

病態的変化が起きていることが示唆された。腸骨骨髓血の白血球を構成する各細胞分画（リンパ球や単球等々）夫々が同じような比率で増加しているため、各分画の細胞数の白血球細胞全体に対する構成比率には RA 患者と非 RA 対照との差を認めなかった。腸骨骨髓中の白血球すべての細胞分画に夫々同じような比率の細胞数増加が認められ、白血球全体の病態的変化が起きていることが示された。

Table 1. Cell marker studies on bone marrow aspirates and peripheral blood from 56 patients with RA and 7 non-RA controls

	Peripheral Blood		Iliac Bone Marrow		Tibial Bone Marrow	
	Controls	RA	Controls	RA	Controls	RA
No. of MNC/mm <sup>3</sup>	974±167	1401±162	1245±311	3122±225*	952±138	1625±212
Myeloid cells						
% CD15+CD16-	2.9±0.5	6.5±1.5	19.0±3.5	24.4±1.7	6.8±2.0	5.8±0.9
T cells						
% CD4	43.2±3.3	29.5±1.8**	17.4±3.3	17.6±1.1	15.7±6.9	28.0±1.7
% CD8	25.2±2.4	21.2±1.6	20.9±4.4	15.1±0.9	15.1±3.6	23.3±1.5
% DR+CD4+/CD4	10.9±1.8	14.1±1.5	12.7±3.4	18.7±1.6	15.4±2.1	15.3±1.4
% DR+CD8+/CD8	13.7±2.8	27.7±2.1**	14.1±4.1	33.2±2.3**	13.1±2.4	28.8±2.7**
CD4/CD8 ratio	1.84±0.34	1.71±0.17	0.91±0.1	1.2±0.1	0.95±0.20	1.30±0.08
B cells						
% CD20	10.4±2.7	10.3±1.0	10.8±2.4	9.8±0.8	9.3±3.2	13.4±1.8
NK cells						
%CD16	17.3±2.2	15.7±1.6	10.8±2.3	8.2±0.7	8.9±2.0	16.3±1.5

Results are expressed as mean ± SEM.

\* p < 0.01 as compared with the non-RA controls.

\*\* p < 0.05 as compared with the non-RA controls.

表 1、末梢血(Peripheral Blood)、腸骨骨髓 (Iliac Bone Marrow)、関節部骨髓(Tibial Bone Marrow)、夫々の白血球総数(No of MNC/mm<sup>3</sup>)と、総数に対する白血球各分画の構成比率 (平均値±SEM) Myeloid cells; 骨髓球系細胞(CD15+CD16-)、CD4; ヘルパーT 細胞、CD8; サプレッサーT 細胞、DR+; HLA-DR+で活性型を表す。B cells; B 細胞、NK cells; ナチュラルキラー細胞、\* ; 高度の有意差あり、\*\* ; 有意差あり。

末梢血中では T 細胞に RA の特徴的変化が認められたが(16)、先ず、ここで最低必要な T 細胞関係のマーカーについて確認しておきたい。T 細胞のうちでヘルパーT 細胞と分類される免疫機能のアクセラシブの細胞数は CD4 細胞と呼ばれる。そして、サプレッサーT 細胞と分類される免疫機能のブレーキ役の細胞は CD8 細胞と呼ばれる。いずれも機能亢進状態になっている活性型細胞は HLA-DR(+)のマーカーが付記される。

末梢血 T 細胞の変化は以下の様なものである。ヘルパーT 細胞、即ち CD4 細胞は腸骨骨髓や関節部骨髓では非 RA 対照と明らかな差を認めないのに、末梢血では非 RA 対

照の平均値 43.2%に対して RA 患者では平均値 29.5%と明瞭に減少し、関節内などの末梢器官に高率に移行していることが示唆された。一方、サプレッサーT細胞、即ち CD8細胞は骨髓血においても末梢血でも、RA 患者と非 RA 対照ともに総細胞数に対する構成比率には明確な差を認めなかった。しかし、CD8細胞の中で活性型を示す HLADR(+) CD8細胞の比率は腸骨骨髓血、関節部骨髓そして末梢血骨髓、いずれもが高値を示しているのも特徴的であった。腸骨骨髓白血球中の T細胞、即ち CD4細胞、CD8細胞の細胞数の中で活性型を示す HLA-DR(+)細胞の比率が図 15 に示されている。CD4細胞の中の HLADR(+)細胞の比率は夫々の間に差を認められなかったが、CD8細胞中の HLADR(+) CD8細胞の構成比率はRAの関節破壊長期経過で分類した3病型(最終項、XI) (3)と関連した。罹病早期から関節破壊が急速に広がるムチランス型(MUD)の最重症 RA 患者では HLADR(+) CD8細胞の構成比率は増加しなかった。**サプレッサーT細胞の活性型である HLADR(+) CD8 T細胞は骨・関節破壊の重症化に対して抑制機能があると考えられた。**

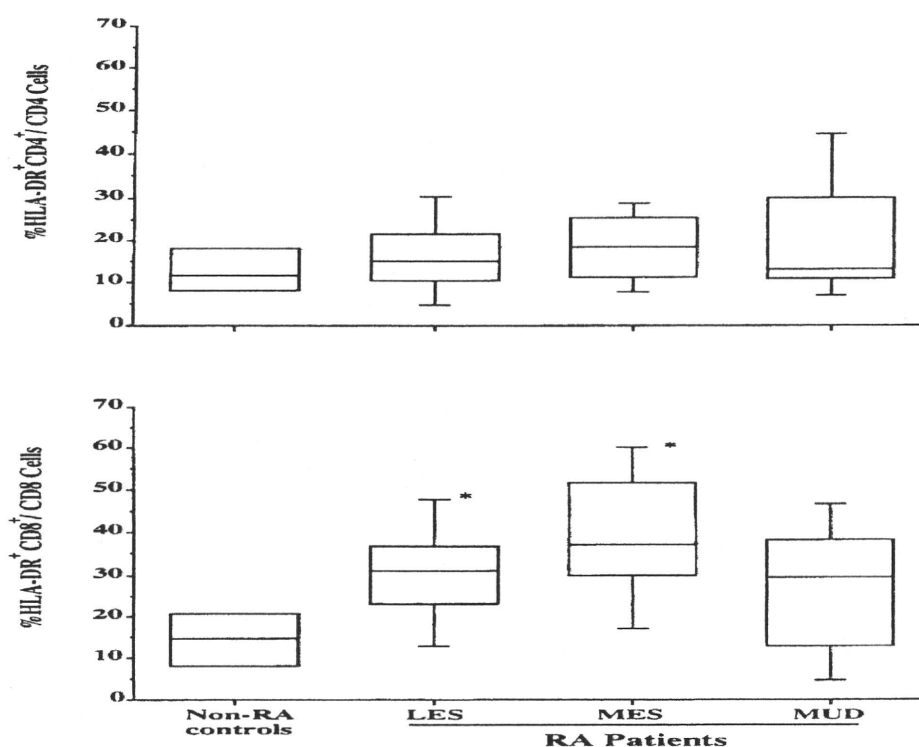


図 15. 腸骨骨髓白血球中の CD4(ヘルパー)あるいは CD8(サプレッサー)T細胞中の活性型(HLA-DR+)T細胞の比率 (%)。 Non-RA control; 非 RA 対照、LES; 軽症 RA、MES; 重症 RA、MUD; 重症 RA の中でも骨破壊が顕著なムチランス型 RA。

### 3、RA 腸骨骨髓中の活性因子

RA の腸骨骨髓が白血球細胞増加を引き起こすだけでなく、RA の諸病態を引き起こす活性因子の重要な供給源になっているのではないかと考えて、RA 患者の腸骨および

膝関節部骨髓血中の IL-6 および IL-8 蛋白量を調べた。IL-6 は滑膜増殖を促進するなどの作用で重要な活性因子であり、IL-8 は CD14(+)単球などを病巣局所に集積する作用で重要な活性因子である。**RA 患者の膝関節部骨髓中 IL-6 および IL-8 蛋白量ともに高値を示したが末梢血中と同程度であった。一方、RA 患者の腸骨骨髓中では両因子とも常に末梢血や関節部に比べて高値が認められ、重要病巣であることが示唆された (15)。**

今まで RA 患者の病態解明研究の対象になっていなかった骨髓血中には重要な病因・病態物質が存在しているに違いないと考え、人工関節挿入時に漏出する関節部骨髓血からの細胞を集めた。このような RA 骨髓血、そして更に骨髓腫患者の骨髓血中の細胞がマウスの B 細胞株増殖を促す増殖因子を作っていることが平野教授らに見出され BST-1(後に CD157 と命名された)および BST-2 と名づけられた(11,14,19)。この物質は RA の骨髓および滑膜の線維芽細胞様細胞の他に、臍帯血管内皮細胞や骨髓球系細胞などの種々の細胞にも産生が認められ、また RA 患者の血清中には非常に高単位が認められる例もあった(24)。その後、BST-1/CD157 は RA 病態形成の重要な鍵とも言えるナース細胞様細胞(RA-NLC)細胞膜の重要な構成物質と判明した(33)。

