［ 別 紙 ２ ］

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名　増田　健一

論文題目

Studies on the allergic reactions to Japanese cedar pollen in dogs

（イヌにおけるスギ花粉に対するアレルギー反応に関する研究）

申請者はヒトにおいて大きな社会問題となっているスギ花粉症に着目し、イヌのアトピー性皮膚炎におけるスギ花粉に対するアレルギー反応について、疫学的調査から主要アレルゲンの同定、さらに抗原感作とアトピー性皮膚炎の季節性の関連性について免疫学的手法をよって一連の研究を行い、アトピー性皮膚炎とスギ花粉感作の関連を解明した。

第一章では、アトピー性皮膚炎のイヌにおいて皮内反応および抗原特異的 IgE 検査によって感作抗原の同定を行い、スギ花粉感作の状況を調べた。スギ花粉に対する陽性症例は皮内反応および IgE 検査においてそれぞれ 50%および 16.7%を示し、スギ花粉はハウスダストマイトに次いで 2 番目に重要な抗原であることを示した。皮内反応および抗原特異的 IgE 検査の両方に陽性反応を示した症例は 42 頭中 4 症例（9.5%）であり、ヒトにおけるスギ花粉患者の割合と同様であることを示した。このようなことは、スギ花粉がイヌのアトピー性皮膚炎の原因抗原として重要であり、イヌにおけるアレルギー反応を研究する上で有用な情報を提供するものと考えられた。

第二章では、スギ花粉に感作の認められたアトピー性皮膚炎の症例においてさまざまなアレルギー検査を行ったところ、ヒトのスギ花粉症患者に見られるような一連の Ⅰ 型過敏症が認められたことを報告した。皮内反応およびスギ花粉特異的 IgE 検査においてスギ花粉抗原に陽性反応を示す症例では、スギ花粉に対するリンパ球芽球化反応は陽性反応を示し、その stimulation index は 4.0 から 6.5 と上昇していた。また、末梢血好塩基球を用いたスギ花粉特異的ヒスタミン放出を測定した結果、10 症例中 2 例では 1 および 10 ng/ml の抗原濃度において明らかなスギ花粉抗原特異的なヒスタミン放出が認められ、抗原濃度 10 ng/ml におけるヒスタミン放出率はそれぞれ 24.1%および 86.2%と高値を示した。以上のようなことから、スギ花粉に感作が認められたアトピー性皮膚炎のイヌにおいては、ヒトのスギ花粉症と同様にスギ花粉に対するⅠ型過敏症が存在することがわかった。

第三章では、スギ花粉に感作が認められたアトピー性皮膚炎のイヌ 27 頭の血清を用いてスギ花粉主要アレルゲン、Cry j 1 および Cry j 2 に対する IgE 反応性について検討した。

その結果、スギ花粉粗抗原に対する血清 IgE が検出された 27 頭のイヌのうち、全症例において Cry j 1 特異的 IgE の上昇が認められたが、Cry j 2 特異的 IgE の上昇は 37%（10/27 頭）のイヌに認められたに過ぎず、スギ花粉粗抗原に対する IgE は Cry j 1 特異的 IgE であることが予想された。さらに、それを確認するために、Cry j 1 特異的 IgE が検出された血清を Cry j 1 によって吸収処理した後、スギ花粉粗抗原に対する IgE を測定した。その結果、スギ花粉粗抗原に対する IgE はほぼ完全に検出されなくなったことから、スギ花粉粗抗原に対する IgE は Cry j 1 特異的 IgE であることが証明された。また、Cry j 1 および Cry j 2 に対する IgE の上昇が認められたイヌの血清を用いて、Cry j 1 および Cry j 2 の間の IgE 交差性を抑制試験によって調べたところ、Cry j 1、Cry j 2 に対する IgE 測定値はそれぞれ Cry j 2、Cry j 1 で抑制されないことから、これら主要アレルゲンの間に IgE 交差性は存在しないことがわかった。以上のことより、イヌのスギ花粉感作において Cry j 1 が主要アレルゲンであることがわかった。

第四章では、Cry j 1 にのみ感作が認められたアトピー性皮膚炎のイヌの 3 症例について症状の季節性と Cry j 1 に対するアレルギー反応について検討を行った。これら 3 症例においては、Cry j 1 特異的 IgE 値は症状が発現するスギ花粉飛散時期の春に上昇し、症状が緩和する非飛散時期の秋には低下することがわかった。また、末梢血リンパ球の Cry j 1 に対する芽球化反応は、スギ花粉粗抗原に対するものとほぼ同程度であり、スギ花粉抗原に対して芽球化反応を示すリンパ球のほとんどは Cry j 1 に反応するものであることがわかった。このことから、これら 3 症例のイヌにけるスギ花粉に対するアレルギー反応は Cry j 1 に対するものが主体であり、それがアトピー性皮膚炎の発症と関連していることが示唆された。

本研究によって得られた知見は、イヌにおけるスギ花粉感作に対するアレルギー反応の免疫学的知見を提供するだけでなく、イヌのアトピー性皮膚炎の発症要因としてスギ花粉主要アレルゲンの Cry j 1 に対するアレルギー反応が重要であることを示した。これらの科学的情報は、環境抗原に対するアレルギー反応がイヌのアトピー性皮膚炎を惹起する要因の一つになりうることを示唆し、アレルギー反応とアトピー性皮膚炎発症の関連の解明に役立つものといえる。以上のことを考慮し、審査委員は申請者を博士（獣医学）の学位を受けるに必要な学識を有する者と認め、合格と判定した。