

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05027

研究課題名(和文)血清アミロイドA3が関与する新たな粘膜免疫機構と腸管での感染防御機能の解明

研究課題名(英文)Studies on a novel mucosal immune system involving serum amyloid A3 and its protective function against bacterial infection in the intestine

研究代表者

猪島 康雄 (Inoshima, Yasuo)

岐阜大学・応用生物科学部・教授

研究者番号：20355184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：マウスおよびウシの培養細胞、摘出臓器を用いて、血清アミロイドA3(SAA3)の上皮における細菌感染に対する反応について解析した。腸管、肺、乳腺、子宮を含む粘膜上皮において、グラム陰性菌の菌体抗原LPS、グラム陽性菌の菌体抗原LTA添加に対して、LPSにより鋭敏に反応し、SAA3が有意に発現上昇すること、SAA1は有意な発現上昇をしないこと、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MUC2産生などの炎症性サイトカインや抗菌物質の発現を誘導すること、その活性はSAA3の前半の配列が重要であることを明らかにした。抗生物質の代替としてSAA3利用の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

機能の詳細が未解明だったSAA3について、細菌に暴露されている上皮で感染防御の機能を有することを明らかにしたこと、その機能を発揮するのはSAA3の前半が重要であることを明らかにしたこと、それらがマウスだけでなくウシも同様であり、かつ生体でその現象を確認したことは、新たな粘膜免疫機構を示し学術的に大きな意義がある。

これらの成果は、宿主由来のSAA3タンパク質を合成し、現在使用されている抗生物質の代替として、噴霧器で肺に吸入したり、薬液やサプリメントとして乳腺、子宮内、腸管に投与することで、肺炎や乳房炎、子宮内膜炎、下痢の予防、治療に利用できる可能性を示しており、薬剤耐性菌対策にも貢献できる。

研究成果の概要(英文)：This study using colonic, small intestinal, pulmonary, mammary, uterus epithelial cells and removed organs from mice and cattle, demonstrated that SAA3 mRNA and protein expressions, but not SAA1, increased in these cells and removed mouse lung stimulated with bacterial membranous antigens, lipopolysaccharide (LPS) and lipoteichoic acid (LTA). SAA3 was more sensitively expressed in LPS than LTA treatment. Recombinant SAA3 protein up-regulated interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and mucin2 mRNA expressions. Experiments using chimeric proteins revealed that the major responsible region for these biological activities of SAA3 exists in the first half of SAA3 amino acid sequences.

These results suggest that SAA3 play a role in the local defense against bacterial infection, especially Gram-negative bacteria, in the epithelium by activating host immune systems. Moreover, SAA3 administration could be useful for prevention/treatment against bacterial infection, instead of antibiotics.

研究分野：獣医学

キーワード：アミロイド 血清アミロイドA SAA SAA3 上皮 mRNA タンパク質 細菌感染防御

### 1. 研究開始当初の背景

血清アミロイド A (SAA) は、炎症時に血中濃度が通常の 1,000 倍以上増加する急性期タンパク質の一つであり、不溶性のアミロイド A に立体構造が変換し、臓器や組織に凝集・沈着、臓器不全を主徴とする致死性の AA アミロイドーシスの原因となる。SAA は、鳥類を含めほとんどの動物において、アミノ酸配列の異なる複数のアイソフォームの存在が知られており、マウスでは SAA1 から SAA4 が存在する (図 1)。異なるアイソフォームの中で、構造変換してアミロイドとなるのは主に SAA1 であり、炎症時に肝臓で産生される。しかし、その他のアイソフォームの生物学的な機能や生体内での役割についての詳細はいまだ明らかになっていない。研究代表者らは、動物アミロイドーシス研究を進め、以下に示す主な成果を得た。

- ① ウシ SAA1 アイソフォームに特異的なモノクローナル抗体を作製し、ウシアミロイドが SAA1 に由来することを明らかにした。
- ② 異種動物由来のアミロイドが「種の壁」を越え伝播し、異種動物の SAA をアミロイドに変換し、アミロイドーシスを誘導することを感染実験により明らかにした。
- ③ マウス腸管上皮細胞では、大腸菌刺激で SAA3 アイソフォームの mRNA 発現が上昇し、SAA3 タンパク質が粘液ムチンの mRNA 発現を亢進することを明らかにした。

```

mouseSAA1 : -GFFSFVHEAFQAGDMWRA YTDMKEANWKNS DKY FHARGNYDAAQRGPGGV
mouseSAA2 : -.....G..DG.....
mouseSAA3 : -RWVQ.MK..G..SR.....S...K.....R....A
mouseSAA4 : D.WY..FR..V..TW.L....R.NL...YQ.A.Q..Y....E.Q...S..I

mouseSAA1 : WAAEKISDGREAFQ-----EFG---RGHEDT IADQEANRHGRSGKDPNY YRP PGL PDKY
mouseSAA2 : .....A..S.-----.....M.....
mouseSAA3 : ...KV...A...V.----K.T.---H.A..SR...F..EW.....HF..A...KR.
mouseSAA4 : ...KI..TS.KY..GLLNRY..IRNH.L.TLQ.T.K.EEW.....N..HF..E...E.F
    
```

図 1 マウス SAA アイソフォームのアミノ酸配列の比較

これらの研究過程と成果から、以下に示すいくつかの可能性を着想するに至った。

- ① SAA3 は、マウス腸管粘膜上皮における細菌の感染防御に関与している。
- ② SAA3 は、腸管以外のマウス粘膜上皮でも発現している。
- ③ SAA3 は、マウス以外の哺乳動物の粘膜上皮においても局所免疫を活性化している。