## V) RA の骨髓および滑膜に見出されたナース様細胞

### 1、ナース様細胞の存在

新たに見出された“まるで癌細胞”の CD14(+)骨髓球系細胞の維持・増殖を試みた。この細胞が集積する関節部骨髓血清を培養液中に加えても“まるで癌細胞”の長期培養はできなかった。試行錯誤の末に“まるで癌細胞”が集積する部位の線維芽細胞様細胞を加えて培養すると、“まるで癌細胞”を長く培養できた。そのような経過もあり、RA 患者の病態に重要な機能を示す線維芽細胞様細胞を見出し、ナース細胞と同様の機能をもつ細胞と知った。ナース細胞は、1980年に Wekerle H らがマウスやラットの胸腺の線維芽細胞様細胞は胸腺 T 細胞を“抱き込み(pseudoemperipolesis)”、生き長らえさせる機能があることを見出してナース細胞(nurse cell)と名づけて報告した。その後、ヒトの皮膚にもナース細胞同様の細胞が報告された(Iwagami et al, 1994)。

Wekerle H, Ketelsen UP. 1980. Nature. 283: 402

Wekerle H, et al. 1980. J Exp Med. 925

Iwagami S, et al, 1994. J Immunol. 153: 2927

**我々は RA 患者の滑膜や骨髓にはリンパ球を抱きこんで維持、増殖させる、即ち Wekerle らが見出したナース細胞と同様の機能をもつ線維芽細胞様細胞が多数存在することを見出し、ナース様細胞 (nurse-like cell; NLC) として報告し詳細な研究を進めた (33,35,36, 57)。免疫機能亢進を誘導するリンパ球などの病的細胞だけでは短期の疾患に終るはずなのに、ナース様細胞は病的細胞を活性化し生き長らえさせて疾患の慢性化と増悪を導いている“悪役細胞”と分かってきた。治療上の重要な標的である。**

Wekerle らがマウスやラットの胸腺で見出したナース細胞と同様に、ヒトの T 細胞株(Molt-17)を接着し抱きこむ(pseudoemperipolexis; adhesion and transmigration)線維芽細胞様細胞が RA の骨髄および関節滑膜から見出され、RA のナース様細胞 (RA nurse-like stromal cell; RA-NLC)として樹立された(35,36) (図 16)。この細胞 (RA-NLC) の形態はやや大型であるが通常の線維芽細胞と同様に間質細胞の特徴を備えていた。モノクロー抗体で調べたナース様細胞表面の抗原構造でもヒトの皮膚や変形性関節症の滑膜表面から分離した線維芽細胞と類似して判別困難であった。次項に記すが、ナース様細胞培養中に IFN- $\gamma$ を加えると細胞表面の CD106 および CD157 の発現が増すことが特徴的と分かり、皮膚などの線維芽細胞との区別ができた(33)。

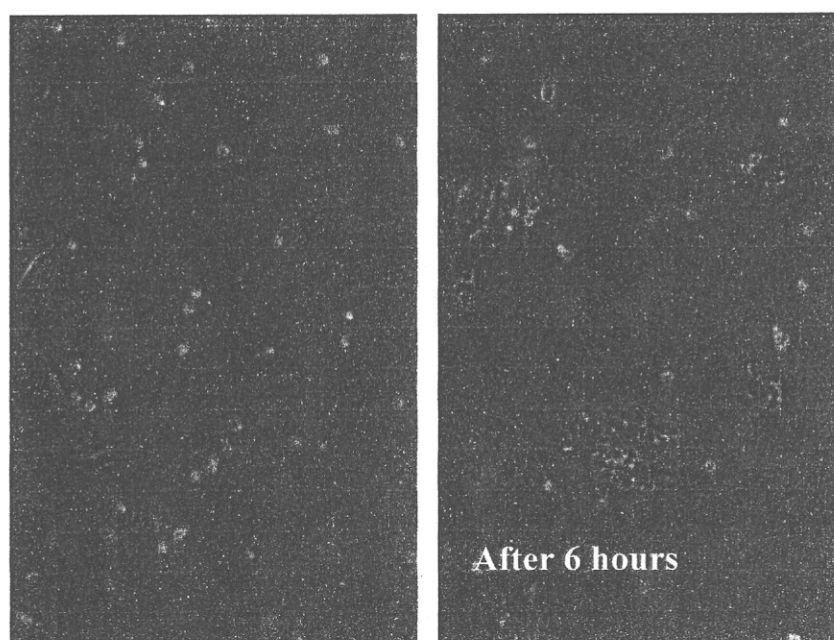


図 16、腸骨骨髓血から樹立したナース様細胞。予めナース様細胞をシャーレで培養し、そこに B 細胞を加えた (左図)。6 時間後 (右図) にはナース様細胞の下に B 細胞が潜り込んでいるのが観察された。

## 2、ナース様細胞による B 細胞の活性化・・・免疫反応亢進機序

T 細胞を抱きこむ機能に依って樹立したナース様細胞(NLC)であったが B 細胞も抱きこみ、免疫機能亢進に重要な働きを示すナース細胞機能が認められた(33,35,36)。ナース様細胞が B 細胞を抱きこんだ時の活性因子産生亢進と B 細胞からの免疫グロブリン産生亢進が調べられた (表 2)。骨髄由来でも、滑膜由来でも同様であるが、ナース様細胞は単独でも炎症関連細胞の増殖や集積に働く IL-6、IL-8、GM-CSF などの活性因子を産生する。特に IL-6、IL-8 の産生亢進は顕著である。**ナース様細胞培養中に B 細胞を加えて抱きこみ (pseudoemperipolexis) が起きると IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF などの活性因子産生が著明に亢進するとともに、単独培養では検出できなかった RA 病態の根幹的な活性因子である IL-1 $\beta$ や TNF $\alpha$ も検出されるようになった。それとともに抱きこまれた B 細胞からの免疫グロブリン (IgM) (RA 患者血清中のリウマチ因子な**

ど)の産生も著明に亢進した。RA 病巣において、抱き込んだナース様細胞とともに抱きこまれた B 細胞も共に増殖・機能亢進を示し、雪だるま式に RA の免疫亢進機序が進んでゆく病態が示唆された (35,36)。

Cytokine production from RA-SNCs and Ig production from B cells in coculture.

Condition	Cytokines in cell culture supernatant, pg/ml †								IgM $\mu$ g/ml †	
	IL-1 $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6	IL-8	G-CSF	GM-CSF	TNF $\alpha$	TNF $\beta$	Exp-2	Exp-3
RA-SNC	<5.0	<10.0	2,200	4,300	460	40	<5.0	<5.0	<1.5	<1.5
B cell	<5.0	<10.0	<10.0	<10.0	<10.0	<2.5	<5.0	<5.0	1.8	2.7
B cell + RA-SNC(separated) ‡	<5.0	<10.0	1,800	3,900	510	30	<5.0	<5.0	<1.5	<1.5
B cell + RA-SNC	<5.0	153	15,900	34,500	2,400	740	690	<5.0	5.6	8.6

\* B cell clones ( $1 \times 10^5$ ) and RA-SNC3 ( $5 \times 10^4$ ) were cultured under the indicated conditions for 3 days in 24-well plates.

† The amount of each cytokine and IgM in the culture supernatant was measured with an enzyme-linked immunosorbent assay kit.

‡ B cell clones were cultured in a Millicell culture insert.

