

論文の内容の要旨

論文題目 Pathological Study on T-2 Toxin Intoxication
(T-2 トキシン中毒に関する病理学的研究)

氏名 Maria Alejandra Quiroga
まりあ あれはんどら きろーが

T-2 トキシンは *Fusarium* 属の様々な真菌が産生する細胞障害性二次代謝産物である。これらの真菌は耕作地または貯蔵庫内でトウモロコシ、小麦、大麦、米を汚染する。農産物の T-2 トキシン自然汚染は多くの国で記録され、いまだに重要な大問題である。T-2 トキシンは人ならびに産業動物にカビ毒症状あるいは進行性の疾病を起こす。T-2 トキシンの毒性はこれまで多くの動物種において研究されているが、とくにブタは他の動物種より T-2 トキシンに対する感受性が強いといわれている。ところがブタの T-2 トキシン症の病理学的研究はほとんど行われていない。T-2 トキシンは造血器系、リンパ系および消化器系に病変を形成し、また生殖器系では機能低下を誘発する。このうち肝臓および胃腸管における病変についてはいくつか報告がある。加えて、カビ毒は免疫システムを障害することで、感染症を悪化させるともいわれている。アルゼンチンでは T-2 トキシン中毒ともにトキソプラズマ症もブタの生産に打撃を与える疾患である。

このような点を明らかにするため、本研究では、まず最初に T-2 トキシン中毒豚について病理学的検索を行った。次いで比較病理学的な見地に立ち、T-2 トキシン投与マウスの肝臓と胃腸管の詳細な病理学的検索を行った。さらに、低用量の T-2 トキシンまたはアフラトキシン B1 の反復投与が実験的にトキソプラズマを接種したマウスの脳病変を増悪するかどうかを調べた。

1. ブタにおける T-2 トキシンの急性毒性

T-2 トキシンを経口投与したブタの全身臓器について病理学的検索を行った。T-2 トキシンを 2 または 2.5 mg/kg BW 投与したブタは嘔吐などの臨床症状を示した。病理学的には脾臓腺房細胞、心臓心筋線維および副腎皮質細胞の壊死が

みとめられた。これらの変化はいずれも低血流量性のショックに引き続いた二次性の病変と考えられた。胃では粘膜浅層の出血、胃腺狭部と腺房部の腺細胞壊死が観察された。T-2 トキシンは腸粘膜から吸収され、血流に乗って最初に胃に到達するためと考えられた。腸では結腸陰窩の上皮細胞が T-2 トキシンに対して最も感受性が高く、次いで十二指腸、空腸の陰窩上皮細胞であった。回腸と盲腸は比較的抵抗性であった。このように腸の部位によって粘膜の T-2 トキシンに対する感受性が異なったことは、粘膜を構成する細胞の感受性あるいは腸の微小フローラによる T-2 トキシンの毒性修飾が各所で異なるためと考えられた。陰窩上皮細胞の多くが壊死したのに対し粘膜表面の上皮細胞は無傷のままであった。これは陰窩と粘膜表面の上皮細胞の増殖活性の違いによるものであろう。胸腺、脾臓、パイエル板などのリンパ系組織も同様に傷害されていた。また、上述の消化管病変の進行にはアポトーシスのメカニズムが関与していることが明らかになった。

2. マウスにおける T-2 トキシンの急性肝毒性

マウスにおける T-2 トキシン (10 mg/kg BW 経口投与) の急性肝毒性を投与 48 時間後までしらべた。血液生化学的パラメーターのうち GOT、GPT、LDH、血糖値、血清脂肪値、血清タンパク値は投与後 8 から 24 時間まで顕著に上昇したが、他は正常範囲内であった。一方で、肝臓の過酸化脂肪レベルは投与後 48 時間までは引き続いて増加したのに、肝臓の anilin hydroxylase 活性は減少していた。グリコーゲンの消失による肝細胞の好酸性化と肝細胞密度の上昇が投与後 8 時間にみとめられた。これらの変化は投与後 16 時間にピークとなり、その後肝小葉周囲に限局するようになった。電子顕微鏡観察により、ミトコンドリアの濃縮と変形、粗面小胞体におけるリボソームの減少、グリコーゲンの減少などの変化が肝細胞に観察された。以上のように亜致死量の T-2 トキシンは顕著であるが一過性の肝傷害を惹起すること、および血液生化学値の変化は肝臓の組織変化と相関することが明らかになった。

3. T-2 トキシン誘発胃腸病変

T-2 トキシンを経口投与したマウスでは、腸管で胃より先にアポトーシスが起こった。胃ではアポトーシスは最初粘膜表層上皮細胞に生じ、その後腺胃の主細胞へと進展した。腺胃の壁細胞にアポトーシスは観察されなかったが、空胞

化と細胞内小管の拡張がみとめられた。腸管では、アポトーシスは陰窩上皮細胞および固有層とパイエル板のリンパ球にもみとめられた。陰窩上皮細胞のアポトーシスは腸のどの部位でも観察されたが、大腸より小腸の方がより顕著であった。分裂細胞数はアポトーシス細胞数が増加する時期に顕著に減少したが、その後は両者とも徐々にコントロールのレベルに戻った。しかし、T-2 トキシン投与後のアポトーシス細胞数は投与前の細胞分裂数と必ずしも平行していなかった。

4. *Toxoplasma gondii* 慢性感染マウスにおける T-2 トキシンまたはアフラトキシン B1 投与の影響

本章では T-2 トキシンまたはアフラトキシン B1 の低用量反復投与がマウスの実験的トキソプラズマ症にどう影響するかをしらべた。マウスに *Toxoplasma gondii* の Beverley 株を接種し、1 ヶ月後に上記のマイコトキシンを 50 日間胃内に投与した。マイコトキシン投与マウスでは非投与マウスに比べて体重増加率が減少していた。*T. gondii* に対する特異的 IgG はマイコトキシン投与マウスでも検出された。マイコトキシン投与マウスでは病理組織学的に重度の髄膜脳炎がみとめられた。病変部には非破裂シストあるいは破裂シストがみとめられた。破裂したシストの周囲に *T. gondii* の虫体が免疫組織化学法により検出された。低用量の T-2 トキシンとアフラトキシン B1 の両方を 35 日間投与したマウスでは、HE 染色でシストの破裂は明瞭ではなかったが、免疫染色で *T. gondii* の虫体抗原が病変部に検出されたのでシストが破壊されていることが推察された。以上より、低用量のマイコトキシン反復投与はそれのみでは明瞭な臨床的变化を起こさないが、トキソプラズマ慢性感染マウスではシストを破裂させ、慢性トキソプラズマ症を誘発した。

本研究の結果は、T-2 トキシンで誘発される肝臓および胃腸管病変の性質を明らかにし、アルゼンチンで問題になっているブタの T-2 トキシン中毒症解明に大きく貢献するものである。加えて、T-2 トキシンおよびアフラトキシン B1 が同様に大きな問題である慢性トキソプラズマ症の再燃に深く関与していることも明らかになった。