マウスにおいて、SAA1 が産生される肝臓では、SAA3 は産生されていない。またウシでは、機能については不明なままだが、生乳中に SAA3 タンパク質が含まれており、乳房炎との関連が示唆されていた。これらのことから、SAA3 が多くの動物種の上皮細胞で発現し、局所免疫に関与している可能性が高いと考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究は、SAA3 の生物活性がアミノ酸配列のどの領域に関わっているのか明らかにすること、マウス腸管粘膜上皮およびそれ以外の粘膜上皮の細菌感染における SAA3 の関与を明らかにすること、ウシ粘膜上皮の細菌感染における SAA3 の関与を明らかにすること、を目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) マウスの腸管粘膜上皮細胞において、SAA3 タンパク質が粘液ムチンの mRNA 発現を亢進させるのは、SAA3 タンパク質のどのアミノ酸領域に関与しているのか明らかにするため、マウス SAA1 と SAA3 のアミノ酸配列を部分的に置換したキメラ SAA タンパク質を大腸菌で合成し、腸管粘膜上皮由来 CMT-93 細胞に添加し検討した。

(2) 腸管粘膜上皮以外の上皮として、肺胞上皮、乳腺上皮においても、細菌感染の刺激により SAA3 の発現が誘導されるか明らかにするため、マウス II 型肺胞上皮由来 MLE-15 細胞、T7 細胞、肺胞クラブ (クララ) 細胞由来 C22 細胞、および乳腺上皮由来 NMuMG 細胞に、大腸菌などのグラム陰性菌の菌体膜抗原であるリポポリサッカライド (LPS)、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌の菌体膜抗原であるリポテイコ酸 (LTA) の濃度を変えてそれぞれ添加し、*in vitro*での SAA3 および SAA1 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR で相対定量し比較した。また、SAA3 および SAA1 タンパク質の発現について、間接蛍光抗体法 (IFA) およびウェスタンブロット法で解析した。

(3) 培養細胞ではなく、生体の肺上皮においても同様に細菌刺激により SAA3 の発現が誘導さ

れるか明らかにするため、マウスから摘出した肺に LPS、および LTA を注入し、*ex vivo*での SAA3 および SAA1 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR で相対定量し比較した。また、SAA3 および SAA1 タンパク質の発現について、免疫組織化学法 (IHC) で解析した。

(4) ウシの上皮でも SAA3 が細菌感染に反応し発現が亢進するか明らかにするため、ウシ腸管上皮由来 BIE 細胞、乳腺上皮由来 MAC-T 細胞に LPS を添加し、*in vitro*でのウシ SAA3 および SAA1 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR で相対定量し比較した。

(5) ウシ生体においても同様に上皮で SAA3 が発現しているか明らかにするため、と畜場でと殺、解体されたウシの各種組織を採取し、*in vivo*での SAA3 および SAA1 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR で相対定量し比較した。ウシ SAA3 タンパク質に対するモノクローナル抗体を新しく作製し、SAA3 および SAA1 タンパク質の発現について、免疫組織化学法 (IHC) で解析した。

#### 4. 研究成果

(1) マウス SAA1、SAA3、アミノ酸配列の前半 36 残基を SAA1、後半 67 残基を SAA3 に組み換えた SAA1/3、およびその逆の SAA3/1 (図 2 左) を発現するプラスミドを構築し、大腸菌により発現タンパク質を合成することに成功した (図 2 中、右)。

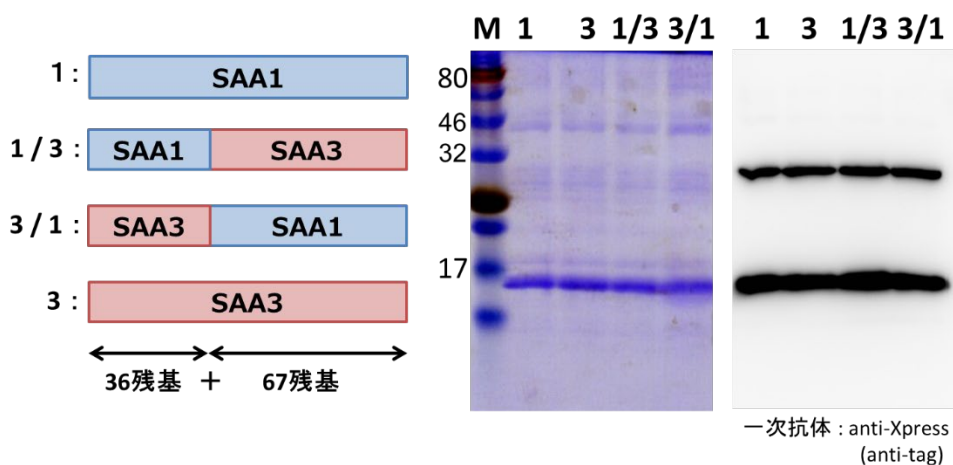


図 2 マウス SAA1 と SAA3、およびキメラ SAA1/3、SAA3/1 タンパク質の合成  
(左) キメラ SAA のデザイン (中) 発現タンパク質の CBB 染色  
(右) 発現タンパク質のウェスタンブロット

