

氏名	田食 里沙子		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	学術		
学位授与番号	博乙第4473号		
学位授与の日付	平成29年 3月24日		
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	マウスモデルを用いた大気中の化学物質により引き起こされる吸入アレルギーの病態 解明に関する研究		
論文審査委員	教授 舟橋弘晃	教授 国枝哲夫	准教授 辻 岳人 准教授 畑生俊光

学位論文内容の要旨

近年、大気中に排出された化学物質に起因する吸入アレルギーが世界的な社会問題となっており、その病態解明が急務となっている。本研究では、吸入アレルギーを引き起こす可能性のある化学物質を検出する新たな検査方法の確立を第一目的とし、試験スケジュールおよび最適な系統について検討を行うとともに、化学物質誘発吸入アレルギーの発症メカニズムについても考察をおこなった。

第1章では、吸入アレルギーを正確に評価する検査法確立を目的とし、喘息に対して高い感受性が期待されるNC/Ngaマウスと代表的な吸入アレルギー抗原である卵白アルブミンを用いて、新しい試験スケジュールの検討を行った。結果、吸入アレルギーの指標となる血中IgE量、肺胞洗浄液中の炎症性細胞数、サイトカイン/ケモカイン産生量および肺門リンパ節中のIgE産生B細胞数が、投与群で無処置群と比べて優位に増加しており、新しい試験スケジュールの有用性が証明された。

第2章では、第1章で開発した試験法が実際の化学物質に有効であることを確認するため、吸入アレルギーを引き起こすことが報告されているグルタルアルデヒド(GA, 液体)を用いて吸入アレルギー反応を調査した。また、化学物質誘発吸入アレルギー反応を適切に評価できるマウス系統を検索する目的で5系統のマウス: BALB/c, NC/Nga, C3H/HeN, C57BL/6N, CBA/Jを用いて比較検討を行った。結果、GA投与によりNC/Ngaマウスにおける各種アレルギー因子の有意な増加が認められ、我々の開発した検出法の実際の化学物質への有用性が確認された。さらに、NC/Ngaマウスは他の系統と比較して明瞭でバラつきが少ないデータが得られたことから、化学物質誘発吸入アレルギー検出に最も適していると考えられた。

第3章では、第2章までに確立された検出法とNC/NgaマウスおよびBALB/cマウスを用いて、化学物質誘発吸入アレルギーの主要な原因と考えられている直径2.5 μm以下の粒子状物質が吸入アレルギーに及ぼす影響を調査した。微粒子物質としてトリメリト酸無水物(TMA)を2 μm程度に粉碎加工したものをを用い、惹起期間中は動物の呼吸状態を注意深く観察記録し、これまでの検査項目に加え、肺の病理組織学的解析を行った。結果、NC/NgaマウスのTMA投与群でのみ重度の呼吸異常および肺の炎症が認められ、肺胞洗浄液中の好中球、肥満細胞および好塩基球割合と関連するサイトカイン、ケモカイン量およびヒスタミン量がNC/NgaマウスのTMA投与群でBALB/cマウスと比較して有意に増加していた。肺や近傍リンパ節においては、Th17細胞由来のサイトカイン産生がNC/NgaマウスのTMA投与群でBALB/cマウスと比較して有意に増加していた。一方で、Th2型反応はBALB/cマウスのTMA投与群でNC/Ngaマウスと比較して顕著に高い値を示し、症状の悪化や肺の炎症反応と相関が認められなかった。以上の結果から、我々の確立した新しい化学物質吸入アレルギー検出法が実際の環境中微粒子状物質のアレルギー性の検出に有効であることが確認され、これまでTh2型反応から誘導されると考えられていた化学物質誘発吸入アレルギーの病態が、好中球、肥満細胞、好塩基球、Th17細胞に強く影響を受けている事を明らかにした。

本研究で得られた知見は、化学物質リスク評価および化学物質による吸入アレルギー病態を理解する上で重要であると考えている。

論文審査結果の要旨

本研究は、大気中に排出された化学物質に起因する吸入アレルギーの病態解明を目的として、吸入アレルギーを引き起こす可能性のある化学物質を検出する新たな検査方法の確立と、化学物質誘発吸入アレルギーの発症メカニズムの解明に取り組んだものであり、その主な結果は以下の通りである。

まず、吸入アレルギーを正確に評価する検査法確立を目的とし、喘息に対して高い感受性が期待される NC/Nga マウスと代表的な吸入アレルギー抗原である卵白アルブミンを用いて新しい試験スケジュールの検討を行っている。その結果、吸入アレルギーの指標となる血中 IgE 量、肺胞洗浄液中の炎症性細胞数、サイトカイン/ケモカイン産生量および肺門リンパ節中の IgE 産生 B 細胞数が、投与群で無処置群と比べて優位に増加したことから、本検査法の有用性を証明している。

次に、この試験法が実際の化学物質に有効であることを、吸入アレルギー物質であるグルタルアルデヒドを用いて評価するとともに、化学物質誘発吸入アレルギー反応を適切に評価できるマウス系統の比較検討を行っている。その結果、グルタルアルデヒド投与により NC/Nga マウスにおける各種アレルギー因子の有意な増加が認められたことから、本検出法の化学物質への有用性を確認するとともに、NC/Nga マウスは他の系統と比較して化学物質誘発吸入アレルギー検出に最も適していると結論づけている。

最後に、本検出法と NC/Nga マウスマウスを用いて、化学物質誘発吸入アレルギーの主要な原因と考えられている直径 2.5 μm 以下の粒子状物質 (PM2.5) が吸入アレルギーに及ぼす影響について検討している。トリメリト酸無水物を 2 μm 程度に粉碎加工したものを用いた試験の結果、重度の呼吸異常および肺の炎症が認められ、好中球、肥満細胞および好塩基球割合と関連するサイトカイン、ケモカイン量およびヒスタミン量が有意に増加すること、さらに Th17 細胞由来のサイトカイン産生が増加するのに対し、Th2 型反応は症状の悪化や肺の炎症反応と相関が認められないことを明らかにしている。これらの結果から、本検出法が環境中微粒子状物質のアレルギー性の検出に有効であるとともに、これまで Th2 型反応から誘導されると考えられていた化学物質誘発吸入アレルギーの病態が、好中球、肥満細胞、好塩基球、Th17 細胞に強く影響を受けていることを明らかにしている。

以上の本研究の結果は、化学物質リスク評価および化学物質による吸入アレルギー病態を理解する上で重要な知見であると考えられ、当該研究分野の研究に及ぼす影響は大きく、それゆえ、田食里沙子氏は環境生命科学研究科の博士 (学術) の学位を受ける資格があるものと判定した。