

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 κ 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 α 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)。

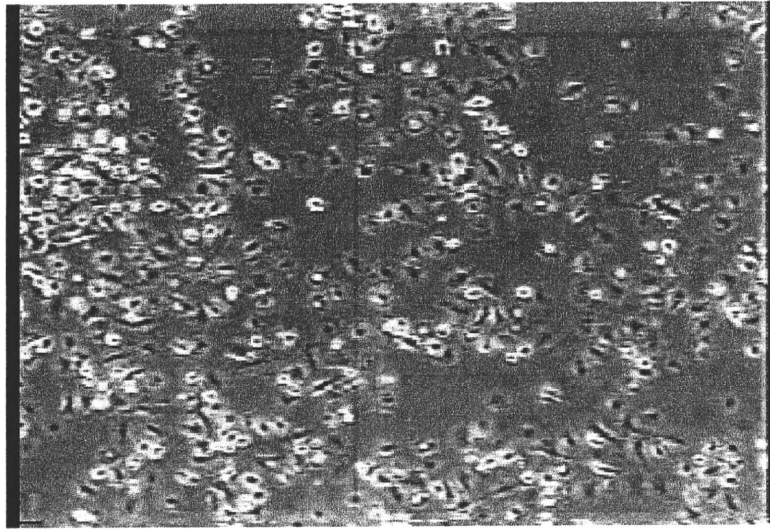


図19、NCD14(+)細胞の培養液中にIL-3、IL-5、IL-7、またはGM-CSFのいずれかを加えるとNCD14(+)細胞の融合が始まり、数時間以内にTRAP(+)の多核巨細胞が形成された。

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)

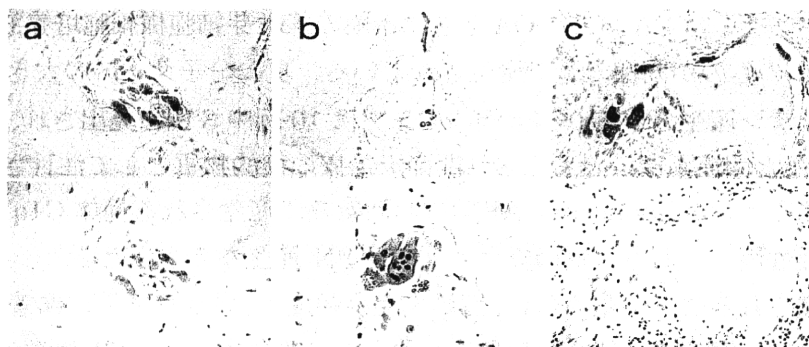


図 20、多核巨細胞の組織化学染色。TRAP(+)と MMP12(+)との検討。上段は TRAP の、下段は MMP12 の有無を判別している。左端は TRAP(+)MMP12(+)の RA 特異的な破骨細胞様細胞、右端は TRAP(+)MMP12(-)の既知の破骨細胞、中央のように TRAP(-)MMP12(+)の多核巨細胞も見出されている。

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 α 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 α 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 患者の長期予後を軽症 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- α 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 κ 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。**