それぞれの発現タンパク質をマウス腸管上皮由来 CMT-93 細胞に添加したところ、SAA3 および SAA3/1 添加で粘液ムチンの mRNA 発現が有意に上昇した (図 3 左)。また、細胞上清中の炎症性サイトカイン量をフローサイトメトリーにより測定し、SAA3 および SAA3/1 添加で TNF- $\alpha$ 、IL6 発現量が有意に上昇した。NF- $\kappa$ B と TLR4 の阻害剤添加により SAA3 および SAA3/1 による MUC2 と炎症性サイトカインの発現誘導は抑制された。以上のことから、SAA3 の生物活性はアミノ酸配列の前半 36 残基に存在することが示唆された。さらに SAA3 がレセプター TLR4 を介して NF- $\kappa$ B を活性化することで直接的に、また炎症性サイトカインと協調して MUC2 の発現を亢進し、腸管上皮における細菌感染を防御していることが考えられた。

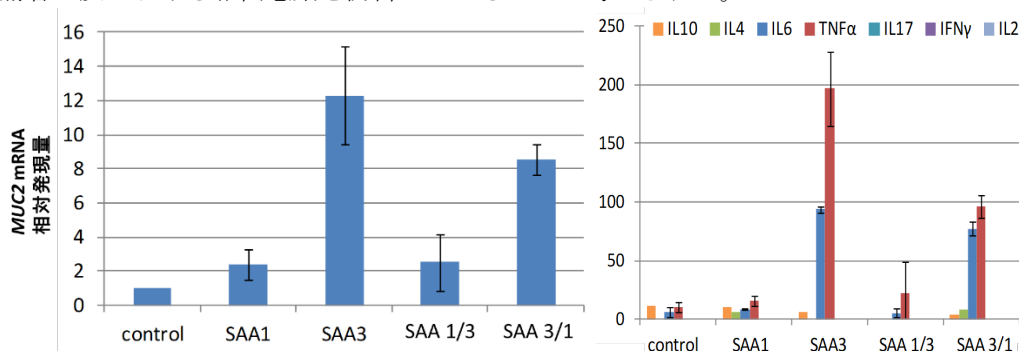


図 3 マウス腸管上皮由来 CMT-93 細胞への各種 SAA タンパク質添加  
(左) 細胞内 MUC2 mRNA 発現量 (右) 上清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 タンパク質発現量

(2) リアルタイム PCR による相対定量比較の結果、マウス II 型肺胞上皮由来 MLE-15、および T7 細胞において、LTA よりも LPS により鋭敏に反応し、SAA3 の mRNA 発現が有意に上昇することが明らかとなった (図 4)。このとき SAA1 の mRNA 発現に有意な上昇は認められなかった (図 4)。クララ細胞由来 C22 細胞、乳腺上皮由来 NMuMG 細胞においても同様に、LTA よりも LPS により鋭敏に反応し、SAA3 の mRNA 発現が有意に上昇し、SAA1 の mRNA 発現に有意な上昇は認められなかった。LPS、LTA 添加後の NMuMG 細胞を用いた IFA とウェスタンブロット法によるタンパク質の解析でも、リアルタイム PCR の結果と一致し、LPS 添加により SAA3 タンパク質の発現が確認できた。SAA1 タンパク質の発現は SAA3 発現のタイミングよりも遅く、発現量も少なかった。

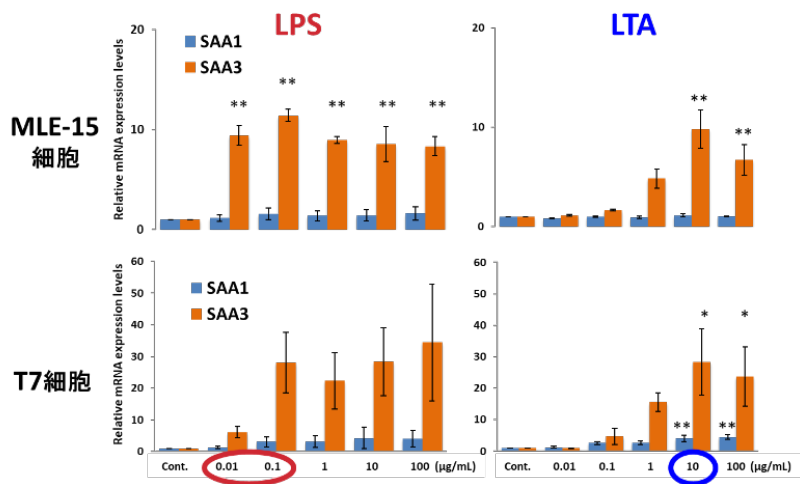


図 4 マウス肺胞上皮由来細胞での SAA mRNA 発現 (Iwata et al., J. Vet. Med. Sci. 81: 1409-1412, 2019, Fig. 1, 2 より引用)

(3) マウス摘出肺への LPS、LTA 注入では、LTA よりも LPS により鋭敏に反応し、SAA3 の mRNA 発現が有意に上昇した。SAA1 の mRNA 発現に有意な上昇は認められなかった。TNF- $\alpha$  および粘液ムチン MUC5 の mRNA が LPS および LTA 添加で有意に発現上昇した。さらに、サーファクタントプロテイン D の mRNA も有意差はないものの上昇することが確認された。摘出肺での SAA3 と SAA1 タンパク質の発現と局在を IHC で解析したところ、SAA3 タンパク質は管腔側に経時的に発現上昇していた (図 5)。SAA1 タンパク質に有意な発現は認められなかった (図 5)。

