

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した。全国診療実態調査により本疾患の頻度や診療実態についての知見が得られ、また、遺伝子検索により、従来極めて稀と考えられてきた亜型(非A非B型)も我が国に少なからず存在することが明らかとなった。亜型(非A非B型)としてPIK3R1遺伝子変異による家系を我が国で初めて同定し、その後の検討で本遺伝子の変異は亜型(非A非B型)の中で最も頻度が高いものであることも明らかとなった。以上の成果を踏まえ、遺伝的原因によるインスリン抵抗症の新たな疾患分類及び診断基準を作成した。

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

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

確定診断以前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い、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 α 遺伝子 (PIK3R1 遺伝子) の異常を持つことが明らかとなった。

本研究開発の過程で行った遺伝子診断では、本法で初めての PI3Kp85 α 遺伝子異常によるインスリン抵抗症患者を同定したが、その患者の持つ変異は海外でも報告の多い、c.1945C.T 変異であった。その後も全国から依頼を受けて遺伝子検査を実施し、6 家系 8 例で PI3Kp85 α 遺伝子異常を同定し、c.1945C.T 変異は 5 例であり、2 家系 3 例で新規変異を同定した。また、インスリン受容体遺伝子に関しては、9 家系 12 例で変異を確認し、うち 3 部位は新規変異であった。インスリン受容体遺伝子異常はインスリン抵抗性とともに種々の程度の耐糖能障害を呈することが多いが、今回同定した新規変異例の 1 例は、食後の反応性低血糖が主兆候であった。

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ため、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し、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 α 遺伝子異常、3)その他の遺伝子異常 (Akt2 遺伝子、TBC1D4 遺伝子、PKC ϵ 遺伝子の異常等を含む)、4)遺伝子異常未同定、の 4 つに分類するのが適当であると考えられた。

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 $30 \mu\text{U/ml}$ 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 IRI $30 \mu\text{U/ml}$ 以上となる例がほとんどいないことなどから、「空腹時 IRI が $30 \mu\text{U/ml}$ 以上」を診断の目安とした。

治療に関しては、メトホルミンや SGLT-2 阻害剤はインスリンシグナル伝達から独立した機序で血糖を低下させるため、遺伝的インスリン抵抗症にも血糖降下作用を発揮すると考えられた。全国診療実態調査や、自検例、また既報の文献検索によってもメトホルミンや SGLT-2 阻害剤により血糖コントロールの改善やインスリンの減量といった有効性を示す成績が示されている。しかし、特に比較的新規な薬剤である SGLT-2 阻害剤については、有効性及び安全性に関する情報は十分でないと考えられたため、遺伝的インスリン抵抗症を含む強いインスリン抵抗性を伴う難治性糖尿病に対して適応取得を目指す SGLT-2 阻害剤の医師主導治験を開始し、

本年に終了予定である。

D. 考察

全国診療実態調査のデータ解析及び研究班で実施した遺伝子解析から得られた情報を活用し、インスリン抵抗症の新たな疾患分類と診断基準の策定に至った。遺伝的インスリン抵抗症の患者は、治療や日常生活に困難を感じている例も多いため、今後、早期に難病認定されるべき疾患と考えられる。

本研究班で、わが国で最初の PI3Kp85 α 遺伝子異常による遺伝的インスリン抵抗症を報告して以来、わが国でも本遺伝子異常によるインスリン抵抗症の報告が相次いでおり、論文発表や学会報告等から、現在 10 家系程度が確認されており、今後も症例が集積されることが期待できる。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は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) 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.* 11(3):603-616, 2020.

3) 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(5):1224-1227, 2018

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. PI 3-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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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

3.その他

特記事項なし

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