

## 総説

## 全身性強皮症における自己抗体とその臨床的特徴

濱口 儒人

## Autoantibodies and their clinical characteristics in systemic sclerosis

Yasuhito HAMAGUCHI

*Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences,  
Kanazawa University*

(Accepted March 27, 2013)

## summary

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disorder characterized by microvascular damage and excessive fibrosis of the skin and internal organs with autoimmune background. One representative feature of the immunological abnormalities in SSc patients is the presence of antinuclear antibodies (ANA). More than 90% of patients with SSc are positive for ANA. Although a role of ANA in the pathogenesis in SSc remains unclear, the particular ANA are often indicative of clinical feature, disease course, and overall severity. Therefore, subgrouping patients based on the type of autoantibodies present can be useful in diagnosis and management. Anticentromere antibody (ACA), anti-DNA topoisomerase I antibody (Ab), and anti-RNA polymerase Ab are the representative autoAbs found in patients with SSc. Other serum ANA found in SSc include anti-Th/To Ab, anti-U3RNP Ab, anti-human upstream-binding protein (hUBF) Ab, anti-centriole Ab, anti-U1RNP Ab, anti-Ku Ab, and anti-PM-Scl Ab. It is documented that the prevalence of SSc-related Abs and clinical characteristics of patients with SSc are influenced by ethnicity. Identifying several SSc-related Abs requires a complicated technique that include immunoprecipitation assay. Establishment of a system routinely available to screen ANA specificities such as enzyme-linked immunosorbent assay is needed.

**Key words**—systemic sclerosis; autoantibodies; skin sclerosis; interstitial lung disease

## 抄録

全身性強皮症 (Systemic sclerosis : SSc) は皮膚をはじめ内臓諸臓器に線維化を生じる。その病因は不明であるが、抗核抗体が高率に検出されることから自己免疫疾患に位置づけられる。SScの病態における抗核抗体の役割は未だ明らかではないが、個別のSSc特異的あるいはSSc関連自己抗体は特徴的な臨床像と密接に結びついているため、SScの診療において自己抗体を同定することは、病状の把握と臨床経過、予後の推測に重要である。SScで見られる自己抗体として代表的なものは抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼI抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体であるが、抗Th/To抗体、抗U3RNP抗体、抗human upstream-binding factor (hUBF)抗体、抗セントリオール抗体、抗U1RNP抗体、抗Ku抗体、抗PM-Scl抗体なども頻度は低いながら特徴的な臨床像を有しているため重要な抗体である。SScで見られる自己抗体の頻度には人種差があり、これは自己抗体が特定のHLAと相関していることが一因と考えられている。SScにおける自己抗体の同定は手技の煩雑な免疫沈降法を要するものが多く、ELISA法が利用できる自己抗体は限られている。簡便に測定できる測定法の開発が望まれる。

## はじめに

全身性強皮症 (Systemic sclerosis ; SSc) は血管障害と皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患である。SScは皮膚硬化が肘あるいは膝より遠位にとどまる limited cutaneous SSc (lcSSc) と、肘あるいは膝より中枢側に及ぶ diffuse cutaneous SSc

(dcSSc) に大別される<sup>1)</sup>。SScでは90%以上で抗核抗体が検出され、複数の疾患特異的自己抗体が存在することから自己免疫疾患に位置づけられる<sup>2)</sup>。これらのSSc特異的自己抗体は相互に排他的で (同時に複数の抗体が出現することは極めて稀)、一度出現すると経過中は常に陽性となり、他の自己抗体に変化することはないとされる<sup>3)</sup>。SScの病態における抗核抗体の役割については未だ不明であるが、それぞれの自己抗体は特徴的な臨床症状と相関する

ため、SScの診断、治療において自己抗体を同定することは重要である<sup>4)</sup>。本稿では、SScで検出される自己抗体について、検出方法や頻度、臨床的特徴について解説する。また、SScで検出される自己抗体の頻度や臨床症状には人種差があることも知られており、この点についても言及する。

### I. 抗核抗体の検出方法

抗核抗体の検出方法には、ヒト上咽頭癌由来のHEp-2細胞を用いた蛍光抗体間接法(indirect immunofluorescence staining: IIF)とELISA法の2つがある。両者の違いの詳細は他稿に譲るが、抗核抗体のスクリーニング検査はIIFで行うべきである<sup>5)</sup>。抗核抗体が陽性だった場合に個別の自己抗体を同定する方法として、二重免疫拡散法(double immunodiffusion, 別名オクタロニー法)、免疫沈降法、ELISA法などがあるが、簡便であることからELISA法が広く用いられている。しかし、ELISA法は偽陽性があること、測定できる自己抗体に限られていることなどの限界がある。一方、免疫沈降法はほぼ全ての自己抗体を同定できるものの、手技が煩雑であるため施行できるのが一部の施設に限られている。実際の臨床現場では、IIFでの抗体価および染色型と、個別の自己抗体のELISA法での結果をあわせて総合的に判断することが重要である。

