



Title	Fluctuation of interleukin-1 and-6 activity in bone marrow serum in collagen-induced arthritis in rats
Author(s)	藤本, 真弘
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38641
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

氏名	藤本真弘
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 10903 号
学位授与年月日	平成 5 年 7 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Fluctuation of interleukin-1 and -6 activity in bone marrow serum in collagen-induced arthritis in rats (コラーゲン関節炎ラットにおける骨髓中インターロイキン 1, 6 活性の変動)
論文審査委員	(主査) 教授 越智 隆弘 (副査) 教授 小野 啓郎 教授 平野 俊夫

論文内容の要旨

【目的】

慢性関節リウマチに見られる様な免疫機能亢進による関節炎はどの様な機序により発症するのか現在まで分かっていない。その手掛かりを得る目的で動物実験系での研究を進めている。我々のグループの研究として、免疫亢進を伴う多発性関節炎の発症の早期に関節腔内の bare area に見られる骨髓との連絡部位より滑膜増殖が始まることが認められている。そこで本研究では多発性関節炎発症に先行する骨髓内での反応を調べ、関節炎との関連を検討した。

【方法】

コラーゲン関節炎を Lewis ラットに Trentham 等の原法に従い誘導し、第 1, 2, 4, 7, 14, 21 日目、3, 8 カ月目のタイプ II コラーゲン感作ラットを対照として熱変性タイプ II コラーゲン感作ラット、タイプ I コラーゲン感作ラット、無処置ラットの各 5 匹を研究対象とした。関節炎の強さは後足部の腫れにより評価した。末梢血と脛骨・大腿骨骨髓から分離した血清をゲル濾過により、IL-1, IL-6 活性の分画を集め濃縮し、それぞれの依存性細胞株により生物学的活性を測定した。組織学的变化は膝・足関節を hematoxyline-eosin 染色し調べた。

【成績】

<肉眼的变化>足部腫脹はタイプ II コラーゲン感作ラットでは感作後 14 日目より認め 21 日目でピークに達したが、8 カ月目では関節の変形と拘縮を残すが腫れは消失していた。発症率は 29/30 (96.7%) であった。一方、熱変性タイプ II コラーゲン、タイプ I コラーゲン感作ラットでは、共に関節炎を発症しなかった。

<組織学的变化>処置後 4 日目より骨髓内の未分化細胞の分化、脂肪髄であった部位で顕著に認められる細胞の増殖が明らかであった。足関節の滑膜の増殖は肉眼的な腫れを認めない 10 日目より認め、肉眼的な腫れを認めた 14 日目では滑膜の増殖が更に進行して、一部に軟骨の破壊も認めた。その後滑膜炎は持続し、3 カ月目では軟骨や骨は侵食され肉芽組織に置き変わっていたが、まだ炎症細胞の浸潤は残っていた。8 カ月目では破壊された軟骨・骨は肉芽組織のみに置き変わっており、いわゆる “burned out” の所見であった。

<サイトカイン活性の分画> IL-1 活性は 17K, IL-6 活性は 40K にピークを認めた。

<IL-1活性> IL-1活性は、無処置ラットでは骨髓中・末梢血清中共に認められなかったが、タイプIIコラーゲン感作ラットの骨髓中では組織学的に滑膜炎を認めない7日目に既に明かな上昇を認め、滑膜炎が顕著に認められる14日目にはピーク値 $2\text{U}/\text{ml}$ に達した。その後やや低下するが、3カ月目でも $1\text{U}/\text{ml}$ の高値を示していた。しかし、burned outに達したと考えられる8カ月目では $0.1\text{U}/\text{ml}$ と非常に低値であった。末梢血清中のIL-1活性は10日目から3カ月目に $0.1\text{U}/\text{ml}$ と僅かな上昇を認めたのみであった。一方、熱変性タイプIIコラーゲンとタイプIコラーゲンの感作ラットでは無処置ラットと同様、骨髓中・末梢血清中共にIL-1活性の上昇を認めなかった。

<IL-6活性> IL-6活性は無処置ラットでも末梢血清中に $0.2\text{U}/\text{ml}$ 、骨髓中に $0.3\text{U}/\text{ml}$ と低値ではあるが活性を認めた。タイプIIコラーゲン感作ラットでは、組織学的に滑膜炎を認めない4日目に骨髓中の、7日目に末梢血清中の明かな上昇が始まった。末梢血清中では14と21日目にピーク値 $2.0\text{U}/\text{ml}$ を示し、その後徐々に低下した。骨髓中では21日目にはピーク値 $4.5\text{U}/\text{ml}$ に達し、その後徐々に低下したが、3カ月目でも $3\text{U}/\text{ml}$ の高値を示していた。8カ月目では $0.4\text{U}/\text{ml}$ と正常近くまで低下した。熱変性タイプIIコラーゲン感作ラットでは末梢血清中に $0.3\text{U}/\text{ml}$ 、骨髓中に $0.4\text{U}/\text{ml}$ と、無処置ラットと同様軽度の活性を認めるのみであった。

【総括】

タイプIIコラーゲン感作後、骨髓内での細胞の分化・増殖が起き、引き続き骨髓内のIL-1（7日目）、IL-6（4日目）の上昇が認められた。滑膜の増殖は10日目より見られた。更に関節炎持続あるいは終息に並行してIL-1、IL-6が変動した。関節炎発症と骨髓内の免疫反応が強く関連していることを示唆する新知見である。また、炎症に伴うIL-1上昇の場が新たに見い出されたことでも意義が大きい。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチに見られる様な全身性の免疫機能亢進による関節炎はどの様な機序により発症するのか、即ち、何故、関節が標的器官になるのはリウマチ学において未解決の大きな課題の一つである。我々は前研究において実験的多発関節炎の組織学的検討を行ない、滑膜炎の発症は関節内の軟骨で被われない、いわゆる bare area の部に存在する骨髓と関節腔との連絡部位に始まる事を知った。本研究はその機序を解明するため、コラーゲン関節炎ラットを用い処置後早期から関節炎の終息に至るまでの骨髓中の反応を調べ、関節炎との関連を検討したものである。

本研究により関節炎に先行し、骨髓内の細胞の分化・増殖、骨髓中インターロイキン-1・-6活性の上昇を認めた。更に関節炎の持続あるいは終息に並行してインターロイキン-1・-6活性が変動した。即ち、最初に骨髓内に強い免疫反応が起き、引き続き関節炎が発症することを明らかにした。

本研究は関節炎の発症と慢性化に骨髓内の免疫反応が強く関連していることを示唆する新知見であり、今後の慢性関節リウマチの病態解明のうえでも意義深いもので学位に値するものと認める。