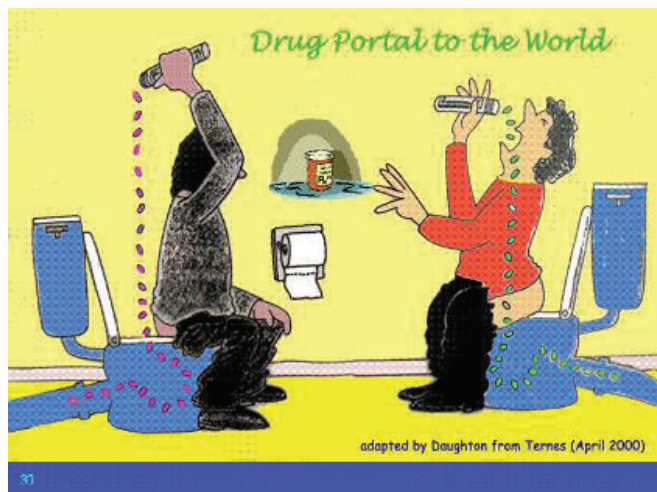


環境医薬品のメダカ 行動および繁殖に及ぼす影響

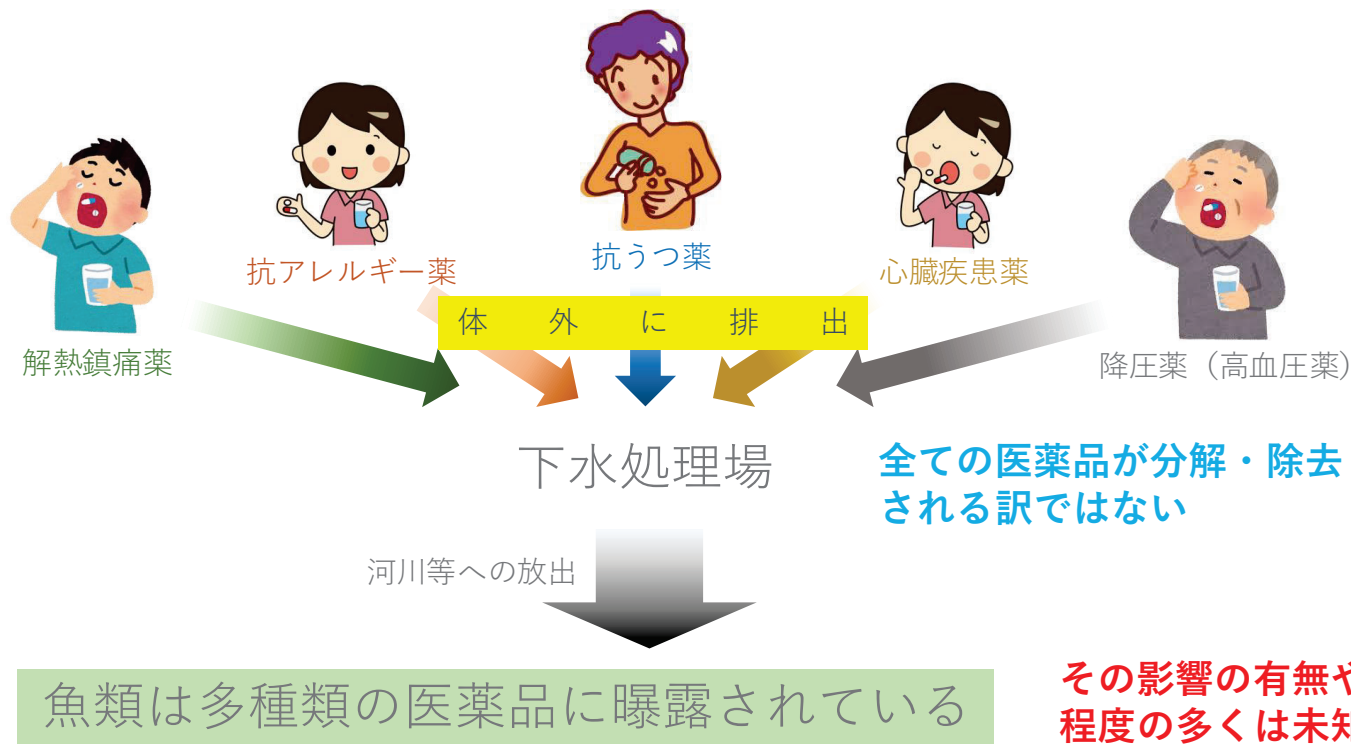


環境医薬品：環境中に放出された医薬品類

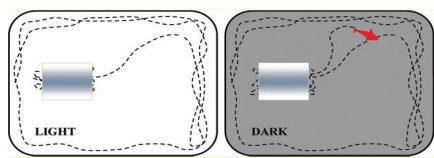
長江真樹（長崎大学・環境科学部）
（長崎大学・総合生産科学研究科）

研究背景

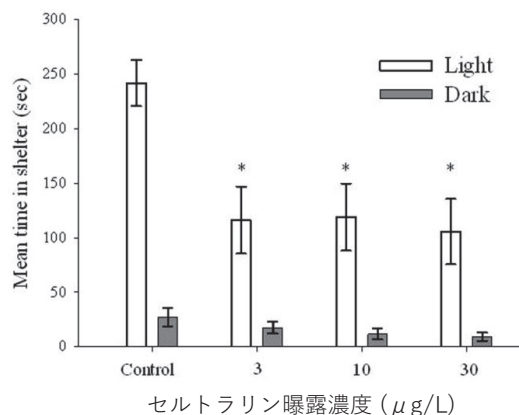
ヒトは極めて多種類の医薬品を服用している 2



ファッドヘットミノー



明期には捕食者を避けるため、物陰（シェルター）に身を隠す。



セルトラリン（抗うつ薬）曝露により、明期のシェルター滞在時間が有意に短縮した。

- ✓ 幾つかの魚種の行動が、抗うつ薬／抗精神病薬の影響を受けることが報告されている。（例：避難行動、摂餌行動、巣防衛行動など）
- ✓ しかし、使用する魚種により、行動影響評価の観点がバラバラで統一性がない。
- ✓ しかも、多くの医薬品について網羅的に行動影響を調査した研究はない。



