

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

先天性高インスリン血症

研究分担者（順不同） 依藤 亨（大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科）
金森 豊（国立成育医療研究センター 小児外科）

研究要旨

先天性高インスリン血症の長期血糖予後を遺伝子変異とともに検討した。その結果、ABCC8 遺伝子異常をもつ61名では、観察期間中央値5年（0-27年）のうち、低血糖が持続しているもの23名、正常血糖のもの33名、高血糖・耐糖能異常を示すもの5名、同様にKCNJ11遺伝子異常をもつ12名では、観察期間中央値7年（1-24年）のうち、低血糖が持続しているもの4名、正常血糖のもの6名、高血糖・耐糖能異常を示すもの2名であった。低血糖が持続しているものとして、ABCC8で最長10年、KCNJ11で9年間持続しているものが存在し、膵切除を受けず耐糖能異常をきたすものが4名存在した。長期予後には遺伝子変異特異性がある可能性が考えられた。

A.

研究目的

- 1) 先天性高インスリン血症の遺伝子型別、治療別長期予後の検討
- 2) 原因不明の先天性高インスリン血症における低頻度モザイクの関与の検討

インスリン血症原因遺伝子

（KCNJ11, ABCC8, GLUD1, HADH, UCP2, PGM1, PMM2, FOXA2, CACNA1D, HK1, KDM6A, EHMT1, SLC2A2）両研究にあたっては大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会の審査、承認を得た。

B. 研究方法

- 1) 分担研究者が大阪市立総合医療センターにおいて遺伝子診断した先天性高インスリン血症患児の現在の担当医に下記の内容のアンケートを送付し、調査時点での治療と血糖予後について調査した。
- 2) 大阪市立総合医療センターにおいて遺伝子検査を行い、KCNJ11, ABCC8 に異常を認めなかった先天性高インスリン血症の8症例に対し、下記の遺伝子を含む遺伝子パネル検査をサーモフィッシュャー社の Ion PGM システムを用いて行い、低頻度モザイクの検出を試みた。パネル検査に含まれる既知の先天性高イ

C. 研究結果

- 1) KATP チャネル遺伝子（ABCC8, KCNJ11）異常の同定された102名のうち72名について回答を得た。ABCC8 遺伝子異常をもつ61名では、観察期間中央値5年（0-27年）のうち、低血糖が持続しているもの23名、正常血糖のもの33名、高血糖・耐糖能異常を示すもの5名、同様にKCNJ11 遺伝子異常をもつ12名では、観察期間中央値7年（1-24年）のうち、低血糖が持続しているもの4名、正常血糖のもの6名、高血糖・耐糖能異常を示すもの2名であった。興味深いことに高血糖・耐糖能異常を示すものうち4名は膵切除を受けていなかった。遺伝子

型の内訳は、KCNJ11(c. 405_405insG/WT)、ABCC8 (c. 1773delC/c. 4259G>A, c. 2506C>T/c. 4412-13G>A, c. 1773delC/WT)であった。

一方、低血糖が持続しているものとして、ABCC8で最長10年、KCNJ11で9年間持続しているものが存在した。

- 2) 遺伝子パネル検査の結果、2名の患者において低頻度モザイクの原因遺伝子バリエーション (EHMT1, p.Arg287Gln 2.44%; KDM6A, p.Val195Ala, 3.11%)を認めたとしたが、明らかな病原性バリエーションと考えられず、全体として陰性の結果であった。

D. 考察

本症で成人期に至っても低血糖が持続しているものがどの程度いるかについてはデータがないが、本研究により少なくとも10年前後症状が続いているものが存在することが明らかになった。今回は遺伝子型が明らかなものに絞ったため、最長10年間の持続が確認されたのみであったが、成人期に移行してケアが必要かどうかの重要な基礎データとなるため、今後の継続的検討が望まれる。

一方、本症で耐糖能異常や糖尿病をきたす機序として従来より膵切除（特に膵垂全摘）が最も重要な因子であると考えられてきた。しかしながら、膵切除を行わないものの中にも長期経過で耐糖能異常や糖尿病をきたすものがあることが明らかになった。KATPチャネル遺伝子の片アリルナンセンス変異または両アリル変異のもので、治療法は食事療法のみ、またはオクトレオチドであった。興味深いことにうち2名は同一の変異をもち、遺伝子変異特異性がある可能性が考えられた。

