



| | |
|--------------|--|
| Title | Hyperinsulinemia due to impaired insulin clearance associated with fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia : An analysis of a patient with anti-insulin receptor antibodies |
| Author(s) | 清川, 裕朗 |
| Citation | 大阪大学, 1990, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/37098 |
| 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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

| | | | | |
|---------|--|----|-----|----|
| 氏名・(本籍) | きよ | かわ | ひろ | あき |
| 学位の種類 | 清 | 川 | 裕 | 朗 |
| 学位記番号 | 医 | 学 | 博 | 士 |
| 学位授与の日付 | 第 | 9 | 1 | 0 |
| 学位授与の要件 | 第 | 9 | 1 | 0 |
| 学位論文題目 | 号 | 号 | 号 | 号 |
| | 平成 | 2 | 年 | 3 |
| | 月 | 24 | 日 | |
| | 医学 | 研究 | 科 | 内科 |
| | 系 | 専 | 攻 | |
| | 学位 | 規則 | 第 | 5 |
| | 条 | 第 | 1 | 項 |
| | 該 | 当 | | |
| | Hyperinsulinemia due to impaired insulin clearance associated with fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia: An analysis of a patient with anti-insulin receptor antibodies | | | |
| | (インスリン受容体抗体存在下におけるインスリンクリアランスと血糖動態に関する研究) | | | |
| 論文審査委員 | (主査) | 垂井 | 清一郎 | |
| | 教授 | | | |
| | (副査) | 和田 | 博 | 教授 |
| | 教授 | | | 宮井 |
| | | | | 潔 |

論文内容の要旨

〔目的〕

インスリン受容体に対する自己抗体は一般に、受容体とインスリンの結合を阻害することによりインスリン抵抗性糖尿病を引き起こす。この場合、極端な高インスリン血症を伴うが、その主たる成因はインスリン分泌の代償的な亢進であるとみなされている。私はこうした従来の病態と異なり、高いインスリン受容体抗体価と持続的高インスリン血症を示すにもかかわらず、空腹時低血糖と食後高血糖が連日出現するという、新しい病像を呈する症例を見いだした。本研究では、高インスリン血症と低血糖が同時に存在し、しかもそれぞれが独立した機序によって発現していることを明らかにした。

〔方法〕

血中インスリン受容体抗体の検出は正常ヒト赤血球に対する¹²⁵I-インスリン結合阻害活性による。赤血球インスリン結合はGambhirらの方法(1978)で測定した。血中インスリン濃度は、enzyme immunoassayにより測定した。

連日、低血糖の出現する空腹時間帯の血糖値を50mg/dlに維持する目的で、人工膵島装置を用いて静脈より可変的にグルコースを注入した。この状態を持続させた間の血中インスリン、Cペプチドの変動を観察し、グルコース注入量も経時的に記録した。

インスリン受容体抗体の作用を検討するため、まず血中IgGをプロテインAを用いて精製した。ついでコラゲナーゼ灌流法で単離、初代培養したラット肝細胞を、種々の濃度のグルカゴンの存在下で精製IgGと反応させ、細胞内のfructose 2,6-bisphosphateの変動を分析した。また、ラット肝よりwheat germ agglutininを用いて精製したインスリン受容体をIgGと

卵置後、 $[^{32}\text{P}]\text{ATP}$ と反応させ、さらにSDS-PAGEにより分析し、受容体の自己リン酸化レベルを検討した。

〔 成 績 〕

(1) 対象とした症例の赤血球の ^{125}I -インスリン結合能は正常人の $1/20$ 以下に低下していた。症例の血中IgGは正常赤血球の ^{125}I -インスリン結合を阻害し、結合を50%抑制するIgG濃度より算出したインスリン受容体抗体価は $1:4200$ であった。

(2) 症例の血糖値は日中食後は $200\sim 300\text{mg/dl}$ と高値を持続するが、早朝空腹時には 50mg/dl を下回り、低血糖症状が出現した。血中インスリンは空腹時約 $100\mu\text{U/ml}$ で、食後には $1,000\mu\text{U/ml}$ 以上に達した。

(3) 空腹時間帯の血糖値は一定速度で低下を示し、インスリンの静脈内投与によってほとんど影響されなかった。

(4) 絶食後、血糖値が 50mg/dl となった時点から、人工膵島を用いたグルコース注入によって血糖値を6時間にわたって維持したところ、血中Cペプチドは測定感度以下を持続し、内因性インスリン分泌の抑制を示した。血中インスリンは $148\mu\text{U/ml}$ から $18\mu\text{U/ml}$ まで指数関数的に減少した。その消失半減期は 173min と正常人の約40倍に延長しており、著明なインスリンクリアランスの低下が示された。また、このように血中インスリンレベルが漸減するにもかかわらず、生体内でのインスリン作用の定量的指標であるグルコース注入率はほぼ一定に推移した($0.9\sim 1.2\text{mg/kg}\cdot\text{min}$)。

(5) 初代培養ラット肝細胞内のfructose 2,6-bisphosphateレベルはグルカゴンによって濃度依存的に減少した。精製IgGはグルカゴンに拮抗するインスリンと類似的作用を示し、低濃度($<0.1\text{ nM}$)のグルカゴン存在下でfructose 2,6-bisphosphateレベルを増加させた。

(6) 精製IgGはラット肝インスリン受容体 β サブユニットの自己リン酸化を促進した。

〔 総 括 〕

高いインスリン受容体抗体価を血中に検出した症例において、連日にわたる空腹時低血糖と食後高血糖に持続的高インスリン血症が合併するという新しい病態を見いだした。本病態の高インスリン血症はインスリンクリアランスの著明な低下に、血中インスリンレベルに依存しない空腹時の血糖値低下は受容体抗体の受容体刺激活性に帰する現象であることが示された。

論文の審査結果の要旨

本論文はインスリン受容体抗体が生体内で受容体刺激活性と受容体-インスリン結合の阻害活性を同時に発現しうることをはじめて示し、同一症例で同抗体が空腹時低血糖と食後高血糖を引き起こす機序を解明した。また、受容体抗体が血中インスリンクリアランスを著明に障害することを明らかにしたが、このことはインスリンの生理的な代謝分解経路におけるインスリン受容体の重要性を示すものである。学位に値する研究であると評価しうる。