

学位論文題名

2,5-ヘキサンジオンによる遠位軸索症に関する病理学的研究

－正常ウズラとニューロフィラメント欠損ウズラの比較－

学位論文内容の要旨

2,5-ヘキサンジオン(2,5-HD)は *n*-ヘキサンやメチル-*n*-ブチルケトンに共通した代謝産物であり、 γ -ジケトン神経中毒の原因物質である。本神経中毒の特徴的病変はニューロフィラメント(NF)の蓄積による遠位軸索の腫大とこれより末梢部の軸索変性で、中枢・末梢遠位軸索症に分類されている。本症における軸索変性は2,5-HDの直接作用によるのか、あるいはNFの蓄積による二次的変化であるのかは不明である。本研究では正常ウズラとNF欠損ウズラ(Quv)を用いて、2,5-HDによる遠位軸索症の発生にNFがどのように関与するかを検索した。

第I章の短期毒性試験では2,5-HDの用量を350 mg/kg/日とし、ウズラの腹腔内に6週間連日投与した。対照群には生理食塩水を同様に投与した。使用動物は8週齢の雄とし、正常ウズラの2,5-HD投与群および生理食塩水投与群、Quvの2,5-HD投与群および生理食塩水投与群の四群に分類した。神経症状を示したウズラを安楽殺に処し、これらの中枢・末梢神経組織を光顕的および電顕的に検索した。

正常ウズラの2,5-HD投与群では投与開始後4～6週間で脚麻痺を主徴とする神経症状が出現した。3羽のウズラは起立困難に陥り、死亡した。死亡したウズラには高度の消瘦と脱水が見られた。同群の全例の精巢は肉眼的に萎縮していた。光顕的検索では坐骨神経遠位部から脛骨神経にかけて腫大軸索が散発していた。これらの軸索は嗜銀性を有し、電顕的にNFの蓄積を示した。中枢神経では同様の腫大軸索が小脳白質および小脳脚においてしばしば認められた。また、腫大軸索は頸髄側索の脊髄小脳路で多発性に、腹索で散発性に見られた。

Quvの2,5-HD投与群では投与開始後3日程で強直性痙攣、失調性歩調、激しい振戦および興奮を示した。3羽のQuvは数分間の全身性強直性痙攣を示した後、死亡した。肉眼的観察では同群の精巢には著変はなかったが、死亡例の肺に点状ないし斑状の出血巣が見られた。光顕的に同群の末梢神経に病変は認められなかった。2,5-HDを投与したQuvの脊髄、脳幹および小脳において主にミトコンドリアと微小管の集積から成る腫大軸索が認められた。しかし、これらの電顕像、出現頻度および分布にQuvの生理食塩水投与群との差異はなかった。両群の中枢神経系にはその他に異常はなかった。死亡したQuvの肺はうっ血し、血管周囲お

よび旁気管支腔内に出血が見られた。

2,5-HD の連続投与により、正常ウズラには4～6週間で遠位軸索症が、Quv には数日で急性神経中毒が惹起された。しかし、Quv に及ぼす2,5-HD の急性神経毒性は形態学的に検出できなかった。Quv には遠位軸索症を含む神経病変が認められなかった原因として二つの可能性が考えられた。一つは遠位軸索症の発生にはNFの蓄積が必須であり、NFを欠くQuvは遠位軸索症を起こさないことである。もう一つはQuvは急性経過で死亡あるいは瀕死の状態に陥ったため、遠位軸索症を発症するために必要な期間が足りなかったことである。正常ウズラの死因は重度の脚麻痺による飼料摂取不足のための餓死であった。一方、Quvは呼吸筋の強直性痙攣のために呼吸運動が障害されて呼吸困難で死亡した。

第I章の短期毒性試験では正常ウズラの2,5-HD投与群の投与期間および総投与量がQuvのそれと著しく異なり、2,5-HDの毒性を両群で比較することはできなかった。そこで第II章では両群の実験条件を同じくするために低用量かつ長期間の投与実験を実施し、Quvに及ぼす2,5-HDの慢性神経毒性を検索した。

10週齢の雄のウズラを第I章の短期毒性試験と同様の四群に分類した。2,5-HDの用量を175mg/kg/日とし、正常ウズラとQuvの腹腔内に24週間それぞれ連日投与した。対照群には生理食塩水を同様に投与した。投与期間終了後、中枢・末梢神経組織を光顕的および電顕的に解析した。

