

107
インスリン自己免疫症候群発症機序の分子生物学的解明

課題番号 0 6 4 5 4 2 5 1

平成6年度、7年度、8年度文部省科学研究費補助金
(基盤研究 B) 研究成果報告書

平成 9年 3月



研究代表者 内潟安子
東京女子医科大学
糖尿病センター
助教授

インスリン自己免疫症候群発症 機序の分子生物学的解明

目 次

はしがき

I 研究組織・経費 — — — — — 1

II 発表論文リスト — — — — — 2

III 論文別冊 — — — — — 7

はしがき

文部省科学研究費補助金の平成6年度、平成7年度一般研究（B）ならびに平成8年度基盤研究（B）「インスリン自己免疫症候群発症機序の分子生物学的解明」（課題番号06454251）の本研究は、平田幸正（東京女子医科大学名誉教授、糖尿病センター前所長）先生が昭和63年度ならびに平成1年度の文部省科学研究費補助金一般研究（B）「インスリン自己免疫症候群に関する研究」（課題番号63480274）にて多大な成果をおさめることができたことに引き続き、発展、展開しえた研究である。

インスリン自己免疫症候群（IAS）は1970年に平田らが世界に先駆けて発見し報告した症候群である（J Jpn Diabetes Soc 13:312, 1970）。本症候群は自己のインスリンに対する高力価の自己抗体産生が特徴である。臨床的にはインスリン自己抗体と結合したインスリンが飽和状態になった後、遊離されることにより、遊離型インスリンが増加して低血糖をおこすと考えられており、ほぼ実証されている（Autoimmunity 20:207, 1995）。

平田幸正先生が1970年に発見して以来、東京女子医科大学糖尿病センターは、第1回は1979年～1981年間の低血糖症の原因につき1982年に全国調査を施行し、1985年～1987年の低血糖症については1988年に、2000をこえる病院を対象に第2回目の調査をおこなった。その成果は1990年にTokayama-HasumiらがDiabetes Res Clin Prac 10:211, 1990に発表した。計350件の回答が得られ、インスリンノーマが34.7%を占め第1位、腓外腫瘍が25.6%を占め第2位、IASは全体の11.4%に存在し、低血糖症の第3位を占めていた。

このような背景の下にその後もIAS様の低血糖症の症例は、直接電話やFaxにて問い合わせを受けるようになった。1993年には日本のIASの報告は220例を超すことになった。平田幸正所長退官後も、IASといえば東京女子医科大学糖尿病センターへ連絡するという考えがこのような背景から一般に流布されるようになったと自負している。IASに”人権”が与えられなかった1970年～1980年代のことを思えばうれしい限りである。

海外からもわずかであるが、便りをもらうようになった。こちらから連絡した症例もあるが、直接突然に手紙をもらうこともたびたびある。昨年8月にはタイ国、バンコックのスリラジ病院小児科医より貴重な12歳女子の症例をお知らせいただいた。

次ページに国内の低血糖症例についてお願いしているアンケート用紙を紹介した。同じ様な症例に出会う機会があれば、是非ご一報いただきたい。

IASは世界でもめずらしい症候群である。日本においても1年に発症する症例数は10例を超えない。このような状況では、当センターがIASの全国および世界の集計をおこなうべく立場にあると認識している。今回の研究費の助成はこのような立場におかれている当センターのIAS発症機序の解明にさらに助走をつけて下さり、また私たちの知識と理解を深めることができ、そして成果も多いに得られたと確信している。

本研究には数人の研究者に協力いただいた。また、日本赤十字中央血液センター十字猛夫所長ならびに徳永勝士(元日本赤十字中央血液センター研究一課課長)現東京大学人類遺伝学教授にはいつも温かく研究にご助力いただき、私を導いていただいたことをここに深く感謝する。また研究分担者として記されていないが土井典子氏の忍耐と注意力を兼ね備えた資料収集と資料整理、タイプ能力なくしてはこの研究の進行は不可能であったろうことを書きしるしておきたい。さらに当センターの教室員の皆様と本学のあたたかい励ましとご支援があつてここまでまとめることができたことも事実である。

最後になったが、国内外のIAS検体を提供して下さった先生方には厚く厚く御礼申し上げたい。これら多数の検体なくしては第1歩から研究は全くすすまなかったのである。ここに重ねて感謝の意を表したい。

