

# リウマトイド因子の基礎

佐藤 実 先生

北九州八幡東病院内科  
産業医科大学産業保健学部 人間情報科学

リウマトイド因子 (RF) は、関節リウマチ (RA) をはじめとする他の膠原病や感染症などで産生される重要な自己抗体であるが、その産生と結合に関しては不明な点も多い。今回は、佐藤 実先生にRFの産生と結合を中心に、RFの発見の歴史やその役割から免疫アッセイで偽陽性を引き起こすメカニズム、生物学的製剤への結合なども含め、RFの基礎について解説いただいた。

## RAの自己抗体 : RF

RAではさまざまな自己抗体が報告されているが、最も重要と考えられているのが抗シトルリン化蛋白抗体 (ACPA) とRFである。ACPAとRFはRA以外の疾患でも発現し、その頻度は疾患によって異なる<sup>1)</sup>。RAの診断では、その特異度の高さから、RFよりACPAの方が重要と考えられている。

RFの起源は1930~40年代に報告されたWaalser-Roseテストにさかのぼる<sup>2,3)</sup>。すなわち、ウサギIgG抗ヒツジ赤血球抗体が結合したヒツジ赤血球を、ヒト血清により凝集する反応であるが、この凝集反応がRAの存在と関連していることが分かり、「Rheumatoid Factor (リウマトイド因子)」と名付けられた<sup>4)</sup>。

RFの検出には、ウサギIgGで感作したヒツジ赤血球を用いるRAHAや、変性ヒトIgGをラテックス粒子に吸着させたRAテストなどWaalser-Roseテストに準じた検査が実施されてきたが、最近では変性ヒトIgGを抗原としたラテックス凝集免疫比濁法が一般的である。

ACR/EULARの2010年RA分類基準では、RFおよびACPAの陽性・陰性のみならず、低値・高値もスコアリングで評価されている<sup>5)</sup>。低値・高値は基準値上限の3倍以上・以下で判定されると定義されたが、基準値 (カットオフ値) は施設間で統一されていなかった。そこで、日本リウマチ学会と日本臨床検査標準化協議会は、健康人での陽性率が5%となる値をカットオフ値として15 IU/mLに統一、その3倍値である45 IU/mLで低値および高値を判定することを決定し、「リウマトイド因子標準化のガイドライン」として発表した<sup>6)</sup>。

RFは、IgGのFc領域に存在するCH2-CH3ドメインに結合することが知られており、ACPAと比較するとRAへの特異度は低いものの、RAの他にもさまざまな膠原病、特にシェーグレ

ン症候群や混合性結合組織病で高率に検出されるほか、C型肝炎などの感染症でも高率に検出されることが明らかになっている<sup>7,8)</sup>。RA患者では、RFは年齢に依存せず一定の頻度で検出されるが、非RA患者では年齢が上がるにつれ、RFの検出頻度が上昇することが報告されている<sup>9)</sup>。

## RFの産生と結合

RFは血清中に遊離している正常IgGではなく、固相化・免疫複合体形成・熱変性などの構造変化を伴う変性IgGのFc領域に結合する。従って、RFはIgG ACPA-シトルリン化蛋白の免疫複合体や細胞表面のシトルリン化蛋白に結合したACPAに結合し、免疫複合体およびACPAによる炎症に影響を及ぼすと考えられている<sup>10)</sup>。同様に、破骨細胞のFc受容体あるいは細胞表面のシトルリン化蛋白との反応においても、RFは抗原と結合したACPAと反応するといわれている<sup>10)</sup>。

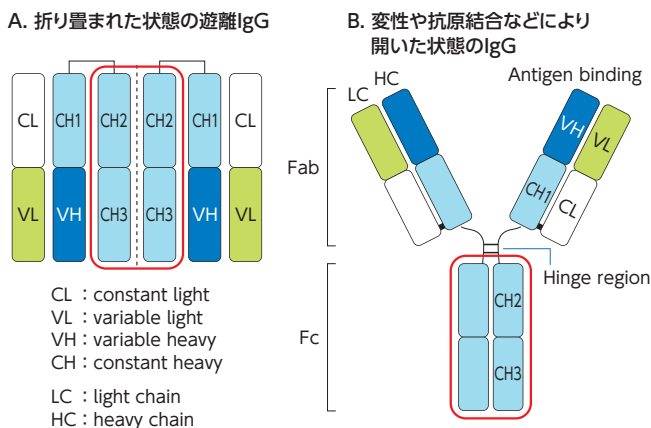
RAにおいてACPAおよびRFは関節炎を発症する前から産生されるが、まずACPAが上昇し、続いてRFが上昇することから<sup>11,12)</sup>、ACPAやその免疫複合体が抗原刺激となってRFが産生されている可能性もある。

RFは感染症でも陽性になることについて先に触れたが、これは各種細菌、例えば黄色ブドウ球菌ではprotein A、レンサ球菌ではprotein GなどのIgG結合蛋白が発現し<sup>13)</sup>、IgGと結合した免疫複合体がRF産生の刺激になっていると推察される。

上述の通り、遊離IgGは血清中に多量に存在するが、Fc受容体に結合することはない。ところが抗原と結合し、免疫複合体を形成すると、Fc受容体に結合する<sup>14)</sup>。RFも同様に、遊離した状態で血中に存在しているIgGと結合することはない。

この理由として最近注目されているのは、IgGの立体構造がRFの結合を妨げるというモデルである。遊離IgGは折り畳まれ

図1 IgGの立体構造の変化



Maibom-Thomsen SL, et al. PLoS One. 2019; 14(6): e0217624. Licensed under CC BY 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) Copyright © 2019 Maibom-Thomsen et al. The original work has been modified.

