

インスリン抵抗症に関する研究
研究分担者 氏名： 小川 渉 所属： 神戸大学

研究概要： インスリン抵抗症は高度のインスリン作用低下を呈する疾患である。本研究班で作成したインスリン抵抗症の新たな疾患分類・診断基準に基づいて電子疾患レジストリを構築し、患者登録を進めた。前年度までに実施していたインスリン抵抗症と脂肪萎縮症に対して SGLT2 阻害剤の効果を検討する医師主導治験の結果を取りまとめて論文公表した。

A. 研究目的

インスリン抵抗症は、インスリン受容体の高度な機能障害によって生じる疾患であり、強いインスリン抵抗性を基盤に治療抵抗性の糖尿病を始めとした様々な代謝障害を発症する。本症は過去に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 型に分類されていた。一方で、受容体以後の情報伝達機構の遺伝的な異常により発症すると考えられる例も存在するものの、そのような例を包含する疾患分類は無かった。また、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、難病指定は受けていない。

本研究班ではインスリン抵抗症の新たな疾患分類と診断基準を策定した。これに基づき、遺伝的インスリン抵抗症の難病認定を目指すとともに、電子レジストリの作成を通じて診療情報を継続的に収集し、標準的な治療法の確立・治療ガイドラインの作成に資する情報を得ることのできる体制の構築を目指す。

B. 研究方法

電子レジストリ構築に当たっては医学情報電子管理システム REDCap を用いた。電子レジストリの内容については、インスリン抵抗症の疾患分類・診断基準をもとに、糖尿病学会内に組織された「レジストリ作成を通じた糖尿病をきたす希少疾患の治療標準化委員会」と連携して決定した。

（倫理面への配慮）

神戸大学の倫理委員会承認を得た「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）」及び、「糖尿病をきたす希少疾患のレジストリ研究（神戸大学大学院医学研究科等倫理委員会 承認番号 B220210）」に基づき、患者から同意を得た上で、定められた規約を遵守し研究を実施した。

C. 研究結果

電子レジストリの収集項目は①患者基本情報（診断年齢、家族歴など）、②遺伝子情報、③疾患特異的所見（糖尿病の有無、各疾患に合併する徴候）、④一般身体所見（身長、体重など）、⑤検体検査所見、⑥画像検査所見（超音波検査、骨密度検査など）、⑦治療情報と設定し、REDCap 内に記録システムを作成した。

令和5年度には参加希望施設 23 施設のうち 18 施設が、倫理委員会において中央一括審査を行い参加施設として承認を得て、登録が開始できることとなった。現在の症例登録予定数は、遺伝的インスリン抵抗症 12 例である。なお、このレジストリは本研究班インスリン部会で協働して作成しているものであり、脂肪萎縮症 8 例、Wolfram 症候群 4 例も登録予定である。加えて遺伝的インスリン抵抗症の近縁疾患である B 型インスリン抵抗症 5 例も登録予定である。これらうち年度内には遺伝的インスリン抵抗症 5 例、B 型インスリン抵抗症 3 例、脂肪萎縮症 2 例、Wolfram 症候群 1 例が既に登録済みである。令和5年11月の段階で登録されていた遺伝的インスリン抵抗症 5 例（男性 1 名/女性 4 名、登録時年齢 45.4 ± 16.1 歳）、脂肪萎縮症 2 例（男性 1 名/女性 1 名、登録時年齢 34 ± 11 歳）について、それぞれの診断年齢は 35.2 ± 26.0 歳、 16.0 ± 1.0 歳であった。また、症例登録時点での糖尿病の有病率は遺伝的インスリン抵抗症 40%、脂肪萎縮症 100%であり、HbA1c は遺伝的インスリン抵抗症 $6.4 \pm 0.7\%$ 、脂肪萎縮症 $7.1 \pm 0.9\%$ であった。

2 家系 5 名の遺伝的インスリン抵抗症症例に対して遺伝子検査を含めた検討を行い、過去に報告されているインスリン受容体遺伝子異常 [NSR c.3680C>G (p.Trp1227Ser) hetero 接合変異] 2 例の A 型インスリン抵抗症を新たに診断した。

また本事業を広く周知するため、ホームページを作成し、令和5年12月に公開した。

更に前年度までに本研究班と連携して行っていたインスリン抵抗症と脂肪萎縮症に対して SGLT2 阻害剤の効果を検討する医師主導治験の結果を取りまとめて令和6年2月に論文公表した。

加えて令和6年1月に、遺伝的インスリン抵抗症を新たに指定難病への選定に対する本申請を行った。個票作成に当たっては本研究班の活動で蓄積した情報を活用した。

D. 考察

インスリン抵抗症に関するレジストリの本格運用が開始され症例登録が行われたが、このレジストリは、糖尿病学会内に設置された「糖尿病をきたす希少疾患の治療標準化委員会（委員長小川渉）」が設置を進めてきた電子レジストリである、「Japan REGistry on rARe Diseases associated with Diabetes Mellitus（略称：J-REGARD-DM）」の一部として、構築・運営されている。関連学会と連携により、症例登録の促進が期待されるとともに、今後、継続的な運営にも寄与すると考えられる。さらに、J-REGARD-DMは、遺伝的インスリン抵抗症、B型インスリン抵抗症、Wolfram症候群、脂肪萎縮症の4疾患を対象としており、本研究班のインスリン部会が扱う疾患を網羅する電子レジストリである点も重要である。遺伝子検査で今年度は新たに2例のA型インスリン抵抗症を診断したが、これらの症例もレジストリ登録を進めている。

インスリン抵抗症と脂肪萎縮症に対してSGLT2阻害剤エンパグリフロジンの効果を検討する医師主導治験の結果を論文公表し、これらの希少疾患の治療に対する一定の有効性と安全性を示すことができた。この結果を踏まえて、令和6年度にはエンパグリフロジンの添付文書が改訂される予定である。本治験の実施にあたっては研究班内のインスリン抵抗症と脂肪萎縮症との研究連携大きく寄与した。

E. 結論

遺伝的インスリン抵抗症の電子レジストリの構築は、診断基準の改訂や治療ガイドラインの作成に資する情報の収集に寄与するものと考えられる。エンパグリフロジンの効果についての公表は、本希少疾患の治療の標準化にも寄与すると考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirota Y, Kakei Y, Imai J, Katagiri H, Ebihara K, Wada J, Suzuki J, Urakami T, Omori T, Ogawa W. A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Trial of the Efficacy and Safety of Empagliflozin Treatment for Refractory Diabetes Mellitus with Insulin Resistance (EMPIRE-01). *Diabetes Ther.* 2024;15(2):533-545.

2. 学会発表

1) 廣田勇士. 糖尿病診療における臨床遺伝学.

「遺伝的インスリン抵抗症の診断と治療」第66回日本糖尿病学会年次学術集会（2023年5月鹿児島）

2) 芳村魁、廣田勇士、西影星二、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、竹内健人、浜口哲矢、橋本尚子、小川渉. 「周産期血糖マネジメントを行った糖尿病を合併した遺伝的インスリン抵抗症の二例」第66回日本糖尿病学会年次学術集会（2023年5月鹿児島）

3) 芳村 魁、廣田勇士、西垣智子、西影星二、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、芳野啓、山本雅昭、尾崎佳代、小川渉著明なインスリン抵抗性を呈した若年Werner症候群の一例. 第60回日本糖尿病学会近畿地方会（2023年10月 神戸）

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