

---

---

特別寄稿

---

---

抗 ACE(アンジオテンシン変換酵素)自己抗体

川崎医科大学 内分泌内科学教室

西 田 聖 幸

(平成12年 8 月 5 日受理)

Discovery of a Novel Autoantibody to ACE (Angiotensin Converting Enzyme)  
in Patients with Type II Diabetes Mellitus and in Other Patients with  
High Atherogenic Indexes

Seikoh NISHIDA

*Division of Endocrinology,  
Department of Medicine,  
Kawasaki Medical School,  
Kurashiki, Okayama, 701-0192, Japan  
(Received on August 5, 2000)*

現在 : 川崎医療短期大学 第一看護科

*Present address : Department of Nursing,  
Kawasaki College of Allied Health Professions,  
Kurashiki, Okayama, 701-0194, Japan*

私は、大学での研究生生活の最後の10年間で、ACE [アンジオテンシン変換酵素] 自己抗体を発見しました。家族および同志のために、その経緯をここに記します。

Bartter 症候群,あるいは、その variant に、Gitelman 症候群という病気がありますが、これらの病気では、renin というホルモンが著しく分泌され、血中濃度が増加します。この renin は腎から分泌されます。はじめて、この病気に出会った時に、いろんな検査をしてみると、この病気では前述の ACE という酵素が障害されていないと病態が説明できないという興味ある data が目の前に現れてきました。ACE という酵素には二つの働きがありますが、その第一は、ANG [アンジオテンシン] I を ANGII に変換する作用であり、第二の作用は Bdk [ブラジキニン] というホルモンを不活性化する働きです。すなわち、ACE は ANG 変換作用と Bdk 不活性化作用の二つの活性を持っています。さらに、この二つの活性は相関して働いています。ところが、Bartter 症候群の患者では、この変換作用が阻害され、さらに、この二つの活性の相関が消失していました。これらの data から、この症例に ACE 活性の阻害が存在することを確認しました。

それでは、どうして ACE 活性の阻害が起こるのでしょうか。ACE に、抗体すなわち、この場合は自己抗体ができていないのではないかと考えました。すぐに、ACE を標識して、患者血清との反応を Scatchard 解析し、抗体の存在が確認されました。この結果から、私は、これらの疾患では、血中に抗 ACE 自己抗体が存在し、その ACE との結合から、ACE 活性が阻害され、renin の著増その他の多彩な症状が出現し、一方 ACE の免疫複合体の沈着により、腎ではいろんな組織学的変化が出現するという仮説を発表しました。

次に、では実際に、動物を ACE で免疫して抗体ができれば、Bartter 症候群類似の病態が発症するかどうかの実験をしなければなりません。そこで、rabbit を ACE で免疫すると、4 ヶ月後には血中に抗体が陽性になり、引き続き、ACE 活性の減少、renin 濃度の増加、血中 Na[ナトリウム]、K [カリウム] 濃度の減少などの Bartter 症候群に特徴的な症状が発症しました。10 ヶ月後には、腎組織に多彩な病変が認められました。私の仮説が証明されたといえます。

