

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号
------	-------	---

氏 名 小 笠 原 名 奈 子

論 文 題 目

Modulation of immunological activity on macrophages induced by diazinon

(ダイアジノンが誘導するマクロファージの免疫修飾活性)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 涌 澤 伸 哉

名古屋大学教授 永 田 浩 三

名古屋大学教授 川 部 勤

論文審査の結果の要旨

農薬の使用は安定した農作物の生産や品質保持のために重要であるが、その毒性がヒトや生態系に及ぼす影響が懸念されている。日本で広く使用されている有機リン系殺虫剤のひとつであるダイアジノンを経皮的な曝露により気道収縮を惹起し、吸入曝露により気道過敏性が亢進することで気管支喘息を悪化させる可能性が報告されている。また、ダイアジノンはラットの血清中および脳において TNF- α の産生を増強させることが報告されている。以上のことから、ダイアジノンは免疫機能を修飾する可能性が示唆されているが、その標的となる細胞や分子機構はまだ明らかになっていない。本研究では自然免疫や獲得免疫において重要な役割を果たすマクロファージに焦点を当て、ダイアジノンがマクロファージの機能や活性化に及ぼす影響について検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. ダイアジノンはマウスマクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞において炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6 の発現および産生、inducible nitric oxide synthase (iNOS) および cyclooxygenase (COX)-2 の発現誘導を引き起こし、ダイアジノンはマクロファージを活性化させる可能性が示唆された。
2. ダイアジノンは RAW264.7 細胞において濃度依存的に細胞内の活性酸素種 (ROS) の産生を誘導した。また、酸化ストレスのもとで誘導される抗酸化酵素の heme oxygenase (HO)-1 の発現が誘導されたことからダイアジノンが酸化ストレスとして働く可能性が示唆された。
3. ダイアジノンは RAW264.7 細胞およびマウス骨髄由来マクロファージ(BMDM)において貪食能を顕著に低下させた。
4. ダイアジノンは RAW264.7 細胞において CD40、CD86、MHC クラス II 分子の発現を、BMDM 細胞においては CD86 の発現を増強し、ダイアジノンがマクロファージの抗原提示能に影響を及ぼす可能性が示唆された。
5. ダイアジノンは RAW264.7 細胞において NF- κ B のサブユニットである p65 のリン酸化をせず、ダイアジノンは NF- κ B 非依存的にマクロファージの活性化を促進する可能性が示唆された。また、ダイアジノンによる IL-6 の発現誘導には ERK および p38 のリン酸化が関与することを確認した。
6. マウスより回収した気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞においても、ダイアジノンは TNF- α 、IL-6 の発現を誘導し、ダイアジノンは生理的状況下においてもマクロファージを活性化する可能性が示唆された。

本研究はダイアジノンがマクロファージを活性化させることを明らかにし、農薬の使用によって免疫応答が修飾される可能性を示す重要な知見を提供した。なお、本研究成果は Toxicology (IF=3.582) に掲載された (Toxicology 379: 22-30, 2017)。

以上の理由により、本研究は博士 (医療技術学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。