

課題名 5-1455 潜在的自己抗体保有に関する疫学調査

課題代表者名 黒田嘉紀 (国立大学法人 宮崎大学)

研究実施期間 平成26～27年度

累計予算額 18,160千円 (うち平成27年度: 8,847千円)
予算額は、間接経費を含む。

本研究のキーワード 妊娠、出産、自己抗体、自己免疫疾患、環境化学物質

研究体制

(1) 潜在的自己抗体保有に関する疫学調査 (宮崎大学)

研究協力機関

なし

研究概要

1. はじめに (研究背景等)

自己組織に対して抗体(自己抗体)が誘導される自己免疫疾患は、その一部は難病に指定されている。難病は治療費補助申請数からその動向が把握でき、それによると年々自己免疫疾患は増加していることがわかる。自己免疫疾患の原因については種々の説が存在する。遺伝説、環境化学物質説が代表的であるが、明確な見解は得られていない。現代社会において、ヒトは多くの化学物質に曝され、その化学物質は日々増加していることを考えると、自己免疫疾患患者が増加しているのは、何らかの環境化学物質が原因とする考えもできる。

自己免疫疾患の本体は前述したように自己抗体が誘導されることであり、症状は自己抗体が自己組織を攻撃することで出現する。自己免疫疾患には自己抗体の存在が必須であるが、ある種の自己抗体は、陽性であっても明らかな症状を示さない場合があると報告されている。しかし症状を示さないため通常は検査されず、頻度、性差、年齢分布、健康への影響等詳細について不明な点が多い。また症状を示さない自己抗体保有状態、すなわち不顕性状態が将来症状を示す顕性状態となり、自己免疫疾患を発病するかどうかについても明らかにされていない。

仮に症状を示さない自己抗体保有が自己免疫疾患の前病状態とすると、症状を示さない自己抗体保有状態を調査することで自己免疫疾患の原因究明に何らかの示唆が得られる可能性が考えられる。そこで我々はこの症状を示さない自己抗体保有状態を「潜在的自己抗体保有」と名付け、健常者を対象に大規模調査を計画し、潜在的自己抗体保有の頻度、性差、年齢分布、環境物質との関係を調査するとともに、症状として認識されない健康障害として、妊娠・出産への影響について検討した。

2. 研究開発目的

近年増加傾向にある自己免疫疾患は、その病態も原因も不明である。自己免疫疾患の本体は自己抗体の誘導であるが、自己抗体誘導のメカニズム、誘因等ほとんど解明されていない。

ある種の自己抗体は陽性であっても必ずしも症状が出現するとは限らず(潜在的自己抗体保有)、健常者でも自己免疫疾患と同様に、ある種の自己抗体が陽性になることは以前から指摘されている。しかし症状を示さないため検査はされず、その実態は解明されていない。また自己免疫疾患発症との関係も明らかになっていない。

潜在的自己抗体保有状態を詳細に調査することで、自己免疫疾患の病態解明に新たな知見が得られる可能性があることから、この研究の目的は以下とした

- 1) 健常人を対象とした潜在的自己抗体保有の頻度、性差、年齢分布、化学物質曝露との関係について検討する。
- 2) 潜在的自己抗体保有は無症状であることから、症状として認識されない健康障害として妊娠・出産への影響について評価する。

本研究は横断的研究であり、潜在的自己抗体保有についてその現状を検討するが、潜在的自己抗体保有が将来自己免疫疾患発症と関係しているかどうかという興味ある課題が残る。その検討

のためには縦断研究である追跡調査が必要であることから、これは今後の検討事項とした。

3. 研究開発の方法

近年自己免疫疾患が増加していることが指摘されている。しかし前述したように自己免疫疾患の原因は不明であり、遺伝説、環境化学物質説等が考えられているが、現時点では原因についての見解は定まっていない。

自己免疫疾患の病態は誘導された自己抗体が自己組織を攻撃することである。しかし自己抗体が誘導されても必ずしも症状を示さないこともわかっている。我々はこれを潜在的自己抗体保有とした。このように無症状の健常者でも、ある種の自己抗体は陽性になることはわかっているが、潜在的自己抗体保有の病態及び健康への影響は十分に検討されていない。潜在的自己抗体保有が、仮に自己免疫疾患の前病状態であるとする、潜在的自己抗体保有について詳細を検討することで、自己免疫疾患の解明への新たな知見が得られると思われる。

そこで我々は、「子供の健康と環境に関する全国調査」参加の両親および新生児、特定健診受診者および電子機器製造業の従業員の協力を得て、潜在的自己抗体（抗核抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体）陽性状況と生活環境との関係、および健康影響として妊娠・出産との関係について検討した。

1) 対象

口頭で説明し、文章で同意を得ることのできた、「子供の健康と環境に関する全国調査」の宮崎調査地対象者(対象A)、宮崎県内特定健診受診者(対象B)および電子機器製造業従業員(対象C)をこの研究の対象とした。対象Aには成人男性、女性、新生児が含まれ、職業に一定の傾向は見られなかった。対象Bは比較的高齢者が多く、多くは自営業及び農業従事者であった。対象Cは電子機器製造業に従事している従業員で、就業上、有機溶剤及び化学物質を使用していた。研究は当該施設の倫理委員会の承認のもと行われた。

対象A、B、Cを表1に示した。総数2364名、うち男性724名、女性1123名および新生児517名であり、対象Aは男性248名、女性575名、新生児517名、対象Bは男性272名、女性278名、対象Cは男性204名、女性270名であった。平均年齢は対象Aの男性 33.0 ± 6.1 （年齢幅21～55歳）、女性 31.5 ± 5.0 （年齢幅20～42歳）、対象Bの男性 62.1 ± 12.7 （年齢幅20～78歳）、女性 63.2 ± 11.5 （年齢幅27～77歳）、対象Cの男性 36.9 ± 10.1 （年齢幅19～62歳）、女性 37.2 ± 10.8 （年齢幅20～59歳）であった。なお新生児の性別は男児244名、女児258名であり、性別不明15名が存在した。

表1 対象者

	対象A		対象B		対象C	
	総数	平均年齢(歳) \pm SD	総数	平均年齢(歳) \pm SD	総数	平均年齢(歳) \pm SD
男性	248	33.0 ± 6.1	272	62.1 ± 12.7	204	36.9 ± 10.1
女性	575	31.5 ± 5.0	278	63.2 ± 11.5	270	37.2 ± 10.8
新生児	517	0	—	—	—	—

※総数：2,364名

※新生児に関しては男児244名、女児258名、性別不明15名であった。

2) 方法

上記対象者から資料及び試料（血液）を収集した。

収集資料

対象 A：子供の健康と環境に関する全国調査で収集した資料

対象 B：特定健診時に年齢、性別を収集

対象 C：職域健診（定期健康診断）時に既往歴、年齢、性別、自己免疫疾患の有無、喫煙歴、飲酒歴等を収集

試料収集

試料として血清あるいは全血を収集した。

対象A：子供の健康と環境に関する全国調査で収集した血清の残余

対象B：特定健診時に採取した血液のうち、健診のための血液検査後の残余血液

対象C：職域健診（定期健診）時に採取した血液のうち、健診用の血液検査後の残余血液

対象とした自己抗体およびその測定方法

前述の試料を使用して自己抗体の測定を行った。

検討した自己抗体

① 抗核抗体、②抗RNP抗体、③抗Sm抗体、

対象自己抗体の選定理由

上記自己抗体のうち抗核抗体は症状のない健常者でも陽性になると言われているため、測定項目とした。他の2つの自己抗体は疾患特異性が高いため、一般には健常者での検出は少ないと思われたが、これらの抗体について健常者で検討した先行研究がないため対象とした。

抗核抗体：多くの自己免疫疾患で陽性となる自己抗体

方法：間接蛍光抗体法を使用して検出した。

抗 RNP 抗体：RNA とタンパク質の複合体に対する抗体、全身性エリテマトーデス(SLE)に特異的に検出される自己抗体

方法：ELISA法を使用して検出した。

抗 Sm 抗体：非ヒストン核蛋白抗原に対する多数の自己抗体群のうち、Smith という名の全身性エリテマトーデス(SLE)患者血清中に見いだされた自己抗体

方法：ELISA法を使用して検出した。

ただし抗核抗体陽性以外では抗RNP抗体、抗Sm抗体陽性は原則検出されにくいと考えられることから、費用対効果を考慮して、抗核抗体陽性例に限って抗RNP抗体、抗Sm抗体は測定した。

4. 結果及び考察

1) 自己抗体の保有率

上記3種の自己抗体についてその保有率を検討し、男女別に自己抗体陽性率を示した（表2）。表2からわかるように、抗核抗体、抗RNP抗体陽性者が確認された。抗核抗体は男性に比較して、女性に有意に陽性率が高い事が示された。抗Sm抗体陽性者はいなかったが、抗RNP抗体陽性者が6名存在した。この6名は男性が2例、女性が4例で男性は全員70代、女性は2例が30代で残りは40代、60代であった。抗RNP抗体及び抗Sm抗体は抗核抗体陽性者のみしか費用の点も考えて測定していないため、抗核抗体陰性者の抗RNP抗体および抗Sm抗体の状況は検討しなかった。

臍帯血は母親の血液とは直接には交流していないため新生児の血液である。そこで臍帯血を使用して新生児の自己抗体保有について検討した。表2からわかるように、女性ほどは高くないが、抗核抗体陽性率は12.2%であった。

表2 男女別自己抗体陽性数 (%)

	総数	抗核抗体陽性数 (%)	抗RNP抗体陽性数 (%)	抗Sm抗体陽性数 (%)
男性	724	79(10.9%)	2(0.3%)	0(0%)
女性	1123	191(17.0%)#	4(0.4%)	0(0%)
新生児	517	63(12.2%)	0(0%)	0(0%)

#: P<0.01 VS 男性

表3は対象ごとの自己抗体陽性率を示したものである。表3から各対象ともに女性が男性に比較して抗核抗体陽性率は高く、対象A及び対象Bにおいては統計学的に有意な差であった。対象Cは他の対象に比較して男女差が小さいため、統計学的有意差は見られなかった(P=0.07)。

次に抗核抗体陽性率を年齢及び性別に比較し表4に示した。表からわかるように、男女で年齢が上昇するとともに、抗核抗体陽性率が上昇していたが、男性では理由は明確でないが70代以上で低下していた。70代以上の対象は対象Bに含まれており、対象Bは特定健診対象者で、何らかの理由で医療機関を受診している場合には特定健診を受診しない場合が多く、その傾向は男性に強い傾向にある。70歳代以上で抗核抗体陽性率が低下した理由として、自己抗体が関連する何らかの疾患に罹患した対象は、特定健診を受診しなかったため、低下した可能性も考えられた。なお抗RNP抗体については陽性者が少なく、年齢・性別解析を行わなかった。

表3を図とした(図1)。男女とも年齢が上がるに従い、抗核抗体の陽性率が上昇することがわかる。陽性率は40代以降特に高くなっていることもわかる。

表3 対象別・性別自己抗体陽性数 (%)

	性別	総数	抗核抗体陽性数 (%)	抗RNP抗体陽性数 (%)	抗Sm抗体陽性数 (%)
対象A	男性	248	11(4.4%)	0(0%)	0(0%)
	女性	575	71(12.3%)#	0(0%)	0(0%)
	新生児	517	63(12.2%)@	—	—
対象B	男性	272	50(18.4%)	2(0.7%)	0(0%)
	女性	278	80(28.8%)#	3(1.1%)	0(0%)
対象C	男性	204	18(8.8%)	0(0%)	0(0%)
	女性	270	40(14.8%)*	1(0.4%)	0(0%)

: P<0.01 * : P=0.07 VS 男性

@ : 男児抗核抗体陽性率 = 10.7%、女児抗核抗体陽性率 = 13.1%

表4 年齢・性別の抗核抗体陽性数(%)

	年齢	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70以上
男性	総数	1	137	227	104	70	79	106
	陽性者数 (%)	0 (0%)	8 (5.8%)	15 (6.6%)	8 (7.7%)	7 (10.0%)	28 (35.4%)	19 (17.9%)
女性	総数	0	295	412	136	72	101	106
	陽性者数 (%)	0 (0%)	35 (11.7%)	57 (13.8%)#	20 (14.7%)	13 (18.1%)	24 (23.8%)	39 (36.8%)#

#:P<0.01 VS 男性

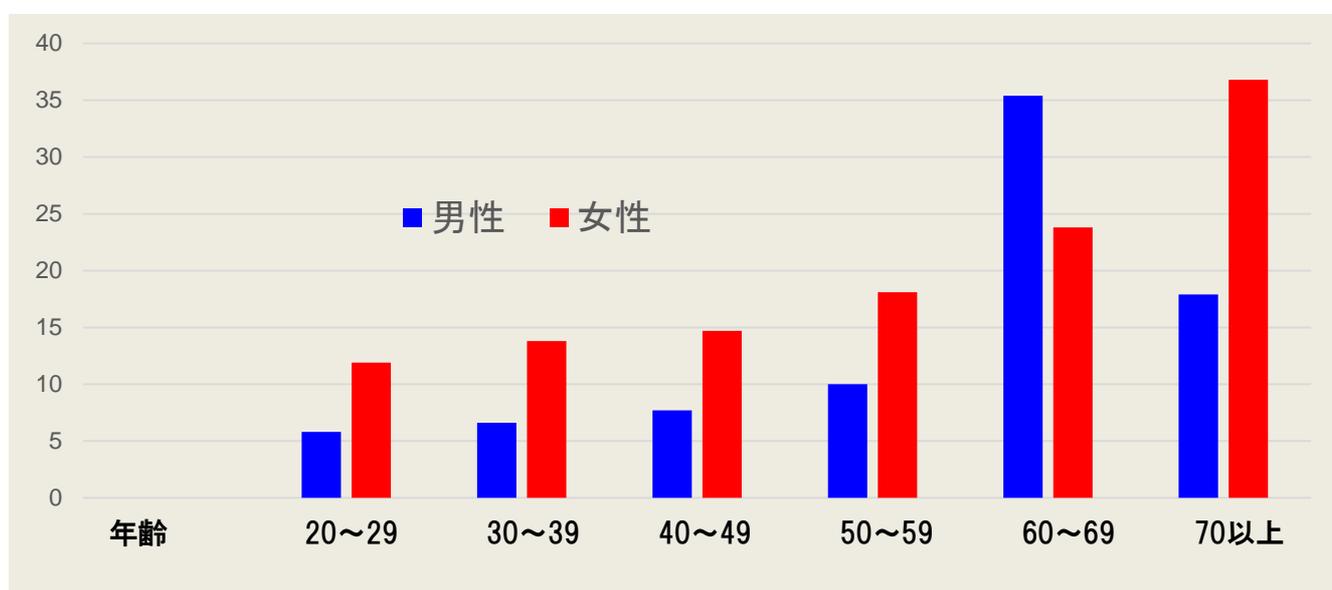


図1 年齢・性別抗核抗体陽性率

表3を参考にして、抗核抗体の年齢分布（男性：青 女性：赤）を男女別に図に示した。男女とも年齢が上がるに従い、抗体陽性率が上昇していた。特に40代以降はその傾向が顕著であった。縦軸=%

2) 新生児の自己抗体保有

新生児の自己抗体についても検討した。新生児から直接採血は行わず、臍帯血を使用して検討した。臍帯血は胎盤と胎児をつなぐ血管で、その血管に流れている血液は胎児の血液である。従って臍帯血を使用して自己抗体を測定すれば、その結果は新生児のものと考えられる。表2からわかるように新生児の抗核抗体陽性率は約12.2%であった。表にはないが、抗核抗体陽性率を男女別に見ると、男性10.7%、女性13.1%で有意な差は見られなかった。

新生児は母親から受動的に免疫物質を得ており（受動免疫）、自ら免疫物質を体内で作り出すまで、母親の免疫で外来病原体から身を守っている。従って自己抗体は母親由来と考えられる。そこで母親と新生児での自己抗体の相互関係を対象Aについて検討した。表5に母親の抗核抗体陽性、陰性別に新生児の抗核抗体陽性率を示した。母親が抗核抗体陽性であればその母親から生まれた新生児の2/3が抗核抗体陽性であった。受動免疫の観点から考えると、当然の結果と思われるが、母親が抗核抗体陽性でも、1/3の新生児で抗核抗体は陰性であった。また新生児にのみ抗核抗体が陽性である対象が21名存在した。抗RNP抗体および抗Sm抗体に関しては陽性例がなく評価できなかった。

表5 抗核抗体における母親と新生児の関係

母親抗核抗体	総数	新生児抗核抗体陽性数(%)
陽性	63	42(66.7%)
陰性	454	21(4.6%)

3) 新生児自己抗体保有の性別比較

新生児は前述したように受動免疫を獲得し、病原体から身を守っている。そのため母親が自己抗体陽性であれば、新生児も陽性であり、また新生児は自己で免疫物質を産生できないと言われることから、母親が抗核抗体陰性であれば、新生児も陰性となることが予想される。しかし今回この原理に矛盾する結果が得られた。そこで母親が陽性で新生児が陽性、及び新生児のみ陽性の場合に関して詳しく検討した(表6)。

表6 母親の抗核抗体状況別の新生児抗核抗体陽性者の男女比

	総数	陽性男児数(%)	陽性女児数(%)	性別不明数(%)
母親陽性 新生児陽性	42	19(45.2%)	21(50.0%)	2(4.8%)
母親陰性 新生児陽性	21	7(33%)	13(62%)	1(5%)

表6からわかるように、抗核抗体に関して母親陽性で新生児が陽性は42名おり、そのうち男児が19例(45.2%)、女児が21例(50%)であった。一方母親が陰性で、新生児が陽性は21名で、男児が7例(33%)女児が13例(62%)であった。いずれも有意ではないが、女児の陽性率が高かった。自己免疫疾患が女性に多い事と何らかの関連がある可能性も考えられた。