VII) 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。**

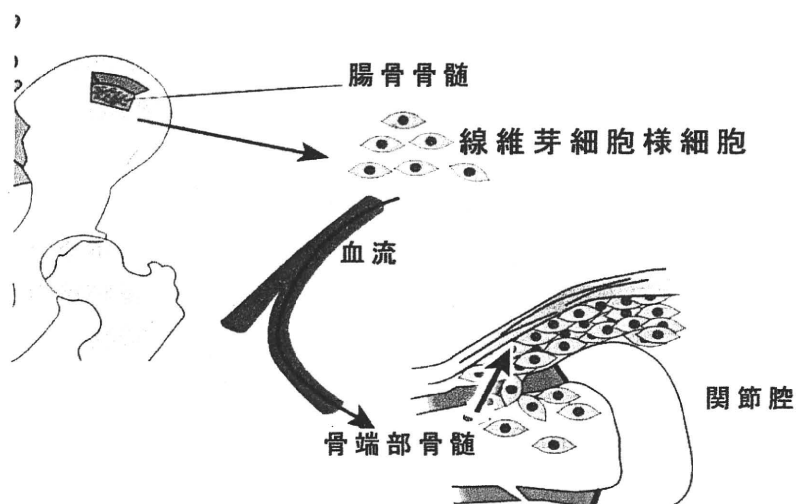


図 21、RA の病的細胞は腸骨骨髄で形成され末梢血を経て関節部骨髄に到り、滑膜に移動し得る。

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。

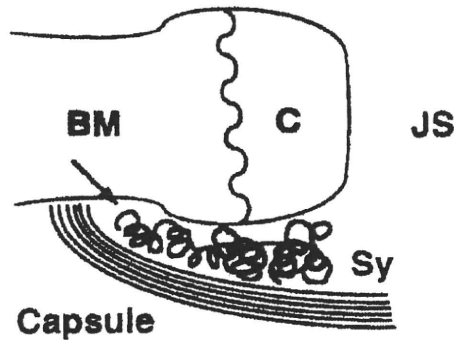


図 22、ラットのコラーゲン関節炎誘発により、骨髄中の多数の標識細胞は関節腔内に入り滑膜組織塊が形成されていった。 JS; 関節腔、BM; 骨髄、C; 軟骨、Sy; 滑膜、Capsule; 関節包

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。

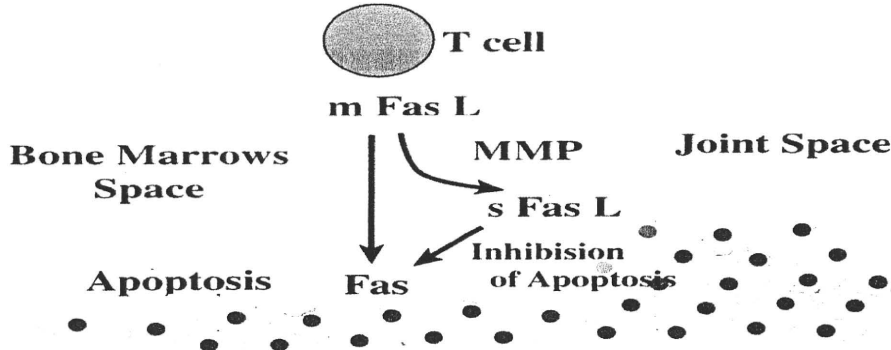


図 23、関節内で滑膜細胞の Fas 構造にリンパ球などが産生するファスリガンド (mFasL) が働きアポトーシスが起きて異常増殖が抑えられている。関節炎が起きると、関節液中の分解酵素により mFasL が sFasL に変わりアポトーシスが抑制されて滑膜細胞増殖の一因になる。

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 α 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 β R(lymphotoxin β 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 α , 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 病態発信は腸骨骨髄から

RA 骨髄細胞では「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) α 、IFN β 、IFN γ 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 の骨髄細胞の遺伝子で認められた免疫機能の亢進は、既に骨髄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

