

油症認定患者血清中抗SS-A抗体，抗SS-B抗体の検討

穂山，雄一郎

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

小川，文秀

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻病態解析・制御学講座皮膚病態学分野

清水，和宏

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻病態解析・制御学講座皮膚病態学分野

佐藤，伸一

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻病態解析・制御学講座皮膚病態学分野

<https://doi.org/10.15017/14904>

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (5), pp.124-126, 2009-05-25. 福岡医学会

バージョン：

権利関係：

油症認定患者血清中抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体 の 検 討

¹⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
病態解析・制御学講座 皮膚病態学分野

²⁾九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

穂山 雄一郎¹⁾²⁾, 小川 文秀¹⁾, 清水 和宏¹⁾, 佐藤 伸一¹⁾

Estimation of Anti-SS-A Ab and Anti-SS-B Ab in the Serum of Yusho Victims

Yuichiro AKIYAMA¹⁾²⁾, Fumihide OGAWA¹⁾, Kazuhiro SHIMIZU¹⁾ and Shinichi SATO¹⁾

¹⁾Department of Dermatology, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1,
Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan

²⁾Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin,
Kyushu University Hospital, Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.

Abstract Polychlorinated biphenyls (PCB) causes the release of superoxide during the metabolic process. Therefore, Yusho victims are thought to be exposed to oxidative stress caused by PCB, because high concentrations of PCB are still detected in the serum of Yusho victims. Furthermore, oxidative stress contributes to the generation of autoantibodies because of oxidative modification. In order to estimate the autoantibody in Yusho victims, we measured serum levels of anti-SS-A antibody (Ab) and anti-SS-B Ab both in certified Yusho victims and age-matched controls. The mean values of anti-SS-A Ab were 4.0 ± 17.1 (Index) in certified Yusho victims and 0.7 ± 0.5 (Index) in controls. And the mean values of anti-SS-B Ab were 7.4 ± 4.6 (Index) in certified Yusho victims and 5.6 ± 1.7 (Index) in controls. Although the occurrence rates of anti-SS-A Ab and anti-SS-B Ab were high in Yusho victims, there were no significant difference between Yusho victims and controls.

はじめに

1968年のカネミ油症事件発生後40年以上経過し、初期に認められた激しい症状は消退傾向にあるが、今でも掻痒様の皮膚症状、咳や痰などの呼吸器症状、しびれや頭重などの神経症状、全身倦怠感などの全身症状など多彩な症状で悩まされている。油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB), Polychlorinated quarterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含む dioxin 類の混在している事がわかっている。PCBはその代謝過程において superoxide を産生する事が報告されており¹⁾、PCB高値を示す油症患者は酸化ストレスを長期間受け続けていることになる。実際我々は

油症患者尿中に脂質酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane が有意に高いこと²⁾、また酸化ストレスに対する防御能を知る目安となる Total Antioxidant Power 値が油症患者血清において有意に上昇していることを報告している³⁾。すなわち油症は慢性酸化ストレス状態であると考えられる。酸化ストレスは自己抗原を酸化修飾し免疫寛容 (トレランス) が導入されていない抗原エピトープを自己抗原上に露出させる事によって自己免疫反応を誘導する事が知られている。今回我々は、アポトーシスにより発現される自己抗原として頻度が高いと報告されている Sjögren's syndrome (SS)-A, SS-B を選択し、それに対する自己抗体である抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体の発現頻度を油症患者血清にて検討した。

研究方法

1. 抗 SS-A 抗体価測定

- ①対象：2006 年 7 月の長崎，玉之浦地区油症検診受診者のうち同意を得られた 57 名を対象とした。検診時に採血を行い，血清を分離後凍結保存した。年齢を合致させた健常人 20 名を対照とした。
- ②血清中抗 SS-A 抗体測定：測定は MBL 社の MESACUP-2 テスト SS-A (ELISA kit) を使用し測定した。

2. 抗 SS-B 抗体価測定

- ①対象：2007 年 7 月の長崎，玉之浦地区油症検診受診者のうち同意を得られた 56 名を対象とした。検診時に採血を行い，血清を分離後凍結保存した。年齢を合致させた健常人 21 名を対照とした。
- ②血清中抗 SS-B 抗体測定：測定は MBL 社の MESACUP-2 テスト SS-B (ELISA kit) を使用し測定した。

3. 統計的処理

それぞれの計測値をもって Mann-Whitney's U test にて検討した。

研究結果

1. 抗 SS-A 抗体価測定結果

平均年齢は油症患者 70.3 ± 9.7 歳，健常人 67.0 ± 11.6 歳で有意差を認めなかった。油症患者血中抗 SS-A 抗体値は 4.0 ± 17.1 (Index)，健常人では 0.7 ± 0.5 (Index) で有意差は認めなかった。また，抗 SS-A 抗体陽性度をもとにした分割表分析においても有意差を認めることは出来なかった。(図 1，表 1)

2. 抗 SS-B 抗体価測定結果

平均年齢は油症患者 70.7 ± 10.4 歳，健常人 69.3 ± 10.6 歳で有意差を認めなかった。油症患者血中抗 SS-B 抗体値は 7.4 ± 4.6 (Index)，健常人では 5.6 ± 1.7 (Index) で有意差は認めなかった。また，抗 SS-B 抗体陽性度をもとにした分割表分析においても有意差を認めることは出来なかった。(図 2，表 2)