またまた、ではどうして、これらの疾患に ACE 抗体ができるのでしょうか。その原因は、極めて幸運に発見されました。Bartter 症候群患者で血中の抗体を測定する時に control として正常者とは別に、非 Bartter 内分泌疾患患者血清も検討しましたが、その際、糖尿病患者や動脈硬化症患者血中に高頻度に抗体が検出されました。つまり、これらの疾患は最早 control ではなく、抗体陽性疾患と考えられました。糖尿病患者は非糖尿病患者よりも動脈硬化性病変の頻度も程度も大きく、また動脈硬化血管では、血中脂質により、直接に血管内皮細胞の障害が起こることも認められています。血管内皮細胞が障害されれば、その細胞中に存在する ACE に抗原性が獲得され、自己免疫機序で抗体が産生されるという mechanism はそう非常識とも思いませんでした。そこで、Bartter 症候群および Gitelman 症候群患者で動脈硬化指数 [AI] を測定しました。その結果、これらの疾患患者の AI は、平均では、糖尿病患者や動脈硬化症患者の AI より大きな値を示しました。文献で Bartter 症例について、脂質の成績をみますと、高脂質血症の報告がたくさん簡単に見つかりました。すなわち、Bartter 症候群患者血中には、特に高コレステロール血症が高頻度に存在しているのに、その意味が説明できないわけです。したがって、これらの疾患にみられる高脂質血症などは無視されているわけです。いずれにしても、Bartter 症候群では糖尿病や動脈硬化症と同様に動脈硬化指数が増加しており、それが ACE 抗体が産生される原因になっていると考えられます。これらの data が揃ったところで、私には、Bartter 症候群の全体像が明瞭になりました。すなわち、高脂質血症 [高 LDL 血症] による血管内皮障害、ACE 自己抗体の産生、その抗体による ACE 活性の阻害、さらには免疫複合体の沈着による腎病変の出現という過程で、さまざまな病態がそれに相応した症状を発症すると考えられます。

幸運な機会が抗体発見の端緒になった糖尿病および動脈硬化症患者についても血中抗 ACE 抗体を ELISA で測定しました。循環器内科を受診する患者のほとんどは、動脈硬化症をその基礎疾患としてもっているのです。それらの患者を random に 200 例選びました。もちろん、これらの患者の動脈硬化指数は、同年令の control に比し増加していましたが、抗体も 53.5% の症例で



陽性に認められました。さらに、multiple logistic regression 解析によれば、この抗体のうちの IgG の産生が年齢と相関していました。つまり、動脈硬化症があれば、加齢により抗 ACE 抗体が産生されるということになります。

つぎに、糖尿病についてみますと、なかでも type II 糖尿病，すなわちインスリン非依存性糖尿病，昔でいう成人型糖尿病の random な 200 例についてみますと、これらの患者では、前述の動脈硬化症で糖尿病のない患者よりも有意に動脈硬化指数が高いのですが、症例の 64.5% に抗体が陽性でした。つまり、type II 糖尿病の 6 割以上の患者は、この抗 ACE 自己抗体を持っていることになります。

糖尿病という病気は、合併症があるために恐れられているのですが、特に、腎、網膜、神経の合併症は、三大合併症などといわれ目の敵にされています。もちろん、糖尿病の合併症では、その基礎疾患として、高血糖，つまり糖代謝の異常があるのですが、それだけではないというところが厄介なわけです。長い間、高血糖が続いても合併症が起こらない患者、血糖値の control は良好なのに合併症が起こる患者など決して少なくありません。つまり、糖代謝の異常が、何かの共犯と一緒になって合併症を起こすということになります。この、共犯者の候補として、私は、ACE 自己抗体を挙げているわけです。糖尿病腎症と本抗体の産生との相関についての成績はすでに川崎学会和文誌の最終講義篇に述べましたが、ACE 抗体、特に IgG の産生が腎症の発症に相関し、さらにその進展には高血圧症も相関していました。すなわち、この ACE 自己抗体が関与して糖尿病腎症が発症し、さらに高血圧症の重積が腎症を進展させることになります。

次に、Table 1 と 2 は、最終講義篇には、掲載できなかった成績ですが、前述の 200 例の患者のうちの 133 例についての、網膜症の有無を示しています。網膜症の重症度の評価には、腎症の尿中 albumin のような便利な基準が無いし、さらに、もともと腎症と網膜症はほとんど同時に発症しますので、病期には腎症と同様に、尿中 albumin を使用しました。これらの成績から、multiple logistic regression 解析により、IgM と IgG の両抗体の産生と網膜症の発症に相関がみられました。高血圧症に関しては、病期との相関は認めませんでした。網膜症がある患者では、ない患者より有意に、高血圧症が多く認められました。すなわち、網膜症の発症には、抗 ACE 抗体と、さらに、恐らく高血圧症も関与していると考えられます。