### II. 抗核抗体の染色型

IIFでの染色型と自己抗体は密接に関連しているため、染色型を知ることは自己抗体の推測に有用である。たとえば、微細斑紋型(discrete-speckled型, DC型あるいはセントロメア型とも呼ばれる)は抗セントロメア抗体と一対一対応する(図1A)。一部のSScでは核小体型(nucleolar型)を示し、このパターンを示す自己抗体には抗Th/To抗体(図1B)、抗U3RNP抗体(図1C)、抗human upstream-binding protein(hUBF)抗体、抗PM-Scl抗体がある<sup>6)</sup>。抗RNAポリメラーゼ抗体(抗RNAP抗体)は核小体型を示すこともあるが、多くの場合斑紋型(speckled型)を示す。

### III. 人種差について

SScにおける自己抗体の頻度と臨床症状には人種差があることが知られている。例えば、日本人ではSScの約40%が抗トポイソメラーゼI抗体(抗Topo I抗体)で約30%が抗セントロメア抗体であ

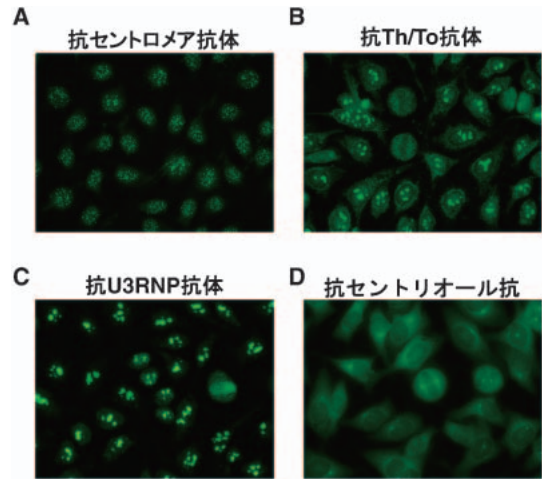


図1 HEp-2細胞を用いた蛍光抗体間接法。抗セントロメア抗体(A)、抗Th/To抗体(B)、抗U3RNP抗体(C)、抗セントリオール抗体(D)。(倍率×400)。抗セントロメア抗体は間期、分裂期の細胞核に微細な顆粒状の染色を認める。抗Th/To抗体、抗U3RNP抗体はともに核小体が染色されるが、抗Th/To抗体は分裂期クロマチンが染色されないのに対し、抗U3RNP抗体では分裂期クロマチンも染色される。抗セントロメア抗体は分裂期の紡錘体の両極にある中心体が2つのドット状に染色される。間期の細胞でも細胞質にある中心体が1~2個のドット状に染色される。

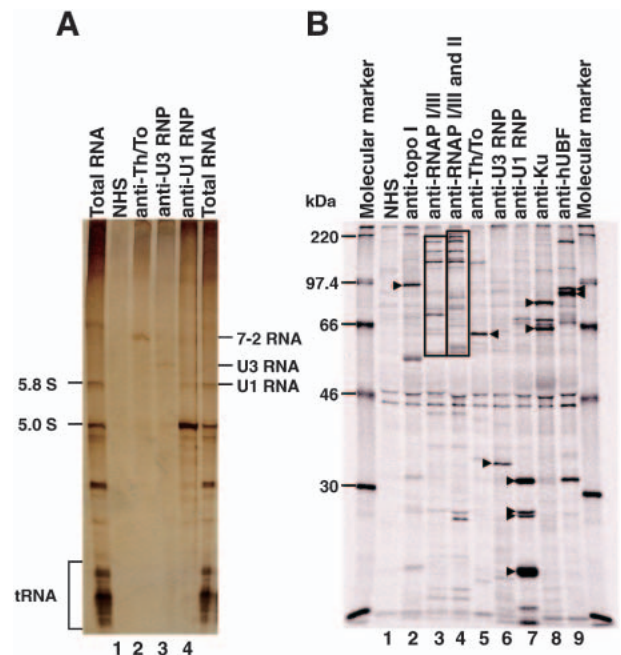


図2 免疫沈降法による自己抗体の検出。A, K562抽出細胞を用いたRNA免疫沈降法。レーン1; 健常人(NHS), レーン2; 抗Th/To抗体, レーン3; 抗U3RNP抗体, レーン4; 抗U1RNP抗体。B, <sup>35</sup>S-メチオニンで標識したK562細胞を用いた蛋白の免疫沈降法。健常人(NHS)(レーン1), 抗トポイソメラーゼI抗体(レーン2), 抗RNAポリメラーゼI/III抗体(レーン3), 抗RNAポリメラーゼI/III/II抗体(レーン4), 抗Th/To抗体(レーン5), 抗U3RNP抗体(レーン6), 抗U1RNP抗体(レーン7), 抗Ku抗体(レーン8), 抗hUBF抗体(レーン9)が沈降する蛋白を矢印あるいは四角で囲った範囲で示す。

