全身性エリテマトーデスにおける抗・Fab抗体の特異性 抗・DNA抗体に対する抗・イディオ・ タイプ自己抗体としての検討

順天堂大学医学部内科（膠原病）（指導 塩川優一教授）

奈須 一

SPECIFICITY OF ANTI-FAB ANTIBODY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. STUDIES FOR AUTO-ANTI-IDIOTYPIC ANTIBODY AGAINST ANTI-DNA ANTIBODY

Hajime NASU, MD

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Juntendo University,
School of Medicine, Tokyo
(Director: Prof. Yuichi Shiokawa)

概要 全身性エリテマトーデス (SLE) の患者血清中に自然発現する, IgGのF(ab')₂フラグメントに対する抗体 (抗・Fab抗体) について, これが抗・ss-DNA抗体に対する抗・インディオ・タイプ自己抗体としての活性を有することを見いだした. Double isotope liquid phase radioimmunoassayによつて測定した抗・Fab抗体価は健常人: 9.8±9.1 (n=19), SLE: 24.9±22.7 (n=42), 慢性関節リウマチ (RA): 52.5±44.6 (n=41) で両疾患とも有意に高値を示した (p<0.01, Ridit法). SLE患者血清中では, 抗・Fab抗体と抗・ss-DNA抗体の分子量分布はよく似ており, intermediate sizeの免疫複合体を形成していると思われた. この事は両抗体をそれぞれ精製した後にpepsinでF(ab')₂フラグメントとしても反応することから特異的な反応であることが確認できた. さらにSLE患者血清から精製した抗・Fab抗体は5人のSLE患者の抗・ss-DNA抗体価を60~70%も阻害し, およそ2.3μgの非標識ss-DNAと同程度の効果であった. 一方RA患者血清から精製した抗・Fab抗体は, 多クローン性のF(ab')₂フラグメントとは強く反応しても, SLE血清の抗・ss-DNA抗体活性を阻害しなかつた. またSLEの抗・Fab抗体は, Down症候群患者の抗・HBs抗体活性を阻害しなかつた. 従つてSLE血清中の抗・Fab抗体が, 抗ss-DNA抗体に対する抗イディオ・タイプ抗体としての活性を有することが確認できた.

緒 言

先に我々は未変性IgGのF(ab')₂フラグメントに対する抗体 (以下抗・Fab抗体) が, 慢性関節リウマチ (以下RA) 患者の血清中に高頻度で見いだ

されることを報告した¹⁾. この抗体の特異性は現在までに報告されているヒトの抗・免疫グロブリン抗体, すなわちリウマトイド因子, Serum agglutinators, Anti-antibody等²⁾とはまったく異なり, ある免疫グロブリンrepertoireのV_Hドメインに対する抗体であることを示した.

[昭和57年2月16日受稿]

この抗体は組織適合抗原 (HLA system) とはまったく無関係に B・リンパ球のある subset に対して補体依存性の cytotoxic activity を有することも明らかとなり³⁾, 抗・イディオ・タイプ抗体としての特異性を有することが強く示唆された。

抗・Fab抗体は全身性エリテマトーデス (以下 SLE) 患者の血清中にも見いだされ, 抗・ss-DNA 抗体価が高値を示す SLE において抗・Fab抗体が抗・ss-DNA抗体に対する抗・イディオ・タイプ抗体としての活性を有することが予想され, これについて検討を加えた。

Jerne のイディオ・タイプ・ネットワーク説⁴⁾をはじめ, 抗・イディオ・タイプ抗体が免疫応答に関与している事実が次々に示されている⁵⁾。自己免疫疾患においては, 免疫異常と病態が密接に関連していると考えられており, 抗・イディオ・タイプ抗体がこの免疫異常に関与していることは当然想像されるところである。この報告は, ヒトのリウマチ性疾患に抗・イディオ・タイプ自己抗体の存在を示す最初の報告である。

実験対象と方法

(1) 対象患者および健常人血清

アメリカ・リウマチ協会 (以下 ARA) の SLE 診断基準⁶⁾で確実と診断された SLE: 42 名, ARA の RA 診断基準⁷⁾で確実以上と診断された RA: 41 名, 健常人: 19 名から経静脈的に採血し, 血清分離後使用するまで -20°C 下で保存した。

(2) ^{125}I -加熱凝集 Fab の作製 (以下 A-Fab)

