

氏 名 (本籍)	門 屋 美知代 (愛媛県)
学 位 の 種 類	博士 (獣医)
学 位 記 番 号	獣医博甲第189号
学 位 授 与 年 月 日	平成17年3月14日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学 位 論 文 題 目	猫のアトピー性皮膚炎に関する研究
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 岩 崎 利 郎 副査 帯広畜産大学 教授 佐 藤 基 佳 副査 岩 手 大 学 教 授 安 田 準 副査 東京農工大学 教授 本 多 英 一 副査 岐 阜 大 学 教 授 柵 木 利 昭 副査 岐 阜 大 学 教 授 北 川 均

論 文 の 内 容 の 要 旨

アトピー性皮膚炎はアレルギー性皮膚疾患の一種で、遺伝的な素因を背景に、様々な環境アレルゲンに感作される体質を持つことが特徴である慢性瘙痒性皮膚炎である。猫アトピー性皮膚炎の発生頻度は高く臨床的重要な疾患であるにもかかわらず臨床的特徴や病態の理解が進んでおらず、診断基準について一致した見解は得られていない。また感作抗原検出のための皮内試験や抗原特異的IgE測定の有用性も明らかでない。そのため現在臨床例に対して感作抗原の回避や減感作療法を応用していくことは困難である。そこで今回の研究では、猫のアトピー性皮膚炎の臨床的・臨床病理学的特徴を調べ、感作抗原の検出法について検討した。

第1章では猫アトピー性皮膚炎の臨床的特徴と病態について検討した。発症について性差を調べたところ有意差はなかったが、雌で多く発症がみられた。また人や犬と同様に若齢時に初発しやすい傾向がみられ、発症に遺伝的素因が関与していることが示唆された。また室内飼育猫で通年性または夏など温暖な季節に発症しやすい傾向がみられ、室内ダニが最も重要な感作アレルゲンであることが推測された。病変は、耳介、顔面、頸部、頭部などに、瘙痒、脱毛、紅斑、びらん・潰瘍などを好発し犬とは異なる病変を形成する傾向も強くみられた。末梢血中の好酸球数が顕著に増加しており猫では好酸球がアレルギー性皮膚炎の病態に重要な役割を果たしていることが示唆された。また単核球培養系でのサイトカインバランスのTh2側へのシフトは猫では見られず、猫アトピー性皮膚炎発症の免疫学的メカニズムはヒト、マウスおよび犬とは異なる可能性も示唆された。

第2章では、猫の皮内試験の有用性を高めることを目的として研究を行った。皮内試験は抗原を皮内に注射して炎症反応を誘起し感作抗原を特定する検査であるが猫では腫疹の形成が弱く判定が困難である。本研究では蛍光眼底造影剤であるフルオレセインを用い、皮内試験の感度を高めるための条件を検討した。その結果フルオレセインを5 mg/kg で投与し、投与15分後に皮内試験結果を判定することが至適であり、この方法によりアトピー性皮膚炎が疑われる猫の約50%で感作抗原が検出可能であった。今回行ったフルオレセインを用いた皮内試験は、感作抗原の検出のための優れた検査方法であり、猫での減感作療法の実施や血清学的な感作抗原の検査方法の評価のために有用であると考えられた。

第3章では猫における血中抗原特異的IgE検査系の有用性を評価した。抗原特異的IgE測定は動物への負担が少なく、皮内試験と比べ臨床現場で実施しやすい。しかしこれまで猫アトピー性皮膚炎における血中抗原特異的IgE測定の有用性について十分な検討がなされていなかった。本研究はヒトリコンビナント高親和性受容体 α 鎖(Fc ϵ R1 α)を用いたELISA法により猫の抗原特異的IgEを測定した。その結果アトピー性皮膚炎が疑われる猫の約50%の症例で抗原特異的IgEが検出された。さらに皮内試験結果と高い一致率が認められたことより、ヒトFc ϵ R1 α を用いた測定系が猫のアトピー性皮膚炎の診断と感作抗原の検出に有用であると考えられた。

第4章では抗原特異的治療が実施できない症例の抗アレルギー治療を視野に入れ、炎症伝達物質であるヒスタミンに注目して研究を行った。猫のアレルギー性疾患では、ヒトと同様にヒスタミン介在性であることが示唆されている。今回の研究ではアトピー性皮膚炎の猫では血中のヒスタミン値が有意に上昇していることが明らかとなり、ヒスタミンが炎症の伝達を担っていることが支持された。さらに猫では末梢血の白血球からヒスタミンが多く放出されることが示された。免疫染色により、一部の好酸球は細胞質内にヒスタミンを持つことが示された。猫アトピー性疾患の病態において化学伝達物質としてヒスタミンが重要であり、アトピー性皮膚炎の治療には好酸球を標的とした治療を考慮すべきであることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、猫のアトピー性皮膚炎の臨床的・臨床病理学的特徴を調べ、その病態メカニズムを研究するとともに感作抗原の検出法について検討した。

