

糖尿病患者における抗 DNA 抗体

山 田 隆 司

信州大学医学部老年医学教室

Anti-deoxyribonucleic Acid Antibody in Patients with Diabetes Mellitus

Takashi YAMADA

*Department of Gerontology, Endocrinology and Metabolism,
Shinshu University School of Medicine*

In 11 patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and 110 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), serum antideoxyribonucleic acid (DNA) antibody was measured by a semiquantitative radioimmunoassay (RIA) method. The prevalence of positive anti-DNA antibody (more than 20 U/ml) was 5/11 in IDDM patients, 16/52 in NIDDM patients with insulin therapy, and 8/58 in NIDDM patients without insulin therapy. No normal subjects or patients with impaired glucose tolerance (IGT) showed positive anti-DNA antibody. In patients with NIDDM, the antibody titer, regardless of insulin treatment, was higher than in age-matched patients with IGT. The titer was positively correlated with the duration of diabetes and with the post-prandial glucose level in NIDDM patients. When NIDDM patients were divided based on the presence of diabetic complications, the patients with diabetic nephropathy or neuropathy had higher titers of anti-DNA antibody than those without these complications. The antibody appeared to be immunoglobulin G because it bound to protein A. The antibody was reactive with not only double strand DNA but also single strand DNA. The antibody in patients with diabetes mellitus might be produced as a result of tissue destruction due to diabetic angiopathy or, alternatively, it may be an index of immune abnormality causally related to the development of diabetic complications. *Shinshu Med. J.*, 38: 277-283, 1990

(Received for publication January 16, 1990)

Key words : anti-DNA antibody, diabetes mellitus, duration of diabetes, complications
抗 DNA 抗体, 糖尿病, 罹病期間, 合併症

I 緒 言

抗 DNA 抗体, 特に 2 本鎖 DNA に対する抗体 (抗 ds DNA 抗体) は全身性ループスエリテマトーデス (SLE) の血清学的指標として広く臨床的に用いられている¹⁾。しかし, パセドウ病および自己免疫機序の強く疑われる妊娠後の甲状腺機能亢進症において, アマッシュム社 (Buckinghamshire, U.K.) のラジオイム

ノアッセイ (RIA: リア) キットで測定される抗 DNA 抗体がしばしば陽性であることが近年報告された²⁾⁻⁵⁾。糖尿病においてもインスリン依存性糖尿病 (IDDM), インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の両者でその発症や疾患の進行に自己免疫機序の関与していることが知られている⁶⁾⁻⁹⁾。事実, 一部の糖尿病患者では核成分に対する抗体が高頻度に出現するという報告もみられる¹⁰⁾¹¹⁾。本研究ではこうした事実をふまえて,

NIDDM および IDDM 患者における抗 DNA 抗体の出現頻度を系統的に検索し、特に糖尿病罹病期間および糖尿病性細小血管症と抗 DNA 抗体との関係について検討した。また糖尿病患者血中に存在する抗 DNA 抗体の性状についても生化学的検討を加えた。

II 対象および方法

対象は IDDM 患者11名、インスリンを使用している NIDDM 患者52名、インスリンの使用経験のない NIDDM 患者58名、75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) にて境界型 (IGT) の者38名、正常者40名を用いた。対象の年齢、罹病期間、血糖値、糖尿病性細小血管症、インスリン使用量、ヘモグロビン A₁ (Hb A₁) に関しては表 1 と表 2 にまとめた。25歳以下で糖尿病が発症し、血清 C ペプチドが食事の前後とも測定感度以下 (0.3ng/ml) であり、ケトアシドーシスの既往のある患者は IDDM とした。IDDM 患者11名中 2 名で抗ラ氏島抗体が陽性であった。30歳以上で発症し血清

