The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Elevated levels of the soluble form of bone marrow stromal cell antigen 1 in the sera of patients with severe rheumatoid arthritis
Author(s)	李, 秉玉
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40714
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	李（り）　秉（びょん）　玉（おく）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　13706　号
学位授与年月日	平成10年 3 月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科病理系専攻
学　位　論　文　名	Elevated levels of the soluble form of bone marrow stromal cell antigen 1 in the sera of patients with severe rheumatoid arthritis （重症慢性関節リウマチ患者血清における可溶性骨髄間質細胞膜抗原－1の亢進）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　平野　俊夫 （副査） 教　授　越智　隆弘　　教　授　吉崎　和幸

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

骨髄間質細胞膜抗原－1（BST-1）は慢性関節リウマチ（RA）由来の骨髄間質細胞株に高発現し，プレB細胞の増殖支持能を持つ分子として同定された。BST-1はヒト血液細胞表面抗原CD38とアミノ酸レベルで33%，アメフラシのADPリボシルシクラーゼと29%の相同性を有するGPIアンカー型の膜タンパクで，ADPリボシルシクラーゼ活性とサイクリックADPリボース水解酵素活性を持っている。本研究ではBST-1の発現がRA由来の滑膜細胞株でも認められることや，いくつかの可溶性膜タンパクがRAの血清中に検出され，病態との関連が示唆されることから血清中の可溶性BST-1を測定するサンドイッチELISA法を樹立し，可溶性BST-1とRAの病態との関係を解析した。

【方法】

1）検体

RA143例（平均年齢49才），変形性膝関節症（OA）26例（37才），Sjögren's syndrome 30例（54才），SLE68例（34才），健常人30例（35才）の凍結保存血清中の可溶性BST-1を測定した。

2）サンドイッチELISA

ヒトBST-1を認識するモノクローナル抗体（RF3）のF（ab'）$_2$とアフィニティ精製ウサギ抗ヒトBST-1ポリクローナル抗体及びアルカリフォスファターゼ標識ヤギ抗ウサギ抗体を用いたサンドイッチELISA法を樹立した。標準検体は精製リコンビナント可溶性BST-1を用いた。

［研究結果］

可溶性BST-1サンドイッチELISAの測定感度は4～1000ng／mlであり，リウマチ因子による交叉反応はなかった。健常人及びOA患者血清中の可溶性BST-1は各々平均32±22ng／ml，及び37±37ng／mlであった。RA患者では血清可溶性BST-1値54±32ng／mlと1840±449ng／mlの2群が認められ，RA症例の7%が高値群であった。自己免疫疾患であるSjögren's syndrome，SLEの血清可溶性BST-1は各々平均52±40ng／mlおよび53±32ng／mlであった。RA患者の血清可溶性BST-1値は年齢，リウマチ因子濃度及びCRP値と相関しなかった。しかし，血清BST-1値と越智らのRA病型分類との関係を調べたところ，可溶性BST-1異常高値の症例はいずれもmore erosive subset，あるいはMutilans型の重症病型に属していた。

【総括】

骨髄間質細胞膜表面分子BST-1はRAの罹患関節滑膜細胞株でも発現されており，BST-1の異常発現がRAの関節病変に密接に関与する可能性が示唆されている。本研究では，血清可溶性BST-1の異常高値がCRPといった急性炎症のパラメーターとは無関係に，RA重症病型でのみ検出された。この結果により血清可溶性BST-1値がRAの病型判定あるいは重症度の予測に有用な指標となり得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

骨髄間質細胞膜抗原-1（BST-1）は慢性関節リウマチ（RA）患者由来の骨髄間質細胞株に高発現し，プレB細胞の増殖支持能を持つ分子として同定された。BST-1はヒト血液細胞表面抗原CD38やアメフラシのADPリボシルシクラーゼと約30%のアミノ酸配列相同性を有するGPIアンカー型の膜タンパクで，ADPリボシルシクラーゼ活性とサイクリックADPリボース水解酵素活性を持っている。BST-1が，RAの病変部由来の滑膜細胞株にも発現されることはBST-1の過剰発現がRAの病態に関与している可能性が示唆される。申請者は可溶性BST-1がRAの病型あるいは重症度の指標となり得るかどうかを検討するためにBST-1特異的なサンドイッチELISA法を樹立した。健常人，変形性膝関節症（OA），RAの血清中可溶性BST-1の濃度を調べた結果，健常人とOAでも各々平均32ng／ml，37ng／mlの濃度で可溶性BST-1が検出された。一方，RAでは54ng／mlの濃度を示す群と1840ng／mlの高い値を示す2群が認められ，高値群はRA症例の7%を占めていることを見い出した。可溶性BST-1の値はCRPやリウマチ因子と相関はしなかったが，異常高値群はすべて重症病型に属していて，重症病型の13%を占めることを明らかにした。血清可溶性BST-1が重症経過を取るRA亜型のマーカーとして有用であることを明らかにしたこの研究は博士の学位授与に値するものと認める。