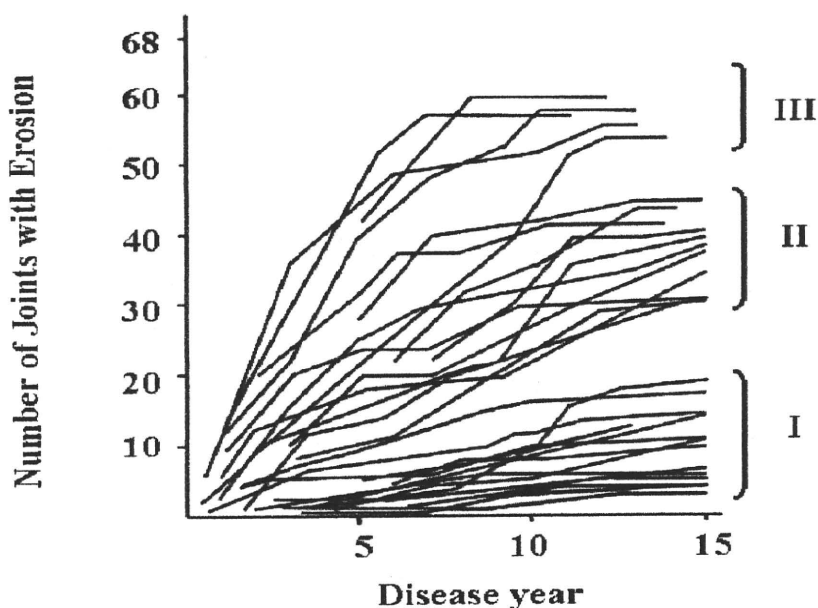


図 24、RA 関節破壊の広がり自然経過。縦軸は X 線像で数えた全身の罹患関節数、横軸は罹病年数。

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。

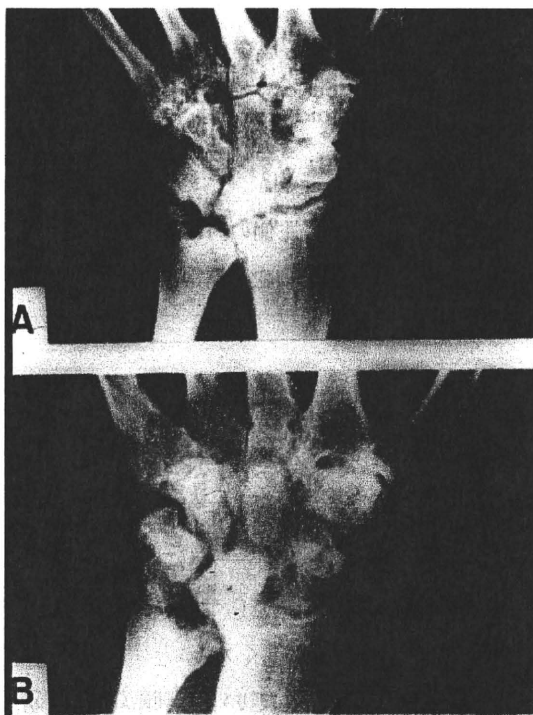


図25、罹病10年での軽症RA(LES)の手関節X線像。関節軟骨の間隙が狭くなるか、手根骨の骨癒合が認められる程度の軽度破壊である。

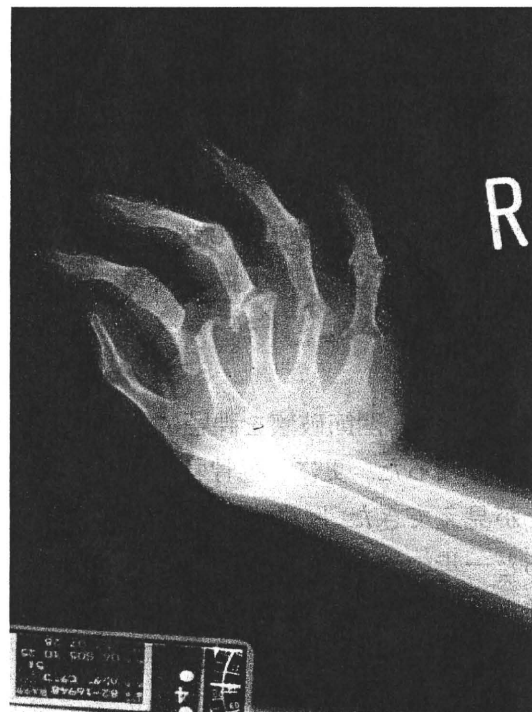


図26、最重症RA(ムチランス型)にみられる関節破壊像でムチランス変形と呼ばれる、骨端部が切られたようなX線像が特徴的である。

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来る。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。

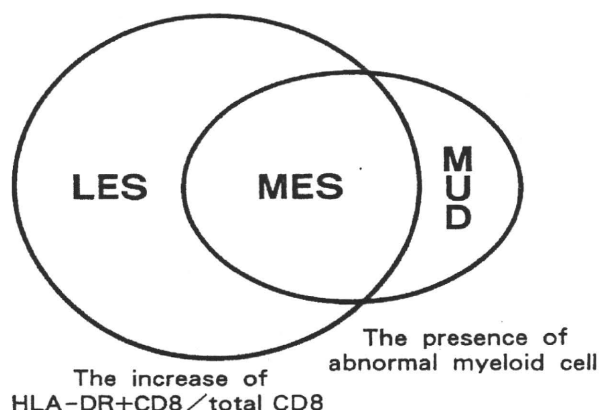


図27、RA患者の長期予後(病型)と腸骨骨髓血中の細胞変化との関連。左側の円はHLA-DR(+)CD8細胞(活性型サブレッサーT細胞)の増加を、右側の円はCD14(+)CD15(+)細胞(異常な骨髓球系細胞)の出現を示している。

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、今まで気づか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。

平成 22 年度末で厚生労働科学研究主任研究者を終了するにあたり、RA 研究の 1 つの到達点として当研究班の発表内容を簡略に整理してみました。今までの研究を進める過程で御力を頂いた多くの方々に御礼の気持ちをこめて報告書を作らねばと思いましたが、「医師でなくても分かる報告書を」と言われたこともあり分かり易くまとめようと努めました。内容を盛り込むと難しいものになってしまいました。

