

表題 : 血管内皮細胞アンカー蛋白の GPIHBP1 に対する自己抗体による高トリグリセライド血症の発見

—新たな脂質異常症のメカニズムの解明と新規治療法の可能性—

女子栄養大学栄養科学研究所：客員教授 中嶋克行

はじめに) 中性脂肪 (トリグリセライド、TG) が 1,000mg/dL 以上という高 TG 血症の患者は、約 1,000 人に 1 人の割合で存在することが世界的に知られており、その中には発症の原因が不明であるという高 TG 血症が報告されております。一般的にこのような異常高 TG 血症は高カイロミクロン血症と呼ばれています。食事に伴って腸管で産生されるリポ蛋白カイロミクロンはリポ蛋白リパーゼ (LPL) の働きによりレムナントに代謝されますが、この代謝が正常に機能せず、カイロミクロンが大量に血中にうっ滞する脂質異常症です。その原因として現在知られている最も一般的なものは、LPL の遺伝的欠損症や機能異常です。この酵素の異常が、カイロミクロンや超低比重リポ蛋白 (VLDL) の TG 代謝の障害に重要な役割を果たしています。現在ヨーロッパを中心に、LPL 欠損症の患者を対象に遺伝子治療が行われていますが、このような患者の多くは急性膵炎をたびたび繰り返すことが知られていますが、動脈硬化性疾患にはなりにくいことも知られています。高カイロミクロン血症を引き起こす原因としては、LPL 欠損の他に、LPL の活性化因子のアポ C2 の欠損やアポ A5 の変異等が知られています。近年、血管内皮の上で LPL と結合して存在し、カイロミクロンや VLDL のレムナント生成の代謝に関与するアンカー蛋白 GPIHBP1 (Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1) の遺伝子変異が、新たな高カイロミクロン血症の原因として注目されています。今回我々は、GPIHBP1 に対する自己抗体が原因で高 TG 血症をきたすという全く新たな脂質異常症のメカニズムを解明することに成功し、この成果は 2017 年 4 月 5 日 (米国東部時間) にニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン (New England Journal of Medicine) 誌にオンライン版で掲載され、国内外で大きな反響がありました。

概要) GPIHBP1 は糖脂質により修飾を受けたアンカー蛋白で、毛細血管内皮細胞膜上に存在し、TG-rich リポ蛋白の代謝に関与していることが知られています。GPIHBP1 は、特に毛細血管の外側から血管の内腔に LPL を運ぶ役割を果たし、その遺伝子変異は 1 型高脂血症 (高カイロミクロン血症) の原因として知られ、中性脂肪の代謝異常に重要な役割を果たすことが明らかとなっています。しかしながら GPIHBP1 の役割については、これまでは動物実験を中心に基礎的研究が行われてきましたが、ヒトの GPIHBP1 血中濃度測定法が確立されていなかったため、臨床研究は進んでいませんでした。我々は、群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学 (村上正巳教授) の研究グループ、カリフォルニア大学ロス

アンゼルス校 (UCLA) の Stephen G. Young 教授らの研究グループとの共同研究により GPIHBP1 の酵素免疫測定 (ELISA) 法を開発し、ヒト血中濃度測定を可能にしました。その測定法を用いて今回、東京医科歯科大学藍真澄教授らとの共同研究により、GPIHBP1 に対する 7 名の患者からヒト血中自己抗体の存在をはじめて明らかにしました。これまでに LPL 自己抗体による高 TG 血症の症例報告が散見されますが、なかには LPL の遺伝子変異が見られた例もありました。今回見出された GPIHBP1 自己抗体を有する患者は、いずれも LPL に対する自己抗体を有さず、また LPL 遺伝子変異も認められませんでした。また、他の高 TG 血症の原因として知られているアポ C2、アポ A5 等の異常も認められませんでした。このような症例には、全身性エリテマトーデス (SLE) のような自己免疫性疾患を伴っている場合もありますが、自己免疫疾患を合併しない例もあることが明らかとなりました。また、免疫抑制剤の投与により、これらの患者の高 TG 血症の改善が認められました。特に注目すべき点として、GPIHBP1 自己抗体を有する母親から生まれた新生児において見られた生後 1 日目の著明な高 TG 血症が、生後 1 ヶ月後に自己抗体の消失に伴って TG 値が基準範囲に低下したことが挙げられます。

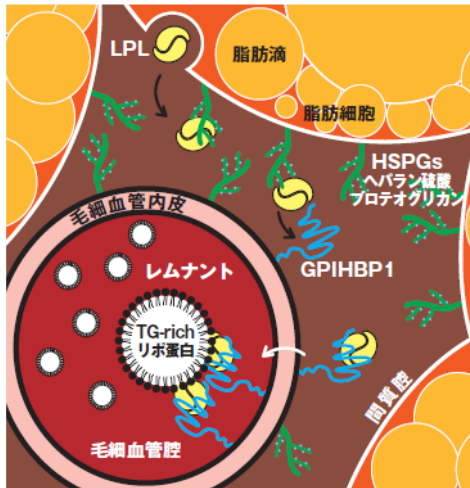
研究の今後) 今回の検討から高 TG 血症の全く新たな原因として、LPL が血管内皮細胞上で結合するアンカー蛋白 GPIHBP1 に対する自己抗体の存在が発見されました。この自己抗体による免疫の異常により LPL の機能が阻害され、TG 代謝が機能せず、高濃度のカイロミクロンや VLDL が血中にうっ滞することが明らかとなりました。今回は TG 濃度 1,000 mg/dL 以上の著明な高 TG 血症の症例を対象に検討しましたが、今後はより低濃度の高 TG 血症の場合における GPIHBP1 自己抗体について検討する予定です。また従来、高 TG 血症の治療薬としてフィブラート系の薬剤が用いられてきましたが、このような自己抗体を有する患者においては、免疫抑制という新たな治療法が有効である可能性が示唆されました。今後、脂質異常症の治療法として新たな薬剤の開発が期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

掲載論文

雑誌名 : Ann P. Beigneux, Katsuyuki Nakajima, Masumi Ai, Stephen G. Young, et al. Autoantibodies against GPIHBP1 as a cause of hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2017; 376:1647-1658.

健常人毛細血管



自己抗体保有者毛細血管



図の説明

図は、健常人（左）ならびに **GPIIb/IIIa** 自己抗体を有する患者症例（右）の血管内 TG 代謝について説明しています。通常、LPL は脂肪細胞や筋細胞のような実質細胞から分泌され、血管内皮細胞基底膜に存在する **GPIIb/IIIa** によって捉えられ、LPL-GPIIb/IIIa 結合体を構成します。**GPIIb/IIIa** は、毛細血管の外側から血管の内腔に LPL を運ぶ役割を果たし、LPL が血中のカイロミクロンや VLDL のような TG-rich リポ蛋白（TRL）の TG を分解し、レムナントに代謝します。**GPIIb/IIIa** 自己抗体は、LPL が **GPIIb/IIIa** に結合するのを阻害してしまうため、LPL が毛細血管内腔に移動できなくなり、血中の TG-rich リポ蛋白の代謝が進まないため、高 TG 血症を引き起こすこととなります。現在原因不明の高 TG 血症には、このような原因に由来しているケースが多々あるのではないかと考えています。