



Clinical science

Pathogenetic associations of anti-ribosomal P protein antibody titres and their subclasses in patients with systemic lupus erythematosus

Yoshikatsu Kaneko ^{1,*}, Hiroe Sato ^{1,2}, Ayako Wakamatsu¹, Daisuke Kobayashi¹, Kaho Sato¹, Yoichi Kurosawa¹, Eriko Hasegawa¹, Takeshi Nakatsue¹, Takeshi Kuroda², Ichiei Narita¹

¹Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

²Health Administration Center, Niigata University, Niigata, Japan

膠原病 Journal Club 2024年6月4日 志水 隼人

抗リボソームP抗体 (anti-RibP antibody)

- 細胞質内の60Sリボソームサブユニット内に存在する3つのリン酸化タンパクと反応する抗体。
- ANA(IIF)ではfine granular cytoplasmic stainingである。
- SLEの10-47%で検出されるとされるが、様々なアッセイにより感度が異なる。
- 白人やアフリカ系アメリカ人と比べ、アジア人で陽性率が高いと報告されている (15% vs 36%)

Autoimmun Rev 2020;19:102463.

Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndrome 9th ed.

Table 3

Pooled Odds Ratio for anti-Ribosomal P Antibodies: Study heterogeneity, and number of antibody target or assays examined stratified by SLE manifestation.

SLE manifestation	Studies (N)	Pooled OR (95%CI)	I ² (%)	Antibodies or Combination of Targets (N)	Assays or Combination of Assays (N)
NPSLE (Combined)	60	1.95 (1.52, 2.50)	49.6**	10	7
CNS	18	1.64 (1.23, 2.18)	16.6	8	7
Depression	12	3.03 (1.32, 6.95)	64.0*	6	3
Psychosis	14	3.08 (1.94, 4.87)	23.7	5	5
Lupus Nephritis	24	1.55 (1.13, 2.14)	63.4**	7	8
Hepatitis	8	8.44 (3.16, 22.53)	28.8	5	5
Disease Activity	11	–	–	7	4
SLEDAI	6	2.47 (1.13, 3.81)	0.0	–	–
SLEDAI-2 K	2	4.76 (–0.19, 9.72)	92.9	–	–
MEX-SLEDAI	1	2.75 (0.91, 4.59)	–	–	–
ECLAM	2	1.14 (0.52, 1.75)	42.0	–	–

- 抗RibP抗体と臨床症状、血清学的所見との関連をみたメタアナリシス
- 62の観察研究が組み入れられ、pooled ORが算出された
- 抗RibP抗体陽性 ➡ NPSLE (抑うつ, 精神病)、LN、ループス肝炎のリスク ↑
- ただし異質性が高い

抗RibP抗体のNPSLEに対する診断的価値は限定的

Table 2. Summary results of the collaborative meta-analysis*

Comparison	No. of studies	No. of subjects	Weighted sensitivity (95% CI)	Weighted specificity (95% CI)
NPSLE versus non-NPSLE	13	1,340	0.26 (0.15–0.42)	0.80 (0.74–0.85)
Psychosis and/or mood disorder versus non-NPSLE	12	1,024	0.27 (0.14–0.47)	0.80 (0.74–0.85)
Other diffuse neuropsychiatric manifestations versus non-NPSLE	12	1,034	0.24 (0.12–0.42)	0.80 (0.73–0.85)
Focal neurologic events versus non-NPSLE	13	1,110	0.29 (0.15–0.48)	0.80 (0.74–0.85)
All diffuse neuropsychiatric manifestations versus focal neurologic events	12	406	0.26 (0.14–0.43)	0.70 (0.50–0.84)
Psychosis and/or mood disorder versus other diffuse neuropsychiatric manifestations	12	228	0.28 (0.15–0.46)	0.75 (0.57–0.88)
Patients with psychosis and/or mood disorder versus all other lupus patients	12	1,322	0.27 (0.14–0.47)	0.80 (0.72–0.86)

- NPSLEに対する抗RibP抗体の診断特性をみた
14施設 1,537名のSLE患者のメタアナリシス
- 特異度は高い(80%)が、感度は低い(26%)
- フェノタイプの区別には有用ではない

目的

抗RibP抗体と疾患活動性、およびキヌレニン経路や関連するサイトカインを含む炎症反応との関連性を評価することを目的とした。

抗RibP IgGサブクラスの臨床的意義を日本人SLE患者において検討した。

研究デザイン

2008年から2022年の間に新規発症あるいは
再燃で入院加療を受けたSLE患者を対象とした
後ろ向き横断研究

対象

- **診断**：1997 SLE分類基準に基づき診断
- **疾患活動性**：SLEDAI-2Kで評価
- **NPSLE**：けいれん、精神病、器質性脳症候群、視覚障害、脳神経障害、ループス頭痛、脳血管障害のような神経学的症状が少なくとも1つ認められた場合に診断
- **LN**：尿円柱、血尿、蛋白尿、膿尿など腎疾患に関連した症状が少なくとも1つ認められた場合に診断
- **肝病変**：ALTが正常値を超えた場合

