様式3

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Bisphenol A Triggers Activation of Ocular Immune System and Aggravates Allergic Airway Inflammation

（ビスフェノールAは眼の免疫系の活性化を惹起し、アレルギー性気道炎症を増悪させる）

兵庫医科大学大学院医学研究科　医科学専攻　高次神経制御系
耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学（指導教授　都築　建三　）
氏　名　上田　龍生

【研究目的】

ビスフェノール A(BPA)は主にプラスチックの製造時に使用される化学物質で、多くの消費者製品に含まれている。これまで、複数の研究で、経気道または経口による BPA への曝露がマウスのアレルギー性気道炎症を増悪させることが報告されている。しかし、BPA は半揮発性有機化合物として一般大気中や屋内環境で広く検出されており、口や鼻だけでなく目からも BPA に曝露する可能性がある。こうした観点から、我々は環境化学物質が眼の免疫系に与える影響に着目した。眼の免疫系として、鼻涙管内には涙道関連リンパ組織(TALT)が存在し、抗原の取り込みとそれに引き続きく免疫応答に重要な役割を果たすと考えられている。本研究では、BPA の眼曝露による TALT の活性化を介したアレルギー性気道炎症に対する影響および眼の免疫系における BPA の作用機序について検討した。さらに、複数の遺伝子欠損マウスを使用し、BPA 眼曝露モデルを用いた実験を行うことで、眼の免疫系の活性化を介したアレルギー性気道炎症のメカニズムに関与する分子の同定を試みた。

【研究方法】

8 週齢メスの C57BL/6 マウスを、リン酸緩衝水溶液(PBS)点眼群、卵白アルブミン(OVA)点眼群あるいは OVA+BPA 点眼群の 3 群に分け計 4 回点眼感作し、一週間後、ネブライザーでエアロゾル化した OVA を計 3 回噴霧曝露した。最終の抗原曝露後、血清中の抗原特異的抗体産生、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の好酸球誘導、肺組織の病理組織学的変化について各群間で比較した。また、眼免疫活性化の評価として、顕微鏡下で TALT を採取し、TALT 中の胚中心 B 細胞の形成についてフローサイトメトリーで調べた。さらに、IL-33、2 型自然リンパ球(ILC2)、および DAP12 の欠損マウスを使用し同様の実験を行い、アレルギー性気道炎症および TALT の活性化について解析した。

【研究結果・考察】

OVA+BPA の点眼感作および OVA の噴霧曝露によって、血清中の抗原特異的抗体産生の増加、肺胞洗浄液中の好酸球数の増加、および肺組織における杯細胞の過形成が観察された。さらに、OVA+BPA 点眼感作群では TALT 中の胚中心 B 細胞数が有意に増加した。これらの結果から、BPA がアジュバントとして機能し、眼免疫系の活性化を介してアレルギー性気道炎症を増悪させると考えられた。また、OVA+BPA の眼曝露によって TALT 中の抗原提示細胞における抗原取り込みが増強されることを示した。したがって、TALT は眼曝露による抗原および環境化学物質を認識するための主要な部位として機能していると考えられた。さらに、複数の遺伝子欠損マウスを用いた実験では、IL-33 および ILC2 欠損マウスではアレルギー性気道炎症において有意な変化を認めなかったが、DAP12 欠損マウスではアレルギー性気道炎症および TALT の活性化が有意に抑制された。この結果から、DAP12 は眼免疫系の活性化を介したアレルギー性気道炎症における重要な分子である可能性が示唆された。