このように、糖尿病や動脈硬化症患者血中に ACE 抗体がみられ、その抗体が合併症を発症させるのであれば、Bartter 症候群の rabbit の実験のように、動物を ACE で免疫して抗体を産生し、その抗体により網膜症、腎症が発症することを証明しなければなりません。幸いなことに、糖尿病発症モデル rat も手に入ります。

まず、正常 rabbit を rabbit lung ACE で免疫しました。月に 1 回皮下免疫を、2 週毎に booster 免疫を行いますと、4 ヶ月後に血中に抗 ACE 抗体が検出されます。10 ヶ月後に網膜の血管撮影、免疫染色、さらに腎の組織検査を行いました。Fig. 1 は、網膜の成績ですが、a—c は無処置[control]rabbit, d—f と g—i は免疫した 2 頭の rabbit の、それぞれ、眼底撮影、FAG [蛍光眼底撮影]、免疫染色の所見を示しています。Rabbit 1, 2 では、動脈の血管反射の増

**Table 1.** Retinopathy in 133 patients with type II diabetes mellitus\*

Stage**	Stage 1 (n=44)	Stage 2 (n=31)	Stage 3 (n=23)	Stage 4 (n=12)	Stage 5 (n=23)	Total (n=133)
Patient with retinopathy	11/44 (25.0%)	13/31 (41.9%)	14/23 (60.9%)	10/12 (83.3%)	16/23 (69.6%)	64/133 (48.1%)
Patients with IgM antibody	3/11 (27.3%)	2/13 (15.4%)	4/14 (28.6%)	5/10 (50.0%)	5/16 (31.3%)	19/64 (29.7%)
Patients with IgG antibody	2/11 (18.2%)	4/13 (30.8%)	1/14 (7.1%)	2/10 (20.0%)	0/16 (0.0%)	9/64 (14.1%)
Patients with IgM & IgG antibodies	1/11 (9.1%)	5/13 (38.5%)	9/14 (64.3%)	1/10 (10.0%)	4/16 (25.0%)	20/64 (31.3%)
Total Patients with antibody	6/11 (54.5%)*	11/13 (84.6%)	14/14 (100.0%)	8/10 (80.0%)	9/16 (56.3%)	48/64 (75.0%)*
Patients with no retinopathy	33/44 (75.0%)	18/31 (58.1%)	9/23 (39.1%)	2/12 (16.7%)	7/23 (30.4%)	69/133 (51.9%)
Total Patients with antibody	22/33 (66.7%)*	14/18 (77.8%)	6/9 (66.7%)	1/2 (50.0%)	5/7 (71.4%)	48/69 (69.6%)*

\* Diabetic retinopathy was examined in 133 of the 200 patients.

\*\* The same stage as used in the nephropathy study.

\*\*\*or\*\*\*\* There was no significant difference between the two means.

**Table 2.** Hypertension in 133 patients with type II diabetes mellitus

Stage**	Stage 1 (n=44)	Stage 2 (n=31)	Stage 3 (n=23)	Stage 4 (n=12)	Stage 5 (n=23)	Total (n=133)
Patients with retinopathy	11/44 (25.0%)	13/31 (41.9%)	14/23 (60.9%)	10/12 (83.3%)	16/23 (69.6%)	64/133 (48.1%)
Patients with hypertension	7/11 (63.6%)*	10/13 (76.9%)	10/14 (71.4%)	9/10 (90.0%)	16/16 (100.0%)	52/64 (81.3%)*
Patients with no retinopathy	33/44 (75.0%)	18/31 (58.1%)	9/23 (39.1%)	2/12 (16.7%)	7/23 (30.4%)	69/133 (51.9%)
Patients with hypertension	10/33 (30.3%)*	10/18 (55.6%)	6/9 (66.7%)	1/2 (50.0%)	4/7 (57.1%)	31/69 (44.9%)*
Total Patients with hypertension	17/44 (38.6%)	20/31 (64.5%)	16/23 (69.6%)	10/12 (83.3%)	20/23 (87.0%)	83/133 (62.4%)

\* Diabetic retinopathy was examined in 133 of the 200 patients.

