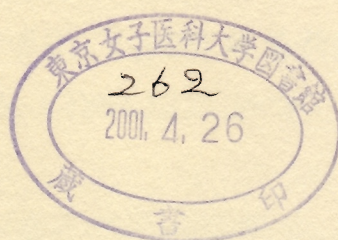


インスリン自己免疫症候群の分子生物学的発症機序の解明

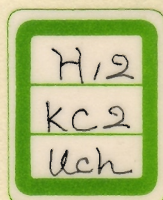
課題番号 10670432

平成 10 年度～平成 12 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 13 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10年度から平成12年度の文部省科学研究費補助金基盤研究(C)(2)「インスリン自己免疫症候群の分子生物学的発症機序の解明」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)に引き続き、発展、展開しえた研究である。

1970年の平田らの最初の報告後、1997年末までの症例報告を医学中央雑誌で日本の症例報告を文献検索した。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。

追加された症例には、Graves病合併インスリン自己免疫症候群症例が7症例、慢性肝障害でチオラ服用症例が5症例、じん麻疹でタチオン服用1症例があった。

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。

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。1998年12月、戦禍のユーゴスラビアのベオグラード市セルビア臨床センターケンデルスキー医師より、Graves病合併インスリン自己免疫症候群女性のインスリン抗体検索とHLAタイピングを依頼された。A2 $^{-}$ 、B1735、Cw4 $^{-}$ 、DR4/5であり、DR4はDRB1\*0403でスキチャード解析によるインスリン抗体は polyclonal であった。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。これは論文作成中である。

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の予定である。1999年のポルトガル人のインスリン自己免疫症候群の2名のうちの1名はmonoclonalインスリン抗体でかつ、DRはDRB1\*0403/\*0701であった。今回の症例とともに、monoclonalインスリン自己抗体を持つIAS患者のDRB1\*0403蓄積をもたらした。

これまでDRB1\*0401保持あるいはDRB1\*0701保持IAS患者の解析ではmonoclonal抗体を示し、DRB1\*0403はpolyclonalインスリン抗体と強く関連していたが、DRB1\*0403を持つIAS患者でもmonoclonalインスリン自己抗体を産生することが証明された。これは、各々DRB1\*0401やDRB1\*0701を保持しているからかもしれない。

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 内潟安子 (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10年度 1,500千円

平成11年度 800千円

平成12年度 800千円

計 2,260千円

#### 研究発表

##### (1) 学会誌など

Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata Disease)  
Ann Med Interne 15:245-253.1999.

Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y, Iwamoto Y, Tokunaga K. Worldwide  
differences in incidence of insulin autoimmune syndrome  
(IAS, Hirata's disease) with respect to the evolution of  
HLA-DR4 alleles.  
Human Immunology 61:154-157, 2000

内潟安子. Insulin autoimmune syndrome (インスリン自己免疫症候群)

平田病) 診断と治療増刊号「症候群事典」

診断と治療 86(Supple);512. 1998

内潟安子 検査の読み方 インスリン抗体 内科 81 ; 1423,  
内科 81;1426, 1998

内潟安子、岩本安彦. 抗インスリン抗体  
Medicina 36(増刊号):353-355.1999

内潟安子. インスリン抗体  
日本臨床 57(増刊号):360-363, 1999

内潟安子. インスリン抗体およびインスリン受容体抗体による病態.  
内分泌・糖尿病科 9: 548-553, 1999

## (2) 口頭発表

Uchigata Y, Tokunaga K, Hirata Y, Omori Y, Iwamoto Y. Worldwide differences in incidence of insulin autoimmune syndrome with respect to evolution of HLA-DR4 alleles. 58th American Diabetes Association Meeting (Chicago 6, 1998)

Uchigata Y, Tokunaga K, Hirata Y, Omori Y, Iwamoto Y. Worldwide differences in incidence of insulin autoimmune syndrome with respect to evolution of HLA-DR4 alleles. Immunology of Diabetes Society Symposium (Chicago 6, 1998)

内潟安子. インスリン自己免疫症候群からながめた HLA 疾患感受性  
第 11 回国際女性技術者・科学者会議 医療部門会 (幕張 7.25.1999)

内潟安子、徳永勝士、田中秀則、十字猛夫、平田幸正、大森安恵、岩本安彦. HLA アリールの進化から推定されるインスリン自己免疫症候群(平田病)の起原と分布

(3) 出版物

Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata Disease).  
Molecular Mechanisms of Endocrine and Organ Specific  
Autoimmunity. G Einsenbarth, ed. R.G.Landes (Texas)  
pp133-148, 1999

Uchigata Y. Strong contribution of HLA gene to disease susceptibility –  
insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata' Disease).  
Current reviews of medical science of women  
pp158-162.1999.