平成9年3月

内潟安子 不悉

貴病院名 _____ 記入年月日 _____

病院所在地 _____

先生のお名前 _____

低血糖を起こされた患者さんのプロフィール

氏名（イニシャル 例 Y.H） _____ 年齢 _____ 性 _____

発症年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

発症前使用薬剤とその疾患

1, _____ 2. _____ 3. _____

低血糖持続期間

自然寛解、ステロイド療法、その他治療法

再発の有無

胃切の有無

検査所見（もし検査しておられましたら御記入下さい）

¹²⁵I-インスリン結合率

Total Insulin

Free Insulin

CPR

ブドウ糖負荷試験

HLAタイプ

なおこの症例について御報告されていましてお知らせ下さい

学会名 _____

雑背名 _____

アンケートに御協力有難うございました。

東京女子医科大学糖尿病センター

内潟安子 Tel 03-3353-8111,

Fax 03-3358-1941

研究組織・経費

1. 研究組織

研究代表者：内潟安子(東京女子医科大学医学部・助教授)

研究分担者：武藤和子(東京女子医科大学医学部・助手)

伊藤ゆり子(東京大学医学部・助手)

桑田昇治(東京大学医学部・助手)

大森安恵(東京女子医科大学医学部・教授)

2. 研究経費

平成6年度 3,500千円

平成7年度 2,000千円

平成8年度 1,200千円

計 6,700千円

発表論文リスト

◆ 原著論文

1. **Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Omori Y.** Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease): Clinical features and epidemiology in Japan. *Diabetes Research and Clinical Practice* 22:89-94, 1994.
2. **Eguchi Y, Uchigata Y, Yao K, Yokoyama H, Hirata Y, Omori Y.** Longitudinal changes of serum insulin concentration and insulin antibody features in persistent insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *Autoimmunity* 19:279-284, 1994.
3. **北室文昭、林祐史、内潟安子.** DRB1*0403/DQA1*0301/DQB1*0302 を持ったインスリン自己免疫症候群の 1 例
糖尿病 37:845-849, 1994.
4. **赤井裕輝、鈴木進、平井敏、佐藤譲、桑原正明、蓮田輝之、内啓一郎、斉藤和子、内潟安子、豊田隆謙.** 腎細胞癌に対するインターフェロンの療法中に発症したインスリン自己免疫症候群の 1 例
Diabetes Journal 22:17-20, 1994.
5. **Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y.** A novel concept of type VII hypersensitivity induced by insulin autoimmune syndrome (Hirata's Disease). *Autoimmunity* 20:207-208, 1995.
6. **Uchigata Y, Tokunaga K, Nepom G, Bannai M, Kuwata S, Dozio N, Benson EA, Ronnigen KS, Spinas GA, Tadokoro K, Hirata Y, Juji T, Omori Y.** Differential immunogenetic determinants of polyclonal insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) and monoclonal insulin autoimmune syndrome *Diabetes* 44:1227-1232, 1995.
7. **Schlemper RJ, Uchigata Y, Frolich M, Vingerhoeds ACM, Meinders AE.** Recurrent hypoglycemia caused by the insulin autoimmune syndrome: the first dutch case. *Netherlands J Med.* 48:188-192, 1996.

◆ 総説

1. **Hirata Y, Uchigata Y** : Insulin autoimmune syndrome in Japan.
Diabetes Res Clin Prac 24 Suppl :153-157, 1994.
2. **内潟安子** : インスリン自己免疫症候群 (平田病)
MEBIO 11:102-108, 1994.
3. **内潟安子** : インスリン抗体
臨床検査ガイド 文光堂 601-602, 1994.
4. **内潟安子** : IDDM の自己抗体 IAA.
Diabetes Frontier 5:617-622, 1994.
5. **内潟安子、大森安恵** : 日本人インスリン自己免疫症候群 (平田病)
212 名の臨床的特徴. ホルモンと臨床 '94 夏期増刊号 42:229-232,
1994.
6. **平田幸正、内潟安子** : インスリン自己免疫症候群の免疫機序
臨床免疫 27:755-759, 1995.
7. **内潟安子** : シグナル伝達異常と疾病. 免疫・血液システム.
インスリン自己免疫と HLA 臨床科学 30(9):1106-1111, 1994.
8. **内潟安子** : 「内科診療 Q & A」 28:412-413, 1994
9. **内潟安子** : 抗インスリン抗体 日本臨床 53:506-509, 1995.
10. **内潟安子** : インスリン自己免疫症候群 (平田病) と HLA.
日常診療と血液 5、1287-1293、1995.
11. **内潟安子** : インスリン自己免疫症候群 内分泌・糖尿病科
3(3):232-238, 1996.
12. **内潟安子** : 抗インスリン抗体 診断と治療 84(9) : 1887-1890, 1996.

