依頼総説

インスリン受容体抗体とインスリン作用異常

滋賀医科大学 第三内科

小 林 正

ANTI-INSULIN RECEPTOR ANTIBODY AND INSULIN RESISTANCE

Masashi KOBAYASHI

Third Department of Medicine
Shiga University of Medical Science

Type B insulin resistance syndrome is characterized by the presence of a circulating anti-insulin receptor antibody which inhibits insulin action. The syndrome is usually associated with autoimmune diseases, acanthosis nigricans and hyperinsulinemia. The antibody causes insulin resistance by inhibiting insulin binding to insulin receptors, decreasing insulin receptor number, i.e. down regulation of insulin receptors, and desensitizing insulin receptors which leads to decreased insulin signal transduction through insulin receptors. It also has the ability to elicit insulin action associated with or without increased autophosphorylation of insulin receptors. The antibody usually binds to the insulin receptor with decreased association rate and decreased dissociation rate. The antibody which elicits insulin action without activation of kinase activity of insulin receptors may induce conformational change of insulin receptors. These characteristic features of the anti-insulin receptor antibody may be informative in solving the mechanism of insulin action and may be a useful tool to study insulin receptor functions.

Key words : Type B insulin resistance syndrome, down regulation, autophosphorylation of insulin receptors, desensitization, hyperinsulinemia.

はじめに

インスリン受容体異常症は稀な疾患であるが、この中でインスリン受容体抗体によるB型異常症は最も頻度は多く、既に30症例以上が報告されている。A型異常症と異なり、B型異常症は他の自己免疫疾患にともなうことが多く、また臨床経過とともにその抗体価が変動することがみとめられ、症状も変化する。インスリン受容体抗体は種々の作用を発揮し、また抗体によりその認識する部位が異なり、その作用機構も異なる。ここでは、臨床像及び受容体抗体の作用特性について概説する。

表1 インスリン受容体異常症B型の臨床的特徴*

性別	約77%	女性
年齢	16~73才	
空腹時血糖	47~600mg/dl	
空腹時インスリン値	<100 μ U/ml	50%
	>100 μ U/ml	50%
合併症		
免疫学的異常	82%に異常をみとめる	
Sjögren症候群	31%	
PSS	23%	
ataxia telangiectasia	本邦で一例	
(抗核抗体陽性)	78%)	
自然寛解	62%	
acanthosis nigricans	36%	

*厚生省受容体異常症調査研究班の調査による

1. インスリン受容体異常症B型の臨床像(表1)

1976年に Kahn らによってこの疾患がはじめて報告されたが、その臨床的特徴として黒色表皮腫(acanthosis nigricans)が認められ、また自己免疫疾患が他に存在することが多いこと、著しいインスリン抵抗性がみとめられることを挙げている¹⁾。Kahn らはこの報告で、受容体そのものの数が減少しているために、インスリン抵抗性を呈する、いわゆる受容体そのものの異常によるものをA型とし、インスリン受容体に対する抗体が存在する場合はB型と称した。両者に共通することはインスリン抵抗性が存在し、黒色表皮腫もみとめられることで、また女性では多毛症や、polycystic ovary などの男性化の傾向をみとめることがあり、身体所見で共通した症状はインスリン抵抗性と関係あるものと考えられた。

1)頻度

現在までに世界で報告されているインスリン受容体抗体によるインスリン抵抗性を示す症例は100症例以上存在するとされている²⁾。一般に女性が多く、これは後に述べるように女性に自己免疫疾患が多いことが、やはり当疾患・頻度が高い理由であろうと考えられるが、本邦³⁾及び外国⁴⁾の統計でも約80%は女性であるとされている。本邦でも既に40症例報告されているが年齢は16~73才と広い年齢にわたり、欧米でも12~78才と同様の傾向を示している。しかし発症年齢は40~50才の女性が最も高いとされている。

2)インスリン抵抗性及び低血糖

インスリン抵抗性の程度は症例により種々であり、このため血中インスリンのレベルも正常の10倍から100倍と広い範囲にわたるが、血糖値はほとんど正常か軽度耐糖能異常を示す症例から、10万単位のインスリン注射によっても血糖のコントロールが不可能な症例までその程度は異なる。受容体抗体の抗体価の変動がその臨床経過中にみとめられ、自然寛解する症例も多い。しかしほとんどの症例で、空腹時インスリン値が正常の5倍以上である50 μ U/ml以上を示す場合が多く、100 μ U/ml以上のものも半数程度みとめる。抗体価の低下に伴い高インスリン血症も消失し、耐糖能も改善する。

