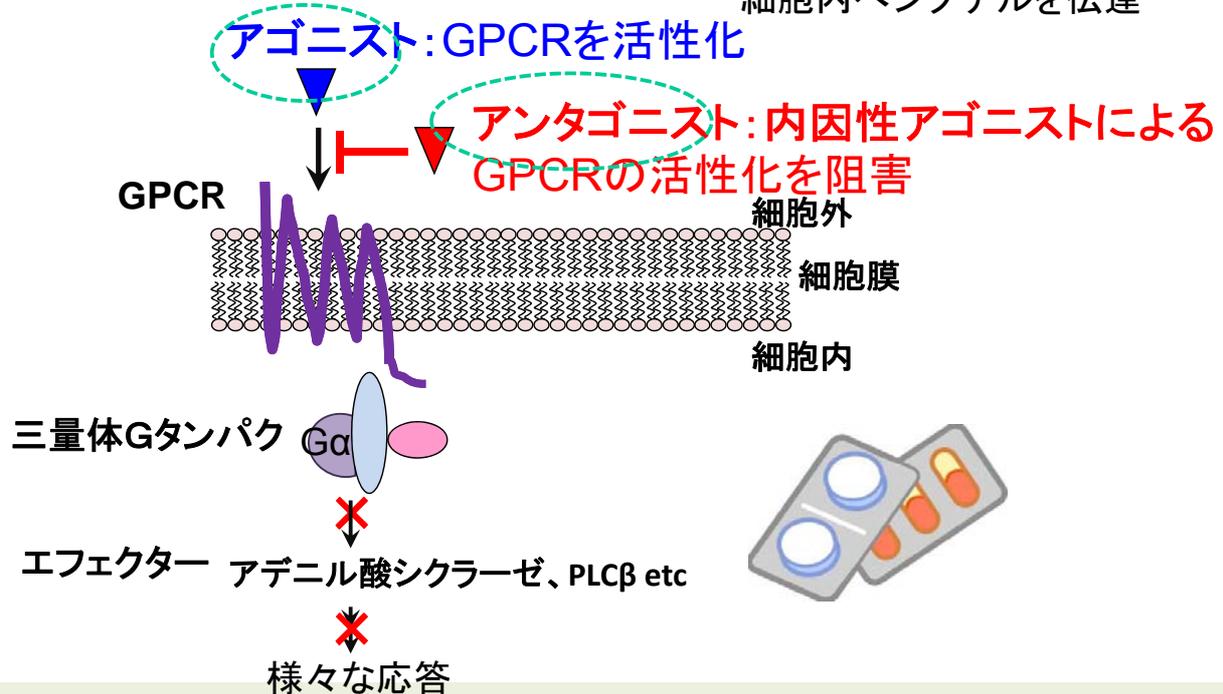


繰り返しになりますが、ヒトが飲んだ薬というのはトイレを介して下水処理場に行って、最終的には放流先に流れていく。そこには当然、魚とか水生生物が棲んでいるわけです。医薬品の多くは、先ほどもお話したように神経細胞に作用するようにできていまして、実はヒト用の医薬品はヒトだけにしか効かないかという、そうではなくて、いろいろな生物に効きます。今日のヴェルチェ先生のお話でもあったように、ターゲットのレセプターというのは生物種で相当に保存されています。無脊椎動物にもよく保存されているので、環境中に出た医薬品がそういったヒト以外の水生生物も含めて昆虫などにも影響を及ぼす可能性は非常にあります。

水生生物のことを考えますと、例えば魚、そこにずっと棲んでいるので曝露の期間が長いという問題があります。そうしますと、例えばそこで行動がおかしくなって繁殖しなくなったり、餌をとりづらくなったり、外敵が来ても逃げないとか、実験的にはこういうデータがあるのですが、そういった可能性がある。そうしますと、最終的には個体群の減少とか、そういった問題につながる可能性があると考えています。

## G-protein-coupled receptors (GPCRs)

- ✓ 最も種類が多い膜受容体。市販の医薬品の半数以上がGPCRを標的とする。
- ✓ GPCRは、細胞外から運ばれてくるホルモンや成長因子、神経伝達物質と結合、細胞内へシグナルを伝達

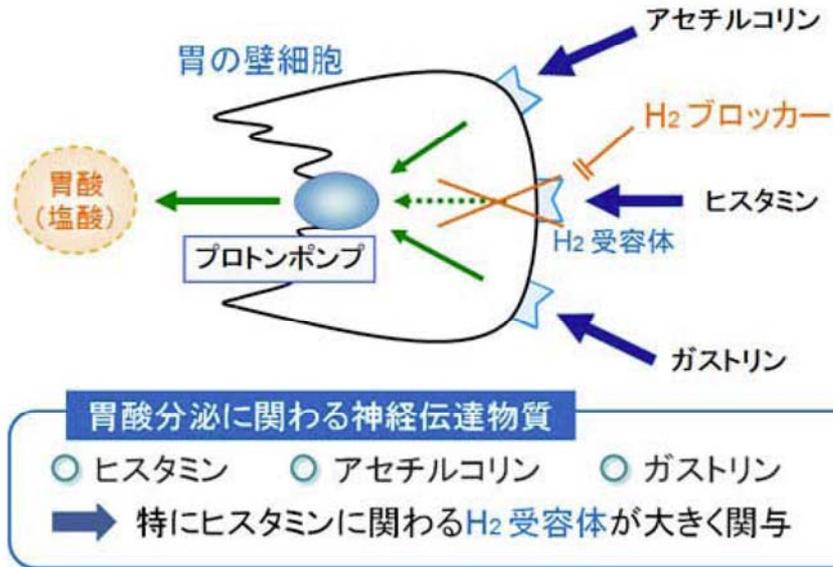


✓ 生理活性はGPCRの活性化/阻害によってもたらされる

GPCR、受容体にもう少し細かくお話をさせていただくと、これは、受容体にはいろいろな種類があるのですが、最も種類が多い膜受容体の一つです。市販の医薬品の半数以上がGPCR型の受容体をターゲットにしているといわれています。細胞外から何かの物質がこの受容体に作用すると、細胞内でいろいろなタンパク質が関わって最終的にいろいろな応答が起こることになります。医薬品にはGPCRを活性化するものと阻害するものと両方あるのですが、医薬品として主に売られているのは、阻害する、アンタゴニストと呼ぶのですが、阻害する側の医薬品が非常に多いです。

