

学位論文要旨

氏名 宇津木 真一

題目：

脳腫瘍に罹患したイヌの血漿中アミノ酸濃度の分析およびイヌ・ネコの頭蓋内腫瘍組織における L-type amino acid transporter-1 (LAT1)の発現に関する研究

論文要旨：

イヌやネコが伴侶動物として人々の生活に密接に関わるようになるに伴い、獣医療も診断や治療技術が向上し、イヌやネコの QOL 向上や寿命が延長した。しかし、イヌやネコの長寿高齢化に伴って悪性腫瘍の発生率が増加し、現在、悪性腫瘍は老衰に続いてイヌの死亡原因の第二位となっている。

ヒト医療では、悪性腫瘍の早期発見のために様々な腫瘍マーカーが用いられているが、獣医療では有用な腫瘍マーカーは限られており、悪性腫瘍の早期発見を困難なものとしている。このことから悪性腫瘍の早期発見および予後改善のため、簡便かつ精度の高いスクリーニング検査の確立が必要とされている。

近年、医学領域では特定のがん患者において血漿中遊離アミノ酸 (plasma free amino acid, PFAA) プロファイルが特徴的な変化を示すことから、PFAA プロファイルの測定は、がんの早期発見のバイオマーカーとしての利用が期待されている。獣医学領域においても、乳腺がん、口腔内メラノーマやリンパ腫に罹患したイヌにおいて PFAA プロファイルが変化することが報告されているが、イヌの脳腫瘍と PFAA プロファイルとの関連を調査した報告は見当たらない。そこで本研究では、まず脳腫瘍に罹患したイヌの PFAA プロファイルの分析を行った。

第一章では、脳腫瘍のイヌ、特発性てんかんのイヌおよび健常犬の PFAA プロファイルを測定し、3 群間で比較した。研究には、脳腫瘍のイヌ 12 頭 (神経膠腫 6 頭、髄膜腫 4 頭、乳腺がんの脳転移 2 頭)、特発性てんかんのイヌ 8 頭および健常犬 16 頭の血漿を用い、必須アミノ酸および非必須アミノ酸の合計 20 種類の血漿中濃度を測定した。その結果、脳腫瘍のイヌでは、健常犬と比較して、Ala、Pro、Ile が有意に増加していた。また、髄膜腫と神経膠腫との比較では、髄膜腫と比較して神経膠腫のイヌにおいて Asn と Gln が有意に増加していた。特発性てんかんのイヌでは、脳腫瘍および健常犬と比較して、いずれのアミノ酸濃度も有意差は認められなかった。

この結果より、末梢血中の PFAA プロファイルは、脳腫瘍の代謝を反映していると考えられ、脳腫瘍を疑診するイヌの PFAA プロファイルの測定は、脳腫瘍の早期発見のための有用なバイオマーカーとなりうると考えられた。また、髄膜腫と神経膠腫のイヌで、PFAA プロファイルが異なったことから、PFAA プロファイルは腫瘍の種類やグレードとも関連していると考えられた。

次に、脳腫瘍のイヌにおいて PFAA プロファイルが変化する原因としてアミノ酸トランスポーターである L 型アミノ酸トランスポーター1 (LAT1) に着目し、イヌとネコの頭蓋内腫瘍組織

(別紙様式第 3 号)

における LAT1 の発現特性を調査した。

第二章では、原発性および二次性（転移性）頭蓋内腫瘍に罹患したイヌとネコの腫瘍組織における LAT1 の免疫組織化学染色を行なった。研究にはイヌ 14 頭とネコ 3 頭から採取された腫瘍組織を用いた。イヌでは髄膜腫 5 例、組織球性肉腫 3 例およびリンパ腫、膠芽腫、下垂体腺腫、鼻腔内腺がん、鼻腔内移行上皮がん、骨髄性白血病が各 1 例ずつで、このうち 10 例が原発性頭蓋内腫瘍で、4 例が二次性頭蓋内腫瘍であった。ネコでは髄膜腫、リンパ腫、扁平上皮がんが各 1 例ずつで、このうち 2 例が原発性頭蓋内腫瘍で、1 例が二次性頭蓋内腫瘍であった。

その結果、LAT1 はイヌ 14 例中 12 例で陽性、ネコでは 3 例全例で LAT1 が陽性であった。LAT1 が陰性だった 2 例はイヌの悪性髄膜腫とリンパ腫であった。

これらの結果より、イヌおよびネコにおける原発性・二次性頭蓋内腫瘍の大部分で LAT1 の発現が亢進していたことから、LAT1 の発現亢進が腫瘍の進行や転移に関連している可能性が示唆された。また、LAT1 はイヌとネコの原発性および二次性頭蓋内腫瘍の治療標的となりうると考えられ、今後、LAT1 阻害剤がイヌとネコの頭蓋内腫瘍に対する治療選択肢のひとつとなることが期待される。

本研究では、脳腫瘍に罹患したイヌの末梢血中の PFAA プロファイルの変化およびイヌとネコの頭蓋内腫瘍組織中の LAT1 発現に関して新たな知見を得られたと考えられる。今後も症例を蓄積することで、頭蓋内腫瘍とアミノ酸の変化との関連が更に調査されることが望まれる。

(和文 2,000 字又は英文 800 語程度)