同一試験魚を用いた、統一的な評価観点での医薬品の行動影響評価を行うための試験法開発、それを用いた多く医薬品の行動影響評価が必要。

研究背景

同じ効果（薬効）を示す多くの医薬品種が存在する

4



抗うつ薬（三环系）



抗うつ薬（四环系）



抗うつ薬（SSRI）



抗うつ薬（SNRI）



抗うつ薬（NaSSA）

体 外 に 排 出

下水処理場

河川等への放出

全ての医薬品が分解・除去される訳ではない。

同じ薬効を示す各医薬品（抗うつ薬）がそれぞれ微量であっても、多種類存在すれば・・・

顕著な生物影響を及ぼす可能性（殆ど未知）

研究背景

現状で、

- 環境医薬品が及ぼす生物影響についての理解は進んでいない
- それを調査する**統一的な試験法の整備**も遅れている
- （さらに）環境医薬品の**複合影響**については、殆ど未知



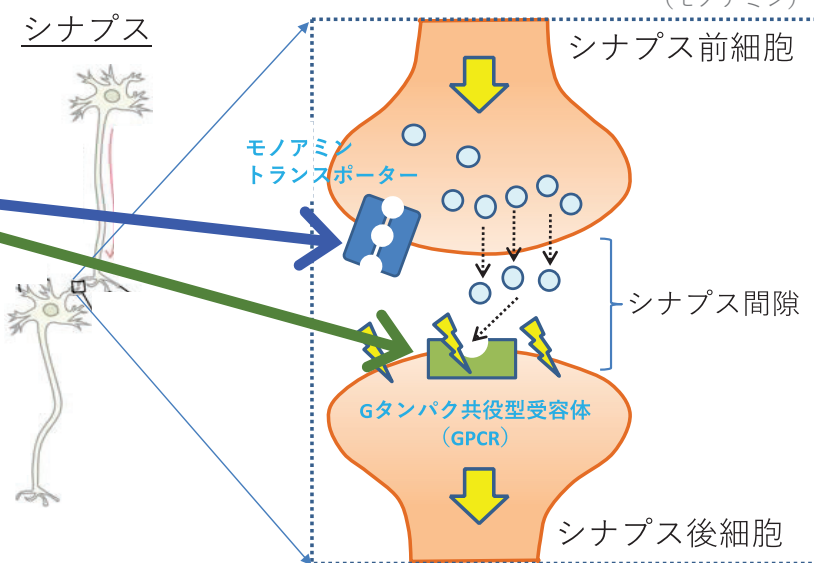
本研究では、精神疾患薬（抗うつ薬／抗精神病薬）に焦点を絞り、主にメダカに対する**行動**および**繁殖**影響を調査した。

