

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名 玉本 隆司

---

血清アミロイド A (SAA) は猫における主要な急性相蛋白であり、その生理学的特性から医学領域では炎症マーカーとして臨床応用されている。人においてはさらに、SAA が炎症マーカーというだけでなく予後の指標にもなり得ることが示されている。そこで、研究の前段階（第 0 章）として、猫 SAA の臨床的側面について症例を用いて検討したところ、猫においても人と同様にさまざまな炎症性疾患及び腫瘍性疾患に伴って血中 SAA 濃度の上昇が認められた。また、それらの症例において SAA 濃度の上昇と生存期間の間に有意な関連が認められた。特に炎症性疾患と腫瘍性疾患においては、個別に見た場合にも SAA 濃度が上昇していた群で有意に生存期間が短縮していた。SAA と予後との関連を単純に考察すると、SAA 濃度の高値は原疾患の重症度を反映し、原疾患の重症度が生存期間に影響したと考えることができる。しかし、それとは別の原因として、SAA の病態生理学的な特性が病態形成や増悪に関与したのではないかと考えた。そこで本論文では、猫の SAA の炎症および腫瘍における作用について検討した。さらに SAA が病態の増悪に影響するならばそれを抑制することが治療的意義をもつと考え、SAA 制御の一つの候補として SAA の代謝機構に関する検討を行った。

### 第 1 章 猫 SAA による末梢血由来単球刺激作用に関する検討

人の SAA は単球による各種サイトカインの産生を促進することがわかっている。しかし、猫の SAA の機能に関する報告はない。そこで、本章では猫の SAA が人の SAA で報告されているような作用をもつのかどうかについて、末梢血由来単球による TNF- $\alpha$ 産生を指標として検討した。結果として、組み換え猫 SAA 蛋白は末梢血由来単球による TNF- $\alpha$ の mRNA 発現および蛋白分泌を、用量および時間依存的に促進した。また、SAA は NF- $\kappa$ B の活性化を促進し、その上流の経路として TLR4 を介して作用していることが明らかとなった。今回の結果から猫の SAA は内因性の TLR4 アゴニストであることが示された。TLR4 は細菌の外毒素であるリポ多糖 (LPS) の受容体として知られていることから、SAA には LPS と類似した作用があると考えられた。したがって、強い炎症反応を伴う病態においては、産生された SAA 自身がさらなる炎症反応と SAA 産生を惹起することで病態の増悪に関与している可能性がある。

### 第 2 章 猫 SAA の腫瘍細胞の浸潤性への影響に関する検討

血中 SAA 濃度は腫瘍性疾患においても増加することがあるが、腫瘍の臨床ステージと SAA 濃度の間に関連があることが報告されている。このことから、SAA が腫瘍の浸潤や転移に関連するのではないかと考えられている。そこで本章では、猫 SAA の作用を腫瘍細胞株を用いて検討した。対象として猫乳腺腫瘍由来細胞株 4 株と猫リンパ腫由来細胞株 3 株を用い

た。結果として、乳腺腫瘍細胞株では4株中3株で、リンパ腫細胞株では3株中1株で組織猫 SAA 刺激による浸潤性の亢進が認められた。以上の結果から、SAA は腫瘍によって産生が亢進されるだけでなく、腫瘍細胞に直接的に作用してその浸潤や転移を促進することによっても、病期の進行に関与していることが示唆された。

### 第3章 末梢血由来マクロファージによる猫 SAA の取り込みに関する検討

第1章および第2章で猫 SAA が病態形成や進行に影響を及ぼす可能性が示唆された。したがって SAA の制御は臨床的に有用であると考えられ、候補の一つとして代謝機構の制御が挙げられる。SAA の代謝経路として、マクロファージによる取り込みが人やマウスで知られているが、猫での報告はない。そこで本章では、猫の末梢血由来マクロファージによる SAA の取り込みについて検討すると同時に、その調節機構についても調査した。結果として、猫末梢血由来マクロファージの培養液中に添加された SAA は経時的に減少し、24 時間後にはほとんど検出されなくなった。蛍光免疫法では、マクロファージの細胞質に SAA が取り込まれている様子が観察された。LPS はこの取り込みに影響しなかったが、合成グルコシルチコイドであるデキサメタゾン (Dex) によって取り込み反応は著しく阻害された。本章の結果から、炎症を抑える目的で臨床的に汎用されるグルコシルチコイドが、SAA の取り込みに関しては阻害的に働くことが示唆された。グルコシルチコイドの投与によって炎症反応が抑制されれば SAA 産生は減少すると考えられるが、その一方で SAA の取り込み・代謝は阻害されることから、不適切な使用は有害な作用をもたらす可能性がある。

以上の一連の研究により、SAA の病態生理学的特性の一部が明らかとなった。当初 SAA は炎症マーカーとして注目され、SAA 濃度の高値は炎症の結果としてのみ捉えられてきたが、SAA 自体が病態形成や進行に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。つまり、疾患の進行において、SAA を介した悪循環が生じている可能性がある。もし SAA を制御することができれば、疾患の進行・増悪を抑制し、QOL の改善につながると期待される。今回の一連の研究は、SAA の測定に新たな意義を見いだすと同時に、SAA を標的とした新しい治療戦略について考察する契機となる重要な知見であると考えられる。

本申請論文を審査した結果、博士(獣医学)の学位を授与するに値すると判断した。