C ペプチドが 0.66ng/ml 以上、ケトアシドーシスの既往のない患者を NIDDM とした。全糖尿病患者でインスリン注射を施行したことのない患者58名ではインスリン抗体は陰性であった。75g OGTT による境界型の判定は WHO の基準に基づいて行った¹²⁾。罹病期間は患者がいずれかの医療機関において糖尿病と診断された時点を発症とみなし、それから計算した。空腹時血糖値、Hb A₁ は経過観察中の平均値を用いた。インスリン使用量は抗 DNA 抗体測定時のものとした。血糖値は自動分析機によるヘキソキナーゼ法、Hb A₁ は高速液体クロマトグラフィーにより測定した。糖尿病性網膜症の診断については、半年から 1 年ごとに眼科にて眼底検査を行い、毛細血管瘤、軟性白斑、硬性白斑は背景網膜症、血管新生を増殖性網膜症とした。糖尿病性神経症の有無は臨床診断に基づいて行った。すなわち、深部反射減弱、表在知覚障害、振動覚低下、起立性低血圧のある者、または、明らかな泌尿器あるいは消化器の機能異常のある者、あるいはこうした症

表 1 年齢、糖尿病罹病期間、血糖値、ヘモグロビン A₁、インスリン投与量

患者	患者数	年齢 (歳)	罹病期間 (年)	血糖値 (mg/dl)		HbA ₁ (%)	インスリン投与量 (単位/日)
				空腹時	食後 2 時間		
IDDM	11	29.5 ± 8.9*	10.0 ± 8.4	219.6 ± 66.6	284.4 ± 54.0	13.1 ± 2.8	34.6 ± 11.0
NIDDM インスリン 投与あり	52	58.4 ± 13.1	11.0 ± 7.5	194.4 ± 70.2	252.0 ± 86.4	11.3 ± 1.6	21.1 ± 16.4
NIDDM インスリン 投与なし	58	57.4 ± 11.6	5.8 ± 3.9	135.0 ± 45.0	190.8 ± 64.8	9.1 ± 2.4	—
IGT	38	56.8 ± 9.7	—	95.4 ± 12.6	127.8 ± 25.2	—	—
Normal	40	31.6 ± 12.5	—	88.2 ± 9.0	82.8 ± 18.0	—	—

* 平均 ± 標準偏差

表 2 糖尿病性細小血管症、抗 DNA 抗体陽性者の頻度

疾患群	症例数	抗 DNA 抗体	症例数	neuropathy	retinopathy	nephropathy
1 IDDM	11	+	5	5	5	4
		-	6	1	1	0
2 NIDDM インスリン 治療 (+)	52	+	16	12	11	9
		-	36	22	22	14
3 NIDDM インスリン 治療 (-)	58	+	8	4	4	3
		-	50	6	15	2
全 例	121	+	29	21	20	16
		-	92	29	38	16

状が既往歴にて明らかな者の中で脳血管障害や腰椎疾患、循環器疾患などにこのような症状の原因を帰することのできない者は糖尿病性神経症があると判定した。糖尿病性腎症の有無は以下の基準によった。すなわち、蛋白尿持続陽性 (30mg/dl 以上)、尿沈渣中円柱の持続する患者で既往症より腎盂腎炎、糸球体腎炎、高血圧性腎障害などがないと判断された場合、血清尿素窒素、血清クレアチニン値が正常であっても糖尿病性腎症を有すると判断した。

抗 DNA 抗体は採取凍結後 3 週間以内の血清で Farr 法による RIA キット (アマシャム社, Buckinghamshire, U. K.) を用いて測定した¹³⁾¹⁴⁾。本キットは¹²⁵I で標識したデオキシウリジンを加えた培養液中でヒト肝腫瘍由来の Hela 細胞を培養し、同細胞より抽出した 2 本鎖 DNA (ds DNA) を¹²⁵I-ds DNA として用いている¹⁵⁾。抗 DNA 抗体測定法の概要は以下の通りである。すなわち、pH 8.3 のホウ酸緩衝液で 10 倍希釈した血清を 56°C で 30 分間加熱し補体を非働化したのち、上記の¹²⁵I-ds DNA と混じり、37°C で 1 時間インキュベーションし、飽和硫酸アンモニウム添加により蛋白に結合した¹²⁵I-ds DNA と遊離の¹²⁵I-ds DNA を分離する。抗体価はキットに添付されている SLE 患者から得られた標準血清をもとに決定する。本研究では 20U/ml 以上を陽性とした。抗核抗体は市販のキット (フルオロ HEPANA テスト, MBL 社, 名古屋市) を用いて間接蛍光抗体法により測定した。血清を 20 倍以上希釈しても陽性反応を認めた場合に抗核抗体を有すると判定した。