◆ 共著書

1. **内潟安子** : 第 9 章インスリン自己免疫症候群.
実験医学別冊・メディカル用語ライブラリー糖尿病 pp30-31、羊土社,
1995.
2. **Uchigata Y, Tokunaga K, Nepom G, Bannai M, Kuwata S, Dozio N,
Benson EA, Ronningen KS, Spinas GA, Tadokoro K, Hirata Y,**

Juji T, Omori Y : 74Glu in HLA-DR4 B1 chain is an essential amino acid residue for polyclonal insulin autoantibody production in insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) Diabetes 1994. S. Baba and T. Kaneko, editors. pp1105-1112, Excerpta Medica 1995.

◆ 学会発表

【A】一般講演

1. **内潟安子、徳永勝士、土川和子、田所憲治、十字猛夫、大森安恵 :** インスリン自己免疫症候群(平田病)におけるヒトインスリンのβ細胞 epitope の解析 第37回日本糖尿病学会 (徳島 5.1994)
2. **Uchigata Y, Tokunaga K, Kuwata S, Bannai M, Tsuchikawa K, Juji T, Omori Y :** A hierarchy of HLA-DR4 genotypes in susceptibility to develop insulin autoimmune syndrome (Hirata disease). 54nd American Diabetes Association Scientific meeting annual Meeting (ニューオーリンズ、6, 1994)
3. **Uchigata Y, Tokunaga K, Nepom G, Kuwata S, Bannai M, Dozio N, Spinas GA, Tsuchikawa K, Benson E, Min K, Tsai JH, Juji T, and Omori Y :** 74Glu in HLA-DR4B1 chain is an essential amino acid residue for polyclonal insulin autoantibody production in insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease). 15th International Diabetes Federation Congress (Kobe 11, 1994)
4. **伊藤ゆり子、西村元子、内潟安子、徳永勝士、田所憲治、大森安恵、平田幸正、西村泰治、十字猛夫 :** インスリン分子由来のペプチドのリンパ球による認識について. 第24回日本免疫学会 (京都 11, 1994)
5. **武藤和子、内潟安子、大森安恵、伊藤ゆり子、徳永勝士、田所憲治、十字猛夫 :** インスリン自己免疫症候群 (IAS) における DRB1*0406, DRB1*0403 拘束性インスリンペプチドの同定. 第38回日本糖尿病学会 (大宮 5, 1995)
6. **Uchigata Y, Tsuchikawa K, Ito Y, Tokunaga K, Juji T, Omori Y :**

Determination of B-cell and T-cell epitopes of human insulin molecules in insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). 31st annual meeting of European association for the study of Diabetes (Stockholm 9, 1995)

7. 内潟安子、加藤秀人、今西健一、徳永勝士、内山竹彦、大森安恵：
インスリン自己免疫症候群（平田病）の抗原認識T細胞レセプターの
発現レパトア。 第39回日本糖尿病学会（福岡 5, 1996）

[B] シンポジウム・ワークショップ

1. 内潟安子：シンポジウム IDDM の predictor — IAA.
（第28回 糖尿病学の進歩 2, 1994. 東京）
2. 内潟安子：シンポジウム Graves 病とインスリン自己免疫症候群と
DRB1*0406 （第4回 分子糖尿病学シンポジウム 12 1994. 神戸）
3. 内潟安子：ワークショップ HLA typing の進歩と疾患：
インスリン自己免疫症候群と HLA
（第23回 日本臨床免疫学会 9, 1995. 岡山）
4. 内潟安子：ワークショップ「HLA classII 抗原と疾患」
（第24回日本臨床免疫学会 9, 1996. 東京）