研究背景

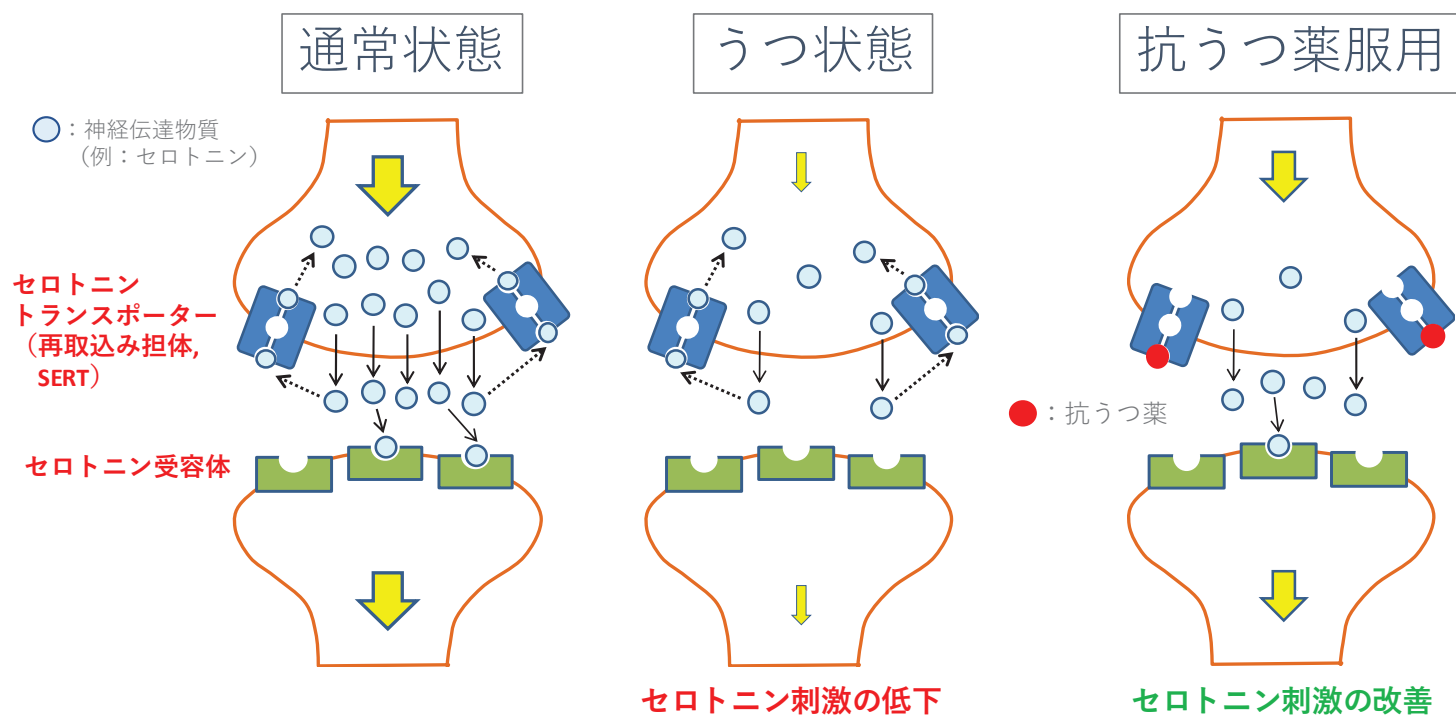
2019年度医薬品使用金額ランキング
(厚生労働省HPより)

Rank	薬効分類	薬剤料 (十億円)
1	循環器官用薬	827
2	中枢神経系用薬	799
↳ 抗うつ薬／抗精神病薬を含む		
3	腫瘍用薬	720
5	消化器官用薬	412
6	血液・体液用薬	353
7	アレルギー用薬	216
8	化学療法剤	190
9	泌尿生殖器官および肛門用薬	126
10	漢方製剤	125
11	ビタミン剤	102
12	ホルモン剤	82
13	抗生物質製剤	56
14	滋養強壮薬	53
15	呼吸器官用薬	40

