The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Remarkable elevation of interleukin 6 and interleukin 8 levels in the bone marrow serum of patients with rheumatoid arthritis
Author(s)	田邊, 誠
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38904
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	田邊　誠（たなべ　まこと）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　11309　号
学位授与年月日	平成6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	**Remarkable elevation of interleukin 6 and interleukin 8 levels in the bone marrow serum of patients with rheumatoid arthritis** **（慢性関節リウマチの増悪機序：腸骨骨髄中のIL-6, IL-8値の上昇と関節炎増悪）**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　小野　啓郎 （副査） 教　授　越智　隆弘　　教　授　平野　俊夫

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

慢性関節リウマチ（以下RA）の病因や病態に関して滑膜を対象とした多くの研究が進められてきたが臨床症状を説明する病態面では不明な点が多い。本研究はRA患者において全身の多関節炎を一斉に引き起こす機序解明を目的とした。特に，近年注目されてきたRA骨髄を中心とした全身的な増悪機序を検討したものである。本件は〈研究1〉RA患者で全身性造血器官である腸骨骨髄血中のIL-6, IL-8値が著明に上昇し末梢血中の上昇を追随させていること。並びに値の上昇が関節炎の増悪と関連すること，〈研究2〉末梢血中IL-6, IL-8値の上昇が関節炎の増悪因子になることを多発関節炎モデルであるコラーゲン関節炎マウスで証明すること，の2つの研究より成る。

〈研究1〉【方法】

対象は25名のRA患者（男3名，女22名）で，対照群として免疫異常を持たない外傷患者10名（男3名，女7名）を用いた。手術時に腸骨骨髄血，脛骨骨髄血，末梢血を採取し血清中の12種類のサイトカインをELISA法を用いて測定した。また手術関節の関節炎の程度を肉眼的に4段階にて評価し，さらにRAの炎症に関連する臨床データとサイトカイン値の間の相関を検討した。

【結果】

RA患者の腸骨骨髄血中ではIL-6（8名;range:14-820 pg／ml; median:46.5 pg／ml），IL-8（23名; range:45-7890 pg／ml; median:200pg／ml），G-CSF（8名; range:17-4200pg／ml;median:161pg／ml）の3種類のサイトカインの上昇が認められ，IL-6値とIL-8値の間に正の相関を認めた。膝関節部の脛骨骨髄中でもIL-6（8名; range:14-45 pg／ml; median:18.25 pg／ml），IL-8（9名; range:35.5-2300 pg／ml;median:140.5pg／ml），G-CSF（4名 range: 53.5-10200 pg／ml; median:455 pg／ml），の上昇を認めたが各々の間に相関は認められなかった。末梢血中のIL-6, IL-8値は腸骨骨髄中の値に比べ低値であるがこれに相関して上昇している。一方，脛骨骨髄中の値とは明らかな相関は認めなかった。臨床症状との関連では腸骨骨髄血，末梢血中のIL-6, IL-8値の高い症例で手術関節の関節炎の程度が強い傾向を認めたがG-CSF値とは相関を認めなかった。またRAの全身的な活動性を示す血液検査値とサイトカイン値との間には明らかな関連は認めなかった。

〈研究2〉【方法】

6週齢のDBA／IJマウスをタイプ2コラーゲンで感作し関節炎を発症させた。関節腫脹は2週間で最高に達し，3

週間後には寛解傾向を示した。この時期よりrIL-6（0.05μg／day），rIL-8（1μg／day）の各々あるいは両方を14日間投与し関節炎の変化を，肉眼的評価による関節炎スコア，ヒールパッドの厚み，組織学的変化，レントゲン変化を用いて評価した。対照群として同週齢の非感作DBA／IJマウスを用い，同様のサイトカイン投与実験を行った。

【結果】

関節炎の消退の始まったマウスにIL-6，IL-8を投与した時，腫脹関節数，腫脹の程度共にサイトカイン非投与関節炎マウスに比較して有意に増加する。足関節のレ線像でも骨関節破壊が著明となり，組織像でも滑膜増殖，細胞浸潤を伴う関節破壊が増強している。一方，対照群ではサイトカイン投与によっては関節に変化は認めなかった。

【考察】

RA患者にはしばしば関節液が貯留しIL-6，IL-8値の上昇がみられることは以前より知られている。しかし，関節液での液性因子の上昇では臨床的に見られる多関節一斉の関節炎増悪は説明困難である。そこで我々はRA患者の全身性の増悪因子を検討し，関節炎の増悪している患者の腸骨骨髄中，末梢血中にIL-6，IL-8が上昇していることを見いだした。そして，このようなIL-6，IL-8の末梢血中の上昇がin vivoで多発関節炎の増悪を誘導することをマウス実験系で証明した。関節炎の増悪因子は全身性因子と局所因子があると考えているが，全身性因子について言及したのは本研究が最初の報告である。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ（以下RA）の病態や病因に関しては関節局所での関節液や滑膜を対象とした多くの研究が進められてきたが全身症状を説明するに足る研究はなされてこなかった。

特に関節炎の増悪は関節局所因子のみならず全身性の機序によって誘導されていると考えられてきたが詳細は不明であった。

本研究はRA患者の骨髄を中心として全身性の増悪機序について検討したもので，腸骨骨髄血中とそれに追随する末梢血中のIL-6，IL-8値の上昇が関節炎の増悪に関与することを見いだした。

RA関節炎の増悪因子としてサイトカインが全身性に働いている点について言及したのは本研究が最初であり大学院博士課程の研究として相応しいと考えられる。

以上のことから本論文は学位に価するものと思われる。