## GPCRを標的とした医薬品の例: ガスター

- ✓ガスター(ファモチジン): H<sub>2</sub>受容体のアンタゴニスト
- ✓ヒスタミンがH<sub>2</sub>受容体に作用すると大量の胃酸が分泌されるが、ガスターはヒスタミンの結合をブロックすることで胃酸分泌を抑制する



<http://kusuri-jouhou.com/medi/digestive/famotidine.html>

もう少しGPCRの例でお話ししますと、これはガスターといわれる医薬品、胃酸の出すぎを抑える薬の例です。ここに胃酸の細胞がありまして、ここから胃酸が出るのですが、ガスターというのは、ここのH<sub>2</sub>受容体というところをブロックします。そうすると胃酸の出すぎが抑えられるという仕組みです。GPCR型の医薬品というのは、細胞膜上にある受容体を主にブロックすることによって医薬品としての効果を表すということになります。

# 日本におけるGPCRを標的とした医薬品売上 (2008) (提供:大阪薬科大 東先生)

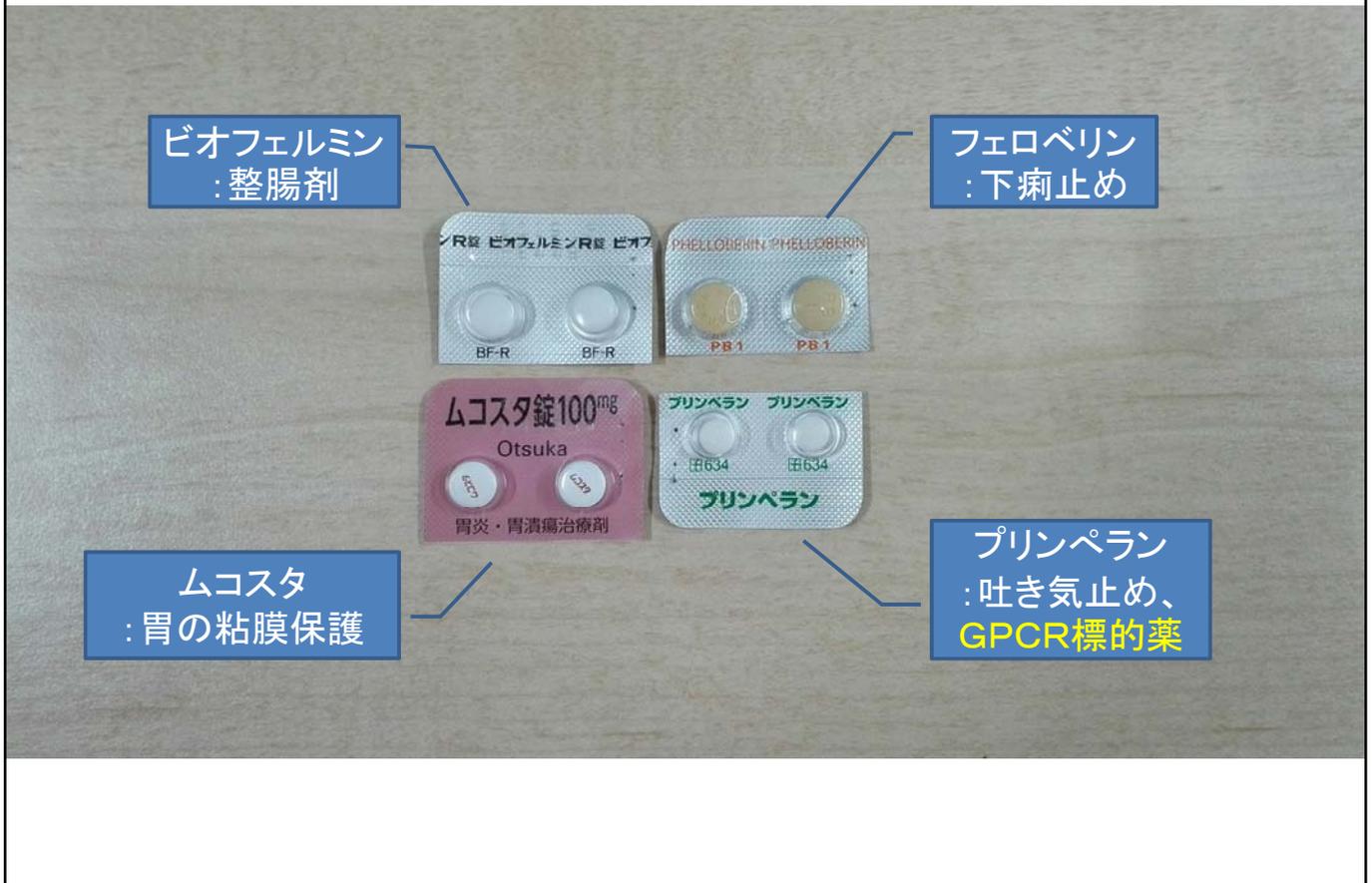
10

ランク	販売元	市販名	成分名	効能	標的GPCR
1	武田	プロプレス	Candesartan cilexetil (カンデサルタン シレキセチル)	高血圧	AT 受容体 (アンタゴニスト)
7	Astellas	ミカルディス	Telmisartan (テルミサルタン)	高血圧	AT1受容体 (アンタゴニスト)
7	第一三共	オルメテック	Olmesartan medoxomil (オルメサルタンメドキシメル)	高血圧	AT1受容体 (アンタゴニスト)
10	Astellas	ガスター	Famotidine (ファモチジン)	胃・十二指腸潰	H2受容体 (アンタゴニスト)
33	第一三共	アーテスト	Carvedilol (カルベジロール)	高血圧	$\alpha$ 1 $\beta$ 受容体 (アンタゴニスト)
34	小野	オノン	Pranlukast hydrate (プラナルカスト水和物)	アレルギー・喘息	LT受容体 (アンタゴニスト)
36	Astellas	セロクエル	Quetiapine fumarate (クエチアピソフマル酸塩)	統合失調症	D2, 5-HT1A, $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, H1 etc. (アンタゴニスト)
37	キヨーリン	キプレス	Montelukast Sodium (モンテカストナトリウム)	アレルギー・喘息	LT1受容体 (アンタゴニスト)
42	協和発酵キリン	アレロック	Olopatadine hydrochloride (オロパタジン塩酸塩)	アレルギー・蕁麻疹	H2 and H3受容体 (アンタゴニスト)
89	田辺三菱	メインテート	Bisoprolol fumarate (ビソプロロールマレイン酸塩)	高血圧	$\beta$ 1受容体 (アンタゴニスト)