糖尿病患者血中の抗 DNA 抗体の性状を, Mudarris と Peck が血中エストロゲンレセプター抗体研究に用いた方法¹⁶⁾により検討した。この目的には比較的抗 DNA 抗体価の高い患者血液を ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-2 Na とトマジロール入り試験管に採取し、血漿分離後凍結保存したサンプルを用いた。本法の概要は以下の通りである。すなわち、プロテイン A としてプロテイン A 陽性黄色ブドウ球菌を凍結乾燥し得られた Zysorbin (ザイメド社, San Francisco, U. S. A.) と、その対照物質としてプロテイン A 陰性黄色ブドウ球菌より同様に得られた Wood 46 (ザイメド社) のおのおのに 154 mM の NaCl を含むホウ酸緩衝液を加え懸濁液を作製した。200 μ l の血漿と Zysorbin または Wood 46 を 20mg 含む懸濁液 200 μ l を 4°C にて 22 時間攪拌混和し、洗浄、遠心沈殿を 2 回くり返した沈殿物に 25 μ l の

¹²⁵I-ds DNA (アマシャム社の RIA キットに含まれる¹²⁵I-ds DNA で、1 μ g/ml の標識 ds DNA を含有) と 45 μ l のホウ酸緩衝液を加え、さらに 30 μ l の標識していない ds DNA (ニッポンジーン社, 富山市, 600 μ g/ml のラムダ DNA を含有) または 1 mM の EDTA を含む pH 7.9, 10mM Tris-HCl 緩衝液を同量加えた。4°C にて 20 時間攪拌混和し、ホウ酸緩衝液で洗浄後遠心し、沈殿物の放射活性を測定した。¹²⁵I-ds DNA は血漿の非存在下では Zysorbin または Wood 46 と結合しなかった。Zysorbin を使用し非標識の ds DNA を添加しない場合の放射活性を A, 非標識の ds DNA を添加した場合の放射活性を B, Wood 46 を使用し非標識の ds DNA を添加しない場合の放射活性を C, 非標識の ds DNA を添加した場合の放射活性を D とし、 $[(A-B) - (C-D)] /$ 総放射活性をプロテイン A に吸着した免疫グロブリンに対する¹²⁵I-ds DNA の特異的結合とした。この結合活性の ds DNA に対する特異性を検討するために、非標識の ds DNA を煮沸後急速に冷却して得られた非標識の 1 本鎖 DNA (ss DNA) を非標識の ds DNA の代わりに添加する実験も合わせて行った。本研究中のデータは全て平均土標準偏差で示してあり、統計処理には Student's t-test, paired t-test, 共分散分析を用いた。

III 結 果

A IDDM および NIDDM 患者における抗 DNA 抗体

抗 DNA 抗体陽性の頻度は、IDDM 患者群、インスリンを使用している NIDDM 患者群、インスリン使用経験のない NIDDM 患者群でおのおの 46%, 31%, 14% であった (表 2)。この出現頻度に男女差はなく、また経口糖尿病薬服用患者に特に抗 DNA 抗体陽性の頻度が高いという事実はなかった。IGT 患者と正常者では陽性者はいなかった (表 3)。これから予想されるごとく、年齢の対応した IDDM 患者群と正常者群を比較すると、IDDM 患者群の抗 DNA 抗体価が有意に高かった。NIDDM 患者群の中では、インスリンを使用している患者群はインスリン使用経験のない患者群に比較して抗 DNA 抗体価は高値であったが有意差は認めなかった。年齢の対応する NIDDM 患者群と IGT 患者群を比較すると、インスリンを使用している患者群、インスリン使用経験のない患者群ともに抗 DNA 抗体価は IGT 患者群と比べて有意に高かった (表 3)。本研究で対象とした全ての糖尿病患者に