シナプス



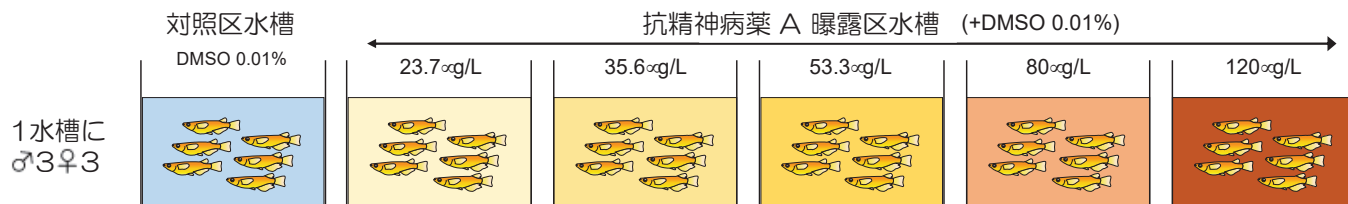
神経シナプスの仕組み自体は動物種で広く共通していることから、抗うつ薬／抗精神病薬の野生生物への作用および影響が懸念される。



抗うつ薬／抗精神病薬のメダカ行動影響

医薬品曝露（半止水式曝露・4日間）

（抗精神病薬A 曝露試験を例に）



ビデオ撮影

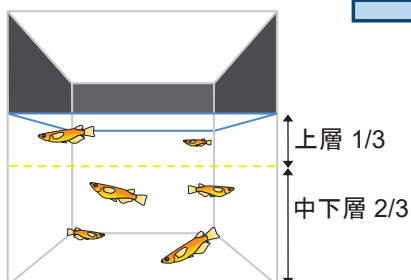
行動解析

30秒間（900フレーム）の動画撮影

毎日2回
（朝・夕）撮影



曝露期間4日間で
合計8動画撮影。



トラッキング解析・統計解析

各動画フレームで、それぞれの個体が上層 or 中下層のどちらの深さを遊泳しているかを解析。
上層 vs 中下層における遊泳フレーム数を比較
（Mann-Whitney U test）

上層フレーム数 >>> 中下層フレーム数
= 表層遊泳性が誘起されたと判定。

行動試験結果（抗精神病薬A曝露）

実際の動画

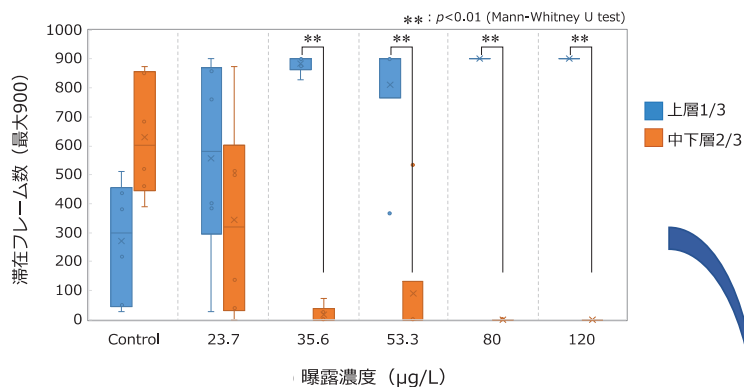
対照区 4日目・夕方



120 μ g/L 曝露区 4日目・夕方



曝露4日目・夕方の各曝露区の上層-中下層滞在フレーム数比較



全撮影動画（4日間・8回）の表層遊泳性の検定結果

曝露濃度 (μ g/L)	1日目		2日目		3日目		4日目	
	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
Control	-	-	-	-	-	-	-	-
23.7	-	-	-	-	-	**	**	-
35.6	-	-	**	**	**	**	**	**
53.3	-	**	**	-	**	**	**	**
80	**	**	**	**	**	**	**	**
120	-	**	**	**	**	**	**	**

抗精神病薬Aのメダカ表層遊泳性—最小誘導濃度：35.6 μ g/L

全15種医薬品の行動影響（表層遊泳性）

～抗うつ薬・抗精神病薬のみが表層遊泳性を誘起した～

11

医薬品名	略語	主な薬効	表層遊泳性の誘起	最小誘導濃度 (μg/L)
抗うつ薬 A		抗うつ薬	○	356
抗うつ薬 B			○	53
抗うつ薬 C			○	630
抗うつ薬 D			○	37
抗うつ薬 E			○	37
抗精神病薬 A		抗精神病薬	○	36
抗精神病薬 B			○	390
抗精神病薬 C			○	593
抗アレルギー薬 A		抗アレルギー薬	×	-
抗アレルギー薬 B			×	-
抗アレルギー薬 C			×	-
抗アレルギー薬 D			×	-
消化管機能改善薬		消化管機能改善・治療薬	×	-
消化管機能治療薬			×	-
心臓疾患治療薬		心臓疾患治療薬	×	-

