



Title	リウマチ患者における骨髓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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	田野確郎
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第12427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 綱野 信行

論文内容の要旨

【目的】

慢性関節リウマチ(以下RA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IL-6, 8, GM-CSF濃度の上昇、CD14抗原陽性の異常な骨髓球系細胞の存在など、RAの病態に関わる異常が指摘されている。RA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RA患者の病巣において発現しているかどうかはRA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RA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) RA患者における可溶性B S T - 1 の測定

RA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ELISA法により、可溶性B S T - 1 の発現を検討した。RA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) RA関節滑膜におけるB S T - 1 mRNAの発現

RA患者、及び非RA群(OA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 RNA probeを用いたin situ hybridization法にて呈色反応を行なった。RA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、MES, MUD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LES(3例)、および対照としたOA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

R A 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 B S T - 1 抗体を用い F A C S 解析を行った。F A C S 解析で骨髓単核球における B S T - 1 の表面発現は R A 10 例中 5 例で認められたが O A (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 B S T - 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ドル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 A B C 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 B S T - 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 O A 患者由来の骨髓単核球細胞では B S T - 1 陽性細胞は認められなかった。

【総括】

今回の解析により R A 患者骨髓では末梢血に比べ可溶性 B S T - 1 濃度が上昇していること、及び骨髓単核球で B S T - 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 B S T - 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 R A の関節病変においては滑膜細胞表面に発現された B S T - 1 や、関節液中の可溶性 B S T - 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。R A の主病巣である骨髓と滑膜における B S T - 1 の過剰発現及び可溶性 B S T - 1 産生が、R A 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 (R A) 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 R A の病態形成に関与していることを明らかにしてきた。B S T - 1 は R A 骨髓間質細胞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 R A 患者末梢血には特異的に異常高値の可溶性 B S T - 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 R A の主要病巣である骨髓、関節滑膜における B S T - 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 B S T - 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、R A では滑膜表層細胞に現局して B S T - 1 の発現が認められ、関節液における可溶性 B S T - 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 B S T - 1 の過剰発現は、R A 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、R A 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。