

胰島細胞自體抗原及自體抗體

羅福松醫師

第1型糖尿病 (type 1 diabetes) 的特徵為胰島β-細胞被破壞導致絕對胰島素缺乏，以前被稱為胰島素依賴型糖尿病 (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)，雖然在所有糖尿病人中約佔5-10%，卻是兒童及青少年所得到的主要病因。此型病人β-細胞大部分為自體免疫破壞，可以從血液中驗出破壞胰島細胞的自體抗體如GAD65抗體、IA-2抗體、胰島素 (insulin)自體抗體、ZnT8抗體等。所以鑑別糖尿病是否為第1型糖尿病，需要靠檢驗這些自體抗體，若能驗出其中一種以上抗體呈現陽性加上低C-肽，就能向健保局申請重大傷病卡 (第2型糖尿病沒有重大傷病)。最近長庚醫院引進了新的兩項自費項目GAD65抗體、IA-2抗體 (每項一千元)，可以協助新發病糖尿病人確定是否為第1型糖尿病及第1型糖尿病人的親屬預測是否已有潛在糖尿病的體質；一般來說，自體免疫第1型糖尿病人的親屬若驗出自體抗體的數目越多，得糖尿病的機會就越大，請見圖1。

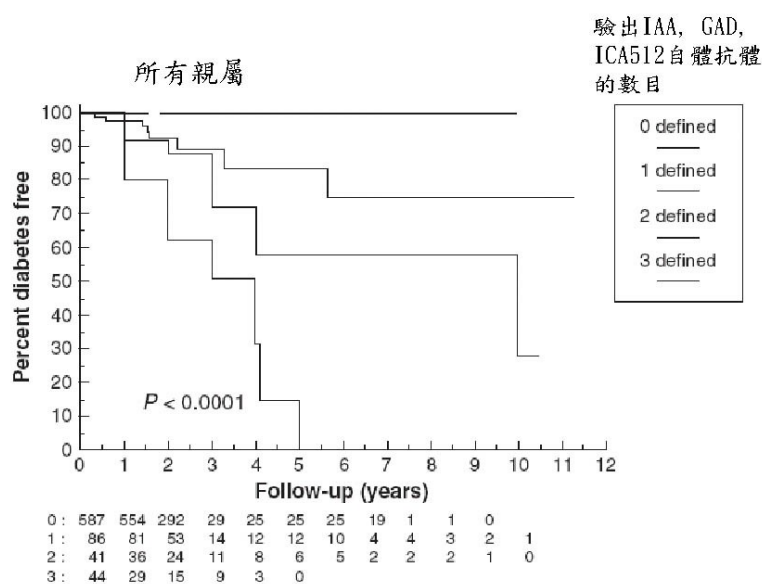


圖1、自體免疫第1型糖尿病人的一等親屬得糖尿病的機會端賴驗出自體抗體的數目而定。取自 Verge CF, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45:926 - 933.

以下就這些自體抗體作介紹：

胰島細胞自體抗體 Islet cell autoantibodies

1974年胰島細胞自體抗體是從冷凍胰臟切片使用間接免疫染色法發現的，4年後，胰島細胞表面抗體(ICSA)被找到及補體依賴性抗體媒介胰島細胞毒性被描述在1980年；因為胰島細

胞表面抗體檢驗結果變異度大、不專一，後來就發展出較專一的抗體如 GAD65 抗體、IA-2 抗體、胰島素自體抗體、ZnT8 抗體等。而胰島細胞自體抗體已被證實可以鑑別出第 1 型糖尿病。通常血清中出現在第 1 種胰島細胞自體抗體後，6 至 12 個月後接著會 2 種以上的胰島細胞自體抗體(圖 1)。超過 95% 的第 1 型糖尿病病人在糖尿病發病前數月至數年(甚至早在出生前後)，在血清中已可驗出一種以上的胰島細胞自體抗體。再者，若出現 4 種自體抗體可以預測高達 98% 的人會發展出第 1 型糖尿病。

Glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GAD)

GAD 被發現在神經元及胰島 β 細胞，可以製造 γ -aminobutyric acid (GABA)，這是主要的抑制性神經傳導物質；人類胰島細胞所免疫沉澱的是 64K 蛋白所代表的是 GAD65，而非先前認為的 GAD67。

GAD65Ab 可以在 70-80% 的新發病的第 1 型糖尿病孩童血清驗出，8% 的第 1 型糖尿病患的一等親也可驗出，而只有 1% 的一般大眾可驗出。GAD65Ab 在第 1 型糖尿病患可以存在多年，即使胰島 β 細胞所剩無幾。另外，GAD65Ab 會隨著發病年齡增加而測出率增加；若發病年齡小於 10 歲，女性驗出率偏多。由於 GAD65Ab 血清濃度持續性高、較廣泛且與 C-肽血清濃度關聯性好，現在被當成有風險的人作為預測糖尿病及胰島 β 細胞失能追蹤的好標記。

