

氏名	みずむら ひろゆき 水村 浩之
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第461号
学位授与年月日	平成16年 3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Tartrate-resistant acid phosphatase-positive cells in the synovial-cartilage junction and bone marrow during the progression of collagen-induced arthritis in adult rats (成熟期ラットコラーゲン関節炎の進行過程における滑膜軟骨移行部と骨髄の酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ陽性細胞)
学位論文審査委員	(主査) 井藤久雄 (副査) 重政千秋 豊島良太

学位論文の内容の要旨

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の骨破壊は滑膜炎に由来すると考えられていた。中でも滑膜軟骨移行部 (synovial-cartilage junction, SCJ) に発生する滑膜炎が中心的な役割を果たすと考えられていた。その後、滑膜とは無関係な骨髄の病変の関与が報告されたが、滑膜と骨髄の病変の詳細な関係は不明である。本研究は、RA モデルであるコラーゲン関節炎 (collagen-induced arthritis, CIA) の骨破壊機序を明らかにするため、SCJ の滑膜と骨端骨髄の経時的变化を組織学的・免疫組織学的に検討した。

方法

7か月齢 SD 系雌ラットにウシII型コラーゲン感作を行い、関節炎を作製した (関節炎群)。初回感作後2・3・4・6・8週後に関節炎群各5匹と非感作ラット (対照群) 各2匹を屠殺した。膝関節の矢状断面の切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン、サフラニンO、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) の各染色標本と、抗PCNA抗体による免疫染色標本を作製し、大腿骨内側後顆のSCJおよび骨端骨髄を評価した。さらに、TRAP染色標本を用いて、SCJと骨端骨髄におけるTRAP陽性細胞数の推移を検討した。

結果

組織学的・免疫組織化学的所見

対照群: SCJの滑膜は関節腔側に並ぶ一層の線維芽細胞様細胞 (Fibroblast like cell, Fb細胞) と線維性組織から構成され、少数のFb細胞がPCNAに陽性であった。TRAP陽性細胞はSCJや軟骨、骨端骨髄のいずれにも認められなかった。これらの所見は対照群のすべてに共通していた。

関節炎群：感作後2週のSCJの滑膜には多数のPCNA陽性のFb細胞が見られ、pannusを形成していた。SCJの皮質骨に相対する面にはTRAP陽性の多核細胞が出現し、皮質骨外側面に吸収窩を形成していた。一方、骨端骨髄にもTRAP陽性細胞を認めたが、その数はSCJに比べ少なく、いずれも単核で吸収窩を認めなかった。TRAP陽性細胞はPCNA陰性であった。

感作後3週では、皮質骨外側のTRAP陽性多核細胞は増加し、吸収窩は拡大していた。しかし、pannusは骨髄内には侵入していなかった。これに対して、骨端骨髄のTRAP陽性細胞は急速に数を増して多核となり、吸収窩を形成していた。

感作後4週には、先端に多数のTRAP陽性多核細胞を備えたpannusが骨端骨髄へ侵入していた。骨端骨髄の海綿骨はこのpannus先端のTRAP陽性多核細胞と、pannusとは形態的に連絡性のないTRAP陽性多核細胞の両者によって吸収されていた。感作後6・8週には、これらのTRAP陽性細胞によって軟骨下骨終板まで吸収され、関節軟骨石灰化層のみが残存していた。

SCJと骨端骨髄のTRAP陽性細胞数

感作後2週のTRAP陽性細胞数は骨端骨髄よりSCJで有意に多かった ($p < 0.05$)。3週以後、骨髄のTRAP陽性細胞が急速に数を増し、SCJより有意に多く、その差は感作後3週より4週で著明となった。

考 察

本研究より、CIAの骨破壊は、SCJにおけるTRAP陽性多核細胞の出現とこれらの細胞による皮質骨外側面の骨吸収に始まることが明らかとなった。これに遅れて骨髄内にも骨吸収が発生したが、これは滑膜pannusが骨髄内へ侵入する前に見られ、骨髄のTRAP陽性細胞はpannusとは形態的に連絡性のないことが判明した。Pannusの骨髄内への侵入後も、pannus表面と骨髄のTRAP陽性細胞は明確に区別され、この段階では後者の数が有意に多かった。したがって、CIAの骨破壊は解剖学的に異なる、滑膜と骨髄の2つの部位で発生すると考えられる。

結 論

CIAの関節炎による骨破壊は、滑膜と骨髄の2部位で発生していた。滑膜病変による皮質骨外側面の骨吸収が骨髄内の骨吸収に先行して発生していた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、コラーゲン関節炎(collagen-induced arthritis, CIA)の骨破壊機序を明らかにするため、滑膜と骨髄の経時的変化を組織学的・免疫組織学的に検討したものである。その結果、CIAの骨破壊は、TRAP陽性多核細胞による滑膜軟骨移行部に接する皮質骨外側面の骨吸収に始まり、骨髄でのTRAP陽性多核細胞による骨吸収は遅れて発生することを示した。さらに、滑膜pannusの骨髄内への侵入後も滑膜表面のTRAP陽性多核細胞と骨髄のそれとは明確に区別されることを明らかにし、骨破壊は滑膜と骨髄の2部位で独立して発生することを示したものである。本論文の内容は、関節リウマチの骨破壊機序の解明と治療法確立に大きく寄与するものであり、明らかに学術の水準を高めたものと認められる。