

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、インスリン抵抗症が疑われる患者 2 例に対して遺伝子検査を施行したが、インスリン受容体遺伝子や PIK3R1 遺伝子変異を認めず、新たな原因遺伝子も同定されなかった。2 型糖尿病患者とインスリン抵抗症患者の空腹時インスリン値の解析により、空腹時インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ がインスリン抵抗症を疑うカットオフ値となることが明らかとなった。

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、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。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。

B. 研究方法

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。

また、本症の診断には高インスリン血症が重要であるため、通常 2 型糖尿病患者の空腹時インスリン値や臨床所見を解析し、インスリン抵抗症を疑うべき高インスリン血症のカットオフ値について検討した。

(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

インスリン抵抗症が疑われる新規な症例 2 症例に対し、インスリン受容体遺伝子の全エクソンシーケンスを行ったが、変異は認められなかった。昨年までの検討でインスリン抵抗症の原因遺伝子としてインスリン受容体遺伝子に次いで頻度が高いと考えられる PI3K 調節サブユニット p85 α 遺伝子についても全エクソンシーケンスを行ったが、変異は認めなかった。

これらの 2 症例も含め、前年度から解析を行っているインスリン抵抗症の中で、インスリン受容体遺伝子及び p85 α 遺伝子ともに、変異を認めなかった 5 家系 17 名の症例に対してエクソーム解析を施行した。その結果、IRS1、IRS2、PI3K 触媒サブユニット(p110 α)、PDK1、Akt1、Akt2 を含むインスリン受容体のシグナル伝達に関わる遺伝子に原因

と考えられる変異は認めなかった。

一方、1 症例でインスリン依存性のブドウ糖取り込みに関わると考えられる TBC1D4 遺伝子に heterozygous 変異(G533R)を認めしたが、同じ変異が発端者の母親にも認められた。

肥満を伴わない(BMI25 未満)2 型糖尿病患者の空腹時インスリン値を検討した結果、約 86 名の患者(年齢 61.3 \pm 12.7 歳、BMI 21.8 \pm 3.1 kg/m²)では、全員で 30 μ l/ml 未満(最低値 1、最高値 26、平均 5.1 \pm 4.0)であることが明らかとなった。一方、23 例の A 型インスリン抵抗症、8 例の亜型インスリン抵抗症(うち 5 例は p85 α 遺伝子異常)及び 10 例の Rabson-Mendenhall/Donohue 症候群のうち空腹時インスリン値のデータが得られた例で、30 μ l/ml 以下の症例はなかった。

D. 考察

日本人のインスリン抵抗症症例の解析をさらに 2 例行ったが、昨年までの検討で明らかとなっていたインスリン受容体遺伝子及び p85 α 遺伝子の異常は認めなかった。既に海外でインスリン抵抗症の原因として報告されている TBC1D4 遺伝子変異を持つ症例を同定したが、インスリン抵抗症を持たない母親にも認めたことから、本変異の病理学的意義は明らかではないと考えられた。

昨年までの解析でインスリン抵抗症の臨床診断のためには、空腹時インスリン値を基準とすることが有用であると想定されていたが、今回の検討で空腹時インスリン値 30 μ l/ml がカットオフ値として有用であると考えられた。

E. 結論

日本人インスリン抵抗症の原因遺伝子としては、インスリン受容体遺伝子について p85 α 遺伝子が多いが、これらのいずれの遺伝子にも変異を持たない例が一定程度存在する。

また、インスリン抵抗症を疑うべき簡便な臨床指標としては、肥満やその他のインスリン抵抗性を惹起する要因がない場合、空腹時インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ 以上が有用であると考えられた。

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y, Hasegawa Y, Yorifuji T, Kadowaki H, Akamizu T, Ogawa W, Katagiri H. Clinical characteristics of insulin resistance syndromes: A nationwide survey in Japan. J Diabetes Investig. 2019 (in press)

2. 学会発表

- 1) 小川渉、廣田勇士、門脇弘子、依藤亨、石垣泰、片桐秀樹:A 型インスリン抵抗症とインスリンシグナル伝達病、第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、2019 年 5 月 25 日
- 2) 竹内健人、廣田勇士、石垣泰、門脇弘子、依藤亨、赤水尚史、片桐秀樹、小川渉:インスリン抵抗症の INSR 遺伝子及び PIK3R1 遺伝子の遺伝子解析、第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、2019 年 5 月 25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況