抗うつ薬および抗精神病薬のみが、メダカの表層遊泳性を誘起した。
これらは全て、中枢神経系を主標的とする医薬品。

中枢神経系を主標的としない他の7医薬品は、表層遊泳性を全く誘起しなかった。

ヒト医薬品（抗うつ薬／抗精神病薬）がメダカの中枢神経系にも作用し、行動影響（表層遊泳性）を引き起こすことが示唆された。

SERT：セロトニントランスポーター

（シナプス間隙に存在するセロトニンをシナプス前細胞に再取り込む輸送担体）

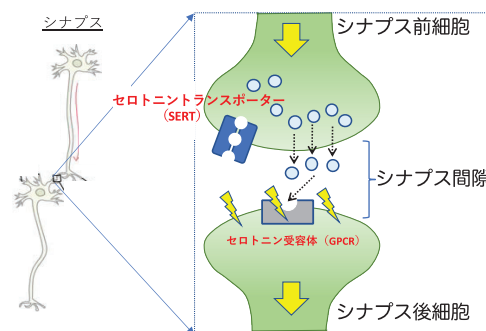
12

メダカ行動影響（表層遊泳性）を誘起した医薬品のメダカSERT阻害活性およびオクタノール/水分配係数

医薬品名	メダカSERT IC50値 (mol/L)	logKow または logP	表層遊泳最小誘導濃度 (μg/L)
抗精神病薬 A	1.2×10^{-8}	5.19	36
抗うつ薬 B	3.0×10^{-9}	4.81	53
抗うつ薬 A	2.7×10^{-6}	2.90	356
抗精神病薬 C	N.D.	3.17	593
抗精神病薬 C'	8.5×10^{-8}	2.94	40
抗精神病薬 B	7.5×10^{-7}	3.00	390
抗うつ薬 D	1.9×10^{-9}	4.17	37
抗うつ薬 C	3.7×10^{-9}	0.43	630
抗うつ薬 E	1.6×10^{-9}	4.72	37

抗うつ薬／抗精神病薬のシナプス作用点

○：セロトニン

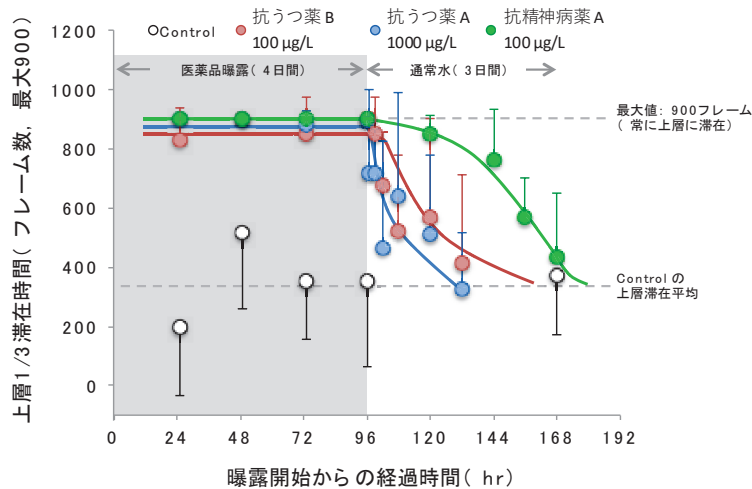


- ❖ これら8種医薬品のメダカ表層遊泳性最小誘導濃度には、ばらつきが認められたが、その大小は、各医薬品のメダカSERT阻害活性とオクタノール/水分配係数により説明可能。
- ❖ ある程度のSERT阻害活性を持つ他の医薬品のメダカ行動影響も予測可能かもしれない。