抗・Fab抗体価を測定する際に, 抗原として用いた A-Fab は, 先に報告した方法¹⁾にもとずいて作製した。まず Cohn's fraction II (Miles Lab. Elkhart, I.D.) から DEAE・セルロース・カラムクロマトグラフィーにより IgG を精製した。これを Nisonoff らの方法⁸⁾により Pepsin で処理し, 数回のカラム操作により $\text{F}(\text{ab}')_2$ を精製, 純度を先に報告した方法¹⁾で検定した。この $\text{F}(\text{ab}')_2$ をクロラミン・T 法により ^{125}I (New England Nuclear, Boston, M. A.) で標識し (Specific activity: 0.1mCi/mg) 60°C 下 20 分間加熱凝集させた後, 蔗糖勾配超遠心法で約 1.0×10^7 ダルトンの可溶性 A-Fab を得, ラ

ジオ・インムノアッセイ (以下 RIA) の抗原として用いた。

(3) 抗・Fab抗体価の測定

患者血清中の抗・Fab抗体価を, 先に我々の報告した double isotope liquid phase radioimmunoassay¹⁾を一部変更して用いた。血清 $50\mu\text{l}$ をマイクロタイタープレート (Dynatec. Alexandria, V. A.) 上で 0.5% bovine serum albumin (以下 BSA) と 0.02M -EDTA を含む 0.01M -リン酸緩衝液 0.15M -食塩水 pH 7.4 (以下 PBS) を用いて倍々希釈し, 56°C 下, 30 分間の非働化を行なった。これに $25\mu\text{l}$, $0.025\mu\text{g}$ の A-IgG (約 10000cpm), developing antibody としての 19S-抗・Fc抗体を $25\mu\text{l}$, volume marker として約 10000cpm の ^{22}Na (New England Nuclear) を含む 3% polyethylene glycol solution ($\overline{\text{MW}}$ 7000, Baker chem. Co. Philipsburg, N.J.) $50\mu\text{l}$ を加えた。室温で 16 時間インキュベーションし, $1000 \times g$ 45 分間遠心を行ない上清を吸引後沈殿物の放射活性を測定し, 抗原 (A-Fab) の 33% を沈殿させるのに要する血清希釈倍数をもつて抗体価とした。

(4) Developing antibody の精製

抗・Fab抗体価測定の際に用いた developing antibody は, 以下のように精製した。RA 血清から 50% 硫酸アンモニウム沈殿法により, γ -グロブリン粗分画を得, IgG-セファローズ・4B カラムによるアフィニティー・クロマトグラフィーにより抗・IgG抗体を精製した。この中に含まれる抗・Fab抗体活性は $\text{F}(\text{ab}')_2$ -セファローズ 4B カラムを通過させて除去し, 次いでセファデックス G-200 カラム・クロマトグラフィーにより void volume 画分を集めた。この画分は, 先に我々の報告した抗・IgG ラジオ・インムノアッセイ¹⁾で 80000 倍の抗体価を示し, 抗・Fab ラジオインムノアッセイでは希釈なしでも A-Fab に結合することはなかつた。この画分を 100 倍希釈して抗・Fab抗体アッセイの Developing antibody として用いた。

(5) 抗・Fab抗体, 抗・ss-DNA抗体の精製

SLE あるいは RA 血清中から抗・Fab抗体あるいは抗・ss-DNA抗体を精製するために $\text{F}(\text{ab}')_2$ 又は

ss-DNAを結合させたセファロース・4Bによるアフィニティー・カラム・クロマトグラフィーを行なった。抗体は、0.1M-グリシン緩衝化0.15M-食塩水のpHを8.2から3.5まで低下させることにより溶出した。SLE血清から精製した抗・Fab抗体画分は微量の抗・ss-DNA抗体活性を示すことがあり、これはss-DNAセファロース・4Bカラムを通過させて除去した。これら精製抗体中のDNA量を diphenylamin法⁹⁾により定量したがいずれの画分もこの測定法の鋭敏度では検出できなかった (< 20 μ g/ml)。