表1 全身性強皮症における自己抗体の対応抗原と検出方法

自己抗体	対応抗原	蛍光抗体間接法	検出方法
抗セントロメア抗体	セントロメア関連蛋白 (CENP-A, B, and C)	Discrete-speckled	IIF, ELISA, WB
抗トポイソメラーゼ I 抗体	DNA トポイソメラーゼ I	Ho and N	DID, ELISA, WB, IP
抗 RNA ポリメラーゼ抗体	RNA ポリメラーゼ I, II, III 構成蛋白	Sp and/or N	ELISA, IP
抗 Th/To 抗体	RNase P and RNase MRP の構成蛋白である H1/8-2 と Th/7-2 RNA	N	IP
抗 U3RNP 抗体	フィブリラリンおよび U3RNA 結合蛋白	N	IP
抗 U1RNP 抗体	U1RNA 結合蛋白: RNP-68 kDa, RNP-A (34 kDa), RNP-C (23 kDa)	Sp	DID, ELISA, WB, IP
抗 hUBF (NOR90) 抗体	Human upstream binding factor	N	IP
抗 PM-Scl 抗体	11~16 個からなる核小体蛋白複合体 (20~110 kDa)	N	DID, IP
抗 Ku 抗体	DNA 結合 80 kDa/70 kDa 二量体蛋白	Sp	DID, IP
抗セントリオール抗体	48 kDa heat shock protein	セントリオール型	IIF

IIF: Indirect immunofluorescence staining pattern on HEp-2 cells; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; WB: Western blotting; Ho: homogenous; N: Nucleolar; DID: Double immunodiffusion; IP: Immunoprecipitation; Sp: speckled.

表2 全身性強皮症における自己抗体と主な臨床症状

自己抗体	病型分類	主な皮膚および内臓病変
抗セントロメア抗体	Limited	指尖潰瘍・壊疽, 皮膚石灰沈着, 逆流性食道炎, 肺動脈性肺高血圧症
抗トポイソメラーゼ I 抗体	Diffuse	指尖潰瘍・壊疽, 肺線維症, 心病変, 腎クリーゼ
抗 RNA ポリメラーゼ抗体	Diffuse	腎クリーゼ
抗 Th/To 抗体	Limited	肺線維症, 肺動脈性肺高血圧症
抗 U3RNP 抗体	Diffuse	肺線維症, 肺動脈性肺高血圧症, 心病変, 筋病変, 下部消化管病変
抗 U1RNP 抗体	Limited	肺動脈性肺高血圧症, 関節炎, 重複症候群
抗 hUBF (NOR90) 抗体	Limited	指尖潰瘍?
抗 PM-Scl 抗体	Limited	SSc-myositis 重複症候群
抗 Ku 抗体	Limited	SSc-myositis 重複症候群
抗セントリオール抗体	Limited	指尖潰瘍? 肺動脈性肺高血圧症?

るが, オーストラリアではほぼ 100%が抗セントロメア抗体である. 抗 PM-Scl 抗体は白色人種あるいはアフリカ系米国人の 4%に検出されるが, 日本人では極めて稀である<sup>7~8)</sup>. 一方, 同じ抗体を有していても臨床症状や重症度が異なることがある. 肺動脈性肺高血圧症は抗セントロメア抗体陽性の白色人種あるいはアフリカ系米国人でしばしばみられ予後不良因子の一つであるが, 日本人患者での頻度は高くない<sup>4,7~8)</sup>.

#### IV. SSc 特異的あるいは SSc 関連自己抗体

##### 1. 抗セントロメア抗体

抗セントロメア抗体は 1980 年に Moroi らによって報告された<sup>9)</sup>. IIF では前述のごとく微細斑紋型を示す (図 1A). 対応抗原はセントロメア関連抗原である CENP-A, CENP-B, CENP-C で, このうち 80 kDa の CENP-B が主要な自己抗原である (表 1). 通常, ELISA 法によって測定されるが, IIF で

特徴的な染色像を示すため IIF のみでも同定可能である. 抗体価と疾患活動性は相関しない.

SSc における抗セントロメア抗体の陽性率は全体としては 20~30%であるが, 前述のごとく人種差がある. 白色人種における陽性率は約 30%であるが, アフリカ系米国人では陽性率は低い<sup>10~11)</sup>. 抗セントロメア抗体は健康人や膠原病以外の疾患で陽性になることは稀であるが, 原発性胆汁性肝硬変で陽性になることがある<sup>12)</sup>. また, セントロメア抗体は SLE で検出されることがある. レイノー症状を有する患者が抗セントロメア抗体陽性だった場合, 将来的に limited 型の SSc を発症する可能性が高い<sup>13)</sup>. HLA との関連では, DR1, DR4, DR8, DR11, DQ7 との相関が報告されている<sup>14~15)</sup>.