た構造をしており、Fc受容体やRFなどのIgG結合蛋白が結合するCH2-CH3ドメインにアクセスできない(図1A)<sup>15)</sup>。IgGにアクセスできるようになるためには、IgGが物理・科学的処理で変性するか、疎水性の物質の表面に吸着するか、抗原に結合し、免疫複体を形成する必要がある。これにより、IgGの立体構造が変化して開いた状態となり、RFが結合可能となる(図1B)<sup>15)</sup>。

### RFによる免疫アッセイの偽陽性

RFと類似する抗体としてヘテロフィル抗体がある。RFがウサギ、マウスなどのIgGとも反応するのと同様、各種動物由来の抗原と反応する抗体であり、免疫アッセイで偽陽性、時に偽陰性を来すことが知られている。

血清中の可溶性物質の濃度を測定する標準的な方法としてサンドイッチELISAという手法が用いられるが(図2)、RFはプレートにコートした捕捉抗体に結合し、さらに、測定する抗原が存在しなくても検出抗体に結合して、偽陽性が生じる(図3)。これを避けるためには、IgG分子の代わりにFc領域を持たないF(ab')<sub>2</sub>、Fabフラグメントを使用するか、RFが反応しないnativeのIgGを使用すべきである。市販の免疫アッセイの中には、依然として偽陽性を示すものがあるのが現状であり、注意が必要である。

### RFの生物学的製剤への結合

RF陽性例においてFc領域を持つ生物学的製剤はIgM RFと結合するが、RF陰性例では結合しない。また、これらの製剤は膜型TNFとも結合する<sup>16)</sup>。膜型TNFに結合した生物学的製剤では、RF結合部位が暴露され、IgM RFが結合すると考えられる<sup>17)</sup>。同様に、血中あるいは組織でTNFに結合した生物学的製剤にも、IgM RFが結合する可能性がある。

図2 血清、関節液などの可溶性物質の濃度の測定  
ペア抗体を用いたサンドイッチELISA

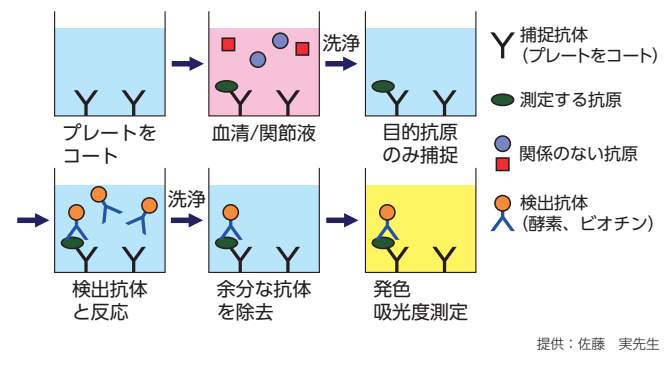
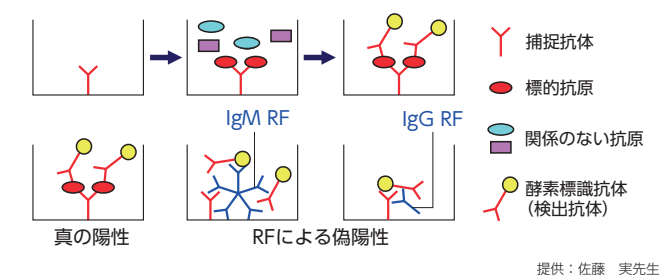


図3 免疫アッセイにおけるRFによる偽陽性のメカニズム



### まとめ

IgGの立体構造の変化がFc領域への結合を可能にし、RFの反応に影響を及ぼすと考えられる。また、RFの産生には変性IgG、免疫複合体IgGなどによる抗原刺激が関与する可能性がある。

抗体を用いた免疫アッセイでは、RFによる偽陽性に注意が必要である。

生物学的製剤に対するRFの結合、その生物学的影響および臨床的意義について、さらなる検討が必要である。

### References

- 1) 佐藤実, 田中晋. 日本臨床. 2022; 80 (増刊号4) : 159-164.
- 2) Waaler E. J Clin Invest. 1937; 16(1): 145-153.
- 3) Rose HM, et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1948; 68(1): 1-6.
- 4) Pike RM, et al. J Immunol. 1949; 63(4): 447-463.
- 5) Aletaha D, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69(9): 1580-1588.
- 6) 日本臨床検査標準化協議会・RF標準化検討委員会: リウマトイド因子標準化のガイドライン, 2011 (https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/news/110817/), 2025年4月14日閲覧
- 7) Gualtierotti R, et al. Chapter 89 Rheumatoid Factors. Autoantibodies (Third Edition). Elsevier. 2014: 751-760.
- 8) Suresh E. Cleve Clin J Med. 2019; 86(3): 198-210.
- 9) Ursum J, et al. Arthritis Res Ther. 2009; 11(3): R75.
- 10) Bugatti S, et al. Front Med (Lausanne). 2018; 5: 339.
- 11) Nielen MM, et al. Arthritis Rheum. 2004; 50(2): 380-386.
- 12) Shi J, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(4): 780-783.
- 13) Choe W, et al. Materials (Basel). 2016; 9(12): 994.
- 14) Takai T. Nat Rev Immunol. 2002; 2(8): 580-592.
- 15) Maibom-Thomsen SL, et al. PLoS One. 2019; 14(6): e0217624.
- 16) Sedger LM, McDermott MF. Cytokine Growth Factor Rev. 2014; 25(4): 453-472.
- 17) Tanaka Y. Rheumatology (Oxford). 2025; 64 (Supplement\_2): ii9-ii14.