(6) 抗・ss-DNA抗体価の測定とその阻害試験

抗・ss-DNA抗体価はDouble isotopeを用いた Farr assayの変法¹⁰⁾により測定した。

抗・ss-DNA抗体活性の阻害試験は、まず被検血清と阻害物質を反応させた後に抗・ss-DNA抗体価を測定し、阻害物質としてPBSを加えた時の抗体価との比較によつて行なつた。すなわち10 μ lの被検血清を55 μ lの0.5%BSA、²²Na (約10000cpm)を含むホウ酸緩衝化0.15M-食塩水により希釈し、56℃下で30分間非働化後25 μ lの阻害物質を加えて37℃と4℃下でそれぞれ1時間インキュベーションした。ここに10 μ l 0.034 μ gの¹²⁵I-ss-DNA (約10000cpm)を加え、37℃下で1時間、4℃下で16時間インキュベーション後100 μ lの飽和硫酸アンモニウムを加え、さらに4℃下で30分間インキュベーションを行なつた。これを1000 $\times$ g、30分間遠心して上清を捨て、沈殿物の放射活性を測定し、¹²⁵I-ss-DNAの結合率を計算した。

阻害率(%) =

$$\frac{(\text{PBSを加えたときの結合率}(\%)) - (\text{阻害物を加えたときの結合率}(\%))}{(\text{PBSを加えたときの結合率}(\%))} \times 100$$

(7) 抗・HBs抗体価の測定とその阻害試験

抗・HBs抗体測定用のRIAキット (Ausab: Abbott Lab. Chicago, II) を一部変更して用いた。すなわちHBs抗原でコートされているプラスチック・ビーズと、200 μ lの血清をマイクロ・タイ

ターウェルの中で反応させ(室温下18時間)、蒸留水で良く洗浄した後に阻害物質を加えて再び室温で1時間インキュベーションした。再び良く洗浄して¹²⁵I-HBs抗原を加えて室温で4時間インキュベーションし、洗浄後プラスチック・ビーズに結合した放射活性を測定した。

結 果

(1) 抗・Fab抗体価

健康人19名、SLE 42名、RA 41名の血清を用い抗Fab抗体価を測定した (Figure 1)。Figure 2にはdeveloping antibodyの効果を示した。精製した抗・Fab抗体を蔗糖勾配超遠心法により分離し、各画分の抗・Fab抗体価を従来の方法¹⁾で測定すると7S画分の蛋白濃度に比して抗体価の低いことがわかつた。これはIgGクラスの抗・Fab抗体とA-Fabの反応物がPEG(最終濃度: 1%)では沈殿しにくいと思われた。従つて今回は従来のRIAに新たにdeveloping antibody (19S-抗・Fc抗体)を加えIgGクラスに属する抗・Fab抗体に対する感度を上昇させた。この方法によつて測定したSLE

Fig. 1 健康人19名、全身性エリテマトーデス患者 (SLE) 42名、慢性関節リウマチ患者 (RA) 41名における抗・Fab抗体活性をラジオイムノアッセイで測定した。いずれの疾患においても健康人より有意に高値を示した。(p<0.01, Ridit法)

Fig. 2 アフィニティー・カラムクロマトグラフィーで精製した抗・Fab抗体を蔗糖勾配超遠心法により分画し、各画分の吸光度 (O.D. 280……) と抗・Fab抗体活性を測定した。測定時に、developing antibodyを加えないとき (○) 7S画分の抗体活性は蛋白量に比べて低値を示すがdeveloping antibodyを加えることにより (●) 上昇した。

血清の抗・Fab抗体価は、先の我々の報告¹⁾に比べて著しく上昇した。Figure 1に示されたように健康人の抗体価の平均と標準偏差は 9.8 ± 9.1 , SLEのそれは 24.9 ± 22.7 , RAのそれは 52.5 ± 44.6 でありいずれの疾患も健康人より高値を示した ($p < 0.01$, ridit法)。

(2) 抗・Fab抗体、抗・ss-DNA抗体の分子量分布

SLE血清を蔗糖勾配超遠心法により分画し、それぞれの画分の抗・Fab抗体および抗・ss-DNA抗体活性を測定した。Figure 3はその代表例であるが、いずれの血清でも両抗体活性の分布は非常によく似ており、7S画分および7Sと19Sの中間の画分に強い活性をみとめた。この結果から両抗体の一部が免疫複合体を形成して血清中に存在していることが推察された。