対象

- **PSLの初回投与量**：新規発症患者では初回投与量、再燃患者では再増量した量と定義。
- NPSLE, AIHA, TMA, 間質性肺炎, PAH, ループス腸炎, ループス膀胱炎, ループス心筋炎の患者には、初期治療としてPSL 1mg/kgを投与
- 上記以外の臓器合併症を有する患者では、症状に応じてPSL 0.5-1mg/kgを投与
- 関節炎のみの患者ではPSL < 0.5mg/kgを投与

抗RibP抗体を検出

– 80°Cで保存した血清サンプル中の抗RibP量をRibosomal P ELISA Kitを用いたELISA法で解析した。

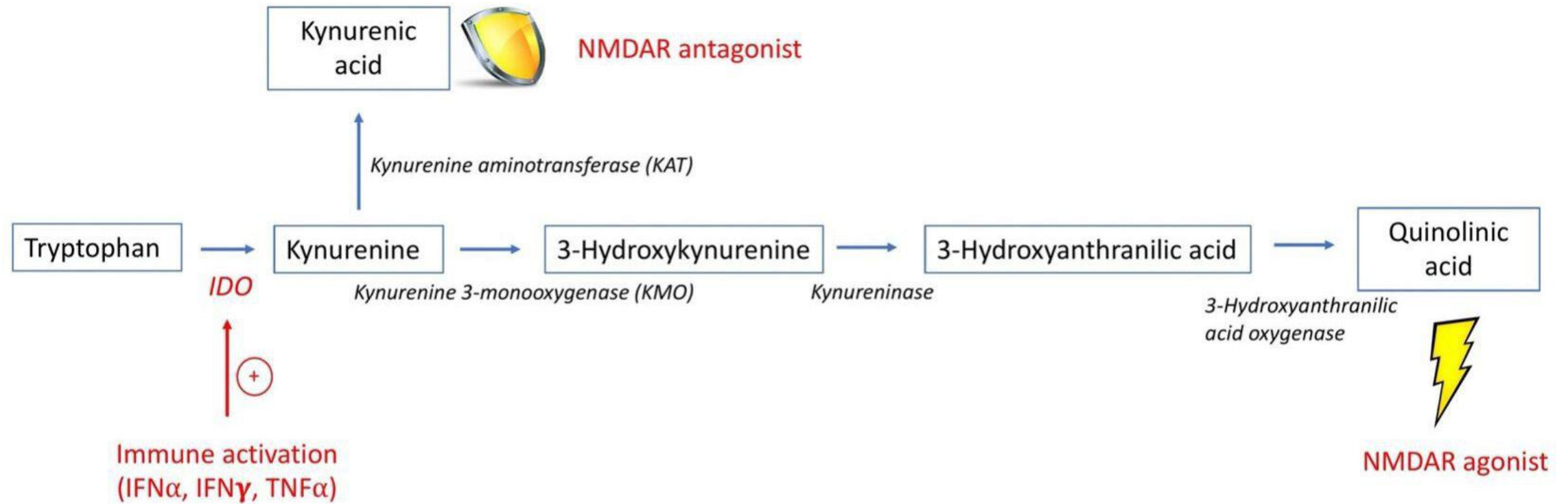
(C末端22アミノ酸ペプチドを含む固相化リコンビナント P0蛋白と反応させる)

サイトカインとトリプトファン代謝物の測定

- **血清サイトカイン濃度**：ヒトIL-6, IL-10, IFN- α 2, IFN- γ
Quantikine HS ELISAあるいはBAFF/BLyS/TNFSF13B
Duoset kitsを用いて測定

- **血清キヌレニンおよびトリプトファン濃度**：
kynurenine/tryptophan (K/T) ratio ELISAで測定

キヌレニン経路



- キノリン酸 (QA) はNMDARアゴニストであり、神経細胞に対して過剰なグルタミン酸作動性興奮毒性を引き起こし、SLEでの認知機能障害に寄与しうる
- 炎症の存在下では、KMOのキヌレニンに対する親和性がKATよりも高くなるため、キノリン酸の産生にすすむ

統計解析

- 2群間の連続変数の比較：Mann-Whitney U検定を使用
- 3群間の連続変数の比較：Kruskal-Wallis検定を用いた後に、Bonferroni補正を加えたMann-Whitney U検定を使用
- 単変量解析におけるカテゴリ変数： χ^2 検定
- 抗RibP抗体価と疾患活動性マーカーとの相関：
Spearmanの順位相関係数を使用