\*\* The same stage as used in the nephropathy study.

\*\*\*or\*\*\*\* There was a significant difference between the two means.

強、静脈の口径不同、拡張、怒張、蛇行などの動脈硬化性の病変を認めますし、免疫染色では、神経細胞から外顆粒層にわたる著明な IgG の沈着を認めます。すなわち、正常 rabbit を ACE で免疫すれば、免疫反応によって網膜に動脈硬化性の病変が発症します。Fig. 2 は、それらの rabbit の腎病変を示していますが、mesangium region への PAS 陽性物質の沈着、さらに、mesangium region の拡大、mesangium cell の減少による結節形成がみられ、糖尿病腎症類似の所見を示しています。電顕像でも、mesangial matrix の増加と low-dense deposit を認めます。すなわち、ACE の免疫により、腎でも、免疫反応によって糸球体硬化性病変、さらに糖尿病腎症類似の病変を認めます。Fig. 3—5 は、糖尿病発症 rat として認められている OLETF rat についての成績です。つまり、この rat は生後数ヶ月すると肥満から糖尿病になります。この rat を rabbit と同様に ACE で免疫しました。Fig. 3 は、OLETF rat [g—1] とそ



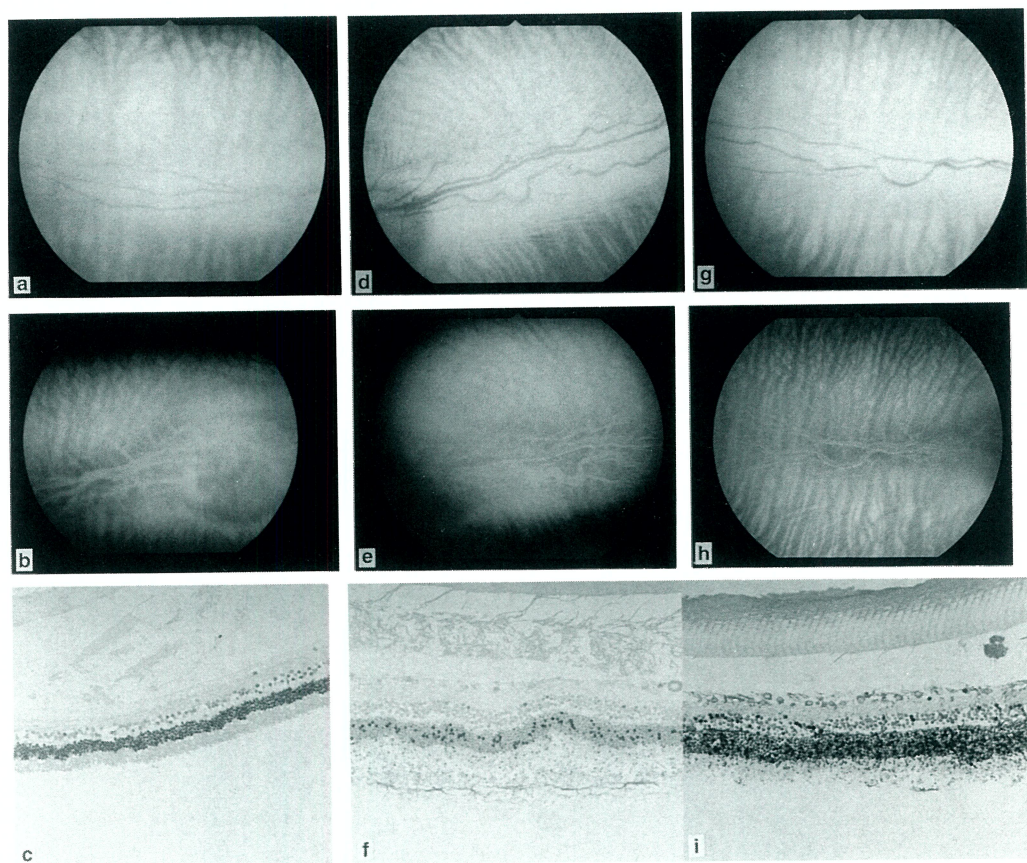


Fig. 1.

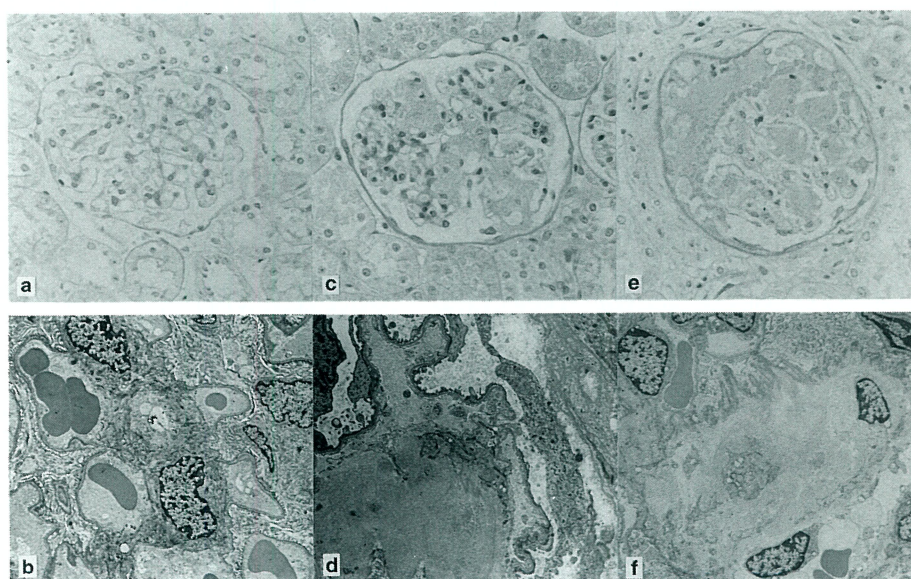


Fig. 2.



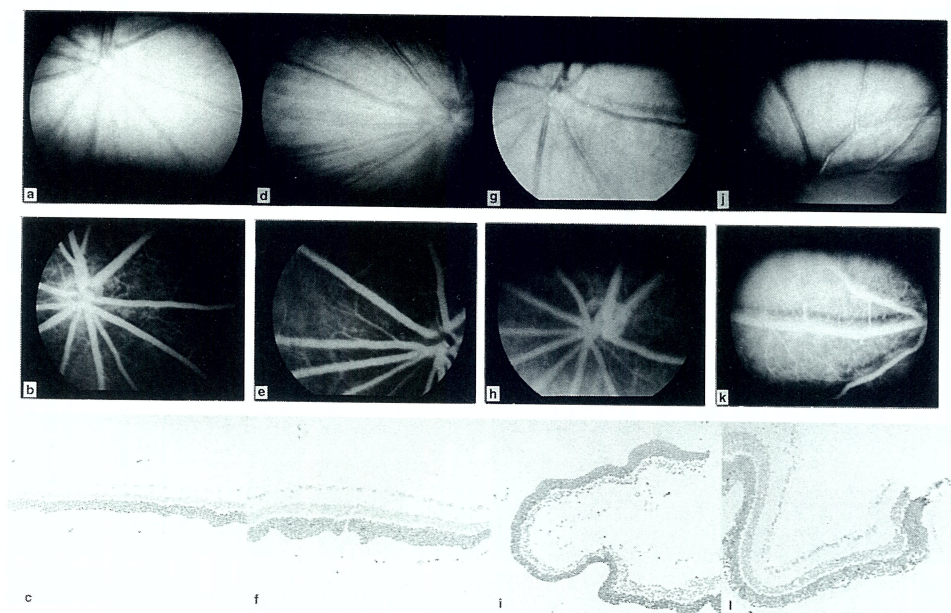


Fig. 3.

