



群馬大学  
GUNMA UNIVERSITY

Press Release  
Date : 2017. 4.6

## 血管内皮細胞アンカー蛋白 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—

### 趣旨・目的

中性脂肪（トリグリセライド、TG）が 1,000 mg/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知られており、一般にこのように著明な高 TG 血症は高カイロミクロン血症と呼ばれています。TG を非常に多く含むリポ蛋白であるカイロミクロンはリポ蛋白リパーゼ（LPL）という酵素の働きによりレムナントに代謝されますが、この代謝が正常に行われなため、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、急性膵炎をたびたび繰り返すことが知られています。その原因として現在までに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あり、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。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。しかしながら、原因が不明な高カイロミクロン血症の症例も存在します。

近年、血管内皮上で 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 TG 血症の原因として報告されています。今回、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ました。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・メディシン（The New England Journal of Medicine）誌にオンライン版で掲載されました。

## 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ます。GPIHBP1 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、その遺伝子変異は高 TG 血症の原因となることが報告されています。しかしながら、GPIHBP1 の役割についてはこれまで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、その臨床的意義の詳細については不明な点が多いのが現状です。

群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学・群馬大学医学部附属病院検査部の村上正巳教授、中嶋克行協力研究者らの研究グループは、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (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。今回、東京医科歯科大学藍真澄教授、Stephen G. Young 教授らとの共同研究により、GPIHBP1 に対する自己抗体による高 TG 血症の存在をはじめて明らかにしました。

共同研究により開発した GPIHBP1 の高感度 ELISA 法を用いて、国内外で採取された高 TG 血症 (1,000 mg/dL 以上) 患者 40 例の血漿中 GPIHBP1 を測定したところ、健常人に比べて血中 GPIHBP1 濃度の低下傾向が認められました。さらにこれらの症例の血漿にリコンビナント GPIHBP1 を添加してその回収率を検討したところ、38 例においては 100% 近くの回収率が認められましたが、2 例では 10% 以下の極めて低い回収率しか得られませんでした。この事実から、血漿中に自己抗体が存在する可能性を推測して詳細に検討した結果、これら 2 例は GPIHBP1 に対する IgG 型の自己抗体を有することが明らかとなりました。さらに、これらの自己抗体は LPL と GPIHBP1 の結合反応を阻害することがわかりました。症例をさらに増やして検討したところ、新たに 4 例において GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症患者が見出されました。これら GPIHBP1 自己抗体による高 TG 血症患者では、実際に血中 LPL 濃度は低値を示しました。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、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。このような症例では、全身性エリテマトーデス (SLE) のような自己免疫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ていない例もあることが明らかとなりました。また、自己免疫疾患を伴っている例では、免疫抑制剤の投与により高 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 ヶ月には母体から移行した抗体の低下に伴って TG 値が基準範囲に低下したことが挙げられます。

## 社会的意義とこれからの展望

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。この自己抗体により LPL の機能が阻害され、TG-rich リポ蛋白の代謝が機能せず、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。今後、これまで原因が不明であった国内外の著明な高 TG 血症の症例について GPIHBP1 自己抗体によるものである否かを検討する予定です。また、今回は著明な高 TG 血症の症例を中心に検討しましたが、より低濃度の高 TG 血症の場合における GPIHBP1 自己抗体の存在の可能性についても検討する予定です。従来、高 TG 血症の治療薬としてフィブラート系の薬剤等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、免疫抑制による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。

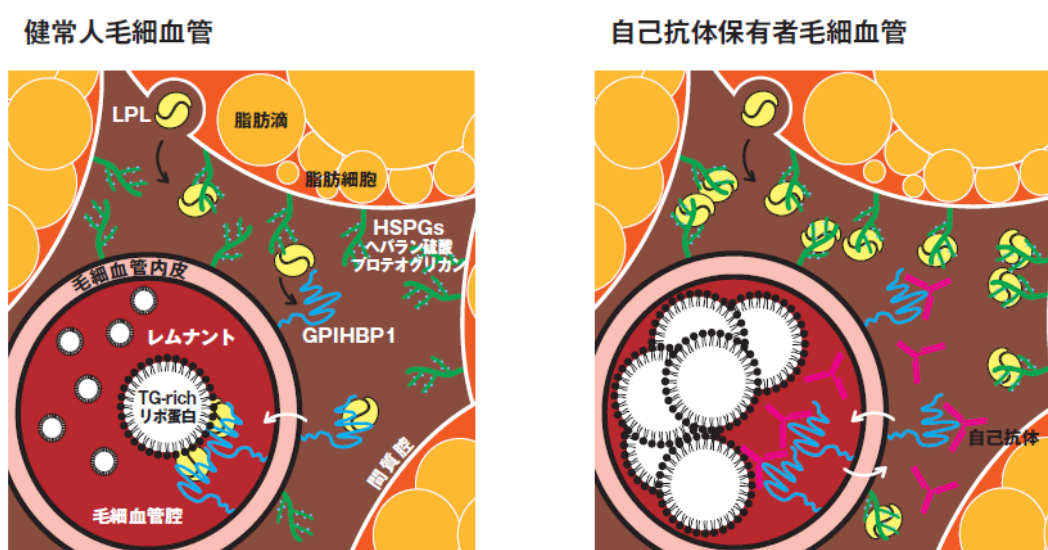
本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

## 掲載論文

雑誌名：The New England Journal of Medicine（2017年4月5日オンライン掲載）

Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia.

Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MRF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahon MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, Murakami M, Reue K, Tontonoz P, Goldberg IJ, Moulin P, Charriere S, Fong LG, Nakajima K, Young SG.



## 図の説明

図は、健常人（左）ならびに GPIHBP1 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 GPIHBP1 によって捉えられ、LPL-GPIHBP1 結合体を形成します。そこで GPIHBP1 が、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 リポ蛋白の TG を分解し、レムナントに代謝します。GPIHBP1 自己抗体は、LPL が GPIHBP1 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になります。

本件に関しますお問い合わせ先

国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学

国立大学法人群馬大学医学部附属病院検査部

教授 村上 正巳 （むらかみ まさみ）

（取材対応窓口）

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 田原 美粧 （たはら みさ）

電話：027-220-7895 FAX: 027-220-7720 E-mail:m-koho@jimmu.gunma-u.ac.jp