

末梢血液中の抗レンズクリスタリン抗体

その2. ぶどう膜炎(図4, 表2)

砂川 光子^{1,4}・吉田 晴子^{2,4} (三菱京都病院眼科¹, 塚口病院眼科²)
新井 一樹⁴・沖波 聡^{3,4} (天理病院眼科³, 京都大学眼科⁴)Anti-lens Crystallin Antibodies in Human Sera
2. UveitisMitsuko Sunakawa^{1,4}, Haruko Yoshida^{2,4}, Ikki Arai⁴
and Satoshi Okinami^{3,4}*Department of Ophthalmology, Mitsubishi-Kyoto Hospital¹**Department of Ophthalmology, Tsukaguchi Hospital²**Department of Ophthalmology, Tenri Hospital³**Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyoto University⁴*

要 約

京都大学医学部附属病院眼科ぶどう膜炎外来に通院中の、ぶどう膜炎患者57名および、対照として、アレルギー疾患、眼科疾患のないと思われる内科受診者80名の、血清中の抗水晶体蛋白、抗 α クリスタリン、抗 β クリスタリン、抗 γ クリスタリン抗体の出現について、比較検討した。対照群では、加齢とともに、各抗体とも、出現頻度は増加していた。しかし、ぶどう膜炎患者群では、その傾向は認められず、逆に、高齢者では、各抗体とも、出現頻度は減少していた。特に、抗 γ クリスタリン抗体は、各年代とも対照群と比べ、ぶどう膜炎患者群の方が、出現頻度は低かった。ぶどう膜炎の種類を問わず、各抗体の中で、出現頻度が一番高いのは、抗 β クリスタリン抗体であった。(日眼 91:699-703, 1987)

キーワード：ぶどう膜炎，免疫，抗レンズクリスタリン抗体

Abstract

The frequency of serum antibodies of lens protein, α -crystallin β -crystallin and γ -crystallin from 57 patients with uveitis and 80 controls were examined. There was a decrease with age in the frequency of these 4 antibodies in the uveitis group, although there was a rise with age in the control group. The frequency of anti- γ -crystallin was higher in the control group than in the uveitis group in each decade. In uveitis group, the frequency of the anti- β -crystallin antibody was highest. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 699-703, 1987)

Key words: uveitis, immunology, anti-lens-crystallin antibody

I 緒 言

血清抗水晶体蛋白抗体は、自己抗体の1つで、眼疾

患患者で、様々な変動を示す^{1)~3)}。先に、われわれは、水晶体水可溶性蛋白を、Bio-Gelを用いて、 α , β , γ クリスタリンに分離し、その各々の

別刷請求先：615 京都市西京区桂御所町1番地 三菱京都病院眼科 砂川 光子

Reprint requests to: Mitsuko Sunakawa M.D. Department of Ophthalmology, Mitsubishi-Kyoto Hospital
1 Katsura-gosho-cho Nishikyo-ku, Kyoto 615, Japan

(昭和62年3月7日受付) (Accepted March 7, 1987)

クリスタリンに対する血清中の抗体の出現を、加齢との関係について検討し報告した⁴⁾。今回は、各種のぶどう膜炎患者の血清中の各クリスタリンに対する抗体の出現の特徴を、ぶどう膜炎の種類、患者の年齢との関係について検討してみたところ、眼疾患のない対照群とは、全く異なる変動を示したので報告する。

II 方法

被検血清：京都大学医学部附属病院眼科ぶどう膜炎外来に通院中のぶどう膜炎患者57名（年齢15～80歳、平均47歳）及び、対照として、アレルギー疾患、眼疾患のないと思われる内科受診者80名（年齢10～89歳、各10代10名ずつ）の血清を用いた。ぶどう膜炎患者の内訳は、前部ぶどう膜炎17名、Behçet病20名、Vogt-小柳-原田氏病6名、サルコイド性ぶどう膜炎7名、分類不能の全ぶどう膜炎7名である。血清は、補体を非動化後、ヒツジ赤血球(SRBC)で吸収し、チッ化ナトリウム(NaN₃)を加え、4℃で保存した。

