

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 大塚 亮 一

近年問題となっているシックハウス症候群 (SHS) の原因物質のなかで、ホルムアルデヒド (HCHO) は最も重要な誘発物質と考えられ、喘息の誘発、増悪に関係している。一方、Brown Norway (BN) ラットは、IgEの産生能が高く、アレルギー性喘息の研究に多用されている。しかし、BNラットの化学物質吸入に対する反応についてはこれまで報告がない。申請者は、BNラットにSHS関連物質であるHCHOやアレルゲンを吸入曝露した際の呼吸器系の反応を明らかにするために種々の検索を行った。

1) BNラット呼吸器系の特性

BNラットの呼吸器系の組織学的特性および組織中のサイトカインの発現を検索し、F344ラットと比較した。BNラットの肺で好酸球性の肉芽腫結節が認められた以外、鼻と肺の組織で両系統に差は認められなかった。この肉芽腫は飼育環境には関係なく発生し、加齢に伴って発現頻度は増加したが、病変の強さは変わらなかった。BNラットではF344ラットに比べて気管上部から下部に至る気管腺が顕著に発達していた。ただし、気管腺から産生される粘液の性状に差は認められなかった。また、サイトカインのmRNA発現について検索したところ、肺では、BNラットでTh2サイトカイン (IL-4および5) のレベルが高く、F344ラットではTh1サイトカイン (IFN- γ およびIL-2) のレベルが高い傾向がみられた。鼻粘膜ではIL-2およびIL-4 mRNAのレベルがBNラットでより高い傾向がみられた。

2) ホルムアルデヒド吸入に対する呼吸器系の反応

1% HCHO水溶液を1日3時間、週5日の条件で両系統のラットに吸入させたところ、くしゃみや異常呼吸といった症状がF344ラットにおいてより高頻度に認められた。体重はF344ラットのHCHO群で対照群に比べ有意に減少したが、BNラットでは有意な減少は認められなかった。光顕観察の結果、粘膜上皮における扁平上皮化生、重層化、剥離、変性といった変化が、F344ラットのHCHO群で鼻粘膜から肺内気管支粘膜に到るまで広範に認められたが、BNラットではHCHO投与による同様の病変が鼻粘膜に限局して軽度に認められた。また、BNラットの肺で観察される肉芽腫病変の出現頻度および強度はHCHO吸入によって何ら影響を受けなかった。また、サイトカインの発現量はHCHO吸入によって低下、もしくは影響を受けなかった。これらの結果より、HCHOの吸入曝露に対する呼吸器系の反応は、F344ラットがBNラットよりも強いことが示された。

3) アレルゲンの感作・吸入に対する呼吸器系の反応とHCHO吸入の影響

アレルギー研究に多用されている卵白アルブミン (OVA) で両系統ラットを2回感作し、2週間後にOVA溶液を30分間吸入させた。その結果、BNラットの肺で、巣状出血が散在性に認められ、その周囲に好酸球、マクロファージを主体とする細胞浸潤がみられた。出血巣はその後縮小し、広範な肉芽腫病

変が形成された。これに対し、F344ラットでは出血巣は認められず、肺胞壁の軽度肥厚と血管や気管支周囲への好酸球の浸潤がみられた。また、OVA暴露24時間後までのサイトカイン（IFN- γ 、IL-2、IL-4およびIL-5）およびケモカイン（eotaxinおよびMCP-1）の発現動態を検索した結果、両系統ラットともにサイトカイン・ケモカインのmRNA発現が亢進したが、そのレベルはBNラットがF344ラットより高かった。次に、OV暴露したラットにおけるHCHO曝露の影響をしらべた。前述した肺の病変は両系統ともにHCHOによって修飾されなかった。また、F344ラットのHCHO曝露群で血清中のIgEレベルが水曝露群に比べて有意に上昇した。さらに検索したほとんどのサイトカイン・ケモカインのmRNAレベルが両系統ともにHCHO群で水曝露群よりも高い傾向がみられた。このように、OVA曝露に対してはBNラットがF344ラットよりも高い反応性を示した。

本研究の結果から、呼吸器系に直接的な傷害作用を持つHCHOに対してはF344ラットがBNラットより強い感受性を示すのに対し、OVAのようなアレルゲンに対してはBNラットが強い反応性を示すことが示された。また、各種サイトカインの発現はHCHO吸入によって抑制され、OVA吸入によって促進されることが明らかにされた。本研究の成果は、SHSのメカニズム解明に極めて有用であると考えられた。したがって、審査委員一同は申請者が博士（獣医学）の学位を授与されるにふさわしいと判断した。