

氏名	うえ　　すぎ　　ひろ　　こ 上　　杵　　裕　　子
学位(専攻分野)	博　　士　(医　　学)
学位記番号	医　　博　　第　2261　号
学位授与の日付	平　成　12　年　5　月　23　日
学位授与の要件	学　位　規　則　第　4　条　第　1　項　該　当
研究科・専攻	医　学　研　究　科　分　子　医　学　系　専　攻
学位論文題目	Prevalence and characterization of novel P-ANCA, antibodies to the high mobility group non-histone chromosomal proteins HMG1 and HMG2, in systemic rheumatic diseases. (新たな P-ANCA である, 高易動群非ヒストン核蛋白 HMG1 および HMG2 に対する抗体の, 全身性リウマチ性疾患における検出頻度と特徴)
論文調査委員	(主　査) 教　授　湊　　長　博　　教　授　坂　口　志　文　　教　授　中　尾　一　和

### 論　文　内　容　の　要　旨

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は, 好中球および単球の細胞質成分に対する抗体であり, P-ANCA と C-ANCA に分類され, 血管炎症候群 (顕微鏡的多発動脈炎, ウェーゲナー肉芽腫) や炎症性腸疾患, 自己免疫性肝疾患の診断や病勢判断に臨床応用されている。我々は, P-ANCA の対応抗原の一つとして, high mobility group proteins HMG1/HMG2 を同定し解析してきた。HMG1/HMG2 は, 高等真核細胞に存在する非ヒストン核タンパク質で, 転写促進・細胞増殖に関与するとともに, HMG1 は, 細胞膜に存在したり, 細胞外へ分泌される局面が知られている。

本研究は, 全身性リウマチ性疾患における P-ANCA の意義を解析する目的として, 患者血清中の抗 HMG1 及び HMG2 抗体の検出頻度と本抗体を有する患者の臨床的特徴を研究した。

全身性リウマチ性疾患患者として, 京都大学第 2 内科で診断・加療された患者を対象とし, RA40例, SLE38例, シェーグレン症候群 (SS) 9 例, 強皮症 (SSc) 22例, 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 11例, ベーチェット病28例, 結節性多発動脈炎/顕微鏡的多発血管炎13例を用いた。これらの患者血清中の抗 HMG1/HMG2 抗体を ELISA 及び western blotting を用いて測定した。これらの抗体と, 間接蛍光抗体法で測定した P-ANCA との関連, また, SLE 及び RA における本抗体と臨床像との関連を分析した。

抗 HMG1/HMG2 抗体は, RA の48%, SLE の45%, シェーグレン症候群 (SS) の44%, 強皮症 (SSc) の41%に検出された。これらの疾患においては, 抗 HMG1 抗体は抗 HMG2 抗体よりも高頻度に検出された。RA 患者血清において, 抗 HMG1/HMG2 抗体は P-ANCA 陽性患者において有意に高頻度に検出された ( $p < 0.0001$ )。抗 HMG1/HMG2 抗体は, RA においては血沈, C-reactive protein, リウマチ因子, 関節スコア, 握力, SLE においては CH50, C3, C4, IgG といった疾患活動性の指標と相関した。

以上の結果, 抗 HMG1/HMG2 抗体は, 全身性リウマチ性疾患, 特に RA, SLE, SS, SSc に共通して検出された。HMG1 及び HMG2 は RA における P-ANCA の重要な対応抗原であると考えられた。これらの抗体は RA や SLE の病態を反映する活動性マーカーとして機能することが推定された。本研究は, 全身性リウマチ性疾患における P-ANCA の対応抗原としての HMG1/HMG2 の意義と抗 HMG1/HMG2 抗体のこれらの疾患における臨床的意義を示唆した初めての論文である。

### 論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は, 好中球および単球の細胞質成分に対する抗体であり, P-ANCA と C-ANCA に分類され, 血管炎症候群 (顕微鏡的多発動脈炎, ウェーゲナー肉芽腫) や炎症性腸疾患, 自己免疫性肝疾患の診断や病勢判断に臨床応用されている。我々は, P-ANCA の対応抗原の一つとして, high mobility group proteins HMG1/HMG2 を同定

し解析してきた。HMG1/HMG2は、高等真核細胞に存在する非ヒストン核タンパク質で、転写促進・細胞増殖に関与するとともに、HMG1は、細胞膜に存在したり、細胞外へ分泌されることが知られている。

本研究は、全身性リウマチ性疾患におけるP-ANCAの意義を解析する目的として、患者血清中の抗HMG1及びHMG2抗体の検出頻度と本抗体を有する患者の臨床的特徴を研究した。

全身性リウマチ性疾患患者として、京都大学第2内科で診断・加療された患者を対象とし、RA40例、SLE38例、シェーグレン症候群(SS)9例、強皮症(SSc)22例、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)11例、ベーチェット病28例、結節性多発動脈炎/顕微鏡的多発血管炎13例を用いた。これらの患者血清中の抗HMG1/HMG2抗体をELISA及びwestern blottingを用いて測定した。これらの抗体と、間接蛍光抗体法で測定したP-ANCAとの関連、また、SLE及びRAにおける本抗体と臨床像との関連を分析した。

抗HMG1/HMG2抗体は、RAの48%、SLEの45%、シェーグレン症候群(SS)の44%、強皮症(SSc)の41%に検出された。これらの疾患においては、抗HMG1抗体は抗HMG2抗体よりも高頻度に検出された。RA患者血清において、抗HMG1/HMG2抗体はP-ANCA陽性患者において有意に高頻度に検出された( $p < 0.0001$ )。抗HMG1/HMG2抗体は、RAにおいては血沈、C-reactive protein、リウマチ因子、関節スコア、握力、SLEにおいてはCH50、C3、C4、IgGといった疾患活動性の指標と相関した。

以上の結果、抗HMG1/HMG2抗体は、全身性リウマチ性疾患、特にRA、SLE、SS、SScに共通して検出された。HMG1及びHMG2はRAにおけるP-ANCAの重要な対応抗原であると考えられた。これらの抗体はRAやSLEの病態を反映する活動性マーカーとして機能することが推定された。

以上の研究は、全身性リウマチ性疾患におけるP-ANCAの対応抗原としてのHMG1/HMG2の意義と抗HMG1/HMG2抗体のこれらの疾患における臨床的意義の解明に貢献した初めての論文である。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年3月13日実施の論文内容とこれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。