4) 自己抗体と流産の関係

自己抗体と自然流産について検討した。自己免疫疾患患者では流産することが指摘され、慢性甲状腺炎患者では不妊及び流産が多い事も報告されている。慢性甲状腺炎では抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体及びTSHレセプター抗体が特異的に陽性になるが、今回の研究で検討した抗核抗体も慢性甲状腺炎では陽性になると言われている。

またreproductive autoimmune failure syndrome (RAFS)と言う病態は細胞膜を構成する成分であるリン脂質に対する自己抗体である抗リン脂質抗体(APA)による血管障害から、習慣性流産を引き起こすとされるものである。APAは全身性エリテマトーデス(SLE)などの自己免疫疾患に随伴することが多いとされている。抗核抗体はこの抗リン脂質抗体ではないが、全身性エリテマトーデス(SLE)でも抗核抗体は陽性になることから、抗核抗体陽性が出産状況に影響する可能性が考えられる。

本研究において、過去に流産の経験があった母親143名と、流産の経験のない432名の母親の抗核抗体陽性率を比較した(表7)。抗RNP抗体および抗Sm抗体陽性者は対象Aにはいないため評価できなかった。自然流産あり群となし群で、平均年齢は有意に自然流産あり群が高かったが、抗核抗体陽性率に有意差は見られなかった。自然流産は高齢者に多いとされているが、抗核抗体陽性率に差がないことから、自己抗体の影響は少ないものと考えられた。

表7 自然流産歴と抗核抗体陽性率との関係

自然流産歴	総数	抗核抗体陽性数 (%)	平均年齢(歳)±SD
あり	143	17(11.9%)	32.8±5.0
なし	432	54(12.5%)	31.1±4.9#

#:P<0.01 VS 自然流産あり

5) 初回妊娠における自己抗体と流産との関係

表7で評価した流産は過去に一度でも流産した対象とそうでない対象を比較したため、対象間で妊娠回数が異なる。妊娠回数が増えれば、当然流産する可能性も高くなるため、妊娠回数を調整しないと、妊娠回数が交絡因子となり、流産との関係を正確に評価できない。そこで初回妊娠時についてのみ評価することで、妊娠回数の影響を除去して検討した。

対象Aの初回妊娠時の状況と自己抗体の関係について表8に示した。調査時の妊娠がすべて初回妊娠ではないため、過去の状況を聞くこととなり、過去の時点での自己抗体は現在の自己抗体の状況とは異なる。図1から40代までは抗核抗体陽性率はさほど上昇しておらず大きな差はないと考えた。

表8から、初回妊娠時でも、自然流産あり群となし群で抗核抗体陽性率に有意な差は見られなかった。流産は高齢出産に多いことから年齢も関係していると思われる。しかし表8から年齢に差がないため年齢の影響はないものと考えた。

従って表7、8より本研究の結果に限って言えば、抗核抗体陽性である事は流産のリスクにはならないと思われた。

表8 初回妊娠に限定した自己抗体と流産との関係

自然流産	総数	抗核抗体陽性数 (%)	平均年齢(歳)±SD
あり	55	6(10.1%)	32.8±4.8
なし	330	26(7.9%)	32.5±4.6

※初回妊娠に限って調査する場合には、過去の記憶に頼ることとなり、情報が得られない対象が存在することから、総数が表1と一致しない。

6) 抗核抗体と出生体重との関係

妊娠に関して低出生体重も流産と同様に大きな問題である。潜在的自己抗体保有と出生体重との関係を検討した報告は把握できず、影響の有無について不明であることから、潜在的自己抗体保有と出生体重について検討した。対象Aには抗RNP抗体及び抗Sm抗体陽性者が存在しないことから抗核抗体について検討した。

低出生体重の原因の多くは母胎の問題であるが、前述したように、母親の抗核抗体状況と新生児の状況は必ずしも一致しない。そこで母親の抗核抗体状況と、新生児の抗核抗体状況に分けて検討した(表9、10)。表9は母親の抗核抗体状況別に新生児の出生体重を評価し、表10は新生児の抗核抗体状況別に出生体重を評価しものである。表9および表10からわかるように抗核抗体の有無と出生体重に有意な関係は指摘できなかった。

表9 母親の抗核抗体と新生児の出生体重との関係

母親の抗核抗体	総数	平均出生体重(g)
陽性	63	3,065
陰性	454	3,105

表10 新生児の抗核抗体と新生児の出生体重との関係

新生児の抗核抗体	総数	平均出生体重(g)
陽性	63	3,109
陰性	454	3,099

7) 自己抗体と喫煙、環境化学物質との関係

前述したように、自己免疫疾患の原因は解明されておらず、遺伝説、環境化学物質説等が考えられているが、結論は出ていない。しかし年齢とともに抗核抗体の陽性率が上昇することから、環境化学物質の影響が疑われる。そこで詳細な情報が取得できた対象(対象A)について、喫煙、有機溶剤使用、鉱物油使用、金属ヒューム曝露、石油ストーブ使用と抗核抗体について検討した。対象Aには抗RNP抗体及び抗Sm抗体陽性者が存在しないことから抗核抗体について検討した。

表11は対象Aの男性、表12は対象Aの女性の結果を示している。男性、女性ともに有機溶剤使用の有無、鉱物油使用の有無、喫煙の有無、石油ストーブ使用の有無、ヒューム曝露有無による抗核抗体陽性率の有意な差は見られなかった。

表11 有機溶剤使用、鉱物油使用、喫煙、石油ストーブ使用、ヒューム曝露と抗核抗体との関係(対象A 男性)

曝露内容	使用・曝露の有無	総数	抗核抗体陽性数(%)
有機溶剤	あり	46	4(8.7%)
	なし	202	7(3.5%)
鉱物油	あり	39	2(5.1%)
	なし	209	9(4.3%)
喫煙	あり	186	7(3.8%)
	なし	62	4(6.5%)
石油ストーブ	あり	100	6(6.0%)
	なし	107	3(2.8%)
ヒューム	あり	23	2(8.7%)
	なし	225	9(4.0%)

表12 有機溶剤使用、鉍物油使用、喫煙、石油ストーブ使用と抗核抗体との関係（対象A 女性）

曝露内容	曝露の有無	総数	抗核抗体陽性数(%)
有機溶剤	あり	41	4(9.8%)
	なし	534	67(12.5%)
鉍物油	あり	11	2(18.2%)
	なし	564	69(12.2%)
喫煙	あり	188	22(11.7%)
	なし	387	49(12.7%)
石油ストーブ	あり	280	37(13.2%)
	なし	295	34(11.5%)

次に対象Cに関して喫煙者と非喫煙者とで抗核抗体の陽性率を比較した。表13は男性、表14は女性を示している。男性において喫煙者で有意に抗核抗体陽性率が高い事が示された。

表13 電子機器製造従事者（対象C）における喫煙と抗核抗体との関係（男性）

	総数	抗核抗体陽性数(%)	平均年齢(歳)±SD
喫煙者	120	16(13.3%)	37.2±9.2
非喫煙者	84	2(2.4%) ^b	36.4±11.2

^b : P<0.05

表14 電子機器製造従事者（対象C）における喫煙と抗核抗体との関係（女性）

	総数	抗核抗体陽性数(%)	平均年齢(歳)±SD
喫煙者	77	8(10.4%)	37.9±10.0
非喫煙者	192	32(16.7%)	36.9±11.1

考察

自己免疫疾患の多くは難病に分類され、一度発症すると完治する事は難しく、長い間医療機関に通院せざるを得なくなる。経済的にも身体的にも負担は重く、それ故、疾患を予防することが重要になってくる。自己免疫疾患の発症原因について種々議論があり、代表的な原因として遺伝説および環境化学物質説等が考えられているが、原因は同定されていない。その自己免疫疾患が最近増加傾向にあり、要因として、環境中の化学物質、あるいは実社会における精神的ストレス等も考えられている。

本研究では、症状を示さない自己抗体（潜在的自己抗体）について検討した。潜在的自己抗体は0%から2.5%存在すると報告されているが、報告例は少なく不明な点も多い。潜在的自己抗体が疾患と関係するかどうかについても、直接疾患とは関係しないという報告もあるが、やはり報告例は少なく明らかになっていない。潜在的自己抗体が疾患と関係するかどうかを明らかにするためには、症状のない状態で自己抗体を測定し、その後追跡して発症するかどうか検討する必要がある。しかし症状がなく検査されず、さらに対象を追跡調査することも困難なことから報告が少ないものと思われる。

本研究では「子供の環境と健康に関する全国調査」参加者（宮崎地区対象者）、特定健診受診者、および電子機器製造従業員を対象として潜在的自己抗体保有について疫学調査を実施した。自己抗体のうち抗核抗体は男性約11%、女性約17%が陽性で、抗RNP抗体は男性0.3%、女性0.4%が陽性であった。抗核抗体は女性に有意に高い陽性率を示していた。一方抗RNP抗体、抗Sm抗体については陽性例が少なく、性差を検討することはできなかった。従って、潜在的自己抗体を検討する場合は抗核抗体が主であり、抗RNP抗体、抗Sm抗体が陽性になることは少ないとわかった。抗RNP抗体および抗Sm抗体は疾患特性が高いと言われており、健康人では検出されないと考えていたが、予測と一致する結果であった。

一般に自己免疫疾患は女性に多い事が知られているが、本研究でも抗核抗体が女性に有意に高い陽性率を示しており、矛盾のない結果であると思われた。自己免疫疾患の有病率は5-6%程度と考えられているが、潜在的な自己抗体陽性者はその数倍存在することはほぼ確実と思われた。しかしそのことが自己免疫疾患とどのように関連しているかはこの結果からでは結論づけることはできない。

自己免疫疾患の好発年齢は疾患により異なる、全身性エリトマトーデスは14才から40才、慢性甲状腺炎は45才から65才、多発性筋炎は40才から50才、強皮症は30才から60才、シェーグレン症候群は40才から60才である。以上から自己免疫疾患の好発年齢は40才から60才が多いことがわかる。表4と図1から抗核抗体陽性率は40代から上昇することが分かるが、この時期は自己免疫疾患の好発年齢とほぼ一致していた。40代から徐々に自己抗体陽性者が増加し、その中から発病者が出現すると考えると整合性はとれるが、結論を得るにはさらなる検討が必要であろう。たとえば自己抗体陽性者を追跡するコホート調査等を行う事も考えなければならない。

新生児は、自ら抗体を産生できず、受動免疫を母親から受け、この免疫状態は約6ヶ月間体内で維持される。従って自己抗体が陽性の母親から生まれた新生児も自己抗体が陽性になり、母親が陰性であれば、新生児も陰性であると予測できる。今回の結果では、母親が抗核抗体陽性の場合でも、1/3の症例で抗核抗体が陰性で、一方母親が抗核抗体陰性の場合でも21例の新生児に抗核抗体が陽性であった。なぜこのような矛盾する結果が得られたかについては文献的にも理由ははっきりしなかった。また新生児の抗核抗体を性別に検討すると、有意ではないが女兒に陽性者が多い結果であった。自己免疫疾患が女性に多い事と何らかの関連がある可能性が考えられた。

甲状腺に対する抗体陽性者は流産し易いことが報告されていることから、本研究では潜在的自己抗体保有と妊娠中のイベントとの関係についても検討した。過去に一度でも自然流産の既往がある群とない群に分けて、抗核抗体陽性率を比較したが、両群に陽性率の有意差は見られなかった。また初回妊娠時についても評価したが、やはり自然流産のある群とない群で抗核抗体の陽性率に有意な差は見られなかった。このことから、潜在的自己抗体保有（抗核抗体陽性）と流産とは有意な関係はないと結論づけられるであろう。

同様に抗核抗体と出生体重との関係についても検討した。出生体重は母体の影響が強いと考えられるが、母親が抗核抗体陽性の場合と、新生児が抗核抗体陽性の場合に分けて検討したが、抗核抗体と出生体重とに有意な関係は見られなかった。

本研究の大きな目的は自己抗体の誘導に環境物質が関与しているか検討することである。そこで詳細なデータが利用できる対象Aについて有機溶剤使用の有無、鉱物油使用の有無、喫煙の有無、石油ストーブ使用の有無、ヒューム曝露有無と抗核抗体陽性率との関係について、男女別に検討した。これらの曝露要因と抗核抗体の陽性率には有意な関係は見られなかった。しかし対象Cの男性では喫煙者に有意に抗核抗体陽性率が高かった。しかし対象Cの女性および、対象Aの男性、女性においては喫煙者と非喫煙者と抗核抗体陽性率に有意差は見られなかった。対象Cは就業上種々の化学物質使用している。これらの化学物質と喫煙が相互に影響した可能性が考えられるが、結論づけるにはさらなる研究が必要と思われた。

結論

本研究では、抗核抗体と種々の要因について検討した。まず抗核抗体は年齢が上がると陽性率が上昇し、男性に比較して女性に有意に高い陽性率を示していた。特に40代以後は陽性率が上昇していた。自己免疫疾患の好発年齢は疾患によっても異なるため一概には言えないが、40歳前後が好発年齢であることから、自己免疫疾患の発症と潜在的自己抗体保有に何らかの関係が示唆される結果であった。

また妊娠出産との関係についても検討したが、抗核抗体陽性である事が妊娠および出産に及ぼす影響は軽微と思われた。

さらに新生児の自己抗体について臍帯血を使用して検討した。新生児の免疫は生後間もないうちは母親からの受動免疫で、母親が陽性の場合には新生児も陽性となる。一方新生児は自ら抗体を産生す

る能力がないとされ、新生児単独で自己抗体が陽性になることは考えにくい。今回少なからずこの考えに矛盾する新生児が存在した。この点については今後検討を行いたいと考えている。

最後に環境化学物質との関連について検討した。自己抗体誘導と関連がありそうな項目（有機溶剤、鉱物油、喫煙、石油ストーブ、金属ヒューム）について抗核抗体陽性率と比較検討したが、有意な知見は得られなかった。曝露量と曝露期間を厳密に評価した上での再評価が必要と思われた。唯一電子機器製造従業員の男性喫煙者は非喫煙者よりも有意に抗核抗体陽性率が高い事がわかった。喫煙と環境化学物質が相互作用し自己抗体誘導に何らかの影響を及ぼすことを示唆する所見と思われた。

5. 本研究により得られた主な成果

(1) 科学的意義

自己免疫疾患は原因不明の疾患であり、一部は難病に分類され、近年罹患率の上昇が危惧され、疾患の病態解明および予防が求められている。しかし現在その病態も原因も解明されていない。その原因について遺伝要因ばかりでなく、環境要因も発症に関与していると疑われているが結論は出ていない。自己免疫疾患の病態は自己抗体が自己を攻撃することであるが、自己抗体は健常者でも、本研究を含め確認されている。潜在的自己抗体保有については現時点で不明な点も多く、我々は本研究を計画し、いくつかの新たな知見を得ることができた。科学的意義は以下の点にあると考える。

- 1、潜在的自己抗体として検出できたのは抗核抗体であり、抗RNP抗体、抗Sm抗体はほとんど検出されなかった
- 2、本研究によって抗核抗体は年齢とともに上昇することが示され、正確な性別、年齢別陽性率が得られた。また抗核抗体が上昇する時期は自己免疫疾患の好発時期とほぼ一致していたことから。自己抗体を持つ対象は年齢とともに徐々に増加し、その中に自己免疫疾患を発症する患者が現れるのではないかという仮説が考えられた。
- 3、抗核抗体と妊娠出産に関して、流産および出生体重と抗核抗体とに有意な関係は見られなかった。自己免疫疾患では流産を起こしやすとする報告があるが、潜在的自己抗体保有に限れば、流産および出生体重への影響は軽微であると考えられた。
- 4、環境化学物質と自己抗体との関係について考察するため、有機溶剤使用、喫煙の有無、鉱物油使用、金属ヒューム、石油ストーブ使用について検討した。本研究においてこれらの環境要因との有意な関係は指摘できなかった。
- 5、対象Cの男性喫煙者に自己抗体の陽性率が有意に高いことが示された。対象は就業上種々の化学物質を使用しており、これらの化学物質と喫煙の相互作用により自己抗体が誘導された可能性が考えられた。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特になし

<行政が活用することが見込まれる成果>

行政が活用できる成果として以下の3点が考えられる。

- 1) 潜在的自己抗体保有の実態
- 2) 妊娠出産への影響の有無
- 3) 化学物質と喫煙との相互作用による自己抗体誘導の可能性

1)についてはほぼ十分な資料が得られたと思われる。一方2)3)はさらなる検討が必要であるが、安全な妊娠出産の実現、及び安全な職場環境作りの上で重要な知見と思われ、今後の活用が期待できる。

6. 研究成果の主な発表状況

なし

(1) 主な誌上発表

<査読付き論文>

なし

(2) 主な口頭発表(学会等)

なし

7. 研究者略歴

- 1985 産業医科大学病院臨床研修医
- 1991 産業医科大学耳鼻咽喉科助手
- 1996 産業医科大学耳鼻咽喉科講師
- 2000 宮崎医科大学公衆衛生学講座助手
- 2004 宮崎大学医学部医学科衛生公衆衛生学講座兼任講師
- 2005 宮崎大学医学部医学科衛生公衆衛生学講座講師
- 2005 宮崎大学医学部衛生公衆衛生学講座助教授
- 2007 宮崎大学医学部社会医学講座公衆衛生学分野教授
現在に至る

課題代表者：黒田嘉紀
国立大学法人宮崎大学

研究分担者
なし

5-1455 潜在的自己抗体保有に関する疫学調査

宮崎大学医学部社会医学講座公衆衛生学分野

黒田 嘉紀

平成26～27年度累計予算額：18,140千円（うち平成27年度：8,847千円）

予算額は、間接経費を含む。

[要旨]