今までの研究を進める過程で、多方面から多くの方々にお世話になりました。心より御礼を申し上げます。

2010 年 11 月 主任研究者 越智隆弘
大阪市天王寺区北山町 10-31
大阪警察病院 院長

本報告書に引用した発表論文

- 1) Tanabe S, Ochi T, Ono K. Chronic polyarthritis in inbred C3H/He mice after systemic administration of allogeneic thymocytes. *J Rheumatol.* 1981;8:895-901.
- 2) Ochi T, Yonemasu K, Iwase R, Sasaki T, Tsuyama K, Ono K. Serum C1q levels as a prognostic guide to articular erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:883-7.
- 3) Ochi T, Iwase R, Yonemasu K, Matsukawa M, Yoneda M, Yukioka M, Ono K. Natural course of joint destruction and fluctuation of serum C1q levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:37-43.
- 4) Ochi T, Hakomori S, Adachi M, Owaki H, Okamura M, Ono Y, Yamasaki K, Fujimoto M, Wakitani S, Ono K. The presence of a myeloid cell population showing strong reactivity with monoclonal antibody directed to difucosyl type 2 chain in epiphyseal bone marrow adjacent to joints affected with rheumatoid arthritis (RA) and its absence in the corresponding normal. *J Rheumatol.* 1988;15:1609-15.
- 5) Wakitani S, Sakamuro D, Ochi T, Owaki H, Fujimoto M, Ono K. Polymorphonuclear cell factor found in patients with rheumatoid arthritis. *Biomed Res.* 1988;9:395-399.
- 6) Fujimoto M, Ochi T, Owaki H, Wakitani S, Suzuki R, Takai M, Ono K. Elevated activity of interleukin-1, -2, and -3 in the bone marrow of collagen-induced arthritic rats. *Biomed Res.* 1988;9:401-407.
- 7) Owaki H, Ochi T, Yamasaki K, Yukawa K, Wakitani S, Okamura M, Ono K. Elevated activity of myeloid growth factor in bone marrow adjacent to joints affected by rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1989;16:572-7.

- 8) Owaki H, Yukawa K, Ochi T, Shimaoka Y, Ono K. Facs analysis of myeloid differentiation stages in epiphyseal bone marrow, adjacent to joints affected with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1991;20:91-7.
- 9) Ochi T, Iwase R, Kimura T, Hirooka A, Masada K, Owaki H, Wakitani S, Murata N, Ono K. Effect of early synovectomy on the course of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18:1794-8.
- 10) Hayashida K, Ochi T, Fujimoto M, Owaki H, Shimaoka Y, Ono K, Matsumoto K. Bone marrow changes in adjuvant-induced and collagen-induced arthritis. Interleukin-1 and interleukin-6 activity and abnormal myelopoiesis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:241-5.
- 11) Kaisho T, Oritani K, Ishikawa J, Tanabe M, Muraoka O, Ochi T, Hirano T. Human bone marrow stromal cell lines from myeloma and rheumatoid arthritis that can support murine pre-B cell growth. *J Immunol.* 1992;149:4088-95.
- 12) Fujimoto M, Hayashida K, Ochi T, Shimaoka Y, Ono K. Fluctuation of interleukin-1 and -6 activity in bone marrow serum in collagen-induced arthritis in rats. *Biomed Res.* 1992; 13:243-251.
- 13) Ochi T, Hakomori S, Fujimoto M, Okamura M, Owaki H, Wakitani S, Shimaoka Y, Hayashida K, Tomita T, Kawamura S, Ono K. Therapeutic effect of intradermal injections with difucosyl lactosamine (dimeric Le^x) on patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:2038-45.
- 14) Kaisho T, Ishikawa J, Oritani K, Inazawa J, Tomizawa H, Muraoka O, Ochi T, Hirano T. BST-1, a surface molecule of bone marrow stromal cell lines that facilitates pre-B-cell growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 ;91:5325-9.
- 15) Tanabe M, Ochi T, Tomita T, Suzuki R, Sakata T, Shimaoka Y, Nakagawa S, Ono K. Remarkable elevation of interleukin 6 and interleukin 8 levels in the bone marrow serum of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21:830-5.
- 16) Tomita T, Kashiwagi S, Shimaoka Y, Ikawa T, Tanabe M, Nakagawa S, Denno K, Owaki H, Ochi T. Phenotypic characteristics of bone marrow cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21:1608-1614.
- 17) Wakitani S, Owaki H, Ochi T, Ono K. Elevated interleukin-1 level in polymorphonuclear cells accumulating in bone marrow adjacent to the affected joint with severe rheumatoid arthritis. *Jpn J Rheumatol.* 1994;21:830-835.
- 18) Hirohata S, Yanagida T, Koda M, Koiwa M, Yoshino S, Ochi T. Selective induction of IgM rheumatoid factors by CD14+ monocyte-lineage cells generated from bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:384-8.

