The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	慢性関節リウマチの罹患関節部骨髄中における骨髄球系未分化細胞の存在とその増殖因子活性
Author(s)	大脇, 肇
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36070
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【46】

氏名・(本籍)	大脇(おおわき) 肇(はじめ)
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8616 号
学位授与の日付	平成元年3月24日
学位授与の要件	医学研究科外科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**慢性関節リウマチの罹患関節部骨髄中における骨髄球系未分化細胞の存在とその増殖因子活性**
論文審査委員	(主査) 教授 小野 啓郎 (副査) 教授 小塚 隆弘 教授 遠山 正弥

論文内容の要旨

〔目　的〕

慢性関節リウマチ（以下RA）は，慢性に経過する多発性の関節炎と関節破壊を特徴とする疾患であり，日常生活に重篤な障害をきたすことも稀ではない。その病因や慢性化の機序に関しては依然不明であるが，従来より関節滑膜がその主な病巣とされてきた。しかし，滑膜の炎症と関節破壊の程度は必ずしも比例するものではなく，他に重要な病巣の存在を考え研究を進め，RA罹患関節部の骨髄中に強い組織破壊を示す骨髄球系カスケードが存在することを見出した。本発表では異常な骨髄球系細胞とその増殖因子の発見について述べる。

〔方　法〕

1）膜抗原による細胞の解析：対象は，RA；30例，変形性関節症；5例，感染性関節症；3例，正常（外傷）5例であった。手術時に膝関節近傍（脛骨近位）より骨髄血を穿刺・吸引し，Ficoll−paqueにより単核球分画（MNC）に分離した後，組織化学的方法およびFACSにより解析した。モノクローナル抗体は以下のものを使用した。FH4；抗di−fucosyl糖脂質（骨髄球系細胞・胎生期上皮細胞・上皮性悪性腫瘍等の未熟な細胞に存在する。），Mo 1；抗CD11（骨髄球系細胞のうち骨髄球以後の比較的分化した細胞および単球・マクロファージに反応する。），Mo 2；抗CD14（単球・マクロファージに反応。）

2）骨髄球系細胞増殖因子活性の測定：RA；14例，正常10例を対象とした。手術時に末梢血・罹患関節部骨髄血を採取し，分離血清を試料とした。正常者骨盤骨髄より採取・分離した単核球から骨髄球系細胞をFACSにより単離し，これに各試料を添加し40時間培養後，反応終了前16時間の ^{3}H−thymidineの取

り込みを測定した。

〔成　　績〕

1）20例の重症（多関節破壊型・ムチランス型）ＲＡでは単核球分画のうちの0.8－9.7％（平均4.3％）がＦＨ４陽性であった。いづれの例も末梢血中には陽性細胞を認めなかった。これらのＦＨ４陽性細胞のうち，23.2－57.3％（平均37.8％）がMo１陰性細胞であった。ＦＨ４陽性細胞は組織化学的方法および免疫電子顕微鏡染色によりミエロペルオキシダーゼ顆粒を有する骨髄球系細胞であることが確かめられた。

変形性関節症・感染性関節症・正常対照のいづれにおいてもＦＨ４陽性細胞は認められなかった。30例のＲＡのうち軽症（少関節破壊型）ＲＡ・burnt out RAの10例にもＦＨ４陽性細胞は認められなかった。

2）骨髄球系細胞増殖因子活性の測定により以下の結果を得た。正常末梢血；9923±818 cpm，正常骨髄；9821±1228 cpm，ＲＡ末梢血；9946±1637 cpm，ＲＡ骨髄 15550 ± 2251 cpm 。

ゲル濾過によりこの因子の活性は分子量70 kd にピークを認めた。

〔総　　括〕

(1) 関節部骨髄は正常成人では骨髄球の認められない部位であるが，ＲＡ患者では特異的に未分化な骨髄球系細胞が存在していることを見出した。

(2) 同部には骨髄球系細胞増殖因子が他部に見られない高値を示し，異常な骨髄球の存在を導く要因と考えられた。この因子の分子量は70 kd で，既知の顆粒球系コロニー刺激因子の分子量とは異なっていた。

(3) さらに同部の多形核白血球（骨髄球の分化した細胞）が特異な組織破壊活性を示すことを見出しており，これらの骨髄球系カスケードはＲＡの組織破壊に重要な役割を果たすと考えられる。

論文の審査結果の要旨

慢性関節リウマチ（ＲＡ）は慢性に経過する関節炎と関節破壊を特徴とする疾患であり，関節滑膜が主病巣であると考えられてきたが関節破壊の機序や慢性化の原因を説明できる所見は現在まで得られていない。

本研究はＲＡの病巣として罹患関節部骨髄に着目し，同部に異常な骨髄球系カスケードが存在することを組織化学と免疫学的手法を用いて証明したものである。骨髄球が分化した多形核白血球は関節破壊に直接関与する細胞として注目されていることからも，本研究はＲＡの慢性化と関節破壊のメカニズムの解明に有力な手掛かりを与えるものであり，医学博士の学位論文としての価値を有すると認められた。