

Title	The immune reaction to heterologous serum causes osteonecrosis in rabbits.
Author(s)	松井, 稔
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39669
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	まつい 松 井 稔
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 2 3 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 2 月 7 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	The immune reaction to heterologous serum causes osteonecrosis in rabbits. (異種血清に対する免疫反応がウサギに骨壊死を発生させる。)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 越 智 隆 弘 (副査) 教 授 宮 坂 昌 之 教 授 青 笹 克 之

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

特発性大腿骨頭壊死症の原因は、様々な学説が提唱されているにも関わらず、依然として不明である。その理由の一つとして、適当な動物モデルのないことが挙げられる。ウサギに骨壊死を起こさせる目的でステロイド剤を投与するという実験系は以前より行われている。しかし、脂肪塞栓・脂肪細胞の肥大・骨髄内圧上昇・骨細胞の脂肪変性が証明されただけで、再現性よく骨壊死を発生させるには至らなかった。我々は、以前の研究でステロイド剤投与に異種血清投与を加えることにより骨壊死を発生させうることを示した。今回の研究では、ウサギに異種血清投与を単独で行い、骨壊死発生の有無とそのメカニズムについて検討した。

【方 法】

80羽の成熟日本白色家兎を3つのグループに分割した。グループA(16羽)はコントロールとし、10ml/kgの生理食塩水を3週間の間隔をおいて2回静脈内投与した。グループB(24羽)は生理食塩水を静脈内投与後に10ml/kgのウマ全血清を静脈内投与した。グループC(40羽)は10ml/kgのウマ全血清を3週間の間隔をおいて2回静脈内投与した。

グループAは2羽ずつ、グループBは3羽ずつ、グループCは5羽ずつ、それぞれ処置後2・4・8・24・72時間、1・3・7週間で屠殺した。大腿骨全体を摘出し、軟X線撮影を行った後に、10%中性ホルマリンにて5日間固定した。25%ギ酸/25%クエン酸を使用し2週間脱灰、3mmの厚さに横断し、パラフィンにて包埋した。5μmの薄切片を作製後、H.E.染色を行い、光学顕微鏡にて観察した。骨壊死の有無は処置後1から7週の標本で判定した。

蛍光抗体法を用いて、グループCで24時間以内に屠殺した20羽の家兎の腎臓における、ウサギIgGとC3の沈着を調べた。凍結切片を作製し、blocking後、室温で2時間抗体反応を行い、蛍光顕微鏡にて観察した。抗体にはFITC標識ラット抗ウサギIgGモノクローナル抗体とFITC標識ヤギ抗ウサギC3抗体を使用した。

【成 績】

いずれのグループにおいてもX線学的に、あるいは肉眼的に大腿骨に陥没や変形を認めたものはなかった。

組織学的にも、グループA・Bでは異常を認めなかった。しかし、グループCでは、赤血球の漏出・細動脈での微小血栓・骨髄の壊死・骨梁の壊死などの様々な変化が大腿骨の骨幹部と骨幹端部に認められた。赤血球の漏出は初期には点在しており、処置後2時間で出現し、最も早期の変化であった。周囲に血管の破裂・破綻を認めないことから、赤血球の漏出はシヌソイドを通して起こってきたものと考えられた。微小血栓の形成は処置後4時間以後に主に観察された。また、微小血栓で満たされた小動脈・細動脈は漏出した赤血球塊に近接してみられた。組織学的に骨壊死（骨梁と骨髄の壊死）は処置後1週間で明らかとなり、その頻度は33%（5/15）であった。骨髄細胞は核融解・細胞融解に陥り、脂肪細胞の境界は不鮮明となり、debrisも認められた。壊死に陥った骨梁は empty lacunae を呈し、その周囲には osteoblast を伴った新生骨梁が形成されていた。骨壊死の修復過程で起こってくる血管に富んだ線維組織の進入は、3週以後で広範囲にみられた。

Immune complex (IgG, C3) は、蛍光抗体直接法により腎糸球体に granular pattern として検出された。沈着の観察される時期は、処置後4時間以後であった。

【総括】

異種血清を2回静脈内投与することにより、ウサギに骨壊死を発生させることが分かった。異種血清投与による腎臓・心臓などの臓器変化の報告は数多くあるが、骨変化の詳細な報告は本研究が初めてである。骨壊死発生メカニズムは経時的な組織所見と腎臓の蛍光抗体法による所見より以下のように推察された。異種血清2回投与後2時間で免疫反応（血清病）に伴う赤血球の漏出が始まる。細・小動脈に血栓が形成され、拡大・進展し、最終的に骨髄と骨梁が虚血・壊死に陥る。以上より、免疫反応は骨壊死発生の原因となりうると考えられた。好発部位が異なる、あるいは、ステロイド剤の関与が不明である、などの点でヒトの特発性大腿骨頭壊死症とは相違点もある。しかし、侵襲が少なく再現性のある適当な疾患モデルのない特発性大腿骨頭壊死症においては、その病因・病態を深める上で重要なモデルであると考えられた。

論文審査の結果の要旨

特発性大腿骨頭壊死症は治療に難渋する原因不明の疾患である。原因解明の進まない理由の一つとして、適当な動物モデルのないことが挙げられる。

本研究は、ウマ全血清を2回静脈内投与することにより、ウサギの大腿骨に壊死を作製することを目的とした。その結果、再現性よく骨壊死を誘発しうることがわかり、病因・病態を探るモデルとして有用と考えられた。さらに、蛍光抗体法により腎臓に免疫複合体の沈着が証明され、骨壊死発生に対する免疫反応の関与が示唆された。

以上より、本論文は特発性大腿骨頭壊死症の病因解明に多大な貢献をし、学位に値するものと認める。