✓多様なGPCRを標的としている

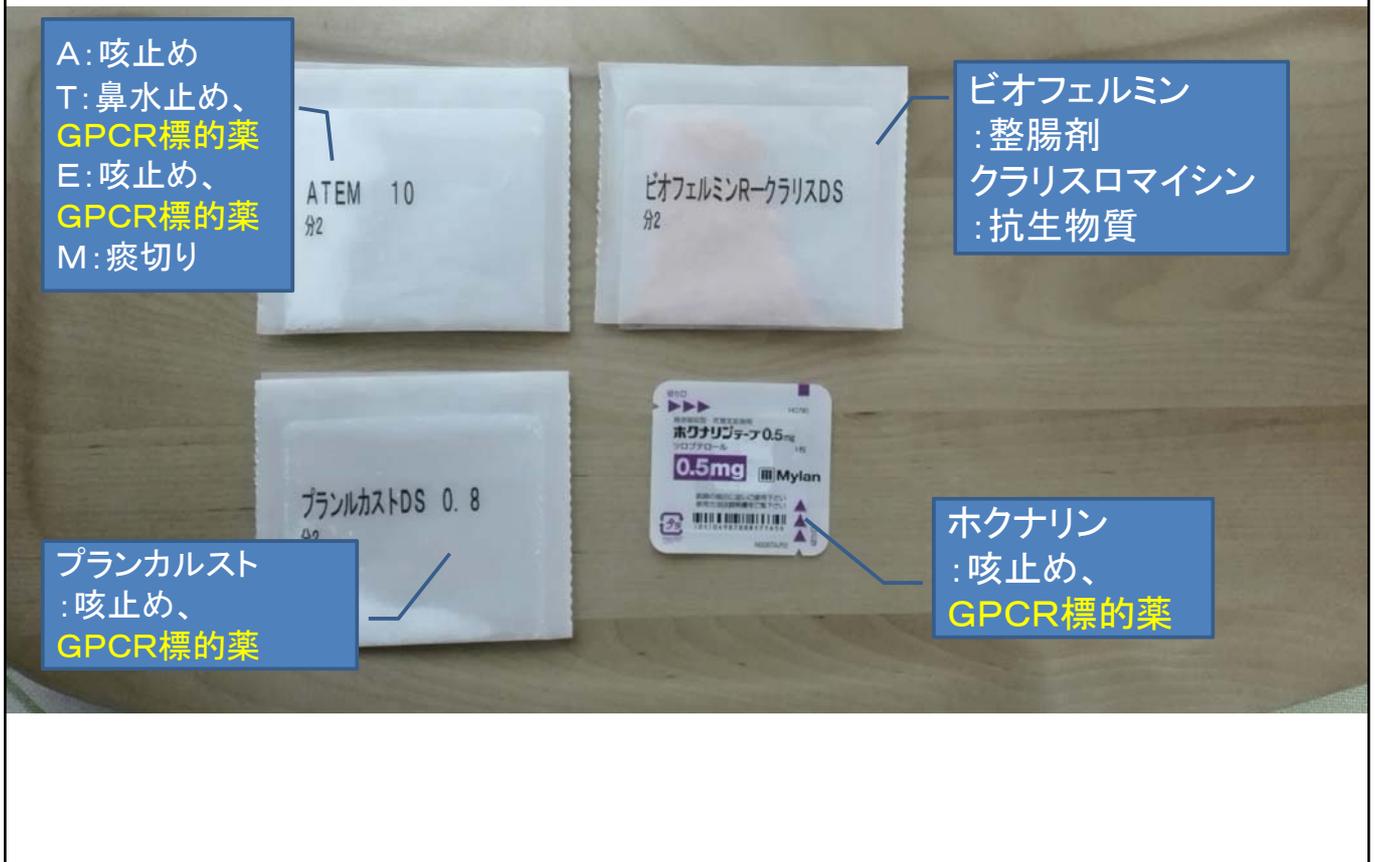
この図は、10年前になるのですが、2008年に私の共同研究の先生が医薬品の売上を日本で調べた例になります。売上の多い順に並べています。そうすると、高血圧の薬が日本はやはり多いんですね。GPCRだけ抜き出しているのですが、一番多いのはプロプレスといわれる高血圧の薬です。7番目にも高血圧の薬がきているということで、高血圧の薬が非常に多いのと、あとはアレルギーとか喘息に関わる薬も多いという特徴があります。