抗セントロメア抗体と相関する皮膚症状として, 限局型の皮膚硬化, 皮膚潰瘍, 石灰沈着があげられる<sup>16)</sup> (表 2). 末梢循環障害の程度には人種差があり, 指尖陥凹性癬痕あるいは指尖潰瘍は白色人種あ

るいはアフリカ系米国人では42%~61%にみられるが<sup>7,17~18)</sup>, 日本人では11%~17%と報告されている<sup>4,8)</sup>. 関連する内臓病変として, 逆流性食道炎, 肺高血圧症が知られているが, 間質性肺炎の合併は稀である<sup>5,19)</sup>. 抗セントロメア抗体陽性SSc患者の予後は一般的に他の群と比較して良好である<sup>18,19)</sup>.

## 2. 抗トポイソメラーゼI抗体 (抗Topo I抗体)

抗Topo I抗体は70-100 kDaのクロマチン関連分子に対する自己抗体として1979年に初めて報告された<sup>20)</sup>. 1986年になってその対応抗原がトポイソメラーゼIであると同定された<sup>21)</sup> (図2, 表1). 抗Topo I抗体はSSc全体でみると約40%で検出されるが, その頻度は人種差が大きい<sup>8,22)</sup>. 抗Topo I抗体はHLA-DRB1, DQB1, DPB1と相関する<sup>11,15,23)</sup>. このうち, DRB1\*11は全ての人種で相関しており, HLA-DRB1\*1101は白色人種とアフリカ系米国人, HLA-DRB1\*1104は日本人, HLA-DRB1\*1502は白色人種とヒスパニック系人種と相関している. 抗Topo I抗体が健常人や他の膠原病, レイノー病で陽性になることは稀である<sup>22)</sup>. 抗セントロメア抗体と共存することは稀であるが, 約0.5%でみられる<sup>24)</sup>. 抗Topo I抗体はdcSScの約40%で検出されるが, lcSScでも10%に検出される<sup>22,25)</sup>. 抗Topo I抗体の約1/3がlcSScだったとする報告もある<sup>26)</sup>. 抗Topo I抗体と相関する内臓病変として最も重要なものは間質性肺炎であるが, 腎クリーゼのリスクも高い<sup>26)</sup> (表2). 悪性腫瘍との関連は一定の見解を得ていない<sup>27,28)</sup>.

抗Topo I抗体はELISA法によって測定されることが多い. 抗体価と重症度, 病勢は相関しないとされているが, ELISAでの抗体価と皮膚硬化の程度が相関したとする報告, 抗Topo I抗体が経過中に消失し症状が寛解した症例などの報告がある<sup>29~31)</sup>. 抗Topo I抗体は間質性肺炎を高率に合併し, 間質性肺炎に対する有効な治療法がないため, 抗Topo I抗体は予後不良因子と考えられている.

抗Topo I抗体が直接病態形成に関与しているとする報告がある. Henaultらは, アポトーシスに陥った内皮細胞から放出されたTopo Iが線維芽細胞に結合すること, SSc患者の抗Topo I抗体が線維芽細胞に発現しているTopo Iに結合し, 接着分子の発現を上昇させてマクロファージを活性化し線維化を誘導すると報告している<sup>32)</sup>.

## 3. 抗RNAポリメラーゼ抗体 (抗RNAP抗体)

抗RNAP抗体は, ひとつあるいは複数のRNAPサブセット (I, II, III) に対する自己抗体である<sup>33,34)</sup>. 抗RNAP抗体は通常RNAPIとRNAPIIIの両者に対する抗体を同時に有し (抗RNAPI/III抗体), このパターンはSScに特異的である<sup>33,34)</sup> (図2, 表1). 抗RNAP抗体陽性患者の中には, RNAPI/IIIに対する自己抗体に加え, RNAPIIに対する抗体を共存することがある (抗RNAPI/III/II抗体). RNAPIIのみに対する抗体 (抗RNAPII抗体) は稀で, IIFで核小体型を示す. 抗RNAPII抗体はSScに特異的ではなく, SLEや重複症候群で出現する<sup>35)</sup>. HLAとの相関について一致した見解はない<sup>3,36)</sup>. 以前は抗RNAP抗体の検出には免疫沈降法が必要だったが, 現在はRNAPIIIを抗原としたELISA法が開発されている<sup>37)</sup>.

抗RNAP抗体はSScの約20%に検出される<sup>38)</sup>. 抗RNAP抗体はびまん型皮膚硬化, 強皮症腎クリーゼと相関している<sup>22,33,34)</sup> (表2). 一方, 間質性肺炎の合併は少ない. ACE阻害薬が開発される以前は抗RNAP抗体陽性患者の予後はSScの中で最も悪かったが, 現在は最も予後がよい群となっている. これは, 腎クリーゼはACE阻害薬で治療可能であるのに対し, 間質性肺炎は有効な治療はなく, 抗RNAP抗体は間質性肺炎の頻度が低いからである. しかしながら, 腎クリーゼは治療が遅れると永続的な透析導入に至り, 場合によっては死の転機をとることがあることになりはなく, 依然として重篤な合併症である. 毎日の血圧測定を患者に徹底させる患者指導が極めて重要である.