低血糖はインスリン受容体抗体の存在する場合、みとめられることが多く、低血糖の鑑別疾患の一つとなる。すなわち、耐糖能障害を示すと共に低血糖もみとめられ、この原因として抗体そのもののインスリン様作用によるもの、あるいは高インスリン血症状態がつづき、過剰インスリンによる作用などと説明されている⁵⁾。またインスリン抗体が anti-idiotypic 抗体として存在する場合はインスリン自己抗体にみとめられる抗体からの解離による場合もある⁶⁾。低血糖がみとめられる程度はB型異常症では高くはないが、抗体の種類により現れるものと考ええる。

3)免疫学的異常

B型異常症は殆ど全ての症例で何らかの免疫学的異常及び自己免疫疾患がみとめられる。自己免疫疾患としては Sjögren 症候群, progressive systemic sclerosis (PSS), SLE が最も多く、またこのような明確な自己免疫疾患を伴わない場合でも関節炎, vitiligo, Raynaud 現象などの症状や、赤沈の亢進、白血球数の減少、 γ -globulin の上昇、抗核抗体や抗 DNA 抗体の陽性などの検査結果が得られることが多い。その他に白血球減少、IgG 或いは、IgA の上昇、alopecia C₃ の低下、腎炎、RA の陽性、血小板減少がみとめられるなども報告されている。

Ataxia telangiectasia は進行性の失調症, telangiectasia, 免疫異常および発癌の頻度の高い疾患として知られている常染色体劣性遺伝の疾患である。Bar らはこの疾患の中に著明なインスリン抵抗性を示す症例を見出し、インスリン受容体抗体が存在し、これが、IgM であることを明らかにした⁷⁾。この疾患は種々の機器に対して自己抗体が存在することが報告されており、その中には脳組織、筋組織また細胞内小器官であるミトコンドリアなどに対する抗体もある。したがって、インスリン受容体抗体もこれらの幅広い抗体産生の一つのあらわれととらえることができる。わが国でも著者らが経験した症例は、耐糖能障害が軽度でとくに糖尿病に対する治療は食事療法以外には必要ではなく、抗体価も低い症例であった⁸⁾。この症例での培養リンパ球を患者血清で前処置するとインスリン結合は低下し、抗体の存在が証明された(図1)。

図1 Ataxia telangiectasia の患者でのインスリン結合⁹⁾
患者血清のインスリン結合阻害作用(培養リンパ球と患者血清を
4°Cで15時間 preincubation したのち、インスリン結合)。

2. インスリン受容体抗体の特性

インスリン受容体抗体の作用を大きく分けると

- ①インスリン受容体への結合によりインスリンの結合を阻害すること。
- ②インスリン受容体の "down-regulation" (インスリン受容体結合後、受容体数の減少をもたらす)。
- ③インスリン受容体のシグナル伝達における脱感作 (desensitization)。
- ④インスリン受容体のインスリン様作用発現の4つが挙げられる。

1) インスリン受容体への結合

インスリン受容体抗体が存在すると、インスリン受容体に結合し、インスリン結合部位が抗体により占拠され、その結果インスリン結合が障害され、インスリン作用発現が低下する。インスリン受容体抗体はその種類によってその結合認識部位が異なり、したがってインスリンの受容体への結合親和性も異なり、インスリン結合の阻害程度も変わる。

図2 インスリンおよび IgG (インスリン受容体抗体) のインスリン受容体への結合⁹⁾

a : 結合速度 (…は大量のインスリンの存在下での結合)

b : 解離速度

抗体の受容体への結合とインスリンの結合を詳細に検討すると、一般的には抗体の方がインスリンに比べその結合速度は遅く、また一度結合したものが離れる速度 (解離速度) も図2に示すように低下している⁹⁾。すなわち、受容体抗体は結合する速度は遅いが、一度結合すると受容体から離

れ難く、強固に結合することになる。したがって血中の受容体抗体の有無を検索する場合には、あらかじめ患者血清にある一定の間、preincubation した後、 ^{125}I -insulin との結合阻害を検索する必要がある、抗体と ^{125}I -insulin と同時に incubation すると抗体の結合阻害作用は抗体価が弱い場合は検出されないときもある。またインスリン受容体の β -サブユニットの細胞外の部分などインスリン結合部以外が epitope の場合は、受容体を可溶化して標識インスリンを結合させた後、受容体抗体の存在すると考えられている血清の添加で沈降するかを測定する(図3)¹⁰⁾。患者血清から得たインスリン受容体抗体が受容体のどの部分を認識し結合するかを、インスリン受容体の α サブユニットの各部分の peptide を作成し、この peptide と抗体との結合を検索すると図4に示すように α サブユニットの cysteine-rich の部分とし末端の部分とを認識している結果も得られている¹¹⁾。すなわち polyclonal であるので明確なことは言えないが、 α サブユニットのく末端の部分と cysteine rich 部分とは高次構造上接近した folding を示すことが示唆される。

