

小池雄太 論文内容の要旨

主 論 文

Autoantibody Against Survivin in Patients with Systemic Sclerosis

(全身性強皮症患者における抗 survivin 抗体の検討)

小池雄太、室井栄治、吉崎歩、小川文秀、竹中基、清水和宏、築場広一、佐藤伸一

Journal of Rheumatology • 37 卷 9 号 • 1864-70 • 2010 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程医療科学 専攻
(主任指導教員：宇谷厚志教授)

緒 言

全身性強皮症 (systemic scleroderma ; SSc) は皮膚、肺、腎、食道、心臓の過剰な線維化を特徴とする全身性の結合組織性疾患である。SSc の病態は未だ不明であるが、90%以上の SSc 患者で特徴的な自己抗体が検出される。自己抗体の種類と臨床像が相關するため、SSc の発症に大きく関与していると考えられている。レイノー症状は SSc 初期よりよく見られ、経過中 90%以上の患者で陽性となる。レイノー症状により末梢血管の虚血・再還流を繰り返した結果、血管内皮細胞のアポトーシスを生じる。細胞は caspase カスケードを介してアポトーシスに至るが、inhibitors of apoptosis proteins (IAP)によって抑制される。そのため、病初期よりアポトーシスが生じる SSc では、IAP が過剰産生され、IAP に対する自己抗体も早期より産生される可能性がある。IAP の一つである survivin は成人正常組織ではほとんど存在せず悪性腫瘍でよく見られ、近年慢性関節リウマチとの関連性も報告された。今回の研究では同じ自己免疫疾患である SSc と survivin の関連に着目し、SSc 患者において survivin に対する自己抗体が産生されているのか、また産生されているのであれば臨床症状と相關するのか、更に血清中の survivin 量について検討を行った。

対象と方法

対象は SSc 患者 61 例 (男性 8 例、女性 53 例) であり、年齢は 49±16 歳であった。SSc の病型は、diffuse cutaneous SSc (dSSc)が 37 名、limited cutaneous SSc (lSSc)が 24 名であった。全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE) 20 例を疾患コントロールとし、健常人 29 例を正常コントロールとした。これらの血

清を研究サンプルとして用いた。

抗 survivin 抗体を ELISA 法で検出した。ELISA 法については、まずプレートに full-length recombinant human survivin を 250 ng/ml の濃度で 4 μ l、一晚コートした。各ウェルに 1:100 で希釈した血清を加えて室温で 90 分間反応させた後、alkaline phosphatase を標識した二次抗体を加え、発色させ吸光度を測定した。

抗 survivin 抗体を免疫ブロット法で検出した。免疫ブロット法では、ELISA 法で IgG 型抗 survivin 抗体価が健常人の平均値+2SD 以上であった SSc 患者、同抗体が低値であった SSc 患者、正常コントロールの血清を用いた。full-length recombinant human survivin を電気泳動し、ニトロセルロース膜に転写、血清と一晚反応させ、alkaline phosphatase を標識した二次抗体を加え発色させた。

血清中の survivin 量を ELISA 法で検出した。ELISA 法は、survivin 測定 ELISA kit を使用した。

結 果

ELISA 法にて、SSc 患者の IgG 型抗 survivin 抗体価は、健常人、SLE 患者と比べ有意に上昇していた。健常人の平均値+2SD をカットオフ値とすると、IgG 型抗 survivin 抗体は SSc 患者の 41%で陽性となった。SSc 患者と IgG 型抗 survivin 抗体との臨床的相関について解析したところ、IgG 型抗 survivin 抗体陽性患者では同抗体陰性の患者と比較して有意に罹病期間が長かった。

免疫ブロット法において、ELISA 法で IgG 型抗 survivin 抗体陽性であった SSc 患者血清は、recombinant human survivin と反応しバンドを認めた。同抗体陰性 SSc 患者血清及び健常人の血清ではバンドを認めなかった。

SSc 患者における血清 survivin 量は、健常人、SLE 患者と比べ有意に上昇していた。血清 survivin 量と、ELISA 法で測定した IgG 型抗 survivin 抗体価あるいは SSc 患者臨床像との相関はなかった。

考 察

今回の検討で、SSc 患者では IgG 型抗 survivin 抗体価が健常人と比べ有意に上昇し、なおかつ血清中の survivin 量も増加していることが示された。IgG 型抗 survivin 抗体陽性患者は SSc を長期罹患している傾向があり、血清中の survivin が長期曝露し自己免疫反応を生じた結果、抗 survivin 抗体が産生された可能性がある。また長期罹患と相関があることは、レイノー症状による末梢血管の反復損傷の結果、血管内皮細胞のアポトーシスを誘導し、IAP である survivin が生じ、それに対応して抗 survivin 抗体が生じたという仮説を支持する。一方、同じ自己免疫疾患である SLE は今回の検討で survivin との相関がなく、survivin に関して言えば SSc と SLE 間で自己免疫反応の進展に違いがあるものと思われる。