(3) 抗・Fab抗体と抗・ss-DNA抗体の反応

SLE血清よりアフィニティー・カラム・クロマトグラフィーで精製した抗・Fab抗体と、抗・ss-DNA抗体が、in vitroで免疫複合体を形成することを確認した。すなわち方法の項で述べたように両抗体のF(ab')₂フラグメントを作製した。このとき抗・Fab抗体はPepsinで処理する前に、クロラミンT法により¹²⁵Iで標識しておいた。Figure 4は両

Fig. 3 SLE患者血清中の抗Fab (●), 抗ss-DNA (○) 抗体活性の分子量分布を蔗糖勾配超遠心法により測定した。両抗体活性の分布は良く似通っており、19Sと7Sの中間から7Sの画分に分布していた。

Fig. 4 SLE患者血清より精製した抗・Fab抗体を¹²⁵Iで標識後pepsin処理してF(ab')₂フラグメントを分離し、蔗糖勾配超遠心を行なった。この抗体単独 (○—○) では5Sの画分にピークをみとめたが、抗・ss-DNA抗体のF(ab')₂フラグメントと反応させた場合 (●—●) このピークの一部は、5Sよりも大きい画分に移行した。

者を37℃下で1時間、4℃下で16時間反応させた後、蔗糖勾配超遠心法により¹²⁵I-抗・Fab抗体のF(ab')₂フラグメントの分布をみたものである。抗・Fab抗体のF(ab')₂フラグメント単独では5Sの画分に活性をみとめるが、この抗体と抗・ss-DNA抗体のF(ab')₂フラグメントを反応させた時にはこの5Sの活性は低下し、もつと分子量の大きな分画に新しい活性が出現した。従つて、両抗体のF(ab')₂フラグメントの一部どうしが反応していることが確認された。

(4) 抗・ss-DNA抗体活性の阻害試験

SLE血清から精製した抗・Fab抗体が抗・ss-DNA抗体と特異的に反応することを確認するために阻害試験を行なった。すなわちSLE患者血清

表 1. 精製抗・Fab抗体による, SLE患者血清中抗・ss-DNA抗体活性の抑制試験

Inhibitors		SLE Patients' Sera					Mean±S.D.
		A	B	C	D	E	
		(46)*	(32)*	(50)*	(39)*	(40)*	
		% Inhibition					
Anti-Fab from SLE Patients	A (128)**	56.5	75.0	68.0	59.0	57.5	63.2±8.0
	B (60)**	67.4	71.9	66.0	71.8	72.5	69.9±3.0
	F (34)**	67.4	68.8	67.0	69.2	70.0	70.7±4.2
	pooled(4)**	23.3	37.5	22.0	28.6	31.8	28.7±6.3
Anti-Fab from RA Patients	X (192)**	6.5	3.1	0	2.6	0	1.4±3.5
	Y (4)**	N.D.	17.9	1.7	3.9	6.9	7.6±7.2
ss-DNA	2.3 μg	58.7	43.8	66.0	61.5	60.0	58.0±8.4
	0.23 μg	34.8	34.4	36.0	38.5	35.0	35.7±1.7
	0.023 μg	4.4	6.3	6.0	15.4	7.5	7.9±4.3
IgG	250 μg	-10.9	-12.5	4.0	-12.8	-10.0	-8.4±7.0

*: % DNA binding with PBS, **: Anti-Fab titer, N.D.: not done

中の抗・ss-DNA抗体と 125 I-ss-DNAとの反応を, SLEあるいはRA血清から精製した抗Fab抗体, 非標識ss-DNA, Cohn's F-IIから精製したIgG等により阻害することを試みた(表1)。

SLE血清(A, B, F)およびRA血清(X, Y)からそれぞれ抗・Fab抗体を精製した。これらの抗・Fab抗体価はそれぞれA:128, B:60, F:34, X:192, Y:4さらに6人のSLE患者の抗・Fab抗体をプールしたもの:4であつた。これらの抗体と5人のSLE患者血清(A~E)をそれぞれ反応させた後, 抗・ss-DNA抗体価を測定しPBSを加えた時の抗体価を対照として阻害率を求めた。SLE患者血清は阻害物の無い時(PBSを加えた時), 35~50%の 125 I-ss-DNAを結合した。ところでSLE患者から得た抗・Fab抗体(A, B, F)はこの結合率をおよそ60~70%阻害した。そしてこれらの効果は2.3 μ gの過剰に加えた非標識ss-DNAと同程度のものであつた。一方, RA患者血清から得た抗・Fab抗体(X, Y)は, SLE患者から得た抗体よりも抗体価が高いにもかかわらずほとんど 125 I-ss-DNAの結合率に影響しなかつた。さらに抗・Fab抗体画分の約50倍の蛋白量に相当するCohn's F IIから精製したIgGも, ほとんど影響を与えなかつた。従つてSLE患者の抗・Fab抗体のみが特異的に抗ss-DNA抗体活性を阻害する能力を有することが示