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	宇津木真一
審査委員	主 査： 鳥取大学 教授 岡本芳晴
	副 査： 鳥取大学 教授 竹内 崇
	副 査： 鹿児島大学 教授 三浦直樹
	副 査： 鳥取大学 教授 今川智敬
	副 査： 鳥取大学 准教授 寸田祐嗣
題 目	脳腫瘍に罹患したイヌの血漿中アミノ酸濃度の分析およびイヌ・ネコの頭蓋内腫瘍組織における L-type amino acid transporter-1 (LAT1)の発現に関する研究
<p>審査結果の要旨：</p> <p>イヌやネコが伴侶動物として人々の生活に密接に関わるようになるに伴い、獣医療も診断や治療技術が向上し、イヌやネコの QOL 向上や寿命が延長した。しかし、イヌやネコの長寿高齢化に伴って悪性腫瘍の発生率が増加し、現在、悪性腫瘍は老衰に続いてイヌの死亡原因の第二位となっている。ヒト医療では、悪性腫瘍の早期発見のために様々な腫瘍マーカーが用いられているが、獣医療では有用な腫瘍マーカーは限られており、悪性腫瘍の早期発見を困難なものとしている。このことから悪性腫瘍の早期発見および予後改善のため、簡便かつ精度の高いスクリーニング検査の確立が必要とされている。近年、医学領域では特定のがん患者において血漿中遊離アミノ酸 (plasma free amino acid, PFAA) プロファイルが特徴的な変化を示すことから、PFAA プロファイルの測定は、がんの早期発見のバイオマーカーとしての利用が期待されている。獣医学領域においても、乳腺がん、口腔内メラノーマやリンパ腫に罹患したイヌにおいて PFAA プロファイルが変化することが報告されているが、イヌの脳腫瘍と PFAA プロファイルとの関連を調査した報告は見当たらない。そこで本研究では、まず脳腫瘍に罹患したイヌの PFAA プロファイルの分析を行った。</p> <p>第一章では、脳腫瘍のイヌ、特発性てんかんのイヌおよび健常犬の PFAA プロファイルを測定し、3 群間で比較した。研究には、脳腫瘍のイヌ 12 頭 (神経膠腫 6 頭、髄膜腫 4 頭、乳腺がんの脳転移 2 頭)、特発性てんかんのイヌ 8 頭および健常犬 16 頭の血漿を用い、必須アミノ酸および非必須アミノ酸の合計 20 種類の血漿中濃度を測定した。その結果、脳腫瘍のイヌでは、健常犬と比較して、Ala、Pro、Ile が有意に増加していた。また、髄膜腫と神経膠腫との比較では、髄膜腫と比較して神経膠腫のイヌにおいて Asn と Gln が有意に増加していた。特発性てんかんのイヌでは、脳腫瘍および健常犬と比較して、</p>	

いずれのアミノ酸濃度も有意差は認められなかった。この結果より、末梢血中の PFAA プロファイルは、脳腫瘍の代謝を反映していると考えられ、脳腫瘍を疑診するイヌの PFAA プロファイルの測定は、脳腫瘍の早期発見のための有用なバイオマーカーとなりうると考えられた。また、髄膜腫と神経膠腫のイヌで、PFAA プロファイルが異なったことから、PFAA プロファイルは腫瘍の種類やグレードとも関連していると考えられた。次に、脳腫瘍のイヌにおいて PFAA プロファイルが変化することの原因としてアミノ酸トランスポーターである L 型アミノ酸トランスポーター 1 (LAT1) に着目し、イヌとネコの頭蓋内腫瘍組織 (別紙様式第 3 号) (和文 2,000 字又は英文 800 語程度) における LAT1 の発現特性を調査した。

第二章では、原発性および二次性 (転移性) 頭蓋内腫瘍に罹患したイヌとネコの腫瘍組織における LAT1 の免疫組織化学染色を行なった。研究にはイヌ 14 頭とネコ 3 頭から採取された腫瘍組織を用いた。イヌでは髄膜腫 5 例、組織球性肉腫 3 例およびリンパ腫、膠芽腫、下垂体腺腫、鼻腔内腺がん、鼻腔内移行上皮がん、骨髄性白血病が各 1 例ずつで、このうち 10 例が原発性頭蓋内腫瘍で、4 例が二次性頭蓋内腫瘍であった。ネコでは髄膜腫、リンパ腫、扁平上皮がんが各 1 例ずつで、このうち 2 例が原発性頭蓋内腫瘍で、1 例が二次性頭蓋内腫瘍であった。その結果、LAT1 はイヌ 14 例中 12 例で陽性、ネコでは 3 例全例で LAT1 が陽性であった。LAT1 が陰性だった 2 例はイヌの悪性髄膜腫とリンパ腫であった。

これらの結果より、イヌおよびネコにおける原発性・二次性頭蓋内腫瘍の大部分で LAT1 の発現が亢進していたことから、LAT1 の発現亢進が腫瘍の進行や転移に関連している可能性が示唆された。また、LAT1 はイヌとネコの原発性および二次性頭蓋内腫瘍の治療標的となりうると考えられ、今後、LAT1 阻害剤がイヌとネコの頭蓋内腫瘍に対する治療選択肢のひとつとなることが期待される。本研究では、脳腫瘍に罹患したイヌの末梢血中の PFAA プロファイルの変化およびイヌとネコの頭蓋内腫瘍組織中の LAT1 発現に関して新たな知見を得られたと考えられる。今後も症例を蓄積することで、頭蓋内腫瘍とアミノ酸の変化との関連が更に調査されることが望まれる。

以上より、本論文は博士 (獣医学) の学位論文として十分な基準に達していると判断された。