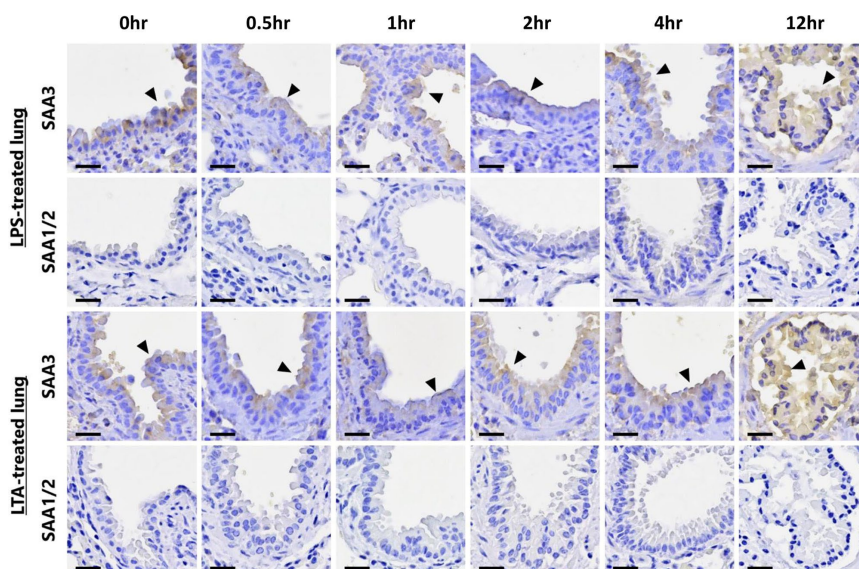


図 5 マウス摘出肺での SAA mRNA 発現 (Kawasaki et al., Exp. Lung Res. 46: 352-361, 2020, Figure 6 より引用)

(4) ウシ腸管上皮由来 BIE、および乳腺上皮由来 MAC-T 細胞において、LPS 添加により SAA3 の mRNA 発現が有意に上昇することが明らかとなった (図 6)。このとき SAA1 の mRNA 発現に有意な上昇は認められなかった (図 6)。

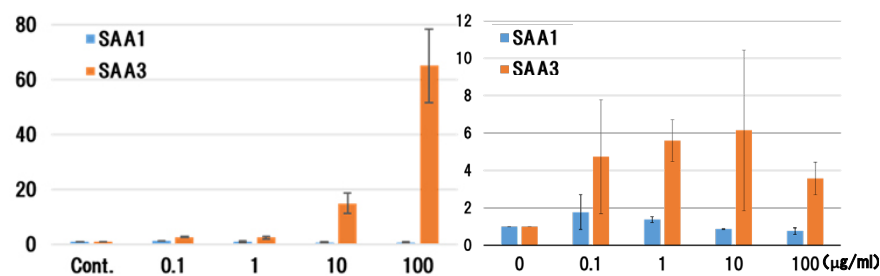
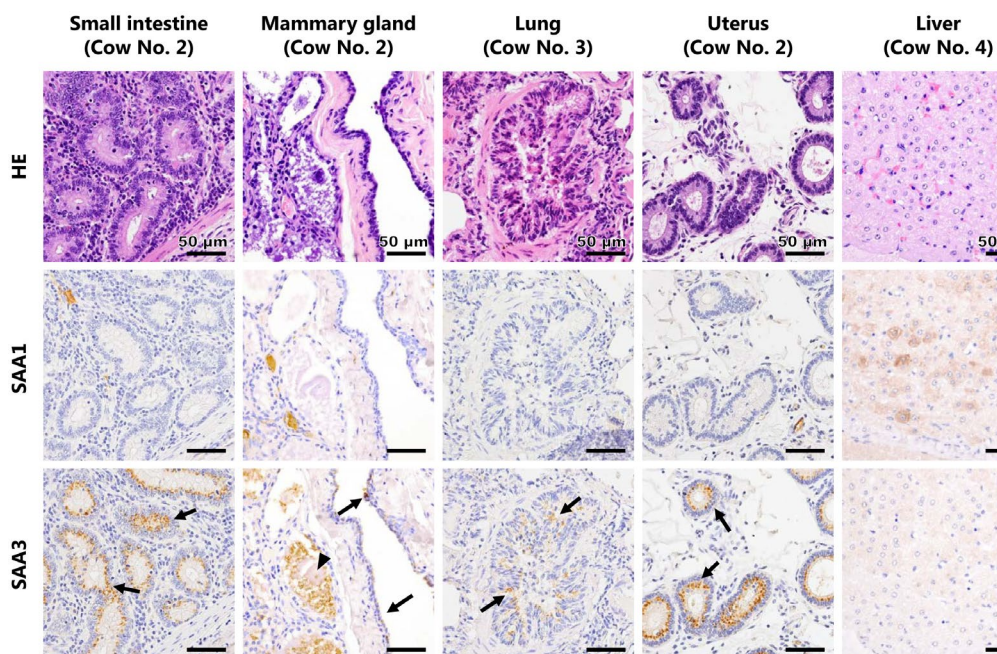


