OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	自己免疫性高カイロミクロン血症
Author(s)	木原, 進士
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36045
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【37】

氏名・(本籍)	木原進士
学位の種類	医学博士
学位記番号	第8607号
学位授与の日付	平成元年3月24日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	自己免疫性高カイロミクロン血症
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 宮井 潔　教授 和田 博

論文内容の要旨

〔目　的〕

高カイロミクロン血症は多様な疾患群であり，家族性リポ蛋白リパーゼ（ＬＰＬ）欠損症やアポリポ蛋白（apo）Ｃ－Ⅱ欠損症等の遺伝性疾患を除いては，未だ発症機序が明らかではない。本研究では，著明な高カイロミクロン血症が，リポ蛋白代謝に重要な酵素であるＬＰＬ，肝性トリグリセライドリパーゼ（ＨＴＧＬ）に対する抗体（ＩｇＡ）の存在にともなって発症することを明らかにした。これはAuto-immune hyperchylomicronemiaと呼ぶべき新しい疾患単位であり，その分析の経緯を報告する。

〔方　法〕

本研究の基盤となった症例は，26歳女性。21歳時に特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）を発症後，22歳時にバセドウ病を発症し，引き続いて急性膵炎と高中性脂肪血症を発症した。血清脂質はＩＴＰ発症以前には正常であった。空腹時の血清脂質で，中性脂肪（ＴＧ）は1800㎎／ｄℓ，コレステロール（Chol)は，157㎎／ｄℓと著明な高ＴＧ血症を示している。

血清リポ蛋白は超遠心法，血清ＴＧ，Cholは酵素法，アポ蛋白濃度は免疫拡散法，アポ蛋白分析は，等電点電気泳動法（ＩＥＦ）により行った。ＬＰＬ及びＨＴＧＬ活性の測定は，野崎らの方法によりヘパリン50Ｕ／㎏静注15分後に血漿を採取して行った。各免疫グロブリン分画は，硫安分画，及びＤＥＡＥ－Sephadexカラムにより分離した。免疫グロブリン添加によるＬＰＬ，ＨＴＧＬ活性抑制の検討は，正脂血者より採取したヘパリン静注後血漿（ＰＨＰ）に，免疫グロブリン分画を添加，４℃，４時間，インキュベート後5000×g，30分間遠心し，上清の活性を測定した。ＬＰＬ，ＨＴＧＬの精製は，正常ＰＨＰより，林ら及びJacksonらの方法によりそれぞれheparin－Sepharose，hydroxylapatite，concanava-

lin A Sepharose column chromatography及び，heparin−Sepharose，DEAE−Sephadex column chromatographyにより行った。Western blotはまず，精製LPLまたはHTGLを，SDS−polyacrylamide gradient（4−20%）gelにて泳動後，一方を蛋白染色し，他方をニトロセルロース膜にblotした。次いで，一次抗体として，正常血清をコントロールとして症例の血清を用い，二次抗体として，ビオチン化抗ヒトIgA（またはIgG，またはIgM）抗体を用いて，Avidin−Biotin−peroxidase法によりこれらの酵素蛋白に対する抗体を検出した。

〔成　績〕

リポ蛋白分析の結果，カイロミクロン分画のTGは，1580㎎／dℓと著明に高値であり，低比重リポ蛋白Cholは6.6㎎／dℓ，高比重リポ蛋白Cholは7.5㎎／dℓと，著明に低値であった。血清アポ蛋白濃度測定の結果，症例においてapo C−Ⅱ，C−Ⅲ，Eの上昇と，apo A−Ⅰ，Bの低下を認めた。両親の血清脂質，リポ蛋白分画，アポ蛋白値は正常であった。

LPLのco−factorであるapo C−Ⅱは症例においてIEFにて正常に泳動され，また正常のLPL活性化能を持ち，本症例の高カイロミクロン血症がapo C−Ⅱの異常によるものでないことが示された。

PHPに於ける，症例LPL及びHTGL活性は，著明に低値であり，経過中，対照の1／3程度から，検出不能なレベルまで活性の変動を示した。両親の活性は正常であった。この病態に対して低脂肪食による変化を検討したところ，LPL，HTGL活性が低いながらも対照の1／3から1／5程度の活性を有していた期間では，低脂肪食により血清TGは500㎎／dℓ程度に低下した。しかしLPL，HTGL活性が検出できない程度にまで低下した期間においては，同じ食餌にもかかわらず，血清TGは2000㎎／dℓ以上と高値を持続した。

以上より本病態は従来より知られている先天性のLPL欠損症，apo C−Ⅱ欠損症ではないことが明らかとなり，自己免疫疾患に続発していることを考慮し，成因における自己抗体の関与を検討した。症例IgA分画は，LPL，HTGL活性をそれぞれ20%，50%にまで低下させた。一方，症例IgG，IgM及び正常対照者血清より分離した各免疫グロブリン分画は，LPL，HTGL活性に影響を与えなかった。Western blotにより精製LPL，HTGL蛋白と免疫グロブリンとの結合を検討したところ，症例IgG，IgM及び，対照血清中の各免疫グロブリンは結合しなかったが，症例血清中のIgAは，精製LPL，H−TGL蛋白と結合することが証明され，これが両リパーゼ活性の低下さらには高カイロミクロン血症の発症の成因となっていることが示唆された。

〔総　括〕

1）二次性高カイロミクロン血症症例の中にITP，バセドウ病に続発した，従来の報告にない症例を見いだした。

2）本症例のIgA分画においてLPL，HTGLに対する自己抗体の存在を証明した。この自己抗体は，LPLやHTGL蛋白と結合し，さらにその酵素活性を抑制した。

これらの知見から，自己抗体がLPL，HTGLと結合し，これらの酵素活性を低下させることにより，カイロミクロンの水解が障害される機序が証明され，自己免疫性高カイロミクロン血症と呼ぶべき病態の存在が初めて明らかにされた。

論文の審査結果の要旨

高カイロミクロン血症は，家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症やアポリポ蛋白C－Ⅱ欠損症などの遺伝性疾患を除いては，未だ発症機序が不明である。この論文は，リポ蛋白リパーゼと肝性トリグリセライドリパーゼに対する自己抗体（IgA）が両リパーゼ活性を低下させることによって発症する新しい高カイロミクロン血症の存在を明らかにしたものである。

本研究により，自己免疫性高カイロミクロン血症という疾患概念が呈示された。これらの成果は，リポ蛋白代謝異常に関する研究に重要な知見を提供するものとして評価される。