

膵β細胞破壊と過形成の両方の病因となる  
インスリン自己抗体の産生機序の解明

課題番号 13670478

平成13年度～平成15年度  
文部省科学研究費補助金（基盤研究C2）研究成果報告書



平成16年3月

研究代表者 内瀉安子  
(東京女子医科大学糖尿病センター)



## は し が き

平成 13 年度から平成 15 年度の文部省科学研究費補助金基盤研究 (C) (2)「膵  $\beta$  細胞破壊と過形成の両方の病因となるインスリン自己抗体の産生機序の解明」は、研究代表者平田幸正 (東京女子医科大学糖尿病センター名誉教授) の昭和 63 年度ならびに平成 1 年度の本研究費補助金一般研究 (B)、ならびに研究代表者内潟安子 (東京女子医科大学糖尿病センター) の平成 6 年度から 8 年度の本研究費補助金一般研究 (B)、平成 10 年度から平成 12 年度の本研究費補助金基盤研究 (C) (2)に引き続き、発展、展開しえた研究である。

インスリン自己免疫症候群症例の日本における調査は、本症候群発見者平田幸正のあと、本研究者内潟においてこれまでなされてきた。1970 年の平田らの最初の報告後、1996 年末までに 226 症例が報告ならびに当方まで連絡をいただいた症例数であった。その後 1997 年末にまでに 18 症例が追加され、244 症例となった。男性 122 名と女性 132 名である。20 歳代などの若い症例ではなく、50 歳以降の症例に追加がなされた。その後、1998 年から 1998 年年には 11 症例の報告があり、1999 年から 2003 年末までに 19 名の報告ないし個人的な情報が寄せられた。2003 年末までに男性 130 名、女性 144 名、合計 274 名のインスリン自己免疫症候群症例を入手できた。日本における報告は医学中央雑誌のデータベースより入手した。年齢分布もこれまで通りの分布であった。

誘因となる薬物服用症例は、Graves 病合併インスリン自己免疫症候群でメルカゾール治療症例が 53 症例、慢性肝障害でチオラ服用症例が 44 症例、じん麻疹などの治療のためにタチオン服用 8 症例があった。これらの薬剤の比率はこれまでの我々の報告と変わらない。

表 1 1970年-2003年に報告されたインスリン自己免疫症候群の  
症例における発症直前まで服用していた薬剤一

		男 (130名)	女 (144名)
誘因薬剤	メルカゾール	20	33
	チオラ	22	22
	タチオン	6	2
	その他	20	12
	不明	61	75
	トルブタミド	1	0
	インターフェロン $\alpha$	0	1

また、日本糖尿病学会の糖尿病の診断基準に示されているように、病型分類の「その他の分類」のなかにインスリン自己免疫症候群が網羅されている。それはこれまでもインスリン自己免疫症候群患者において、食後高血糖が指摘されていたからである。今回の集計の患者において、ブドウ糖負荷検査 (GTT) がなされた患者について糖尿病との関連を調査した。表2にあるように、GTT 施行された患者のなかの約 60%は糖尿病型を示している。境界型も 38%存在し、GTT においてなんらかの異常がある患者が 90%を超すことが明らかとなった。

この原因はこれまでの研究で明らかにしたように、インスリン自己抗体が食後に分泌増加してくるインスリン (この時は遊離インスリンで、インスリン作用をもつ) をトラップしてしまい。結果的にインスリン枯渇状態のような環境になり、血糖が上昇してくることを明らかにした。

GTT において糖尿病型を示すことは今調査によって支持されたことになる。もちろん、GTT の 3時間、4時間後の血糖は低くなる。

表2 1970年-2003年に報告されたインスリン自己免疫症候群の症例におけるブドウ糖負荷検査 (GTT) の結果  
(診断は1982年発表の糖尿病の診断に関する委員会報告による)

GTTの結果	男性(130名)	女性(144名)	全施行数のうち
糖尿病型	35名	45名	59%
境界型	31名	23名	38%
正常型	5名	4名	6%
未施行	59名	72名	

IAS患者末梢血リンパ球のうちインスリン反応性T細胞レセプターを調べたところ、 $V\beta 6$ 、 $V\beta 8$ 、 $V\beta 20$ の高頻度usageが明らかとなった。さらに、T細胞はCD3+、CD4+、CD13+で、Th2細胞であることが明らかとなった。

スキッチャード解析によるインスリン抗体の主たる成分である high-affinity-low capacity site のk1とb1を、外来性インスリン注射後に産生されたインスリン抗体のそれらと比較した。

表1 インスリン治療中患者のインスリン抗体の high affinity site

	k1( $10^8$ L/mol)	b1( $10^8$ mol/L)
糖尿病患者 A	1.65	1.1
B	1.45	0.4
C	1.49	0.08
D	4.02	0.18
E	7.11	0.12

インスリン自己免疫症候群患者

IAS 127	0.36	14.2
IAS 78	0.88	4.0
Tottori	0.73	10.0 以上
IAS fuku	0.22	14.0
IAS Dokkyo	0.056	1.25
IAS Kita	0.228	4.6
IAS Tuku	0.13	4.9
IAS Sinni	0.09	9.5
IAS Tobata	0.16	1.8
Fukui	0.0059	9.0
Kobe	0.28	7.0
Yatagai	0.6	6.0
A	0.21	11.5
B	0.24	15.7
C	0.04	53.2
D	0.06	14.4

---

この3年間におこなった結果の一部を以上に示した。インスリン自己免疫症候群でみられるインスリン自己抗体の  $k_1$  ( $10^8$  L/mol) は、1未満で、 $b_1$  ( $10^8$  mol/L) は5以上（ときに5未満の場合があるが）が多いことがわかる。これは、インスリン自己抗体のインスリンとの親和性の主たる site の affinity ( $k_1$ ) が外来性インスリンによるインスリン抗体のそれより小さく、capacity ( $b_1$ ) が明らかに大きいことを表している。これは、インスリン自己抗体が外来性インスリンに対するインスリン抗体と比べて大量のインスリンを結合するが、結合したインスリンを容易に遊離してしまうことが推測される。