E. 結論

先天性高インスリン血症の長期血糖予後を遺伝子変異別に検討した。血糖予後には遺伝子変異特異性がある可能性が考えられた。

先天性高インスリン血症のうち、持続性のものについては遺伝子異常によると考えられているが、精力的なエクソームパネル検査で新規遺伝子が同定されない状況が続いている。低血糖性遺伝子変異はモザイクの状態でも低血糖を起こしうると考えられ、末梢血での深度の深いシーケンスにより膵臓でのモザイクの手がかりが得られるかもしれないと考えたが、今回の検討で陽性の結果は得られなかった。

F. 研究発表

- (1) 2021.04.17 青木 政子、青木 亮二、香山一憲、長野 伸彦、上原 秀一郎、浦上 達彦、森岡 一朗、依藤 亨 Beckwith-Wiedemann症候群に伴うホルモン産生を認めたadrenal cytomegalyの一例 第124回日本小児科学会（口演[2-0-239]、京都—webハイブリッド）
- (2) 2021.04.22 依藤 亨 グルコキナーゼ活性化？不活性化？ヒト、マウスモデルからの糖尿病治療への教訓 第94回日本内分泌学会（シンポジウムSY4-2、シンポジスト、web開催）
- (3) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 別冊日本臨床 膵臓症候群 pp83-86 日本臨床社 2021

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

表1：先天性高インスリン血症遺伝子バリエーション別長期予後

先天性高インスリン血症の長期予後調査

(1) ABCC8 遺伝子

Sex	c.DNA	protein	年齢(才)	最終観察時点での血糖予後
M	c.68delA		9	正常
F	c.62insG	p.Val21Valfs88*	6	正常
M	c.716delC	p.Thr239MeThrfs*19	4	低血糖
F	c.716delC	p.Thr239MeThrfs*19	2	正常
M	c.742C>T	p.Arg248*	2	低血糖
F	c.1134T>A	p.Ala380*	1	正常
M	c.1773delC	p.Phe591Phefs604*	27	糖尿病
F	c.1773delC /c.4259G>A	p.Phe591Phefs604*/p.Arg1420His	22	糖尿病
M	c.2506C>T	p.Arg836*	14	正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*	12	正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*		正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*	0	正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*	9	低血糖
F	c.2506C>T/ c.4412- 13G>A	p.Arg836*		耐糖能異常
N	c.2506C>T P/c.4575_45 87del13	p.Arg836*/p.Met1524Metfs1539*	11	低血糖
F	c.2800C>T	p.Arg934*	8	正常
N	c.2992C>T	p.Arg998*	8	正常
N	c.2992C>T	p.Arg998*	6	耐糖能異常
M	c.2992C>T	p.Arg998*		正常
F	c.2992C>T	p.Arg998*	5	正常
M	c.2992C>T	p.Arg998*		正常
M	c.2992C>T	p.Arg998*	1	低血糖
M	c.2992C>T	p.Arg998*		
F	c.2992C>T	p.Arg998*		
M	c.2992C>T	p.Arg998*	1	正常
M	c.2992C>T/ c.3124_312 6delACCins CAGCCAG	p.Arg998*	10	低血糖

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

	GAACTG			
M	c.2992C>T/ c.1773delC	p.Arg998*/p.Phe591Phefs60 4*	11	低血糖
M	c.3618_362 1dupCGTA	p.Glu1208Argfs*12	0	低血糖
M	c.3929insG	p.Ala1310Alafs1405*	15	正常
M	exon 8-10欠 失		5	正常
M	c.4612C>T	p.Arg1538*	10	低血糖
M	c.3621_362 2insCGTA		8	正常
M	c.837_852d elGCTGAG CGATCCA GGG	p.Leu280Argfs*11	3	低血糖
F	c.382G>A/c. 3748C>T	p.E128K/p.R1250*	13	糖尿病
F	c.1712_173 8delTCTCG CCCT CCGTGGC CTTTGCC TCCC	p.Phe571_Ser579del	0	低血糖
M	IVS36-1 G>A	splice	6	正常
	c.3557+1G> A	splice	4	正常
F	IVS38+1G> C	splice	7	正常
M	c.4120- 19C>T		5	正常
N	c.4198+1G> T		3	低血糖
F	c.4611G+2T >G			
M	c.1412C>T/ c.2921- 19G>A	p.Ala471Val/?	2	正常
N	c.3650+2T>		1	低血糖