結果

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with and without anti-RibP

Variable	Anti-RibP (-) <i>n</i> = 50	Anti-RibP (+) <i>n</i> = 30	<i>P</i> value
Age at administration (years)	46.6 (19.0)	34.5 (14.8)	0.005
Male/female (<i>n</i> , %)	6 (12.0)/44 (88.0)	6 (20.0)/24 (80.0)	0.332
Weight (kg)	53.8 (12.7)	56.4 (13.4)	0.315
White blood cells (/μl)	6421 (8278)	4336 (2576)	0.164
Haemoglobin (g/dl)	11.0 (1.9)	10.7 (2.2)	0.387
Platelets (10 ⁴ /μl)	18.9 (8.9)	15.9 (8.4)	0.087
Serum creatinine (mg/dl)	1.04 (1.42)	0.77 (0.41)	0.374
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	77.2 (33.9)	95.4 (41.3)	0.050
Urinary protein (g/gCr)	1.49 (3.14)	1.63 (3.63)	0.449
CRP (mg/dl)	1.29 (3.38)	1.42 (3.85)	0.191
Aspartate aminotransferase (U/l)	35.2 (40.6)	91.9 (207.6)	0.237
Alanine aminotransferase (U/l)	32.6 (54.0)	40.9 (64.5)	0.588
IgG (mg/dl)	1752 (737)	2112 (889)	0.041
C3 (mg/dl)	62.3 (29.7)	43.9 (21.8)	0.004
C4 (mg/dl)	9.9 (9.2)	5.5 (7.8)	0.013
CH50 (U/ml)	26.7 (13.3)	15.7 (14.7)	0.004
SLEDAI-2K	14.2 (10.6)	15.4 (7.7)	0.179
Prevalence of NPSLE (<i>n</i> , %)	6 (12.0)	1 (3.3)	0.184
Prevalence of nephritis (<i>n</i> , %)	21 (42.0)	17 (56.7)	0.203
Prevalence of hepatic involvement (<i>n</i> , %)	17 (34.0)	7 (23.3)	0.313
Prevalence of skin rash (<i>n</i> , %)	17 (34.0)	18 (60.0)	0.023
Anti-Sm Ab positive (<i>n</i> , %)	17 (34.0)	16 (53.3)	0.089
Anti-RNP Ab positive (<i>n</i> , %)	23 (46.0)	22 (73.3)	0.017
Anti-SS/A Ab positive (<i>n</i> , %)	33 (66.0)	21 (70.0)	0.712
Anti-SS/B Ab positive (<i>n</i> , %)	11 (22.0)	4 (13.3)	0.336

抗RibP陽性患者はより若年で、皮疹が多く、NPに差はない

IL-17 (pg/ml)	0.15 (11.80)	50.57 (51.71)	<0.001
BAFF (ng/ml)	1.36 (0.95)	1.36 (1.13)	0.735
Tryptophan (μg/ml)	8.54 (3.18)	6.41 (2.64)	0.005
Kynurenine (μg/ml)	0.727 (0.466)	1.130 (0.657)	0.001
Kynurenine/tryptophan ratio	0.116 (0.130)	0.246 (0.249)	<0.001

