

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

インスリン受容体異常症 A 型の治療実態調査と亜型の臨床病態解析

研究分担者 小川 渉 神戸大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）はインスリン受容体の遺伝子異常による A 型とインスリン受容体抗体による B 型があり、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型も存在する。本研究ではこれらの疾患の診断基準の作成や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とした。本年度は日本糖尿病学会学術評議員及び糖尿病専門研修施設研修指導医を対象とした治療実態調査を行い、わが国では過去 5 年間にインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A 型 38 例、疑い 4 例の治療実績があることが明らかとなった。インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）亜型については、メトホルミンが著効する例があることが明らかとなり、メトホルミンの作用点が本疾患の病態に関わる可能性が推察された。また、家系調査からこの障害は優性遺伝形式を持つ遺伝子異常によって生じている可能性が示唆された。他施設から紹介を受けた新規のインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A 型及び亜型の疑い例について遺伝子解析や臨床的解析を行ったが、新たな確診例は得られなかった。

A．研究目的

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）はインスリン受容体の遺伝子異常による A 型とインスリン受容体抗体による B 型があり、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型も存在する。インスリン受容体異常症 A 型及び B 型の診断基準は平成 7 年度の本研究班により作成されたが、この診断基準には現在の診療実態に合致しない点もある。また、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は、その患者数や臨床病態、重症度などについても症例報告以上の情報は乏しく、治療法についても確立したものはない。さらに、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型については、原因と考え得る遺伝子が同定された家系は世界で 2 家系に過ぎず、わが国での診療実態は全く不明である。また亜型については確定された診断基準はない。

そこで、本研究計画ではインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A 型に関して、疑い例を含め幅広く診療実態の調査を行い、わが国における推定患者数や診療実態といった、診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とする。また、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型に関しても、詳細な臨床情報や病因や病態の推定に資する情報を収集し、診断基準の作成や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集する。

B．研究方法

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A 型及び亜型については、全国的な調査を行い患者数の推定と臨床情報の収集を行う。また、他施設からインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A 型及び亜型疑い症例の紹介を受け、遺伝子診断によ

る診断確定を試みると共に各種臨床情報を収集・解析する。また、亜型の自験例については薬剤反応性を含めた詳細な臨床情報を収集する。他施設から紹介を受けた新規のインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型の疑い例については遺伝子診断や臨床情報による確診を行う。

C. 研究結果

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型の治療実態の把握のため、日本糖尿病学会学術評議員及び糖尿病専門研修施設研修指導医を対象として1036人に対して1次調査用紙を配布し、過去5年間の診療実態の調査報告を求めたところ、354人から回答を得た（回収率34.2%）。本調査の結果では、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型については23名から総計38例の診療経験について、近縁疾患である妖精症については3人から3例の診療経験についての情報が得られた。また、A型疑い症例については4人から4例の報告を得た。

また、診断基準改定のため、本症に関する海外文献の検索も行った。その結果、本症に関しては、今後海外での呼称に合わせるべく、インスリン抵抗症A型及び亜型とするのが適当であると考えられ、日本糖尿病学会に疾患名の改訂を申し入れた。

受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型の自験例において各種の糖尿病治療薬の治療反応性を解析した。その結果、経口糖尿病薬メトホルミンが血糖降下に著効を示し、インスリン抵抗性改善による内因性インスリンも顕著に減少させることが明らかとなった。本症例（女性）ではその後、妊娠が成立し、男児出産に至

った。インスリン抵抗性や臨床所見に関して家系調査を行ったところ、発端者の両親や同胞、配偶者にはインスリン抵抗症を疑わせる臨床所見は全くなかったが、発端者が出産した児は、高インスリン血症に加え、多毛、小顎、耳介低位、高口蓋など重症のインスリン抵抗症に認める身体的特徴を示した。このような新生児期の身体的特徴は発端者に認められたものと類似していた。このことから、発端者は孤発例であるものの、児に優性に伝わる優性の遺伝子変異を持つものと考えられた。

また他施設から紹介を受けたインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型の疑い症例について遺伝子検索を行うと共にグルコースクランプによるインスリン抵抗性の測定等を含む詳細な臨床情報を検討したが、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）を確診できる症例は無かった。

D. 考察

日本糖尿病学会学術評議員及び糖尿病専門研修施設研修指導医を対象とした調査では、わが国の糖尿病専門施設における診療実態のほとんどをカバーできると考えられる。本調査によって疑い例を含め述べ42例のインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型のわが国における診療実績が明らかとなった。調査機関は過去5年に限定したものの、症例の重複がある可能性は否定できず、今後より詳細な調査が必要である。また、治療薬反応性や重症度など、診断基準やガイドラインの作成に関して必要な情報を収集するために、2次調査を計画している。また、今回の調査ではインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型の近

縁疾患である妖精症の診療経験の報告はわずか3名であった。これは妖精症患者が早世することも多いためと考えられる。今後、小児内分泌学会等の協力も得て、小児科領域での専門医を対象とした調査も行う予定である。

自験例のインスリン抵抗症亜型については、インスリン受容体やインスリン受容体基質、PDK1、Akt1、Akt2といったインスリン作用に関わる遺伝子やインスリン作用を修飾するPPAR 遺伝子などにも異常がないことは既に明らかとなっている。今回メトホルミンが本症例に著効を示すことが明らかになった。メトホルミンの血糖降下の重要な作用点は肝糖産生抑制であることから、本症例ではインスリンによる肝糖産生抑制経路に特異的な障害がある可能性も推察できる。また、家系調査から、孤発例でありながら優性遺伝形式を持つ遺伝子異常の存在が疑われたため、今後、発端者、その両親と同胞、及び児のエクソーム解析を実施することなどにより、本症例の責任遺伝子の一つが明らかになる可能性があると考えられる。

E. 結論

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型に関するわが国での治療実態の一部が明らかとなった。また、亜型については優性遺伝形式を持つ遺伝子異常の存在が疑われる1例を明らかとした。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表

- 1) 鷲尾佳一、上中美月、篠崎奈々絵、森實真由美、谷村憲司、出口雅士、山田秀人、平田悠、西本祐、廣田勇士、小川渉: 受容体以後のシグナル伝達障害によるインスリン抵抗症を合併し、妊娠中もメトホルミン投与を要した一例. 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会、長崎、2014年11月29日
- 2) 小原靖子、平田悠、西本祐希、廣田勇士、橋 尚子、伊賀真紀、中島進介、向井美希、坂口一彦、小川渉: 受容体以後のシグナル伝達障害によるインスリン抵抗症が疑われメトホルミンが著効した1例、第204回日本内科学会近畿地方会、大阪、2014年6月14日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