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

	A			
N	IVS10+1G> C		9	糖尿病
F	c.4120- 19C>T		9	正常
M	c.4120- 19C>T		3	低血糖
F	c.4412- 13G>A		5	正常
M	c.1A>C	p.Met1Leu	6	正常
M	c.62T>A	p.Val21Asp		
M	c.73G>A	p.Gly25Ser		
	c.167C>G	p.Ser56Cys	3	正常
M	c.307C>T	p.His103Tyr	2	正常
M	c.331G>A	p.Gly111Arg/p.Gly111Arg	21	糖尿病
F	c.382G>A	p.Glu128Lys	7	正常
M	c.382G>C	p.Glu128Gln	7	低血糖
M	c.587T>A/c. 946G>A	p.Ile196Asn/p.Gly316Arg		
N	c.410T>A/c. 946G>A	p.Ile137Asn/p.Gly316Arg	3	正常
F	c.893G>A	p.Arg298His	7	正常
M	c.1109G>C	p.Arg370Thr	2	不明
N	c.1126T>C/ c.1126T>C	p.Ser376Pro/p.Ser376Pro		
M	c.1768C>G	p.Leu590ValLeu	15	低血糖
F	c.2434G>A	p.Asp812Asn	5	正常
F	c.2105G>A/ c.2500C>T	p.Arg702His / p.Arg834Cys	0	低血糖
M	c.2665A>G	p.Lys889Glu	3	正常
F	c.3112G>A	p.Asp1038Asn		
F	c.3745G>T	p.Val1249Phe	13	糖尿病
M	c.4055G>A	p.Arg1352His		
M	c.4078G>A	p.Val1360Met	8	低血糖
N	c.4081G>A	p.Val1361Met	7	正常
N	c.4135G>A	p.Gly1379Ser		
	c.4307G>A	p.Arg1436Gln	10	低血糖
N	c.4411G>A	p.Asp1472Asn	1	低血糖
F	c.4411G>A	p.Asp1472Asn	3	正常

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

N	c.4432G>A	p.Gly1478Glu	7	低血糖
F	c.4453G>A	p.Gly1485ArgGly		
M	c.4457G>A	p.Arg1486Lys	5	正常
F	c.4457G>A	p.Arg1486Lys	7	低血糖
N	c.4478G>A	p.Arg1493Gln	3	低血糖
F	c.4515C>G	p.Asp1505Glu		
M	c.4516G>A	p.Glu1506Lys	15	正常
F	c.4519G>A	p.Glu1507Lys	1	低血糖
M	c.4519G>A	p.Glu1507Lys		
N	c.4532T>C	p.Ile1511Thr	10	低血糖
M	c.4532T>C	p.Ile1511Thr	10	正常

(2) KCNJ11遺伝子

Sex	c.DNA	protein	年齢 (才)	最終観察時点 での血糖予後
M	c.923A>G	p.Gly308Glu	0	低血糖
M	c.129C>A/c.376G>T	p.Asn43Lys/p.Glu126*	9	低血糖
M	c.902G>A	p.Arg301His	1	正常
M	c.637G>A	p.Ala213Thr	12	耐糖能異常
F	c.1A>G	p. Met1Val	1	正常
M	c.617G>T	p.Arg206Leu	24	正常
M	c.161G>A	p.Arg54His	5	低血糖
M	c.270G>A	p.Trp90*	3	正常
M	c.203G>A	p.Trp68*	2	低血糖
F	c.918-920delTCT		10	正常
F	c.782T>C	p.Ile261Thr	3	低血糖
F	c.901C>T	p.Arg301Cys	10	正常
F	c.405_405insG		11	耐糖能異常
F	c.1173A>G	p.*391Trp	3	正常
F	c.457A>T	p.Asp153Tyr		

(3) GLUD1遺伝子

Sex			年齢 (才)	最終観察 時点での 血糖予後
M	c.1491A>G	p.Ile497Met	3	低血糖
M	c.797A>G	p.Tyr266Cys		正常
F		p.Arg221Cys	16	正常

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

F	c.1493C>T	p.Ser498Leu	20	正常
F	c.1336G>A	p.Gly446Ser	21	正常
F	c.1496G>T	p.Gly499Val		
M	c.797A>G	p.Tyr266Cys	4	正常
M	c.1496G>A	p.Gly499Asp	30	糖尿病
M	c.964C>A	p.Arg322Ser		
F	c.943C>T	p.His315Tyr	7	低血糖
F	c.1493C>T	p.Ser498Leu	0	低血糖
M	c.820C>T	p.Arg274Cys	4	正常
F	c.820C>T	p.Arg274Cys	2	正常
M	c.1519C>T	p.His507Tyr	3	低血糖
M	c.1496G>A	p.Gly499Asp	2	低血糖
M	c.956A>G	p.Tyr319Cys	9	低血糖
F	c.820C>T	p.Arg274Cys	9	正常