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with and without anti-RibP

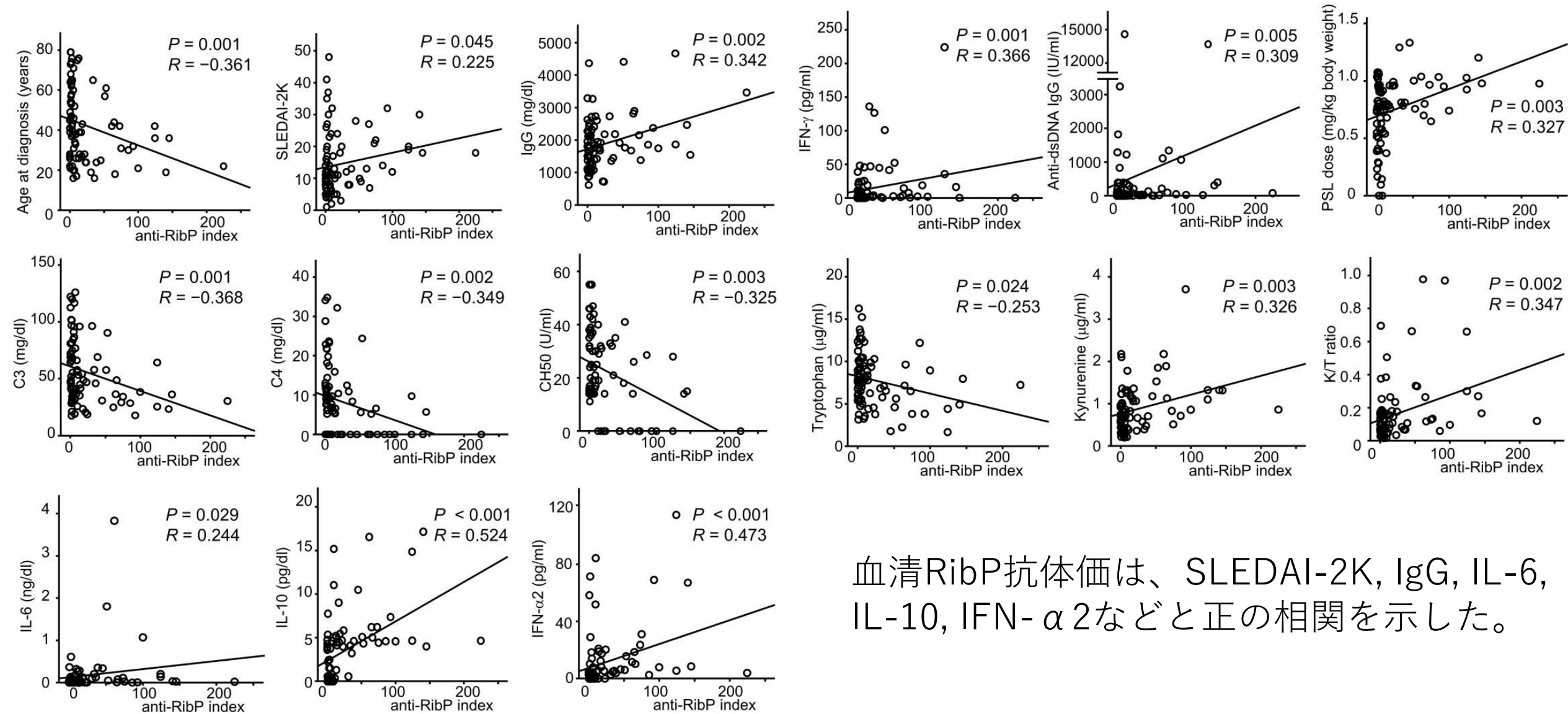
Variable	Anti-RibP (-) <i>n</i> = 50	Anti-RibP (+) <i>n</i> = 30	<i>P</i> value
Age at administration (years)	46.6 (19.0)	34.5 (14.8)	0.005
Alanine aminotransferase (U/l)	32.6 (54.0)	40.9 (64.5)	0.588
IgG (mg/dl)	1752 (737)	2112 (889)	0.041
C3 (mg/dl)	62.3 (29.7)	43.9 (21.8)	0.004
C4 (mg/dl)	9.9 (9.2)	5.5 (7.8)	0.013
CH50 (U/ml)	26.7 (13.3)	15.7 (14.7)	0.004
SLEDAI-2K	14.2 (10.6)	15.4 (7.7)	0.179
Prevalence of NPSLE (<i>n</i> , %)	6 (12.0)	1 (3.3)	0.184
Prevalence of nephritis (<i>n</i> , %)	21 (42.0)	17 (56.7)	0.203
Prevalence of hepatic involvement (<i>n</i> , %)	17 (34.0)	7 (23.3)	0.313
Prevalence of skin rash (<i>n</i> , %)	17 (34.0)	18 (60.0)	0.023
Anti-Sm Ab positive (<i>n</i> , %)	17 (34.0)	16 (53.3)	0.089
Anti-RNP Ab positive (<i>n</i> , %)	23 (46.0)	22 (73.3)	0.017
Anti-SS/A Ab positive (<i>n</i> , %)	33 (66.0)	21 (70.0)	0.712
Anti-SS/B Ab positive (<i>n</i> , %)	11 (22.0)	4 (13.3)	0.336
Anti-dsDNA IgG positive (<i>n</i> , %)	29 (58.0)	25 (83.3)	0.019
Anti-dsDNA IgG titre (IU/ml)	494.5 (2094.6)	693.9 (2469.0)	0.800
Initial prednisolone dose (mg/kg body weight)	0.67 (0.29)	0.89 (0.20)	0.001
IL-6 (pg/ml)	62.9 (111.6)	306.2 (761.0)	0.027
IL-10 (pg/ml)	1.94 (3.03)	6.04 (3.91)	<0.001
IFN α 2 (pg/ml)	8.03 (18.52)	17.58 (24.63)	<0.001
IFN γ (pg/ml)	6.15 (11.80)	30.57 (51.91)	<0.001
BAFF (ng/ml)	1.36 (0.95)	1.36 (1.13)	0.735
Tryptophan (μ g/ml)	8.54 (3.18)	6.41 (2.64)	0.005
Kynurenine (μ g/ml)	0.727 (0.466)	1.130 (0.657)	0.001
Kynurenine/tryptophan ratio	0.116 (0.130)	0.246 (0.249)	<0.001

