

Title	リウマチ患者における骨髄間質細胞膜表面分子BST-1の発現に関する考察
Author(s)	田野, 確郎
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39875
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	でんの かの しょう 田 野 確 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 2 4 2 7 号
学位授与年月日	平成 8 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	リウマチ患者における骨髓間質細胞膜表面分子 B S T - 1 の発現に関する考察
論文審査委員	(主査) 教授 越智 隆弘 (副査) 教授 平野 俊夫 教授 網野 信行

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

慢性関節リウマチ（以下 R A と略す）は、関節滑膜の増殖に伴う関節破壊を主訴とする全身性の疾患である。罹患関節においては、単核球をはじめとする炎症細胞の血管周囲への浸潤とともに滑膜表層の増殖と、それに続く関節の破壊が認められる。さらに骨髓においても I L - 6, 8, G M - C S F 濃度の上昇, C D 1 4 抗原陽性の異常な骨髓球系細胞の存在など, R A の病態に関わる異常が指摘されている。R A 患者由来の骨髓間質細胞からクローニングされた B S T - 1 はマウス pre - B 細胞の増殖支持能を持つことがわかっており, B S T - 1 が R A 患者の病巣において発現しているかどうかは R A の病態を考えるうえできわめて重要な問題である。今回我々は R A の主病巣である骨髓ならびに関節滑膜における, B S T - 1 蛋白の発現について検討を加えた。

【方法および成績】

1) R A 患者における可溶性 B S T - 1 の測定

R A 患者の末梢血血清, 骨髓上清, 関節液を採取し, ポリクローナル抗体とモノクローナル抗体を用いたサンドウィッチ E L I S A 法により, 可溶性 B S T - 1 の発現を検討した。R A 患者末梢血の可溶性 B S T - 1 は平均 80.2ng/ml であったのに対し, 骨髓上清, 関節液中では, それぞれ平均 105.3, 242.3ng/ml と, 骨髓, 関節液における可溶性 B S T - 1 は末梢血より高値を示した。さらに同一患者における末梢血, 骨髓上清, 関節液中の可溶性 B S T - 1 濃度を比較すると, 骨髓上清, 関節液は末梢血にくらべ, それぞれ有意差をもって高値を示した。(p=0.0458, 0.0018)

2) R A 関節滑膜における B S T - 1 mRNA の発現

R A 患者, 及び非 R A 群 (O A 患者および外傷患者) の関節滑膜を採取し, 4%パラホルムアルデヒドで固定した後, digoxigenin labelled B S T - 1 R N A probe を用いた in situ hybridization 法にて呈色反応を行なった。R A 関節滑膜においては滑膜表層細胞の一部に強く mRNA の発現を認められたが, 滑膜深層やリンパ濾胞周囲, 血管内皮細胞などの他の部位においては明らかな mRNA の発現は認められなかった。これらの発現は, M E S, M U D に分類される重症病型 10 例中 6 例の関節滑膜に認められ, 軽症病型である L E S (3 例), および対照とした O A 患者 (5 例), 外傷患者 (4 例) 由来の関節滑膜においては, その発現は認められなかった。

3) 骨髓単核球における B S T - 1 の発現

RA患者から腸骨骨髓穿刺により得られた有核細胞をFicoll-Parqueで、単核球のみを分離し、抗BST-1抗体を用いFACS解析を行った。FACS解析で骨髓単核球におけるBST-1の表面発現はRA10例中5例で認められたがOA(2例)では認められなかった。二重染色では5例の骨髓単核球中の、CD14、あるいはCD15陽性細胞にBST-1の発現を認めた。

さらに、同様にして得られた骨髓単核球をサイトスピンでスライドガラスに付着させた後、ウサギantiBST-1ポリクローナル抗体を用いたABC法にて免疫組織染色を行った。免疫組織学的にもマクロファージ様の細胞、顆粒球系の細胞がBST-1蛋白陽性に染色されたのに対し、リンパ球系の細胞は染色されなかった。対照としたOA患者由来の骨髓単核球細胞ではBST-1陽性細胞は認められなかった。

【総括】

今回の解析によりRA患者骨髓では末梢血に比べ可溶性BST-1濃度が上昇していること、及び骨髓単核球でBST-1が過剰発現していることが明らかとなった。骨髓微小環境におけるBリンパ球初期分化過程は骨髓間質細胞が産出する液性因子や、骨髓間質細胞に発現する接着分子によって制御されているが、骨髓単核球に高発現し、また骨髓液中に高い濃度で存在するBST-1は骨髓微小環境において細胞間相互作用に影響を及ぼす可能性が考えられる。一方RAの関節病変においては滑膜細胞表面に発現されたBST-1や、関節液中の可溶性BST-1が、滑膜細胞の増殖や活性化に関与する可能性が考えられる。RAの主要病巣である骨髓と滑膜におけるBST-1の過剰発現及び可溶性BST-1産生が、RAの病態形成に深く関与しているものと思われる。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ(RA)における原因病巣としては、これまで関節滑膜が注目され研究対象とされてきたが、本研究者のグループは全身性の造血器官である骨髓の異常もRAの病態形成に関与していることを明らかにしてきた。BST-1はRA骨髓間質細胞株由来の膜タンパクでマウスpre-B細胞の増殖支持能をもつことがわかっている。さらにあるRA患者末梢血には特異的に異常高値の可溶性BST-1が確認されているが、その発現部位は不明であった。本研究はRAの主要病巣である骨髓、関節滑膜におけるBST-1の発現を検討したものである。骨髓においては組織学的にマクロファージ、骨髓球系細胞に高発現していることが確認され、可溶性BST-1濃度は末梢血に比べ有意に高値を示した。また関節滑膜においては、RAでは滑膜表層細胞に現局してBST-1の発現が認められ、関節液における可溶性BST-1濃度は末梢血に比べ有意に高値を示すことが確認された。骨髓、関節滑膜におけるBST-1の過剰発現は、RA主要病巣での免疫担当細胞との細胞間相互作用や滑膜細胞の増殖に関与する可能性が示唆され、RAの病態を解明する上で有意義な研究であり学位に値すると考える。