

## 論文審査の結果の要旨

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

T-2トキシンは *Fusarium* 属の真菌によって産生される細胞障害カビ毒で、トウモロコシ、小麦、大麦、米などの穀物が汚染される。T-2 トキシンは汚染穀物を食べた人や家畜に重篤な中毒症状をおこす。畜産国であるアルゼンチンではその被害はとくに深刻である。家畜のなかでも、とくに豚は T-2 トキシンに感受性が高いが、豚における病理学的研究は非常に少ない。T-2 トキシンは造血器、免疫系臓器、肝臓、消化管、生殖器などに病変を形成するが、免疫系臓器の傷害によって *Toxoplasma* 症などの感染症にもかかりやすくなる。このような状況を踏まえて、本研究では(1) T-2 トキシン投与豚の急性病理組織変化、(2) T-2 トキシン投与マウスの急性肝組織病変、(3) T-2 トキシン投与マウスの急性消化管組織病変、および(4) T-2 トキシンとアフラトキシン B1 の *Toxoplasma gondii* 慢性感染マウスに対する影響についてしらべ、動物における T-2 トキシン中毒の病理発生機序について、顕著な成果を得た。

### (1) T-2 トキシン投与豚の急性病理組織変化

豚に T-2 トキシン 1.5 から 2.5 mg/kg を経口的に投与し、16から35時間後に臓器を採材した。組織学的には、膵臓腺房細胞、心筋線維、副腎皮質細胞の壊死が観察されたが、これらはトキシン投与のショックによる二次的病変と考えられた。胃粘膜では浅層の出血、粘膜上皮細胞の壊死が観察された。腸では粘膜表層は正常であったが、陰窩上皮が壊死しており、増殖活性の高い細胞の高感受性が示された。また、結腸、十二指腸、空腸の順で感受性が高く、回腸と盲腸はより抵抗性であった。細胞の感受性の相違に加えて、T-2 トキシンの毒性が腸内細菌叢によって修飾されることもその原因と考えられた。胸腺、脾臓、リンパ節、パイエル板などのリンパ系臓器でも壊死性の病変がみられた。これらの壊死病変はアポトーシスと関連していると考えられた。

### (2) T-2 トキシン投与マウスの急性肝組織病変

5週齢の雄 ICR マウスに T-2 トキシンを 10 mg/kg 経口投与し、8から48時間後に臓器を採材した。血中の GOT、GPT、LDH、糖、脂質、タンパク質は8から24時間後に上昇したが、48時間後には正常値に戻った。一方肝では aniline hydroxylase 値は低下、lipid peroxide 値は上昇した。組織学的には投与後8時間で肝細胞の濃縮性変化(好酸性化)、グリコーゲン含量低下が観察された。これらの変化は16時間後に最大となり、肝小葉全域に広がった。電子顕微鏡的にはミトコンドリアの濃縮、変形、リボソーム減少をとまなう小胞体の異常、グリコーゲン顆粒の減少などが観察された。これらの変化は24時間後に回復傾向を示した。T-2 トキシン投与は肝酵素値の上昇をとまなう急性の肝臓病変を誘発することが明らかにされた。

### (3) T-2 トキシン投与マウスの急性消化管組織病変

上記と同様の実験デザインで得た胃と腸の標本を観察した。胃では粘膜細胞の変性、壊死が投与後8時間後からみられ始め、24時間後には顕著になった。48時間後には粘膜の糜爛、出血も観察された。腺胃部のアポトーシス指数(AI)は投与後24時間でピークを示した。腸では陰窩の細胞がアポトーシスを示した。十二指腸と回腸の AI は T-2 トキシン投与8時間後に最大値を示したが、盲腸では16時間後であった。これら腸管陰窩細胞の細胞分裂指数は AI と逆相関を示した。経口摂取された T-2 トキシンは十二指腸から回腸の陰窩細胞にアポトーシスをおこし、次いで胃の粘膜細胞を傷害することが明らかになった。

### (4) T-2 トキシンとアフラトキシン B1 の *Toxoplasma gondii* 慢性感染マウスに対する影響

マウスに *Toxoplasma gondii*、Beverly 株のタキゾイト約 500 個を腹腔内に接種した。感染マウスに

T-2トキシン(0.5 mg/kg)またはアフラトキシン(0.1 mg/kg)をそれぞれ 55 日間または 35 日間胃内に投与し、脳病変を観察した。マイコトキシン投与マウスではグリア結節、血管周囲性細胞浸潤、神経細胞死などの髄膜脳炎の病変が増強された。また、*Toxoplasma* の破裂または非破裂シストの数もマイコトキシン投与により増加した。T-2 トキシンなどのマイコトキシン汚染は *Toxoplasma* 症を増悪することが明らかになった。

本研究は、全世界的に、とくに畜産国アルゼンチンで、深刻な問題となっている豚 T-2 トキシン中毒の病理発生的一端を明らかにした。その結果は、T-2 トキシン中毒の予防法を検討するための基礎的知見として極めて重要である。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。