**抗RibP陽性患者は低補体血症、抗dsDNA抗体陽性が多い。
IL-6, IL-10, IFN- α 2, IFN- γ が高値である。**

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with and without anti-RibP

Variable	Anti-RibP (-) <i>n</i> = 50	Anti-RibP (+) <i>n</i> = 30	<i>P</i> value
Age at administration (years)	46.6 (19.0)	34.5 (14.8)	0.005
抗RibP陽性患者は有意に血清トリプトファンが低く、キヌレニンが高く、K/T比が高かった。			
Alanine aminotransferase (U/l)	32.6 (54.0)	40.9 (64.5)	0.588
IgG (mg/dl)	1752 (737)	2112 (889)	0.041
C3 (mg/dl)	62.3 (29.7)	43.9 (21.8)	0.004
C4 (mg/dl)	9.9 (9.2)	5.5 (7.8)	0.013
CH50 (U/ml)	26.7 (13.3)	15.7 (14.7)	0.004
SLEDAI-2K	14.2 (10.6)	15.4 (7.7)	0.179
Prevalence of NPSLE (<i>n</i> , %)	6 (12.0)	1 (3.3)	0.184
Prevalence of nephritis (<i>n</i> , %)	21 (42.0)	17 (56.7)	0.203
Prevalence of hepatic involvement (<i>n</i> , %)	17 (34.0)	7 (23.3)	0.313
Prevalence of skin rash (<i>n</i> , %)	17 (34.0)	18 (60.0)	0.023
Anti-Sm Ab positive (<i>n</i> , %)	17 (34.0)	16 (53.3)	0.089
Anti-RNP Ab positive (<i>n</i> , %)	23 (46.0)	22 (73.3)	0.017
Anti-SS/A Ab positive (<i>n</i> , %)	33 (66.0)	21 (70.0)	0.712
Anti-SS/B Ab positive (<i>n</i> , %)	11 (22.0)	4 (13.3)	0.336
Anti-dsDNA IgG positive (<i>n</i> , %)	29 (58.0)	25 (83.3)	0.019
Anti-dsDNA IgG titre (IU/ml)	494.5 (2094.6)	693.9 (2469.0)	0.800
Initial prednisolone dose (mg/kg body weight)	0.67 (0.29)	0.89 (0.20)	0.001
IL-6 (pg/ml)	62.9 (111.6)	306.2 (761.0)	0.027
IL-10 (pg/ml)	1.94 (3.03)	6.04 (3.91)	<0.001
IFN α 2 (pg/ml)	8.03 (18.52)	17.58 (24.63)	<0.001
IFN γ (pg/ml)	6.15 (11.80)	30.57 (51.91)	<0.001
BAFF (ng/ml)	1.36 (0.95)	1.36 (1.13)	0.735
Tryptophan (μ g/ml)	8.54 (3.18)	6.41 (2.64)	0.005
Kynurenine (μ g/ml)	0.727 (0.466)	1.130 (0.657)	0.001
Kynurenine/tryptophan ratio	0.116 (0.130)	0.246 (0.249)	<0.001