表 2、ナース様細胞が B 細胞を抱きこみによる活性因子産生量(pg/ml)と B 細胞からの免疫グロブリン(IgM)産生量( $\mu$ g/ml)亢進。RA-NLC; RA のナース様細胞。Separated; 両細胞を通さない膜で隔てた培養。

RA のナース様細胞成分が自己抗原となり自己免疫反応が起きている可能性を考えて、滑膜のナース様細胞に特異的に反応する CD4(+)T 細胞クローンを樹立した。T 細胞クローンが認識したナース様細胞の自己抗原は分子サイズが 25 または 50-kd であり、HLA-DR 型が一致する抗原提示細胞、即ち CD14(+)単球が共存している状態でのみ T 細胞の自己抗原認識が認められた。RA のナース細胞との共存に依って長期間にわたって維持されている B 細胞クローンが産生する免疫グロブリンにはナース様細胞などの細胞構成物質に反応する抗体(自己抗体)も含まれ、独得のグロブリン構造が認められた(53)。自己免疫反応誘導にも CD14(+)単球が重要であることが示された(37)。

### 3、ナース様細胞機能の仕組み

B 細胞単独で培養した時の細胞数に比べて、ナース様細胞共存で培養したときの B 細胞数の減少は明らかに抑えられた(40)(図 17)。生体組織では各細胞の代替わりが行われて若い細胞によって機能的恒常性が保たれているが、代替わりに伴って古い細胞が自然に死んでゆく現象はアポトーシス(apoptosis)と呼ばれている。ナース様細胞と接触した B 細胞が長く維持される現象は B 細胞に起きるはずのアポトーシスが抑制されるためと示され、この抑制機序には Bcl-xL と名づけられた蛋白質の機能が重要であることが示された(40)。

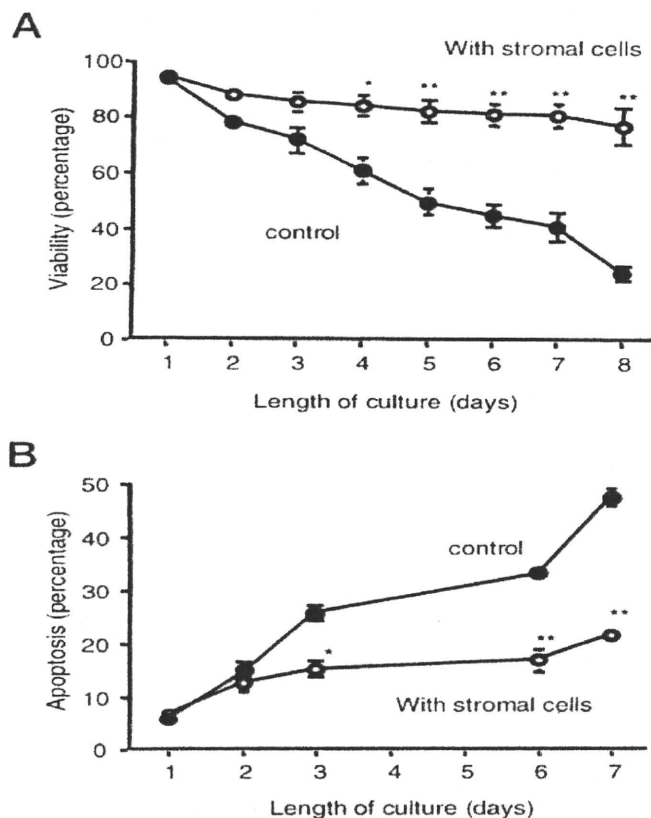


図 17、滑膜由来のナース様細胞と共に培養したときの末梢血 B 細胞の生存細胞数 (%) (図 A) とアポトーシスの割合 (%) (図 B) の変化。●は B 細胞単独での培養、○は B 細胞をナース様細胞と共に培養した結果を示す。横軸は培養日数 (日) を示す。文献(40)より。

RA 腸骨骨髓由来のナース様細胞株 (クローン) RA-NLC91BM を用いて、B 細胞の抱き込みに伴うアポトーシス抑制機能とナース様細胞膜の CD106 および CD157 構造の関連を検討した。B 細胞単独では培養 5 日後の細胞数が培養初日に比べて 17.6%に減少する培養条件で、ここにナース様細胞株 (RA-NLC91BM) を共培養した。培養 5 日後ではアポトーシスは明らかに抑えられ、B 細胞数は培養初日に比べて 45.2%と細胞数減少は抑えられた。この現象に関連するナース様細胞の CD106 あるいは CD157 の機能を調べるために培養中に夫々に対する抗体を加えたところ、細胞数は再び明らかに減少した。**ナース様細胞膜にある CD106 および CD157 構造はナース様細胞のもつアポトーシス抑制機能に必要で、抱きこまれた細胞の維持に重要であることが示された (33)。**

ナース様細胞機能の特性は“抱きこみ(pseudoemperipolesis) “であるが、これは接着[adhesion]する段階と潜り込み[holding beneath]が起きる段階の二つに分けることが出来る。RA 滑膜から樹立したナース様細胞株 (クローン) の一つである RA-SNC77 を用いて抱き込み(pseudoemperipolesis)現象を解析した。ナース様細胞とヒトの B 細胞株 (MC/car) を共培養すると 15 分で接着が始まり 30 分で接着細胞数はほぼ一定になる。それに引き続きナース様細胞に B 細胞が潜り込み始めるが、潜り込む細胞数は

約 2 時間でピーク値に達する。そこで B 細胞を、ナース様細胞への接着は起きるが潜り込みは起きなくするために予め阻害因子 (C3 transferase : Rho-specific inhibitor) と反応させて、ナース様細胞と共培養した。この状態でもナース様細胞からの IL-6 および IL-8 産生には、通常の B 細胞と共培養したときと同様の産生亢進が認められた。即ち、ナース様細胞が B 細胞と接着すれば (潜り込みが起きなくても) 通常の IL-6 と IL-8 産生亢進は誘導されることが示された(46)。

#### 4、ナース様細胞は血液疾患にも関連する細胞か(他研究グループの報告)

我々はリウマチ患者の骨髄や滑膜病巣で B 細胞などの白血球細胞の維持・増殖に働くナース様細胞を見出して 1998 年に初めて報告し(33)、この細胞はリウマチ患者に特異的な間葉系間質細胞と考えていた(57)。ところが**ナース様細胞が白血病(慢性 B 細胞性白血病; CBL)患者の血液中に存在して、白血病 B 細胞を維持・増殖させていることが 2000 年に米国の研究室から発表された。**白血病(CBL)患者の白血球細胞を培養すると大型の丸い線維芽細胞様細胞が現れてくる。この細胞に骨髄細胞によって作られる因子が働けば、接着した白血病 B 細胞のアポトーシスが抑制されて細胞の寿命が延び慢性化してゆくという(Burger et al, 2000)。**また同グループはナース様細胞は CD14 (+) 系の細胞であり、その分化誘導には白血病 B 細胞との共存という病的な細胞環境が必要らしいと報告した。**(Tsukada et al, 2002)。更に、同グループは RA 患者の滑膜組織中のナース様細胞の存在を確認し、その機能発現のためには活性因子 (SDF-1 ; stromal cell- derived factor-1) と細胞表面の CD106 構造との両者が必要であることを示した(Burger et al, 2001)。RA のナース様細胞と同様の細胞が白血病にも認められたという報告で、**RA の病態解明の視野を白血病も含めての造血系骨髄の疾患という観点に広げるべきと教えられた。**

Burger JA et al, Blood 2000; 96: 2655

Burger JA et al. JCI 2001; 107: 305

Tsukada N et al, Blood 2002; 99:1030

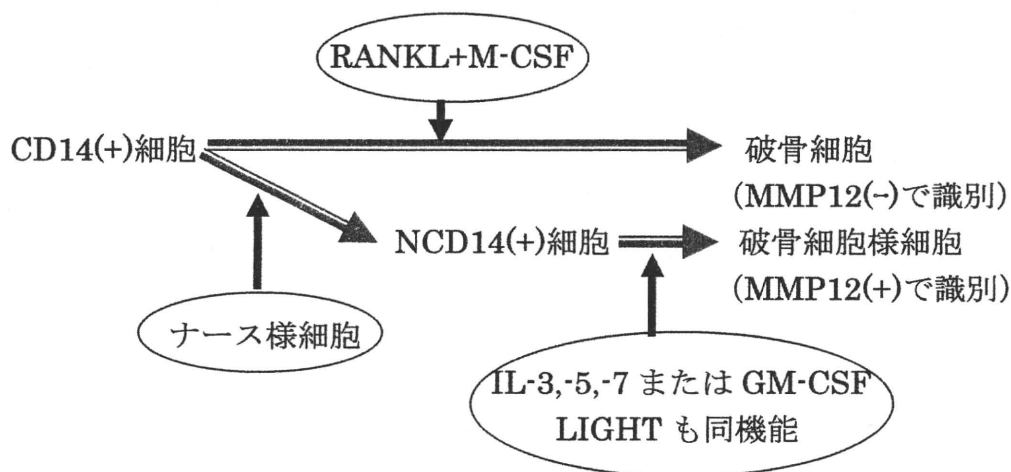
RA 病態の鍵と思われるナース様細胞はどこから来たのであろうか。骨髄に在る造血幹細胞から分化してくる CD14(+)細胞 (単球) はマクロファージなどの貪食細胞の前駆細胞と考えられている。Seta N & Kuwana M は CD14(+)細胞に由来する、或る未熟な (胎生幹細胞のマーカーである Nanog や Oct-4 を特異的に発現する) 細胞を見出し MOMCs(monocyte- derived multipotential cells)と名づけた。MOMCs は培養中では線維芽細胞様の形体で CD14, CD45, CD34 を発現しているという。MOMCs はヒトの造血系細胞に接着すると種々の造血促進因子を産生して細胞増殖を促進し、免疫機能にも関わっているという。このような報告を見ていると、RA 病因解明に繋がるナース様細胞分化機序は造血系幹細胞までの広い視野から、遠からず解明されると実感している。

