

一 般 演 題 抄 録

19. 滑膜線維芽細胞における IL-6 産生能と細胞増殖能に対するヒスタミン受容体の役割について

勝久敬太 山口真一 貴島浩二
藤原茂樹 丹彰浩 山根敏彦
宗円 聡 田中清介

近畿大学医学部整形外科学教室

目 的

当教室では、以前より実験的関節炎や慢性関節リウマチ (RA) のリンパ球、骨髄細胞においてヒスタミン H_2 受容体機能が低下しており、 H_2 受容体は主に抗体産生の抑制から関節炎に対して抑制に作用することをこれまでに報告してきた。しかし、RA は関節滑膜を炎症の主座とする原因不明の慢性炎症性疾患であり、その病理学的特徴として、血管内皮細胞や滑膜細胞の増殖、種々の炎症細胞や免疫担当細胞の局所への浸潤がある。一方、RA では種々のサイトカインの関与が報告されており、そのうち、IL-6 は B 細胞の分化に影響を与え、リウマトイド因子等を産生する作用が報告されている。そこで、今回、滑膜細胞における IL-6 産生及び細胞増殖能に対するヒスタミン受容体の役割を検討すると共に、関節炎局所における液性因子との相互作用についても検討を行った。

方 法

手術時に RA 及び変形性膝関節症 (OA) 患者の滑膜から採取し継代培養した滑膜線維芽細胞を24穴カルチャープレートに 1×10^5 個に調整し、健常人血清、RA 及び OA の血清、関節液と共に培養した。細胞がコンフルエントに達した後、ヒスタミン及び H_1 受容体作用薬の 2-pyridylethylamine, H_2 受容体作用薬の dimaprit を各々 10^{-4} M 加えて培養し、24時間後の培養上清中の IL-6 放出濃度を ELISA 法にて

測定した。同様に、各細胞を96穴カルチャープレートに 1×10^4 個に調整し、ヒスタミン等を加えて液体シンチレーションカウンターにて、24時間後の H^3 -thymidine の取り込み量を測定した。

結果及び考察

無血清培地での滑膜線維芽細胞の IL-6 産生及び細胞増殖能は、 H_1 受容体作用薬にて増強し、 H_2 受容体作用薬にて減弱していることから、関節炎に対してヒスタミンは H_1 受容体を介して促進的に、 H_2 受容体を介して抑制的に働く可能性が示された。また、健常人血清と比べて RA 関節液を添加した場合、いずれの細胞においても受容体作用薬無添加での IL-6 産生や細胞増殖能は増強したが、RA 関節液添加時の H_2 受容体作用薬によるこれらの作用は減弱していた。これは関節液中に H_2 受容体作用を抑制する因子の存在を示すものであり、上述の関節炎に対する H_2 受容体の抑制作用を阻害するものであり、ひいては RA の関節炎の慢性化に関与していると考えられる。

ま と め

ヒスタミン受容体は滑膜線維芽細胞における IL-6 産生系及び細胞増殖能に作用し、 H_1 受容体は促進に、 H_2 受容体は抑制に作用した。RA 関節液中には、滑膜線維芽細胞における IL-6 産生系及び細胞増殖能に対して直接促進し、主に H_2 受容体作用を抑制する因子の存在が認められた。