昨年、胃腸風邪に罹りまして、、、



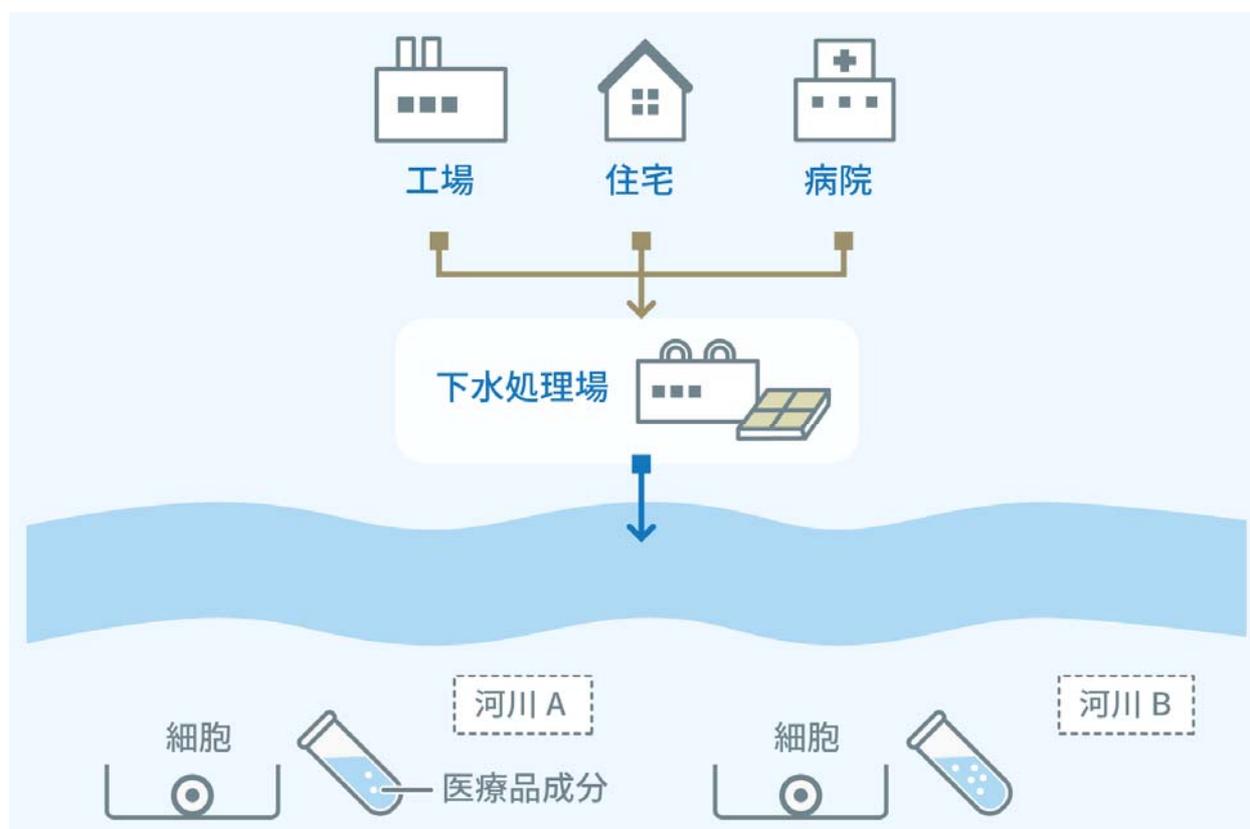
GPCR型の医薬品がどれくらい身近にあるかという例でお話をしたいのですが、去年、私は胃腸風邪にかかりまして、おそらくノロウイルスだと思うのですが、病院に行って薬をもらいました。そのときに出された薬がこれです。当然、下痢止めが出る。あとは整腸剤、胃の粘膜保護。吐き気止めで出された薬がGPCRを標的とする薬です。

## 娘(1歳7ヶ月)も胃腸風邪に罹りまして、、、



その後、私の娘も同じような風邪にかかりまして、病院に連れていったのですが、やはり薬をいっぱいもらいます。そうすると、出されるのが整腸剤であったり、抗生物質も出されたのですが、鼻水とか咳を止める薬とか出されています。この辺は全部GPCRを標的とした医薬品です。咳止めは肌に貼るタイプの薬も出されたのですが、これもGPCR標的型の医薬品です。というように、先ほどお話したようにGPCRを標的とした医薬品というのは非常に数が多いです。身近にたくさんあります。

## 細胞応答を利用した汚染医薬品の種類・濃度の調査



我々がやっているのは、下水処理場がメインなんですが、下水処理場の放流水と、出ていった側の河川で、細胞を使って医薬品の成分を検出するというをやっています。

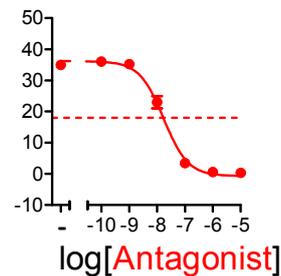
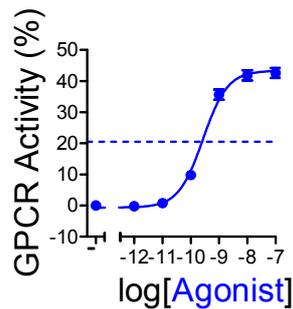
## GPCR標的薬の検出法“GPCRアッセイ”の開発

*Nature Methods*. 2012, 9, 1021-1029.

### TGF $\alpha$ shedding assay: an accurate and versatile method for detecting GPCR activation

Asuka Inoue<sup>1</sup>, Jun Ishiguro<sup>1</sup>, Hajime Kitamura<sup>1</sup>, Naoaki Arima<sup>1</sup>, Michiyo Okutani<sup>1</sup>, Akira Shuto<sup>1</sup>, Shigeki Higashiyama<sup>2,3</sup>, Tomohiko Ohwada<sup>4</sup>, Hiroyuki Arai<sup>5,6</sup>, Kumiko Makide<sup>1,7</sup> & Junken Aoki<sup>1,6</sup>

- ✓ 培養細胞試験 (*In vitro* レポーター遺伝子アッセイ)
- ✓ GPCRの活性化(=アゴニスト活性)/阻害(=アンタゴニスト活性) 両方を定量可能



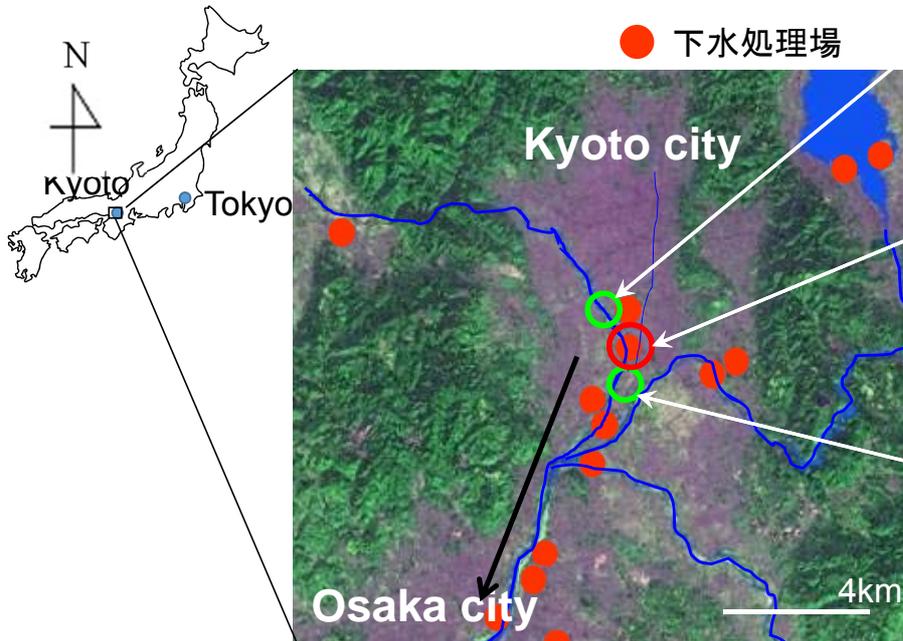
下水中の医薬品の生理活性の検出、定量に応用出来ないか？

使っている *in vitro* の試験系なのですが、これがGPCRを標的としたアッセイで、GPCRアッセイとこの発表では呼ぶのですが、2012年に日本の東北大学の研究グループが開発した方法になります。薬学部のグループの先生方がこの方法を開発して、先生方は新しい医薬品を探すためにこのアッセイをつくられたのですが、我々は下水中の医薬品を検出するためにこの方法を使っているということになります。