表3 各患者群における抗 DNA 抗体価の比較

患者	患者数	抗 DNA 抗体 (U/ml)	p-value
IDDM	11	18.8±13.6*	<0.05
Normal	40	6.5± 2.5	
NIDDM インスリン治療あり	52	17.1±12.8	<0.001
NIDDM インスリン治療なし	58	13.5± 5.5	
IGT	38	8.6± 4.2	

* 平均±標準偏差

において抗核抗体は陰性であり、膠原病を示唆するような臨床徴候や症状は認めなかった。

B NIDDM 患者にみられる抗 DNA 抗体の性状

アマナム社のリアキットにより測定した抗 DNA 抗体価が比較的高い患者群 (N=6) と、年齢の対応する対照群 (N=7) において、血漿中の Zysorbin に吸着された免疫グロブリンに対する ¹²⁵I-ds DNA の特異的結合を比較した。通常の RIA 法による抗 DNA 抗体価は、患者群が 21.5±10U/ml、対照群が 8.2±2.2U/ml であった。プロティン A に吸着された免疫グロブリンに対する ¹²⁵I-ds DNA の特異的結合は、患者群が 8.3±3.6%、対照群が 0.7±0.5% と、患者群は対照群に比べ有意に高かった (P<0.01, Student's t-test)。患者群では Zysorbin に吸着された免疫グロブリンと ¹²⁵I-ds DNA との結合は、非標識の ds DNA だけでなく、非標識の ssDNA によっても阻害され、同一血漿で比較した結合阻害は後者において有意に高かった (12.5±4.7% 対 23.2±9.1%, N=5, P<0.05, Paired t-test)。

C NIDDM 患者における抗 DNA 抗体価と糖尿病罹病期間、血糖コントロール、糖尿病性細小血管症との相関

NIDDM 患者では抗 DNA 抗体価と罹病期間(図1)、および食後血糖値 (図2) は正の相関を認めた。しかし抗 DNA 抗体価と空腹時血糖値は相関しなかった。抗 DNA 抗体価は糖尿病性神経症を有する患者群と糖尿病性腎症を有する患者群では、こうした合併症のない患者群に比べ高値であった (表4)。しかし、合併症の有無による抗 DNA 抗体価の統計学的な差は罹病期間で補正すると消失した。腎症を有する患者を腎機能によってさらに区分したところ、血清尿素窒素が 20

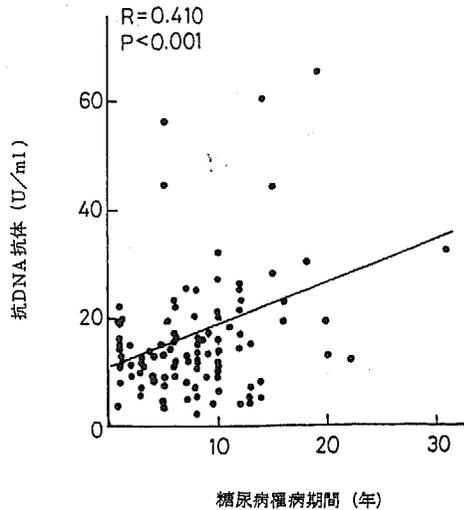


図1 NIDDM 患者における抗 DNA 抗体と、糖尿病罹病期間との相関

mg/dl を越える高窒素血症群 (N=12) とそうでない患者群 (N=16) では抗 DNA 抗体価は前者が 25.0±13.8U/ml、後者が 20.0±12.5U/ml と前者が高かった。しかしこの差は統計学的には有意ではなかった。一方、網膜症を有する患者群では網膜症のない患者群に比べ抗 DNA 抗体価は高値であったが、統計学的有意差は認めなかった (表4)。増殖性網膜症患者群と背景網膜症患者群の抗 DNA 抗体価を比較したところおのおの 17.2±14.0U/ml (N=26) と 17.0±12.5U/ml (N=31) であり、有意差は認めなかった。