まず、猫アトピー性皮膚炎の臨床的特徴と病態について検討した。発症について性差を調べたところ有意差はなかったが、雌で多く発症がみられた。また人や犬と同様に若齢時に初発しやすい傾向がみられ、発症に遺伝的素因が関与していることが示唆された。また室内飼育猫で通年性または夏など温暖な季節に発症しやすい傾向がみられ、室内ダニが最も重要な感作アレルゲンであることが推測された。病変は、耳介、顔面、頸部、頭部などに、痒痒、脱毛、紅斑、びらん・潰瘍などを好発し犬とは異なる病変を形成する傾向も強くみられた。末梢血中の好酸球数が顕著に増加しており猫では好酸球がアレルギー性皮膚炎の病態に重要な役割を果たしていることが示唆された。また単核球培養系でのサイトカインバランスのTh2側へのシフトは猫では見られず、猫アトピー性皮膚炎発症の免疫学的メカニズムはヒト、マウスおよび犬とは異なる可能性も示唆された。

次に、猫の皮内試験の有用性を高めるため蛍光眼底造影剤であるフルオレセインを用い、皮内試験の感度を高めるための条件を検討した。その結果フルオレセインを5 mg/kg で投与し、投与15分後に皮内試験結果を判定することが至適であり、この方法によりアトピー性皮膚炎が疑われる猫の約50%で感作抗原が検出可能であった。今回行ったフルオレセインを用いた皮内試験は、感作抗原の検出のための優れた検査方法であり、猫での減感作療法の実施や血清学的な感作抗原の検査方法の評価のために有用で

あると考えられた。

次に猫における血中抗原特異的IgE検査系の有用性を評価した。ヒトリコンビナント高親和性受容体 α 鎖(Fc ϵ R1 α)を用いたELISA法により猫の抗原特異的IgEを測定した。その結果アトピー性皮膚炎が疑われる猫の約50%の症例で抗原特異的IgEが検出された。さらに皮内試験結果と高い一致率が認められたことより、ヒトFc ϵ R1 α を用いた測定系が猫のアトピー性皮膚炎の診断と感作抗原の検出に有用であると考えられた。

次に炎症伝達物質であるヒスタミンについて検討した。アレルギー性皮膚炎の猫では血中のヒスタミン値が有意に上昇していることが明らかとなり、ヒスタミンが炎症の伝達を担っていることが支持された。さらに猫では末梢血の白血球からヒスタミンが多く放出されることが示された。免疫染色により、一部の好酸球は細胞質内にヒスタミンを持つことが示された。猫アレルギー性疾患の病態において化学伝達物質としてヒスタミンが重要であり、アトピー性皮膚炎の治療には好酸球を標的とした治療を考慮すべきであることが示唆された。

今回の結果から、アレルギー性皮膚炎の猫から除外診断を行い、シグナルメントと症状からアトピー性皮膚炎と考えられる症例を選択して、さらに皮内試験や抗原特異的IgEにより感作抗原を特定することで、犬やヒトと同程度の精度で猫のアトピー性皮膚炎を診断することが可能であると考えられた。さらに感作抗原が特定できた症例では、減感作療法などの治療も実施できると思われる。猫のアトピー性皮膚炎で重要な好酸球の機能を解析することで治療に適した抗アレルギー薬を選択できると思われる。

以上について、審査員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : The use of fluorescein as a contrast medium of enhance
intradermal skin tests in cats
著 者 名 : Kadoya-Minegishi, M., Park, S. J., Sekiguchi, M., Nishifuji, K.,
Momoi, Y. and Iwasaki, T.
学術雑誌名 : Australian Veterinary Journal
巻・号・頁・発行年 : 81 (11) : 702 - 703, 2004

既発表学術論文

- 1) 題 目 : A severe hepatic disorder with myelodysplastic syndrome,
treated with cytarabine ocfosfate, in a dog
著 者 名 : Ide, K., Momoi, Y., Minegishi, M., Sekiguchi, M., Konno, K. and
Iwasaki, T.
学術雑誌名 : Australian Veterinary Journal
巻・号・頁・発行年 : 81 (1 & 2) : 47-49, 2003
- 2) 題 目 : 肥満細胞腫の予後指標としての犬の血中ヒスタミン濃度および
末梢血からのヒスタミン放出の測定
著 者 名 : 田中克己、桃井康行、峯岸美知代、関口麻衣子、紺野克彦、
田中あかね、松田浩珍、岩崎利郎
学術雑誌名 : 動物臨床医学
巻・号・頁・発行年 : 12 (1) : 5-11, 2003
- 3) 題 目 : Hypercalcemia in a dog with resolution of iatrogenic cushing's
syndrome
著 者 名 : Nakamura, M., Kawamura, Y., Minegishi, M., Momoi, Y. and
Iwasaki, T.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 66 (3) : 329-331, 2004

- 4) 題 目 : Allergen-specific immunotherapy induces Th1 shift in dogs with atopic dermatitis
著 者 名 : Shida, M., Kadoya, M., Park, S. J., Nishifuji, K., Momoi, Y. and Iwasaki, T.
学術雑誌名 : Veterinary Immunology and Immunopathology
巻・号・頁・発行年 : 102 (1-2) : 19-31, 2004