## 4. 抗Th/To抗体 (抗7-2 RNA抗体)

抗Th/To抗体は, 罹病期間の短いSScあるいはレイノー病にみられる自己抗体として報告されたが<sup>39)</sup>, 限局性強皮症でも検出されることが報告されている<sup>40)</sup>. 抗Th/To抗体はIIFで核小体型を示す (図1B). 対応抗原はRNAプロセシング酵素であるRNase PとPNase MRPの構成分子であるH1/8-2とTh/7-2 RNAである<sup>41,42)</sup> (図2, 表1). 信頼できるELISA法あるいは免疫プロット法は開発されておらず, 検出には免疫沈降法が必要である. 抗Th/To抗体はHLA DRB1\*11と相関している<sup>43)</sup>.

抗Th/To抗体はSScの2~5%に検出され, 限局型の皮膚硬化, 間質性肺炎, 肺動脈性肺高血圧症と相関する<sup>38,44)</sup> (表2). 合併する間質性肺炎, 肺動

脈性肺高血圧症は重症であることが少なくなく、抗 Th/To 抗体は予後不良因子とされている。少数ながら腎クリーゼの報告例もある<sup>44,45</sup>。しかし、日本人の抗 Th/To 患者では、逆流性食道炎の頻度は高く間質性肺炎を合併することも多いが、その重症度は欧米の症例に比べ軽症である<sup>4,8</sup> (表 2)。

### 5. 抗 U3RNP 抗体

抗 U3RNP 抗体は SSc 患者血清中に存在する自己抗体として 1985 年に初めて報告された<sup>6</sup>。抗 U3RNP 抗体は IIF で核小体型を示し (図 1C), その対応抗原はフィブリラリンあるいは U3RNA 結合蛋白であることが明らかにされている<sup>46</sup> (図 2, 表 1)。検出には免疫沈降法を有する。抗 U3RNP 抗体と関連する HLA として、DQB1\*0604 が報告されているが<sup>47</sup>、否定する報告もある<sup>36</sup>。

抗 U3RNP 抗体は SSc の 4~10% で検出されるが、アフリカ系米国人では 30% とより高頻度である<sup>4,7,8,46,47</sup>。抗 U3RNP 抗体は SSc に特異性が高いが、SLE でみられたとの報告がある<sup>5,45</sup>。臨床症状には人種差がみられる。白色人種とアフリカ系米国人ではびまん型皮膚硬化と末梢循環障害 (指尖陥凹性癬痕および皮膚潰瘍) に加え、間質性肺炎、肺動脈性肺高血圧症、腎クリーゼのいずれの頻度も高く、抗 U3RNP 抗体陽性例は予後不良である。一方、日本人では欧米の報告に比べ内臓病変はそれほど重症ではないようである<sup>4,7,8,46</sup> (表 2)。Nishimagi らは、発症 2 年以内に重度の消化管病変 (腸壁囊状気腫症あるいは偽性腸閉塞) を生じた日本人患者 14 例中、5 例が抗 U3RNP 抗体だったと報告しており、抗 U3RNP 抗体患者は早期の重度消化管病変に注意が必要である<sup>48</sup>。

### 6. 抗 hUBF 抗体 (抗 NOR90 抗体)

nucleolus-organizing region (NOR) 90 に対する自己抗体は 1987 年に初めて報告された<sup>49</sup>。その後、抗 NOR90 抗体の対応抗原が human upstream-binding factor (hUBF) であることが明らかにされ、現在では抗 hUBF 抗体と呼ばれる<sup>50</sup> (図 2, 表 1)。抗 hUBF 抗体は SSc に特異的ではなく、レイノー病や関節リウマチ、SLE、シェーグレン症候群でも検出される。悪性腫瘍での報告もある<sup>51~53</sup>。抗 hUBF 抗体と HLA-DR1 の関連が報告されている<sup>54</sup>。症例例は少ないが、抗 hUBF 抗体の臨床的特徴として、限局型の皮膚硬化、重篤でない内臓病

変を有し、予後は良好であることが報告されている<sup>52</sup> (表 2)。

### 7. 抗 U11/U12 抗体

Fertig らは 33 例の抗 U11/U12RNP 抗体を報告している<sup>55</sup>。全例レイノー症状を有し、82% で消化管病変を伴っていた。肺動脈性肺高血圧症はみられなかったものの、79% で間質性肺炎を認めた。