された。

(5) 抗・HBs抗体活性の阻害試験

SLE患者の抗・Fab抗体と抗・ss-DNA抗体との反応が特異的であり, 抗・HBs抗体とは反応しないことを確かめるためにSLE血清の抗・Fab抗体で抗・HBs抗体と 125 I-HBs抗原との反応を阻害することを試みた(表2)。

Down症候群の患者血清(A~D)は3516~6602 cpmの 125 I-HBs抗原と反応した。この活性は2ngの非標識HBs抗原でおよそ27%阻害されたがSLE患者や健康人血清から精製した抗・Fab抗体ではほとんど阻害されなかつた。

考 案

イディオ・タイプとは, 免疫グロブリン分子の可変部ドメインが有する抗原性(複数のイディオ・トープより形成される)である。これはクローンに特異的な抗原性であり, さらにはリンパ球の抗原受容体にも同じイディオ・トープが表現されていると考えられている。『ある抗原刺激により抗原に特異的なクローンの抗体産生が始まる。このときそのクローンのイディオ・タイプに対する抗体, すなわち抗イディオ・タイプ抗体によつてこのクローンの抗体産生が制御されている』というのがJerneのイディオ・タイプネットワーク説である⁴⁾。このように抗・イディオ・タイプ抗体は免疫

表2. 精製抗・Fab抗体による、抗・HBs抗体活性の抑制試験

Inhibitors	Sera with anti-HBs antibody				Mean $\pm$ S.D
	A (3516)**	B (3759)**	C (3796)**	D (6602)**	
	%Inhibition				
Anti-Fab from SLE pt. B.L (20)*	-4	4	-8	-6	-4 $\pm$ 5
pooled (4)*	7	-1	5	10	5 $\pm$ 5
from Normal T (22)*	15	9	8	3	9 $\pm$ 5
HBs Antigen (2ng)	19	32	30	23	27 $\pm$ 6

*Anti-Fab titers of the purified antibodies.

**CPM of 125 I HBsAg retained on beads with PBS as inhibitor

応答に重要な役割を担っているわけであるが、ヒトの自然発現抗体として抗・イディオ・タイプ抗体が確認されているものは極めて希である¹¹⁾。

先に我々は抗・Fab抗体が未変性IgGのF(ab')₂フラグメントに対する抗体であり、さらにそのheavy chain上すなわちFd部分にその抗原性があり、IgMもその抗原性を共有することからV_H部分に対する抗体と思われた。ところでこの抗原性はすべての免疫グロブリン分子が共有しているわけではなく、あるrepertoireの免疫グロブリンのみがこの抗原性を持っていたところから、これがあるクローンのイディオ・タイプであり、抗・Fab抗体がこれに対する抗・イディオ・タイプ抗体であろうと推察された¹⁾。

今回我々はSLEに見い出される抗・Fab抗体が、抗・ss-DNA抗体に対する抗・イディオ・タイプ抗体としての活性を有するかどうかを検討した。以下にその結果の概略を列挙し、さらにいくつかの問題点について考察を行なった。

(1) SLE患者血清中では、抗・Fab抗体と抗・ss-DNA抗体の分子量分布は非常に似通っており、両者によつてintermediate sizeの免疫複合体が形成されているように思われた。SLE患者血清中には大量の免疫複合体が存在し、病因と深く関連しているものと考えられている¹²⁾。しかしこれが抗・DNA抗体とDNAによつて形成されているかどうか

かという点に関しては多くの意見がある¹³⁾¹⁴⁾。今回の我々の結果は、少なくとも抗・Fab抗体と抗・ss-DNA抗体の反応物が、SLE患者血清中に免疫複合体として存在していることを示すものである。これは次の結果からも確認できる。