通常水に戻すと、元の遊泳行動に戻るのか？（回復試験）

13

4日間の医薬品曝露によりメダカの表層遊泳性を誘起。
その後、通常水に換水し、1日1回全交換



医薬品名	LogKow
抗うつ薬A	2.90
抗うつ薬B	4.81
抗精神病薬A	5.19

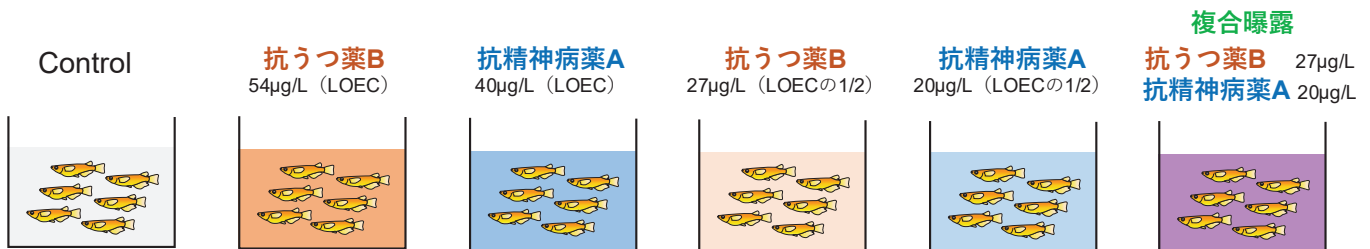
- ✓ これら医薬品による表層遊泳性は、分解・排出により可逆的に回復した。
- ✓ 抗うつ薬AおよびBの曝露個体で認められた表層遊泳性は、通常水に置換後数時間で低下し始め、1日程度でControlと同等レベルに回復した
- ✓ 抗精神病薬Aでは、より効果が持続し、通常水置換後約3日でControlレベルに回復した

メダカの行動に及ぼす医薬品の複合曝露影響

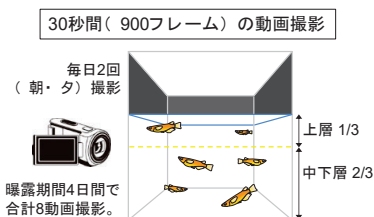
14

医薬品複合曝露
（半止水式・4日間）

抗うつ薬B : 表層遊泳 LOEC ≒ 54 µg/L
抗精神病薬A : 表層遊泳 LOEC ≒ 40 µg/L



ビデオ撮影 + 行動解析



上層フレーム数 >>> 中下層フレーム数
= 表層遊泳性が誘起されたと判定。

全撮影動画の表層遊泳性の検定結果

* : $p < 0.05$
** : $p < 0.01$

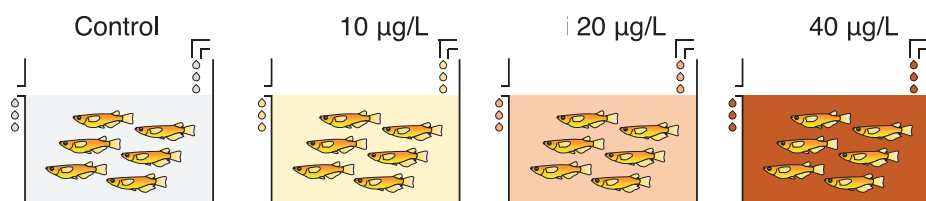
曝露区 µg/L	1日目		2日目		3日目		4日目	
	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
Control	-	-	-	-	-	-	-	-
抗うつ薬B 54	-	-	-	**	*	**	-	-
抗精神病薬 40	*	**	**	**	**	**	**	**
抗うつ薬B 27	-	-	-	-	-	-	-	-
抗精神病薬 20	-	-	-	-	-	-	-	-
複合曝露	*	**	**	**	**	**	-	**

抗うつ薬+抗精神病薬の複合曝露は、メダカの行動影響（表層遊泳性）に対して相加効果を示した。

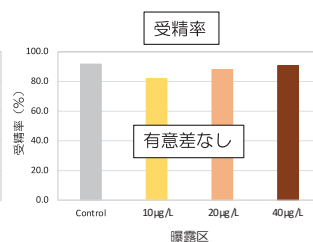
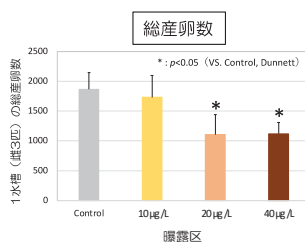
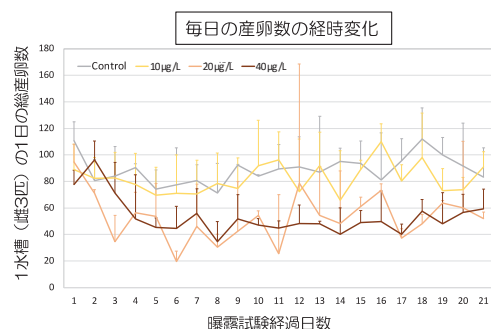
抗うつ薬／抗精神病薬のメダカ繁殖影響