関節リウマチや全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎など難病に分類される自己免疫疾患の原因は不明である。自己免疫疾患の病態は自己組織に対して抗体（自己抗体）が誘導されることであるが、誘導のメカニズム、誘因等は解明されていない。自己抗体にはいくつか種類が存在し、疾患特異的のものと、非特異的のものが存在する。非特異的な自己抗体は健常人においても検出されることが報告されているが、その病態は解明されていない。

そこで本研究では、健常人（総数2364名、男性724名、女性1123名、新生児517名）を対象として潜在的自己抗体保有について検討するため、抗核抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体を測定した。まず抗核抗体は年齢が上がるとともに陽性率が高まり、特に40代以上で陽性率が上昇していた。自己免疫疾患の好発年齢は疾患によっても異なるが、40歳前後である事が多く、本研究の抗核抗体陽性者が増加する時期とほぼ一致していた。また男性と比較して女性で抗核抗体陽性率が有意に高かった。また抗RNP抗体陽性者は6名確認できたが、抗Sm抗体陽性者はいなかった。

本研究では妊娠・出産との関係についても検討した。抗核抗体陽性であることが妊娠および出産に及ぼす影響は軽微であり、妊娠・出産に関するリスクにはならないと思われた。また新生児の自己抗体について臍帯血を使用して検討した。新生児の免疫は生後間もない内は母親から受ける受動免疫である事から、母親が陽性の場合には新生児も陽性となるが、母親が陽性であっても陰性の新生児が確認されるとともに、母親が陰性でも陽性の新生児が確認された。新生児は自ら抗体を産生しないと考えられていることから、新生児にのみ自己抗体が陽性になることは考えにくく、文献的にも検討したが、その理由は分からなかった。

最後に環境化学物質との関連について検討した。自己抗体誘導と関連がありそうな要因（有機溶剤、鉱物油、喫煙、金属ヒューム、石油ストーブ）について抗核抗体陽性率を比較検討したが、有意な知見は得られなかった。本研究では曝露量と曝露期間を正確に把握できていないため、正確な曝露状況を把握し、再評価する必要があると思われた。唯一有機溶剤等の化学物質を使用している電子機器製造従業員の男性喫煙者において、非喫煙者と比較して抗核抗体陽性率が有意に高いことが分かった。しかし対象Aでは同様の結果は得られず、これらは喫煙と化学物質の同時曝露が自己抗体誘導に関与している可能性を示唆する所見と思われた。さらなる検討は必要であるが、抗核抗体誘導に喫煙や化学物質が関与している可能性が考えられた。

[キーワード]

妊娠、出産、自己抗体、自己免疫疾患、環境化学物質

1. はじめに

自己組織に対して抗体(自己抗体)が誘導される自己免疫疾患は、その一部は難病に指定されている。難病は治療費補助申請数からその動向が把握でき、それによると自己免疫疾患患者は年々増加していることがわかる。自己免疫疾患の原因については種々の説が存在する。遺伝説、環境化学物質説が代表的であるが、明確な見解は得られていない。現代社会において、ヒトは多くの化学物質に曝され、その化学物質は日々増加していることを考えると、自己免疫疾患患者の増加は、何らかの環境化学物質が原因とする考えもできる。

自己免疫疾患の病態は前述したように自己抗体が誘導されることであり、症状は自己抗体が自己組織を攻撃することで出現する。自己免疫疾患には自己抗体の存在が必須であるが、ある種の自己抗体は、陽性であっても明らかな症状を示さない場合があると報告されている[1,2]。しかし症状がないため通常は検査されず、頻度、性差、年齢分布、健康への影響等詳細について不明な点が多い。また症状を示さない自己抗体保有状態、すなわち不顕性状態が将来症状を示す顕性状態となり、自己免疫疾患を発病するかどうかについても明らかにされていない。

仮に症状を示さない自己抗体保有が自己免疫疾患の前病状態であれば、症状を示さない自己抗体保有状態を研究することで自己免疫疾患の原因究明に何らかの示唆が得られる可能性が考えられる。そこで我々はこの症状を示さない自己抗体保有状態を「潜在的自己抗体保有」と名付け、健常者を対象に大規模調査を計画し、潜在的自己抗体保有者の頻度、性差、年齢分布、環境物質との関係を検討するとともに、把握されていない健康影響が存在するか検討した。

2. 研究開発目的

近年増加傾向にある自己免疫疾患の原因は不明である。自己免疫疾患の病態は自己抗体の誘導であるが、自己抗体誘導のメカニズム、誘因等はほとんど解明されていない。

ある種の自己抗体は陽性であっても必ずしも症状が出現するとは限らず(潜在的自己抗体保有)、健常者でも自己免疫疾患と同様に、自己抗体が陽性になることは以前から指摘されていた。しかし症状を示さないため検査はされず、その実態は解明されていない。また自己免疫疾患発症との関係も明らかになっていない。

潜在的自己抗体保有状態を詳細に研究することで、自己免疫疾患の病態解明のための知見が得られる可能性があることから、以下をこの研究の目的とした。

- 1) 健常人を対象とした潜在的自己抗体保有の頻度、性差、年齢分布、化学物質曝露との関係について評価する
- 2) 潜在的自己抗体保有による把握されていない健康影響として、妊娠・出産と自己抗体との関係について評価する。

図1に本研究の目的、解析する内容および今後の検討事項を簡単に示した。本研究は横断的研究であり、潜在的自己抗体保有についてその現状を検討するが、潜在的自己抗体保有が将来自己免疫疾患発症と関係しているかどうかという興味ある課題が残る。しかしこの課題を検討するためには縦断研究である追跡調査が必要であることから、これは今後の検討事項とした。

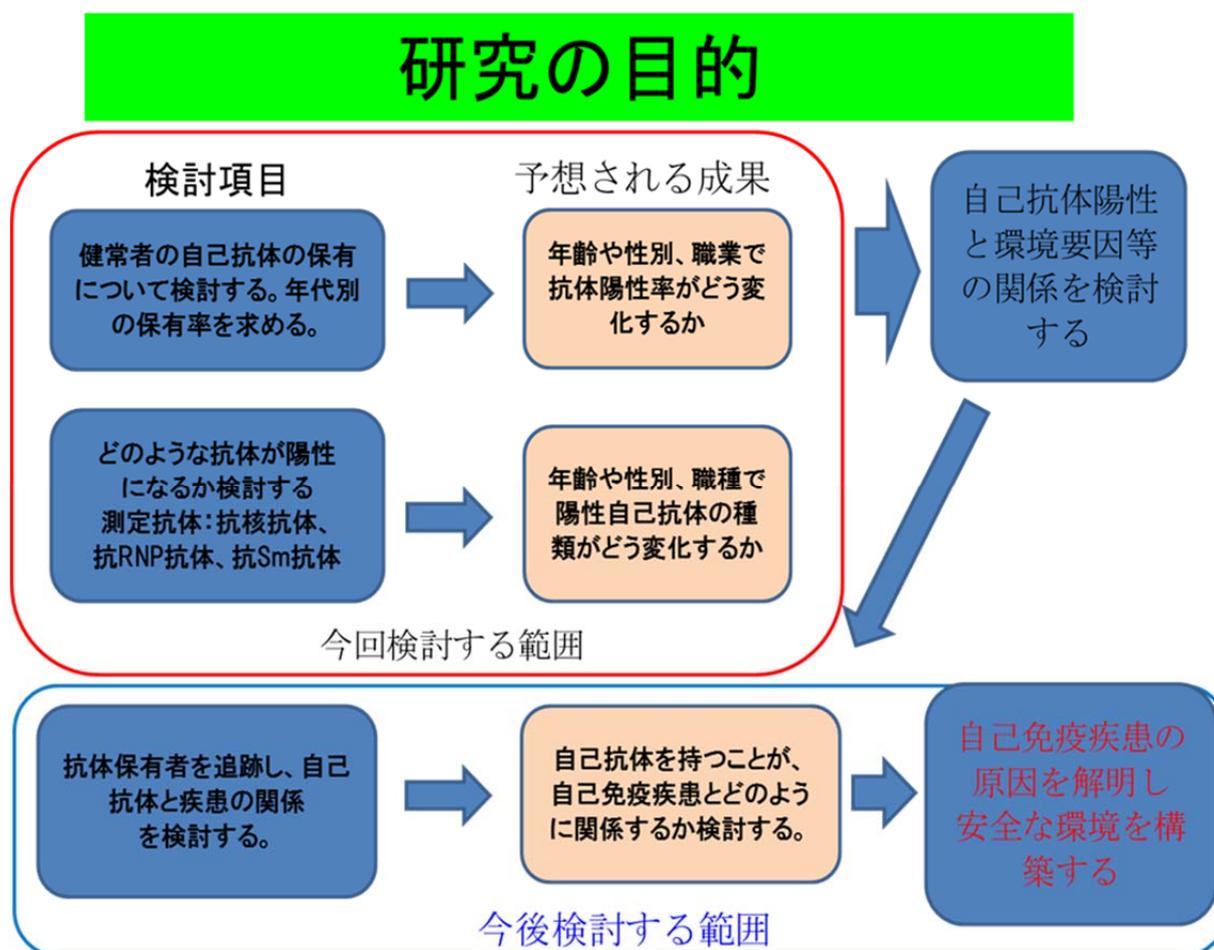


図1 本研究の目的及び、今後検討する範囲

本研究の目的は、上図の「今回検討する範囲」である。「今後検討する範囲」は興味ある検討事項であるが、本研究には含めず、今後の検討事項とした。

3. 研究開発方法

近年自己免疫疾患患者が増加していることが指摘されているが、前述したように自己免疫疾患の原因は不明であり、遺伝説、環境化学物質説等が言われているが、現時点では原因についての見解は定まっていない。

自己免疫疾患は、誘導された自己抗体が自己組織を攻撃することが病態である。しかし自己抗体が誘導されても必ずしも症状を示さないこともわかっている。我々はこれを潜在的自己抗体保有とした。このように無症状の健常者でも、ある種の自己抗体は陽性になることはわかっているが、潜在的自己抗体保有の病態及び健康への影響は十分に検討されていない。潜在的自己抗体保有が、仮に自己免疫疾患の前病状態とすると、潜在的自己抗体保有について詳細を研究することで、自己免疫疾患解明への新たな知見が得られると思われる。

そこで我々は、「子供の健康と環境に関する全国調査」参加の両親および新生児、特定健診受診者および電子機器製造従業員の協力を得て、潜在的自己抗体（抗核抗体、抗RNP抗体、

抗Sm抗体)陽性状況と、生活環境および健康影響として妊娠・出産との関係について検討した。図2に研究対象者及び方法について概略を示す。

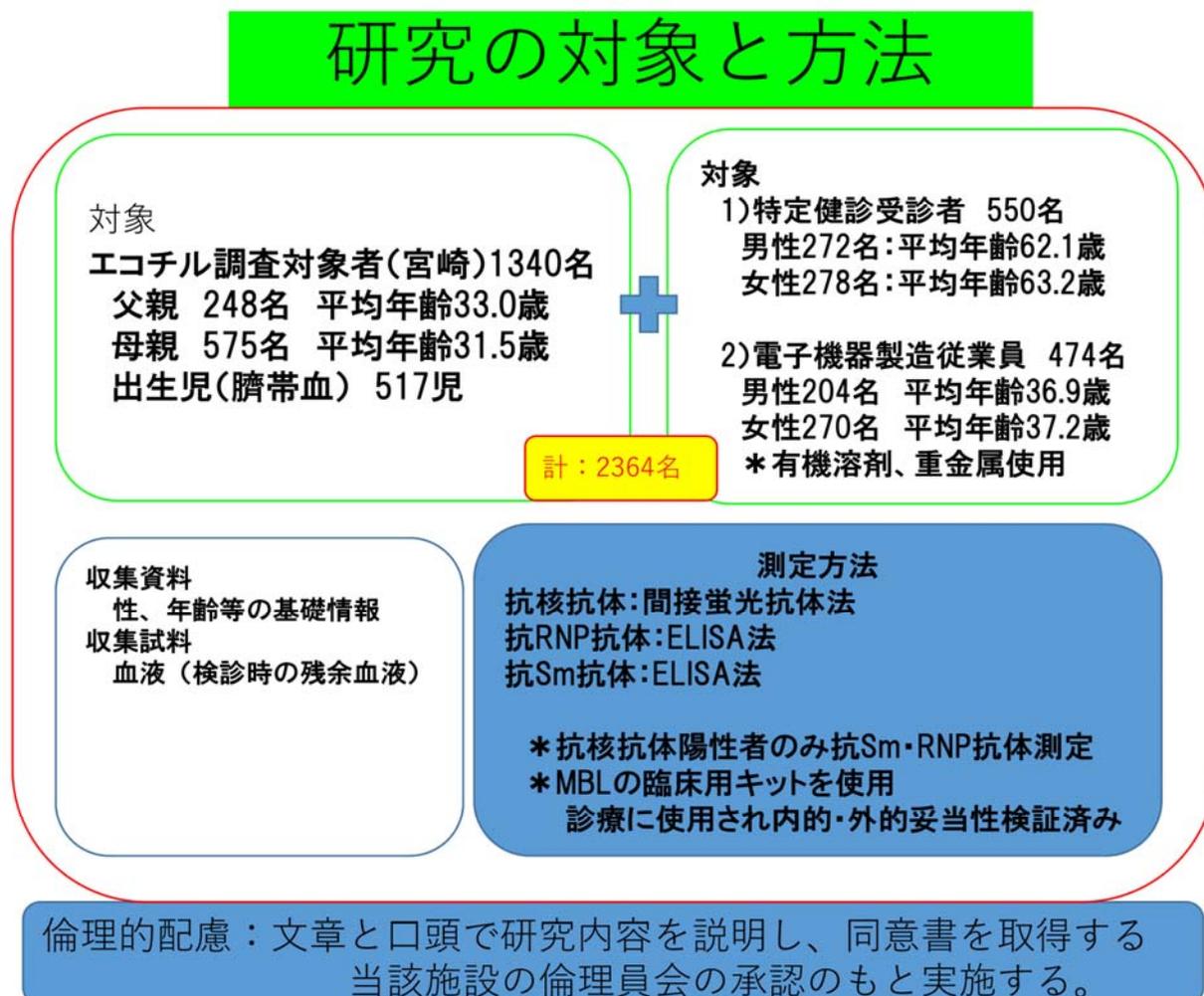


図2 研究対象、方法の概略を図に示した。

研究方法

対象と方法

1) 対象

子供の健康と環境に関する全国調査の宮崎調査地区対象者(対象A)、宮崎県内特定健診受診者(対象B)および電子機器製造従業員(対象C)をこの研究の対象とした。対象Aに関しては、詳細な妊娠状況、生活状況のデータが収集されており、臍帯血の収集も行われている。対象Bでは年齢、性別を収集し、対象Cでは既往歴、年齢、性別、自己免疫疾患の有無、喫煙歴、飲酒歴等を収集した。

対象Aには成人男性・女性、新生児が含まれ、職業に一定の傾向は見られなかった。対象Bは高齢者が多く、多くは自営業及び農業従事者であった。対象Cは電子機器製造業に従事している従業員で、就業上、有機溶剤及び数種類の化学物質を使用していた。

対象A、B、Cを表1に示した。対象Aは男性248名、女性575名、新生児517名、対象Bは男性272名、女性278名、対象Cは男性204名、女性270名であった。従って総数2364名、うち男性724名、女性1123名および新生児517名となった。平均年齢は対象Aの男性33.0±6.1（年齢幅21-55歳）、女性31.5±5.0（年齢幅20-42歳）、対象Bの男性62.1±12.7（年齢幅20-78歳）、女性63.2±11.5（年齢幅27-77歳）、対象Cの男性36.9±10.1（年齢幅19-62歳）、女性37.2±10.8（年齢幅20-59歳）であった。

表1 対象者

	対象A		対象B		対象C	
	総数	平均年齢(歳)±SD	総数	平均年齢(歳)±SD	総数	平均年齢(歳)±SD
男性	248	33.0±6.1	272	62.1±12.7	204	36.9±10.1
女性	575	31.5±5.0	278	63.2±11.5	270	37.2±10.8
新生児	517	0	—	—	—	—

※総数：2,364名

※新生児に関しては男児244名、女児258名、性別不明15名であった。

2) 資料・試料および方法

(1) 収集した資料及び試料（血液）

収集資料

対象A：子供の健康と環境に関する全国調査で収集した資料

対象B：特定健診時に年齢、性別を収集

対象C：職域健診（定期健康診断）時に年齢、性別、既往歴、喫煙・飲酒歴等を収集

収集試料

試料として血清あるいは全血を収集した。

対象A：子供の健康と環境に関する全国調査で収集した血清の残余

対象B：特定健診時に採取した血液のうち、特定健診のための血液検査後の残余血液

対象C：職域健診（定期健診）時に採取した血液のうち、健診用の血液検査後の残余血液

(2) 対象とした自己抗体およびその測定方法

前述の試料を使用して自己抗体の測定を行った。

検討した自己抗体

抗核抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体、

対象自己抗体の選定理由

上記自己抗体のうち抗核抗体は症状のない健常者でも陽性になると言われている[1]ため、測定項目とした。他の2つの自己抗体は疾患特異性が高いため、一般には健常者での検出は少ないと思われたが、健常者で検討した先行研究がないため対象とした。

注1) 本研究では、陽性かどうかを検定することが問題であることから定性検査とした。また収集した試料は今後サンプルと表現する。

注2) 抗核抗体陽性以外では抗RNP抗体、抗Sm抗体陽性は原則検出されにくいと考えられることから、費用対効果を考えて、抗核抗体陽性例に限って抗RNP抗体、抗Sm抗体は測定した。