Seta N, Kuwana M Experimental Hematology 2010 ; 38 ; 557

## VI) RA 特異的な“破骨細胞様細胞”(ナース様細胞と CD14(+)細胞との反応)

### 1、ナース様細胞による TRAP 陽性単球 (NCD14+細胞) への分化

ナース細胞はラットの胸腺 T 細胞を抱き込む機能を持った線維芽細胞様細胞として、Wekerle らによって見出された。我々は RA の骨髄および滑膜に同様の機能をもつ線維芽細胞様細胞 (ナース様細胞) を見出し、T 細胞だけでなく B 細胞をも抱き込み活性化することを示した。それではナース様細胞と CD14(+)単球・マクロファージを共に培養すればどうだろうと考えた。この細胞は機能的には B 細胞からのリウマチ因子産生促進、破骨細胞への分化などに重要な細胞と知られているが、更に新しい知見が見られる未解明の細胞で本報告書では以後、単に CD14(+)細胞という呼称で進める。



ナース様細胞の培養中に CD14(+)細胞を加えて抱き込みの有無を調べた。CD14(+)細胞だけを培養すると細胞数が自然に減少してゆく。しかし、**CD14(+)細胞の培養中にナース様細胞を混ぜるとナース様細胞は予期通り CD14(+)細胞を抱きこんだ。第2週から CD14(+)細胞数の減少は抑えられ、第4週には CD14(+)細胞は豊富な細胞質をもつ細胞形態に変化した(43) (図 18)。**CD14(+)細胞がナース様細胞との接触によって誘導されたこの細胞を本報告書では **NCD14(+)** と呼ぶことにする。

NCD14(+)細胞の組織化学的解析では骨吸収に働く破骨細胞に特徴的と考えられてきた TRAP(tartrate-resistant acid phosphatase)を産生し、TRAP(+)単球と表現できる(43)。また、NCD14(+)細胞は分化段階で考えると後述の“破骨細胞様細胞”の前駆細胞であるが既に、軟骨基質の分解酵素として知られる MMP-2(matrix metalloproteinase 2; gelatinase A)や MMP-9(matrix metalloproteinase 9; gelatinase B)を産生し、細胞培養中のシャーレに入れた軟骨組織を分解する組織破壊活性が認められた(48)。一方、CD14(+)単球を抱き込んだナース様細胞からは、B 細胞を抱きこんだときのように、IL-6, IL-8 産生が顕著に亢進した(51)。



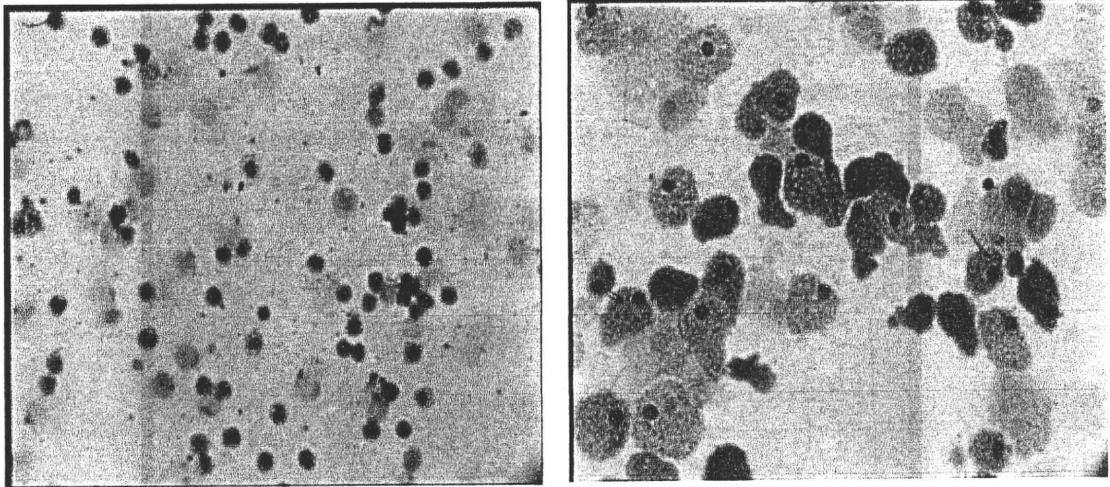


図 18、左図は CD14(+)細胞単独培養 4 週間後である。右図は NCD14(+)細胞、即ち、ナース様細胞の共培養 4 週間後の CD14(+)細胞である。NCD14(+)細胞は豊富な細胞質をもつ細胞形体に変化している。

## 2、NCD14(+)細胞から“破骨細胞様細胞”へ

驚いたことに、NCD14(+)細胞の培養液中に IL-3、IL-5、IL-7、または GM-CSF のいずれかを加えると NCD14(+)細胞の融合が始まり (図 19) 数時間以内に TRAP(+)の多核巨細胞が形成され、顕著な骨吸収活性も認められた (43)。このようにして見出された多核巨細胞は形体的にも機能的にも従来から知られている破骨細胞と酷似して区別できないものであった。しかし、詳細に検討すると従来の常識を覆すものであった。従来、破骨細胞の分化過程には RANKL(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand)が必須と考えられていた。しかし、我々が見出した骨吸収性多核巨細胞の分化過程、即ち、CD14(+)細胞をナース様細胞と共培養を始めてから、NCD14+細胞を経て TRAP(+)多核巨細胞までの分化過程において RANKL は不要であった。RANKL 不要で分化して現れる骨吸収性多核巨細胞については我々の第一報発表(43)を前に、RA-NLC 自体が培養中に RANKL を産生している可能性など多くの議論が交わされた。

本報告書では従来から知られている破骨細胞と区別して、我々が見出したこの骨吸収性多核巨細胞を RA 特異的な“破骨細胞様細胞”と呼ぶ。この“破骨細胞様細胞”は MMP-12 を産生することが分かり、既知の破骨細胞には MMP-12 産生は認められないことから両細胞を識別できる (48)。“破骨細胞様細胞”も MMP-2、MMP-9、MMP-14 など多くの組織分解因子を産生して強力な組織破壊に関わることは既知の破骨細胞と同様である。その後、TNF $\alpha$ ファミリーである LIGHT/TNFSF14 によっても RANKL に依らずに TRAP(+)の多核巨細胞が誘導されることが Edwards JR ら(Arthritis Rheum, 2006)によって示されたが、これは NCD14(+)細胞が IL-3、-5、-7 または GM-CSF 存在により分化してくる“破骨細胞様細胞”と同様に MMP-12(+)と分かった(60)。

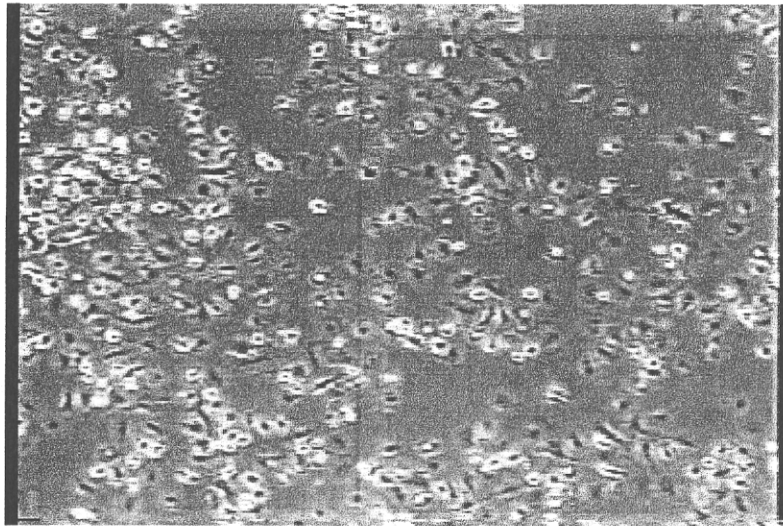


図19、 NCD14(+)細胞の培養液中にIL-3、IL-5、IL-7、またはGM-CSFのいずれかを加えるとNCD14(+)細胞の融合が始まり、数時間以内にTRAP(+)の多核巨細胞が形成された。