- 19) Ishikawa J, Kaisho T, Tomizawa H, Lee BO, Kobune Y, Inazawa J, Oritani K, Itoh M, Ochi T, Ishihara K, et al. Molecular cloning and chromosomal mapping of a bone marrow stromal cell surface gene, BST2, that may be involved in pre-B-cell growth. *Genomics*. 1995;26:527-34.
- 20) Oda T, Fujiwara K, Yonenobu K, Azuma B, Ochi T. Natural course of cervical spine lesions in rheumatoid arthritis. *Spine*. 1995;15:1128-35.
- 21) Hirooka A, Wakitani S, Yoneda M, Ochi T. Shoulder destruction in rheumatoid arthritis. Classification and prognostic signs in 83 patients followed 5-23 years. *Acta Orthop Scand*. 1996;67:258-63.
- 22) Nakagawa S, Toritsuka Y, Wakitani S, Denno K, Tomita T, Owaki H, Kimura T, Shino K, Ochi T. Bone marrow stromal cells contribute to synovial cell proliferation in rats with collagen induced arthritis. *J Rheumatol*. 1996;23:2098-103.
- 23) Hirohata S, Yanagida T, Itoh K, Nakamura H, Yoshino S, Tomita T, Ochi T. Accelerated generation of CD14+ monocyte-lineage cells from the bone marrow of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1996;39:836-843.
- 24) Bung Ok Lee, Ishikawa K, Denno K, Kobune Y, Itoh M, Muraoka O, Kaisho T, Sasaki T, Ochi T, Hirano T. Elevated Levels of the Soluble form of bone marrow stromal cell antigen 1 in the sera of patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:629-637.
- 25) Tomita T, Shimaoka Y, Kashiwagi N, Hashimoto H, Kawamura S, Lee SB, Nakagawa S, Shiho O, Hayashida K, Ochi T. Enhanced expression of CD14 antigen on myeloid lineage cells derived from the bone marrow of patients with severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:465-9.
- 26) Wakitani S, Murata N, Toda Y, Ogawa R, Kaneshige T, Nishimura Y, Ochi T. The relationship between HLA-DRB1 alleles and disease subsets of rheumatoid arthritis in Japanese. *Br J Rheumatol*. 1997;36:630-6.
- 27) Fujiwara K, Yonenobu K, Ochi T. Natural history of upper cervical lesions in rheumatoid arthritis. *J Spinal Disord*. 1997;10:275-81.
- 28) Hirohata S, Yanagida T, Hashimoto H, Tomita T, Ochi T, Nakamura H, Yoshino S. Differential influences of gold sodium thiomalate and bucillamine on the generation of CD14+ monocyte-lineage cells from bone marrow of rheumatoid arthritis patients. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;84:290-5.
- 29) Toritsuka Y, Nakamura N, Lee SB, Hashimoto J, Yasui N, Shino K, Ochi T. Osteoclastogenesis in iliac bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:1690-6.

- 30) Suda T, Hashimoto H, Tanaka M, Ochi T, Nagata S. Membrane Fas ligand kills human peripheral blood T lymphocytes, and soluble Fas ligand blocks the killing. *J Exp Med.* 1997 15:186:2045-50.
- 31) Hashimoto H, Tanaka M, Suda T, Tomita T, Hayashida K, Takeuchi E, Kaneko M, Takano H, Nagata S, Ochi T Soluble fas ligand in the joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:657-662.
- 32) Wakitani S, Imoto K, Murata N, Oonishi H, Ochi T, Yoneda M. An association between the natural course of shoulder joint destruction in rheumatoid arthritis and HLA-DRB1*0405 in Japanese patients. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:146-8.
- 33) Shimaoka Y, Attrep JF, Hirano T, Ishihara K, Suzuki R, Toyosaki T, Ochi T, Lipsky PE. Nurse-like cells from bone marrow and synovium of patients with rheumatoid arthritis promote survival and enhance function of human B cells. *J Clin Invest.* 1998;102:606-18.
- 34) Fujiwara K, Fujimoto M, Owaki H, Kono J, Nakase T, Yonenobu K, Ochi T. Cervical lesions related to the systemic progression in rheumatoid arthritis. *Spine.* 1998;23:2052-6.
- 35) Takeuchi E, Tomita T, Toyosaki-Maeda T, Kaneko M, Takano H, Hashimoto H, Sugamoto K, Suzuki R, Ochi T. Establishment and characterization of nurse cell-like stromal cell lines from synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:221-8.
- 36) Tomita T, Takeuchi E, Toyosaki-Maeda T, Oku H, Kaneko M, Takano H, Sugamoto K, Ohzono K, Suzuki R, Ochi T. Establishment of nurse-like stromal cells from bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: indication of characteristic bone marrow microenvironment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1999;38:854-63.
- 37) Tomoko Toyosaki-Maeda, Yuji Tsuruta, Takaji Matsutani, Takeshi Yoshioka, Tetsuya Tomita, Ryuji Suzuki, Takahiro Ochi Presence of rheumatoid arthritis (RA) synovial autoantigen recognized by T cells in RA joints. *Jap J Rheumatol.* 1999;9:313-324.
- 38) Hirohata S, Yanagida T, Hashimoto H, Tomita T, Ochi T. Suppressible influences of methotrexate on the generation of CD14(+) monocyte-lineage cells from bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 1999;91:84-9.
- 39) Hirohata S, Yanagida T, Nakamura H, Yoshino S, Tomita T, Ochi T. Bone marrow CD34+ progenitor cells from rheumatoid arthritis patients support spontaneous transformation of peripheral blood B cells from healthy individuals. *Rheumatol Int.* 2000;19:153-9.
- 40) Hayashida K, Shimaoka Y, Ochi T, Lipsky PE. Rheumatoid arthritis synovial stromal cells inhibit apoptosis and up-regulate Bcl-xL expression by B cells in a CD49/CD29-CD106-dependent mechanism. *J Immunol.* 2000;164:1110-6.

