

8

特集 1型糖尿病の成因と病態

1 型糖尿病における膵島関連自己抗体とその診断的価値

川崎英二

長崎みなとメディカルセンター市民病院 糖尿病・代謝内科／研究開発センター

1型糖尿病は、膵臓のランゲルハンス島(膵島) β 細胞の選択的破壊によりインスリン分泌枯渇を招く疾患であり、膵島へのリンパ球浸潤(膵島炎)の所見がみられること、患者血清中に膵島関連自己抗体や種々の臓器に対する自己抗体が出現すること、あるいは自己免疫性甲状腺疾患などその他の自己免疫疾患の合併がしばしばみられることなどから、膵島 β 細胞特異的な自己免疫疾患とされている。そのうち、膵島関連自己抗体は、1型糖尿病の発症前より血液中に出現することより「発症予知マーカー」として位置づけられているばかりでなく、1型糖尿病の発症時期が近づくにつれ陽性となる自己抗体の数が増すことから、1型糖尿病の「診断マーカー」としても繁用されている。1974年にBottazzoらによって最初の膵島関連自己抗体である膵島細胞抗体(ICA)が発見され40年が経過した。その後の分子生物学的手法の進歩により、1990年代に入ってICAの対応抗原が次々と明らかにされ新しい測定法や疾患概念が確立されてきた(図1)。さらに膵島関連自己抗体が陽性であっても劇症1型糖尿病を否定する根拠にはならないこともわかってきた。

本稿では、1型糖尿病における膵島関連自己抗体とその診断的価値について、筆者らのデータを交えながら解説する。

膵島関連自己抗体の種類と特徴

ICA

膵島細胞抗体(Islet cell antibody; ICA)は1型糖尿病患者で報告された最初の膵島関連自己抗体で、膵組織切片を患者血清で免疫染色すると膵島が染色される¹⁾。1型糖尿病を発症する前から血清中に出現し、発症時には70～80%の患者で陽性になることから、1型

糖尿病の診断・発症予知指標のgold standardとして用いられてきた。しかし、ICAの判定は光学顕微鏡下に行われるため、判定に主観が入りやすく、手技も煩雑で大量サンプルを一度に測定するのには向かないなどの問題を有する。そのうえ、材料の正常ヒト膵組織の入手が困難であるため一般の臨床検査として普及せず、特定の研究室のみで測定されてきた。そして最近ではリコンビナント蛋白を用いた膵島関連自己抗体の測定が普及したため、筆者らの施設を含め世界的にもほとんど測定されなくなっている。

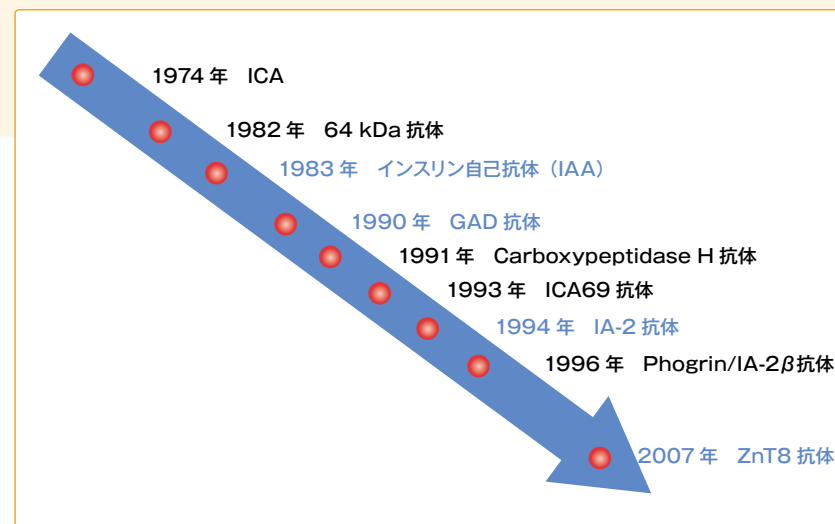


図1 膵島関連自己抗体発見の歴史
青字は現在一般臨床に应用されているもの。

表1 GAD抗体の陽性率

対象	陽性率
健常人	<1 %
急性発症1型糖尿病(発症時)	60～80 %
劇症1型糖尿病	5～9 %
緩徐進行1型糖尿病	100 %
2型糖尿病(食事/経口薬治療)	4～5 %
多腺性自己免疫症候群1型	30～40 %
多腺性自己免疫症候群2型	30～50 %
自己免疫性甲状腺疾患	6～8 %
Stiff-person症候群	60～70 %

表2 2つのGADアイソフォームの比較

	GAD65	GAD67
分子量	65400	66800
塩基数	1755	1785
アミノ酸数	585	594
分子相同性 (一致率)	塩基配列	63 % to GAD67
	アミノ酸配列	65 % to GAD67
染色体(遺伝子)	10	2

GAD抗体

難治性の神経疾患Stiff-person症候群の原因として知られていたGAD抗体が1型糖尿病患者にも検出されることがわかったのは1990年のことである²⁾。GAD(グルタミン酸脱炭酸酵素)はグルタミン酸から抑制性神経伝達物質である γ アミノ酪酸(GABA)を合成する律速酵素であり、脳組織に最も豊富に存在しており、次いで膵島 β 細胞に多くみられる。Stiff-person症候群では、GAD抗体によりGABAの合成が阻害され全身性筋硬直や発作性有痛性筋痙攣をきたす。しかし、1型糖尿病に検出されるGAD抗体はGABA合成阻害作用を有していない。そのような差異がみられる理由として、Stiff-person症候群患者のGAD抗体がGADの二次元構造を認識する

のに対し、1型糖尿病患者のそれはGADの三次元構造(立体構造)を認識するといった抗体の質の違いが挙げられている。

GAD抗体は、1型糖尿病の発症前から血清中に出現し、発症時の陽性率は70～80%である。その他、劇症1型糖尿病、2型糖尿病、多腺性自己免疫症候群(APS)、自己免疫性甲状腺疾患(AITD)、難治性側頭葉てんかんなどの患者にも検出される(表1)。ヒトGADには、異なる遺伝子から翻訳されているGAD65とGAD67の2つのアイソフォームがあり(表2)、ヒト脳にはGAD65とGAD67の両者が発現しているが、膵島に発現しているのは主としてGAD65であることが知られている。1型糖尿病患者にはGAD65抗体とGAD67