CD14(+)細胞にRANKLとM-CSFを加えて出現する破骨細胞形成と、NCD14(+)細胞にIL-3、-5、-7またはGM-CSFを加えて出現する“破骨細胞様細胞”形成とは全く異なった分化経路か疑問であった。そこで、前者のCD14(+)細胞の代わりにNCD14(+)細胞を加えてみたが破骨細胞形成は極めて弱かった(52)。一方、後者のNCD14(+)細胞の代わりにCD14(+)細胞を加えると“破骨細胞様細胞”形成は極めて弱かった(43)。即ち、*NCD14(+)単球からの“破骨細胞様細胞”への分化経路はCD14(+)単球から破骨細胞への分化経路とは別個のものと考えられ、RA病巣には双方の分化経路が認められた。*

### 3、RA病巣の破骨細胞と破骨細胞様細胞の実態

RAの活動期に炎症滑膜から関節腔へと浸出するCD14(+)細胞は滑膜のナース様細胞に接してNCD14(+)細胞になっている可能性が大きい。関節液はNCD14(+)細胞を患者病巣から直接採取できる試料ではないかと考えてRA患者の関節液中のCD14(+)細胞を表現する細胞を採取した。NCD14(+)細胞であればIL-3、-5、-7またはGM-CSFを加えると“破骨細胞様細胞”に分化する。一方、CD14(+)細胞であれば[RANKL+M-CSF]を加えると破骨細胞に分化する。RA関節液中のCD14(+)を表現する細胞から前者の培養で現れる多核巨細胞の数は後者の培養で現れる多核巨細胞に比べて明らかに多数であった。RAの関節液中にはRA特異的な“破骨細胞様細胞”に分化するNCD14(+)細胞が多数含まれていることが示された(49)。

RAの滑膜組織ではどのようになっているだろうか。MMP12(+)の“破骨細胞様細胞”とMMP12(-)の破骨細胞とを組織化学的に識別する(図20)目的で、5名のRA患者の手術時に摘出した滑膜組織中のTRAP(+)多核巨細胞中のMMP12産生の有無が調べられた(60)。RAでは非RA対照で認められるMMP12(-)多核巨細胞(破骨細胞)も、

MMP12(+)多核巨細胞（破骨細胞様細胞）ともに認められた。RA 滑膜中の *TRAP* (+)多核巨細胞中で *MMP-12* (+)細胞は多い症例で 52.5% (31/59)、少ない症例で 2.2% (3/135)であったが、非 RA 対照の滑膜には *MMP-12*(+)多核巨細胞を認めなかった。RA の骨破壊部位には破骨細胞 [*MMP-12* (-)]に加えて RA 特異的な“破骨細胞様細胞” [*MMP12* (+)]が加わって、更に高度な骨吸収機能を示す病態が示された (60)。

Expression of TRAP and MMP12 in the bone-resorbing area of RA patients (Yamane et al)

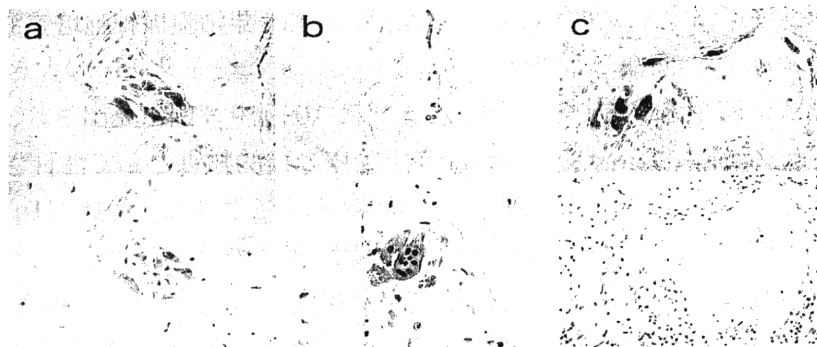


図 20、多核巨細胞の組織化学染色。TRAP(+)と MMP12(+)との検討。上段は TRAP の、下段は MMP12 の有無を判別している。左端は TRAP(+)MMP12(+)の RA 特異的な破骨細胞様細胞、右端は TRAP(+)MMP12(-)の既知の破骨細胞、中央のように TRAP(-)MMP12(+)の多核巨細胞も見出されている。

骨の形成と吸収は恒常的な骨代謝によってバランス良く保たれている。色々な原因により骨形成の低下あるいは骨吸収の亢進が引き起こされ骨量が減少する状態は骨粗鬆症と呼ばれるが、典型的な例として、閉経後の婦人や高齢者の骨形成機能低下を主病態として骨粗鬆症が引き起こされ、高齢者に大腿骨頸部骨折が頻発することは知られている。一方 RA 患者では当該研究の初期に、特に重症 RA 患者の腸骨骨髓血中には骨吸収マーカー値や多核巨細胞数が明らかに高く、重症 RA 患者の骨粗鬆症は閉経後婦人などに認められる骨粗鬆症と異なった骨吸収病態を持つことが示唆されていた (29)。

RA、特に重症 RA 患者の関節部の骨梁 (図 1 下半分) には骨粗鬆症が顕著で、従来から傍関節性骨粗鬆症 (periarticular osteoporosis または juxtaarticular osteoporosis) と呼ばれていた。大腿骨頸部骨折の多くが顕著な骨粗鬆症に依ることは周知であるが、膝関節破壊の局所でも軟骨破壊に加えて軟骨下骨の薄い骨梁が圧壊されている所見は希でなく、骨粗鬆症は重要な骨・関節破壊機序である。RA では既知の破骨細胞の上に更に RA 特異的な“破骨細胞様細胞”が骨吸収に携わるために起きている高度な骨粗鬆症病態(62)と考えている。*NCD14* (+)を経る“破骨細胞様細胞”の存在は重要な病態であり、今後進められるべき RA 骨粗鬆症病態に対する治療薬開発研究にも最適の細胞系であると考えている。

#### 4、ナース細胞機能発現を修飾する物質

RA のナース様細胞機能抑制は RA の新規治療法開発目標として重要である。今回の研究班でナース様細胞機能抑制効果のある新たな 2 物質が解明されて治療薬への展開が期待されている。一つは肥満や動脈硬化の機序として知られるアディポネクチンであり、もう一つは骨代謝に重要な役割を果たすことで知られるオステオポンチンである。いずれもナース細胞様機能に深く関連することが示された。

オステオポンチンは RA および OA とともに滑膜の線維芽細胞様細胞培養液中には分子サイズ 54-kd のものが同様の量で産生されている。更に分子サイズの大きな 75-kd のオステオポンチン産生が RA10 例全例に OA では 10 例中 3 例に見出され、滑膜炎に伴う IL-6 産生と関連が深いと考えられ関節炎治療の標的物質として注目される(63)。

アディポネクチン(adiponectin; APN)は脂肪組織で産生される補体 C1q や TNF $\alpha$  と構造類似の活性因子である。関節炎ラットの APN 産生を亢進させると、多量の APN が骨髄に蓄積されることが認められ、関節炎発症頻度も、重症度ともに顕著に(P<0.001)抑制され、また、関節炎に伴う骨粗鬆症も明らかに改善された。RA 患者のアディポネクチン産生は亢進し TNF $\alpha$  や IL-6 産生抑制機序が働いていると考えられた(61)。また、RA 患者の長期予後を経症 RA と重症 RA に分けて観察すると、血中アディポネクチン濃度は重症グループで明らかに高値で、予後診断にも使える可能性も示された。(62)

#### VII) RA 滑膜様細胞分化誘導の試み

RA 骨髄の未分化細胞から RA 滑膜細胞への分化・形成が目標となった。滑膜細胞は一見皮膚などに見られる単純な線維芽細胞と類似しているが、特異的機能をもつ細胞によって慢性炎症病巣が形成されている。RA 滑膜細胞と評価できる要因は、形態的に線維芽細胞様細胞であること、活性因子である IL-6, IL-8 産生が産生されること、滑膜組織内への小血管新生が誘導できること、集積する B 細胞からの免疫グロブリン産生を亢進させること、更に骨・軟骨破壊能を誘導できること等々であった。そのような要因のいくつかを満たす細胞が、腸骨骨髄の未分化細胞である CD34(+)細胞から CD14(+)細胞を経る経路でも形成された。RA 特異的な滑膜細胞形成機序は、RA 病因解明にそのまま結びつく解答になるという夢を持って滑膜細胞の形成が試みられた。

CD34(+)細胞  $\Longrightarrow$  . . . . .  $\Longrightarrow$  CD14(+)細胞  $\Longrightarrow$  . . . . .

