

氏 名	下 田 耕 司
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	論 農 博 第 2246 号
学位授与の日付	平 成 11 年 5 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Studies on Phototoxic Lesions Induced by Ultraviolet Light Irradiation with or without Quinolone Antibacterial Agents in Mice (マウスにおけるキノロン系合成抗菌薬投与または非投与時の紫外線照射による 光毒性病変に関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 宮 本 元 教 授 宮 崎 昭 教 授 今 井 裕

論 文 内 容 の 要 旨

太陽光線はその波長から、紫外線、可視光線および赤外線に区別されるが、紫外線は皮膚や眼球に影響を及ぼすことが知られている。また、キノロン系合成抗菌薬は細菌の DNA ジャイレースを阻害することにより抗菌活性を示す薬物であるが、服用後長波長紫外線 (UVA) に暴露されると、皮膚に過剰な炎症 (光毒性) が惹起されることが報告されている。これまで紫外線照射による皮膚や眼球への影響についての研究は数多くなされているが、キノロン光毒性の発現機構についてはあまり報告がなかった。本研究は、紫外線照射による変化とキノロン光毒性による変化を組織学的に比較するとともに、キノロン光毒性の発現機構を明らかにすることを目的として、マウスおよびマウス由来線維芽細胞を用いて実施したものである。本論文の内容は以下のように要約される。

第 1 章では、紫外線およびキノロン薬の特徴および研究の歴史について紹介し、本論文における研究の目的および意義について述べている。

第 2 章では、マウスに UVA および中波長紫外線 (UVB) を照射したときの、耳介皮膚および眼球の変化について組織学的に検討している。UVA 照射による変化の特徴は、好中球、組織球などの細胞浸潤を主とした皮膚真皮炎症ならびに網膜外顆粒層の波状化および剥離であり、UVB 照射による変化の特徴は、水腫を主とした皮膚真皮炎症ならびに角膜および水晶体変性などであることを示している。

第 3 章では、キノロン薬であるスパルフロキサシン (SPFX)、エノキサシンまたはレボフロキサシンをマウスに経口投与後、UVA を照射したときの耳介皮膚および眼球の変化について組織学的に検討している。耳介皮膚では水腫および好中球浸潤を特徴とする真皮炎症が、眼球では視細胞の脱落を伴う網膜変性が認められることを示している。

第 4 章では、キノロン光毒性の発現機序を解明するために、マウスで惹起した SPFX 光毒性に及ぼす、抗酸化薬、抗炎症薬およびヒスタミン拮抗薬の併用投与の影響について検討している。耳介皮膚炎症は、カタラーゼおよびジメチルスルフォキシドにより初期段階のみ抑制され、デキサメサゾン、インドメサシンならびにフェニドンにより初期および後期段階が抑制されるが、AA-861、マレイン酸ピリラミンおよびシメチジンでは抑制されないこと、さらに眼球網膜変性は、カタラーゼおよびジメチルスルフォキシドにより完全に抑制されるが、他の薬剤では抑制されないことを示し、耳介皮膚炎症の初期段階では活性酸素およびシクロオキシゲナーゼ代謝物が、後期段階ではシクロオキシゲナーゼ代謝物が関与し、眼球網膜変性には活性酸素が関与することを明らかにしている。

第 5 章では、キノロン光毒性によるマウス由来線維芽細胞からのアラキドン酸代謝物の放出について検討している。培地に SPFX を 100 μ m 添加し UVA を照射すると、培養上清中プロスタグランジン (PG) E₂ および 6-keto-PGF₁ α 濃度は有意に上昇するものの、ロイコトリエン (LT) B₄ 濃度に変動は認められないこと、ならびに事前に UVA を照射した SPFX を培地に添加しても、培養上清中 PGE₂、6-keto-PGF₁ α および LTB₄ 濃度に変動は認められないことを示し、シクロオキシゲ

ナーゼ代謝物である PG がキノロン光毒性による皮膚炎症に関与していることを確認するとともに、キノロン薬の光分解物は炎症の発現に関与しないことを明らかにしている。