糖尿病患者における抗 DNA 抗体

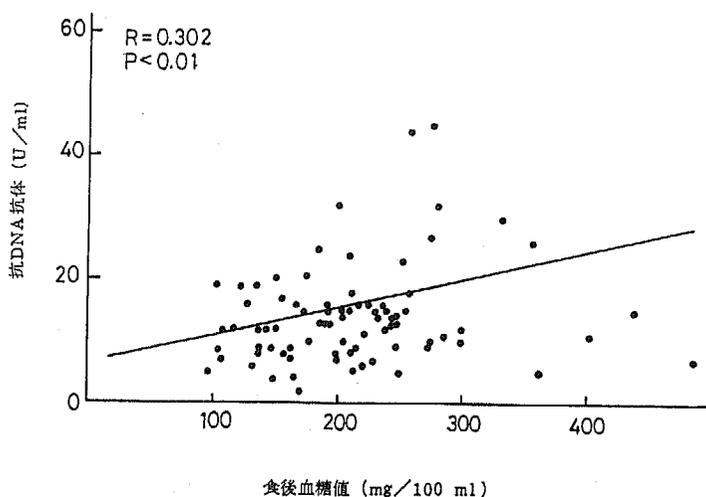


図2 NIDDM 患者における抗 DNA 抗体と、食後血糖値との相関

表4 NIDDM 患者での糖尿病性細小血管症と抗 DNA 抗体

糖尿病性細小血管症	患者数	抗 DNA 抗体 (U/m)	p-value
神経症あり	44	17.1±14.7*	<0.05
神経症なし	66	12.4± 5.9	
網膜症あり	52	17.5±13.9	<0.1
網膜症なし	58	13.4±5.5	
腎症あり	28	21.0±11.4	<0.05
腎症なし	82	13.6± 6.2	

* 平均±標準偏差

IV 考 察

本研究で明らかになった事実を列挙すると以下のごとくである。

A IDDM, NIDDM のいかんによらず糖尿病患者では抗 DNA 抗体陽性者が多いこと、

B 抗 DNA 抗体の抗体価は糖尿病罹病期間が長く、血糖コントロールの良くない患者ではより高い値を示すこと、

C 糖尿病性細小血管症を有する患者は抗 DNA 抗体価の高い傾向を認めたが、統計学的検討から、これは糖尿病性細小血管症を有する患者の罹病期間が長いことによると判断されたこと、

D 糖尿病患者血中抗 DNA 抗体は、プロテインAに吸着されることから IgG の可能性が強く、ss DNA

にも結合することから ds DNA に特異的な抗体ではないこと、以上の4点である。

従来の研究においては、IDDM 患者に関しすでに抗 DNA 抗体陽性者の多いことが報告されているが(10)(11)、NIDDM 患者に関する報告は検索した限り本研究以外にない。当然のことながら抗核抗体、膠原病の臨床的徴候や症状を欠くことから、糖尿病患者の抗 DNA 抗体は SLE やそれに関連した膠原病に由来するものでないことは明らかである。また、インスリン使用経験のない患者の多くに抗 DNA 抗体が陽性であることは、インスリン注射がこの抗体の産生を促しているのではないことを示唆している。したがって抗 DNA 抗体の出現が糖尿病そのものと何らかの関連を有しているものと考えられた。