クリスタリンの分離：老人性白内障で、何らの合併症なく、白内障のう内摘出術で得られた、比較的混濁の少ないヒト水晶体に、蒸留水を加え、テフロンホモゲナイザーでホモゲナイズし、その後4℃で、20,000rpmで30分間遠心し、その上清を、水晶体蛋白溶液とした。α, β, γクリスタリンの分離は、van Kleef⁵⁾等の方法により、Bio-Gel A-5m カラム (2.5×100cm) を用い行った。

ヒツジ赤血球(SRBC)の感作：生理食塩水3.8mlに、生理食塩水で3回洗浄した packed SRBC 0.1ml, 1mg/mlの塩化クロム(CrCl₆H₂O) 0.1ml, 0.1mg/mlの水晶体蛋白, αクリスタリン, βクリスタリン, γクリスタリンを0.1ml 各々の試験管に加え、攪拌後37℃で1時間反応させる。その後、生理食塩水で3回洗浄後、0.25%ウシ血清アルブミン(BSA)を含むリン酸緩衝液(PBS)に、1%SRBC浮遊液として用意する。

受身赤血球凝集反応：マイクロタイター法を用いて、前述した血清を、0.25%BSAを含むPBSで、倍々希釈する。それに、等量の前述した1%感作SRBC浮遊液を加え、攪拌する。その後、37℃で1時間反応させ、室温に静置し、翌日判定する。

III 結果

図1～4で示す様に、対照群では、血清中の抗水晶体蛋白抗体、抗α, 抗β, 抗γクリスタリン抗体とも、出現頻度が、加齢に伴い増加していた。しかし、ぶ

う膜炎患者群では、その傾向は認められず、高齢者では、逆に、これら4抗体とも、出現頻度が著しく減少していた。中でも、図4に示す様に、抗γクリスタリ

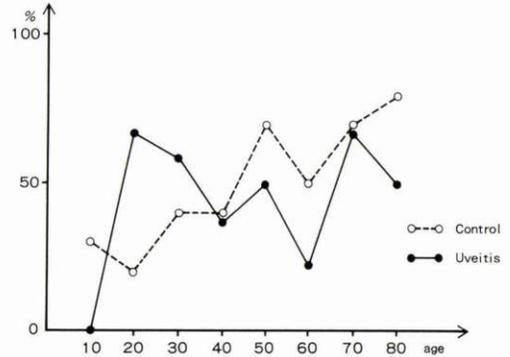


図1 抗水晶体蛋白抗体の年齢別出現頻度。50歳以降でぶどう膜炎患者の方が、対照より出現頻度は低い。

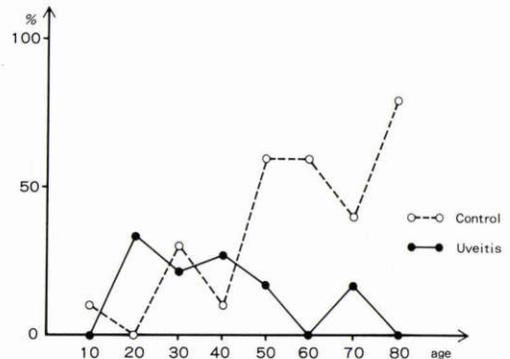


図2 抗αクリスタリン抗体の年齢別出現頻度。50歳以降で、ぶどう膜炎患者の方が対照より出現頻度は低い。

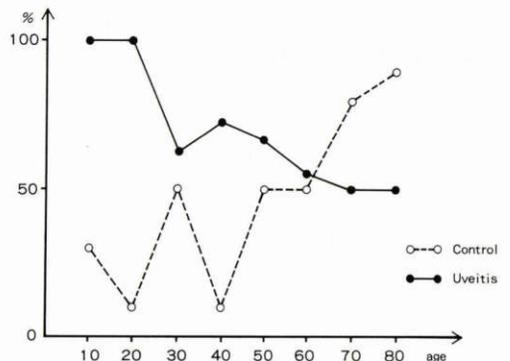


図3 抗βクリスタリン抗体の年齢別出現頻度。60歳以前では、ぶどう膜炎患者の方が対照より出現頻度が非常に高い。

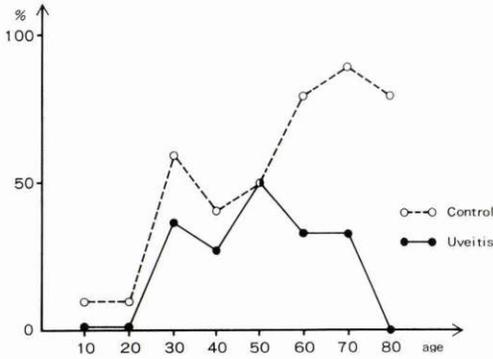


図4 抗 γ クリスタリン抗体の年齢別出現頻度。各世代とも、ぶどう膜炎患者の方が対照より、出現頻度が低い。

ン抗体の血清中の出現頻度は、各年代とも、ぶどう膜炎患者群で、対照群より低かった。抗 γ クリスタリン以外の3抗体は、40歳代以前のぶどう膜炎患者群では、対照群より、出現頻度は高かった。