第6章では、キノロン光毒性によるマウス由来線維芽細胞における PGE_2 産生の機序を解明するため、抗酸化薬、プロテインキナーゼ阻害薬、インターロイキン 1 (IL-1) 抗体ならびに腫瘍壊死因子 α ($\text{TNF}\alpha$) 抗体の影響を検討している。ピロリジンジチオカルバメート、カルフォスチン C, H7 およびハービマイシン A の前処置により、SPFX ならびにロメフロキサシン光毒性による培養上清中 PGE_2 濃度の上昇は抑制されるものの、IL-1 抗体ならびに $\text{TNF}\alpha$ 抗体では抑制されないことを示し、線維芽細胞での PGE_2 産生に活性酸素、プロテインキナーゼ C およびチロシンキナーゼが関与するが、IL-1 および $\text{TNF}\alpha$ は関与しないことを明らかにしている。

第7章では、本研究において得られた結果のまとめと考察が述べられている。

論文審査の結果の要旨

近年、オゾン層の破壊による紫外線量の増加により、皮膚癌、網膜変性などの発現率の上昇が懸念されている。また、キノロン系合成抗菌薬による光線過敏症が報告されている。本論文は、マウスにおいて紫外線照射およびキノロン光毒性による変化を組織学的に検討するとともに、キノロン光毒性の発現機序を解明しようとしたものである。本論文の評価すべき点は次のとおりである。

1. マウスを用いて、長波長紫外線 (UVA) 照射、中波長紫外線 (UVB) 照射ならびにキノロン光毒性により惹起された耳介皮膚および眼球の組織学的変化を明らかにした。

2. スパルフロキサシン (SPFX) 投与によりマウスに惹起された光毒性では、カタラーゼおよびジメチルスルフォキシドが耳介皮膚炎症の初期段階と眼球網膜変性を、デキサメサゾン、インドメサシンおよびフェニドンが耳介皮膚炎症の初期および後期段階を抑制することを認め、皮膚炎症には活性酸素およびシクロオキシゲナーゼ代謝物が、網膜変性には活性酸素が関与することを明らかにした。また、AA-861、マレイン酸ピリラミンおよびシメチジンに作用が認められず、5-リボキシゲナーゼ代謝物およびヒスタミンはこれらの変化に関与しないことを明らかにした。

3. マウス由来線維芽細胞に SPFX および UVA を暴露すると、シクロオキシゲナーゼ代謝物であるプロスタグランジン (PG) E_2 および 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ は放出されるが、5-リボキシゲナーゼ代謝物であるロイコトリエン B_4 は放出されないことを明らかにした。また、UVA を事前に照射した SPFX は線維芽細胞からの PGE_2 の放出を惹起せず、キノロン薬の光分解物は皮膚炎症の発現に関与しないことを明らかにした。

4. SPFX ならびにロメフロキサシン光毒性による、マウス由来線維芽細胞からの PGE_2 の放出は、ピロリジンジチオカルバメート、カルフォスチン C, H7 ならびにハービマイシン A により抑制されるが、インターロイキン 1 (IL-1) 抗体ならびに腫瘍壊死因子 α ($\text{TNF}\alpha$) 抗体では抑制されないことを認め、線維芽細胞からの PGE_2 の放出に活性酸素、プロテインキナーゼ C およびチロシンキナーゼが関与するものの、IL-1 および $\text{TNF}\alpha$ は関与しないことを明らかにした。

5. キノロン光毒性による皮膚の変化は、組織学的には UVB 照射による変化に近いものの、発現機序はむしろ UVA 照射による変化に近いこと、眼球の変化は紫外線の波長により変化の発現部位が決定され、キノロン薬の投与により UVA 照射による網膜変性が増強されるものであると結論した。

以上のように、本論文は、これまで明らかにされていなかったキノロン光毒性の発現機序の解明に貢献するとともに、UVA および UVB 照射により惹起された病変との比較研究を行っており、紫外線の生理・病理学的研究における重要な知見を得ている。本研究は、生体機構学、光生物学ならびに毒性学領域において、意義深いものであると考えられる。

よって、本論文は博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、平成 11 年 4 月 19 日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士 (農学) の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。