- 41) Shi K, Tomita T, Hayashida K, Owaki H, Ochi T. Foot deformities in rheumatoid arthritis and relevance of disease severity. *J Rheumatol.* 2000;27:84-9.
- 42) Shi K, Hayashida K, Kaneko M, Hashimoto J, Tomita T, Lipsky PE, Yoshikawa H, Ochi T. Lymphoid Chemokine B Cell Attracting Chemokine (BCA)-1 (CXCL13) Is Expressed in Germinal Center of Ectopic Lymphoid Follicles within the Synovium of Chronic Arthritis Patients. *J Immunol.* 2001;166:650-5.
- 43) Toyosaki-Maeda T, Takano H, Tomita T, Tsuruta Y, Maeda-Tanimura M, Shimaoka Y, Takahashi T, Iton T, Suzuki R, Ochi T. Differentiation of monocytes into multinucleated giant bone-resorbing cells: two-step differentiation induced by nurse-like cells and cytokines. *Arthritis research.* 2001 ;3:306-10.
- 44) Hirohata S, Yamaguchi T, Nagai T, Sawada T, Nakamura H, Yoshino S, Tomita T, Ochi T. Induction of fibroblast-like cells from CD34 progenitor cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. *Journal of Leukocyte Biology* 2001;70:413-21.
- 45) Hayashida K, Nanki T, Girschick H, Yavuz S, Ochi T, Lipsky PE. Synovial stromal cells from rheumatoid arthritis patients attract monocytes by producing MCP-1 and IL-8. *Arthritis Res.* 2001;3:118-26.
- 46) Takeuchi E, Tanaka T, Umemoto E, Tomita T, Shi K, Takahi K, Suzuki R, Ochi T, Miyasaka M. VLA-4-dependent and -independent pathways in cell contact-induced proinflammatory cytokine production by synovial nurse-like cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res* 2002;4:R10 (DOI 10.1186/ar593).
- 47) Hirohata S, Yanagida T, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T. Bone marrow CD34+ progenitor cells stimulated with stem cell factor and GM-CSF have the capacity to activate IgD+ B cells through direct cellular interaction. *J Leukoc Biol.* 2002 ;71:987-95.
- 48) Tsuboi H, Matsui Y, Hayashida K, Yamane S, Maeda-Tanimura M, Nampei A, Hashimoto J, Suzuki R, Yoshikawa H, Ochi T. Tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) positive cells in rheumatoid synovium may induce the destruction of articular cartilage. *Ann Rheum Dis.* 2003 ;62:196-203.
- 49) Takano H, Tomita T, Toyosaki-Maeda T, Maeda-Tanimura M, Tsuboi H, Takeuchi E, Kaneko M, Shi K, Takahi K, Myoui A, Yoshikawa H, Takahashi T, Suzuki R, Ochi T. Comparison of the activities of multinucleated bone-resorbing giant cells derived from CD14-positive cells in the synovial fluids of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Rheumatology.* 2004;43:435-41.
- 50) Hirohata S, Yanagida T, Nampei A, Kunugiza Y, Hashimoto H, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T. Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: possible role in synovial neovascularization. *Arthritis Rheum.* 2004 ;50:3888-96.