糖尿病において抗 DNA 抗体が出現する原因につい

てはいくつかの仮説が考えられる。まず、抗 DNA 抗体は糖尿病性血管症により生じた組織崩壊の結果として形成される可能性である。糖尿病性血管症を有する患者では、細胞の崩壊によって正常人に比して DNA を含む核酸成分がより多く持続的に放出されている可能性があり、このため抗 DNA 抗体が産生されやすくなっている可能性が考えられる。食後血糖値と抗 DNA 抗体価が正の相関を示したことから、このような組織崩壊は直接高血糖により、または高血糖による代謝異常によって引き起こされるかもしれない。第2に、抗 DNA 抗体が糖尿病性細小血管症進行の結果ではなくむしろ原因として関与している可能性も考えられる。この点について Huang ら¹⁰⁾¹¹⁾は抗 DNA 抗体の出現は糖尿病患者における免疫異常の存在を示唆すると報告している。これに関しては、抗体価が陽性の患者において補体系が活性化されているか否かが興味あるところである。第3に一般に加齢に伴って抗 DNA 抗体産生が刺激されるとの報告¹⁷⁾もあることから、こうした見地に立つならば、抗 DNA 抗体が高いのは生体としての加齢の病的促進の反映という仮説も考えられる。この点に関連して興味深い事実、加齢に伴い増加する抗 DNA 抗体は ss DNA に特異的¹⁸⁾とされていることである。前述のごとく本研究でも、糖尿病患者におけるプロテインAで吸着される抗 DNA 抗体が ss DNA と ds DNA の両者に対する結合性を有していることが示された。しかしながら本研究で対象となった NIDDM 患者の分析では抗 DNA 抗体価と加齢との相関は認めなかった ($r=0.120$, $N=110$)。

糖尿病患者の中で抗 DNA 抗体陽性者の抗核抗体が陰性であることは、SLE 患者では抗 DNA 抗体が陽性の場合しばしば抗核抗体が陽性であることとくい違

っている。糖尿病患者では抗 DNA 抗体が陽性であるにもかかわらず抗核抗体が陰性なのは、抗 DNA 抗体価が SLE 患者に比較すると低値であることによるかもしれない。さらに、アマジャム社の RIA キットを用いる Farr 法と、抗核抗体を検出する間接蛍光抗体法との違いによるものである可能性も考えられる。Farr 法では標識した DNA に結合した血中の抗体は、仮に一部変質していたとしても、硫酸アンモニウムにより沈殿させているために容易に沈殿するものと考えられる。一方、間接蛍光抗体法では、核成分と結合した免疫グロブリンは免疫グロブリンのH鎖と特異的に反応する第2抗体(蛍光で標識された)によって検出されるために、患者血中の抗核抗体のH鎖部分の抗原性が保持されていなければ陽性とならない。その機序は明らかでないが、抗 DNA 抗体と抗核抗体試験の同様な不一致は自己免疫性甲状腺疾患の患者でも報告されている²⁾⁵⁾。

最後にアマジャム社の抗 DNA 抗体測定用の RIA キットは使用している ¹²⁵I-ds DNA が、必ずしも高純度、均質でないことから、特に低力価の場合 ds DNA 以外の核成分に対する抗体も含めて非特異的“antinuclear antibody”や、さらには抗体以外の核成分に結合する血中蛋白を非特異反応として検出している可能性もある。したがって糖尿病患者血中の抗 DNA 抗体の本態の解明にはさらに検討が必要である。

V 結 語

糖尿病患者において抗 DNA 抗体は高頻度に陽性であり、その抗体価は罹病期間と正の相関を示した。本抗体は IgG に属する ss DNA とも ds DNA とも結合する非特異的な抗体である可能性が大きい。