図 6 ウシ腸管 (左)、乳腺 (右) 上皮由来細胞での SAA mRNA 発現

(5) と畜場でと殺されたウシ4頭の小腸、乳腺、肺、子宮について、SAA3 と SAA1 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR により相対定量した。いずれの組織においても SAA3 の mRNA が SAA1 よりも多く検出された。コントロールとして用いた肝臓では逆に、SAA1 の mRNA が SAA3 よりも多く検出された。ウシ SAA3 に対するモノクローナル抗体を新規に作製し、以前作製したウシ SAA1 に対するモノクローナル抗体とともに IHC を実施した。すべての粘膜上皮組織において SAA3 のタンパク質発現が確認された。一方、SAA1 のタンパク質発現は認められず、コントロールとして用いた肝臓でのみ発現が認められた (図 7)。



**図7** ウシ生体の小腸、乳腺、肺、子宮内膜上皮における SAA タンパク質発現 (Murata et al., J. Vet. Med. Sci. 82: 764-770, 2020, Fig. 4 より引用)

以上 (1) ~ (5) の結果から、SAA3 は、マウスでもウシでも、外界と接する腸管、肺、乳腺、子宮内膜上皮において、細菌感染、特にグラム陰性菌に対して鋭敏に反応し有意に発現が上昇すること、SAA1 は有意な発現上昇はしないこと、が明らかとなり、上皮における局所免疫に関与し、細菌感染防御の役割を担っていることが示唆された。SAA3 投与により粘膜上皮の局所免疫が誘導されることは、肺炎や下痢を引き起こす細菌感染時に使用される抗生物質の代替として、SAA3 の利用、あるいは SAA3 タンパク質の前半部分利用の可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Kamiya Sato, Shimizu Kaori, Okada Ayaka, Inoshima Yasuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Induction of Serum Amyloid A3 in Mouse Mammary Epithelial Cells Stimulated with Lipopolysaccharide and Lipoteichoic Acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animals	6. 最初と最後の頁 1548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ani11061548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawasaki Haruka, Murakami Tomoaki, Badr Yassien, Kamiya Sato, Shimizu Kaori, Okada Ayaka, Inoshima Yasuo	4. 巻 46
2. 論文標題 In vitro and ex vivo expression of serum amyloid A3 in mouse lung epithelia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Lung Research	6. 最初と最後の頁 352 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01902148.2020.1809750	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 MURATA Eriko, KOZAKI Satoi, MURAKAMI Tomoaki, SHIMIZU Kaori, OKADA Ayaka, ISHIGURO Naotaka, INOSHIMA Yasuo	4. 巻 82
2. 論文標題 Differential expression of serum amyloid A1 and A3 in bovine epithelia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 764 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.19-0473	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ono Ayumi, Nakayama Yumi, Inoue Maki, Yanai Tokuma, Murakami Tomoaki	4. 巻 57
2. 論文標題 AA Amyloid Deposition in the Central and Peripheral Nervous Systems in Flamingos	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Veterinary Pathology	6. 最初と最後の頁 700 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0300985820939976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki S., Kadota A., Mitsui I., Murakami T.	4. 巻 177
2. 論文標題 Amyloid Signature Proteins in Feline Amyloidosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Pathology	6. 最初と最後の頁 10 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcpa.2020.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Tomoaki, Noguchi Keiichi, Hachiya Naomi, Kametani Fuyuki, Tasaki Masayoshi, Nakaba Satoshi, Sassa Yukiko, Yamashita Taro, Obayashi Konen, Ando Yukio, Hamamura Masao, Kanno Takeshi, Kawasaki Kazufumi	4. 巻 27
2. 論文標題 Needle-shaped amyloid deposition in rat mammary gland: evidence of a novel amyloid fibril protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 25 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1675623	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 IWATA Ami, SHIMIZU Kaori, KAWASAKI Haruka, OKADA Ayaka, INOSHIMA Yasuo	4. 巻 81
2. 論文標題 Lipopolysaccharide and lipoteichoic acid enhance serum amyloid A3 mRNA expression in murine alveolar epithelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1409 ~ 1412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.19-0154	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoshima Yasuo, Iwata Ami, Okada Ayaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Up-regulation of serum amyloid A3 mRNA expression after stimulation with lipopolysaccharide and lipoteichoic acid in mouse lung cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 117 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1585341	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Tomoyuki、Ono Ayumi、Shimada Kazumi、Murakami Tomoaki	4. 巻 48