抗核抗体：核に対する抗体

方法：間接蛍光抗体法

- 1) サンプルをPBS溶液で40倍に希釈（図3参照）
- 2) HEp-2細胞器質スライドを室温でしばらく放置し、このスライドに希釈したサンプル、対照陽性血清、対照陰性血清をそれぞれ30～40 μ l 滴下
- 3) 滴下後、湿潤箱の中で37度、30分静置反応させる。
- 4) 反応させたHEp-2細胞器質スライド上の血清をPBS溶液で簡単に洗い流す。その後乾燥させないように注意し、PBS溶液のはいったビーカーに入れて、十分に洗浄
- 5) 洗浄後、不必要な液を反応面に触れないように濾紙等で除去
- 6) スライド上で標識抗体（FITC標識抗ヒトイムノグロブリン（ヤギ）抗体）と反応させるため、標識抗体を一滴滴下
- 7) 37度30分反応。
- 8) 反応させたHEp-2細胞器質スライド上の血清をPBS溶液で簡単に洗い流す。その後乾燥させないように注意し、PBS溶液のはいったビーカーに入れて、十分に洗浄
- 9) 洗浄後、不必要な液を反応面に触れないように濾紙等で除去
- 10) 洗浄後、余分な水分を取り除き、封入体で封入
- 11) 封入後、蛍光顕微鏡(200 \times)にて撮影し判定

※希釈倍数の根拠

本研究で行った抗核抗体の検査では、検体の希釈率を任意に設定できる。しかし希釈率によって感度と特異度が異なってくる。希釈率と感度、特異度の関係を図3に示す。希釈率を上げると特異度は上がるが感度が下がり、実際は陽性であるにもかかわらず陰性と判定する確率が上昇する。一方希釈率を下げると特異度が下がり、陰性を陽性と判定してしまう確率が上昇する。我々は図3を参考に希釈率40倍を選択した。従って今回は感度約90%、特異度約80%の抗核抗体検査とした。

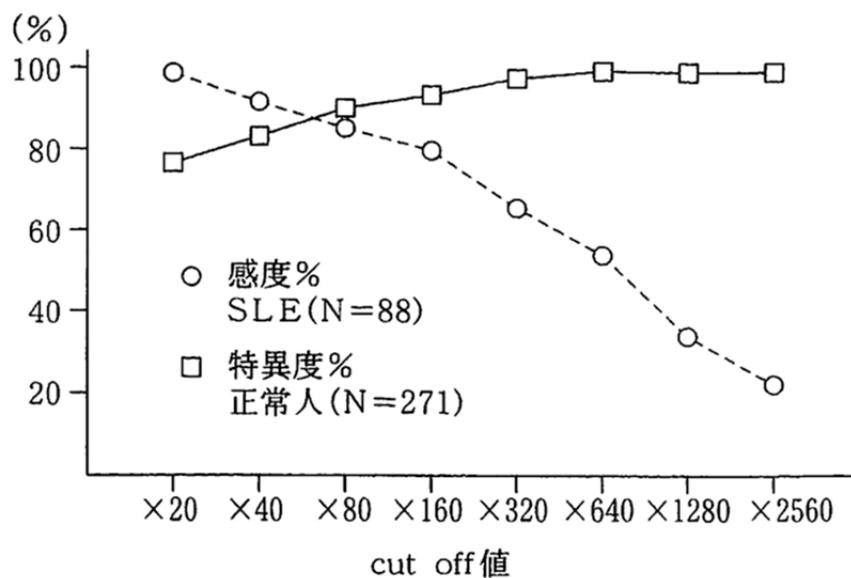


図3 抗核抗体測定之感度と特異度との関係 (MBLフルオロHEPANAテストキット仕様書より)
 上図はSLE患者の検体88例及び正常検体271例を使用し、MBLフルオロHEPANAテストキットにて検査した場合の、カットオフごとの感度と特異度を示している。

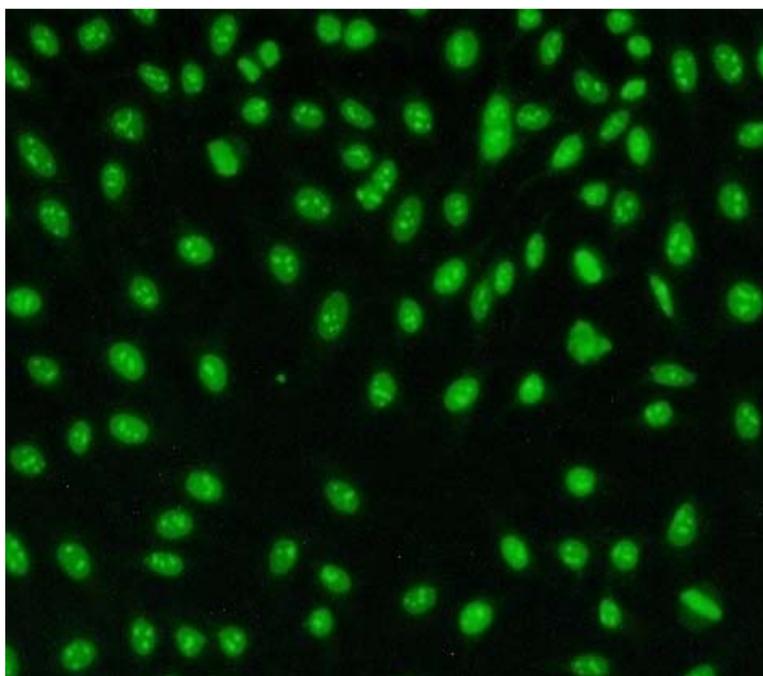


図4 実際の陽性検体の顕微鏡像、核がFITCにて緑色に輝いている。

抗 RNP 抗体：RNA とタンパク質の複合体に対する抗体

方法：ELISA法

- 1) サンプルを反応用緩衝液で101倍希釈
- 2) 1次反応
 - ① 1次反応準備用マイクロプレートに準備した標準血清1、抗RNP抗体標準血清2、陽性コントロール、陰性コントロール及び希釈したサンプルをマルチピペットで100uLずつ分注
 - ② 室温(20-30℃)で1時間放置
- 3) 自動洗浄機を使用しRマイクロカップを4回洗浄
- 4) 2次反応
 - ① マイクロカップに残った洗浄液を完全に除去した後、それぞれのカップに酵素標識抗体をマルチピペットで100uLずつ添加
 - ② 室温(20-30℃)で1時間放置。
- 5) 自動洗浄機を使用しマイクロカップを4回洗浄
- 6) 酵素反応
 - ① マイクロカップに残った洗浄液を完全に除去した後、酵素基質液をマルチピペットで100uLずつ添加
 - ② 室温(20-30℃)で30分間放置反応
- 7) 反応停止液をマルチピペットで100uLずつマイクロカップに添加
- 8) 自動分光光度計にマイクロプレートをセット、波長450nmの吸光度(副波長620nm)を測定
- 9) Index値を算出し判定(下記Index値の算出法を参照)

※Index値の算出法

測定吸光度を使用して下記の式を用いてIndex値を算出し、下記の基準にて判断する。

Index値 = 検体の吸光度 - 標準血清吸光度 / 抗RNP抗体標準血清吸光度 - 標準血清1の吸光度

[測定結果の判定基準]

Index値15未満 = 陰性

Index値15以上22未満 = 擬陽性

Index値22以上 = 陽性

抗 Sm 抗体：非ヒストン核蛋白抗原に対する抗体 (Smith という名の全身性エリテマトーデス(SLE)患者血清中に見いだされた自己抗体)

方法：ELISA法

- 1) サンプルを反応用緩衝液で101倍希釈
- 2) 1次反応
 - ① 1次反応用マイクロプレートに準備した標準血清、抗Sm抗体標準血清、抗Sm抗体陽性コントロール、陰性コントロール及び希釈したサンプルをマルチピペットで100uLずつ分注
 - ② 室温(20-30℃)で1時間放置
- 3) 自動洗浄機を用いて洗浄液でマイクロカップを4回洗浄

4) 2次反応

①マイクロカップに残った洗浄液を完全に除去した後、酵素標識抗体をマルチピペットで100uL添加

②室温(20-30℃)で1時間放置

5)自動洗浄機を用いて洗浄液でマイクロカップを4回洗浄

6)酵素反応

①マイクロカップに残った洗浄液を完全に除去した後、酵素基質液をマルチピペットで100uLずつ添加

②室温(20-30℃)で30分間放置

7)反応停止液をマルチピペットで100uLずつマイクロカップに添加

8)自動分光光度計にマイクロプレートセットして、波長450nmの吸光度を測定

9)Index値を算出し判定(下記Index値の算出法を参照)

※Index値の算出法

Index値 = 検体の吸光度 - 標準血清の吸光度 / 抗Sm抗体標準血清の吸光度 - 標準血清の吸光度
[測定結果の判定基準]

Index値7未満 = 陰性

Index値7以上30未満 = 擬陽性

Index値30以上 = 陽性

4. 結果及び考察

結果

1) 自己抗体の保有率

上記3種の自己抗体についてその保有率を検討し、男女別に自己抗体陽性率を示した(表2)。表2からわかるように、抗核抗体、抗RNP抗体陽性者が確認された。

抗核抗体は2364名中333名(14.1%)が陽性で男性に比較して、女性に有意に陽性率が高い事が示された。一方抗RNP抗体陽性者が6名存在した。この6名のうち5名が対象Bで、1名が対象Cであった(表3)。男性が2例、女性が4例で男性は全員70代、女性は2例が30代で残りは40代、60代であった。抗RNP抗体及び抗Sm抗体は費用対効果を考えて抗核抗体陽性者のみしか測定しなかったため、抗核抗体陰性者の抗RNP抗体および抗Sm抗体の状況は不明であるが、ほとんど陰性と思われる。

臍帯血は母親の血液とは交流していないため、新生児の血液である。そこで臍帯血を使用して新生児の自己抗体保有について検討した。表2からわかるように、女性ほどは高くないが、12.2%の新生児で抗核抗体が陽性であった。

対象者別に、自己抗体の陽性率を表3に示した。対象Aおよび対象Bにおいて、抗核抗体は女性に有意に陽性率が高かった。対象Cにおいても統計学的に有意には至らなかったが、女性に陽性率が高かった(P=0.07)。

表2 男女別自己抗体陽性数(%)

	総数	抗核抗体陽性数(%)	抗RNP抗体陽性数(%)	抗Sm抗体陽性数(%)
男性	724	79(10.9%)	2(0.3%)	0(0%)
女性	1123	191(17.0%)#	4(0.4%)	0(0%)
新生児	517	63(12.2%)	0(0%)	0(0%)

#: P<0.01、V. S. 男性

表3 対象別・性別自己抗体陽性数(%)

	性別	総数	抗核抗体陽性数(%)	抗RNP抗体陽性数(%)	抗Sm抗体陽性数(%)
対象A	男性	248	11(4.4%)	0(0%)	0(0%)
	女性	575	71(12.3%)#	0(0%)	0(0%)
	新生児	517	63(12.2%)@	—	—
対象B	男性	272	50(18.4%)	2(0.7%)	0(0%)
	女性	278	80(28.8%)#	3(1.1%)	0(0%)
対象C	男性	204	18(8.8%)	0(0%)	0(0%)
	女性	270	40(14.8%)*	1(0.4%)	0(0%)

: P<0.01 * : P=0.07 VS 男性

@ : 男児抗核抗体陽性率=10.7%、女児抗核抗体陽性率=13.1%

次に、抗核抗体陽性率を年齢及び性別で表4に示した。表4からわかるように、男女ともに年齢が上昇すると、抗核抗体陽性率が上昇していた。また60代を除く全ての年代で女性の陽性率は男性の陽性率を上回っていた。男性では理由はわからないが70代以上で低下していた。70代以上の対象は対象Bに含まれており、対象Bは特定健診対象者で、一般に健康で、医療機関を受診していない方が受診する傾向が強い。従って70歳代以上で抗核抗体が低下した理由として、何らかの疾患に罹患し、あるいは病弱で特定健診を受診できず、そのため低下した可能性も考えられたが、その場合には抗核抗体が関連する疾患である必要である事から詳細は不明であった。なお抗RNP抗体については陽性者が少なく、年齢・性別解析を行わなかった。

表4 年齢・性別の抗核抗体陽性数 (%)

		年齢	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70以上
男性	総数		1	137	227	104	70	79	106
	陽性者数 (%)		0 (0%)	8 (5.8%)	15 (6.6%)	8 (7.7%)	7 (10.0%)	28 (35.4%)	19 (17.9%)
女性	総数		0	295	412	136	72	101	106
	陽性者数 (%)		0 (0%)	35 (11.7%)	57 (13.8%)#	20 (14.7%)	13 (18.1%)	24 (23.8%)	39 (36.8%)#

#:P<0.01 VS 男性

表4を参考に抗核抗体の年齢分布を図とした（図5）。男女ともに年齢が上がると、抗核抗体の陽性率が上昇することがわかる。

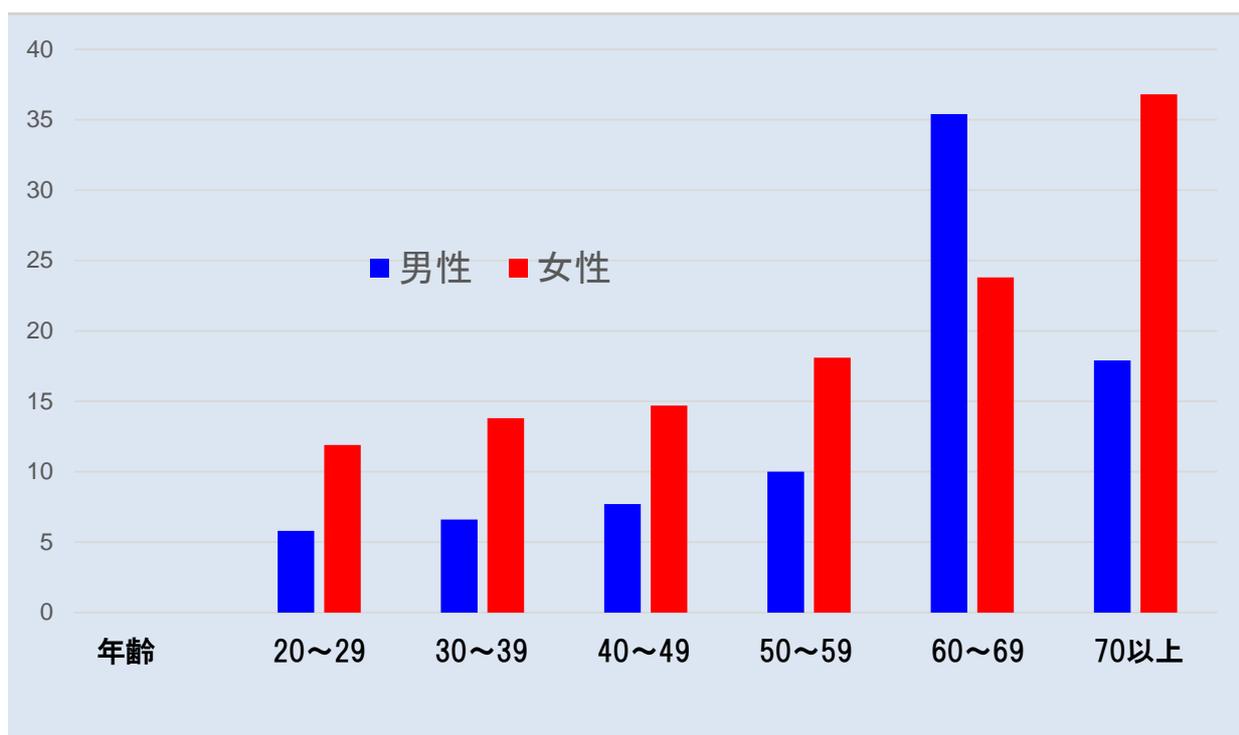


図5 年齢・性別抗核抗体陽性率

表4を参考にして、抗核抗体の年齢分布（男性：青 女性：赤）を図にした。抗核抗体は男女ともに年齢が上昇すると陽性率が上昇していた。特に40代以降はその傾向が顕著であった。縦軸=%

2) 新生児の自己抗体保有

新生児の自己抗体について出産時の臍帯血を使用して検討した。臍帯血は胎盤と胎児をつなぐ臍帯に存在する血液で、胎児の血液である。従って臍帯血を使用して自己抗体を測定すれば、その結果は新生児のものと考えられる。

表2からわかるように新生児の抗核抗体陽性率は約12.2%であった。抗核抗体を男女別に見ると、男児10.7%、女児13.1%で有意な差は見られなかった。新生児は母親から受動的に免疫物質を得ており（受動免疫）、自ら免疫物質を体内で作出すまで、母親の免疫で外来病原体から身を守っている。従って自己抗体も母親由来と考えられる。そこで母親と新生児での自己抗体の相互関係について、対象Aを使用して検討した（表5）。

表5 抗核抗体における母親と新生児の関係

母親抗核抗体	総数	新生児抗核抗体陽性数(%)
陽性	63	42(66.7%)
陰性	454	21(4.6%)

母親が抗核抗体陽性であればその母親から生まれた新生児の2/3が抗核抗体陽性であった。受動免疫の観点から考えると、当然の結果と思われるが、母親が抗核抗体陽性であっても、1/3の新生児で抗核抗体が陰性であった。また新生児にのみ抗核抗体が陽性の対象が21名存在した。抗RNP抗体、抗Sm抗体に関しては陽性例がなく評価できなかった。