### 8. 抗セントリオール抗体

中心体 (セントリオール) は細胞分裂の際にみられる紡錘糸の形成に重要な役割を果たす細胞小器官である。中心体は細胞質に存在するため、厳密には抗核抗体ではなく抗細胞質抗体である。中心体に対する自己抗体 (抗セントリオール抗体) は、1980 年に Brenner らによって初めて報告された<sup>56</sup>。その後、抗セントリオール抗体は SSc あるいはその早期病変に特異的に検出されることが報告されたが、その臨床像は十分に解明されていない。最近われわれは抗セントリオール抗体陽性の 5 例について検討し、全例が SSc でそのうち 4 例が限局型の皮膚硬化を示したこと、全例で難治性の指尖潰瘍を有していたこと、5 例中 4 例で肺動脈性肺高血圧症を有していたことを見出した<sup>57</sup> (表 2)。

## V. SSc-myositis 重複症候群でみられる自己抗体

### 1. 抗 U1RNP 抗体

抗 U1RNP 抗体は、nuclear RNA を mRNA にスプライスする因子である U1 small nuclear RNP に対する自己抗体である (図 2, 表 1)。抗 U1RNP は膠原病全般に検出されるが、混合性結合組織病、SLE、SSc と SLE の重複症候群で高率に検出される。SSc の約 6% (2~14%) に検出されたとの報告もある<sup>4,7,8,22</sup>。抗 U1RNP 抗体陽性例はソーセイジ様的手指腫脹、限局型の皮膚硬化、レイノー現象、関節炎、逆流性食道炎を高頻度に有する。臓器合併症として、肺動脈性肺高血圧症の頻度が高く、予後を規定する合併症のため早期発見、早期治療が重要である (表 2)。肺高血圧症を有しない症例では、皮膚病変に対するステロイドの反応性は良好で、間質性肺炎や腎クリーゼを合併する頻度も低いことから、全体としては予後良好である<sup>7,58</sup>。

### 2. 抗 PM-Scl 抗体

抗 PM-Scl 抗体は、多発性筋炎と SSc の重複症候

群に検出された自己抗体として 1977 年に報告された<sup>59)</sup>。抗 PM-Scl 抗体の対応抗原は、11-16 個からなる核小体蛋白複合体であるが、そのうち 75 kDa と 100 kDa 蛋白が主要な抗原である<sup>60)</sup> (図 2, 表 1)。抗 PM-Scl 抗体は HLA DQA1\*0501 と HLA DRB1\*0301 と強い相関を示す<sup>15)</sup>。SSc と他の膠原病との重複症候群の 25% に検出され、SSc のみの症例では 2% に検出されたとの報告がある<sup>22,38,61)</sup>。陽性頻度は人種によって大きな差があり、HLA DRB1\*0301 が 1% 以下の日本人では極めて稀である<sup>4,8)</sup>。抗 PM-Scl の特徴として、限局型の皮膚硬化、重篤な内臓合併症の頻度が低いこと、少量から中等量のステロイドに反応し予後は良好であることが挙げられる<sup>62)</sup> (表 2)。

### 3. 抗 Ku 抗体

抗 Ku 抗体は Mimori らにより多発性筋炎と SSc の重複症候群で検出された自己抗体として 1994 年に初めて報告された。その対応抗原は 70 kDa と 80 kDa 蛋白のヘテロ二量体で、DNA 依存性プロテインキナーゼ調整因子である<sup>63)</sup> (図 2, 表 1)。Hirakata らは、日本人の抗 Ku 抗体患者は全例が HLA DPB1\*0501 を有していたこと報告している<sup>64)</sup>。抗 Ku 抗体は当初は SSc に比較的特異的と考えられていたが、SLE や重複症候群での報告も多い<sup>65,66)</sup>。特に、欧米では重複症候群よりも SLE での出現頻度が高い。Franceschini らは 14 例の抗 Ku 抗体のうち半数の 7 例が重複症候群で (SSc/PM が 5 例, SLE/SSc/PM が 1 例, SLE/PM が 1 例)、6 例で SSc がみられたと報告している<sup>66)</sup>。また、Rozman らも抗 Ku 抗体と筋炎との相関を報告している<sup>67)</sup>。

### おわりに

これまで述べてきた通り、SSc では複数の疾患特異的あるいは疾患関連自己抗体が検出され、それぞれが特徴的な臨床症状を有しているため、SSc の診断、治療には自己抗体を同定することが重要である。自己抗体の検出には ELISA 法が簡便であるが、現在本邦で保険収載されているのは抗 TopoI 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNAP 抗体、抗 U1RNP 抗体の 4 種類のみである。それ以外の自己抗体の検出には免疫沈降法が必要であるが、煩雑な手技を有することから実施できる施設に限られる。ELISA 法などを含め、簡便な検査方法が早期に開発されることが望まれる。

