

| | |
|--------------|---|
| Title | 自己免疫性高カイクロミクロン血症 |
| Author(s) | 木原, 進士 |
| Citation | |
| Issue Date | |
| Text Version | none |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/36045 |
| DOI | |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

| | | | | |
|---------|----------------------------|-------|-----|---------|
| 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 (Ig A) 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 1800mg/dl 、コレステロール (Chol) は、 157mg/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/kg 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、硫酸分画、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、正脂血症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°C 、4時間、インキュベート後 5000g 、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-Sephadex, 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, 1580mg/dl と著明に高値であり, 低比重リポ蛋白Cholは 6.6mg/dl , 高比重リポ蛋白Cholは 7.5mg/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 500mg/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 2000mg/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, HTGL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 (Ig A) 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。