図3 Immunoprecipitation 法による受容体抗体の測定¹⁰⁾
沈殿した cpm を患者と正常人の場合とで比較する。
*In : 標識インスリン。

図4 患者, polyclonal 抗体の結合認識部位¹¹⁾
(+++): 最も強く結合する部位, (++) : 中等度に結合する部位

monoclonal 抗体による研究でも多くの場合インスリン結合を阻害するが、中にはインスリン結合を促進するものもあり、又それはインスリン作用も有するとの報告があるが、その epitope は明かにされていない¹²⁾。

2)インスリン作用

インスリン受容体抗体はその抗体の種類によって、すなわちその epitope の場所や抗体価によってインスリン作用の強さは異なる。またインスリン結合阻害作用の種類とインスリン様作用との関係も一定ではなく、生物活性の発現にはインスリン結合部位をヒットするだけでなく、抗体結合による受容体の高次構造の変化がインスリン作用発現にも関与するものと考えられる。これは次のような現象から推察される。インスリン作用はインスリンが α サブユニットのインスリン結合部位に結合し、このシグナルが β -サブユニットに伝えられ、図4に示した regulatory site である tyrosine specific kinase を活性化するが、これは自己磷酸化をチロシン残基に行うことによりなされる。しかしこのチロシンがフェニールアラニンに置換された場合でもインスリンの作用が発現するとの報告もあり、必ずしも自己磷酸化が必須のものではないとの考えがある。これを裏づける証拠としてある種のインスリン受容体に対する、monoclonal 抗体がインスリン受容体の自己磷酸を惹起せずにインスリン作用（アミノ酸の取り込み亢進作用）を示したという報告である¹³⁾。このような一連の研究から、 α サブユニットでのインスリン結合のシグナルは β サブユニットの高次構造の変化という形で伝えられそれ以後は最近クローニングされた IRS-1(Insulin receptor substrate-1)などの蛋白に結合しこれを磷酸化するなど未だ解明されていないシグナル伝達機構が働く。従ってこのような monoclonal 抗体はインスリンによる受容体の磷酸化によってもたらす β サブユニットの高次構造の変化と同様の変化をきたし、インスリン作用に導く(図5)。しかし他の monoclonal 抗体は表2に示すようにキナーゼ活性を亢進させ、インスリン作用も惹起する(表2)¹²⁾。したがって epitope の相異でキナーゼ活性の亢進作用は異なる。これらのことから、インスリン作用機序の解明にはインスリン受容体の高次構造の変化の研究が必要であり、そのためには大量のインスリン受容体が必要となる。

インスリン受容体抗体によるインスリン作用発現は細胞の種類によって差があり、脂肪細胞にはみられるインスリン作用は繊維芽細胞ではみられないこともあり、受容体を取りまく細胞膜の状態なども受容体と抗体の間の相互作用に関係しているとも考えられる。

図5 インスリン或いは抗インスリン受容体 monoclonal 抗体によるインスリン受容体の高次構造の変化とインスリン作用の発現

表2 Monoclonal 抗体の結合、作用特性¹²⁾

抗 体	epitope の部位	インスリン結合	インスリン作用	
		インスリンに及ぼす影響	脂肪細胞における生物活性	可溶性レセプターでのキナーゼ活性に対する影響
47-9	α	inhibits	inhibits insulin	inhibits insulin
83-7	?	stimulates	mimics insulin	stimulates
83-14	α	inhibits	mimics insulin	stimulates
25-49	α	inhibits	mimics insulin	inhibits insulin
18-44	β	inhibits slightly	mimics insulin	stimulates
18-146	?	stimulates	?	stimulates

3) Down-regulation

インスリンと同様、インスリン受容体抗体も結合後受容体は細胞内に取り込まれ、受容体は分解される。このようにして重症筋無力症のアセチルコリン受容体と同様、受容体抗体は受容体数を減少させ、インスリン作用を低下させる。この down-regulation による受容体数の減少は spare receptor (インスリン最大作用に要する受容体結合は全受容体の結合を必要とせず、ある一定の割合以上は spare, すなわち予備の受容体)の存在する細胞ではインスリン作用の最大作用は保たれている。これに対し後に述べる脱感作作用 (desensitization) は最大作用をも低下させ、インスリン抵抗性がさらに増強される。

この down-regulation の作用はインスリン様作用の持たない monoclonal 抗体でもみとめられるので、down-regulation の作用とインスリン様作用とは直接関係のないものと考えられる。さらにこれらの monoclonal 抗体はキナーゼ活性を亢進させないので、キナーゼ活性は internalization (細胞内への受容体の移行) が惹起するために必須であるということはないことが明らかである¹⁴⁾。

