

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 渡邊 謙一

AA アミロイドーシスは急性期炎症蛋白である serum amyloid A (SAA) が細線維状に凝集し、AA アミロイドとして全身に沈着する難治性疾患である。AA アミロイドーシスはマウスに炎症を惹起することで実験的に作出可能である。さらに AA アミロイドそのものを投与することで発症期間が短縮することから、AA アミロイドの伝達性が問題視されている。本研究では実験的 AA アミロイドーシスの病理発生と伝達機構を解明することを目的とした。

第1章では、実験的 AA アミロイドーシス研究における関節リウマチモデルマウス (Interleukin-1 receptor antagonist knock out: IL-1raK0) の有用性を検討した。IL-1raK0 および BALB/c に、硝酸銀水溶液と AA アミロイド含有肝臓乳剤を投与して AA アミロイドーシスを誘発し、アミロイド沈着量とその分布、血中 SAA 値の経時変化を比較した。IL-1raK0 では多量のアミロイドが全身臓器に沈着したのに対し、BALB/c では肝臓、脾臓以外への沈着は軽度で、20 日目以降は著しく低下した。SAA 値は両群ともに処置翌日に正常値の約 1000 倍と最高値に達し、20 日目に平常値に低下した。IL-1raK0 は SAA の基礎値が BALB/c の約 10 倍と高く、その低下も緩徐であり、容易に AA アミロイドーシスの病態を再現できることが明らかになった。

第2章では AA アミロイドの分解および再沈着の機序について検討した。IL-1raK0 では、アミロイド誘発処置後 35 日目以降、肝臓、脾臓における沈着量が減少したのに対し、それ以外の臓器における沈着量は増加した。肝臓ではびまん性から小葉中心静脈周囲へ、脾臓では濾胞辺縁帯 (marginal zone: MZ) から赤脾髄へと沈着パターンが変化した。また、アミロイド沈着の過程において血中の SAA オリゴマー量は増加傾向を示し、とくに処置後 45 日以降の血清中には SAA ダイマーが検出された。さらに誘発処置後 5, 10, 35 および 50 日目に硝酸銀水溶液を投与して再刺激を行ったところ、35 日目に再刺激を行ったマウスで最も重篤なアミロイド沈着を認めた。本章の結果から、沈着したアミロイド周囲の微小環境においては、SAA モノマー、オリゴマーおよび AA アミロイドが動的平衡状態にあり、アミロイドの沈着量はそれぞれの濃度を反映

しながら、可逆的に変動すると推察された。また、再刺激を行った場合には血中の SAA オリゴマー が核となってアミロイドが沈着したものと考えられた。

第 3 章では AA アミロイド沈着に伴う MZ の変化について検討した。AA アミロイドーシスを誘発したマウスの MZ macrophage (MZM), MZ metallophilic macrophage (MZMM) および MZ B cell の挙動を経時的に観察した。MZMs および MZ B cell はアミロイドの沈着に伴い減少し、MZ への沈着が顕著となる処置後 10 日目にはほぼ消失した。アミロイド沈着量が減少し、沈着巣が粗鬆化する 35 日目には MZM および MZ B cell が再出現した。MZMM はアミロイド沈着の影響を受けなかった。これらの結果から、MZM および MZ B cell の挙動はアミロイドの沈着および消失と直接関連するものと推察された。

第 4 章ではウシおよびネコの AA アミロイドの伝達性について検討した。ウシおよびネコの AA アミロイドーシス症例の肝臓乳剤を IL-1raKO または BALB/c に投与し、AA アミロイドーシスを誘発した (cow 群および cat 群)。IL-1raKO では BALB/c と比較し、高率に AA アミロイドが沈着した。この AA アミロイドはマウスのアミロイドであった。誘発処置から 20 日目の cow 群および cat 群のアミロイド沈着率および沈着量はマウス AA アミロイド投与群 (mouse 群) よりも低かった。また、処置後 50 日目に再刺激を行ったマウスでは、cow 群、cat 群ともに重度のアミロイド再沈着が認められた。これらの結果から、ウシおよびネコの AA アミロイドをマウスに投与した場合のアミロイド沈着は軽微であるが、再刺激により mouse 群と同様に AA アミロイドーシスが進行することが示された。

本研究の成果は、AA アミロイドーシスだけでなく、他のアミロイドーシスの病理発生を考える上でも有用と思われる。よって審査委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。