### 文 献

- 1) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. : Scleroderma (systemic sclerosis) : classification, subsets, and pathogenesis. *J. Rheumatol* **15** : 202-205, 1998.
- 2) Tan EM. Antinuclear antibodies : diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv. Immunol* **44** : 93-151, 1989.
- 3) Fanning GC, Welsh KI, Bunn C, et al. : HLA associations in three mutually exclusive autoantibody subgroups in UK systemic sclerosis patients. *Br J Rheumatol* **37** : 201-207, 1998.
- 4) Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. : The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* **158** : 487-495, 2008.
- 5) Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* **5** : 80-93, 2003.
- 6) Lischwe MA, Ochs RL, Reddy R, et al. : Purification and partial characterization of a nucleolar scleroderma antigen (Mr = 34,000 ; pI, 8.5) rich in NG, NG-dimethylarginine. *J Biol Chem* **260** : 14304-14310, 1985.
- 7) Steen VD. : Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* **35** : 35-42, 2005.
- 8) Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. : Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **37** : 75-83, 1994.
- 9) Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al. : Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci U S A* **77** : 1627-1631, 1980.
- 10) McNeilage LJ, Youngchaiyud U, Whittingham S. : Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum* **32** : 54-60, 1989.
- 11) Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. : Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups : a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* **30** : 332-346, 2001.
- 12) Makinen D, Fritzler M, Davis P et al. : Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum* **26** : 914-917, 1983.
- 13) Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, et al. : Development of connective tissue disease in



- patients presenting with Raynaud's phenomenon : a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* **47** : 634-641, 1988.
- 14) McHugh NJ, Whyte J, Artlett C, et al. : Anti-centromere antibodies (ACA) in systemic sclerosis patients and their relatives : a serological and HLA study. *Clin Exp Immunol* **96** : 267-274, 1994.
  - 15) Genth E, Mierau R, Genetzky P, et al. : Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* **33** : 657-665, 1990.
  - 16) Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, et al. : Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* **23** : 617-625, 1980.
  - 17) Mitri GM, Lucas M, Fertig N, et al. : A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* **48** : 203-209, 2003.
  - 18) Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. : Systemic sclerosis : demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* ; **81** : 139-153, 2002.
  - 19) Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, et al. : The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* **42** : 534-540, 2003.
  - 20) Douvas AS, Achten M, Tan EM. Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. *J Biol Chem* **254** : 10514-10522, 1979.
  - 21) Shero JH, Bordwell B, Rothfield NF, et al. : High titers of autoantibodies to topoisomerase I (Scl-70) in sera from scleroderma patients. *Science* **231** : 737-740, 1986.
  - 22) Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests : anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* **49** : 399-412, 2003.
  - 23) Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. : The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* **92** : 1296-1301, 1993.
  - 24) Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, et al. : Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* **61** : 121-127, 2002.
  - 25) Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis : anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am J Med* **103** : 242-248, 1997.
  - 26) Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. : Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis : a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* **66** : 754-763, 2007.
  - 27) Rothfield N, Kurtzman S, Vazques-Abad D, et al. : Association of anti-topoisomerase I with cancer. *Arthritis Rheum* **35** : 724, 1992.
  - 28) Derk CT, Sakkas LI, Rasheed M, et al. : Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer : a case-control study. *J Rheumatol* **30** : 1994-1996, 2003.
  - 29) Henry PA, Atamas SP, Yurovsky VV, et al. : Diversity and plasticity of the anti-DNA topoisomerase I autoantibody response in scleroderma. *Arthritis Rheum* **43** : 2733-2742, 2000.
  - 30) Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, et al. : Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology* **40** : 1135-1140, 2001.
  - 31) Hamaguchi Y, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. : Re-emergence of anti-topoisomerase I antibody with exacerbated development of skin sclerosis in a patient with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*, **62** : 142-144, 2010.
  - 32) Henault J, Robitaille G, Senecal JL, et al. : DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* **54** : 963-973, 2006.
  - 33) Okano Y, Steen VD, Medsger TA, Jr. : Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* **119** : 1005-1013, 1993.
  - 34) Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, et al. : Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J. Clin. Invest.* **91** : 1399-1404, 1993.
  - 35) Satoh M, Ajmani AK, Ogasawara T, et al. : Autoantibodies to RNA polymerase II are common in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome. Specific recognition of the phos-

