（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論 文 題 目

Airway inflammatory and immunological events in a rat model exposed to toluene diisocyanate

（トルエンジイソシアネート曝露によるラット気道における炎症及び免疫反応の研究）

氏　名 KOUADIO KOUAME

論文要旨

Ⅰ目的

Toluene dissocyanate（TDI）は原材料として産業分野で広く使われている化学物質である。TDIによる職業性喘息や気道過敏症などはよく報告されていたが、その発生メカニズムについてはまだ十分に解明されてない。しかし、職業性過敏症の治療や予防を考える上で、その発症機序を解明することは重要な意義がある。本研究では、動物モデルを用いて、短期間かつ高濃度のTDI曝露によって気道における炎症と免疫反応及び組織変化について検討を行った。

Ⅱ材料と方法

雌Wistarラットを用い、曝露群にはそれぞれ0.38 ppmあるいは1.20 ppmの気化TDIに一日に4時間、連続5日間で全身曝露を行った。対照群は同じ状況下で生理食塩水蒸気に置かれた。曝露期間中にラットの気道症状の観察を続けた。5日間の曝露終了後、

気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage, BAL）を行った。洗浄液（BAL fluid）中の細胞総数および細胞分画を分析した。また洗浄液のサイトカイン（IL-2、IL-4、IL-6）の濃度をIL-2、IL-4、IL-6キットを用いてELISA法で測定を行った。さらに、肺臓の病理組織変化について調べた。統計解析は、両側Student's t-testにより行った。

Ⅲ 結果

（1）0.38 ppmおよび1.20 ppmのTDIに曝露されたラットが共に嚏、咳、鼻漏、呼吸困難などの急性気道症状が出現したが、これらの症状は1.20 ppmのTDIに曝露されたラットにおいて早期に出現し、重度であった。

（2）気管支肺胞洗浄液からの細胞総数および各白血球分画には、対照群と比較すると、曝露群（0.38 ppmおよび1.20 ppmのTDI）のラットにおいて有意に増加した。特に、好酸球および好中球は顕著に増加した。また、0.38 ppm TDIに曝露群と比較して、1.20 ppm

曝露群における炎症細胞の増加は顕著であった。(3) 気管支肺胞洗浄液のサイトカイン濃度では、曝露群と対照群のIL-2およびIL-6において、それぞれ有意差を認めなかった。しかし、0.38ppmのTDI曝露群では、IL-4の濃度は対照群と比較して有意に増加した。(4) 病理組織検査では、曝露群の肺組織には好酸球およびリンパ球の浸潤、ゴブレット細胞および偏平上皮細胞の軽度異形成、上皮細胞の軽度剥離および侵食などの特徴を呈していた。

Ⅳ 結論

本研究により、短期間かつ高濃度の全身TDI曝露によって急性気管支炎を惹起することがラット動物モデルで示唆された。気道の炎症反応、特に好酸球の浸潤及びTh2のサイトカインの分泌は、TDIによる気道過敏症の発症過程で重要な役割を果たしていることが示唆された。

平成17年 1月31日

（別紙様式第７号）

論　文　審　査　結　果　の　要　旨

報告番号	課程博 ＊　第　号 論文博	氏名	Kouadio Kouame
論文審査委員	審査日	平成17年1月27日	
	主査教授	須加原一博	印
	副査教授	志波純男	印
	副査教授	斉藤厚	印

（論文題目）

Airway inflammatory and immunological events in a rat model exposed to toluene diisocyanate

（論文審査結果の要旨）

上記の学位論文に関して、その研究にいたる背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。

１．研究の背景と目的

Toluene diisocyanate (TDI)は原材料として産業分野で広く使われている化学物質であり、職業性気道過敏症の最も重要な原因物質の一つでもある。TDIによる職業性喘息や気道過敏症などはよく報告されていたが、その発生メカニズムについてはまだ十分に解明されてない。しかし、職業性過敏症の治療や予防を考える上で、その発症機序を解明することは重要な意義がある。本研究では、動物モデルを用いて、短期間かつ高濃度のTDI曝露によって気道における炎症と免疫反応及び組織変化について検討を行った。

２．研究内容

雌Wistarラットを用い、曝露群にはそれぞれ0.38 ppmあるいは1.20 ppmの気化TDIに一日に４時間、連続５日間で全身曝露を行った。対照群は同じ状況下で生理食塩水蒸気に置かれた。曝露期間中にラットの気道症状の観察を続けた。５日間の

備　考　１　用紙の規格は、Ａ４とし縦にして左横書きとすること。
　　２　要旨は800字～1200字以内にまとめること。
　　３　＊印は記入しないこと。

曝露終了後、気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage, BAL)を行った。洗浄液(BAL)中の細胞総数および細胞分画を分析した。また洗浄液のサイトカイン(IL-2、IL-4、IL-6)の濃度をIL-2、IL-4、IL-6キットを用いてELISA法で測定を行った。さらに、肺臓の病理組織変化について調べた。

0.38 ppmおよび1.20 ppmのTDIに曝露されたラットが共に嘔、咳、鼻漏、呼吸困難などの急性気道症状が出現したが、これらの症状は1.20 ppmのTDIに曝露されたラットにおいて早期に出現し、重度であった。気管支肺胞洗浄液からの細胞総数および各白血球分画には、対照群と比較すると、曝露群のラットにおいて有意に増加した。特に、好酸球および好中球は顕著に増加した。また、0.38 ppmに曝露群と比較して、1.20 ppm曝露群における炎症細胞の増加は顕著であった。気管支肺胞洗浄液のサイトカイン濃度では、曝露群と対照群のIL-2およびIL-6においては、それぞれ有意差を認めなかった。しかし、0.38 ppmのTDI曝露群では、IL-4の濃度は対照群と比較して有意に増加した。病理組織検査では、曝露群の肺組織はビランが所々にみられ、扁平上皮化生やリンパ球浸潤がやや強くみられた。しかし、ゴブレット細胞化生や好酸球浸潤は対照に比べごく軽度でしかなかった。

以上の結果から、短期間かつ高濃度の全身TDI曝露によって急性気管支炎を惹起することがラット動物モデルで示唆された。気道の炎症反応、Th2のサイトカインの分泌は、TDIによる気道過敏症の発症過程で重要な役割を果たしていることが示唆された。しかし、組織学的な所見は乏しかった。

3．研究成果の意義と学術的水準

本研究では、職業曝露物質として注目されるTDIによって誘発される急性気管支炎における炎症及び免疫反応の機序について解析した。得られた結果は職業性気管支過敏症の予防的観点から貴重な社会医学的意義を有するものであるとともに、その動物モデルは高い学術的水準を有するものと評価できる。

よって本論文は学位授与に値するものであると判断した。