抗RibP抗体価と臨床パラメータとの相関



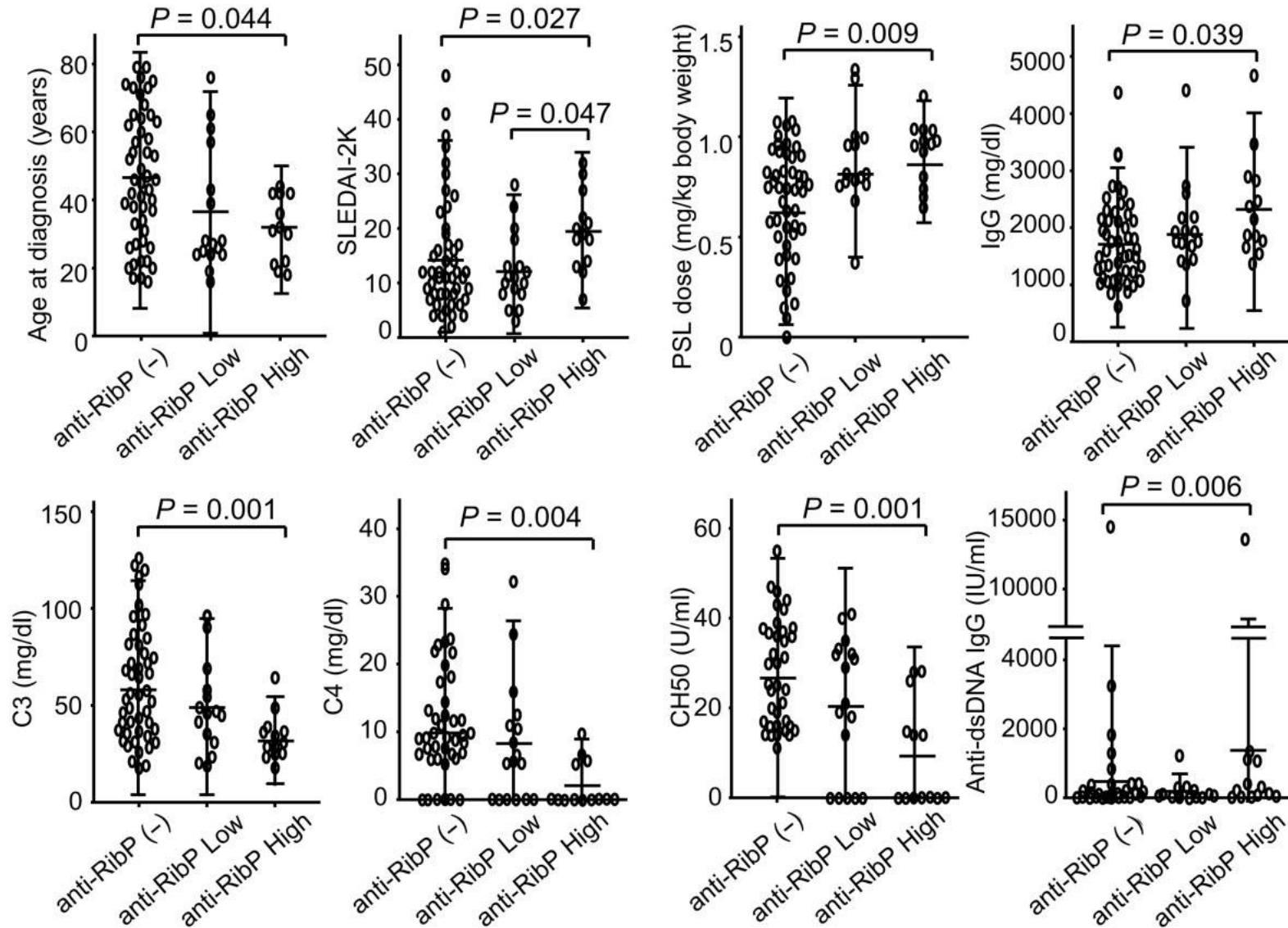
血清RibP抗体価は、SLEDAI-2K, IgG, IL-6, IL-10, IFN- α 2などと正の相関を示した。

Model A : 疾患活動性評価に必須でありPSL初期投与量の決定に影響する臨床的パラメータを用いた多変量解析

Table 2. Multivariate analysis with the prevalence of skin rash and initial PSL dose

Model A					
Skin rash (positive = 1, negative = 0)	B	SE B	Exp (B)	95% CI for Exp (B)	P value
Anti-RibP index	0.021	0.011	1.022	1.011–1.043	0.043
Age at administration	-0.021	0.017	0.979	0.948–1.012	0.207
Anti-dsDNA IgG titre (IU/ml)	0.001	0.001	1.001	1.000–1.003	0.099
Urinary protein (g/gCr)	-0.445	0.258	0.641	0.386–1.062	0.084
Platelets ($10^4/\mu\text{l}$)	0.038	0.037	1.038	0.967–1.116	0.303
CH50 (U/ml)	0.004	0.021	0.585	0.963–1.047	0.842
Constant	-0.536	1.007	0.585	Not applicable	0.594
Cox–Snell R^2 : 0.273; Nagelkerke R^2 : 0.367; Hosmer–Lemeshow test: $P = 0.715$					
Initial dose of prednisolone (mg/kg body weight)	B	SE B	β	t	P-value
Anti-RibP index	0.002	0.001	0.300	2.612	0.011
Age at administration	0.001	0.002	0.046	0.409	0.684
Anti-dsDNA IgG titre (IU/ml)	1.19×10^{-6}	0.000	0.009	0.088	0.930
Urinary protein (g/gCr)	0.003	0.009	0.032	0.292	0.771
Platelets ($10^4/\mu\text{l}$)	-0.008	0.004	-0.233	-2.094	0.040
CH50 (U/ml)	-0.004	0.002	-0.186	-1.551	0.125
Constant	0.879	0.107	Not applicable	8.23	< 0.001
R^2 : 0.243; adjusted R^2 : 0.181; Durbin–Watson ratio 1.995; Shapiro–Wilk test for the residual error: $P = 0.080$					