抗うつ薬／抗精神病薬のメダカ繁殖影響試験

抗うつ薬 B のメダカ繁殖影響曝露試験（流水式、21日間）



抗うつ薬Bに加えて、
抗精神病薬A
抗うつ薬A
抗うつ薬E
においても、産卵数の有意な
低下が認められた。



抗うつ薬Bの産卵数低下 NOEC : 10 µg/L
LOEC : 20 µg/L

NOEC : 無影響濃度
LOEC : 最小影響濃度

一方、抗アレルギー薬など、
他の薬効を示す医薬品ではそ
のような影響は認められな
かった。

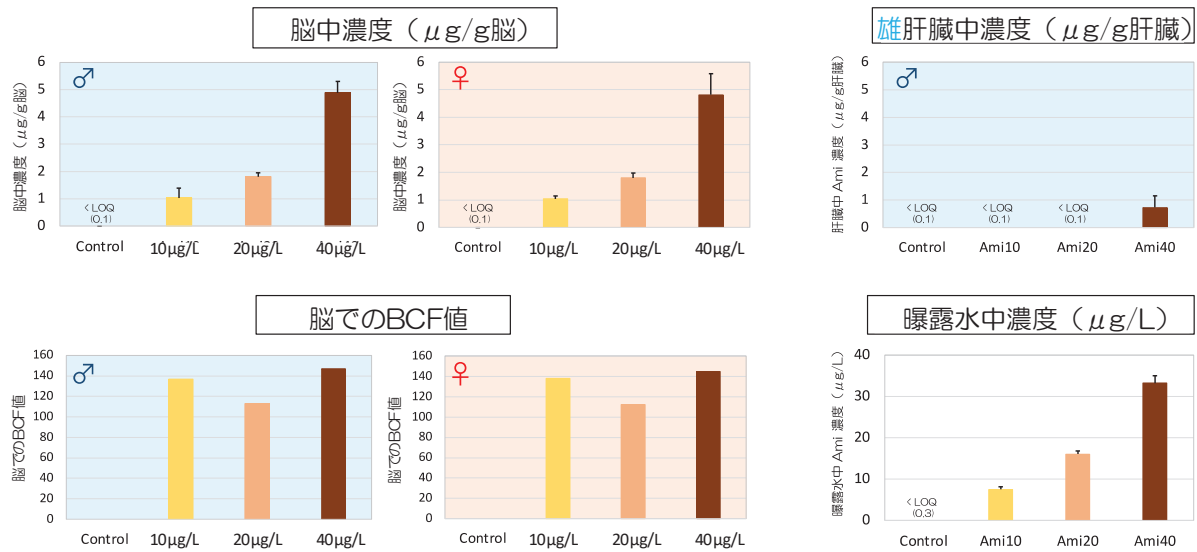


抗うつ薬／抗精神病薬など、
精神疾患に対する医薬品が繁
殖影響をもたらした（作用機
序は現時点では不明）。

曝露した抗うつ薬B の脳での蓄積性（生物濃縮）

17

抗うつ薬B の曝露終了後の個体から脳（雌雄）および肝臓（雄のみ）を採取し、3個体（1水槽分）をプールし、脳中濃度を微量分析した。

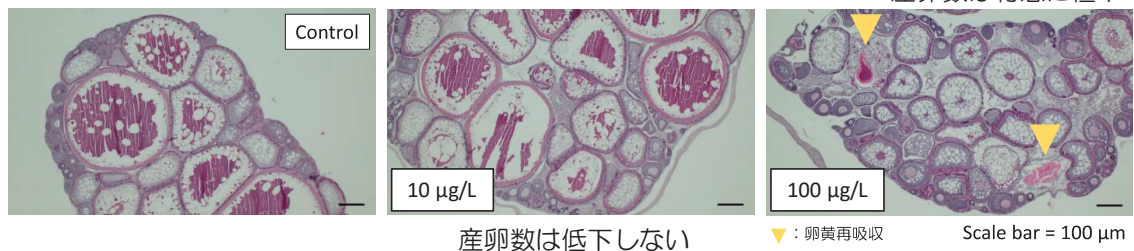


- ✓ 脳中濃度は他臓器（肝臓）に比べて約7倍高い
- ✓ 脳内BCF値は、曝露濃度に関わらずほぼ一定

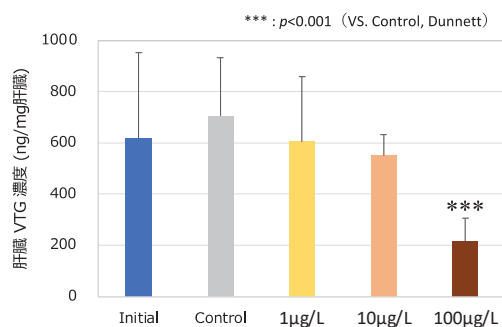
抗精神病薬A のメダカ繁殖能力に及ぼす影響

18

卵巣内の卵母細胞発達状況



肝臓 VTG 濃度



- ✓ 曝露 100 $\mu\text{g/L}$ では、卵黄形成期の卵母細胞は殆ど認められなかった。
- ✓ また、卵黄の再吸収過程と思われる像も観察された。
- ✓ 肝臓 VTG 濃度も有意に低下した。