3) 新生児自己抗体保有の性別比較

新生児は前述したように受動免疫を獲得し、病原体から身を守っている。そのため母親が自己抗体陽性であれば、新生児も陽性となる。また新生児は自己で抗体を産生できないことから、母親が抗核抗体陰性であれば、新生児も陰性となることが予想される。しかし本研究では矛盾する結果が得られた。

そこで母親が陽性で新生児が陽性、及び新生児のみ陽性の場合に分けて詳しく検討した。母親が抗核抗体陽性で新生児が陽性、および新生児のみ抗核抗体陽性の性別を表6に示した。表6からわかるように、抗核抗体に関して母親陽性で、陽性の新生児が42例おり、そのうち男児、女児ともにほぼ50%であったが、新生児が単独陽性の21例では、男児が33%、女児が62%であった（統計学的には有意ではなかった）。女児の陽性率が高いことは、自己免疫疾患が女性に多い事と何らかの関連がある可能性も考えられた。また新生児のみ陽性は、新生児の受動免疫の観点からは矛盾する結果であるが、この種の報告が他にはなく、今後さらなる検討が必要と考えた。

表6 母親の抗核抗体状況別の陽性新生児の男女比

母親の抗核抗体状況	総数	陽性男児数(%)	陽性女児数(%)	性別不明数(%)
母親陽性 新生児陽性	42	19(45.2%)	21(50.0%)	2(4.8%)
母親陰性 新生児陽性	21	7(33%)	13(62%)	1(5%)

4) 自己抗体と流産の関係

自己免疫疾患患者には、reproductive autoimmune failure syndrome (RAFS) という病態[3-5]が存在し、流産の一つの原因と考えられている。この病態は細胞膜を構成する成分であるリン脂質に対する自己抗体である抗リン脂質抗体 (APA) による血管障害が原因で、習慣性流産を引き起こすとされるものであるが、この抗体は全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患に伴伴することが多いとされている。抗核抗体はこの抗リン脂質抗体ではないが、全身性エリテマトーデス (SLE) で陽性になることが多いと言われている。また慢性甲状腺炎患者における不妊及び流産の報告もある[6-8]。慢性甲状腺炎では抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体及び抗TSHレセプター抗体が特異的に陽性になるが、本研究で検討した抗核抗体も陽性になると言われている。

そこで潜在的自己抗体保有と流産との関係について検討した。過去の妊娠において流産の経験があった母親は143名と、流産の経験のない432名の抗核抗体陽性率を比較した (表7)。抗RNP抗体および抗Sm抗体については陽性者がなく評価できなかった。自然流産あり群となし群で抗核抗体陽性率に有意差は見られなかった。この結果からすれば潜在的抗核抗体陽性は流産のリスクにならないと言えるであろう。

表7 自然流産歴と抗核抗体陽性率との関係

自然流産歴	総数	抗核抗体陽性数(%)	平均年齢(歳)±SD
あり	143	17(11.9%)	32.8±5.0
なし	432	54(12.5%)	31.1±4.9#

※年齢が高いと流産しやすいことがわかっている。流産あり群は、なし群に比較して優位に年齢は高いが、抗核抗体陽性率に有意差は見られなかった。 #: <0.01 VS 自然流産あり

5) 初回妊娠における自己抗体と流産との関係

表7で評価した流産は過去に一度でも流産した対象とそうでない対象を比較したため、対象間で妊娠回数は異なる。妊娠回数が増えれば、当然1度以上流産する可能性も高くなるため、妊娠回数を調整しないと、妊娠回数が交絡因子となるため比較が困難である。そこで初回妊娠時についてのみ評価することで、妊娠回数の影響を除去して検討した。

対象Aの初回妊娠時の状況と自己抗体陽性率の関係について表8に示した。初回妊娠である事は、調査時以前の状況を評価する場合もある。従ってその時点での自己抗体は現在の自己抗体の状況とは異なるが、図5から40代までは抗核抗体陽性率はさほど上昇しておらず大きな差はないと考えた。

表8 初回妊娠に限定した自己抗体陽性率との関係

自然流産	総数	抗核抗体陽性数(%)	平均年齢(歳)±SD
あり	55	6(10.1%)	32.8±4.8
なし	330	26(7.9%)	32.5±4.6

※初回妊娠に限って調査する場合には、過去の記憶に頼ることとなり、情報が得られない対象が存在することから、総数が表1と一致しない。

表8から、初回妊娠時でも、自然流産あり群となし群で抗核抗体陽性率に有意な差は見られなかった。流産は高齢出産に多いことから年齢も関係していると思われるが、表8から年齢に差が見られず、年齢の影響はないものと考えられた。

従って表7、8より本研究の結果に限って言えば、抗核抗体陽性である事は流産のリスクとならないと思われた。

6) 抗核抗体と出生体重との関係

妊娠に関して低出生体重も流産と同様に大きな問題である。潜在的自己抗体保有と出生体重との関係についての論文は現時点では把握できず、影響の有無について不明であった。ただし自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)等で腎機能障害があれば、胎児の成長に影響を及ぼし、低体重児となることもあり得るので、自己免疫疾患に関しては、合併症の程度によると考えられた。慢性甲状腺炎に関しては無関係であるとする報告が存在していた[9]。

そこで潜在的自己抗体保有と出生体重の関係を評価した。本研究では抗RNP抗体及び抗Sm抗体は陽性者が存在しないことから抗核抗体について検討した。低出生体重の原因の多くは母体の問題であるが、前述したように、母親の抗核抗体状況と新生児の状況は必ずしも一致しない。そこで母親の抗核抗体状況と、新生児の抗核抗体状況に分けて検討した(表9, 10)。表9は母親の抗核抗体状況別に新生児の出生体重を評価し、表10は新生児の抗核抗体状況別に出生体重を評価しものである。表9, 10からわかるように、母親の抗核抗体状況、および新生児の状況別に出生体重を比較しても両者に有意な差は見られず、出生体重への潜在的抗核抗体保有の影響は軽微と考えられた。

表9 母親の抗核抗体と新生児の出生体重との関係

母親の抗核抗体	総数	平均出生体重 (g)
陽性	63	3,065
陰性	454	3,105

表10 新生児の抗核抗体と新生児の出生体重との関係

新生児の抗核抗体	総数	平均出生体重 (g)
陽性	63	3,109
陰性	454	3,099

7) 自己抗体と喫煙、環境化学物質との関係

前述したように、自己免疫疾患の原因は解明されておらず、遺伝説、環境化学物質説等が考えられているが、結論は出ていない。そこで環境化学物質と自己抗体陽性率との関係について検討した。

詳細な情報が取得できた対象Aについて有機溶剤使用、鉍物油使用、喫煙、石油ストーブ使用、金属ヒューム曝露と抗核抗体陽性率について検討した。表11は対象Aの男性、表12は対象Aの女性の結果を示している。男女ともに有機溶剤使用の有無、鉍物油使用の有無、喫煙の有無、石油ストーブ使用の有無、金属ヒューム曝露有無と抗核抗体陽性率には有意な関係は見られなかった。

表11 有機溶剤使用、鉍物油使用、喫煙、石油ストーブ使用、ヒューム曝露と抗核抗体陽性率との関係 (対象A 男性)

曝露内容	使用・曝露の有無	総数	抗核抗体陽性数 (%)
有機溶剤	あり	46	4(8.7%)
	なし	202	7(3.5%)
鉍物油	あり	39	2(5.1%)
	なし	209	9(4.3%)
喫煙	あり	186	7(3.8%)
	なし	62	4(6.5%)
石油ストーブ	あり	100	6(6.0%)
	なし	107	3(2.8%)
ヒューム	あり	23	2(8.7%)
	なし	225	9(4.0%)

表12 有機溶剤使用、鉍物油使用、喫煙、石油ストーブ使用
と抗核抗体陽性率との関係（対象A 女性）

曝露内容	曝露の有無	総数	抗核抗体陽性数(%)
有機溶剤	あり	41	4(9.8%)
	なし	534	67(12.5%)
鉍物油	あり	11	2(18.2%)
	なし	564	69(12.2%)
喫煙	あり	188	22(11.7%)
	なし	387	49(12.7%)
石油ストーブ	あり	280	37(13.2%)
	なし	295	34(11.5%)

次に対象Cに関して喫煙者と非喫煙者とで抗核抗体の陽性率を比較した。表13は男性、表14は女性の結果を示している。男性喫煙者で非喫煙者に比較して有意に抗核抗体陽性率が高い事が示された。

表13 電子機器製造従事員（対象C）における喫煙と抗核抗体陽性率との関係（男性）

	総数	抗核抗体陽性数(%)	平均年齢(歳)±SD
喫煙者	120	16(13.3%)	37.2±9.2
非喫煙者	84	2(2.4%) ^b	36.4±11.2

^b : P<0.05

表14 電子機器製造従事員(対象C)における喫煙と抗核抗体陽性率との関係（女性）

	総数	抗核抗体陽性数(%)	平均年齢(歳)±SD
喫煙者	77	8(10.4%)	37.9±10.0
非喫煙者	192	32(16.7%)	36.9±11.1

8) 抗RNP抗体および抗Sm抗体のIndexによる評価

本研究では抗RNP抗体及び抗Sm抗体については定性的な検討を行い、抗RNP抗体のみ6陽性例を確認した。本来定性試験であるため定量的な評価は困難を伴うが、両抗体のIndex値を求め

ているので、Index値を使用して評価した。なお抗RNP抗体及び抗Sm抗体は抗核抗体陽性例のみ測定している。

対象A、対象Bおよび対象Cの抗RNP抗体および抗Sm抗体Indexの分布を図6～8に示した。男女のIndex値を比較したが、対象A～Cで有意差はみられず、抗RNP抗体及び抗Sm抗体では抗核抗体で示されたような女性に有意であるという知見は得られなかった。抗RNP抗体と抗Sm抗体は基本異なる検査であり、単純に比較はできないが、抗RNP抗体と抗Sm抗体を比較すると、抗RNP抗体の方が高い値を示していた。

一方抗RNP抗体および抗Sm抗体のIndex値と年齢の関係をみると(図9～10)、男性では抗RNP抗体で $P=0.06$ (図9)、女性では抗Sm抗体で $P=0.06$ (図10)であった。P値からすると、統計学的に有意とは言えないが、有意な関係に近いと考えられる。しかしそれぞれの R^2 を考慮すると年齢と関係があるとは考えにくかった。

抗RNP抗体および抗Sm抗体のIndex値と喫煙の関係を評価した(図11、12)。抗RNP抗体および抗Sm抗体測定は抗核抗体が陽性の対象にのみ行っており、対象A、B、C単独で行うと、症例数が少ないため、対象をまとめて評価した。抗RNP抗体に関しては喫煙者に比較して非喫煙者で有意にIndexが高い結果であった($P=0.012$)。喫煙者では抗核抗体陽性率が高い結果が得られているが、その結果とは反対の結果であった。しかし症例数が少なく、症例数を増やして再検討する必要があると思われる。流産についても検討した。流産ありとなしで抗RNP抗体および抗Sm抗体のIndex値に有意な差はみられなかった(図13)。

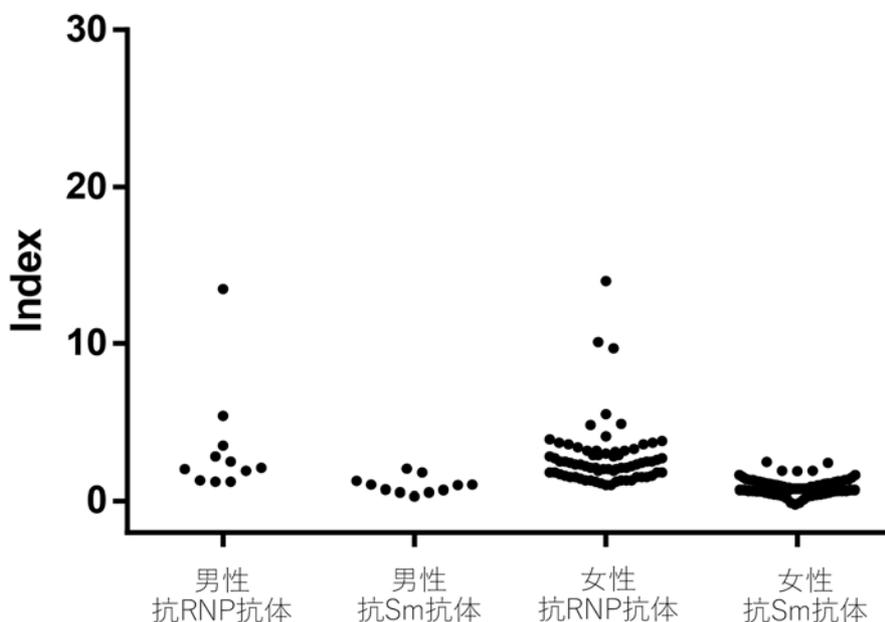


図6 対象Aの性別抗RNP抗体、抗Sm抗体のIndex値の分布

男女で抗RNP抗体、抗Sm抗体のIndex値に有意差はみられなかった。

男性：11名、女性71名

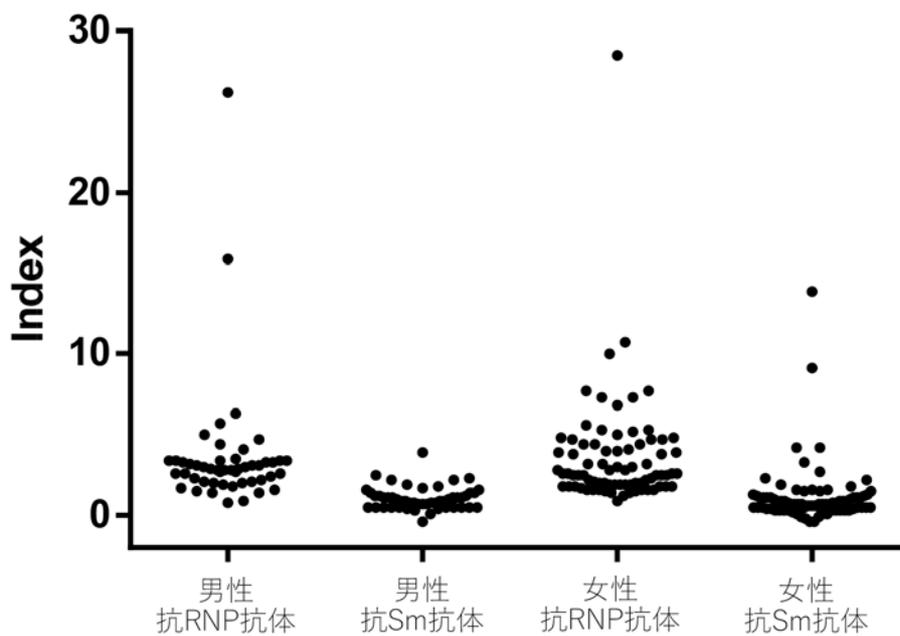


図7 対象Bの性別抗RNP抗体、抗Sm抗体のIndex値の分布
 男女で抗RNP抗体、抗Sm抗体のIndex値に有意差はみられなかった。
 男性：50例、女性80例

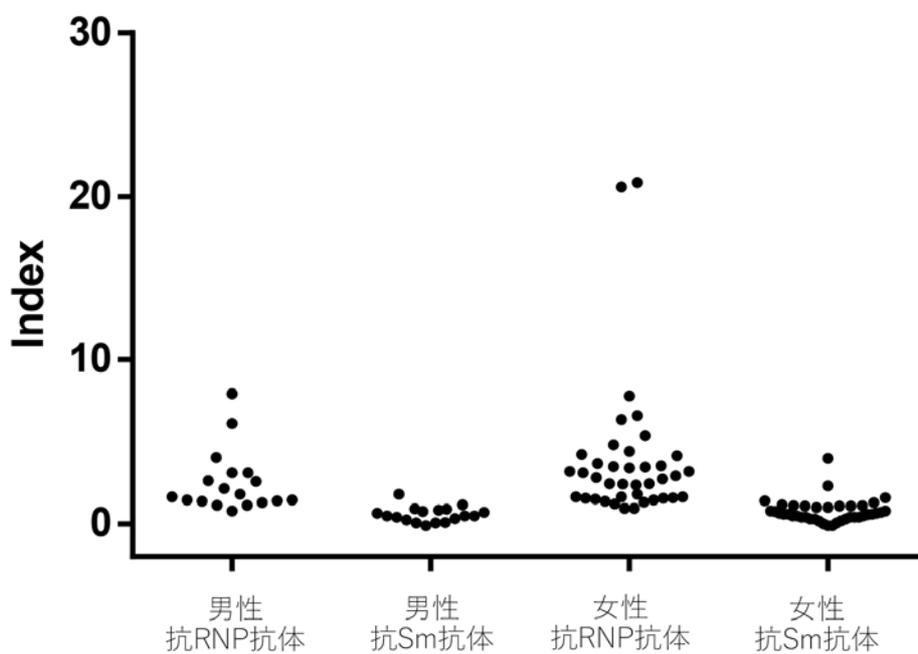


図8 対象Cの性別抗RNP抗体、抗Sm抗体のIndex値の分布
 男女で抗RNP抗体、抗Sm抗体のIndex値に有意差はみられなかった。
 男性：18例、女性：40例

