

学位授与番号	乙第 1630 号
学位授与年月日	平成 19 年 1 月 17 日
氏 名	古荘 志保
学位論文題目	Role of intercellular adhesion molecule-1 in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma (トルエンジイソチアネート喘息マウスモデルにおける intercellular adhesion molecule-1 の役割)
論文審査委員	主 査 教 授 金子 周一 副 査 教 授 山岸 正和 向田 直史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Intercellular adhesion molecule-1 (以下、ICAM-1)などの細胞接着分子は、アレルギー性喘息の気道炎症や気道過敏性亢進に関与すると考えられている。トルエンジイソチアネート(以下、TDI)は、職業性喘息の原因物質として有名である。TDI 喘息は、好中球性気道炎症など、アレルギー性喘息との相違点が指摘されており、ICAM-1 の関与は明らかではない。我々は、ICAM-1 欠損マウス (以下 ICAM-1^{-/-}) を用い、TDI 喘息における ICAM-1 の役割について検討した。

野生型 C57BL/6J マウス (以下、ICAM-1^{+/+}) と、ICAM-1^{-/-}を使用して、第 1 日～5 日と第 27 日～31 日に 3%TDI 溶液による点鼻感作を、第 38 日に点鼻チャレンジを行った。チャレンジの 24 時間後に気道過敏性の測定、気管支肺胞洗浄及び肺組織の採取を行った。また、血清中抗体を ELISA により測定した。結果は以下の通り要約される。

①ICAM-1^{+/+}における経時的変化の検討：TDI チャレンジ後 6 から 72 時間後にわたり、メサコリンに対する気道過敏性が亢進し、気管支肺胞洗浄液(以下、BALF)中の細胞数増加が認められた。総細胞数、好中球数および好酸球数の増加は 24 時間後が最大であり、マクロファージ数とリンパ球数の増加は 48 時間後が最大であった。②TDI チャレンジ 24 時間後の検討：ICAM-1^{+/+}に比して ICAM-1^{-/-}では、TDI チャレンジ後の総細胞数、マクロファージ数、好中球数、好酸球数およびリンパ球数が有意に減少していた。組織学的検討では、ICAM-1^{+/+}において認められた気道周囲への炎症細胞浸潤と気道杯細胞増生は、ICAM-1^{-/-}において抑制されていた。ICAM-1^{+/+}では気道周囲の血管内皮に ICAM-1 の発現亢進を認め、BALF 中の可溶性 ICAM-1 が増加していた。ICAM-1^{+/+}においてみられた気道過敏性亢進は、ICAM-1^{-/-}では認められなかった。ICAM-1^{+/+}では BALF 中の TNF- α 、MIP-2、IL-4、IL-5 および IFN- γ の増加を認めたが、ICAM-1^{-/-}ではいずれも増加していなかった。③血清中抗 TDI 抗体の検討：TDI 感作後の血清中総 IgG、総 IgE、TDI 特異的 IgG および IgE は、ICAM-1^{+/+}と ICAM-1^{-/-}において差を認めなかった。

TDI 喘息の機序には不明の点が多く、解明が必要とされている。本研究は TDI 喘息における気道炎症と気道過敏性に ICAM-1 が大きな役割を果たしていることを解明していることから、学位論文に値すると判断された。