- 51) Tanaka K, Mori T, Juji T, Suzuki S, Watanabe J, Goto A, Shiobara N, Yamane S, Fukui N, Suzui R, Ochi T. Production of interleukin-6 and interleukin-8 by nurse-like cells from rheumatoid arthritis patients after stimulation with monocyte. *Mod Rheumatol* 2005 15:415-422.
- 52) Tsuboi H, Udagawa N, Hashimoto J, Yoshikawa H, Takahashi N, Ochi T. Nurse-like cells from patients with rheumatoid arthritis support the survival of osteoclast precursors via macrophage colony-stimulating factor production. *Arthritis Rheum* .2005 ;52:3819-28.
- 53) Nakamura-Kikuoka S, Takahi K, Tsuboi H, Toyosaki-Maeda T, Maeda-Tanimura M, Wakasa C, Kikuchi N, Norioka S, Iwasaki M, Matsutani T, Itoh T, Yamane S, Takemoto H, Tsuruta Y, Shimaoka Y, Yukioka M, Suzuki R, Ochi T. Limited VH gene usage in B-cell clones established with nurse-like cells from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45:549-57.
- 54) Hirohata S, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T, Chiorazzi N. Enhanced expression of mRNA for nuclear factor kappaB1 (p50) in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R54.
- 55) Nakamura N, Shimaoka Y, Tougan T, Onda H, Okuzaki D, Zhao H, Fujimori A, Yabuta N, Nagamori I, Tanigawa A, Sato J, Oda T, Hayashida K, Suzuki R, Yukioka M, Nojima H, Ochi T. Isolation and expression profiling of genes upregulated in bone marrow-derived mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients. *DNA Res*. 2006 ;13:169-83.
- 56) Yamasaki S, Yagishita N, Sasaki T, Nakazawa M, Kato Y, Yamadera T, Bae E, Toriyama S, Ikeda R, Zhang L, Fujitani K, Yoo E, Tsuchimochi K, Ohta T, Araya N, Fujita H, Aratani S, Eguchi K, Komiya S, Maruyama I, Higashi N, Sato M, Senoo H, Ochi T, Yokoyama S, Amano T, Kim J, Gay S, Fukamizu A, Nishioka K, Tanaka K, Nakajima T. Cytoplasmic destruction of p53 by the endoplasmic reticulum-resident ubiquitin ligase 'Synoviolin'. *EMBO J*. 2007;26:113-22.
- 57) Ochi T, Yoshikawa H, Toyosaki-Maeda T, Lipsky PE. Mesenchymal stromal cells. Nurse-like cells reside in the synovial tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:201.
- 58) Ishida S, Yamane S, Ochi T, Nakano S, Mori T, Juji T, Fukui N, Itoh T, Suzuki R. LIGHT induces cell proliferation and inflammatory responses of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via lymphotoxin beta receptor. *J Rheumatol*. 2008;35:960-8.

- 59) Yamane S, Ishida S, Hanamoto Y, Kumagai K, Masuda R, Tanaka K, Shiobara N, Yamane N, Mori T, Juji T, Fukui N, Itoh T, Ochi T, Suzuki R. Proinflammatory role of amphiregulin, an epidermal growth factor family member whose expression is augmented in rheumatoid arthritis patients. *J Inflamm.* 2008;5:5.
- 60) Ishida S, Yamane S, Nakano S, Yanagimoto T, Hanamoto Y, Maeda-Tanimura M, Toyosaki-Maeda T, Ishizaki J, Matsuo Y, Fukui N, Itoh T, Ochi T, Suzuki R. The interaction of monocytes with rheumatoid synovial cells is a key step in LIGHT-mediated inflammatory bone destruction. *Immunology.* 2008 Nov 14.
- 61) Ebina K, Oshima K, Matsuda M, Fukuhara A, Maeda K, Kihara S, Hashimoto J, Ochi T, Banda NK, Yoshikawa H, Shimomura I. Adenovirus-mediated gene transfer of adiponectin reduces the severity of collagen-induced arthritis in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 ;37:186-91.
- 62) Ebina K, Fukuhara A, Ando W, Hirao M, Koga T, Oshima K, Matsuda M, Maeda K, Nakamura T, Ochi T, Shimomura I, Yoshikawa H, Hashimoto J. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol.* 2009;28:445-51.
- 63) Take Y, Nakata K, Hashimoto J, Tsuboi H, Nishimoto N, Ochi T, Yoshikawa H. Specifically modified osteopontin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes supports interaction with B cells and enhances production of interleukin-6. *Arthritis Rheum.* 2009 ;60:3591-601.
- 64) H. Lee, H. Sugino, C. Aoki, Y. Adachi, Y. Shimaoka, T. Ochi, N. Nishimoto. Abnormal gene expressions in the immune response and cell cycle networks of bone marrow cells from patients with rheumatoid arthritis as revealed by DNA microarray analysis. *EULAR 2010 – SCIE – 991*(Abstract)