文 献

- 1) Tan, E. M. : Systemic lupus erythematosus : Immunological aspects. In : McCarty, D. J. (ed.), Arthritis and Allied Conditions. pp.936-941, Lea and Febiger PA, Philadelphia, 1985
- 2) Katakura, M., Yamada, T., Aizawa, T., Hiramatsu, K., Yukimura, Y., Ishihara, M., Takasu, N., Maruyama, K., Kameko, K., Kanai, M. and Kobayashi, I. : Presence of antideoxyribonucleic acid antibody in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 64 : 405-408, 1987
- 3) Murakami, M., Koizumi, Y., Aizawa, T., Yamada, T., Takahashi, Y., Watanabe, T. and Kamoi, K. : Studies of thyroid function and immune parameters in patients with hyperthyroid Graves' disease in remission. J Clin Endocrinol Metab, 66 : 103-108, 1988
- 4) Baethge, B. A., Levine, S. N. and Wolf, R. E. : Antibodies to nuclear antigens in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 66 : 485-488, 1988
- 5) Tachi, J., Amino, N., Iwatani, Y., Tamaki, H., Mori, M., Aozawa, M., Tanizawa, O. and

- Miyai, K. : Increase in antideoxyribonucleic acid antibody in postpartum aggravation of auto-immune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 67 : 1049-1053, 1989
- 6) Kalandy, A., Busick, E. J. and Eisenbarth, G.S. : Diabetes mellitus and the immune system. In : Marble, A., Krall, L.P., Bradley, R., Christlieb, A.R. and Soeldner, J.S. (eds.), *Joslin's Diabetes Mellitus*, pp.51-64, Lea and Febiger PA, Philadelphia, 1985
 - 7) Irvine, W. J., Gray, R.S. and McCallum, C. J. : Pancreatic islet-cell antibody as a marker for asymptomatic and latent diabetes and prediabetes. *Lancet*, 2 : 1097-1102, 1976
 - 8) Irvine, W. J., McCallum, C. J. and Gray, R.S. : Clinical and pathogenic significance of pancreatic islet-cell antibodies in diabetes treated with oral hypoglycemic agents. *Lancet*, 1 : 1025-1027, 1977
 - 9) Kobayashi, T. : Islet cell antibodies in Japan : Their prevalence and clinical significance. In : *Clinico-genetic Genesis of Diabetes Mellitus*, pp.150-160, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1982
 - 10) Huang, S-W. and Maclaren, N.K. : Antibodies to nucleic acid in juvenile-onset diabetes. *Diabetes*, 27 : 1105-1111, 1978
 - 11) Huang, S-W., Headt, L.H. and Barbosa, J. : Prevalence of antibodies to nucleic acids in insulin-dependent diabetics and their relatives. *Diabetes*, 30 : 873-874, 1981
 - 12) WHO Expert Committee : Second report on diabetes. In : WHO Technical Report Series 646. World Health Organization, Geneva, 1980
 - 13) Wold, R.T., Young, F.F., Tan, E.M. and Farr, R.S. : Deoxyribonucleic acid antibody : A method to detect its primary interaction with deoxyribonucleic acid. *Science*, 161 : 806-807, 1968
 - 14) Pincus, T., Schur, P.H., Rose, J.A., Decker, J.L. and Talal, N. : Measurement of serum DNA-binding activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 281 : 701-705, 1969
 - 15) Holian, J., Griffiths, I.D., Glass, D.N., Maini, R.N. and Scott, J. T. : Human anti-DNA antibody : Reference standards for diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 34 : 438-443, 1975
 - 16) Mudarris, A. and Peck, E. J. : Human anti-estrogen receptor antibodies : Assay, characterization, and age- and sex-related differences. *J Clin Endocrinol Metab*, 64 : 246-254, 1987
 - 17) Schuller, E., Allinquant, B., Fournier, C., Dardenne, M. and Bach, J.F. : Immunological studies in human aging II. Associated increase in anti-RNA and anti-DNA antibodies. *J Clin Lab Immunol*, 6 : 107-110, 1981
 - 18) Kasjanov, A., Cebacauer, L. and Balaz, V. : Antibody against ss-DNA in persons of various age. *Mech Ageing Dev*, 28 : 289-295, 1984

(2. 1. 16 受稿)