#### 1、CD34(+)細胞からの分化の試み

シャーレの中で RA 滑膜細胞が出来ると興奮した研究があった。EBV ウイルス陰性の RA 患者の骨髄からの未分化 CD34(+)細胞に活性因子 (GM-CSF) を加えて 4-6 週間培養すると、その中に線維芽細胞様の形態を示すものが現れてくる。この細胞と健常人 (EBV ウイルス陰性者)からの B 細胞を 60 日間共培養すると、B 細胞は凝集(cellular

cluster)し、免疫グロブリン (IgM または IgG) 産生亢進が認められるものがある。非 RA 対照 (OA) の CD34(+)細胞にはこのような現象は認められず RA 特異的と思われたが、このような凝集を起こした B 細胞株総てに EBV ゲノムが認められた。CD34(+)細胞を採取した RA 患者が EBV ウイルスが潜伏する未感染者であれば説明できる可能性はあるが、EBV ウイルス陰性者からの細胞での培養に EBV ゲノムが認められた原因については未解決である。これはシャーレ内で RA 特異的な滑膜細胞誘導が可能という夢を持った研究であった(39)。

CD34(+)細胞に活性因子 (GM-CSF と SCF) を加えて 3 週間経つと CD34(+)細胞は全て分化して姿を消し、90%以上が HLA-DR(+)を示す活性型の CD14(+)単球になった。この CD14(+)細胞培養中に活性因子(IL-2 と IL-10)を加えると接触する IgD-B 細胞を活性化して免疫グロブリン(IgG)産生が顕著になった(47)。この反応などは非 RA 対照の OA の試料を用いても同様に認められたが、血管新生因子 (vWF; von Willebrand factor) 産生は RA 特異的に高レベルで認められたものもあった(50)。

CD34(+)細胞から RA 滑膜の線維芽細胞様細胞への分化誘導が試みられた。培養系に活性因子 (GM-CSF と SCF) と更に TNF- $\alpha$ を加えると、組織破壊活性のある MMP-1 を産生する線維芽細胞様細胞に分化し、滑膜細胞に近い細胞が現れた(44, 54)。このような分化は培養系に IL(interleukin)-4 を加えると抑えられた(44)。この反応は骨髄の CD34(+)細胞での NF $\kappa$ B1mRNA 発現が引き金になっていることが示された(54)。このような **RA 特異的な分化・誘導は RA 腸骨骨髄にある未分化な CD34 (+) 細胞において顕著に認められ、既に RA 特異的反応性が保有されていると考えられた。**

## 2、CD14 (+) 細胞への分化と活性化

RA 患者の CD14(+)細胞(単球・マクロファージ系細胞)については本報告書にも多彩な機能が報告されているように未知な機能が考えられるが、従来から認識されている免疫亢進機能の一つは、B 細胞に働き免疫グロブリン産生を亢進させることである。RA 特異的とも言える B 細胞からのリウマチ因子産生が RA の CD14(+)細胞によって促進されることが報告された(18)。B 細胞に CD14(+)細胞を加えた培養に活性因子 (GM-CSF)を加えると B 細胞からの IgM 免疫グロブリン産生は亢進するが、RA の CD14(+)細胞と非 RA 対照との違いは認められなかった。しかし、産生される IgM 免疫グロブリン中のリウマチ因子(IgM-RF)の比率は RA の場合には非 RA 対照に比べて明らかに高く、RA の CD14(+)細胞の特異的機能の一つであることが示された(18)。

RA 腸骨骨髄中の CD14 (-) 細胞を集めての培養による CD14(+)細胞への分化は急速に進む。これが病巣に高単位に存在する活性因子による可能性を考えた。RA 患者から分離した CD14(-)細胞の培養に活性因子 (GM-CSF) を加えて起きる CD14(+)細胞の細

胞数増加と活性化（HLA-DR 発現）を調べた。血中の活性因子による促進効果は顕著であるが、この促進効果は非 RA 対照からの CD14(-)細胞にも同程度に認められた。**RA の腸骨骨髓細胞では CD14(+)細胞への分化が顕著に亢進しているが、これは活性因子による促進というより、むしろ RA 骨髓の未分化細胞段階で既に保有したクローナル (clonal) な分化能亢進が主因らしいことが示唆された。また、RA における T 細胞や B 細胞などによる RA 特有の微小環境が影響していることも示唆された (23)。**

このような CD14(+)細胞分化・活性化機序に対する治療薬(DMARDs)の効果が調べられた (28, 38)。メトトレキサート(MTX)も注射用金製剤(GST)も共に CD14(+)細胞への分化を抑える効果が認められたが、活性化（HLA-DR の発現）抑制効果は GST に認められたが、MTX には不明確であった。

## VIII) 腸骨骨髓細胞はどのような経路で滑膜組織へ移動するか

滑膜に在る重要な病的諸細胞が腸骨骨髓で分化・形成されて関節部に移動しているらしいことを本報告書では述べてきた。“まるで癌細胞”という CD14(+)の骨髓球系細胞が腸骨骨髓で造られて関節部（骨端部）骨髓に集積しているらしいという、本報告書 IV) 1、B)に示唆された研究結果がこのような細胞移動の一例である。また近年、関節滑膜や関節液中には、軟骨細胞、骨芽細胞、脂肪細胞、骨格筋細胞などに分化し得る間葉系幹細胞があるという諸報告(De Bari et al, 2001, Jones EA et al, 2004 など)があった。最近、このような間葉系幹細胞は造血系幹細胞に由来するものらしいと言われるようになった (Ogawa M et al. 2010)。このような未分化幹細胞が滑膜に存在するという報告は腸骨骨髓からの細胞が関節の滑膜や関節液に現れていることを示唆している。

De Bari et al, Arthritis Rheum, 2001;44:1928

De Bari et al, Arthritis Rheum, 2001;54:209

Jones EA et al, Arthritis Rheum, 2004;50:817

Ogawa M, et al. Exp Hematol. 2010;38:540

どのような経路で腸骨骨髓細胞が関節滑膜に到ると考えるのか。結論としては、**RA の病的細胞は腸骨骨髓から末梢血に入り、関節部骨髓を経て滑膜に移動すると考えている (図 21)**。従って、腸骨骨髓から骨端部骨髓への移動と骨端部骨髓から関節腔内への移動の 2 段階に分けて考えたい。

### 1、腸骨骨髓から関節部（骨端部）骨髓へ

我々は腸骨骨髓中の特定の細胞が関節部（骨端部）骨髓に集積する機序を以下の様に単純に想定している。図 1 に示される関節部（骨端部）は海綿骨と呼ばれるように、骨梁と呼ばれる薄い骨の壁で区切られる小区画が海綿のように並んでいる。近年、RA 患者に強い骨粗鬆症が起きて骨折し易いことが注目されているが、図 1 下半分に描かれた

RAの関節部(骨端部)の模式図でも海綿骨構造が粗く骨梁が薄い特徴が描かれている。海綿骨の中を網目のように走っている小血管内壁には貪食細胞が並び、流血中の異質な細胞や物質が取り込まれ易い構造(RES; reticulo-endothelial system)である。**兎では未分化細胞も集積する関節部(骨端部)骨髄には末梢血中の細胞が集まり易い構造になり、腸骨骨髄からの未分化細胞が集積できる場と考えている。**