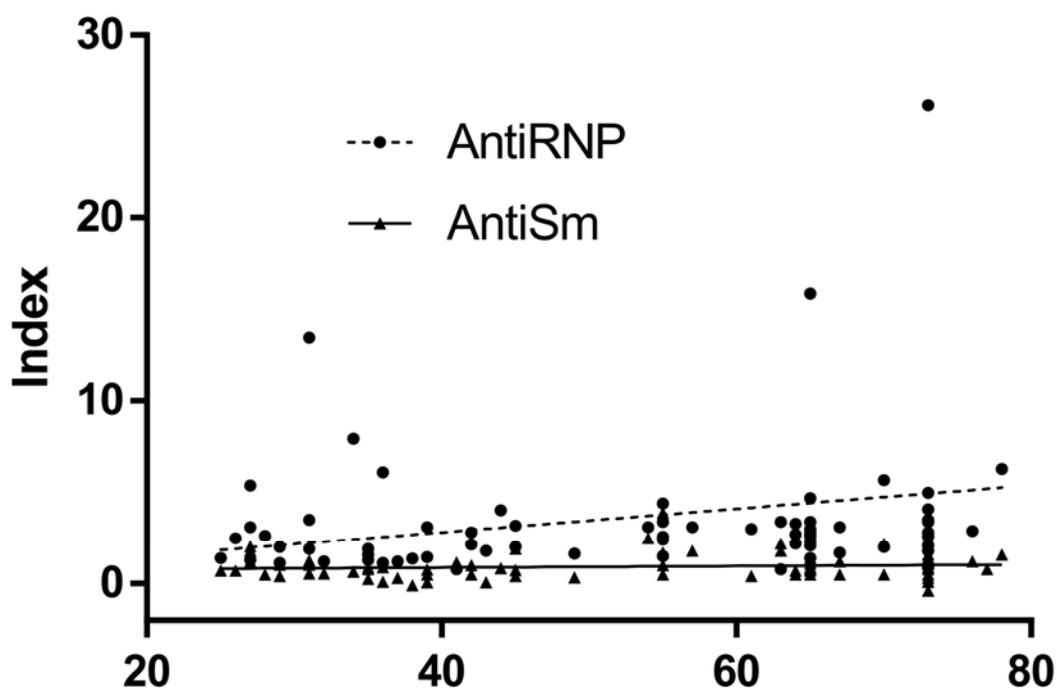


図9 男性の抗RNP抗体、抗Sm抗体Index値と年齢との関係（対象A～C）
 抗RNP抗体： $R^2=0.046$ 、 $P=0.06$ 抗Sm抗体： $R^2=0.011$ 、 $P=0.36$
 $n=270$ 例

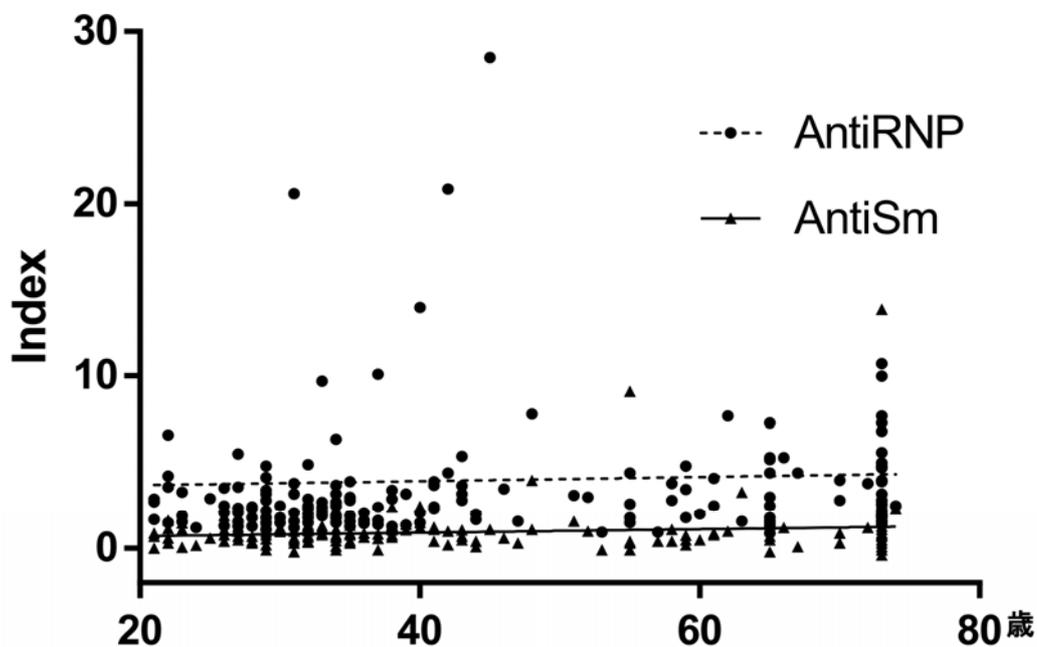


図10 女性の抗RNP抗体、抗Sm抗体Index値と年齢との関係（対象A～C）
 抗RNP抗体： $R^2=0.001$ 、 $P=0.65$ 抗Sm抗体： $R^2=0.019$ 、 $P=0.06$
 $n=270$ 例

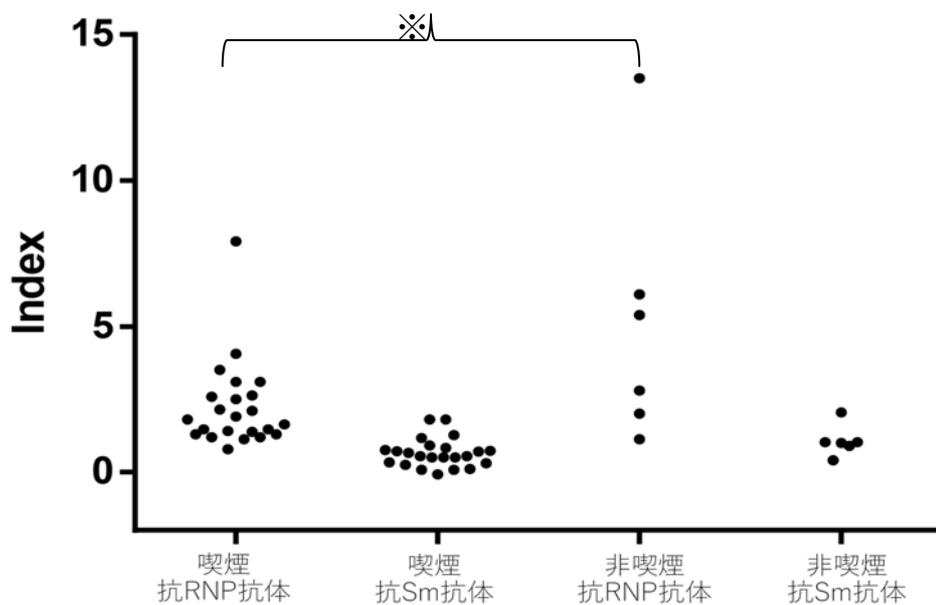


図11 喫煙と抗RNP抗体、抗Sm抗体の関係（男性）（対象Aと対象C）

抗RNP抗体（喫煙VS非喫煙）： $P=0.012$ 、抗Sm抗体（喫煙VS非喫煙）： $P=0.09$

喫煙者：23例、非喫煙者：6例

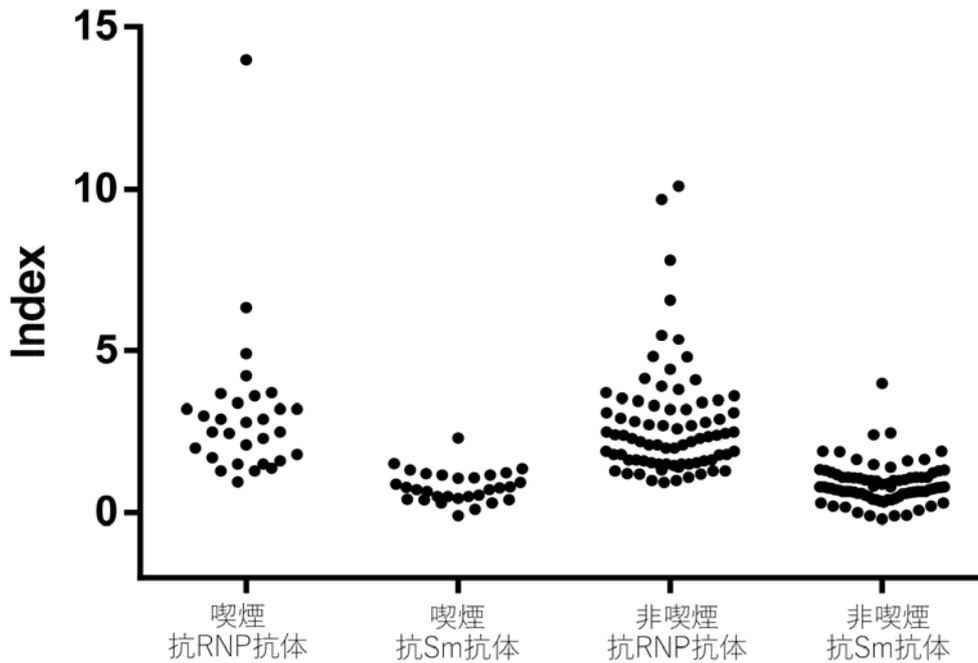


図12 喫煙と抗RNP抗体、抗Sm抗体の関係（女性）（対象Aと対象C）

抗RNP抗体（喫煙VS非喫煙）： $P=0.57$ 抗Sm抗体（喫煙VS非喫煙）： $P=0.55$

喫煙者：30例、非喫煙者：81例

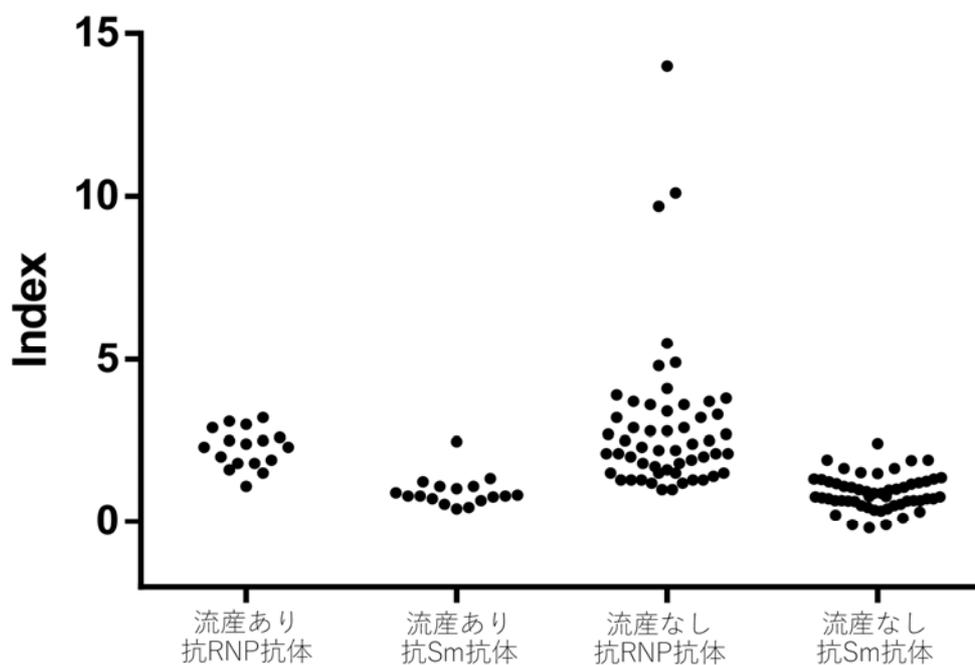


図13 流産既往(一度以上の既往)の有無と抗RNP抗体、抗Sm抗体Indexとの関係

抗RNP抗体(流産ありVS流産なし) : $P=0.24$ 抗Sm抗体(流産ありVS流産なし) : $P=0.79$
 抗RNP抗体陽性値 ≥ 22 、抗Sm抗体陽性値 ≥ 30 流産あり : 17例 流産なし : 54例

先にも述べたように、今回、抗RNP抗体、抗Sm抗体で行ったものは定性的評価で、一般的には定量評価することは困難である。Index値での評価はあくまで参考程度に行ったものであり、ここで得られた結果の解釈にはさらなる検討が必要である。

考察

自己免疫疾患の多くは難病に分類され、発症すると完治する事は難しく、長い間治療を余儀なくされる。経済的にも身体的も負担は重く、それ故、疾患を予防することが重要になってくる。しかし自己免疫疾患の原因について、遺伝説および環境化学物質説等が考えられてはいるが、明確な見解はなく、現時点で予防することは難しい。最近自己免疫疾患が増加傾向にあると言われ、誘因として環境中の化学物質、あるいは社会的なストレス等も考えられているが、結論はでていない。

本研究では、症状を示さない自己抗体（潜在的自己抗体保有）について検討した。潜在的自己抗体は0%から2.5%存在するとした報告もある[10]が、その詳細は不明な点が多い。潜在的自己抗体保有が自己免疫疾患と関係するかどうかについても、直接疾患とは関係しないという報告もあるが[2]、他に報告例が少なく、結論を得る段階に至っていない。潜在的自己抗体保有が自己免疫疾患と関係するかどうかを明らかにするためには、症状のない状態で自己抗体を測定し、その後追跡して発症するかどうか検討する必要がある。しかし症状がないことから自己抗体を検査することもなく、さらに対象を追跡調査することは、費用の面でも困難なことから報告が少ないものと思われる。

本研究では「子供の環境と健康に関する全国調査」の宮崎地区参加者、特定健診受診者、および電子機器製造従業員を対象として、自己抗体保有に関する疫学調査を行った。自己抗体のうち抗核抗体陽性者は男性約11%、女性約17%で、抗RNP抗体陽性者は男性0.3%、女性0.4%であった。抗核抗体は女性に有意に高い陽性率を示していた。一方抗RNP抗体、抗Sm抗体については陽性例が少なく、性差を検討することはできなかった。従って、潜在的自己抗体は抗核抗体が主であり、抗Sm抗体、抗RNP抗体は陽性になることは少ないことがわかった。抗RNP抗体および抗Sm抗体は疾患特性が高いと言われることと一致した結果であった。一般に自己免疫疾患は女性に多い事が指摘されており、本研究でも同様に抗核抗体は女性に有意に高い陽性率を示し、矛盾のない結果であった。自己免疫疾患の罹患率は5-6%程度と考えられており[11]、本研究から潜在的な抗核抗体陽性者はその数倍存在することはほぼ確実と思われた。一方抗RNP抗体は6例しか確認できなかった。男性が2例、女性が4例で男性は全員70代、女性は2例が30代、40代、60代それぞれ1名であった。このことから抗RNP抗体も年齢が上がるとう陽性率が高くなることが考えられたが、陽性症例数が少ないため今後症例を増やして検討する必要があると思われた。

自己免疫疾患の好発年齢は疾患により異なる。代表的な自己免疫疾患の好発年齢は、全身性エリトマトーデスは14才から40才、慢性甲状腺炎は45才から65才、多発性筋炎は40才から50才、強皮症は30才から60才、シェーグレン症候群は40才から60才と言われている。このことから自己免疫疾患はおおむね40歳代、50歳代が好発年齢と考えられる。本研究から得られた抗核抗体陽性率の年齢分布(図5)からすると、自己抗体の陽性率もほぼ同様の時期から上昇している。40代から徐々に自己抗体陽性者が増加し、その中から発病する者が出現すると考えれば、この年齢の一致について説明がつく。しかし潜在的に抗核抗体陽性でもその後疾患発症はしないと報告[2]もあることから、さらなる検討が必要であり、たとえば自己抗体陽性者を追跡するコホート調査等がエビデンスを得るには必要であろう。

抗RNP抗体は疾患特異性が高いことから抗RNP抗体が陽性であった6例はすでに疾患に罹患

している可能性もあるが、質問票からは確認できなかった。抗RNP抗体の陽性率は、全身性エリテマトーデス40%、全身性硬化症20%、シェーグレン症候群10%程度と報告されていることから、抗RNP抗体が陽性の場合に、無症状の自己抗体陽性者にして良いかどうかについては、さらなる検討が必要であり、抗RNP抗体の陽性率、年齢分布等に関しても、対象を増やして調査する必要があると思われた。一方抗Sm抗体は陽性者が確認できなかった。抗Sm抗体も疾患特異性が高く、全身性エリテマトーデス（SLE）の診断基準に含まれる検査である。それからすると本研究の症例には全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患している対象はいないことになり、実際既往歴からも確認できなかった。

新生児は受動免疫を母親から受け、約6ヶ月間は新生児の体内で免疫機構が維持される。従って母親で自己抗体が陽性の場合には、新生児でも自己抗体が陽性になることが予測される。今回母親が陽性の場合には、新生児の2/3が陽性であった。また母親が陰性の場合でも21例の新生児は抗核抗体が陽性を示した。受動免疫の観点からすると、母親が陽性の場合に、新生児が陽性であることは理解できるが、なぜ1/3の症例で抗核抗体が陰性であったのか、あるいは自ら抗体を産生しない新生児時期になぜ新生児が単独で抗核抗体陽性であったかについては、同様の報告もなく、その妥当性を検証することはできなかった。ただ新生児の抗核抗体を性別に検討すると、統計学的に有意ではないが、女兒に抗核抗体陽性者が多く、自己免疫疾患が女性に多い事と一致していた。

今後抗核抗体陽性の新生児を追跡し、成長とともに自己抗体がどのように推移し、あるいは自己免疫疾患とどのように関係するか調査すれば、新生児の自己抗体陽性がいかなる意味を持つかについて知見が得られる可能性があり、そのような調査を行う意義は大きいと考える。しかしこのような追跡調査は成人の場合と比較して自己免疫疾患の発症年齢が40歳代、50歳代である事を考えるとほぼ非現実的である。