2. 論文標題 Experimental model of oral transmissible AA amyloidosis in quails	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Avian Pathology	6. 最初と最後の頁 521 ~ 527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03079457.2019.1632414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Harata Daichi、Tsuchiya Yuya、Miyoshi Tomoyuki、Yanai Tokuma、Suzuki Kazuhiko、Murakami Tomoaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Inhibitory effect of propolis on the development of AA amyloidosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Toxicologic Pathology	6. 最初と最後の頁 89 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1293/tox.2017-0044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuo Inoshima、Manami Tashiro、Naotaka Ishiguro	4. 巻 24
2. 論文標題 N-terminal region of serum amyloid A3 is responsible for up-regulation of MUC2 mRNA expression in mouse epithelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 18 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2017.1291419	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Manami Tashiro、Ami Iwata、Marika Yamauchi、Kaori Shimizu、Ayaka Okada、Naotaka Ishiguro、Yasuo Inoshima	4. 巻 12
2. 論文標題 The N-terminal region of serum amyloid A3 protein activates NF- $\kappa$ B and up-regulates MUC2 mucin mRNA expression in mouse colonic epithelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0181796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0181796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Nakayama Yumi, Kamiie Junichi, Watanabe Gen, Suzuki Kazuhiko, Murakami Tomoaki	4. 巻 54
2. 論文標題 Spontaneous, Experimentally Induced, and Transmissible AA Amyloidosis in Japanese Quail ( <i>Coturnix japonica</i> )	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Veterinary Pathology	6. 最初と最後の頁 912 ~ 921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0300985817723692	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naeem Muhammad, Tomoaki Murakami, Yasuo Inoshima, Naotaka Ishiguro	4. 巻 65
2. 論文標題 Longitudinal study of experimental induction of AA amyloidosis in mice seeded with homologous and heterologous AA fibrils	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 689-699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00011-016-0950-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mayuko Maeda, Tomoaki Murakami, Naeem Muhammad, Yasuo Inoshima, Naotaka Ishiguro	4. 巻 65
2. 論文標題 Experimental transmission of systemic AA amyloidosis in autoimmune disease and type 2 diabetes mellitus model mice	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 427-436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.16-0037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukawaki Satomi, Murakami Tomoaki, Suzuki Kazuhiko, Nakazawa Yasumoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Studies on the potential risk of amyloidosis from exposure to silk fibroin	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 65010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1748-6041/11/6/065010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計66件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Md. Nuruddin Mahmud, 猪島康雄, 石黒直隆, 鎌足雄司
2. 発表標題 A multispecific monoclonal antibody G2 recognizes completely different epitope sequences with high affinity
3. 学会等名 日本生物物理学会平成30年度中部支部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 門田亜弓, 町田登, 鈴木和彦, 村上智亮
2. 発表標題 レーザーマイクロダイセクション質量分析法を用いた動物ALアミロイドーシスの診断
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎新也, 鈴木和彦, 村上智亮
2. 発表標題 猫アミロイドーシスにおけるアミロイド共存蛋白質に関する研究
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上智亮, 郭俊佑, 久保梨夏子, 塚越かおり, 佐々悠木子, 亀谷富由樹
2. 発表標題 イヌの乳腺腫瘍随伴アミロイドーシスにおける前駆タンパク同定の試み（続報）
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本哲理, 和知亜紀子, 岩出進, 森島啓子, 理崎清士, 村上智亮
2. 発表標題 中皮腫様の形態を示した牛の全身性腫瘍の2症例
3. 学会等名 関東・東京合同地区獣医三学会公衆衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部夏衣, 沼田香織, 村上智亮, 太良修平, 中澤靖元
2. 発表標題 循環器系組織工学材料を指向したシルクフィブロイン・ポリカーボネート混合不織布の作製と分解性評価
3. 学会等名 第41回バイオマテリアル学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷里, 岡田彩加, 猪島康雄
2. 発表標題 マウス乳腺上皮細胞における血清アミロイドA3の細菌感染防御への関与
3. 学会等名 第163回日本獣医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 郭俊佑, 久保梨夏子, 塚越かおり, 村上智亮, 池袋一典
2. 発表標題 イヌの乳腺腫瘍のアミロイド沈着より見出だされた $\kappa$ -S1-カゼインの凝集特性評価
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩出進, 柳井徳磨, 村上智亮
2. 発表標題 超高齢チンパンジーの脳の病理学的検索
3. 学会等名 第7回JCVF学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎新也, 柳井徳磨, 村上智亮
2. 発表標題 老齡のツシマヤマネコにみられた全身性アミロイドーシス
3. 学会等名 第7回JCVF学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上智亮, 半智史, 渡辺秀樹
