

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。今年度は、全国診療実態調査や既報の文献からの情報に基づき、疾患分類について検討を行い、インスリン抵抗症を遺伝的インスリン抵抗症とB型インスリン抵抗症に大別し、遺伝的インスリン抵抗症は、原因遺伝子によって4つのサブカテゴリーに分類する新規な疾患分類を策定した。また、重症度分類を含む遺伝的インスリン抵抗症の診断基準も策定した。

#### 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年度の厚労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などによると考えられている非A非B型については、確定された診断基準はない。A型インスリン抵抗症や非A非B型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症候群やDonohue症候群及び、非A非B型インスリン抵抗症について、遺伝子検索及び診療実態調査の解析から、わが国における推定患者数や臨床的特徴などの、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し、新規な疾患分類・診断基準の策定を目的とする。

#### B. 研究方法

前年度までに実施した全国診療実態調査で収集された症例及び、その後全国から研究班に遺伝子検索による確定診断の依頼があった症例について、遺伝子型や臨床的特徴などの検討を行った。またPI3Kp85 $\alpha$ 遺伝子異常の患者から樹立したiPS細胞を用

いてインスリン作用障害機構について解析した。以上のような情報を統合的に検討し、合理的な疾患分類と診断基準の作成を試みた。

(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。

### C. 研究結果

遺伝子解析により、PI3Kp85 $\alpha$  遺伝子異常によるインスリン抵抗症を1家系、2例同定した。この家系で認めた変異は過去に報告のない新規な変異であった。またインスリン受容体伝子異常によるインスリン抵抗症を2家系、2例で同定し、うち1家系1例は新規変異であった。

PI3Kp85 $\alpha$  患者から樹立した iPSC 細胞をインスリンの生理的標的臓器である肝細胞に分化させ、各種インスリン作用を検討し、インスリン作用が障害されていることを確認できた。

遺伝的要因によるインスリン抵抗症としては、全国実態調査で23例のA型インスリン抵抗症、10例のRabson-Mendenhall症/Donohue症候群、8例の非A非B型インスリン抵抗症が報告されたが、その後の検討で非A非B型インスリン抵抗症のうち5例がPI3キナーゼ調節サブユニット p85 $\alpha$  遺伝子 (PIK3R1 遺伝子)の異常を持つことが明らかとなった。インスリン受容体以外の遺伝子異常によって生じる遺伝的インスリン抵抗症が少なからず存在することが明らかとなったことを踏まえ、今回の疾患分類の策定に当たっては、インスリン抵抗症は、従来の様にA型、

B型の2病型に分類するのではなく、まず遺伝的インスリン抵抗症とB型インスリン抵抗症に大別することとした。遺伝的インスリン抵抗症のサブカテゴリーとして、1)インスリン受容体遺伝子異常、2) PI3Kp85 $\alpha$  遺伝子異常、3)その他の遺伝子異常 (Akt2 遺伝子、TBC1D4 遺伝子、PKC $\epsilon$  遺伝子の異常等を含む)、4)遺伝子異常未同定、の4つに分類した

また、遺伝的インスリン抵抗症の診断の主要兆候は、「肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない内因性高インスリン血症」とし、全国実態調査ではほぼ全例で空腹時IRIが30 $\mu$ U/ml以上であったこと、肥満のない2型糖尿病患者では空腹時空腹時IRI30 $\mu$ U/ml以上となる例がほとんどないことなどから、「空腹時IRIが30 $\mu$ U/ml以上」を診断の目安とした。

参考所見として、若年発症の耐糖能障害、黒色表皮腫、多毛、多嚢胞性卵巣、低出生体重を挙げ、Donohue症候群及びRabson-Mendenhall症候群に特徴的な、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成を、PI3Kp85 $\alpha$  遺伝子変異に特徴的な特徴的顔貌、Rieger奇形などを挙げることにした。鑑別すべき疾患として、脂肪萎縮性糖尿病を挙げ、重症度分類では、軽症:インスリン抵抗性を認めるが糖尿病の薬物治療の必要がないもの、中等症:糖尿病の薬物治療の必要があるもの、重症:糖尿病の治療に1単位/kg/日以上インスリン、あるいはIGF-1の注射を必要とするもの、とした。

### D. 考察

今回の疾患分類では、インスリン受容体の情報伝達に関わる遺伝子の異常によってイ

ンスリン抵抗症が生じる例が報告されてきたことを受け、長らく用いられてきたA型とB型という2分類を改め、遺伝的インスリン抵抗症とB型インスリン抵抗症という2分類とした。、遺伝的インスリン抵抗症は原因遺伝子が同定されたものについては、シグナルの上流から、インスリン受容体、PI3Kp85 $\alpha$ 、及びその他とした。遺伝子異常未同定を第4のカテゴリーとしたのは、遺伝的インスリン抵抗症が疑われるものの、インスリン受容体やPI3Kp85 $\alpha$ を始め既報のインスリン抵抗症遺伝子に異常を認めない例が報告されていることによる。

今回策定した疾患分類と診断基準が、インスリン抵抗症の概念の構築、精度の高い診断や適切な治療法の選択につながることを望まれる。

また、本研究班の活動を受けて、日本糖尿病学会は、研究班との連携の基、インスリン抵抗症の疾患レジストリの作成を予定している。疾患レジストリなどを活用し、今後のさらなる知見集積により、本症の疾患分類と診断基準についての随時改訂と標準的な治療法の確立と普及が期待できる。

## E. 結論

遺伝的な要因によるインスリン抵抗症についての臨床情報及び遺伝学的情報の収集を通字手、本症についての新たな疾患分類及び診断基準を策定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kushi R, Hirota Y, Ogawa W. Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling

pathway. Diabetol Int. 12(1):62-67, 2020

### 2. 学会発表

- 1) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Koyanagi-Aoi M Aoi T, Ogawa W. Generation Of Induced Pluripotent Stem Cells Derived From A Patient With PIK3R1 Mutation And Analysis Of Defects In Insulin Action In Hepatocytes Differentiated From These Cells. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions. 2020年6月.
- 2) 小川 渉. インスリン抵抗性症候群の実態. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. 大津. 2020年10月5-16日
- 3) 竹内健人, 廣田勇士, 浜口哲矢, 佐竹 渉, 戸田達史, 小川 渉. PI3-キナーゼ調節サブユニット異常による遺伝的インスリン抵抗症の解析. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. 大津. 2020年10月5-16日
- 4) 浜口哲矢, 廣田勇士, 青井三千代, 青井貴之, 小川 渉. PI3-キナーゼ調節サブユニット(PIK3R1)異常によるインスリン抵抗症患者由来iPS細胞を用いたPI3-キナーゼ経路障害の解析. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. 大津. 2020年10月5-16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

特記事項なし