

氏名	山 元 昭 二
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	農 学
学位授与番号	博甲第2565号
学位授与の日付	平成15年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	高温暴露がマウスの感染防御能に及ぼす影響に関する研究
論文審査委員	教授 佐藤 勝紀 教授 国枝 哲夫 教授 近藤 康博

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

地球温暖化によるヒトや家畜への健康影響が IPCC（気候変動に関する政府間パネル）や WHO によって予測されており、そこでは暑熱ストレスによる健康影響研究の必要性が指摘されている。本研究では、高温による生理的性状並びに感染防御能への影響とその回復や中等温での温度順化による緩和の有無、さらに高温とオゾン（ O_3 ）との複合影響等を明らかにするために、高温環境にマウスを暴露し生理的性状やセンダイウイルス（SV）抗原に対する液性抗体応答、日和見細菌に対する肺の細菌クリアランス能（殺菌活性）、気管支肺胞洗浄（BAL）液中の細胞・液性成分等への高温影響について検討した。

マウスの生理的性状に及ぼす高温暴露（ $36^{\circ}C$ 、2週間）の影響について3系統のマウスを用いて体温（直腸温）・体重・臓器重量・血液性状・生存率等を指標に比較した結果、BALB/cAはC3H/HeJやC57BL/6Jに比べて暑熱ストレスに対し感受性が高いことが明らかになり、以下、BALB/cAを用いて感染防御能等への高温影響について検討した。マウスの直腸温は高温暴露

（ $35.5^{\circ}C$ 、2週間）によって約 $37^{\circ}C$ から約 $39^{\circ}C$ へと上昇し、免疫応答に関与する胸腺、脾臓の重量減少が顕著となり、不活化SV抗原に対する一次・二次のIgG型抗体産生が抑制された。又、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）や変形菌（*Proteus mirabilis*）に対する肺の殺菌活性が低下し、さらに常在性の食細胞である肺胞マクロファージ数が減少した。これらの感染防御能への影響は、マウスを高温暴露から解放または事前の中等温での温度順化（ $28^{\circ}C$ 、4週間）によって回復または緩和される傾向がみられた。一方、高温と O_3 （ $0.5ppm$ 、24時間）の複合暴露は*S. aureus*や*P. mirabilis*に対する肺の殺菌活性に相加的な抑制影響を及ぼした。

以上、BALB/cAマウスを用いた高温暴露実験の結果から、地球温暖化による暑熱負荷の増大並びに大気中 O_3 濃度の上昇は感染に対するヒトや動物の健康リスクを高める可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

地球温暖化によるヒトや家畜への健康影響が IPCC (気候変動に関する政府間パネル) や WHO によって予測されており、暑熱ストレスによる健康影響研究の必要性が指摘されている。本研究は、高温による生理的性状並びに感染防御能への影響と中等温での温度順化による緩和の有無、さらに高温とオゾン (O_3) との複合影響等を明らかにするために、高温環境にマウスを暴露し、生理的性状や液性抗体応答、肺の細菌クリアランス能 (殺菌活性)、気管支肺胞洗浄液中の細胞・液性成分等への高温影響について検討した。その結果、以下の新しい知見を得ている。

マウスの生理的性状に及ぼす高温暴露 ($36^{\circ}C$, 2 週間) の影響について 3 系統のマウスを用いて体温等を指標に比較した結果、BALB/cA は C3H/HeJ や C57BL/6J に比べて暑熱ストレスに対し感受性が高いことが明らかになり、以下、BALB/cA を用いて検討した。マウスの体温は高温暴露 ($35.5^{\circ}C$, 2 週間) によって約 $37^{\circ}C$ から約 $39^{\circ}C$ へと上昇し、免疫応答に関与する胸腺、脾臓の重量減少が顕著となり、不活化 SV 抗原に対する一次・二次の IgG 型抗体産生が抑制された。又、黄色ブドウ球菌や変形菌に対する肺の殺菌活性が低下し、さらに常在性の食細胞である肺胞マクロファージ数が減少した。これらの感染防御能への影響は、マウスを高温暴露から解放または事前の中等温での温度順化 ($28^{\circ}C$, 4 週間) によって回復または緩和される傾向がみられた。一方、高温と O_3 ($0.5ppm$, 24 時間) の複合暴露は肺の殺菌活性を相加的に抑制した。

以上の結果から、地球温暖化による暑熱負荷の増大並びに大気中 O_3 濃度の上昇は感染に対するヒトや動物の健康リスクを高める可能性のあることが示唆された。

これらの知見は、暑熱ストレスとヒト及び家畜の健康や感染防御能の関係に関する研究の進展に大いに寄与すると考えられる。本学位審査委員会は本論文の内容および参考論文を総合的に審査し、本論文が博士 (農学) の学位に値するものと判定した。