

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  
研究分担者 氏名 小川 渉 役職 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。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。

本研究班では前年度までに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で承認を得た「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する。

#### C. 研究結果

前年に発表したインスリン抵抗症の疾患分類・診断基準をもとに、難病認定のための個票及びチェックリストを作成した。これらを日本糖尿病学会理事會に付議し、内容について学会承認を受けた。

電子レジストリ作成・運用法について検討し、原因となる遺伝子の変異、身体所見、各種検査所見、治療内容などの収集情報や情報の取り扱いなどについて研究計画書を確定し、倫理委員会の承認を受けた後、研究計画書に従って電子レジストリを構築した。

また、電子レジストリのホームページを作成するとともに、糖尿病学会の教育認定施設代表者宛にレジストリについて周知し当該症例の登録を依頼するための文書を郵送した。その結果、レジストリ全体では21施設から、遺伝的インスリン抵抗症については4施設から登録希望があり、当該施設を共同研究施設とすべく改訂した研究計画書を倫理委員会に提出した。

遺伝的インスリン抵抗症の診断基準改定に資する情報について検討した結果、現在の診断基準に記されている空腹時血清インスリン値のカットオフ値30  $\mu$ U/ml以上と比較して、Cペプチド/インスリン比が診断特異度、感受性共に優れていることを明らかとした。

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、過去に報告のないインスリン受容体遺伝子異常を含め、3例のA型インスリン抵抗症を新たに診断した。

#### D. 考察

遺伝的インスリン抵抗症の疾患レジストリは、過去に報告がなく、世界的にも初めてのものと考えられる。本レジストリの登録症例が増加し、その有用性が明らかとなれば、国際的な展開も視野に入れることが重要と考えられる。

本レジストリは、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（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。ことも重要な特徴といえる。関連学会と連携することにより、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。

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、脂肪萎縮性糖尿病の4疾患を対象としており、本研究班のインスリン