表1に示す様に、どの年代とも、これ等4抗体の中で、出現頻度の高いのは、抗 β クリスタリン抗体であった。また、表2に示す様に、ぶどう膜炎の病種別

にみても、特に病気による特異的な変動は認められなかった。ただ、サルコイド性ぶどう膜炎と分類可能な全ぶどう膜炎患者群では、血清中の抗 α クリスタリン抗体の出現は、1例も認められなかった。

表にはしていないが、男女による、血清中の抗体の出現頻度の差は認められなかった。

IV 考 按

ぶどう膜炎患者の血清中の、抗水晶体蛋白、抗 α 、抗 β 、抗 γ クリスタリン抗体の出現頻度を、ぶどう膜炎の種類、年齢との関係について検討した。

先に報告した様に⁴⁾、眼疾患のない対照群では、加齢とともに血清中の抗水晶体蛋白抗体、各抗クリスタリン抗体とも、出現頻度が増加し、特に50歳以降急増していた。しかし、ぶどう膜炎患者では、逆に、加齢とともに、抗水晶体蛋白抗体、各抗クリスタリン抗体の血清中の出現頻度は減少し、50歳以降は激減していた。この傾向は、ぶどう膜炎の種類による差である可能性もあるので、ぶどう膜炎の種類別に患者を分けて検討した。

ぶどう膜炎の中で、50歳以降に多いものとしては、

表1 ぶどう膜炎患者の年齢別血清抗レンズクリスタリン抗体の出現頻度

年齢分布		10代 (10~19)	20代 (20~29)	30代 (30~39)	40代 (40~49)	50代 (50~59)	60代 (60~69)	70代 (70~79)	80代 (80~89)
患者数	57	1	3	19	11	6	9	6	2
抗水晶体蛋白抗体	27 (47%)	0 (0%)	2 (67%)	11 (58%)	4 (36%)	3 (50%)	2 (22%)	4 (67%)	1 (50%)
抗 α クリスタリン抗体	10 (18)	0 (0)	1 (33)	4 (21)	3 (27)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)
抗 β クリスタリン抗体	37 (65)	1 (100)	3 (100)	12 (63)	8 (73)	4 (67)	5 (55)	3 (50)	1 (50)
抗 γ クリスタリン抗体	18 (32)	0 (0)	0 (0)	7 (37)	3 (27)	3 (50)	3 (33)	2 (33)	0 (0)

表2 ぶどう膜炎患者の病種別血清抗レンズクリスタリン抗体の出現頻度

	患者数	年齢 (平均年齢)	抗体			
			抗水晶体蛋白	抗 α	抗 β	抗 γ
ぶどう膜炎	57	15~81 (47)	27 (47%)	10 (17%)	37 (66%)	18 (32%)
前部ぶどう膜炎	17	15~81 (54)	10 (57)	5 (29)	11 (65)	4 (24)
ペーチェット病	20	30~60 (41)	9 (45)	4 (20)	12 (60)	7 (35)
原田氏病	6	32~71 (45)	2 (33)	1 (17)	3 (50)	3 (50)
サルコイド性ぶどう膜炎	7	24~71 (51)	4 (57)	0 (0)	7 (100)	3 (43)
分類不能の全ぶどう膜炎	7	24~60 (48)	2 (29)	0 (0)	4 (57)	1 (14)

前部ぶどう膜炎, サルコイド性ぶどう膜炎, 分類可能の全ぶどう膜炎の患者が, 今回の検索では多かった. 逆に, 50歳以前に多いものとしては, Behçet病, Vogt-小柳-原田氏病の患者が多かった. しかし, 表2でも解る様に, 前部ぶどう膜炎, サルコイド性ぶどう膜炎, 分類不能の全ぶどう膜炎患者の血清中の各抗体の出現頻度が高く, Behçet病, Vogt-小柳-原田氏病患者で, 各抗体の出現頻度が低いという傾向は認められなかった. 逆に, 共通点として, 病気の種類にかかわらず, 抗 β クリスタリン抗体の出現頻度が, 他の3抗体の出現頻度より高かった. この事は, 対照群では, 抗 γ クリスタリン抗体の出現頻度が, 他の3抗体の出現頻度より高かった事と, 異なった傾向を示した.

