【203】

氏名（本籍）	橋本健一（高知県）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博甲第2,160号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	ディーゼル排気（DE）及び同微粒子（DEP）の気管支喘息に及ぼす影響に関する研究 －動物モデルにおける検討－
主査	筑波大学教授　医学博士　村上正孝
副査	筑波大学教授　医学博士　大塚藤男
副査	筑波大学併任教授（国立環境研究所）　理学博士　小林隆弘
副査	筑波大学助教授　医学博士　下釜達朗
副査	筑波大学助教授　薬学博士　熊谷嘉人

論文の内容の要旨

（目的）

1）ディーゼル排気微粒子（diesel exhaust particle, DEP）が気道での抗原感作に及ぼす影響を抗原提示細胞の一つでもある肺胞マクロファージ（AM）に着目し検討した。

2）ディーゼル排気（diesel exhaust, DE）が実際に気管支喘息の悪化因子となっているか否かを明らかにするために，モルモットの喘息モデルにDEがどのような影響を及ぼすかを検討した。

（対象と方法）

実験1：DEP 0.1mgをICR系雄性マウスの気管内に1週間毎に投与した。経時的に気管支肺胞洗浄を行い，細胞数，細胞分画を求めた。気管・気管支・肺胞組織は各種染色にて検討した。そして作製標本にて，AMのMHC-classⅡ（Ia）抗原，B7-1分子の発現を免疫組織化学の手法を用いて調べた。

実験2：生後3週齢のHartley系雌性モルモットを，清浄空気曝露で抗原感作を行わなかった群（対照群），清浄空気曝露下に卵白アルブミン（OVA）を抗原として抗原感作を行った群（感作群），DE曝露で抗原感作を行わなかった群（DE群），及びDE曝露下にOVAを抗原として抗原感作を行った群（DE感作群）の4群に分けた。DE曝露群では3.0mg/m^{3}のDEを1日12時間，連日曝露した。抗原感作群における抗原感作処置は曝露装置に入れてから5日目より開始し，それより52日後に実験に用いた。DE曝露群ではDEの最終曝露より24時間目に実験を行い，気流閉塞の指標として特殊気道コンダクタンス（sGaw）を測定した。その後，OVAの吸入により気道反応を誘発し検討を加えた。

（結果）

実験1：DEP投与11週以降で気管支肺胞洗浄中のAM，リンパ球数は対照群に比べ有意に増加していた。増加したリンパ球のCD4/CD8比は上昇していた。また，同時期のAMではMHC-classⅡ（Ia）抗原，B7-1分子の発現が増強していた。

実験2：OVA吸入後において，DE感作群では感作群に比してsGaw値は吸入後より4時間目にかけて低値となって推移し，気流閉塞の程度が大きくなったと考えられた。Alcian blue染色では，感作群ではOVA吸入後に気道腔内に同染色陽性の滲出物が索状にみられたが，DE感作群では同滲出物は気腔内を塞ぐほどに増加していた。

気道粘膜上皮に占める杯細胞の体積率には4群間に有意差は認められなかったが，杯細胞内の分泌顆粒の体積率は感作群とDE感作群のOVA吸入後に有意に減少し，DE感作群での低下がさらに有意であった。気管支肺胞洗浄中のシアル酸濃度は感作群とDE感作群のOVA吸入後において他群と比較し有意な増加が認められたが，DE感作群では感作群よりさらに増加していた。またDE曝露群（DE群・DE感作群）では気道粘膜上皮の線毛の消失・短毛化が認められた。

（考察と結論）

実験1：DEPはAMの集積・増加，とCD4優位のリンパ球増加に関与すると推走された。AMにMHC-classⅡ（Ia）抗原とB7-1分子の発現が増加した時期に肺胞腔内にCD4優位のリンパ球の浸潤がみられており，DEPの曝露を受けた肺胞領域は抗原提示がなされやすい環境にあるものと考えられた。

実験2：DE曝露はモルモットにおいて抗原誘発気道反応を抗原吸入直後より増強させた。同モデルでは，気道腔内に著明な粘液塞栓，杯細胞内の分泌顆粒の著しい減少，更に気管支肺胞洗浄液中のシアル酸濃度の増加を認めた。以上より，DEは杯細胞からの粘液の分泌を亢進することにより抗原誘発により惹起される気道反応時に気道分泌を亢進させ，気流閉塞を増強させるものと考えられた。またDE曝露群でみられた気道粘膜上皮の線毛の消失・短毛化は線毛運動による気道粘液クリアランスを悪化させ，気道過分泌状態において更にその症状を悪化させる可能性が示唆された。本実験モデルでは，ヒトの気管支喘息においてもその症状悪化をきたしうる機序により気流閉塞の悪化に至ったと考えられた。

審査の結果の要旨

ディーゼル排気ガスは，現在，本邦の大気汚染物質の最も重要な発生源となっている。気管支喘息患者の増加，症状悪化との因果関係が疑われてきたが，いまだ十分に解明されてはいなかった。筆者の研究は，DEPが抗原感作を促進するという現象を抗原提示細胞の抗原提示能の面から明らかにした。また，ディーゼル排気ガスの曝露が実際に気管支喘息発作時の気道反応を増強させることを動物実験にて示し，かつその機序のいくつかを明らかにした。これは，ディーゼル排気ガスが関与する気管支喘息への影響に関する研究の今後の基礎となり新しい研究の道を拓く重要な発見であると考えられる。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。