- phorylated (HIO) form by a subset of human sera. *J Clin Invest* **94** : 1981–1989, 1994.
- 36) Falkner D, Wilson J, Fertig N, et al. : Studies of HLA-DR and DQ alleles in systemic sclerosis patients with autoantibodies to RNA polymerases and U3-RNP (fibrillarin). *J Rheumatol* **27** : 1196–1202, 2000.
- 37) Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, et al. : Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody : analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **52** : 2425–2432, 2005.
- 38) Cepeda EJ, Reveille JD. : Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes : clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* **16** : 723–732, 2004.
- 39) Okano Y, Medsger TA, Jr. : Autoantibody to Th ribonucleoprotein (nucleolar 7–2 RNA protein particle) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **33** : 1822–1828, 1990.
- 40) Yamane K, Ihn H, Kubo M, et al. : Antibodies to Th/To ribonucleoprotein in patients with localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* **40** : 683–686, 2001.
- 41) Hashimoto C, Steitz JA. : Sequential association of nucleolar 7–2 RNA with two different autoantigens. *J Biol Chem* **258** : 1379–1382, 1983.
- 42) Reddy R, Tan EM, Henning D, et al. : Detection of a nucleolar 7–2 ribonucleoprotein and a cytoplasmic 8–2 ribonucleoprotein with autoantibodies from patients with scleroderma. *J Biol Chem* **258** : 1383–1386, 1983.
- 43) Falkner D, Wilson J, Medsger TA, Jr., et al. : HLA and clinical associations in systemic sclerosis patients with anti-Th/To antibodies. *Arthritis Rheum* **41** : 74–80, 1998.
- 44) Van Eenennaam H, Vogelzangs JH, Bisschops L, et al. : Autoantibodies against small nucleolar ribonucleoprotein complexes and their clinical associations. *Clin Exp Immunol* **130** : 532–540, 2002.
- 45) Gunduz OH, Fertig N, Lucas M, et al. : Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension : a report of eleven cases. *Arthritis Rheum* **44** : 1663–1666, 2001.
- 46) Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, et al. : Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* **40** : 1157–1162, 2001.
- 47) Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, et al. : Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma). An immunogenetic, serologic, and clinical analysis. *Arthritis Rheum* **39** : 1151–1160, 1996.
- 48) Nishimagi E, Tochimoto A, Kawaguchi Y, et al. : Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement. *J Rheumatol* **34** : 2050–2055, 2007.
- 49) Rodriguez-Sanchez JL, Gelpi C, Juarez C, et al. : Anti-NOR 90. A new autoantibody in scleroderma that recognizes a 90-kDa component of the nucleolus-organizing region of chromatin. *J Immunol* **139** : 2579–2584, 1987.
- 50) Chan EK, Imai H, Hamel JC, et al. : Human autoantibody to RNA polymerase I transcription factor hUBF. Molecular identity of nucleolus organizer region autoantigen NOR-90 and ribosomal RNA transcription upstream binding factor. *J Exp Med* **174** : 1239–1244, 1991.
- 51) Imai H, Ochs RL, Kiyosawa K, et al. : Nucleolar antigens and autoantibodies in hepatocellular carcinoma and other malignancies. *Am J Pathol* **140** : 859–870, 1992.
- 52) Dagher JH, Scheer U, Voit R, et al. : Autoantibodies to NOR 90/hUBF : longterm clinical and serological followup in a patient with limited systemic sclerosis suggests an antigen driven immune response. *J Rheumatol* **29** : 1543–1547, 2002.
- 53) Fujii T, Mimori T, Akizuki M. : Detection of autoantibodies to nucleolar transcription factor NOR 90/hUBF in sera of patients with rheumatic diseases, by recombinant autoantigen-based assays. *Arthritis Rheum* **39** : 1313–1318, 1996.
- 54) Dick T, Mierau R, Sternfeld R, et al. : Clinical relevance and HLA association of autoantibodies against the nucleolus organizer region (NOR-90). *J Rheumatol* **22** : 67–72, 1995.
- 55) Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, et al. : Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis : a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* **61** : 958–965, 2009.
- 56) Brenner S, Pepper DA, Turner DS, et al. : Autoantibodies in human serum selectively bind to the centriole region in cultured cells. *J Cell Biol* **87** : MI240, 1980.
- 57) Hamaguchi Y, Matsushita T, Hasegawa M, et al. : High incidence of pulmonary arterial



- hypertension in systemic sclerosis patients with anti-centriole autoantibodies. (in revision).
- 58) Lundberg I, Hedfors E. : Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol* **18** : 1511–1519, 1991.
- 59) Ricken D. : Progressive scleroderma and dermatomyositis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* **83** : 751–756, 1977.
- 60) Brouwer R, Vree Egberts WT, Hengstman GJ, et al. : Autoantibodies directed to novel components of the PM/Scl complex, the human exosome. *Arthritis Res* **4** : 134–138, 2002.
- 61) Reichlin M, Maddison PJ, Targoff I, et al. : Antibodies to a nuclear/nucleolar antigen in patients with polymyositis overlap syndromes. *J Clin Immunol* **4** : 40–44, 1984.
- 62) Marguerie C, Bunn CC, Copier J, et al. : The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. *Medicine (Baltimore)* **71** : 327–336, 1992.
- 63) Gottlieb TM, Jackson SP. : The DNA-dependent protein kinase : requirement for DNA ends and association with Ku antigen. *Cell* **72** : 131–142, 1993.
- 64) Hirakata M, Suwa A, Kuwana M, et al. : Association between autoantibodies to the Ku protein and DPB1\*. *Arthritis Rheum* **52** : 668–669, 2005.
- 65) Takeda Y, Dynan WS. : Autoantibodies against DNA double-strand break repair proteins. *Front Biosci* **6** : D1412–D1422, 2001.
- 66) Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, et al. : Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases : clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol* **29** : 1393–1397, 2002.
- 67) Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, et al. : Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis : a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis* **67** : 1282–1286, 2008.