



Title	Phenotypic characteristics of bone marrow cells in patients with rheumatoid arthritis
Author(s)	富田, 哲也
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38993">https://hdl.handle.net/11094/38993</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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	富田哲也
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第11815号
学位授与年月日	平成7年3月23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	Phenotypic characteristics of bone marrow cells in patients with rheumatoid arthritis (慢性関節リウマチ患者骨髓に認められる細胞構成の変化)
論文審査委員	(主査) 教授 越智 隆弘 (副査) 教授 平野 俊夫 教授 荻原 俊男

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

慢性関節リウマチ (RA) は、関節を病変の主座とする慢性炎症性疾患である。従来より滑膜がその主な病巣として研究されてきたが、近年骨髓も重要な病巣のひとつとして注目されている。越智らにより、重症 RA 患者の罹患関節骨端部骨髓中にはヒト腺癌由来未分化細胞に特異的といわれる difucosylated type 2 chain を認識するモノクローナル抗体に反応する異常な骨髓球系細胞の存在が報告されている。そこで本研究では全身造血系を反映する腸骨骨髓および罹患関節骨髓局所における細胞の変化および異常な骨髓球系細胞の誘導機序につき検討した。

#### 【方法】

大阪大学医学部附属病院およびその関連施設で手術を施行した RA 患者 56 名を対象とした。これらの患者は全員アメリカリウマチ協会 1987 年の診断基準を満たしていた。手術時の平均年齢は 55.0 才 (30-75 才)、平均罹病期間 9.3 年 (3-30 年)、男女比は 5 : 1 であった。RA 患者を骨、関節破壊の広がりに基づき 3 病型に分類した。すなわち 1) 手関節、手足の指 MP 関節など末梢の小関節の破壊にとどまり、機能障害も軽度である少関節破壊型 (least erosive subset : LES), 2) 末梢の小関節のみならず膝、股関節など大関節にも破壊が進行し、機能障害は重度であるが合併症が軽度で、再建手術で十分機能回復が可能な多関節破壊型 (more erosive subset : MES), 3) 全身のほぼ全関節が破壊され合併症も重度で再建手術でも効果なく、高度の機能障害に陥るムチランス型病型 (mutilating disease : MUD) であり、LES : 17 例、MES : 26 例、MUD : 13 例であった。健常対照群として明らかな炎症性、免疫疾患を持たない外傷患者 7 例、平均年齢 40.0 才を用いた。手術時に腸骨、罹患関節部 (脛骨) 骨髓液、末梢血を採取し、単核細胞を得た。各種モノクローナル抗体を用い二重染色し、フローサイトメトリーにて解析し、病型との関連につき検討した。さらに膜抗原異常な骨髓球系細胞と RA の病因病態との関連を探る目的で、腸骨骨髓細胞を in vitro で各種サイトカイン存在下で培養し、膜抗原異常な骨髓球系細胞の誘導を試みた。

#### 【結果】

1. 腸骨骨髓中の平均単核細胞数 : 腸骨骨髓中の平均単核細胞数 (SEM) ( $/\text{mm}^3$ ) は、健常群 1245 (311) に対し RA 群では 3122 (225) と約 3 倍に増加していた。細胞数は RA の重症度に応じて増加していた。脛骨骨髓中および末梢血中の単核細胞数は、RA 群と健常群では有意差を認めなかった。
2. 活性型 HLA-DR<sup>+</sup> CD 8<sup>+</sup> 細胞比率 : 各細胞分画中では腸骨骨髓中 CD 8<sup>+</sup> 細胞総数に対する活性型 HLA-DR<sup>+</sup> CD

8<sup>+</sup>細胞比率が健常群と比してRA群では有意に増加していた。活性型HLA-DR<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>細胞比率は健常群：14.1%に対しLES：30.5%，MES：39.1%でありいずれも有意の高値を示した。全身性に高度の破壊が進むMUDではなぜか低値の症例が存在し、27.4%と健常群との間に統計学的有意差は認められなかった。

3. 骨髄球系細胞：腸骨骨髓中の骨髄球系細胞の平均絶対数(SEM)(/mm<sup>3</sup>)は健常群：208(52)に比しLES：631(182)と0.05以下の有意差をもって、また重症RAの2病型ではMES：1171(359)，MUD：1230(303)と0.01以下の有意差をもって増加していた。越智により報告された異常な骨髄球系細胞は、その後の検討によりマクロファージ特異な膜抗原であるMY4にも陽性を示すことが明らかとなった。そこで腸骨、脛骨骨髓中の骨髄球系細胞の分布を、MY4および骨髄球系細胞マーカーであるMX-GAを用いて検討した。健常人腸骨骨髓中では膜抗原正常な骨髄球(MY4<sup>-</sup>MX-GA<sup>+</sup>)の細胞集団のみが認められ、脛骨骨髓中では骨髄球系細胞集団は認められなかった。これに対し、重症RA患者腸骨骨髓中には膜抗原正常なMY4<sup>-</sup>骨髄球と膜抗原異常なMY4<sup>+</sup>骨髄球の二相性の分布が認められ、脛骨骨髓中には膜抗原異常なMY4<sup>+</sup>骨髄球のみが存在した。さらに重症RA患者腸骨骨髓中の、MY4<sup>-</sup>骨髄球よりMY4<sup>+</sup>骨髄球が産生されていることが判明し、GM-CSF、IL-1が促進的に、T細胞が抑制的に作用していることが明らかとなった。

#### 【総括】

総CD8<sup>+</sup>細胞に対するHLA-DR<sup>+</sup>の比率の上昇は予後良好な軽症RAでも健常群に比し有意に上昇しており、滑膜増殖を伴うRAとしての基本的な病態と考えられた。また骨髄球系細胞の異常は重症RAに特異的に認められ、骨、関節の組織破壊に関連していると考えられた。これら骨髄細胞の変化は、臨床的に区分された3病型の病態的相違の1つの指標となり、罹病早期からの予後診断に役立つと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ(RA)は従来より関節滑膜が病巣として数多くの研究がなされてきた。本研究者のグループは、さらに骨髓も重要な病巣と考え、臨床的自然経過と関連して研究を進めている。本研究者のグループは、RAは罹病早期から予後像の異なる3病型；軽症病型である少関節破壊型LES、重症病型である多関節破壊型MES、最重症病型であるムチランス型MUDに分かれることを示してきた。本研究はその病態的特徴を腸骨骨髓中の細胞レベルで解明しようとするものである。そしてLES、MESでは腸骨骨髓中のリンパ球の活性化の増加が特徴的であり、重症病型であるMES、MUDでは骨髄球系細胞の増加と膜抗原異常な(MY4<sup>+</sup>、di-Lex<sup>+</sup>)骨髄球の分化が特徴的であることを示した。また重症RA患者の腸骨骨髓中では膜抗原正常な(MY4<sup>-</sup>)骨髄球より異常な(MY4<sup>+</sup>)骨髄球が分化誘導され、この誘導にIL-1、GM-CSFが促進的にT細胞が抑制的に作用すること、MY4<sup>+</sup>骨髄球はさらに多形核白血球に分化することを示した。腸骨骨髓中で分化誘導されたMY4<sup>+</sup>骨髄球が関節部骨髓にホーミングしさらに高いIL-1活性を有する多形核白血球に分化し組織破壊に関与していると考えられる。従来、全く明らかにされていなかったRA患者腸骨骨髓病巣での病態的解明という点で有意義な研究であり、学位に値すると考える。