クリスタリンの中で, α クリスタリンは, 分子量も最大で, 抗原性も強く, 実験的ぶどう膜炎の抗原として, 用いられている^{6)~9)}. また, 抗 α クリスタリン抗体は, 虹彩, 網膜等の眼内組織と交叉反応性を示すと云われている¹⁰⁾. 今回の検索では, この抗 α クリスタリン抗体は, Behçet病, 前部ぶどう膜炎, 原田氏病患者では, 血清中に検出できる患者がいたが, サルコイド性ぶどう膜炎, 分類不能の全ぶどう膜炎患者では, 1例も認められなかった. 先に, 報告した様に, 抗 α クリスタリン抗体は, グラム陰性桿菌, 特にチフス菌の内毒素(リポポリサッカライド, LPS)と一部交叉反応性を示す²⁾⁹⁾. Behçet病を中心とするぶどう膜炎の一部は, グラム陰性桿菌の感染と, その発症に関係があるのかもしれない. 一方, サルコイド性ぶどう膜炎, 分類不能の全ぶどう膜炎の発症には, α クリスタリン, LPSは, 関与しないのであろう.

われわれは, 先に, ぶどう膜炎患者の全身の免疫状態の変化を, 血清中の抗Epstein-Barrウイルス抗体価や, 末梢血リンパ球サブセットの変化で検索を進めてきた. 血清中の抗Epstein-Barrウイルス抗体価は, 前部ぶどう膜炎患者群で高値を示し, 全ぶどう膜炎患者群で低値を示す傾向が認められ, ぶどう膜炎は, 解剖学的にも免疫学的にも, この2群に大別できる事を示唆した^{11)~15)}. OKTシリーズのモノクローナル抗体を用いて, 末梢血中のリンパ球サブセットの変動をみると, Behçet病, 前部ぶどう膜炎, 原田病患者の3群は, OKT3⁺細胞の割合が高く, OKIa₁⁺細胞の割合が低い傾向を示し, サルコイド性ぶどう膜炎, 分類不能の全ぶどう膜炎患者の2群では, OKT3⁺細胞の割合が低く, OKIa₁⁺細胞の割合が高く, ぶどう膜炎患者は, Behçet病を中心とするぶどう膜炎群と, サルコイド性

ぶどう膜炎を中心とするぶどう膜炎群に大別できる^{16)~19)}. これは, 今回のデータと一致する. サルコイド性ぶどう膜炎患者は, 全身的にも, BHL (Bi-Hilar Lymphadenopathy)等を認め, サルコイドーシスと認めた患者で, 全身時に, サルコイドーシスの所見を欠く, いわゆる眼サルコイドの患者は除外し, この眼サルコイドは, 分類不能の全ぶどう膜炎患者の中に含まれている. このためサルコイド性ぶどう膜炎患者の免疫応答パターンと, 全ぶどう膜炎患者の免疫応答パターンが似ていたのかもしれない.

図からも解る様に, 実験的ぶどう膜炎とは異り, 臨床的ぶどう膜炎では, 炎症の主体となるのは β クリスタリンであった. また, 50歳代以降のぶどう膜炎の群では, 4抗体とも, 対照群より, 出現頻度は低かった. 50歳以降のぶどう膜炎患者では, レンズ組織に対する suppressor 機能だけが特異的に働いている可能性も考えられる. この様な免疫のアンバランスが, ぶどう膜炎発症の原因になっている可能性も考えられる. 一方, 加齢と同様に, 自己免疫疾患の場合, 自己組織に対する免疫寛容が脱落して, 自己免疫反応が増強されると云われている²⁰⁾. この場合, どの自己組織に対する抗体とも出現率が高くなり, 選択的に特定の組織に対する抗体の出現のみが低下するとは考えにくい. この事よりぶどう膜炎の, 特に50歳以降に発症するものは, 自己免疫疾患とは別のカテゴリーに含まれるものと考えた. 実際, われわれが報告している末梢血中のリンパ球サブセットの変動^{16)~19)}では, SLE (Systemic Lupus Erythematosus)やリウマチ患者の場合の様な, OKT4⁺/OKT8⁺ (inducer-helper T cell/suppressor-cytotoxic T cell)の上昇は認められず, SLE等の様な自己免疫疾患とは, 免疫応答においても異っていた.