2. 発表標題 豚の黒毛舌の病理学的特徴
3. 学会等名 第7回JCVF学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井大輝, 村上智亮, 村上義彦
2. 発表標題 キトサン-高分子ミセル複合化ゲルシートの創傷治癒効果 ~ラットの円形切除創を用いた治癒過程評価~
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門田亜弓, 三井一鬼, 町田登, 村上智亮
2. 発表標題 ALアミロイドーシス診断におけるレーザーマイクロダイセクション質量分析法の有用性
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩出進, 佐々悠木子, 塚越かおり, 村上智亮
2. 発表標題 Ex vivo / in vivo試験系を用いた $\alpha$ -シヌクレインフィブリルの経口伝播経路の検証
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 氏家直毅, 村上智亮
2. 発表標題 AAアミロイドーシス罹患牛から抽出したアミロイド線維の蛍光指紋解析
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上智亮, 郭俊佑, 久保梨夏子, 塚越かおり, 池袋一典, 佐々悠木子, 野村耕二, 亀谷富由樹
2. 発表標題 犬の乳腺腫瘍関連アミロイドーシスの原因蛋白質の同定および病態機序解明
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林杏子, 酒井洋樹, 村上智亮
2. 発表標題 犬の毛包腫瘍におけるアミロイド沈着の発生率調査および原因蛋白同定の試み
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomoaki Murakami, Toshisuke Kaku, Rikako Kubo, Kaori Tsukakoshi, Kazunori Ikebukuro, Yukiko Sassa, Fuyuki Kametani.
2. 発表標題 WHAT IS THE AMYLOID PROTEIN IN CANINE MAMMARY TUMOR-ASSOCIATED AMYLOIDOSIS?
3. 学会等名 The XVII International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩出進, 柳井徳磨, 村上智亮
2. 発表標題 超高齢チンパンジーにおける脳の病理組織学的検索
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桐生直哉, 小林杏子, 村上智亮, 坂井昌樹, 山本佑
2. 発表標題 マゼランペンギンの趾瘤を伴った全身性アミロイドAアミロイドーシスの一例
3. 学会等名 第8回JCVF学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上智亮
2. 発表標題 ラット乳腺における新規アミロイドーシスの同定
3. 学会等名 第8回JCVF学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuo Inoshima, Ami Iwata, Ayaka Okada
2. 発表標題 Up-regulation of serum amyloid A3 mRNA expression after simulation with lipopolysaccharide and lipoteichoic acid in mouse lung cells
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎晴華、清水薫、岡田彩加、猪島康雄
2. 発表標題 LPS、LTA刺激によるマウス肺でのSAA1、SAA3 mRNAの発現
3. 学会等名 第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好知行、小野歩、鈴木和彦、村上智亮
2. 発表標題 若齢ウズラにおけるAAアミロイド症の経口伝播
3. 学会等名 第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野歩、柳井徳磨、鈴木和彦、村上智亮
2. 発表標題 AAアミロイドーシス罹患フラミンゴにおける脳血管アミロイド症
3. 学会等名 第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上智亮、野口恵一、野村耕二
2. 発表標題 イヌの乳腺腫瘍随伴アミロイドーシスにおける前駆タンパク同定の試み
3. 学会等名 第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上智亮
2. 発表標題 動物アミロイドーシスの病態と伝播
3. 学会等名 第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎晴華、清水薫、岡田彩加、猪島康雄
2. 発表標題 細菌刺激による肺におけるAAアミロイド前駆タンパクの挙動解析
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 村上智亮、野口恵一、浜村政夫、菅野剛、川迫一史
2. 発表標題 ラット乳腺アミロイドーシスにおける新規アミロイドタンパクの同定
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野歩、柳井徳磨、鈴木和彦、村上智亮
2. 発表標題 AAアミロイドーシス罹患フラミンゴにおける脳血管アミロイドーシス
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田桂子、三好知行、村上智亮
2. 発表標題 鶏の腹腔内多発性水胞
3. 学会等名 全国食肉衛生検査所協議会病理部会研修会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎晴華、清水薫、岡田彩加、猪島康雄
2. 発表標題 細菌感染に対する肺におけるAAアミロイド前駆タンパクmRNAの動態解析
3. 学会等名 平成30年度日本獣医公衆衛生学会（中部）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上智亮
2. 発表標題 公衆衛生領域におけるアミロイドーシス研究の意義
3. 学会等名 平成30年度日本獣医公衆衛生学会（中部）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoaki Murakami
2. 発表標題 Pathology and Transmission of Amyloidosis in Animals
3. 学会等名 第10回バイオメディカル研究所国際シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田亜美、岡田彩加、石黒直隆、猪島康雄
2. 発表標題 マウスの肺胞上皮細胞における血清アミロイドA3発現と自然免疫への関与
3. 学会等名 第5回日本アミロイドーシス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩田亜美、岡田彩加、石黒直隆、猪島康雄
2. 発表標題 マウスの肺胞上皮細胞における血清アミロイドA3の発現
3. 学会等名 第160回日本獣医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上智亮、中山優美、三好知行、小野歩、鈴木和彦、渡辺元
2. 発表標題 ニホンウズラにおけるAAアミロイド症の病態および伝播性
3. 学会等名 第41回日本鳥類内分泌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiko Sassa, Tomoaki Murakami, Kazuo Okanoya, Keizo Tomonaga, Masayuki Horie
2. 発表標題 Molecular Characterization and Isolation of MuBV-1 from Bengalese finch ( <i>Lonchura striata f. domestica</i> ) in Japan
3. 学会等名 第41回日本鳥類内分泌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三好知行、小野歩、渡辺元、鈴木和彦、村上智亮
2. 発表標題 ウズラAAアミロイド症の水平伝播性に関する研究
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野歩、三好知行、渡辺元、鈴木和彦、村上智亮
2. 発表標題 ウズラAAアミロイド症の実験的経口伝播
3. 学会等名 第5回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上智亮、川迫一史、田崎雅義、安東由喜雄、菅野剛、浜村政夫
2. 発表標題 ラットの乳腺癌にみられた新規アミロイド症の同定の試み
3. 学会等名 第5回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保穂菜美、村上智亮、秦珠子、亀田恒徳、太良修平、中澤靖元
2. 発表標題 組織工学材料を指向したB. moriシルクフィブロインの生体適合性研究