本研究では自己抗体と妊娠中のイベントとの関係についても検討した。流産は妊婦において最も深刻な事象である。甲状腺に対する抗体陽性者は流産し易いことが報告されている[12]。過去に一度でも自然流産の既往がある自然流産あり群と既往のない自然流産なし群に分けて、抗核抗体陽性率を比較したが、両グループで陽性率に有意差は見られなかった。一度でも流産した対象とそうでない対象を比較した場合、対象間で妊娠出産回数が異なることとなる。妊娠回数が増えれば、当然1度以上流産する可能性も高くなるため、妊娠出産回数を調整する必要がある。そこで妊娠回数の影響を除去するため、初回妊娠時についても評価したが、自然流産あり群と自然流産なし群で抗核抗体の陽性率に有意な差は見られなかった。高齢出産は流産し易いことから、初回妊娠であっても年齢に差があれば流産の発生率に差がでてくるが、本研究の検討では流産あり群および流産なし群で年齢差は見られず、年齢の影響は少ないと思われた。このことから、抗核抗体陽性と流産とは有意な関係はないと結論づけられるであろう。

同様に抗核抗体と出生体重との関係についても検討した。出生体重は母体の影響強く受けると考えられている。母親が抗核抗体陽性の場合と、新生児が抗核抗体陽性の場合に分けて検討したが、抗核抗体と出生体重とに有意な関係はなかった。自己免疫疾患に罹患した場合には流産の可能性が高まるとする報告があるが[12, 13]、少なくとも抗核抗体陽性だけでは、妊娠、出産への影響は少ないことが示唆された。

本研究の目的の1つは自己抗体の誘導に環境化学物質が関与しているか検討することであった。そこで詳細なデータが利用できる対象Aについて有機溶剤使用の有無、鉱物油使用の有無、喫煙の有無、石油ストーブ使用の有無、金属ヒューム曝露の有無と抗核抗体陽性率との関係について、男女別に検討した。特に我々は石油ストーブ及び鉱物油の使用に着目した。なぜなら鉱物油のプリステンをマウスの腹腔内に注入すると自己抗体が誘導されることが報告され[14-17]、また鉱物油を使用する就業者では関節リウマチや全身性エリテマトーデス（SLE）発症のリスクが上昇するとの報告がある[18, 19]とともに、我々は以前から鉱物油の自己抗体誘導について検討してきたためである。

石油ストーブは灯油を燃焼させる暖房機器で、灯油は石油から精製される。石油の主成分は炭化水素であるが、炭化水素には環状のものと鎖状のものが存在し、燃料に使われるのは鎖状炭化水素である。鎖状炭化水素は炭素数により性状や用途が異なっている。表15からもわかるように炭素数が少ない炭化水素はガス状でもっぱら燃料に使用される。炭素数が多くなるに従い液状になり、炭素数5以上でガソリン、9以上で灯油、14以上で軽油そして17以上で重油あるいは潤滑油として使用される。Satohら[20]が報告したプリステンも鎖状炭化水素であり、炭素数は19である。石油ストーブに使用される灯油はこのプリステンより分子量が小さい炭化水素群(C9-18)が主成分であるが、灯油にもプリステンは多少含まれている。またこのプリステンは鮫肝油に多く含まれ、サプリメントとして販売されており、日常で利用している人も多いが、本研究ではその実態は調査できなかった。

石油ストーブには排気を屋外に排出する強制給排気型（FFタイプ）と強制排気型（FEタイプ）および開放式（石油ファンヒーター）が存在する。FFタイプおよびFEタイプは排気を屋外に排出するため、一酸化炭素中毒の心配は少なく、消火時に石油ストーブ独特のにおいにならない利点はあるが、取り付け工事が必要で、導入コストも高いことから、寒冷地以外では導入割合は高いとは言えない。一方石油ファンヒーターは手軽に使用できる反面、排気が室内にこもり、一酸化炭素中毒の危険があるとともに、消火時に独特の灯油臭があるのも特徴である。今回の調査では、強制排気型か、石油ファンヒーターかはアンケートからでは判断できないが、手軽さおよびコストの面から多くは石油ファンヒーターと思われる。

石油ファンヒーターであれば、排気は屋内に行われる。灯油は前述したように炭素数9から18の鎖状炭化水素が主成分であり、灯油が燃焼した場合の排気には二酸化炭素、二酸化窒素、硫黄酸化物が含まれる。また消火時には灯油の一部がバーナーの余熱によって気化し、屋内に充満することも想像できる。従ってヒトは多少なりとも灯油に含まれる炭化水素に呼吸器を介して曝露されることとなる。我々はこれまで鉱物油について種々の研究を行い、鉱物油の自己抗体誘導は分子量に影響されることを報告してきた。図14は我々が以前報告した論文からの引用した図で、影響を評価した物質の分析結果である[21]。M0-F、M0-HT、M0-Sは鉱物油の混合物で通常便秘薬として飲用される。構成成分として炭素数20から40の炭化水素が主に含まれている。

我々はこれらの鉱物油をマウスに投与し、プリステン(C19)、スクワレン(C30)の反応と比較検討した（図15）[21]。高分子のM0-F、M0-HT、M0-Sと比較して、C19のプリステン投与マウスでは抗ssDNA抗体および、抗クロマチン抗体価が高い事が図からわかる。すなわち低分子ほど自己抗体誘導能が高いと考えられた。さらに図16に示すように誘導される自己抗体の

種類も、やはりプリステン、スクワレン、IFA、MO-F、MO-HT、MO-Sで異なり、疾患特異性の低い抗ssDNA抗体および抗クロマチン抗体はほぼ全ての物質で誘導されるが、疾患特異性の高い抗RNP抗体及び抗Su抗体は低分子のプリステンあるいはIFAで誘導された。図17はプリステンよりも分子量の小さい鉱物油であるヘキサデカンを投与し、自己抗体を評価したものであるが、プリステンよりも自己抗体価が高い事がわかる。

表 15 石油由来の炭化水素

C_nH_{2n+2} で表される

炭素数 1-4 (沸点 40 °C以下)

製品：メタン・エタン・プロパン・ブタン

状態：ガス

用途：燃料

炭素数 5-11 (沸点 40-200 °C)

製品：ガソリン

状態：液

用途：燃料、化学工業原料

炭素数 9-18 (沸点 150-250 °C)

製品：灯油

状態：液

用途：燃料

炭素数 14-20 (沸点 200-350 °C)

軽油。

状態：液

用途：燃料

炭素数 17 以上 (残油)

製品：重油・アスファルト・潤滑油・パラフィン

状態：液

用途：燃料、潤滑油

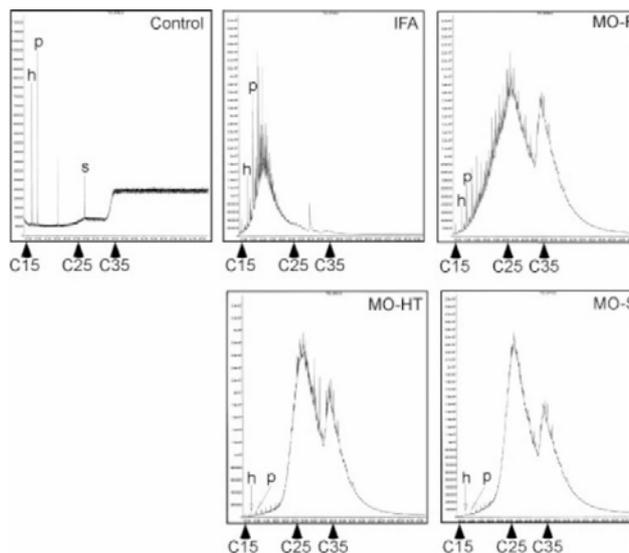


図14 IFA、MO-F、MO-HT、MO-Sの分析結果[21]

IFAは炭素数C15-25、MO-F、MO-HT、MO-Sは炭素数C20～C40の炭化水素が成分である。(IFA、MO-F、MO-HT、MO-Sは鉱物油の混合物)[21]

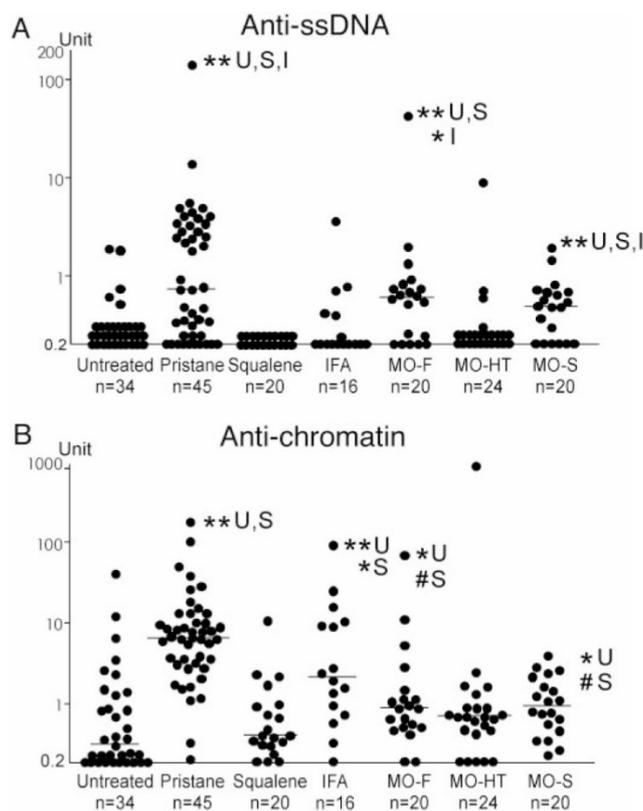


図15 プリステン(Pristane)、スクワレン(Squalene)、IFA、MO-F、MO-HT、MO-Sで誘導される自己抗体の比較[21]。各鉱物油をマウスに投与し、抗ssDNA抗体及び抗クロマチン抗体誘導について検討した。成分である炭化水素の分子量が小さいほど、抗体価が高い事はわかる。(Pristane=C19Squalene=C30、IFAは炭素数15～20の鉱物油の混合物、MO-F、MO-HT、MO-Sは炭素数20～40に鉱物油の混合物 図14参照)[21]

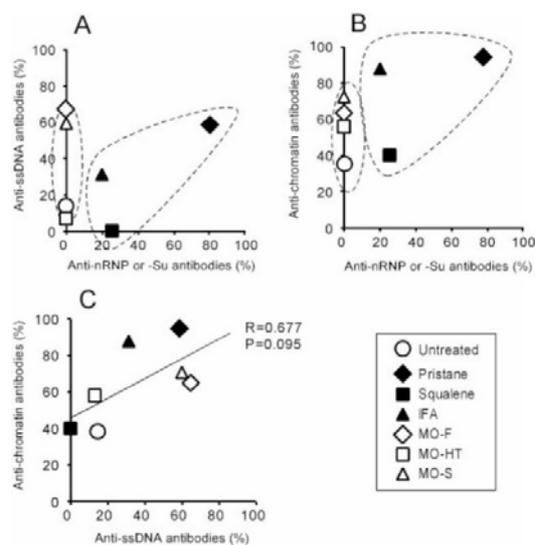


図16 プリステン(Pristane)、スクワレン(Squalene)、IFA、MO-F、MO-HT、MO-Sで誘導される自己抗体の性質

抗ssDNA抗体および抗クロマチン抗体は比較的疾患特異性が低く、色々な疾患で陽性となる抗体であり、抗RNP抗体及び抗Su抗体は疾患特性が高い抗体である。分子量が大きい炭化水素は、疾患特異性のない自己抗体を、一方分子量が小さな炭化水素は疾患特異的な自己抗体も誘導していた。(Pristane=C19、Squalene =C30、IFAは炭素数15~20鉱物油の混合物、MO-F、MO-HT、MO-Sは炭素数20~40鉱物油の混合物 図14参照)[21]

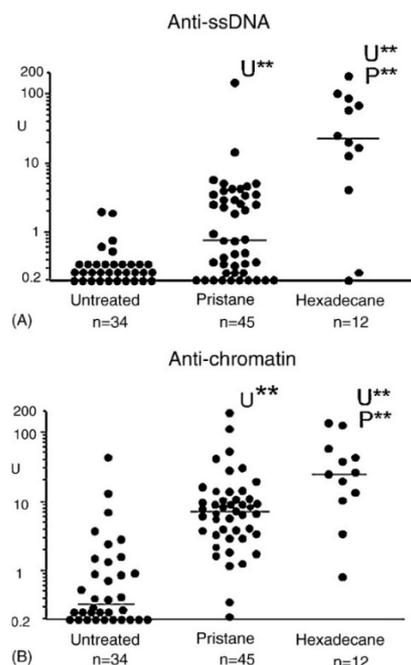


図17 ヘキサデカン(Hexadecane(C16))で誘導される自己抗体[22]

ヘキサデカン(C16)をマウスに投与して誘導される自己抗体を検討した。プリステン(C19)よりもヘキサデカン(C16)で誘導される抗体価が高いことが分かる[22]。

従って分子量が大きい鉱物油は、疾患特異性のない自己抗体を、一方分子量が小さな炭化水素は疾患特異的な自己抗体も誘導することが示唆され、自己抗体誘導が鉱物油の分子量に依存する可能性を我々は報告している。

灯油は前述したように炭素数9～18の炭化水素であり、成分としては図14のIFAに一致している可能性が考えられる。すると灯油の曝露で自己抗体が陽性になる可能性は十分考えられたため、石油ストーブの使用と抗核抗体との関係について検討したが、有意な関係は見いだせなかった。その理由としていくつかの事が考えられる。まず動物実験での腹腔内投与とヒトでの気道曝露での違い、および曝露量の違い、マウスには0.5ml投与するが、これをヒトに換算すると1リットル程度になる。従って動物実験で得られた結果をそのままヒトに当てはめることはできない。しかし環境中の鉱物油曝露において全身性エリテマトーデス(SLE) および関節リウマチ(RA)の発症のリスクが上昇するという報告[18, 19]や、石油ストーブ使用により気道系の癌[23]、及び気管支喘息発症[24, 25]リスクが上昇するといった報告等もあることから、健康に影響がないとは言えず、曝露量および曝露期間を厳密に把握した検討が今後必要と思われる。

タバコの煙には多くの化学物質、発癌物質、重金属が含まれることから、本研究でも喫煙との関係について検討した。対象Cの男性で、喫煙者は非喫煙者に比較して、有意に抗核抗体陽性率が高かった。対象Cの女性および、対象Aの男性、女性で検討したが、いずれの対象でも喫煙者と非喫煙者での抗核抗体陽性率に有意差は見られなかった。有意な関係が見られたのは電子機器製造に従事する男子従業員であり、彼らは就業上種々の化学物質を取り扱っている。しかし作業環境管理はしっかり行われており、法的に問題はなく、曝露レベルも高くないであろう。しかし対象Cにおいて喫煙との有意な関係が示されたことは、就業上取り扱う化学物質と喫煙が複合的影響を示した可能性も否定できない結果であった。自己免疫疾患は女性に多いことは指摘されており[26]、本研究でも抗核抗体陽性率は女性に有意に高いことが示された。あくまで推測の域を出ないが、女性に関しては以前から遺伝的素因(内因)が関与していると指摘されており[26]、これにより抗核抗体が陽性になりやすい体質で、環境からの影響がマスクされるが、男性の場合には女性に見られる素因がなく、環境影響がマスクされにくいと考えると、本研究の結果の説明として一応整合性はとれる。しかしこれはあくまで仮定の話で、交絡因子等の影響も考える必要があることからさらなる検討が必要であろう。電子機器製造現場では頻度は少ないが、日常生活より頻繁に鉱物油も使用する事から、これらの影響も今後考える必要があると思われた。

本研究では抗核抗体以外はほとんど陽性にならなかった。抗核抗体検査は一般臨床の場で現在もおおスクリーニング検査として有用な検査である。しかし本研究からもわかるように抗核抗体が陽性でも自己免疫疾患に罹患しているわけではなく、また陰性であっても必ずしも疾患をルールアウトできない。しかし手技は簡便で、安定した検査法である事はメリットである。抗核抗体と同じような検査が他にあるかという現実的なみつからない。従って抗核抗体検査で、もう少し詳細な検討ができないかと考えた場合に、染色パターンを検討項目に入れる事が考えられる。

抗核抗体検査法として間接蛍光抗体法を今回は使用した。この方法は染色状態を顕微鏡で観察して判断するが、染色の強さだけでなく染色パターンでいくつか分類できる。一般に

はSpeckled type、Nucleolar type、Peripheral type、Homogenous typeに分類される。図18にSpeckled type、Nucleolar type、Peripheral typeの実際の像を示した。Speckled typeは抗Sm抗体、抗RNP抗体および抗SS-B抗体陽性を示し、Nucleolar typeは抗核小体抗体そしてPeripheral typeとHomogenous typeは抗dsDNA抗体陽性を表すと言われている。今回は染色パターンでの分類は行わなかったが、興味ある方法と思われる。

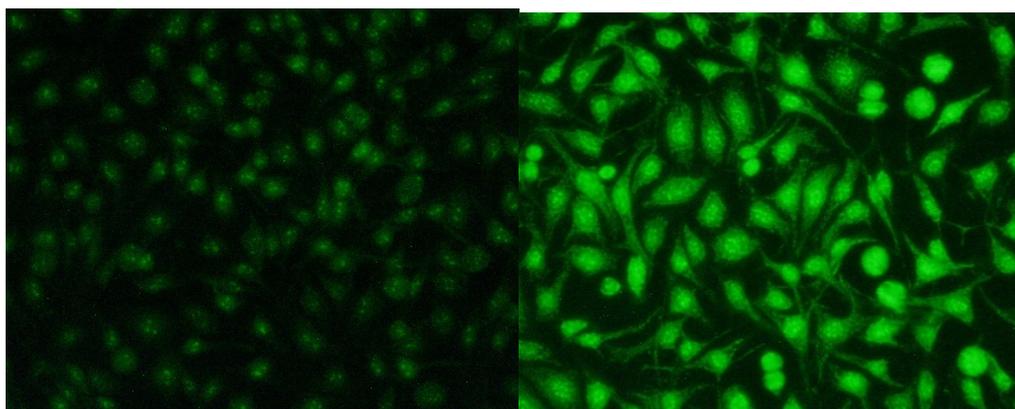
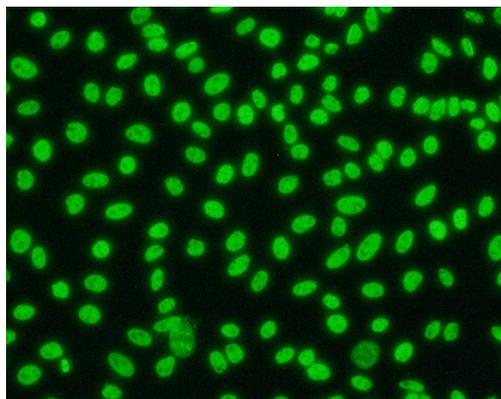