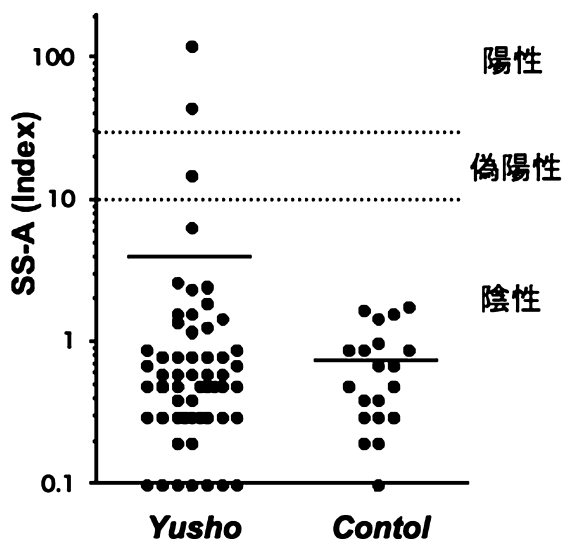


図 1 油症患者血清中の抗 SS-A

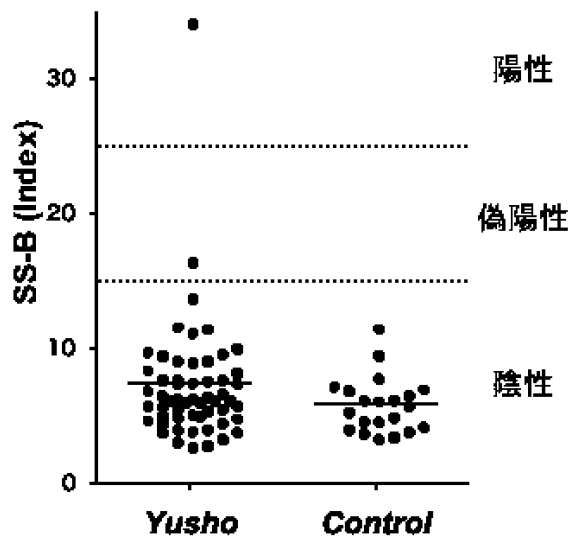


図 2 油症患者血清中の抗 SS-B

表 1 抗 SS-A 抗体陽性率における比較

	判定			合計
	陰性	偽陽性	陽性	
油症患者	54	1	2	57
健常人	20	0	0	20
合計	74	1	2	77

表 2 抗 SS-B 抗体陽性率における比較

	判定			合計
	陰性	偽陽性	陽性	
油症患者	54	1	1	56
健常人	21	0	0	21
合計	75	1	1	77

考 察

抗 SS-A 抗体の対応抗原である SS-A は細胞質に局在する 60kDa の蛋白と hY1-5 とよばれる低分子 RNA が結合した複合体である。臨床的にはその名前の如く抗 SS-A 抗体はシェーグレン症候群や全身性エリテマトーデスに高頻度に見つかり強皮症や皮膚筋炎にも認められる⁴⁾。一方、抗 SS-B 抗体は 5SrRNA やウイルス由来 RNA が結合した RNA-蛋白複合体と結合し、対応する SS-B 抗原蛋白は 50kDa とされている。臨床的にはその名前の如く抗 SS-B 抗体はシェーグレン症候群に特異性が高く、全身性エリテマトーデスにも認められる事が多い⁴⁾。今回我々は油症が慢性酸化ストレスである事より、長期に酸化修飾を受けて自己免疫反応が誘導されているのではないかとの仮説をたて、対象とする自己抗原として SS-A, SS-B を選択し抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体の出現頻度を油症患者血清にて検討した。しかしながら油症患者において抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体ともに出現頻度は高いものの健常人との間に有意差を認めることはできなかった。我々は代謝過程で superoxide の発生が報告されている PCB の血中濃度が高い油症患者において、慢性酸化ストレス状態であることを油症患者尿中 8-Isoprostane の高値により確認している²⁾。即ち油症において高 PCB 血症が持続する限り酸化修飾は今後も継続していくと考えられ、自己抗体

が出現する確率はあがっていくものと推察される。また抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体は疾患特異性が高いため、油症患者においてシェーグレン症候群や全身性エリテマトーデス等、自己免疫疾患の発生する可能性も念頭に置かねばならず今後油症患者において嚴重なるフォローアップが重要と考えられる。

参 考 文 献

- 1) Oakley GG, Devanaboyina U, Robertson LW and Gupta RC : Oxidative DNA damage induced by activation of polychlorinated biphenyls (PCBs) : implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chem Res Toxicol* 9 : 1285-1292, 1996.
- 2) Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Bae S and Sato S : Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl Toxicol* 27 : 195-197, 2007.
- 3) Shimizu K, Ogawa F and Sato S : [Estimation of total antioxidant power in the serum of Yusho victims]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 98 : 141-142, 2007.
- 4) Akizuki M and Okano T : [Clinical significance of anti-SSA/Ro antibodies and anti-SSB/La antibodies assay]. *Nippon Rinsho* 48 Suppl : 501-504, 1990.

(Received for publication March 12, 2009)