

[ 別紙 2 ]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 鄭 智 尹

接触皮膚炎は化学物質により誘発される病態の一つとして重要視され、ハプテンとして作用する化学物質に感作された個体が再び同一化学物質に皮膚暴露されることによって生じるが、その発現機序の詳細については未だ不明な点が多い。従ってある化学物質が接触皮膚炎を起こすかどうかを的確に評価する適切な試験系の開発と、その系を利用した接触皮膚炎の発現機序の解明が急務である。本研究では、胸腺での B 細胞の存在等を特徴とし、老齢雌性動物群で皮膚炎の自然発症がみられる IQI/Jic マウスの接触皮膚炎モデルとしての有用性について検討するとともに、本系統マウスを用いて塩化ピクリル(Picryl Chloride; PCL)誘発接触皮膚炎の発現と進展機構について検索した。得られた結果は以下の通りである。

(1) IQI/Jic および BALB/c 雌マウスにおける PCL 誘発皮膚炎の性状の比較

従来から接触皮膚炎誘発に繁用されている BALB/c マウスと IQI/Jic マウスとの間で PCL 誘発皮膚炎の性状を比較した。腹部皮膚に PCL を塗布した後、4 (1st)、11 (2nd)、18 (3rd) および 25 日目(4th)に、左耳介皮膚に PCL を惹起塗布した。両系統共に耳介腫脹のピークは炎症細胞浸潤と水腫を主徴とする組織学的変化のピークと一致しており、惹起回数の増加に伴い増強した。また、IQI/Jic マウスでは、4th には耳介腫脹反応は遅延型から即時型に移行し、同時に血中 IgE レベルの顕著な上昇、肥満細胞、CD4<sup>+</sup>、Mac-1<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> および MHC class II<sup>+</sup> 細胞の中等度の増数が認められた。一方、BALB/c マウスでは、上記の因子のレベルは IQI/Jic マウスより明らかに軽度で、耳介腫脹は、常に即時型の反応を示した。さらに、IQI/Jic マウスでは元々耳介皮膚の MHC class II<sup>+</sup>細胞数が多く、抗原提示能に系統差があることが示唆された。以上の結果から、IQI/Jic マウスは接触皮膚炎のモデルとして有用で、PCL 誘発皮膚炎の発現には CD4<sup>+</sup>細胞に加えて CD8<sup>+</sup>細胞も関与していることが示唆された。

(2) IQI/Jic マウスにおける PCL 誘発接触皮膚炎の性差

(1) と同様の観察項目について性差を検索するとともに、Th1(IL-2, IFN- $\gamma$ ) および Th2 関連(IL-4, IL-10)サイトカインの動態について RT-PCR 法で検索した。1st では反応に雌雄差はなかったが、4<sup>th</sup> では耳介腫脹、血中 IgE レベルの上昇および肥満細胞の増数の程

度は雌でより強かった。サイトカインの発現は、1st には IFN- $\gamma$  および IL-4 の mRNA 発現が早期から上昇し、耳介腫脹がピークに達する 24h にピークに達した。一方、4th には、IFN- $\gamma$  mRNA レベルは耳介腫脹の程度に伴って 9h まで上昇し、その後 18h にかけて急速に低下した。IL-4 mRNA レベルは 9h に軽度に低下するものの常に高値を維持した。

### (3) IQI/Jic マウスの耳介皮膚の PCL 誘発皮膚炎における肥満細胞の微細形態

肥満細胞はアレルギー性疾患発症に深く関与している。本章では肥満細胞の微細形態の変化を検索した。1st には肥満細胞と好中球とが直接接し、好中球による肥満細胞顆粒の貪食像が高頻度に観察された。肥満細胞の多くは電子密度の低い物質を容する腫大した顆粒を有しており、被膜を持たない顆粒が細胞膜の孔から細胞外へ放出される像や被膜を持った顆粒が細胞膜を損傷せずに細胞外に放出される像もわずかに観察された。4th には早期から典型的なアナフィラキシー型脱顆粒を示す肥満細胞が観察され、やや遅れて、回復過程にあると考えられる多数の肥満細胞に混じって、未熟肥満細胞が観察された。このように、PCL 誘発接触皮膚炎の進展過程に伴う肥満細胞の脱顆粒の微細形態学的特徴の推移が明らかになった。

上記の結果より、IQI/Jic マウス、特に雌マウスは、PCL により高度の接触皮膚炎を起こし、耳介腫脹反応が惹起塗布の回数の増加に伴い遅延型から即時型に移行することから、化学物質による接触皮膚炎誘発の危険性を評価する試験系として極めて有用であると考えられた。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位を授与するに値するものと認めた。