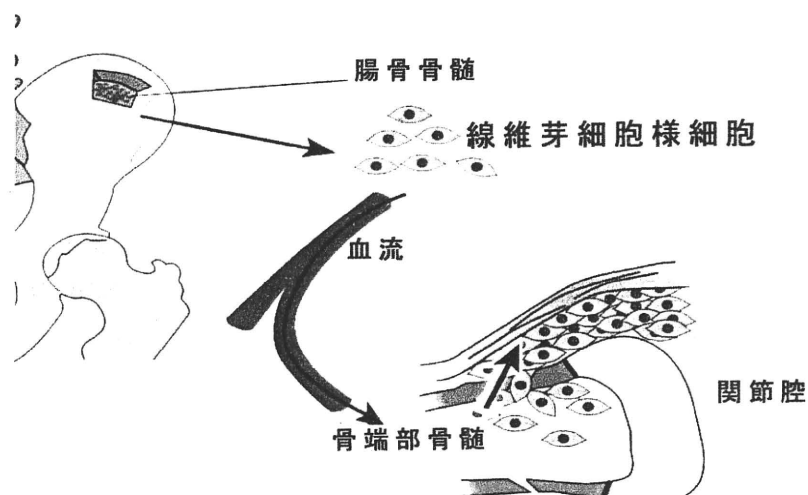


図 21、RA の病的細胞は腸骨骨髄で形成され末梢血を経て関節部骨髄に到り、滑膜に移動し得る。

## 2、関節部(骨端部)骨髄から関節腔へ

関節部(骨端部)骨髄に特定の細胞が集まったとして、それがどのようにして関節腔に移動するのであろうか。本報告書の冒頭に述べた多発関節炎モデルマウスでは、関節炎発症に伴って骨端部骨髄から関節腔への細胞の移動が観察されたが、これは一般的な現象だろうか。関節炎発症モデルとして最も一般的な動物実験系の一つであるコラーゲン関節炎(CIA)ラットを用いて関節炎発症に伴う骨端部(関節部)骨髄から関節腔への細胞の移動の有無を調べた。予め骨端部(関節部)骨髄細胞を蛍光またはアイソトープで標識したラットにコラーゲン関節炎を誘発して、関節部の骨髄(骨端部骨髄)と関節腔との観察を続けた。**関節腔内の、関節軟骨縁と関節包付着部との間の骨露出部分(ベアゾーン)には複数個の小孔が顕微鏡で認められる。そこを通過して骨端部骨髄内の多数の標識細胞が関節腔内に移動し滑膜組織が形成されている像を観察できた(図 22) (22)。**この所見は、Ⅲ) 1、に述べた関節炎マウスの所見と同様であった。このような関節部骨髄に集積した細胞が関節腔内に入り滑膜が形成されてゆく病態はヒトにも起こり得ると考えている。悪性腫瘍の骨転移で骨端部骨髄に充満した腫瘍細胞が関節腔内へ侵入する場合も、このようなルートを通っているのではないかと考えている。

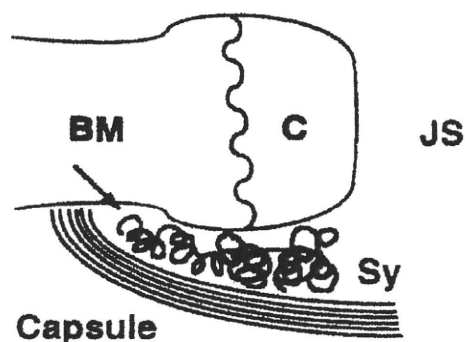


図 22、ラットのコラーゲン関節炎誘発により、骨髓中の多数の標識細胞は関節腔内に入り滑膜組織塊が形成されていった。 JS; 関節腔、BM; 骨髓、C; 軟骨、Sy; 滑膜、Capsule; 関節包

## IX) 滑膜組織形成に関わる因子

### 1、関節液中の可溶性 Fas リガンドによる滑膜細胞のアポトーシス抑制

滑膜線維芽細胞様細胞の異常増殖機序はいくつかあるが、特に滑膜細胞に起きるアポトーシス抑制の視点から検討されたものである。生体組織では（滑膜でも）新しい細胞が作られるとともに古い細胞は死んで（アポトーシスが起きて）バランスのある組織が保たれているが、この機能が抑制されると細胞の異常増殖が認められることになる。

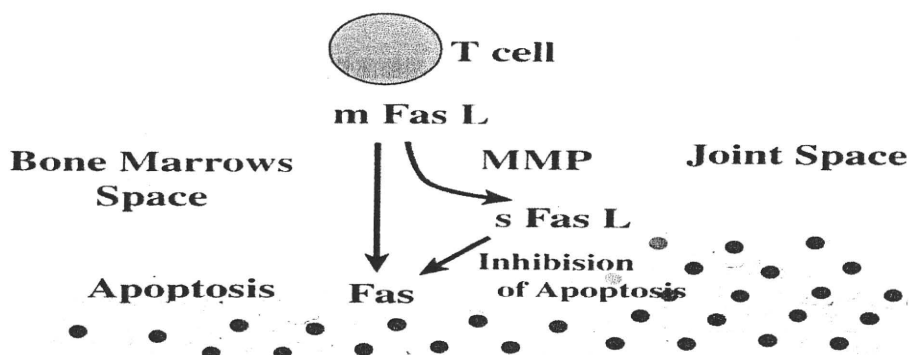


図 23、関節内で滑膜細胞の Fas 構造にリンパ球などが産生するファスリガンド (mFasL) が働きアポトーシスが起きて異常増殖が抑えられている。関節炎が起きると、関節液中の分解酵素により mFasL が sFasL に変わりアポトーシスが抑制されて滑膜細胞増殖の一因になる。

関節の滑膜細胞には Fas と呼ばれる構造があり、リンパ球などが産生しているファスリガンド (FasL; Fas Ligand; mFasL; membrane FasL) が結合すると細胞死 (アポトーシス) が誘導される。しかし RA や変形性関節症 (OA) などの炎症性関節炎の場合には関節液中にある種々の蛋白分解酵素により mFasL 蛋白構造の一部が分解・変性され可溶性のファスリガンド; sFasL(soluble FasL)となり、Fas の攻撃標的である滑膜細胞の mFasL 構造を隠してしまう(shedding)状態になることから滑膜細胞のアポトーシスが阻害されて異常増殖の一因となっている(30)。実際、RA や OA の炎症を伴



った関節液、特に活動性の重症 RA の関節液には sFasL は顕著に認められ、RA の滑膜細胞が異常増殖に陥ってゆく一機序と考えられた (図 23)。(31)

## 2、リンパ濾胞形成因子

滑膜増殖は種々の機序により誘導されるが、RA の滑膜形成早期には多数の小血管が侵入し、その周辺に炎症細胞浸潤・集積が起きる。浸潤細胞としては本報告書で述べたように、特に CD14(+)細胞の集積が、B 細胞や T 細胞の集積とともに重要になる。RA 患者の末梢血中の CD14(+)細胞を病巣に集積させるためにはケモカインと呼ばれる活性因子である MCP-1 と IL-8 が重要な機序をもっていることが示された(45)。更に、RA 滑膜が局所の免疫機能亢進を伴う炎症病巣として機能するためにはリンパ濾胞(GC; germinal center)を形成する B 細胞集積機序が必要で、滑膜中の BCA-1 (B cell attracting chemokine-1) (CXCL13)局在が重要であることが示された(42)。

## X) RA 骨髄白血球の遺伝子解析

RA 患者の末梢血に関しては長年にわたり詳細な研究が続けられ、遺伝子解析についても解明されてきた。しかし骨髄に関しては RA と結び付けた視点での系統だった研究は少なかったこともあり、遺伝子レベルでの系統だった研究も少ない。そこで本研究では RA 患者骨髄中の白血球細胞の遺伝子解析を進め、変形性関節症(OA)を対照に RA 特異的病態解明の手がかりを探った。1 つは RA 骨髄細胞特異的な発現頻度の高さで選択し、もう 1 つは RA 骨髄細胞で発現される蛋白の機能的特徴で選択した。

### 1、選択的トランスクリプトーム解析

RA 患者骨髄血に発現頻度の高い 103 個の遺伝子 (AURA ; augmented in RA) を先ず包括的に選択した。この中で RA 患者の免疫反応に関与している 10 遺伝子のうち、とりわけ RA 患者での発現が増している AREG (amphiregulin)を選択し検討が進められた(55)。AREG は RA 患者骨髄中の単球、リンパ球 (T 細胞、B 細胞、) に高発現を認めた。また、AREG を滑膜細胞培養中に加えると血管新生に関わる活性因子産生亢進とともに滑膜増殖が認められた(59)。この過程で明らかな産生亢進が認められるシノビオリン(synoviolin)は重要な因子として注目されている(56)。

### 2、マイクロアレイを用いた網羅的新規遺伝子解析

9 例の RA 患者の新鮮な骨髄単核球から全 RNA を抽出し、10 例の OA 患者のものと比較して RA に特徴的な発現のある遺伝子を以下の 2 方法によって解析した。

#### A) クラスタリング解析などによる高発現遺伝子の絞り込み

RA 特異的に高発現している遺伝子をクラスタリング解析などにより絞り込んで、RA 病態との関連が想定できる Tnfsf14/ LIGHT、Granulin、SHPS/ SIRP  $\alpha$  1、

Sulfatase 1 などの遺伝子を選択し、蛋白質とモノクロナル抗体を得て病因・病態との関連検討を進めている。現段階で、興味深い病態的機能を認め得たのは Tnfsf14/ LIGHT であった。

TNFSF14/ LIGHT は TNF superfamily に属する活性因子である。RA の滑膜や関節液で高濃度に存在して、滑膜細胞に対して LP $\beta$ R(lymphotoxin  $\beta$  receptor)に依るシグナル伝達で滑膜細胞の増殖と諸病態形成因子(MCP-1, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , ICAM-1 など)産生を促進させ炎症病巣形成・持続させる機能が示された(58)。また LIGHT は骨吸収性多核巨細胞を誘導する因子であることが Edwards JR ら(Arthritis Rheum, 2006)によって報告されたことは前述したが、LIGHT による多核巨細胞誘導は NCD14(+)から MMP12(+)の破骨細胞様細胞へ到る分化過程(23 頁)によることが示された(60)。