正常ウズラの2,5-HD投与群では、9羽中5羽が軽度の歩行異常を示した。肉眼的に5羽中1羽に精巢の萎縮が見られた。末梢神経では坐骨神経遠位部から脛骨神経にかけて、中枢神経では頸髄腹索において遠位軸索症が認められた。正常ウズラの9羽中4羽には症状および神経病変が認められず、1羽に精巢の萎縮が見られたのみであった。

Quvの2,5-HD投与群では9羽中4羽が投与開始後3～6日目までに強直性痙攣を示して死亡した。これらの肺の血管周囲および旁気管支腔内に出血が見られたが、神経系に形態学的変化は認められなかった。残り5羽のQuvは投与期間中に症状を示さなかった。これらには薬物による神経病変は認められず、また、精巢の異常も見られなかった。

2,5-HDの連続投与により、正常ウズラの9羽中5羽に中枢・末梢遠位軸索症が惹起された。一方、2,5-HDを投与した全てのQuvには遠位軸索の変性は認められなかった。以上の結果より、NFの蓄積がないと軸索の変性は起こらないことが示唆された。つまり、2,5-HDによる遠位軸索症の発生にはNFの蓄積が必須であり、腫大軸索遠位側の変性は2,5-HDの直接作用でないことが明らかとなった。

第I章の短期毒性試験および第II章の長期毒性試験で一部のQuvは呼吸筋を含めた全身筋肉の強直性痙攣を示し、呼吸困難で死亡した。また、精巢の異常を示したQuvはなかった。これらの所見は2,5-HDの一般的な毒性とは異なり、Quvに特殊な反応であった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 梅 村 孝 司
副 査 教 授 橋 本 晃
副 査 教 授 藤 田 正 一
副 査 教 授 岩 永 敏 彦

学 位 論 文 題 名

2.5-ヘキサンジオンによる遠位軸索症に関する病理学的研究

－ 正常ウズラとニューロフィラメント欠損ウズラの比較－

2,5-ヘキサンジオン(2,5-HD)は塗料や接着剤の溶剤あるいは精密機械の洗浄剤として広く用いられているn-ヘキサンやメチル-n-ブチルケトンに共通した代謝産物であり、 γ -ジケトン神経中毒の原因物質である。本神経中毒の特徴的病変はニューロフィラメント(NF)の蓄積による遠位軸索の腫大とこれより末梢部の軸索変性で、遠位軸索症に分類されている。この軸索症は2,5-HDの直接作用によるのか、あるいはNFの蓄積による二次的変化であるのかは不明である。そこで、本研究では、正常ウズラとNF欠損ウズラ(Quv)を用いて、2,5-HDによる遠位軸索症の発生にNFがどのように関与するかを検索した。

最初に行った短期毒性試験では、350 mg/kg/dayの2,5-HDを正常ウズラおよびQuvの腹腔内に6週間連日投与した。その結果、2,5-HDの連続投与により、正常ウズラには4～6週間で遠位軸索症が、Quvには数日で急性神経中毒が惹起された。しかし、Quvには遠位軸索症を含む神経病変が認められず、その原因として、遠位軸索症の発生にはNFの蓄積が必須であり、NFを欠くQuvは遠位軸索症を起こさないこと、およびQuvは急性経過で死亡あるいは瀕死の状態に陥ったため、遠位軸索症を発症するために必要な期間および投与量が足りなかったことの2つの可能性が考えられた。

そこで、この問題を解決するために、低用量かつ長期間の投与実験を実施し、Quvに及ぼす2,5-HDの慢性神経毒性を検索した。すなわち、175 mg/kg/dayの2,5-HDを正常ウズラとQuvの腹腔内に24週間連日投与し、中枢・末梢神経組織を顕微鏡的および電顕的に解析した。その結果、2,5-HDの連続投与により、正常ウズラの9羽中5羽に遠位軸索症が惹起されたが、Quvには遠位軸索の変性はまったく認められなかった。

以上の成果は、NFの蓄積がないと軸索の変性は起こらないこと、つまり、2,5-HDによる遠位軸索症の発生にはNFの蓄積が必須であり、遠位軸索症は2,5-HDの直接

作用によって起こるのではないことを明らかにした。よって、審査員一同は、上記博士論文提出者平井卓哉の博士論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第6条の規定による本研究科の行う博士論文の審査等に合格と認めた。