このアッセイは非常に簡単で、ハイスループットにできる系です。GPCRを活性化させるような薬も検出できますし、または阻害するようなアンタゴニストも検出できるということです。

✓桂川流域: 上流域、下水処理場放流水、下流域

・採水日: 2014年1月, 7月, 10月, 12月,  
2015年2月, 3月, 4月, 7月, 10月,  
2016年1月



桂川上流域



✓下水処理場

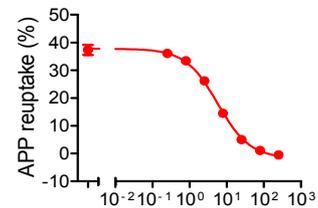
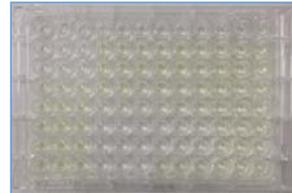


桂川下流域



このアッセイを使いまして、下水処理場や河川の調査を実施しました。これは近畿地方の京都の河川と下水処理場で調査をしているのですが、ここに桂川と呼ばれる川がありまして、その上流域で水を採ります。途中で下水処理場の放流水が入ってきます。その下流部でも水を採るということです。なので、想定としては、上流部ではおそらく活性が低いけれども、下水の放流水では医薬品の活性が高くなって、下流部では上流に比べて高いだろうという想定のもとで調査をしました。

## 水試料の前処理、GPCRアッセイ



下水/河川水濃縮倍率

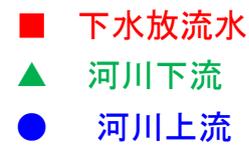


例:「オルメサルタン1,000 ng/Lに相当」

調査の仕方ですが、まず現場で3Lほどの水を汲んできまして、それをろ過して固形物とかを除いた後に、固相抽出と呼ばれる方法で濃縮します。もともと医薬品はあるのですが、濃度が非常に薄いので、ある程度濃縮しないと活性が検出できないので、固相抽出と呼ばれる方法で濃縮します。その後でアッセイにかけてやる。

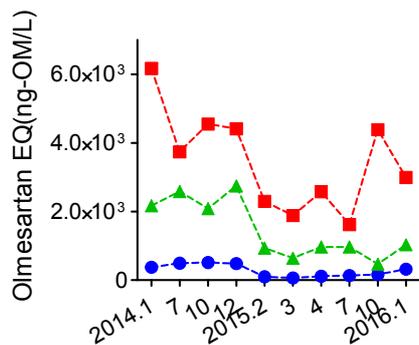
これが実際のアッセイの結果ですが、96穴のプレートを使っています、色が薄いのですが、若干色の違いが見えると思います。この辺、黄色くなっているんです。この辺は白いのですが、この辺も黄色くなっている。色の違いで医薬品の活性を検出できるという系になっています。色の濃さは定量することができるので、医薬品があるかないかだけでなく、強さまで定量できるということになります。

下水、河川水での医薬品濃度(当量値EQ)



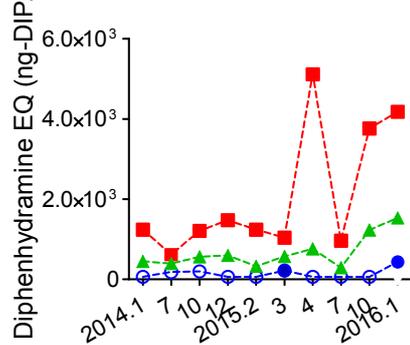
アンジオテンシン受容体

AT1



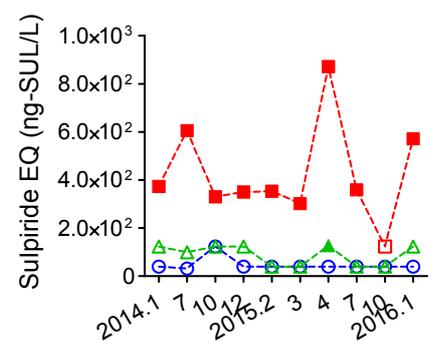
ヒスタミン受容体

H1



ドーパミン受容体

D2



- ✓ 医薬品濃度: 下水放流水 > 下流 > 上流
- ✓ 下流での濃度、下水放流水の変動に一致 ⇒ 下水放流水が汚染源

これも結果の一部です。H1受容体と呼ばれる、高血圧を主にターゲットとした受容体に対する医薬品の活性。これはヒスタミン受容体、花粉症の時期がそろそろ始まっていますが、花粉症の薬とかをターゲットにしている受容体になります。あとはドーパミン受容体です。これは精神剤としても使われているらしいのですが、日本では胃腸、胃酸の出すぎを抑えるとか、そういったことでも使われているそうです。横軸が2014年1月から断続的にサンプリングをしていた結果を示しています。縦軸が医薬品の活性値と呼ばれる値なんですが、濃度と思ってもらえばいいですが、濃度値を示しています。赤のプロットが下水処理場の放流水の活性で、緑のプロットが川の下流域、青のプロットが川の上流域の結果になります。

まず、アンジオテンシン受容体から見ていただきますと、やはり下水の放流水が一目で高いということがわかります。濃度レンジでいうと数千ng/Lというレンジで出てきます。次に高いのが緑です。青が一番低い。なので、当初の想定どおり上流域では活性が出ないけれども、下水の放流水で非常に強い活性のものが川にドバッと入ってくる。川で当然薄まるので濃度は下がりますが、下流域でもやはり濃度がある程度保たれたままということです。