抗RibP抗体価による臨床症状の違い

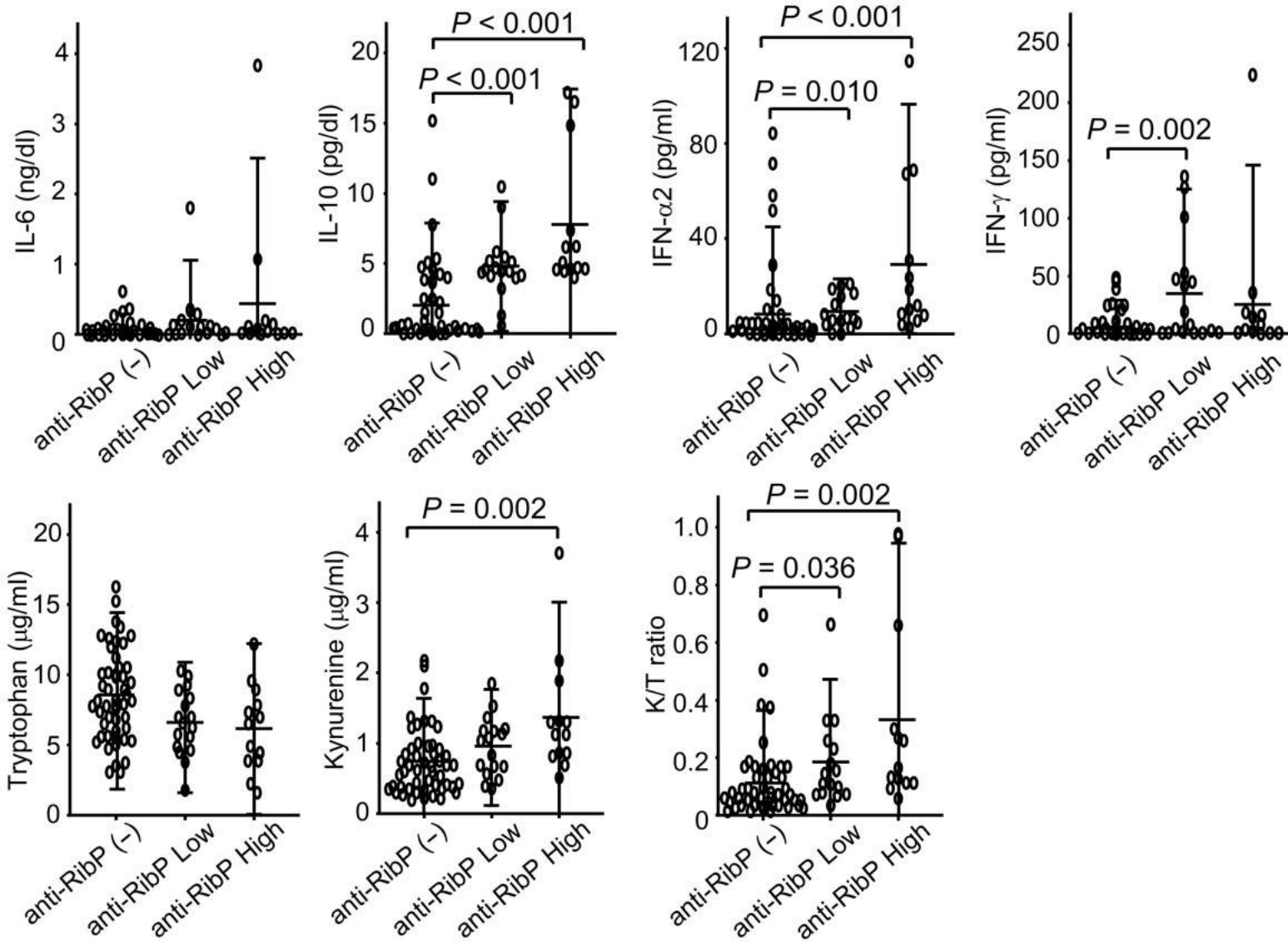


抗RibP抗体高値と関連

- 診断時の年齢
- PSL初期投与量
- 血清IgG値
- 血清キヌレニン濃度
- 低補体血症
- 抗dsDNA抗体値
- SLEDAI-2K

Anti-RibP high \geq 60

抗RibP抗体価による臨床症状の違い

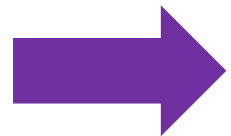


抗RibP抗体陽性と関連

- IL-10
- IFN- α 2
- K/T比

特異的抗RibP IgGサブクラスと患者の特徴

- SLE 80名のうち、
 - 抗RibP IgG1陽性 1名, IgG2陽性 10名, IgG3陽性 18名, IgG4陽性 2名
 - IgG2陽性の10名は全員IgG3も陽性
 - IgG1陽性の1名は、IgG2-4全て陽性
 - IgG4陽性の患者は、IgG2, 3が陽性



抗RibP IgG2とIgG3の病態への影響に着目

Table 3. Demographic and clinical characteristics of patients with and without anti-RibP subclasses