Islet antigen-2 autoantibodies (IA-2Ab and IA-2 β Ab)

此自體抗原是質膜蛋白質酚基乙氨酸磷酸酶(tyrosine phosphatase)家族成員之一，它由 42K 蛋白的 IA-2(以前稱為 ICA512)及 37K 蛋白的 IA-2 β (phogorin)這兩種不同成分所組成。

IA-2Ab 的自體抗體直接作用在自體抗原的細胞質端，在第 1 型糖尿病人其直接與 IA-2 的 C-端免疫反應。60-70% 新發病的第 1 型糖尿病人可測出 IA-2Ab，而小於 1% 一般大眾可測出。IA-2Ab 經常在 IAA、GAD65Ab 和 ICA 之後。它的陽性率隨著年齡上升而下降，這意謂愈年幼孩童 IA-2Ab 的預測性及篩選性愈好。

Insulin autoantibodies (IAA) 胰島素自體抗體

β 細胞的最專一的自體抗原是胰島素及其先驅物質前胰島素(proinsulin)。1983 年，使用放射性免疫法，胰島素自體抗體(IAA)首先在 50% 新發病的第 1 型糖尿病人且胰島素治療前可測出。IAA 可與胰島素(insulin)及前胰島素(proinsulin)反應，是胰島細胞自體免疫的最早標記，但它的血清濃度起伏很大而且低。它對第 1 型糖尿病的預測性與年紀有關，愈年幼陽性率愈高，料與 β 細胞破壞率較高有關。90% 的 5 歲前進展至第 1 型糖尿病童可測出，然而 15 歲以上則只有 40-50% 可測出。

ZnT8 輸送體(SLC30AB)自體抗體 ZnT8Ab

ZnT8 輸送體(transporter)是最近剛發現的，是第二個發現的 β 細胞專一的自體抗原(第一個是胰島素)，SLC30AB 基因多型性也被報告與第 2 型糖尿病有關。ZnT8 對鋅 Zn 與胰島素結晶化及胰島素分泌是重要的，ZnT8 可以促進細胞質鋅輸送入分泌小囊而堆積，胰島素分子與兩個鋅離子共同結晶成六聚物(hexamers)。

60-80%新發病的第1型糖尿病人可測出 ZnT8Ab，而且 26%傳統三項自體抗體 GAD65Ab、IA-2Ab、IAA 等都陰性的新發病的第1型糖尿病者可驗出 ZnT8Ab 陽性；相反的是，只有 2%控制組及小於 3%的第2型糖尿病人能驗出 ZnT8Ab 陽性。ZnT8Ab 比 GAD65Ab、IA-2Ab 對 β 細胞更專一，它的血清濃度隨年齡增加而陽性增加，可以用於年紀較大兒童預測第1型糖尿病的風險性。

表 1、胰島細胞自體抗原及自體抗體的特徵

	GAD65	IA-2	胰島素 Insulin	ZnT8
染色體位置	10p11	IA-2:2q35-36 IA-2 β :7q36	11p15	8q24
分子量(Kd)	64	IA-2:40 IA-2 β :37	5.8	67
組織專一性	胰臟、神經元、卵巢、睪丸、腎臟	神經內分泌細胞(胰臟、腦部、腦垂體)	β 細胞專一	β 細胞專一
功能	GABA 製造(一種抑制性神經傳導物質)	不明(缺乏酶活性)	調節葡萄糖代謝	β 細胞小囊內 Zn ²⁺ 運送及堆積
基因關聯	DR3-DQ2 DR4-DQ8	DRB1*0401	INS-VNTR, DR4	SLC30A8
抗體縮寫	GAD65Ab	IA-2Ab	IAA	ZnT8Ab
標準測試方法	RBA、ELISA	RBA	RBA	RBA
敏感性(%)	RBA:80 ELISA:89	RBA:70 ELISA:65	RBA:>60	RBA:50
專一性(%)	RBA:96 ELISA:98	RBA:99 ELISA:99	RBA:95	RBA:98 (C-terminal)
年齡變數	隨著年齡增加而測出率增加	隨著年齡增加而測出率減少	兒童高專一性	隨著年齡增加而增加預測性
性別變數	若小於 10 歲，偏女性	偏男性	-	-

RBA，放射免疫測試法；ELISA，酵素連結免疫吸附法

摘自：Delli AJ, Larsson HE, Ivarsson SA, Lernmark A. Chapter 9. Type 1 diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. Textbook of diabetes. 4th eds. Blackwell Publishing Ltd: Oxford. 2010, pp.146.