

## 審査の結果の要旨

氏名 村上 康平

イヌの特発性多発性関節炎 (idiopathic polyarthritis: IPA) は、イヌの多発性関節疾患のなかで最も症例数の多い疾患である。IPA のイヌでは関節内に (1) 免疫複合体が存在すること、(2) 多形核白血球が高度に浸潤すること、そして(3) 滑膜障害が起こること、を特徴とする。しかしながらこれらの現象が起こる機序は不明であった。本論文では、これら既知の3つの現象に焦点を当て、各々に対応する臨床病理学的解析を実施した。

第1章では、IPA のイヌにおける血漿・滑液中の C3-IgG 免疫複合体の存在を検討した。IPA 症例の血漿・滑液に対して抗 C3 抗体を用いたイムノブロットを行うと、C3 の全長蛋白質と考えられる見かけ 250 kDa のバンドが検出され、さらに高分子量の位置に複数のバンドが認められた。次にニトロセルロース膜から抗 C3 抗体を除去し、抗 IgG 抗体を反応させたところ、高分子量のバンドに抗 IgG 抗体が反応したことから、IPA のイヌでは血漿・滑液中いずれにも C3-IgG 複合体が存在することが明らかになった。一方、このような複合体は健康なイヌでは認められなかった。さらに、IPA のイヌにグルココルチコイド療法を実施すると、血漿および滑液の C3-IgG 複合体は減少あるいは消失した。これらの結果から、血漿および滑液の C3-IgG 複合体はイヌの IPA の発症機序に深く関与することが示された。

第2章では、IPA のイヌでは、滑膜組織および滑液中に好中球が関節に集簇するメカニズムを検討した。まず、IPA 症例の滑液に対する正常イヌ好中球の走化性を観察したところ、健康なイヌや骨関節症のイヌの滑液と比較して高い走化性が観察された。次に、好中球走化因子である CXCL8 と、単球走化因子として知られている CCL2 の滑液中濃度を測定したところ、健康なイヌや骨関節症のイヌの滑液と比較して、IPA のイヌではこれら走化因子の濃度が高かった。また、正常好中球の IPA 症例滑液に対する走化性は、CXCL8 の非競合阻害薬 (repertaxin) および CCR2 のアンタゴニスト (MK-0812) によって阻害された。これらの結果から、IPA のイヌの滑膜組織および滑液における好中球の集簇には、CXCL8 よ CCR2 が関与することが確かめられた。また、CCL2 の受容体を健康なイヌの末梢血に対する免疫組織

化学で検討したところ、CCR2は多形核白血球に発現しており、単球では認められなかった。CCR2の mRNA に対する定量的 PCR でも同様の結果が得られた。これらはイヌという動物種に特異的な新規知見であった。

第3章では、イヌの IPA における滑膜バリア機能の障害を証明するために、滑液の総蛋白濃度に着目した。治療前の IPA のイヌ、グルココルチコイドで治療され滑液中に白血球が認められなくなった IPA のイヌ、臨床的に健康なイヌについて、滑液総蛋白濃度を測定したところ、IPA のイヌでは治療の有無に関わらず、健康対照よりも有意に滑液総蛋白濃度が高かった。そこで、滑液総蛋白濃度がグルココルチコイド投与中のイヌで IPA 診断マーカーになる可能性を検証するために、治療後の IPA のイヌに加え、疾患対照として関節炎以外の疾患に罹患したイヌを組み入れ、ROC 曲線を描いた。その結果、滑液総蛋白濃度の IPA 診断における曲線下面積は 0.93 であった。滑液総蛋白濃度のカットオフ値を 2.1 g/dL とすると、IPA に対する感度は 100%、特異度は 67% であった。以上より、グルココルチコイド投与中のイヌでは滑液総蛋白濃度を調べるのが IPA の診断に有用であると考えられた。

以上のごとく、本論文はイヌの IPA の病態生理を多角的に明らかにし、臨床診断法の改良にも踏み込んだもので、獣医学の学術上貢献するところが少なくない。よって審査員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。