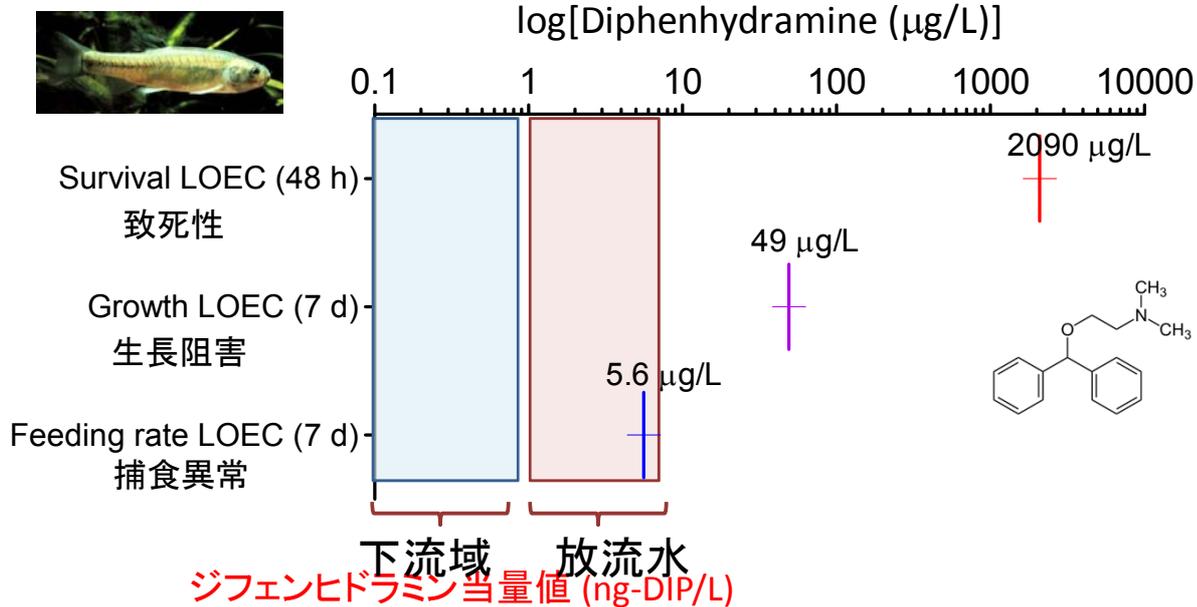
ヒスタミン受容体については、上流域ではあまり出ませんが、下水の放流水では出ますし、下流域でも出ます。

ドーパミン受容体については、上流域でも下流域でもあまり出ません。下水の放流水だけがこのように出ました。

放流水が一番高く、下流が次に高く、上流が一番低い。特にアンジオテンシン受容体の結果で顕著なんですが、下水の放流水での濃度の変動パターンと下流域の濃度の変動パターンは非常に合っているので、これは下水の放流水が河川に対しては医薬品の汚染源になっているということがはっきりとわかります。

## 検出された活性は、生物に影響を与えるレベルか？

- ✓ **Diphenhydramine**: H1 受容体 アンタゴニスト, fathead minnowの行動異常を起こす  
(Berninger et al., *Environ. Toxicol. Chem.*, 2011, 30, 2065-2072)



河川水レベル、7日間曝露では安全、しかし長期曝露するとどうなる？  
⇒河川水濃度レベルでの*in vivo*長期曝露試験が待たれる

では、検出された医薬品の活性が生物に影響を与えるレベルなのか、というのが次に疑問になるのですが、文献で調べられた魚の行動試験の結果と比較してみました。これは2011年に発表された論文からとってきたのですが、ジフェンヒドรามミンと呼ばれるH1受容体という、花粉症の薬がよくターゲットにしている受容体なんですが、それに対する薬で魚を曝露してやる。その結果です。48時間曝露したときの致死性がどれくらいの濃度になるのか。あとは7日間曝露で稚魚の生長が阻害されるのがどういった濃度で起こるのかということ。もう一つは、7日間曝露で捕食、餌をとる頻度がどれくらい低下するのかということ調べています。

そうしますと、致死性、これは2090µg/Lという非常に高いレベルで投与しないと死ぬまではいかない。ですが、生長阻害だったらその1/50ぐらいの濃度でも阻害が起こる。捕食異常という行動異常のレベルになると、更に低い濃度でも影響が出てくるという結果です。

我々が今回の調査で出した下水の放流水の値というのは、魚の行動異常、餌をとる異常が起こるといった濃度範囲を超えているときがあります。そういった結果でした。

ただ、河川についていうと、下流域では高くても1/5程度に収まっていたということです。ですので、この結果をそのまま解釈すると、河川水のレベル、調べた河川であれば、7日間の曝露だったらおそらく影響はないだろうと言えると思います。ただ問題なのは、魚はそこでずっと生活しているので、曝露されている期間が7日間だけではないので、もう少し低濃度であっても長期間曝露しているような試験をしたときにどうなるのかということが次の研究課題として依然として残っています。

## 下水からのGPCR標的医薬品の生理活性の検出、世界初



Ihara et al., 2015, 49, 1903–1911

Detection of Physiological Activities of G Protein-Coupled Receptor-Acting Pharmaceuticals in Wastewater

✓19種類のGPCRに対してアッセイ実施⇒7種類のGPCRに対して活性を検出(○)

受容体	受容体クラス	主要医薬品	受容体	受容体クラス	主要医薬品
AT1	アンジオテンシン	・抗高血圧薬 ・平滑筋作用薬	V1A	バソプレッシン	・平滑筋作用薬 ・利尿薬
D2	ドーパミン	・抗精神病薬	V2		
D4			H1	ヒスタミン	・鼻アレルギー治療薬 ・消化性潰瘍治療薬
α1B			H2		
α2A	H3				
β1	アドレナリン	・抗高血圧薬 ・気管支拡張薬	5-HT1A	セロトニン	・平滑筋作用薬 ・鎮静睡眠薬
β3			5-HT2C		
M1			アセチルコリン	・気管支拡張薬	CB1
M3	EP3	プロスタノイド			・平滑筋作用薬
			BLT1	ロイコトリエン	・平滑筋作用薬

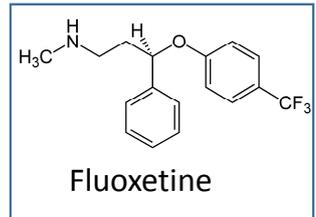
今日ご紹介した受容体は3つだけだったのですが、それ以外にもいろいろな受容体でアッセイをしまして、全部で19種類の受容体を調べますと、それに対して7種類の受容体に対して医薬品の活性が下水から検出されているということになっています。

## 抗うつ薬による行動異常

THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL ZOOLOGY 280:260-264 (1998)