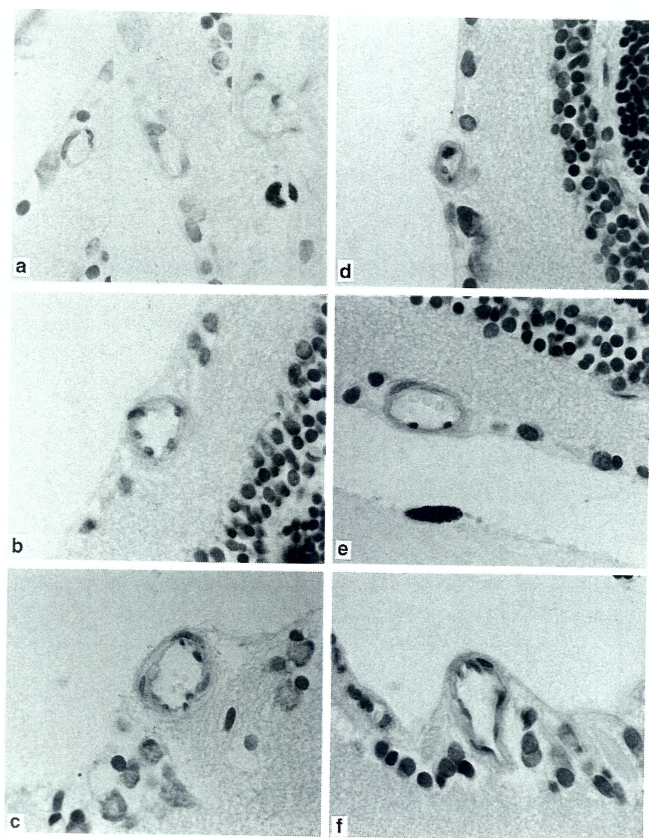


Fig. 4.



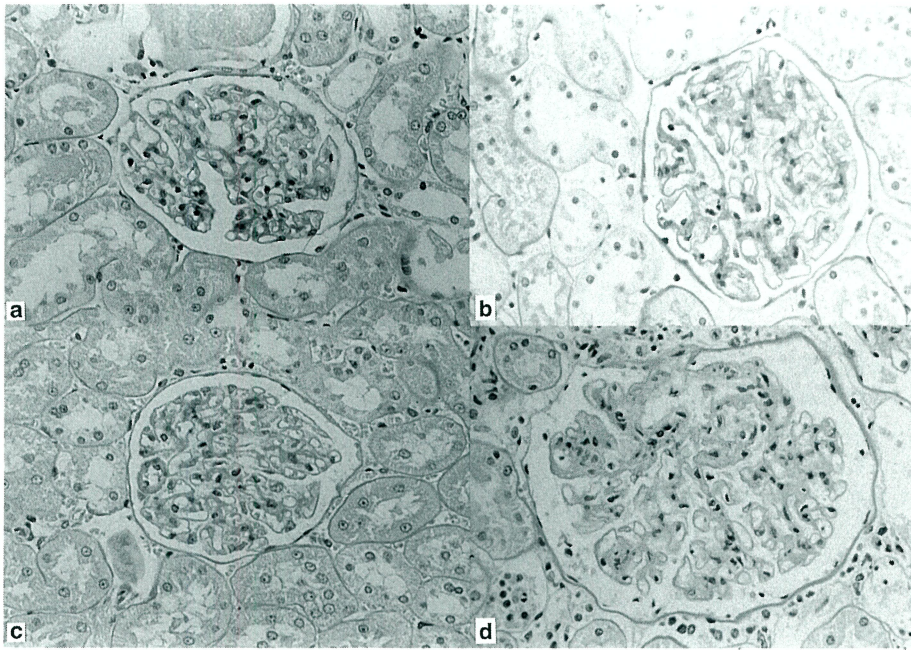


Fig. 5.