### B) 異常発現する分子群の帰納法的病態解析・・・RA 病態発信は腸骨骨髓から

RA 骨髓細胞では「免疫」、「細胞内シグナルカスケード」などにかかわる分子群が異常な高頻度で発現し、これらの機能に異常が存在している病態が示唆された。さらに「免疫」に関与する分子群の分子間相互作用を Ingenuity Pathways Analysis (IPA)®を用いて解析したところ、インターフェロン(IFN) $\alpha$ 、IFN $\beta$ 、IFN $\gamma$ 等がひとつのネットワークとして亢進していることが示された。RA の骨髓細胞の遺伝子で認められた免疫機能の亢進は、既に骨髓細胞において誘導されている病態であろうと示唆された(64)。

### XI) RA 患者の関節破壊の進行・・・長期臨床経過の解析

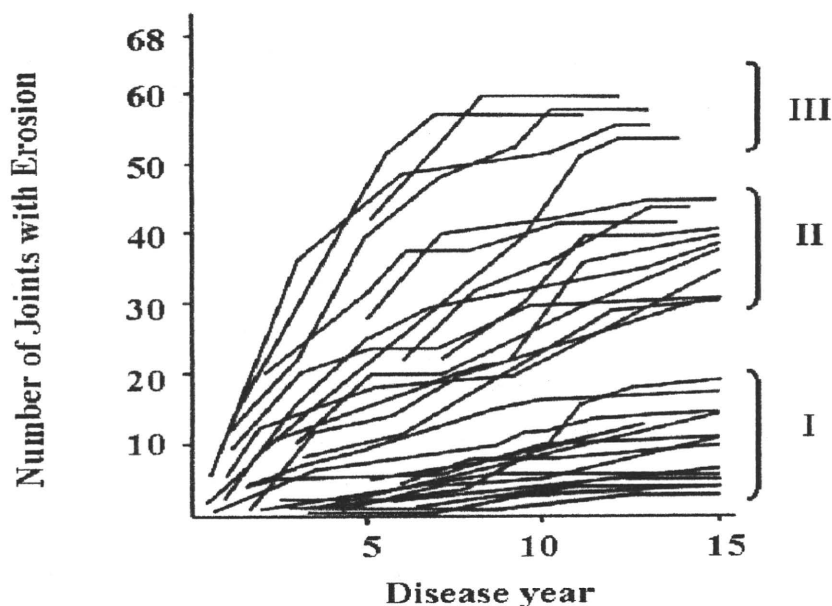


図 24、RA 関節破壊の広がり自然経過。縦軸はX線像で数えた全身の罹患関節数、横軸は罹病年数。

RA 患者の全身の 68 関節中で X 線的に破壊を認めた関節数 (破壊関節数) を 10 年以上追跡できた症例の経過は図 24 のようになる。罹病 5 年くらいでは不明瞭であるが、罹病 10 年以上では明瞭な 3 グループに分かれた (3)。

I グループ (LES; the subset with least erosive disease) は罹病 10 年くらいまでは徐々に破壊関節数が増すが、それ以後は変形は進んでも破壊関節数は増さず日常生活機能は保たれる軽症 RA である。関節破壊は主として手足指関節、手関節などの小関節 (約 10 関節程度) 破壊で、最も高頻度に破壊される手関節でも、X 線変化は関節裂隙の狭小化か一部骨癒合の軽度破壊 (図 25) にとどまる。RA の約 60% を占める。

II グループ (MES; the subset with more erosive disease) は小関節のみでなく膝や股関節などの大関節にも破壊が広がり続けて、上下肢ともに進行する機能障害に対して人工関節手術などの機能再建手術を必要とする例が多い群で RA 患者の約 30% である。

III グループ (MUD; the subset with mutilating disease) は罹病直後から急速に破壊関節数が増し 10 年以内に最高値に達してしまう群で RA の約 5% を占める。全身の高度な骨萎縮 (骨粗鬆症) により大関節にも高度な破壊 (ムチランス) (図 26) が進行する。長期予後では、機能障害に対して人工関節などの機能再建手術が必要になる例は多い。

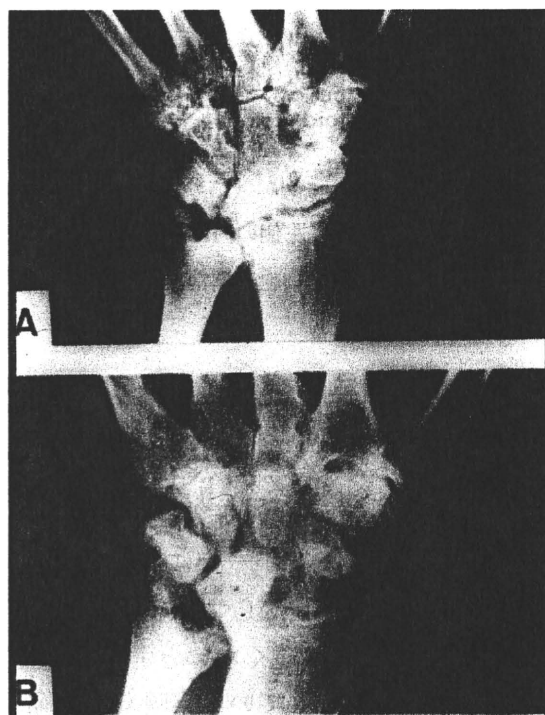


図 25、罹病 10 年での軽症 RA (LES) の手関節 X 線像。関節軟骨の間隙が狭くなるか、手根骨の骨癒合が認められる程度の軽度破壊である。



図 26、最重症 RA (ムチランス型) にみられる関節破壊像でムチランス変形と呼ばれる、骨端部が切られたような X 線像が特徴的である。

更に観察を続けるとⅡグループ(MES)では破壊関節数が増し続けてⅢグループ(MUD)との差が無くなっていく。即ち、RAの15年以上の経過は軽症病型(LES)と重症病型(MESとMUD)との明確な2グループに分かれた。

RA患者の関節破壊に基づく3病型の早期診断には手の正面X線像で評価するCHR(carpal height ratio)(3)、また血中のC1q蛋白量が有用と示された(2,3)。また、HLA-DRB1遺伝子の多数例の調査から0405が重症病型である傾向が示された(26,32)。更に、本報告書に述べてきた腸骨骨髓血の白血球細胞の変化も、この病型によって一定の傾向を示している(図27)。IV)2に示したCD8 T細胞中のHLADR(+) CD8 T細胞の比率は軽症病型(LES)と重症病型(MES)で有意の上昇を示したことが一つである。もう一つは、IV)1に示した“まるで癌細胞”、即ち異常なCD14(+)CD15(+)骨髓球系細胞の出現は重症病型(MESおよびMUD)で認められたことである。

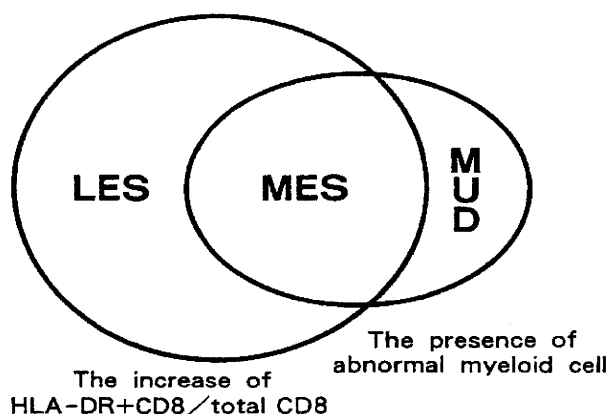


図27、RA患者の長期予後(病型)と腸骨骨髓血中の細胞変化との関連。左側の円はHLA-DR(+) CD8細胞(活性型サブプレッサーT細胞)の増加を、右側の円はCD14(+)CD15(+)細胞(異常な骨髓球系細胞)の出現を示している。

RAの骨・関節破壊を課題にして研究を進めたことによって、病因・病態解明の視野は広がった。更に、腸骨骨髓を視野に入れたことによって、今まで気づけなかったことが見えてきた。厚生労働科研補助金に支えられて新たな病因・病態研究を展開できた。あと一步のRA病因解明には、なぜ腸骨骨髓の造血器官で白血球が一様に増殖・機能亢進を示しているのか、そしてどのようにしてCD14(+)系の細胞からナース様細胞が分化・形成されるかがRAの病因解明への最後の鍵で、全面解明は遠くないと考えている。本報告書には英文発表論文のみのまとめであるが、最近進められている素晴らしい研究が英文誌未発表で蓄積されていることを申し添えておきたい。