3. 学会等名 第38回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上智亮、鈴木和彦、佐々悠木子
2. 発表標題 ALV感染鶏の腸管にみられた悪性中皮腫および骨髄球腫の病理学的研究
3. 学会等名 第4回日本獣医病理学専門家協会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市田雄也、久保亮太、田中綾、村上智亮、根本慎太郎、中澤靖元
2. 発表標題 Tyrを介したシルクフィブロイン化学修飾による組織工学材料の構築
3. 学会等名 第16回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中澤靖元, 樋口朗, 田中綾, 村上智亮, 根本慎太郎, 亀田恒徳, 吉岡太陽
2. 発表標題 組織工学材料を指向したシルクフィブロイン/ポリウレタン複合化材料の創製
3. 学会等名 第16回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川迫一史, 押方孝文, 満石三喜男, 菅野剛, 浜村政夫, 村上智亮
2. 発表標題 ラットの乳腺腫瘍に認められた限局性アミロイド症の1例
3. 学会等名 第33回日本毒性病理学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inoshima, Y., Tashiro, M., Ishiguro, N.
2. 発表標題 N-terminal region of serum amyloid A3 is responsible for up-regulation of MUC2 mRNA expression in mouse epithelial cells
3. 学会等名 The XVth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 村田依璃子, 猪島康雄, 石黒直隆
2. 発表標題 ウシの腸管自然免疫における血清アミロイドA3の関与
3. 学会等名 第4回日本アミロイドーシス研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 村田依璃子、猪島康雄、石黒直隆
2. 発表標題 ウシの粘膜上皮における血清アミロイドA3の発現
3. 学会等名 第159回日本獣医学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tokuma Yanai, Kanata Ibi, Naoki Kobayashi, Hiroki Sakai, Alice Ching Ching Lau, Junpei Kimura, Tomoaki Murakami
2. 発表標題 A FOLLOW UP STUDY OF AA AMYLOIDOSIS IN AGED HENS WITH AN OUTBREAK WHILE IN JUVENILE
3. 学会等名 The 19th Federation of Asian Veterinary Associations Congress (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柳井徳磨, 衣斐彼方, 小林直樹, 酒井洋樹, 村上智亮
2. 発表標題 産卵鶏農場におけるAAアミロイド症およびその退役群における比較病理学的研究
3. 学会等名 日本産業動物獣医学会(中部)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中山優美、村上智亮、鈴木和彦、渡辺元
2. 発表標題 ニホンウズラにおける全身性アミロイド症の一例
3. 学会等名 第3回日本獣医病理学専門家協会 (JCVP) 学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田中咲里、岩本脩成、田中綾、島田香寿美、村上智亮、黒部裕嗣、太良修平、中澤靖元
2. 発表標題 組織再生型心臓弁を指向したエラスチン架橋型シルクフィブロインの作製と評価
3. 学会等名 第65回高分子学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田尻弘和、佐倉康太、岩本脩成、島田香寿美、島田亮、田中綾、村上智亮、根本慎太郎、亀田恒徳、吉岡太陽、富永洋一、中澤靖元
2. 発表標題 心臓修復パッチへの応用に向けたシルクフィブロイン-合成高分子複合膜の作製と評価
3. 学会等名 第65回高分子学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田尻弘和、樋口朗、岩本脩成、島田香寿美、田中綾、村上智亮、根本慎太郎、亀田恒徳、吉岡太陽、富永洋一、中澤靖元
2. 発表標題 シルクフィブロイン /合成高分子複合膜の作製と心臓修復パッチへ応用
3. 学会等名 平成28年度繊維学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中澤靖元、富永洋一、浅野敦志、中澤千香子、田中綾、村上智亮、根本慎太郎、亀田恒徳、吉岡太陽
2. 発表標題 心臓修復パッチを指向したシルクフィブロイン/ポリウレタン複合化材料の開発
3. 学会等名 平成28年度繊維学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福田泰弘、富永洋一、村上智亮、島田亮、根本慎太郎、中澤靖元
2. 発表標題 シルクフィブロイン - 合成高分子複合化による心臓修復パッチへの応用
3. 学会等名 第37回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中山優美、村上智亮、鈴木和彦、渡辺元
2. 発表標題 ニホンウズラにおけるAAアミロイド症
3. 学会等名 第4日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 原田大地、土屋祐弥、村上智亮、鈴木和彦、柳井徳磨
2. 発表標題 プロボリスによるAAアミロイド症抑制効果の検討
3. 学会等名 第4日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中山優美、村上智亮、鈴木和彦、渡辺元
2. 発表標題 鳥類AAアミロイド症の病態および水平伝播性に関する基礎研究
3. 学会等名 第159回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 原田大地、土屋祐弥、鈴木和彦、柳井徳磨、村上智亮
2. 発表標題 抗酸化物質摂取によるAAアミロイド症抑制効果の検討
3. 学会等名 第159回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 在塚直哉、鈴木和彦、村上智亮、中山優美、原田大地
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎およびその発がん進展における $\alpha$ -caryophylleneの影響
3. 学会等名 第159回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 島田香寿美、樋口朗、三好知行、亀田恒徳、根本慎太郎、村上智亮、中澤靖元、田中綾
2. 発表標題 シルクフィブロイン基盤を用いた新規心臓修復パッチの長期生体内反応
3. 学会等名 第54回日本人工臓器学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田中咲里、岩本脩成、太良修平、村上智亮、中澤靖元
2. 発表標題 組織再生型人工弁を指向したエラスチン架橋型シルクフィブロインの作製と評
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高濱晃大, 島田香寿美, 田中綾, 村上智亮, 中澤靖元
2. 発表標題 表面修飾によるシルクフィブロイン基盤デバイスの作製と冠血管新生シートへの応用
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 敏郎, 島田香寿美, 樋口朗, 佐倉康太, 村上智亮, 中澤靖元, 田中綾
2. 発表標題 ポリウレタン混合シルクフィブロインパッチの有用性について
3. 学会等名 第54回日本人工臓器学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 村上智亮	4. 発行年 2019年
2. 出版社 鶏病研究会	5. 総ページ数 5
3. 書名 鶏病研究会報, 鳥類アミロイドAアミロイドーシスの病理と伝播	

1. 著者名 村上智亮	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文永堂出版	5. 総ページ数 10
3. 書名 動物病理学各論 第3版, 日本獣医病理学専門家協会編, 第2章 脾臓・胸腺, 第4章 気嚢	

〔産業財産権〕

〔その他〕

岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 食品環境衛生学研究室

--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	村上 智亮  (MURAKAMI TOMOAKI)  (10728447)	東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・准教授    (12605)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------