

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42683">https://hdl.handle.net/11094/42683</a>
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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"＞</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜/a＞</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	し 賢 林 史 賢 林
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 6 1 0 0 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 cell 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。