## Induction and Potentiation of Parturition in Fingernail Clams (*Sphaerium striatinum*) by Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs)

PETER P. FONG,\* PETER T. HUMINSKI, AND LYNETTE M. D'URSO



### 二枚貝を抗うつ薬に曝露すると繁殖力が劇的に上昇する



産卵する個体の割合

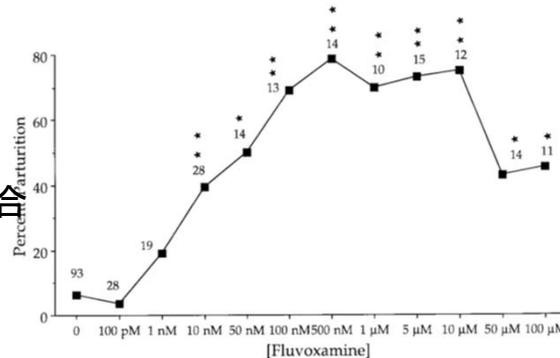


Fig. 1. Percent parturition of *Sphaerium striatinum* in various concentrations of fluvoxamine. Numbers of clams tested are adjacent to points. \* $P < 0.001$ ; \*\* $P < 0.0001$ .

### The 1998 Ig Nobel Prize Winners

“二枚貝にProzacを与えて彼らの幸福に寄与したことに対して”

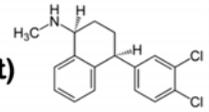
医薬品の生態影響でもう一つ例をお話しさせていただくと、抗うつ薬というのは行動影響を調べた論文が昔からあります。これは1998年の例なのですが、二枚貝を抗うつ薬に曝露すると、産卵する個体の割合が増えるというのを示した論文です。抗うつ薬がなぜ産卵数に関係するかどうかというのはちょっと不思議なのですが、受容体は、先ほどお話ししましたし、ヴェルチェ先生の発表でもあったように、いろいろな動物種で保存されています。ですが、役割というのは進化の過程で変わっているんですね。なので、二枚貝に対しては抗うつ薬はどうも産卵数とか繁殖に関係する役割をもっているようです。

ちなみにこの研究は1998年にイグノーベル賞をとっています。受賞理由は、二枚貝に抗うつ薬ですがプロザックを与えて彼らの幸福に寄与したというちょっと皮肉めいた理由でイグノーベル賞をとっているのですが、こういった例は昔から出ています。

## 抗うつ薬による行動異常

ENVIRONMENTAL  
Science & Technology

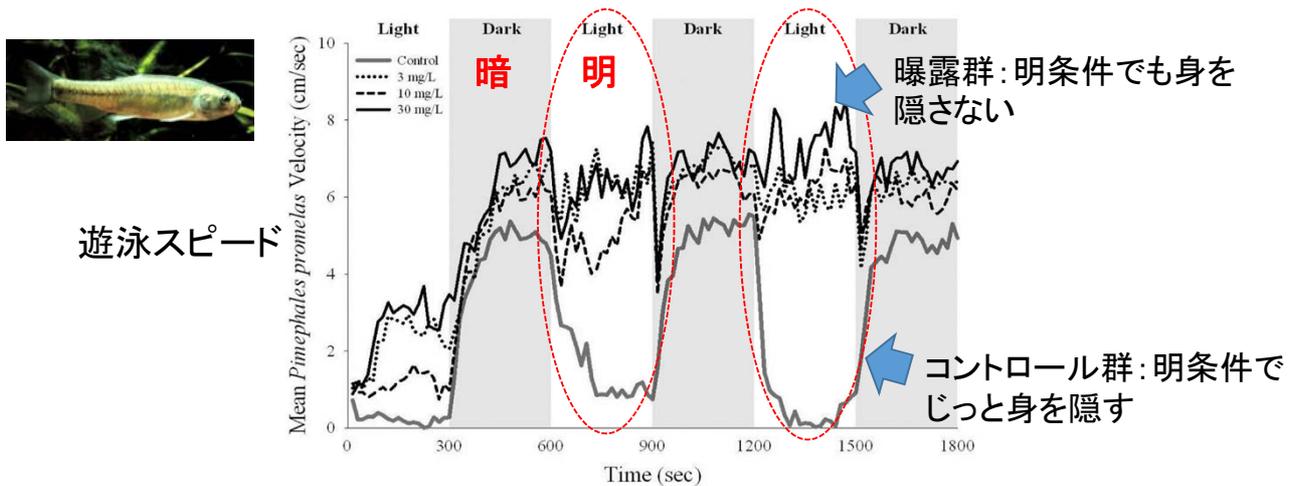
2012, 46, 2427–2435

Sertraline  
(Antidepressant)

Human Therapeutic Plasma Levels of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Sertraline Decrease Serotonin Reuptake Transporter Binding and Shelter-Seeking Behavior in Adult Male Fathead Minnows

Theodore W. Valenti, Jr.,<sup>†,‡,§,¶,\*</sup> Georgianna G. Gould,<sup>§</sup> Jason P. Berninger,<sup>||,‡</sup> Kristin A. Connors,<sup>||,‡</sup> N. Bradley Keele,<sup>||,‡</sup> Krista N. Prosser,<sup>‡</sup> and Bryan W. Brooks<sup>†,||,‡</sup>

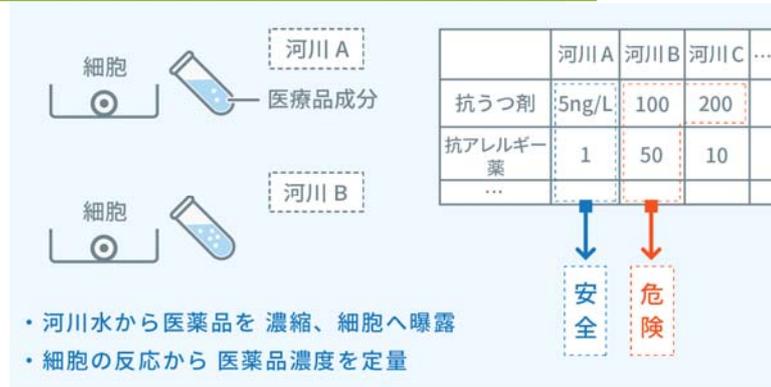
魚をSertralineに曝露すると身を隠さなくなる、明条件下でも動き回る



もう一つ抗うつ薬の例をお話しさせていただくと、これは魚をセルトラリンと呼ばれる抗うつ薬に曝露したときの結果として、この魚は普通は明るい環境だと外敵から身を隠すために隅っこの方に行ったり、動きを止めてじっとしている、暗くなると動き回るといった習性がありますが、セルトラリンという抗うつ薬を曝露すると、明るい環境にしてもずっと動き回っているという結果が出ています。こういうことが実際の環境下で起こると、明るいところで外敵がいるのに身を隠さないと、つまり捕食される可能性が高くなるということがあり得るかもしれません。