の control の LETO rat [a—f] で、ACE による免疫をした rat [j—l], [d—f] としない rat [g—i], [a—c] の網膜所見を示したものです。免疫した OLETF rat [j—l] では動脈反射の増大、口径の不同、動静脈交叉現象、静脈の拡張、蛇行などの動脈硬化性変化と、細小動脈瘤や毛細血管の拡張などの糖尿病性的変化を、非免疫 OLETF rat より明らかに認めますし、免疫染色では神経細胞層から内顆粒層までの微小血管への著明な免疫複合体の沈着をみとめます。すなわち、ACE による免疫は OLETF rat で糖尿病網膜症を発症、進展させる可能性を示しています。Fig. 4 は、OLETF rat, LETO rat の免疫後の網膜毛細血管の病変を示しています。非免疫 rat [a] の所見に比し、PAS 陽性物質の沈着による血管壁の肥厚、血管の拡張、plasma cell や lymphocyte の浸潤、血管壁の硝子体腔や毛細血管内への突出などの著変を認めます。すなわち、ACE の免疫により rat 網膜血管に強い免疫反応性の病変が起こります。Fig. 5 は、同じ rat の腎の病変を示しています。OLETF rat の免疫 [d], 非免疫 [c], control LETO rat の免疫 [b], 非免疫 [a] の組織像です。これで見ると、d の写真にもっとも著明な変化がみとめられます。すなわち、PAS 陽性物質をもった mesangium の拡大があり、その中には細胞の浸潤がみられ、さらに結節形成や lumen の壁の慢性的肥厚がみとめられます。この病変は、b に示した control rat の ACE による免疫の病変と c に示した非免疫 OLETF rat の病変、すなわち、糖代謝の異常による病変、とをあわせた所見だといえます。これらの data は ACE の免疫による免疫反応が糖尿病腎症の発症と進展に関与している可能性を示しているものと考えます。

以上の、全ての data から、次のように結論しました。高脂質血症 [動脈硬化指数の増加] に

より血管内皮細胞に存在する ACE が抗原性を獲得し、産生された抗 ACE 自己抗体は網膜血管に動脈硬化性病変をきたし、腎においては、加えて、糖尿病腎症に類似の病変にいたるまでの多彩な病変をきたす。それらの病変は、高血糖 [糖代謝の異常] をもった症例では、糖尿病網膜症、糖尿病腎症を発症、進展させる。また、Bartter 症候群にみられるように、これらの病変は成人に限らず、若年者にもおこるし、また、この抗体による ACE 阻害がおこると多彩な臨床症状が発症する。

協同研究者

腎臓内科 佐々木 環

眼 科 木村 久

循環器内科 田中淳二

内分泌内科 広川泰嗣, 松木道裕, 住友正治, 高淵和恵

分子生物学 濃野 勉

検査診断学 市原清志

小 児 科 片岡直樹

神経病理 調 輝男

医用生物センター 小郷 哲

組織・電子顕微鏡センター 上平賢三

付記：私は、他人に意見するほどの器量を持ちあわせませんが、ただ、研究嫌いの教員が大学を辞する日が延びれば延びるだけ、大学が正気に目覚める日も遅くなると思います。さらに、教員は大学を辞する時に、その大学での在職中の自分の論文リスト、もちろん、第一著者としての論文のみ、を公表して責を問われるべきかと思っています。

「故郷を遠く離れて吉備の里 今日もキビキビ明日もキビキビ」 敬白