→卵成長（卵黄蓄積）の阻害

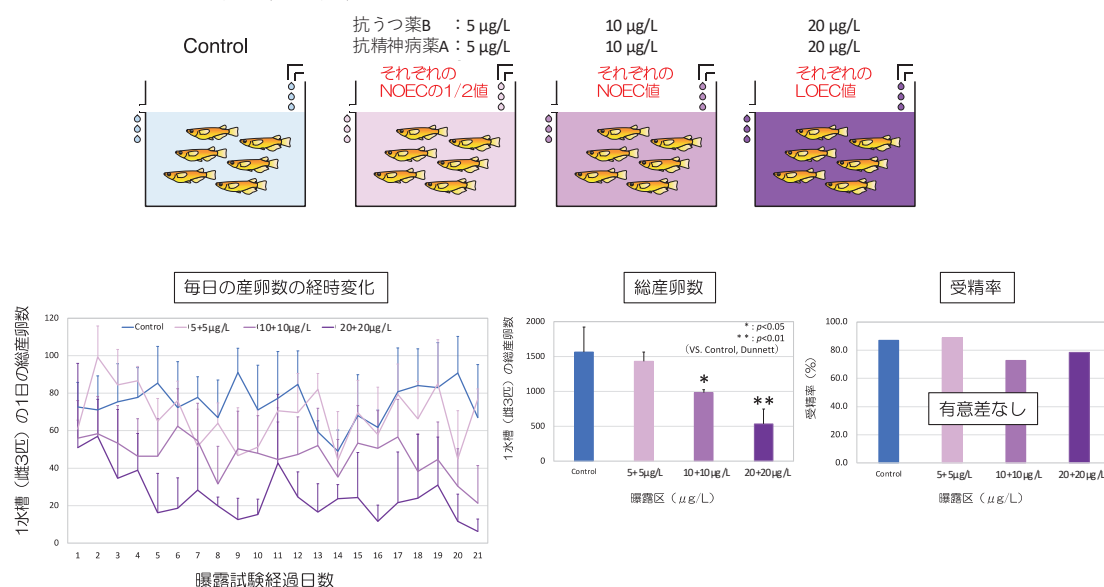
抗うつ薬／抗精神病薬のメダカ繁殖影響（結果総合）

医薬品名	主な薬効	繁殖影響	最小誘導濃度 ($\mu\text{g/L}$)
抗精神病薬A	抗精神病薬	○	20
抗うつ薬B	抗うつ薬	○	20
抗うつ薬E	抗うつ薬	○	20
抗うつ薬A	抗うつ薬	○	200
抗アレルギー薬C	抗アレルギー薬	×	

メダカ行動影響と同様に、繁殖影響（産卵数低下）についても、抗うつ薬／抗精神病薬でのみ影響が認められた。

メダカの繁殖に及ぼす医薬品の複合曝露影響

流水式、21日間（3週間）



類似の薬効を持つ異なる医薬品の複合影響が認められた。

→1種類の医薬品濃度が低くても、類似の薬効を持つ医薬品が多数存在すると、影響が顕著化する。

まとめ

- ◆ 調査した多くの薬効を持つヒト医薬品のうち、SERT阻害活性が比較的高い抗うつ薬／抗精神病薬のみがメダカの行動影響（表層遊泳性）を誘起した。
- ◆ 上記の抗うつ薬／抗精神病薬は、行動影響のみならず繁殖影響（産卵数低下、卵形成の抑制）も誘起した。
- ◆ また、それらの複合影響が認められたことから、個別の医薬品の環境中濃度が低くとも、類似の薬効を持つ医薬品が多数存在することで影響が顕著化することが示された。

謝辞

本研究は環境研究総合推進費【5-2204】（魚類に対する環境医薬品の影響評価法開発に関する研究～環境分析・分子応答・行動／繁殖解析による融合評価基盤の構築～）の助成を受けて実施した。

共同研究者

高知大学 ：井原賢・荏平裕次
神奈川大学 ：中田典秀
東京理科大学：宮川信一
長崎大学 ：征矢野清・村田良介・天谷貴史