汚染医薬品が魚の行動異常を起こすレベルかどうかの解明

細胞試験による河川水の汚染医薬品の濃度調査



魚での医薬品影響濃度の把握

比較、河川毎に危険か安全か判定

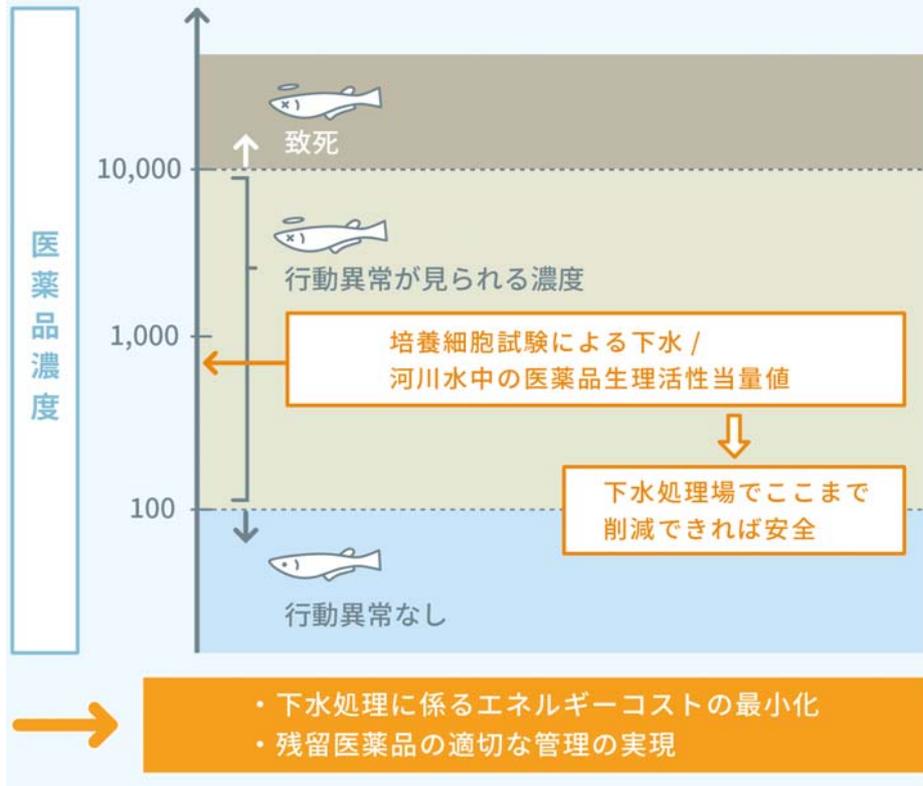


我々環境工学が今までの研究を通して最終的にどういったことをやりたいかというアイデアをお話しさせていただくと、我々が今やっているのは、川の水や下水を汲んできまして、細胞試験でいろいろな薬に対する活性を調べるということをやっています。

もう一方で魚への曝露試験をやって行動影響をみるということも今共同研究で始めています。魚での実際の曝露試験をやると、実験環境下でどういった濃度でやると魚に影響が出るかというのがわかりますので、その値と実際に調べた値を比較してやることで河川ごとに危険か安全か判断できる。これはリスクベースの考え方のアイデアです。

下水処理過程での医薬品削減の目標値の提案

魚での医薬品影響濃度の把握のイメージ



結局ヒトから出る医薬品なので、対策をしようと思って下水処理に行くのですが、下水処理をする技術はあります。医薬品を除去する技術は既にあります。ですが、当然いい処理をしようとすると、エネルギーやコストがかかります。なので、無尽蔵に何でもかんでも限界までやればいいというわけではなくて、どこかで目標値を決めて、そこまで処理をするというようなバランスをとることが必要になってくるのですが、そのバランスを今まさに探すことが必要だろうと考えています。例えば動物試験でやって、致死性のすぐ死んでしまうような濃度はもちろん論外ですが、死なないけれども、行動異常がみられるような濃度があると。そこで実際に川で調べた例がそこに該当しているときに、下水処理でここまで下げたらいいですよと。ゼロにしなくてもいいというのが非常に大事なんです。ここまで下げたらいいという目標値を決めてやることができれば、下水処理にかかるエネルギーやコストを最小化して、かつ生態系への影響も一緒に守っていくというような管理ができるのではないかと考えています。

## 幅広い研究分野の協力、行政の対策が必要

- ✓ 環境工学 :  
原因医薬品の同定、下水処理効率の改善
  
- ✓ 製薬 :  
生態影響の無い、  
環境中で分解しやすい医薬品の開発
  
- ✓ 医療、畜産 : 薬の適正使用による排出軽減

もう一つ我々が今思っているのは、環境工学の分野でいうと、下水処理の効率化ということもそうですし、水とかで出てきたときに何が原因かと医薬品を分析で同定していくというものもあるのですが、他にできることはないかと考えた場合に、環境工学だけではなくて、例えば製薬メーカーの方で生態系への影響がないような医薬品に代替できるのだったら、そういったものをつくってもらえばいいでしょうし、環境中に出たときに、例えば太陽光の紫外線を受けて分解しやすいとか、そういったものがもしくくれるのであれば、そういったものを開発してもらったらどうか。あとは適正使用ですね。必要以上に使わないようにして出さないようにするというようないろいろな幅広い協力が医薬品の水環境の汚染で生態系を保全するという意味では必要なのではないかと考えています。

ご清聴ありがとうございました。

共同研究者

京都大学

田中宏明  
中田典秀  
Zhang Han  
花本征也

東北大学

青木淳賢  
井上飛鳥

長崎大学

征矢野清  
長江真樹

基礎生物学研究所

井口泰泉 (現:横浜市立大学)  
宮川信一 (現:和歌山県立医科大学)

最後に共同研究者の方々をお示しさせていただきます。  
御清聴ありがとうございました。