

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  
インスリン抵抗症の診断基準・診療ガイドラインの整備作成  
(A型及び亜型のインスリン抵抗症の遺伝学的解析と表現型の検討)  
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(非A非B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診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。遺伝子型による症状や治療反応性の差異を検討するため、A型インスリン抵抗症が疑われる患者11例に対して遺伝子検査を施行し、既知のインスリン受容体遺伝子変異を4例、新規のインスリン受容体遺伝子変異を1例に同定した。またインスリン受容体遺伝子変異を認めなかった例にはPIK3R1遺伝子解析を行い、2例に変異を同定した。インスリン受容体遺伝子、PIK3R1遺伝子に異常を認めない3例について、家系を用いたエクソーム解析を開始した。また、前年度までにSGLT2阻害剤が本症候に有効性を示すことが、自験例及び他施設からの情報収集によって明らかとなったため、SGLT2阻害剤のインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導治験に関して協力企業を確保し、プロトコルの確定、実施施設選定などを含めた治験準備を整えた。

#### 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、一般にインスリン受容体の遺伝子変異は異常によるA型とインスリン受容体抗体によるB型に分類されるが、受容体以後の情報伝達機構の異常などにより発症すると考えられている亜型(非A非B型)も存在する。また、A型の近縁の疾患として、インスリン受容体の遺伝子異常により高度なインスリン作用障害をきたし、特徴的な身体所見を呈するRabson-Mendenhall症候群やDonohue症候群が存在する。

「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などによると考えられている非A非B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。また非A非B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A型インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)やその近縁の疾患であるRabson-Mendenhall症候やDonohue症候群に関して、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、非 A 非 B 型インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)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。

## B. 研究方法

### 1) インスリン抵抗症遺伝子型の解析

インスリン抵抗症の遺伝子型による症状や治療反応性の差異を検討し、治療方針の検討やガイドラインの作成に役立てるため、遺伝的要因によるインスリン抵抗症が疑われる例に対して、遺伝子検査を行った。

### 2) インスリン抵抗症における SGLT2 阻害剤の医師主導治験

全国診療実態調査や自験例において、本症に対する SGLT2 阻害剤の一定の有効性が認められると考えられたため、本症に対する治験計画を立案した。

#### (倫理面への配慮)

全国診療実態調査はヘルシンキ宣言ならびに我が国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して神戸大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施したものである。

## C. 研究結果

### 1) インスリン抵抗症遺伝子型の解析

前年度までの調査により、臨床的に遺伝子異常に基づくインスリン抵抗症と考えられるものの、遺伝子検査が未実施であった症例が多く報告されていたため、これらの症例に対して、遺伝子検査を行った。

まず、同意の得られた 11 例に対して、サンガー法によりインスリン受容体遺伝子(INSR)の変異を検索したところ、4 例に既にインスリン抵抗症患者で同定されている変異(425C>A, p.Gly142Val; c.3224 C>A, p.Ala1075Asp; c.3614 C>T, p.Pro1205Leu; c.3602G>A, p.Arg12+01Gln)がヘテロ変異として確認された。これらの症例の臨床的表現型はいずれも A 型インスリン抵抗症に合致するものであった。また、うち 1 例にはインスリン受容体遺伝子の新規なヘテロ変異(c.2774T>G, p.Ile925Ser)を同定したが、本症例は幼児期から強いインスリン抵抗性を伴う Rabson-Mendenhall 症候群に合致するものであった。

インスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった 6 例については、PI3 キナーゼの調節サブユニットの一つである p85 $\alpha$  遺伝子(PIK3R1)遺伝子の変異を検討したところ、2 例に既知の変異(c.1945C>T, p.Arg649Trp)が同定された。

### 2) インスリン抵抗症における SGLT2 阻害剤の医師主導治験

前年までの全国調査における検討から SGLT2 阻害剤の医師主導治験を立案した。患者の希少性を考慮に入れ、A 型インスリン抵抗性症やインスリン抵抗症亜型と同様に、強いインスリン抵抗性を伴う糖尿病を呈する脂肪萎縮性糖尿病も対象疾患とし、治療群 1 群で、12 週間の HbA1c の低下効果を検討する試験計画を立案し、プロトコールを作成した。本プロトコールを元に PMDA の事前相談を行ったところ、大きな変更意見は無く、本プロトコールに基づいて治験を実施することとなった。

## D. 考察

今年度の検討では、4例のインスリン抵抗症患者に既知のインスリン遺伝子異常を同定した。これらの患者いずれの症例の表現型も、A型インスリン抵抗症に特徴的であり、過去の報告とも矛盾はなかった。

一方、Rabson-Mendenhall症候群に合致する表現型を示す1例には新規なインスリン受容体のヘテロ変異が認められた。一般に、Rabson-Mendenhall症候群ではA型インスリン抵抗症に比べて強いインスリン抵抗性を呈し、インスリン受容体遺伝子の機能低下型の変異をホモまたは複合ヘテロで持つことが多いとされ、単一ヘテロ変異の報告はまれである。今回同定された変異は受容体βサブユニットのチロシンキナーゼドメインに存在するが、A型インスリン抵抗症で認める変異より受容体機能の低下の程度が強い可能性がある。今後変異体の培養細胞への発現実験等を通じて、機能低下の程度を確認することは重要と考えられる。

今回インスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった6例については、PI3キナーゼの調節サブユニットの一つであるp85α遺伝子(PIK3R1)遺伝子の変異が認められ、両症例ともに同一の変異(c.1945C>T, p.Arg649Trp)であった。PIK3R1におけるc.1945C>T, p.Arg649Trp変異は海外ではSHORT症候群の原因遺伝子として報告はあるものの、昨年、我々によって始めて我が国のインスリン抵抗症症例に見出された変異である。SHORT症候群は、低身長、関節過伸展、眼球陥凹、Rieger奇形、歯芽萌出遅延等の特徴とする症候群とされるが、昨年、我々が見出した例でも、今回の2例でも、低身長や眼球陥凹は認めるものの、関節過伸展やRieger奇形は認めなかった。すなわち、PIK3R1では必ずしもSHORT症候群で記載

されている古典的な身体所見を伴わないことも明らかとなった。昨年同定された例を含めると、本研究班でインスリン抵抗症疑い症例に対して3例のPIK3R1変異患者が同定されたことから、PIK3R1は、インスリン受容体に変異のないインスリン抵抗症の原因遺伝子として、最も頻度が高い可能性が有る。

## E. 結論

インスリン抵抗症遺伝子型の解析を行い、表現型との対比を行った。今後、これらの情報を基に、新しい診断基準を作成する予定である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *J Diabetes Investig.* 9:1224-1227. 2018

### 2. 学会発表

- 1) 木下香, 諏訪部信一, 廣田勇士, 竹内健人, 小川渉, 金野友紀, 高谷里依子, 高谷具純. 第52回日本小児内分泌学会, 東京, 2018年10月5日
- 2) 竹内健人, 廣田勇士, 石垣泰, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐秀樹. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 2018年5月24日
- 3) 廣田勇士, 石垣泰, 竹内健人, 門脇弘

子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐  
秀樹. 第 91 回日本内分泌学会学術総  
会, 宮崎, 2018 年 4 月 26 日

#### H. 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

特記事項なし