

氏 名（本籍）	はやし 林	たい 太	ち 智（茨城県）
学位の種類	博 士（医 学）		
学位記番号	博 甲 第 4058 号		
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Clinical characteristics of anti-glucose-6-phosphate isomerase antibody-positive Japanese patients with rheumatoid arthritis （日本人関節リウマチ患者における抗グルコース 6 燐酸イソメラーゼ抗体の臨床的特徴）		
主 査	筑波大学教授	医学博士	山 田 信 博
副 査	筑波大学教授	博士（医学）	瀧 谷 彰
副 査	筑波大学助教授	博士（医学）	川 内 康 弘
副 査	筑波大学助教授	医学博士	永 瀬 宗 重

論 文 の 内 容 の 要 旨

目 的：

抗グルコース -6- 燐酸イソメラーゼ（GPI）抗体は，マウスにおいてその関節炎原性が証明され，ヒトにおいては関節リウマチ（RA）を含む数種の関節炎患者で検出される。RA において本抗体は，病原性が疑われる数少ない抗体の一つであるが，陽性率の報告は現時点で 5-64% と様々であり，臨床所見との関連も多くは不明である。そこで，本研究は抗 GPI 抗体の陽性率を検討し，RA における抗 GPI 抗体陽性者の臨床的特徴を比較検討することを目的とした。

対象と方法：

対象

RA 患者 137 名，全身性エリテマトーデス（SLE）患者 131 名，健常者（HC）139 名を対象として，末梢血から血清を分離した。各疾患はアメリカリウマチ学会の分類基準を満たすことで診断した。

Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

合成ヒト GPI（huGPI），及び，天然ウサギ GPI（raGPI）を用いた ELISA を施行した。陰性コントロール（NC）として huGPI のタグ蛋白（GST）と blank を用いた。抗原をプレートに添加し，4℃，12 時間反応後，37℃，30 分のブロッキングを行った。50 倍希釈した血清サンプルを添加し，4℃，12 時間反応後，AP 標識した二次抗体を室温で 1 時間反応させた。反応液を加えて 1 時間後（室温，遮光）の蛍光を OD 405nm で測定した。測定は同一検体につき 3 ウェルずつ行った。測定値は NC の OD 値を差し引いた値として算出した。

統計解析

対象間の比較に関して，抗 GPI 抗体陽性率，性別，病期，抗核抗体は χ^2 検定により，年齢，罹病期間，

血液学的検査は Mann-Whitney's U test により解析した。P 値は 0.05 未満を有意差ありとした。

結 果：

ELISA

二つの ELISA 系でともに陽性のものを抗 GPI 抗体陽性とした。cut-off 値は健常者の平均 +SD 値 (huGPI 0.98, raGPI 0.63) を用いた。陽性率は RA で 12% (16/137), SLE で 8% (10/131), HC で 4% (6/139) であった。RA-SLE 間に有意差はなく, RA-HC 間に有意差があった ($p=0.0418$)。

抗 GPI 抗体陽性 RA と陰性 RA の臨床的特徴の比較

抗 GPI 抗体陽性, 及び, 陰性 RA 患者を比較して, 年齢, 罹病期間, 男女比, Steinbrocker の X 線病期分類はいずれも有意差はなかった。

抗 GPI 抗体陽性 RA と陰性 RA の血液データの比較

抗 GPI 抗体陽性, 及び, 陰性 RA 患者を比較すると, CRP 値は 2.56 (0.11-10.30) v.s. 1.47 (0.02-8.71) mg/dl ($p=0.049$), 総 IgG 値は 1819 (763-3308) v.s. 1440 (576-2095) mg/dl ($p=0.0003$) と共に抗体陽性者で有意に高値であり, 抗核抗体陽性率も 50% (8 人) v.s. 9% (7 人) と抗体陽性者で有意に高かった ($p=0.002$)。リウマトイド因子 (RF) 値と全罹病期間における RF 陽性率には有意差はなかった。時系列では抗 GPI 抗体値は CRP 値と良く相関し, RF 値との相関は乏しかった。

考 察：

本研究は特異性を重視し, 二つの ELISA から判断する方法を用いた。抗 GPI 抗体の陽性率はこの方法では 12% と高くはなく, 測定方法の改善が必要であるが, 臨床所見における特徴を検討する上で, 明らかな抗 GPI 抗体陽性者を選び分けられたことに意義があった。huGPI と raGPI を用いた ELISA 間で陽性者の分布が異なることは, それぞれ独自の交差反応のためと考えられる。後者の交差反応にウサギのクレアチン・キナーゼの報告がある。次に, 抗 GPI 抗体陽性者は CRP 値が高値であり, 本抗体価が CRP 値と良く相関して増減したことは, 本抗体がヒトにおいても RA の発症や増悪に関与している可能性を示唆し, 治療経過観察や治療応用への発展を期待させる。本抗体と関節破壊の程度との相関が得られなかったことに関しては, 罹病期間など種々の影響を及ぼす要因があると考えられ, prospective な研究デザインを検討する必要がある。また, 抗 GPI 抗体陽性者は SLE においても関節炎を有する症例が多く, 同疾患においても本抗体が関節炎の発症に関与している可能性があるが, 一方で, 抗核抗体陽性率, 総 IgG 値も高いため, polyclonal activation の要素を検討する必要がある。

結 論：

抗 GPI 抗体が高度の関節炎患者に多く検出でき, 関節炎の活動性に併せて増減する傾向があることを示した。現時点で, 関節炎における抗 GPI 抗体の役割は明らかではないが, 本研究の結果から, マウスと同様に, 直接的に関節炎の発症に関与する可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は, 関節リウマチにおいて, 抗 GPI 抗体と CRP 値などの血液データとの相関をはじめて明らかにしたものであり, 示唆に富む。関節炎原性を予想される本抗体が, 関節リウマチにおいて, 活動性の高い症

例で多く検出され、一方で、陽性率が高くないことは、本抗体で関節リウマチをサブグループ分けできる可能性を秘めており、非常に興味深いものとする。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。