

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、 〈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	李 業 玉
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 7 0 6 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。健康人、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、健康人と 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。