(2) 両抗体の反応が特異的な反応であることは、両抗体のF(ab')₂フラグメントどうしの反応によつても確認された。この結果は両者の反応がその抗原結合部位を含むフラグメントどうしで起こることを示しており、抗・Fab抗体が抗・ss-DNA抗体に対する抗イディオ・タイプ抗体であるためのひとつの条件にあてはまる。この抗体の活性は、明らかにリウマトイド因子(抗・Fc抗体)とはまったく異なるものであり、またNardellaら¹⁵⁾によつて示されている抗体どうしの非特異的な結合(Fc-Fc interaction)でないことも確認されたわけである。

(3) SLE患者の抗・Fab抗体は、特異的に抗・ss-DNA抗体活性を阻害し、RAの抗・Fab抗体はまったくこの活性を有していなかった。

抗・Fab抗体の検出およびアフィニティー・カラム・クロマトグラフィーによる抗体の精製には、市販のCohn's F IIから精製したIgGのF(ab')₂フラグメントを抗原として用いた。この抗原によつて検出、あるいは精製された抗体は、単一な特異性を示す抗体ではないと思われる。つまり市販

のCohn's F IIは、2000人以上の正常人血清をプールして作製されており、ヒトに現れるあらゆるクローンのイディオ・トープを網羅しているものと思われる。従つてこれに対する抗体は、あらゆるイディオ・トープに対する抗体を含む可能性を有している。SLEとRA患者血清中の抗・Fab抗体は、この多クローン性の加熱凝集F(ab')₂に対する反応性は同じ程度であつても、抗・ss-DNA抗体との反応性には大きな差のあることが阻害試験によつて示された。この結果は、SLEの抗・Fab抗体が、RAの抗・Fab抗体とはまったく異なつた特異性を有しており、抗・ss-DNA抗体に特有な抗原性（イディオ・トープ）に対する抗体活性を有することを示している。一方こうした抗体が多クローン性のF(ab')₂によつて検出、分離精製されたことから、正常人プール血清中には、抗・ss-DNA抗体と同じイディオ・トープを有する抗体が存在していることを示している。こうしたshared idio-typeの存在は、他の抗体のイディオ・トープについても証明されている¹⁶⁾。

ところで5人のSLE患者の抗ss-DNA抗体活性は、3種類の抗・Fab抗体によつて同程度に阻害を受けたことは、現在の異種動物の抗・イディオ・タイプ血清で検出しているイディオ・タイプの概念では理解しがたいと思われる。現在の一般的なイディオ・タイプの検出法では、異種の動物をある特異抗体で免疫して抗血清を作り、これからアロタイプ、アイソタイプ等に対する抗体を吸収して作製した抗・イディオ・タイプ抗体を用いている。従つてこのような抗体は他のクローンのイディオ・トープとはまったく交叉反応性を示さない非常に特異性の高い抗体である。ところがあるクローンの持つ複数のイディオ・トープの中には、他のクローンのイディオ・トープと共通するものがあり、こうしたイディオ・トープは異種の抗・イディオ・タイプ抗体では検出しにくいことになる。すなわち、きわめて限定されたイディオ・トープのみが検出されているにすぎないかもしれないわけで、こうした概念で、自然発現する抗・イディオ・タイプ自己抗体を理解することは困難かもしれ

れない。事実、異種の動物間でも、同じ特異性を示す抗体どうしが同じイディオ・タイプを有していたことが報告されており、(cross-reacting idio-type) このようなイディオタイプの表現は、遺伝子の支配を受けていることも示されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

(4) SLE患者の抗・Fab抗体は、抗HBs抗体活性にはほとんど影響をおよぼすことはなかつた。従つてこの抗体と抗・ss-DNA抗体との反応が非常に特異性の高いものであることがここでも示されたわけである。

以上SLE患者血清中の抗・Fab抗体には、抗ss-DNA抗体に対する抗・イディオ・タイプ抗体としての活性のあることを示した。このような抗体がSLE患者血清中に高頻度で見いだされることは、SLEの免疫異常と密接な関係を有するものと思われる。

SLEにおいて、supressor T cellの数や機能の異常が詳しく研究されている¹⁹⁾²⁰⁾。しかし今回の我々の結果は、これら細胞性免疫機能の異常に加え、抗・イディオ・タイプ自己抗体が、自己免疫疾患の免疫異常、病因、病態と深くかわりあつているものと推察された。

