Osaka University Knowledge Archive

Title	Lymphoid chemokine B cell-attracting chemokine-1 (CXCL13) is expressed in germinal center of ectopic lymphoid follicles within the synovium of chronic arthritis patients
Author(s)	史, 賢林
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42683
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【93】

氏　　名	史（し）　賢（けん）　林（りん）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16100　号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	Lymphoid chemokine B cell-attracting chemokine-1 (CXCL13) is expressed in germinal center of ectopic lymphoid follicles within the synovium of chronic arthritis patients. （慢性関節炎患者滑膜組織中の異所性リンパ濾胞の胚中心においてB cell-attracting chemokine－1（CXCL13）が発現している）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　吉川　秀樹 （副査） 教　授　越智　隆弘　　教　授　宮坂　昌之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

慢性関節リウマチ（RA）滑膜組織の特徴としてリンパ濾胞など2次リンパ組織と類似した構造が見られ、ここで種々の免疫反応や自己抗体の産生が行われていることから、この異所性リンパ濾胞の形成が疾患の慢性化や組織破壊と関わっている可能性がある。近年、2次リンパ組織の構造形成に重要なケモカインすなわちlymphoid chemokineが相次いで発見されている。なかでもB cell-attracting chemokine－1（BCA－1）は、B cellに対する特異的かつ強力な遊走活性を示すlymphoid chemokineで、2次リンパ組織のB cell領域での発現が示され、リンパ濾胞の構造形成に重要な役割を果たしていると考えられている。そこで、本研究ではこのBCA－1に注目し、RA滑膜組織中の異所性リンパ濾胞形成への関与についての検討を行った。

【方法】

材料はアメリカリウマチ学会の診断基準を満たすRA患者7例および変形性膝関節症（OA）患者8例より手術時に滑膜組織を採取した。方法は、まずRA、OAそれぞれ5例ずつから得られたTOTAL RNAにおいてBCA－1に対するprimerを用いてreverse transcriptase-polymerase chain reaction（RT－PCR）を行い、滑膜組織におけるBCA－1のmRNAの発現を検討した。次にすべての症例について滑膜組織から凍結切片を作成し、まずhematoxylin and eosin（HE）染色により、リンパ球浸潤の形態をリンパ濾胞形成あるいはびまん性浸潤の2種類に分けた。そしてBCA－1に特異的な抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、その発現の有無とHE染色による評価とを比較した。またT cell、B cell、マクロファージそれぞれに対して特異的な抗CD3抗体、抗CD20抗体、抗CD68抗体とともに、BCA－1を産生するとされているfollicular dendritic cell（FDC）に特異的な抗体、抗CD21抗体と抗dendritic reticulum cell（DRC）抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。最後にBCA－1の産生がFDCによるものであることを確認するために、BCA－1とCD21あるいはDRCに対する免疫蛍光二重染色をおこなった。

【成績】

RT－PCRではRAでは5例全例でBCA－1のmRNAの発現を認めたが、OAでは5例中1例に認めるのみであった。滑膜組織のHE染色による評価では、RAでは7例中4例にリンパ濾胞形成を、5例にびまん性浸潤を認め、3例では両方観察された。OAでは8例中2例にリンパ濾胞形成を、1例にびまん性浸潤を認めた。免疫組織化学染色による検討では、RAでは認められたリンパ濾胞の92%に、またOAでは60%に、その中心部にBCA－1の発現

を認めた。しかしながら、リンパ球浸潤を認めない部位や、リンパ球がびまん性に浸潤している部位ではBCA－1の発現を認めなかった。HE染色で認められたリンパ濾胞にはCD20陽性のB cellが凝集し、RAではその100%に、OAでは60%にBCA－1の発現が認められた。一方、CD3陽性のT cell1はリンパ濾胞周辺部に多く認められ、CD68陽性のマクロファージは特異的な発現パターンを示さなかった。連続切片における免疫組織化学染色において、BCA－1はFDCに特異的なCD21及びDRCの発現と同様の部位に認められ、さらに免疫蛍光二重染色ではBCA－1を発現する細胞はCD21及びDRC陽性のFDCと同一であることが確認された。

【総括】

慢性関節炎患者滑膜組織中のBCA－1の発現について検討した。得られた成績は次のようにまとめられる。

1）滑膜組織中に異所性に形成されたリンパ濾胞の胚中心においてBCA－1の発現を認めた。今回認められたBCA－1の発現は、ヒトの慢性炎症におけるlymphoid chemokineを初めて認めた報告である。

2）BCA－1の発現の周りにはB cellの凝集を認めた。BCA－1は滑膜組織中でB cellをchemoattractすることによって異所性リンパ濾胞の形成に関与すると考えられる。

3）BCA－1の発現はFDCによるものであった。FDCが滑膜組織中に存在してBCA－1を産生することにより、異所性にリンパ濾胞を形成すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究において申請者は慢性関節炎患者滑膜組織中のリンパ濾胞において、2次リンパ組織の構造形成に重要なlymphoid chemokineのひとつであるB cell－attracting chemokine－1（BCA－1）の発現を初めて明らかにした。BCA－1の発現部位の周辺にはB cellの凝集が認められ、BCA－1は滑膜組織中でB cellを遊走させることによってリンパ濾胞の形成に関与していると考えられた。また、BCA－1の発現は胚中心のfollicular dendritic cellに一致して認められ、follicular dendritic cellが滑膜組織中に存在してBCA－1を産生することにより、異所性にリンパ濾胞を形成していると考えられた。以上のことより、リンパ濾胞形成を組織学的な特徴とする種々の慢性炎症性疾患の病態形成において、BCA－1が重要な役割を果たしていることが示唆された。とくに慢性関節リウマチにおいては、滑膜組織中のリンパ濾胞で各種の免疫反応や自己抗体の産生が行われているとの報告があることから、異所性リンパ濾胞の形成が疾患の重症化や組織破壊と関わっている可能性があり、BCA－1の機能を抑制することによる新しい治療法の開発が期待された。今回の知見はヒトの慢性炎症におけるlymphoid chemokineの関与を初めて示したものであり、慢性炎症性疾患の病態解明と治療への貢献が高く、学位の授与に値すると考えられる。