4) 脱感作作用 (desensitization)

インスリン自身も細胞と高濃度で incubation するとインスリン作用は低下する。また自己磷酸化のインスリンによる亢進作用も低下する。これと同様のことがインスリン受容体抗体にもみとめられる。すなわち細胞とインスリン受容体抗体と incubation した後インスリンによるインスリン作用を測定すると、6時間以上の抗体との incubation で、インスリンに対する反応が著減する¹⁵⁾。しかし、この場合いわゆる insulin - mimicker であるスベルミンやビタミン K₅では、その作用をみとめたので、インスリン受容体自体の脱感作であり、インスリンに特異的でインスリン結合から受容体内迄のシグナル伝達系での脱感作であり、受容体以後の過程は正常であるとした。

お わ り に

インスリン受容体抗体はインスリン受容体異常症の中で最も多い頻度を呈する B 型異常症の原因となりインスリン抵抗、低血糖、皮膚の症状などその病態は種々である。また受容体抗体そのものは広く、インスリン作用機序、特に受容体でのシグナル伝達機序の解明のための研究に利用され、またこれから利用され貴重な情報をもたらすものと考ええる。

文 献

- 1) Kahn. C.R., Flier, J.S., Bar, R.S. et al.: The syndrome of insulin resistance and

- acanthosis nigricans. Insulin receptor disorders in man. *N. Engl J. Med.*, 294, 739, 1976.
- 2) Blecher, M.: Receptors. Antibodies and disease. *Clin. Chem.* 30:1137, 1984.
 - 3) 厚生省特定疾患ホルモン受容体異常調査研究班 (班長井村裕夫) 統計調査による.
 - 4) Tsokos, G.C., Gorden, P., Antonovich, T., Wilson, C.B., Balow, J.E.: Lupus nephritis and other autoimmune features in patients with diabetes mellitus due to autoantibody to insulin receptors. *Ann Int Med* 102:176-181, 1985.
 - 5) Kiyokawa, H., Kono, N., Hamaguchi, M. et al.: Hyperinsulinemia due to impaired insulin clearance associated with fasting hyperglucemia and postprandial hyperglucemia; An analysis of a patient with antiinsulin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 69:616-621, 1989.
 - 6) Shoelson, SE, Marshall, S., Horikoshi, H. et al. Antiinsulin antibodies in an insulin-dependent diabetic may arise as autoantidiotypes. *Clin Endocrinol Metab* 66:153-58, 1987.
 - 7) Bar, R. S., Levis, W. R., Rechler, M. M. et, al.: Extreme insulin resistance in ataxia telangiectasia. Defect in affinity of insulin receptors. *N. Engl. J. Med.* 298, 1164, 1978.
 - 8) 小林 正, 大角誠治, 岩崎 誠, 他: 抗インスリン受容体抗体を伴った Ataxia telangiectasia の症例, 厚生省特定疾患ホルモン受容体異常症調査研究班, 昭和55年度総括研究事業報告書 (班長井村裕夫) p. 246.
 - 9) Kobayashi, M., Takata, Y., Sasaoka, T., Shigeta, Y. Characterization of anti-insulin receptor antibody action. Biologic activity and kinase activity. In *Best approach to the ideal therapy of diabetes mellitus.* (Editor Shigeta Y et al) (Elsevier Science Publisher) 1987, p. 195-8.
 - 10) Harrison, L. C. et al.: Immunoprecipitation of the insulin receptor: A sensitive assay for receptor antibodies and a specific technique for receptor purification. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:59, 1979
 - 11) Sakata, S., Kobayashi, M., Miura, K. et, al. Molecular recognition of human insulin receptor by autoantibodies in a human serum. *Immunol Invest* 17:237-42, 1988.
 - 12) Siddle, K. Soos, MA, O'Brien, RM, et al.: Monoclonal antibodies as probes of the structure and function of insulin receptors. *Biochem. Soc. Transactions* 15:47-51, 1987
 - 13) Hawley, DM, Maddux, BA, Patel, RG et al: Insulin receptor monoclonal antibodies that mimic insulin action without activating tyrosine kinase. *J Biol Chem* 164:2438-2444, 1989.
 - 14) Trischitta, V., Wong, K.Y., Brunetti, A., et al.: Endocytosis, recycling, and degradation of the insulin receptor. Studies with monoclonal antireceptor antibodies that do not activate receptor kinase. *J Biol Chem* 264:5041-5046, 1989.
 - 15) Karlsson FA, Van Obberghen E, Grunfeld C, et al: Desensitization of the insulin receptor at an early post-receptor step by prolonged exposure to antireceptor antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:809, 1979