結 論

1) SLE患者血清中では抗・Fab抗体と抗・ss-DNA抗体がintermediate sizeの免疫複合体を形成していると思われた。

2) 両抗体の反応が特異的な反応であることが、精製した両抗体のF(ab')₂フラグメントどうしの反応により確認された。

3) SLE患者から精製した抗・Fab抗体は、特異的に抗・ss-DNA抗体活性を阻害したが、RA患者の抗・Fab抗体はこの活性を示さなかつた。

4) SLE患者の抗・Fab抗体は、抗・HBs抗体活性に対しては影響をおよぼさなかつた。

以上の結果より、SLE患者血清中の抗・Fab抗体には、抗・ss-DNA抗体に対する抗・イディオ・タイプ抗体としての活性のあることが示された。このような抗体がSLE患者血清中に高頻度で見いだされることから、SLEの免疫異常、病因、病態と密接な関係を有することが推察された。

謝辞 御校閲を賜った、カリフォルニア大学ロサンゼルス校E.V. Barnett教授、D. Chia助教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Nasu H, et al: Naturally occurring human antibodies to the F(ab')₂ portion of IgG. *Clin Exp Immunol* 42: 378, 1980.
- 2) Kunkel HG and Tan EM: Autoantibodies and disease. *Adv Immunol* 4: 351, 1964.
- 3) Nasu H, et al: Cytotoxicity of anti-Fab antibodies against B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 24: 1278, 1981.
- 4) Jerne NK: Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Inst Pasteur)* 125C: 373, 1974.
- 5) Kohler H, et al: Complementary idiotypy in the regulation of the immune response. *Fed Proc* 36: 221, 1977.
- 6) Cohen AS, et al: Preliminary criteria for the classification of systemic erythematosus. *Bull Rheum Dis* 21: 643, 1971.
- 7) Ropes MW, et al: Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 9: 175, 1958.
- 8) Nissonoff A, et al: Separation of univalent fragments from the bivalent rabbit antibody molecule by reduction of disulfide bonds. *Arch Biochem Biophys.* 89: 230, 1960.
- 9) Giles KW and Myers A: An improved diphenylamine method for the estimation of deoxyribonucleic acid. *Nature* 206: 93, 1965.
- 10) Steward MW, et al: Double isotope method for measuring antibodies to ¹²⁵I-labelled double- and single-stranded DNA of defined molecular weight. *Ann Rheum Dis* 36(Suppl): 119, 1977.
- 11) Morgan AC Jr, et al: Naturally occurring circulating immune complexes: Normal human serum contains idiotype-anti-idiotypic complexes dissociable by certain IgG antiglobulins. *J Immunol* 122: 1672, 1979.
- 12) Nydegger UE, et al: Circulating immune complexes in the serum in systemic lupus erythematosus and as carriers of hepatitis B antigen. Quantitation by binding to radiolabelled Clq. *J Clin Invest* 54: 297, 1974.
- 13) Harbeck RJ, et al: DNA-anti-DNA complexes: Their detection in systemic lupus erythematosus sera. *J Clin Invest* 52: 789, 1973.
- 14) Izui S, et al: Failure to detect circulating DNA-anti-DNA complexes by four radioimmunological methods in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 30: 384, 1977.
- 15) Nardella F, and Mannik M: Nonimmunoprecipitable protein-protein interactions of IgG: Studies of the binding of IgG to IgG immunoadsorbents. *J Immunol* 120: 739, 1978.
- 16) Oudin J and Cazenave PA: Similar idiotypic specificities in immunoglobulin fractions with different antibody functions or even without detectable antibody function. *Proc Nat Acad Sci USA* 68: 2616, 1971.
- 17) Karol R, et al: Idiotypic cross-reactivity between antibodies of different specificities. *J Exp Med* 143: 1488, 1978.
- 18) Riesen WF: Idiotypic cross-reactivity of human and murine phosphorylcholine-binding immunoglobulins. *Eur J Immunol* 9: 421, 1979.
- 19) Sakane T, et al: Studies of immune functions of patients with systemic lupus erythematosus. I. Dysfunction of suppressor T-cell activity related to impaired generation of, rather than response to, suppressor cells. *Arthritis Rheum* 21: 657, 1978.
- 20) Decker JL, et al: Systemic lupus erythematosus: Evolving concepts. *Ann Intern Med* 91: 587, 1979.