しかしながら、外来性インスリンに対して産生されたインスリン抗体の性質がかならずしも上記にのべた性質と合致しないものも存在した。論文にしたものもあるので参照していただきたい。外来性インスリンに対して産生されたインスリン抗体であるにもかかわらず、インスリンとの結合能が大きいインスリン抗体も産生されることがある。特異的な HLA 型はいまのところ見つからない。

海外からのインスリン自己免疫症候群も、直接当方に連絡されるようになった。1999 年 1 月にはポルトガルのリスボン腫瘍研究所内分泌科ライト医師より、2 名のインスリン自己免疫症候群患者の連絡をいただき、インスリン抗体のスキチャード解析と HLA 血清学的タイピングと DNA タイピングを依頼された。1 名は A23/68、B44/55、Cw2/w9、DR4/13、DQ1/4 で、DR は DRB1\*0406/130、インスリン抗体のスキチャード解析では、polyclonal な曲線が得られた。他の 1 名は、A23/66、B49/51、Cw2/w7、DR4/7、DQ2/7 で、DR は DRB1\*0403/0701 で、インスリン抗体は monoclonal な曲線を示した。この結果から、以下の新知見が得られた。1 つは、DRB1\*0406/1302 を持つ IAS 患者が monoclonal なインスリン自己抗体を産生していたことは、これまでの我々の報告とそれに基づく仮説を支持するものである。2 つに、DRB1\*0403/0701 を持つ IAS 患者で、はじめて monoclonal なインスリン自己抗体を持つ患者を発見したことである。これは論文として掲載された。

2000 年 6 月、アルゼンチン在住のインスリン自己免疫症候群(IAS)の女性患者が発見された。インスリン自己抗体のスキチャード解析では polyclonal 抗体であることを明らかにした。HLA 血清学的タイピングは A24/25、B44/49、Cw4/-、DR4/7 であったが、DNA タイピングの結果 DR7 に対応するアリールは見つからず、PCR-SSCP にて DRB1\*0401/\*0403 であることが判明した。2001 年の国際小児内分

泌学会で発表された。その後の近況がメールされてきたが、いまだ低血糖が持続するとのことであった。 $\alpha$ -GI 製剤の服用を指導した。

また、2000年1月、日本人 IAS 患者ではじめて DRB1\*0401 を持つ患者が発見された（糖尿病 43:899, 2000）。monoclonal なインスリン自己抗体であることを預言したところ、まさしくこの患者から monoclonal インスリン抗体を示すスキッチャード解析結果がえられた。このことより、これまでの我々の仮説は支持されている。

#### 研究組織

研究代表者 内瀉安子（東京女子医科大学医学部糖尿病センター）

研究分担者 岩本安彦（東京女子医科大学医学部糖尿病センター）

#### 研究経費

平成13年度 1,700 千円

平成14年度 1,000 千円

平成15年度 900 千円

計 3,600 千円

研究発表

(1) 学会誌など

Hara K, Tobe K, Uchigata Y, Nakazono M, Yasuda K, Terauchi Y,  
Iwamoto Y, Akanuma Y, Kimura S, Kadowaki T.  
Antibody-mediated insulin resistance treated with  
cessation of insulin administration.

Internal Medicine 392:143-145, 2000

内潟安子. 二次性糖尿病ーインスリン自己免疫症候群と糖尿病ー

内分泌・糖尿病科 13(6):610-613, 2001

Cavaco B, Uchigata Y, Porto T, Amparo-Santos M, Sorrinho L, Leite V.  
Hypoglycaemia due to the insulin autoimmune syndrome :  
Report of two cases with characterization of HLA alleles  
and insulin autoantibodies.

Eur J Endocrinology 145:311-316, 2001

内潟安子. インスリン抗体およびインスリン受容体による低血糖症

内分泌・糖尿病科 15(1):44-48, 2002

内潟安子. インスリン自己抗体

Medical Technology 30(13):1508-1509, 2002

坂本啓子、丸山道彦、 鶴岡 明、 阪本要一、 田嶋尚子、 内潟安子.  
インスリン抗体は血糖不安定の原因と考えられた1型糖尿病  
の1例

糖尿病 45(7):471-476, 2002



平田幸正, 内瀉安子. 日本人の貢献 2) インスリン自己免疫症候群  
日本内科学会雑誌 91(4):1131-1133,2002

内瀉安子. インスリン抗体  
メデイカルビューポイント 24(3):6 2003

稲葉利敬、六角久美子、内瀉安子、板橋直樹、井手野順一、長坂昌一郎、  
本多一文、岡田耕治、横山水映、石川三衛、齋藤寿一、岩  
本安彦、石橋 俊. Methimazole 開始4年後に診断され  
たインスリン自己免疫症候群の1例  
糖尿病 46(10):787-790, 2003

## (2) 出版物

内瀉安子. インスリン自己免疫症候群 (平田病)  
看護のための最新医学講座第8巻 南條輝志男編  
中山書店 (東京) pp286-292 2001年

内瀉安子. インスリン抗体による病態  
糖尿病ナビゲーター 門脇 孝編  
メデイカルビュー社 (東京) pp182-183 2002年

内瀉安子. インスリン自己抗体  
日本臨床 60:増刊号「新時代の糖尿病学」3  
日本臨床社 (東京) pp30-36 2002年

内瀉安子. インスリン自己免疫症候群  
内科診療 Q & A  
六法出版 pp416-417 2003年