Variable	Anti-RibP IgG2 (-) <i>n</i> = 70	Anti-RibP IgG2 (+) <i>n</i> = 10	<i>P</i> -value
Age at administration (years)	43.9 (18.7)	29.5 (9.4)	0.022
Anti-dsDNA IgG positive	44 (62.9)	10 (100.0)	0.019
Anti-dsDNA IgG titre (IU/ml)	583.6 (2377.7)	469.4 (504.4)	0.003
Prevalence of skin rash (<i>n</i> , %)	27 (38.6)	8 (80.0)	0.013
IgG (mg/dl)	1832 (820)	2268 (662)	0.040
C3 (mg/dl)	58.7 (28.7)	32.4 (8.5)	0.002
C4 (mg/dl)	9.2 (9.1)	1.8 (2.8)	0.004
CH50 (U/ml)	24.4 (14.3)	9.8 (11.3)	0.003
SLEDAI-2K	13.9 (9.6)	20.1 (8.0)	0.017
Initial prednisolone dose (mg/kg body weight)	0.73 (0.29)	0.90 (0.17)	0.089
IL-6 (pg/ml)	156.3 (504.1)	138.8 (329.5)	0.816
IL-10 (pg/ml)	3.06 (3.75)	6.42 (3.91)	0.001
IFN α 2 (pg/ml)	9.81 (20.42)	24.23 (24.78)	0.003
IFN γ (pg/ml)	16.54 (37.07)	6.68 (7.25)	0.490
Tryptophan (μ g/ml)	7.82 (3.22)	7.22 (2.65)	0.590
Kynurenine (μ g/ml)	0.816 (0.486)	1.312 (0.927)	0.029
Kynurenine/tryptophan ratio	0.155 (0.180)	0.232 (0.268)	0.097

抗RibP IgG2陽性の特徴

↓ 年齢, 抗dsDNA IgG抗体価, 補体

↑ 皮疹, IgG, IL-10, IFN- α 2, キヌレニン, SLEDAI-2K

Variable	Anti-RibP IgG3 (-) <i>n</i> = 62	Anti-RibP IgG3 (+) <i>n</i> = 18	<i>P</i> -value
Age at administration (years)	45.1 (19.1)	31.9 (10.9)	0.010
Anti-dsDNA IgG positive (<i>n</i> , %)	37 (59.7)	17 (94.4)	0.006
Anti-dsDNA IgG titre (IU/ml)	429.9 (1887.7)	1049.5 (3160.1)	0.003
Prevalence of skin rash (<i>n</i> , %)	23 (37.1)	12 (66.7)	0.026
IgG (mg/dl)	1754 (714)	2346 (970)	0.014
C3 (mg/dl)	60.9 (29.3)	36.2 (12.0)	0.001
C4 (mg/dl)	9.9 (9.3)	2.6 (3.4)	0.001
CH50 (U/ml)	25.8 (14.1)	11.6 (11.7)	0.001
SLEDAI-2K	13.5 (9.9)	18.6 (7.6)	0.007
Initial prednisolone dose (mg/kg body weight)	0.70 (0.29)	0.93 (0.17)	0.002
IL-6 (pg/ml)	71.4 (113.4)	439.0 (965.4)	0.053
IL-10 (pg/ml)	2.42 (3.02)	7.12 (4.48)	<0.001
IFN α 2 (pg/ml)	8.33 (16.91)	22.93 (30.39)	<0.001
IFN γ (pg/ml)	13.45 (28.41)	21.71 (52.00)	0.192
Tryptophan (μ g/ml)	8.35 (2.97)	5.64 (2.89)	0.001
Kynurenine (μ g/ml)	0.757 (0.459)	1.295 (0.740)	<0.001
Kynurenine/tryptophan ratio	0.116 (0.117)	0.332 (0.293)	<0.001

抗RibP IgG3陽性の特徴

↓ 年齢, 補体, トリプトファン

↑ 皮疹, IgG, IL-10, IFN- α 2, キヌレニン, SLEDAI-2K, 初期PSL量

Discussion

- 抗RibP IgGの主なサブクラスはIgG2とIgG3だった
- どのサブクラスにおいても、ほとんどで抗dsDNA IgGも陽性だった
- 抗RibP IgG3 + 抗dsDNA IgGの患者は、抗dsDNA IgG単独陽性と比べ、PSL初期用量, IL-10, IFN- α 2, トリプトファン, キヌレニン, K/T比が高かった。
 - 抗RibP IgG3が疾患活動性に関連した主要な病原性を有するサブクラスであることが示唆された

Limitation

1. 単施設の研究で、患者数が少ない
2. 横断研究である
3. 抗RibP抗体の検出に用いるアッセイにより結果が異なりうる

結論

- 抗RibP抗体はSLEの皮疹やいくつかのパラメーターと関連しており、抗体価は疾患重症度の指標となりうる。
- 抗Rib IgGはSLEの病態と最も強く関連するIgGサブクラスだった。