図18 抗核抗体の染色パターン（本研究より）

上：Nucleolar type 左下：Speckled type 右下：Peripheral type

これら染色パターンから陽性自己抗体を推測し、抗体価を求めることもできるとされ、Nucleolar typeは抗核小体抗体、Speckled typeは抗Sm抗体、抗RNP抗体および抗SS-B抗体、そしてPeripheral typeは抗dsDNA抗体を表すと言われている。

次に今後の検討事項を図19に示した。本研究では潜在的自己抗体保有も自己免疫疾患の病態と酷似していた。潜在的自己抗体保有を自己免疫疾患の前病状態と考えると、潜在的自己抗体（抗核抗体、抗RNP抗体）陽性者が今後どのような経過をたどるかが重要となってくる。しかしそのためには追跡調査が必要となるが、費用と時間の面から簡単には行えない。中でも自己抗体（抗核抗体）が陽性の新生児が将来自己免疫疾患を発症するかどうかは、非常に興味深い。新生児は「子供の健康と環境に関する全国調査」の対象者であることから、チャンスがあれば数年後に再度測定を行いたいと考えている。

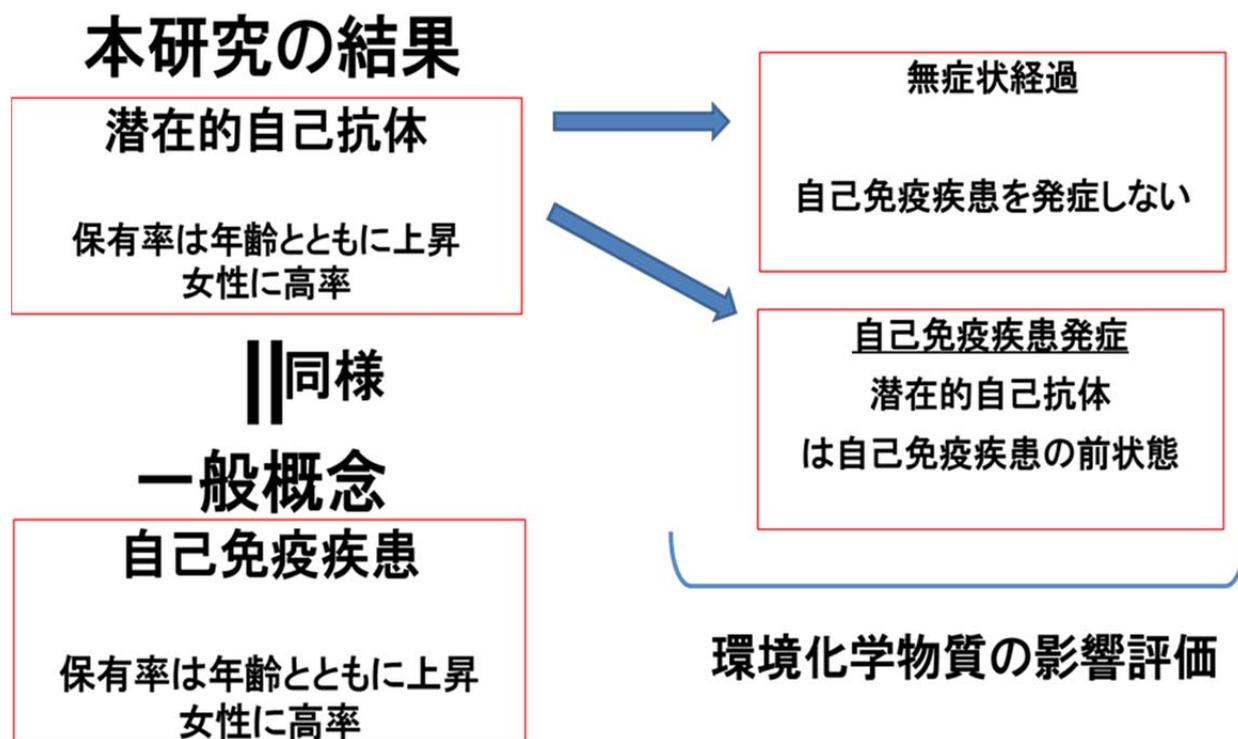


図19 本研究結果と今度の検討事項

潜在的自己抗体保有と自己免疫疾患の病態には酷似した点が多い。潜在的自己抗体保有は将来自己免疫疾患を発症するか、あるいは環境化学物質の影響があるかどうかについては今後の検討事項である。

最後に本研究の問題点をいくつか上げたい。本研究において、一部の対象に関して情報が不十分であった。調査上あまりにも詳しい情報収集は、調査自体の妨げともなることから不可能な場合も多く、致し方ない場合も存在するが、そのため不十分な解析に終わった事は非常に残念である。さらに自己申告であることから、実際に健常者かどうかは不正確な点が問題点として考えられる。本調査では抗RNP抗体が一部の対象で陽性であった。抗RNP抗体は疾患特性が高く、これらの対象を健常者としてよいかという問題もあるが、もう1つの疾患特異性が高い自己抗体である抗Sm抗体陽性者がいなかったことを考えると、今回の対象に、自己免疫疾患罹者が多数いたとは考えにくく、ほぼ自己免疫疾患に関しては健常者と考えて良いのではないかと考えている。

このように本調査にはいくつかの問題点はあるものの、健常者を対象としたこの規模の研究は少なく、特に本邦では皆無であることから研究の意義は大きく、妊娠出産に関して新たな知見が得られたことも意味あることと考える。

結論

本研究では、自己抗体と種々の要因との関係について検討した。まず抗核抗体は年齢が上ると陽性率が上昇し、特に40代以後は陽性率が顕著に上昇していた。また男性に比較して

女性が有意に高い陽性率を示していた。自己免疫疾患の好発年齢は疾患によっても異なるため一概には言えないが、40歳前後が好発年齢である事が多く、潜在的抗核抗体陽性率が高くなる時期と一致していた。

本研究では妊娠出産との関係についても検討したが、抗核抗体陽性である事が妊娠および出産に及ぼす影響は軽微と思われた。また新生児の自己抗体について臍帯血を使用して検討した。新生児の免疫は生後間もないうちは母親から受ける受動免疫である事から、本来は母親が陽性の場合には新生児も陽性となる。一方新生児は自ら抗体を産生する能力はないとされることから、新生児単独で自己抗体が陽性になることは考えにくい。今回の調査で少なからずこの考えに矛盾する新生児が存在した。新生児のみ抗核抗体陽性であった症例を、母親からの受動免疫で陽性になった新生児も含めて追跡調査すれば、これらの自己抗体がどのように健康に影響するか把握できるため、可能であれば今後計画したいと考えている。

最後に環境化学物質との関連について検討した。自己抗体誘導と関連がありそうな項目(有機溶剤、鉱物油、喫煙、金属ニューム、石油ストーブ)について抗核抗体陽性率と比較検討したが、有意な知見は得られなかった。その原因の1つに曝露量と曝露期間を厳密に把握できなかったことが上げられる。しかし唯一電子機器製造従業員の喫煙者で、非喫煙者よりも有意に高い抗核抗体陽性率が示された。就業現場での化学物質使用と喫煙が複合的に作用した可能性を示唆する所見と思われた。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

自己免疫疾患は原因不明の疾患であり、一部は難病に分類され、近年罹患率の上昇が危惧され、疾患の病態解明および予防が求められている。しかし現在その病態も原因も解明されていない。原因として遺伝要因ばかりでなく、環境要因も考えられているが結論は出ていない。自己免疫疾患の本体は自己抗体が自己組織を攻撃することであるが、自己抗体は健常者でも確認されることが本研究からも示された。しかし健常者における自己抗体については現時点で不明な点も多く、我々は本研究を計画し、潜在的自己抗体保有についていくつか新たな知見を得ることができた。科学的意義は以下の点にあると考える。

- 1、 本研究にて自己抗体は年齢とともに上昇することが示され、抗核抗体に関しては性別、年齢別陽性率の正確な資料が得られたと考えている。また抗核抗体が上昇する時期は自己免疫疾患の好発時期とほぼ一致していたことから。自己抗体を持つ対象は年齢とともに徐々に増加し、その一部が自己免疫疾患を発症する可能性も考えられる。しかしこのことを解明するにはさらなる研究が必要であると思われた。
- 2、 抗核抗体と妊娠出産に関して、流産および出生体重と抗核抗体とに有意な関係は見られなかった。自己免疫疾患では流産を起こしやすいという報告があるが、抗核抗体陽性のみであれば、流産および出生体重への明らかな影響はないものと考えられた。
- 3、 環境化学物質と自己抗体との関係について検討するため、有機溶剤使用、喫煙の有無、鉱物油使用、金属ヒューム曝露、石油ストーブ使用について検討した。本研究においてこれらの環境要因と抗核抗体とに有意な関係は見出されなかった。
- 4、 電子機器製造従業員の男性喫煙者は非喫煙者と比較して自己抗体の陽性率が有意に

高いことが示された。このことは就業現場での化学物質使用と喫煙が複合的に作用した可能性を示唆する所見と思われた。ただし、明確にするためには、今後対象を増やし調査を行う事が必要である。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特になし

<行政が活用することが見込まれる成果>

本研究は自己抗体特に抗核抗体について新たな知見を提供した重要な研究である。まず抗核抗体の年齢別・性別陽性率が得られたことが上げられる。本調査の規模からすると、抗核抗体に関しては信頼できるデータと思われた。抗核抗体誘導と喫煙との関係が示唆されたことも新たな知見である。喫煙の害としてこれまで考えられていた有害性以外に、抗核抗体誘導という新たな健康障害の可能性が示され、今後喫煙対策、禁煙導入への活用が期待される。最後に妊娠出産への影響を評価できたことも意味ある結果と考えている。

6. 国際共同研究等の状況

なし

7. 研究成果の発表状況

(1) 誌上発表

なし

(2) 口頭発表(学会等)

なし

(3) 出願特許

なし

(4) 「国民との科学・技術対話」の実施

行っていない

(5) マスコミ等への公表・報道等

なし

(6) その他

8. 引用文献

- 1 Watanabe A, Koder M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, Tomita Y, Muro Y: Anti-dfs70 antibodies in 597 healthy hospital workers. Arthritis Rheum 2004;50:892-900.

- 2 Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, Ferguson DJ, Villalta D, Bizzaro N, Hanly JG, Fritzler MJ: Anti-dfs70/ledgf antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2012;39:2104-2110.
- 3 Gleicher N: Some thoughts on the reproductive autoimmune failure syndrome (rafs) and th-1 versus th-2 immune responses. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:252-254.
- 4 Yasuda M, Takakuwa K, Higashino M, Ishii S, Kazama Y, Yoshizawa H, Tanaka K: A typical case of reproductive autoimmune failure syndrome in which a patient experienced recurrent abortion, preeclampsia, and intrauterine growth retardation. *Am J Reprod Immunol* 1993;29:45-47.
- 5 Gleicher N, el-Roeiy A: The reproductive autoimmune failure syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:223-227.
- 6 Lin C, Xiang Y, Li J: The contribution of thyroid autoimmunity to miscarriage in euthyroid women. *Minerva Med* 2016
- 7 Prummel MF, Wiersinga WM: Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-755.
- 8 Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR, Shah VN, Bhansali A: Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: A case-control study. *Endocr Connect* 2013;2:118-124.
- 9 Brix TH, Hansen PS, Rudbeck AB, Hansen JB, Skytthe A, Kyvik KO, Hegedus L: Low birth weight is not associated with thyroid autoimmunity: A population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3499-3502.
- 10 Ochs RL, Muro Y, Si Y, Ge H, Chan EK, Tan EM: Autoantibodies to dfs 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1211-1220.
- 11 Vyse TJ, Todd JA: Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996;85:311-318.
- 12 Stagnaro-Green A, Glinoe D: Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:167-181.
- 13 Lee YL, Ng HP, Lau KS, Liu WM, O WS, Yeung WS, Kung AW: Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating tpo autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertil Steril* 2009;91:2104-2109.
- 14 Satoh M, Treadwell EL, Reeves WH: Pristane induces high titers of anti-su and anti-nrnp/sm autoantibodies in balb/c mice. Quantitation by antigen capture elisas based on monospecific human autoimmune sera. *J Immunol Methods* 1995;182:51-62.
- 15 Satoh M, Hamilton KJ, Ajmani AK, Dong X, Wang J, Kanwar YS, Reeves WH: Autoantibodies to ribosomal p antigens with immune complex glomerulonephritis in sjl mice treated with pristane. *J Immunol* 1996;157:3200-3206.
- 16 Satoh M, Reeves WH: Induction of lupus-associated autoantibodies in balb/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med* 1994;180:2341-2346.

- 17 Kuroda Y, Nacionales DC, Akaogi J, Reeves WH, Satoh M: Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomed Pharmacother* 2004;58:325-337.
- 18 Dahlgren J, Takhar H, Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Tarr J, Warshaw R: Cluster of systemic lupus erythematosus (sle) associated with an oil field waste site: A cross sectional study. *Environ Health* 2007;6:8.
- 19 Sverdrup B, Kallberg H, Bengtsson C, Lundberg I, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study G: Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: Results from the swedish eira case-control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1296-1303.
- 20 Satoh M, Kumar A, Kanwar YS, Reeves WH: Anti-nuclear antibody production and immune-complex glomerulonephritis in balb/c mice treated with pristane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10934-10938.
- 21 Kuroda Y, Akaogi J, Nacionales DC, Wasdo SC, Szabo NJ, Reeves WH, Satoh M: Distinctive patterns of autoimmune response induced by different types of mineral oil. *Toxicol Sci* 2004;78:222-228.
- 22 Kuroda Y, Ono N, Akaogi J, Nacionales DC, Yamasaki Y, Barker TT, Reeves WH, Satoh M: Induction of lupus-related specific autoantibodies by non-specific inflammation caused by an intraperitoneal injection of n-hexadecane in balb/c mice. *Toxicology* 2006;218:186-196.
- 23 Leung JS: Cigarette smoking, the kerosene stove and lung cancer in hong kong. *Br J Dis Chest* 1977;71:273-276.
- 24 Todd GR, Buick B: Asthma due to kerosene exposure: Three case reports. *Int J Occup Med Environ Health* 2000;13:23-25.
- 25 Rodriguez de la Vega A, Casaco A, Garcia M, Noa M, Carvajal D, Arruzazabala L, Gonzalez R: Kerosene-induced asthma. *Ann Allergy* 1990;64:362-363.
- 26 Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA: Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4873-4880.

Epidemiological Study for the Potential Prevalence of Autoantibody

Principal Investigator: Yoshiki KURODA

Institution: Faculty of medicine, University of Miyazaki
5200 Kihara Kiyotake Miyazaki Japan
Tel: +985-85-0874 / Fax: +985-85-6258
E-mail: ykuroda@med.miyazaki-u.ac.jp

Cooperated by:

[Abstract]

Key Words: Pregnancy, Delivery, Autoantibody, Autoimmune disease,
Environmental chemicals

In this study, we evaluated the potential autoantibody of healthy people in this study using serum samples. Autoantibodies are related to autoimmune diseases. And the main mechanism of the autoimmune diseases has induction of an antibody (autoantibody). However, the causes of inducing autoantibodies and autoimmune diseases remain still unidentified. It has been reported that nonspecific autoantibodies have been detected in the healthy people, but the actual situation concerning potential autoantibodies has been remained unknown. Therefore, in this study, I measured antinuclear antibody, antiRNP antibody, antiSm antibody and investigated the actual situation of these autoantibodies.

At first, the positive rate of antinuclear antibody was higher among elderly people. And the positive rate of antinuclear antibody among women was significantly higher than the rate of men in every generation. The antinuclear antibody increased from 40 years of age, and the time coincided to when the autoimmune diseases increased.

I also examined the relationship between pregnancy and delivery in regard to antinuclear antibody, but couldn't discover the relation between abortion and antinuclear antibody. Therefore, we believe that antinuclear antibody doesn't increase the risk of abortion.

In addition, I examined the autoantibodies of the newborn baby using umbilical cord blood. We noted that the babies with negative nuclear antibody even if mother had positive nuclear antibody and newborn babies with positive nuclear antibody when mother had negative nuclear antibody. However, we could not uncover don't the reason for this phenomenon. It would be important to trace and evaluate these babies with positive nuclear antibody for the future. We therefore can recognize the importance of cohort studies, but this may be difficult to execute, since cohort studies like this could require long time and high costs,

Finally, I examined the relationship between the usage of organic solvents, mineral oils,

smoking, kerosene stoves and inducing autoantibodies, no significant result was observed. However, an important relation between smokers and nonsmoker concerning nuclear antibody was pointed out. In regard to workers working at an electronic equipment production factory, if the worker were smokers, the incident rate of having antinuclear antibody was higher when compared to nonsmoking workers. As a result, the possibility was that smoking could be a risk factor for inducing nuclear antibody was considered. However further evaluation will be needed to evaluate this relationship between inducing nuclear antibody and smoking.