表2 リウマチ性疾患の分類 (つづき)

<p>8. 骨・軟骨疾患</p> <p>A 骨粗鬆症</p> <p>B 骨軟化症</p> <p>C 肥大型骨関節症</p> <p>D びまん性特発性骨格骨化過剰症 (Forestier 病)</p> <p>E 骨 Paget 病 (変形性骨炎)</p> <p>F 骨融解症あるいは軟骨融解症</p> <p>G 虚血性壊死 (骨壊死)</p> <p>1) 解離性骨軟骨炎</p> <p>2) 他の病態に合併 (アルコール中毒, 副腎皮質機能亢進症など)</p> <p>3) 潜函病</p> <p>4) 骨端炎 (Osgood-Schlatter 病など)</p> <p>5) 特発性</p> <p>H 肋軟骨炎 (Tietze 症候群)</p> <p>I 腸骨硬化性骨炎, 恥骨炎, あるいは限局性骨炎</p> <p>J 先天性股関節形成異常</p> <p>K 膝蓋骨軟骨軟化症</p> <p>L 生物機械的 (biomechanical) あるいは解剖学的異常</p> <p>1) 脊椎側彎/脊柱後彎</p> <p>2) 足の回内</p> <p>3) 脚長不一致</p> <p>4) 内反膝あるいは外反膝</p> <p>5) 凹足あるいは扁平足</p>	<p>9. 関節外疾患</p> <p>A 関節周囲の疾患</p> <p>1) 滑液包炎 (三角筋下など)</p> <p>2) 腱疾患 (de Quervain 病など)</p> <p>3) 腱付着部症 (上顎炎など)</p> <p>4) 嚢胞 (膝窩 [Baker 嚢腫] など)</p> <p>B 椎間板疾患</p> <p>C 腰痛, 特発性</p> <p>D 種々の疼痛性症候群</p> <p>1) 全身性 (結合組織炎, 線維筋痛症)</p> <p>2) 心因性リウマチ</p> <p>3) 限局性疼痛症候群</p> <p>10. 関節症状を伴う種々の疾患</p> <p>A 回帰性リウマチ</p> <p>B 間欠性関節水腫症</p> <p>C 薬物誘発性リウマチ症候群 (薬物誘発性エリテマトーデスを除く)</p> <p>D 多中心性網内系組織球症</p> <p>E 絨毛結節性滑膜炎</p> <p>F サルコイドーシス</p> <p>G ビタミンC 欠乏症</p> <p>H 脾疾患</p> <p>I 慢性活動性肝炎</p> <p>J 筋骨格系外傷</p> <p>1) 関節内障</p> <p>2) 遊離体</p>
---	--

(Decker JL and the Glossary Subcommittee of the ARA Committee on Rheumatologic Practice : *Arthritis Rheum* 1983 ; 26 : 1029. より引用, 一部省略)

節痛や関節炎が高頻度にみられることから, 膠原病の多くはリウマチ性疾患に分類される。また, 逆にリウマチ性疾患のなかには膠原病の概念にあてはまる病気が多い。

4 リウマチ性疾患の分類

きわめて多数の疾患がリウマチ性疾患に分類される。アメリカリウマチ学会の命名分類分科会による分類によれば, 100 種類以上がリウマチ性疾患に分類されている (表2)。

リウマチ症状を呈する新しい疾患の発見や, その病態の解明により, リウマチ性疾患の分類は今後もさらに追加や修正が行われる可能性がある。

[三森経世]

[文献]

- 1) Klemperer P, Pollack AD, Baehr G : Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 1942 ; 119 : 331.
- 2) Klemperer P : The concept of collagen diseases. *Am J Pathol* 1950 ; 26 : 505.

関節と結合組織の構造と機能

1 関節の構造と機能

■ 関節の定義・分類

関節とは2個あるいは2個以上の骨が接する部位での連結をいい, 連結する構造や相互の可動性により分類される。

■ 関節の種類

関節には, ①線維性関節 (不動結合・不動関節: 恥骨), ②軟骨性関節 (半可動関節: 脊椎), ③滑膜関節 (可動関節: 膝, 肘) があげられるが, 一般に“関節炎”のほとんどが滑膜関節に起こる。

■ 関節の構造

関節の構造を図1に示した。

1-1 関節の主な構成要素と機能

1-1-1 関節軟骨

関節軟骨は硝子軟骨で関節液から栄養を受ける。軟骨組織は圧が加わると薄くなり, 除かれると徐々に厚みが回復する軟骨細胞の配列や形態から, 表層, 移行層, 柱状細胞層, 石灰化層の4層に分けられる。