白内障患者の血清抗水晶体蛋白抗体の出現は, 先に報告した様に, 白内障患者で, 対照と比べて, 有意に高頻度を示した¹⁾. これらの白内障患者でも, 各クリスタリンに対する抗体の出現の特徴についても報告していく予定である.

文 献

- 1) 砂川光子: 白内障手術による血清抗水晶体蛋白抗体への影響. 日眼 89: 1258-1260, 1985.
- 2) 砂川光子, 沖波 聡: リポ多糖体とぶどう膜炎. 臨眼 39: 496-497, 1985.
- 3) Nissen SH, Andersen P, Andersen HMK: Antibodies to lens antigens in cataracta and after cataracta surgery. Br J Ophthalmol 65: 63-66, 1981.

- 4) 砂川光子, 吉田晴子: 末梢血液中の抗レンズクリスタリン抗体, その1, 加齢に伴う変化, 日眼 90: 1361-1365, 1986.
- 5) **Van Kleef FSM, Hoenders HJ**: Population and variety in subunit structure of high-molecular-weight proteins from the ovine eye lens. *Eur J Biochem* 40: 549-554, 1973.
- 6) 砂川光子, 瀬戸 昭, 伊藤洋平: 水晶体蛋白により誘発される自己免疫性ぶどう膜炎の研究, 日眼 86: 1567-1573, 1982.
- 7) 砂川光子, 塚原 勇: 水晶体蛋白により感作された家兎の眼局所免疫反応, 日眼 87: 627-632, 1983.
- 8) **Sunakawa M, Seto A, Ito Y, Tsukahara I**: Effects of anti-idiotypic immunizations on autoimmune uveitis induced with isologous lens proteins. *Int Arch Allergy* 73: 71-76, 1984.
- 9) 砂川光子, 沢田真治: リボ多糖体により誘発された実験的ぶどう膜炎と水晶体蛋白, 日眼 88: 1423-1427, 1984.
- 10) **Little J, Langman J**: Lens antigens in the intraocular tissues of the human eye. *Arch Ophthalmol* 72: 820-825, 1964.
- 11) 砂川光子, 沖波 聡: ぶどう膜炎患者の Epstein-Barr ウイルス抗体価, 臨眼 38: 377-380, 1984.
- 12) 幸道智彦, 砂川光子他: Vogt-小柳-原田病患者の Epstein-Barr ウイルス抗体価, 臨眼 39: 1245-1248, 1985.
- 13) 新井一樹, 砂川光子他: サルコイド性ぶどう膜炎患者の Epstein-Barr ウイルス抗体価, 40: 293-296, 1986.
- 14) 田中英夫, 砂川光子他: 眼サルコイド患者における Epstein-Barr ウイルス抗体価-サルコイド性ぶどう膜炎患者との比較, 日眼 90: 1663-1668, 1986.
- 15) **Sunakawa M, Okinami S**: Epstein-Barr virus-related antibody pattern in uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 29: 423-428, 1985.
- 16) 砂川光子, 沖波 聡: ぶどう膜炎患者のリンパ球サブセットの検討, 臨眼 38: 1223-1227, 1984.
- 17) 砂川光子, 沖波 聡: Behçet 病患者のリンパ球サブセットと免疫グロブリンの変動, 日眼 89: 688-691, 1985.
- 18) 菅 宇堅, 砂川光子他: サルコイド性ぶどう膜炎患者のリンパ球サブセットの検討, 日眼 90: 493-497, 1986.
- 19) 谷原秀信, 砂川光子他: 眼サルコイド患者のリンパ球サブセット-サルコイド性ぶどう膜炎患者との比較, 日眼 90: 803-807, 1986.
- 20) **Makinodan T, Heidrich ML, Nordin AA**: Immunodeficiency and autoimmunity in ageing. 1-15, Sinauer Associates, Sunderland, 1975.