

Synthesis and Catabolism of Serum Amyloid A Protein (SAA) in the Liver and the Kidney after Casein Injection

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 三浦, 克敏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/860

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 7 号	学位授与年月日	昭和 5 9 年 3 月 2 6 日
氏 名	三 浦 克 敏		
論文題目	Synthesis and Catabolism of Serum Amyloid A Protein (SAA) in the Liver and the Kidney after Casein Injection (カゼイン注射後の肝および腎における血清アミロイド A 蛋白 (SAA)の合成と分解)		

医学博士 三浦克敏

論文題目

Synthesis and Catabolism of Serum Amyloid A Protein (SAA) in the Liver and the Kidney after Casein Injection

(カゼイン注射後の肝および腎における血清アミロイドA蛋白(SAA)の合成と分解)

論文の内容の要旨

目的：炎症早期に出現し、続発性アミロイド症の前駆物質でもある Serum Amyloid A Protein (SAA) の肝および腎における代謝を調べる。

方法：マウスにカゼインを皮下注射し、経時的にSAAの肝および腎における局在を酵素抗体法・直接法により、光顕および電顕を用いて観察した。

結果：以下の事実が判明した。

1. 注射前の肝では、SAAは小葉中心静脈周囲の肝細胞にわずかにみとめられるにすぎなかったが、注射後3時間から24時間には小葉中心から中間帯にかけての肝細胞内に認められた。肝細胞内でSAAは、滑面小胞体・脂肪滴・小空胞・層板小体に局在し、Disse腔では、細粒子や層板小体に局在した。
2. 6時間から36時間の腎近位尿細管にSAAが出現した。SAAは刷子縁では細粒子又は空胞に、細胞質では、多胞体や脂肪滴に局在した。コルヒチン投与により、SAAの局在は刷子縁と刷子縁下細胞質に局限した。
3. 18時間から24時間にかけて、SAAは門脈周囲域から中間帯にかけての肝細胞内、小空胞と脂肪滴を囲む細胞質に局在した。コルヒチン投与により、小空胞は貪飲空胞と同定され、ペルオキシゾームやライソゾームの近く又はこれらに接着して存在していた。
4. 同上時間帯の腎では、SAAは近位尿細管上皮のほかメサングウム細胞・有足細胞の細胞質内、および尿細管間質に局在した。

結語：以上の事実から以下のことが推測された。

1. SAAは、肝の主として小葉中心帯で合成される。

2. SAAは、滑面小胞体・脂肪滴を経て、血中に分泌される。
3. 循環中 SAAは、糸球体を通り抜け近位尿細管で再吸収をうける。
4. SAAは、主として門脈周囲域の肝細胞、腎尿細管間質、有足細胞、メザンギウム細胞に貯留する。これらの部位は、アミロイド沈着部位と近接する。

論文審査の結果の要旨

慢性炎症や骨髄腫などの末期に統発するアミロイド症は、その沈着物の本態や沈着の機構について不明な点が多い。そこで、申請者は統発性アミロイド症の主要な前駆物質である serum amyloid A protein (SAA) に着目し、生体内でのその合成と代謝の部位を明らかにすることにより、アミロイド症の本態にせまらんとし本研究をおこなっている。

審査委員会において、申請者からスライドによる口頭発表がなされ、ついで論文内容について各審査委員から質問と問題点の指摘がおこなわれた。それに対し申請者から逐一回答がなされた。

審査委員会においてまとめられた本論文の特徴ならびに評価すべき点は次の如くである。

- 1) マウスにカゼインを一回投与して、一過性にSAAの合成を惹起させる実験系を用い、形態学的実証が可能でしかもきわめて特異性の高い酵素抗体法と、光顕～電顕観察法とを併用して、肝と腎でのSAAの局在性を経時的に観察している。この点は、方法論的にみて、適切であり評価されるべきである。
- 2) SAAが肝細胞で合成されることは、これまでに実証されているが、申請者は肝小葉内での合成細胞の分布と、細胞質内と細胞外でのSAAの分布状態が経時的に変化することを見出し、肝細胞はSAAの合成のみならず代謝にも関与する可能性を主張している。このような解釈は、他に類をみないところである。
- 3) 腎でのSAAの分布を観察し、近位尿細管での再吸収像と、糸球体の有足細胞やメサンギウム細胞での貯留像を明らかにし、SAAの代謝・再吸収における腎の関与を実証している。これは、アミロイド沈着の機構を解明する上で示唆に富むものである。

以上の点で高い評価を与えることについては、審査委員全員が同意したところであるが、研究結果とその解釈、および論文での表現法、等について、次のような若干の問題点が指摘された。

- 1) SAAの合成については、肝以外でのSAAの合成の検討、肝細胞の粗面小胞体や遊離リボソームでの合成の証明、等が必要である、
- 2) SAAの分解については、その分解を証明する方法として酵素抗体法が適切であるのかの検討、他の方法による証明の必要性、肝クッパー細胞の関与の検討、胆管や胆汁分布の検討、SAAの糸球体濾過の証拠、脾の関与の検討、等が必要である、
- 3) SAAの分泌を阻止するために用いた高濃度コルヒチンの副作用について、
- 4) カゼイン投与局所と肝での合成とを関連づける実験系の必要性、
- 5) 英文の表現法や語句の検討、等。

以上の問題点の指摘に対し、申請者はおおむね適切な回答をするとともに、残された問題点については、今後さらに追求する予定である旨の回答がなされた。

このような審査経過ののち、審査委員会は、本論文が若干の問題は残されているものの、学位授与に値する十分な内容をもっているものであると、全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	山下	昭			
	副査	教授	白沢	春之	副査	教授	本田西男
	副査	助教授	金井	弘一	副査	助教授	太田英彦