慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	関節リウマチに見出される新しい自己抗体の対応抗原分析および臨床的・病因的意義の解明
Sub Title	
Author	野島, 崇樹(Nojima, Takaki)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.11-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0011

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

関節リウマチに見出される新しい自己抗体の対応抗原分析および臨床的・病因的意義の解明

野　島　　崇　樹

内容の要旨

関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis：RA）は、リウマトイド因子などの存在により全身性自己免疫疾患として位置づけられているにもかかわらず、RA疾患特異的自己抗体の報告は少なく、自己免疫現象とRAの病因・病態との関与も明らかになってはいない。

HeLa細胞抽出物を抗原とした検出感度の高い免疫ブロット法を用いたところ、RA患者血清42例中33例（79%）でさまざまなHeLa細胞由来の蛋白との反応がみられた。これらのうち、未知の抗原である60kD蛋白は15例（36%）、45kD蛋白は10例（24%）、75kD蛋白は８例（19%）と高頻度で、いずれも非RA膠原病患者血清および健常人血清ではほとんど認識されず新しいRA特異自己抗原と考えられた。

そこで、RA特異自己抗体と考えられる抗45kD抗体および抗75kD抗体陽性のRA患者血清をプローブとして、対応自己抗原遺伝子cDNAのクローニングを行ったところ、３種のcDNAクローン（RA5，RA9，RA21）が分離され、RA5，９，21蛋白はそれぞれサイトケラチン-18（CK-18）、c-myc FUSE結合蛋白（FBP）、γ synergin（AP1γ結合蛋白）と同定された。

抗CK-18抗体はRA 64例中10例（17%）に陽性で、臨床的特徴を同抗体陰性RA 54例と比較検討したところ、陽性例の発症年齢平均53.3歳は陰性例44.8歳より高齢であること、陽性例のStageが平均２で比較的骨破壊が進行していない傾向が認められた。CK-18はRAの病因の１つとも考えられているEBウイルス核蛋白p62とのアミノ酸相同性を認めており、ウイルス蛋白との交差反応が自己抗体産生のトリガーになる可能性が考えられた。

抗FBP抗体はRA9融合蛋白に対してはRAとSLEの各１例しか反応が見られなかった。しかし、FBPの192－975をコードするMBP-FBP-A融合蛋白を抗原に用いて免疫ブロット行うと、RA 64例中９例（17%）に反応性が確認された。この抗FBP-A蛋白抗体陽性RA ９例、陰性RA 55例で層別化し、臨床所見を比較すると、陽性例では赤沈値が有意に低いことが明らかとなり、罹病期間が短く、Stageが進行しておらず、CRP値が低い傾向が認められた。抗FBP抗体陽性例はRA骨破壊病態の初期、もしくは軽症例において検出される自己抗体である可能性が考えられた。FBPは、関節での滑膜細胞増殖や軟骨細胞アポトーシスの際に発現するc-mycの調節因子であり、RAの局所病態に関与する可能性があり注目された。

γシナージンに対する自己抗体はRA 23例（36%）と高頻度に検出されたが、他の膠原病においても検出され、RAにおける特異度は低かった。

論文審査の要旨

本研究では、先ずHeLa細胞抽出物を抗原とした免疫ブロット（IB）法を用いて、関節リウマチ（RA）患者血清42例中33例（79%）でさまざまな蛋白との反応がみられることを示したが、その中で未知の抗原である45kD蛋白（陽性10例（24%））、75kD蛋白（陽性８例（19%））に注目し、これらの蛋白と反応するRA患者血清をプローブとして、対応自己抗原遺伝子cDNAのクローニングを行い、３種のcDNAクローン（RA5、RA9、RA21）を分離し、それらがサイトケラチン-18（CK-18）、c-myc FUSE結合蛋白（FBP）、γ synerginであることを示した。

抗CK-18抗体はRA64例中10例（17%）が陽性で、陽性例の発症年齢は平均53.3歳であり、陰性例より高齢であった。陽性例の病期は平均２で骨破壊が比較的進行していない傾向を認めた。また、FBPの192-975をコードするMBP-FBP-A融合蛋白を抗原に用いてIBを行うと、RA64例中９例（14%）が抗FBP-A抗体陽性であり、これらの症例では陰性例に比し、赤沈値が有意に低いことが示され、また罹病期間が短く、病期が進行しておらず、CRP値が低い傾向を認めた。γ synerginに対する自己抗体はRA23例（36%）と高頻度ながら特異性は低いことが示された。

審査では、自己抗体が病因・病態と関与するのかとの質問がなされ、自己抗体の存在は結果である可能性が高いが、その存在が発症後の病態を反映し、臨床像との関連を意味付ける可能性があること、また、遺伝子変異（もしくは多型性）の存在により、自己抗原がトリガーの１つとしてRA発症や病態形成に関連する可能性があると回答された。続いて、①クローニングを行うにあたりHeLa細胞のライブラリーを使った理由、②早期RAでの検討、③経時的な抗体価の変化、④γ synerginのより詳細な検討、について質問がなされ、それぞれに対する回答として、①抗核抗体の精査にHeLa細胞を用いており、またIB法でのスクリーニングでHeLa細胞を用いたため、②早期RAでは抗FBP-A抗体の陽性率が特に高くはなかった、③経時的に抗体価を測るアッセイ系が確立できていない、④γ synerginのRAにおける特異性が低いこと、また全長クローニングを行うことが困難であった、などが述べられた。また、臨床的立場より、HLAや薬剤感受性との関連性の検討や、骨変化についてsharp scoreによる詳細な検討が望ましいとの助言がなされた。

以上、本研究は多くの検討されるべき点を残しているが、RAにおいても種々の自己抗体が存在することを示し、その対応抗原クローニングにより、病態に関与する可能性のある自己抗原を突き止め、それらのRA特異的自己抗体が臨床的にも有用である可能性を示した点において、価値ある研究と評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　池田　康夫
　微生物学・免疫学　小安　重夫　　病理学　岡田　保典
　　整形外科学　戸山　芳昭
学力確認担当者：
　審査委員長：小安　重夫

試問日：平成16年２月16日