

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

インスリン抵抗症の調査

研究分担者 小川 渉 神戸大学 教授

研究要旨：インスリン抵抗症は、インスリンシグナル伝達障害により高度のインスリン作用低下を呈する疾患であり、遺伝的原因、あるいはインスリン受容体自己抗体によって生じる。これまでに本研究班で行った全国診療実態調査、患者の病態・遺伝子解析、既報の疾患情報などに基き、インスリン抵抗の新たな疾患分類・診断基準を作成し、公表した。また、この新しい疾患分類・診断基準に基く疾患レジストリの構築に向けての基盤整備を行った。

A. 研究目的

インスリン抵抗症は、以前はインスリン受容体異常症と呼ばれた疾患であり、インスリン受容体の遺伝子変異による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る例も存在する。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年度の厚生省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。さらに、受容体以後の情報伝達機構の異常よると考えられる例については、診断基準はない。A型や受容体以後の情報伝達機構の異常によるインスリン抵抗症は、1)発病の機構が明らかでなく、2)治療方法が確立していない、3)希少な疾患であって、4)長期の療養を必要とするという難病の条件を満たすものの、現時点では難病指定は受けていない。

本研究ではA型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 症候群及び、受容体以後の情報伝達機構の障害を原因とするインスリン抵抗症について難病指定に準拠した疾患分類・診断基準の作成を行うとともに、新規疾患分類・診断基準に基づいて疾患レジストリを作成し、診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

診療実態調査、患者の病態・遺伝子解析、既報の疾患情報の収集などを通じて、インスリン抵抗症の

新たな疾患分類・診断基準を作成する。

（倫理面への配慮）

「インスリン抵抗症遺伝子の解析に関する研究（神戸大学 医学倫理委員会 承認番号 170105）」に同意を得た上で、規約を遵守し研究を実施する。

C. 研究結果

前年度までに得られた患者の病態・遺伝子解析情報及び既報の疾患情報の収集を通じて、日本糖尿病学会内に設置された「インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準策定のためのWG」と連携して、インスリン抵抗症の新たな疾患分類及び診断基準を策定した。この疾患分ではインスリン抵抗症を1. 遺伝的インスリン抵抗症と2. B型インスリン抵抗症に大別した。遺伝的インスリン抵抗症は、「遺伝的原因によるインスリンシグナル伝達障害により高度のインスリン作用低下を呈する疾患」と定義し、変異遺伝子によって、1)インスリン受容体遺伝子異常、2)PI3Kp85 α 遺伝子異常、3)その他の遺伝子異常 (AKT2 遺伝子異常や TBC1D4 遺伝子異常などを含む)、4)原因遺伝子未同定の4つに分類した。遺伝的インスリン抵抗症の主要症状は、「肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない高インスリン血症（空腹時血清インスリン値 30 μ l/ml 以上）」とし、主要症状があり、鑑別すべき疾患である脂肪萎縮性糖尿病が除外されれば、probable(疑い)とし、遺伝子検査によって原因遺伝子が特定されれば definite(確診)と定義した。この疾患分類及び診断基準案は日本糖尿病学会の和文誌「糖尿病」の2021年11月号に発表し、英語の翻訳を日本糖尿病学会英文誌「Diabetology International」及び日本内分泌学会英文誌「Endocrine Journal」に2022年2月号で発表した。

この疾患分類と診断基準に基づいて疾患レジスト

りの作成を計画し、2022年2月27日に実施した研究班内糖尿病部会会議においてレジストリ概要や形式、収集情報などを決定した。

また、遺伝的インスリン抵抗症の疾患情報をさらに収集し、インスリン抵抗性もしくは成長障害からPIK3R1遺伝子変異を3家系に同定するとともに、反応性低血糖により診断に至ったA型インスリン抵抗症例の同定に至った。

D. 考察

今回、27年ぶりにインスリン抵抗症の疾患分類及び診断基準の改定に至った。この改訂に際しては、最近の本疾患についての最新の学術的知見を反映させるとともに、本研究班で実施した全国診療実態調査で得られた情報に基づいた。高インスリン血症の定義としては、空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ 以上としたが、これは、全国診療実態調査では空腹時血清インスリン値の情報が得られた遺伝的インスリン抵抗症 27例のうち 26例 (96.3%) で $30 \mu\text{l/ml}$ 以上であったこと、及び、肥満を伴わない2型糖尿病患者 86名で全てが空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ であったことに基づいている。その後の検討で、本定義は高い特異度を持つものの、感度については十分でないことが明らかとなった。現在、空腹時のCPR/IRI比率が、2型糖尿病と遺伝的インスリン抵抗症を良好な特異度・感度で鑑別できる可能性を見出ししており、今後検証を行ってゆく予定である。

E. 結論

インスリン抵抗症の新たな疾患分類及び診断基準を発表し、これに基づく疾患レジストリの作成に着手した。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022 ;69(2):107-113.

Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Diabetol Int.* 2022 ;13(2):337-343.

インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準に関するワーキンググループ報告 小川渉、荒木栄一、石垣泰、廣田勇士、前川聡、山内敏正、依藤亨、片桐秀樹、*糖尿病* 64 (11) : 561-568, 2021

2. 学会発表

「インスリン抵抗性もしくは成長障害から新規変異を含むPIK3R1遺伝子変異の同定に至った3家系の報告」高吉倫史、廣田勇士、竹内健人、山本あかね、中川靖、浜口哲矢、三村由卯、川北理恵、依藤亨、小川渉 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月20日-22日

「反応性低血糖により診断に至ったA型インスリン抵抗症の1例」西影星二、廣田勇士、高吉倫史、竹内健人、浜口哲矢、稲葉惟子、芳野啓、山本雅昭、福岡秀規、小川渉 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月20日-22日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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