OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Bone marrow changes in adjuvant-induced and collagen-induced arthritis : IL-1 and IL-6 activity and abnormal myelopoiesis.
Author(s)	林田, 賢治
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37965
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	林田賢治（はやしだけんじ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第10210号
学位授与年月日	平成4年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科　外科系専攻
学位論文名	**Bone marrow changes in adjuvant-induced and collagen-induced arthritis: IL-1 and IL-6 activity and abnormal myelopoiesis.** **（アジュバントおよびコラーゲン関節炎ラット発症における骨髄中の変化）**
論文審査委員	（主査） 教授　越智　隆弘 （副査） 教授　小野　啓郎　　教授　濱岡　利之

論文内容の要旨

（目　的）

慢性関節リウマチ（以下RA）は多発性関節炎の持続により多くの関節が破壊され高度の身体障害にも陥る慢性疾患である。主病巣は関節内の滑膜であると考えられており，滑膜病巣における免疫学的異常を中心に多くの研究が進められてきた。しかし，RA患者の中には僅かな滑膜炎しか伴わないにもかかわらず著しい関節破壊が進行する例も多く，滑膜以外にも関節破壊に関与する病巣の存在が考えられる。我々はその病巣を知る目的で実験的関節炎モデルの組織学的な解析を行い，関節炎発病，増悪および関節破壊に係わる免疫異常の場として骨髄が重要な役割を果たしていると考えている。本研究では，免疫異常を伴って発症するが発症機序の異なる2種類の関節炎モデルラット（アジュバント関節炎，コラーゲン関節炎）を用い，同ラット骨髄でのInterleukin－1（IL－1）およびInterleukin－6（IL－6）活性を経時的に測定し，多発性関節炎における骨髄の役割について検討した。

（方　法）

用いた動物は8週令の雄のLewisラットである。アジュバント関節炎（Aラット）の感作は0.1mlのFreund完全アジュバントを尾根部に皮内注射することにより行った。コラーゲン関節炎（Cラット）の感作はType II collagenとFreund不完全アジュバントを混和し（1mg／ml），1mlをラット背部に皮下注射することにより行った。免疫原性を有するが関節炎を誘導しないType I collagen（Iラット）および熱変性Type II collagen（Dラット）をCラットと同様に感作し対照とした。関節炎の評価は後足部の膨張で判定した。骨髄は，各動物群を経時的に屠殺し両大腿骨および脛骨を取り出し，PBSにて洗浄することにより採取した。骨髄中のIL－1およびIL－6活性は，dependent lineを用いて生物学

的活性を測定した。また，各ラットの足関節部のHE染色標本を作製し，組織学的に検討した。

（結　　果）

① 関節炎の発症率はAラットで100%，Cラットで95%あった。関節炎の発症はAラットで感作後10日目，Cラットでは14日目であり，その後後足部の腫脹は増悪し，感作後3－4週でピークに達した。IラットおよびDラットでは，関節炎の発症は認められなかった。

② 骨髄中のIL－1活性は，Aラットでは感作後4日目に上昇し，その後漸増した後，14日目には3.6U／mlの高値を示した。Cラットでは感作後7日目に活性の上昇を認め，漸増した後14日目に2U／mlを示した。IラットおよびDラットではIL－1活性の上昇は認められなかった。

③ 骨髄中のIL－6活性は，Aラットでは感作後4日目に上昇し始め，14日目には7U／mlと高値を示した。Cラットでは感作後4日目に活性の上昇を認め，21日目には4U／mlを示した。IラットおよびDラットではIL－6活性の上昇は認められなかった。

④ 骨髄の組織学的な変化では，Aラット，Cラットともに感作後4日目から骨髄中に顆粒球系の細胞の増殖を認め，その後全有核細胞に対する顆粒球の割合は増加し，感作後21日目には約50%に達した。IラットおよびDラットではこのような顆粒球系細胞の増殖は認めなかった。

（総　　括）

本研究では，関節炎ラット骨髄中においてIL－1およびIL－6活性の上昇および顆粒球系細胞増殖を感作後早期から認め，その変化は関節炎の進展に一致して進行していること。また感作抗原に対する免疫反応は起こるが関節炎が発症しないIラット，Dラットではこのような骨髄での変化が認められない事が判明した。このような骨髄での変化が関節炎の発症，増悪および関節破壊にどの様に結び付いているかは明らかでないが，IL－1およびIL－6の有する生物学的な活性を考えると，骨髄は免疫異常をともなう関節炎の病態を説明する上において重要な役割を果たしている可能性がある。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチの原因病巣として滑膜を対象として多くの研究がなされてきた。本研究者のグループは，さらに重要な病巣として骨髄に注目して研究を進めている。本研究は免疫系の亢進に伴う多発性関節炎発症に骨髄が重要な役割を果たし得ることを動物実験系を用いて検討したものである。既報にて，滑膜炎発症初期には骨髄腔との連絡部位より関節腔内に滑膜の増殖が始まることを示し，骨髄腔内の活性物質の上昇が関節炎を誘発し得ることを示唆していた。本研究は，骨髄内の活性物質（IL－1，IL－6）が関節炎発症に先行して明かな上昇を示し，関節炎発症の原因になり得る事を示した。これが，多発性関節炎発症時の共通の現象である事を示すために，発症機序の異なる2種類の関節炎モデルラット（アジュバント関節炎，コラーゲン関節炎）を用いた。従来の滑膜病巣説で説明できなかった現象を説明し，未解明の骨髄での免疫反応の重要性を示す有意義な研究である。