

Title	Hyperinsulinemia and Insulin Receptor Gene Mutation in Nonobese Healthy Subjects in Japan
Author(s)	藤田, 真吾
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69402
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 藤田 真吾

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査	大阪大学教授 下村 三郎 氏
	副査	大阪大学教授 磯 博康 氏
	副査	大阪大学教授 奥 木 宏 氏

論文審査の結果の要旨

高インスリン血症の多くは肥満症例で見られるが、非肥満症例の中にも高インスリン血症を呈する者は少なからずいるはずであり、その中には遺伝子異常が原因で生じている症例も潜在的に存在すると考えられるが、その頻度は明らかではない。

本論文では、非肥満健常者のうち空腹時高インスリン血症をきたす者の頻度、その中でインスリン受容体遺伝子変異を有する者の頻度を検討している。その結果、非肥満者にも0.4%(33/8630)の頻度で高インスリン血症が存在すること、非肥満の空腹時高インスリン血症者の67%(6/9)に耐糖能障害を、44%(4/9)に反応性低血糖を認めたこと、遺伝子解析を行った者のうち18.2%(2/11)にインスリン受容体遺伝子変異を認めたことを明らかにしている。

非肥満健常人を対象とし、高インスリン血症を呈した者の耐糖能評価やインスリン受容体遺伝子解析を行った研究はこれまでに報告されておらず、その意義は大きいと考えられる。

また今回の結果からは、非肥満者の空腹時高インスリン血症を認めた場合に食後高血糖が遷延した耐糖能障害や反応性低血糖を早期に発見できる可能性があること、また遺伝子変異が高インスリン血症の原因である場合、本人だけでなく血縁者に対しても早期に介入することが可能となることを示しており、社会的にも意義があると考えられ、学位に値するものと認める。

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	藤田 真吾
論文題名 Title	Hyperinsulinemia and Insulin Receptor Gene Mutation in Nonobese Healthy Subjects in Japan (日本人非肥満健康常人における高インスリン血症ならびにインスリン受容体遺伝子変異の頻度についての検討)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>高インスリン血症は、肥満に伴うインスリン抵抗性が原因で生じることが多いが、インスリン受容体遺伝子異常が原因で生じることもある。2015年に我々は、反応性低血糖と空腹時高インスリン血症を呈した2症例の遺伝子解析を行い、インスリン受容体遺伝子変異を認めたことを報告した。これらの症例は、高インスリン血症を認めるものの、これまでのインスリン受容体遺伝子異常に特徴的な臨床所見（黒色表皮腫や多毛）は認めなかった。そのため、従来の診断基準からはインスリン受容体遺伝子異常が原因の疾患（Donohue症候群やRabson-Mendenhall症候群、インスリン受容体異常症A型）とは診断されないものであり、インスリン受容体遺伝子異常の新しいフェノタイプであることを提唱した。このような、高インスリン血症と反応性低血糖のみを表現型とするインスリン受容体遺伝子異常については、受診される機会も少ないことから、その頻度は不明である。今回、日本人非肥満健康常人において①空腹時高インスリン血症をきたす者、ならびに②そのうちインスリン受容体遺伝子変異を有する者、の頻度とその臨床的特徴を明らかにすることを目的に検討を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>2010年1月から2015年12月に住友病院の健康診断を2回以上受診した11046名を対象とした。その中から非肥満(BMI 25未満)かつ空腹時高インスリン血症(空腹時インスリン値$15 \mu\text{U/ml}$以上を2回以上認める)を呈する者を抽出し、糖負荷試験ならびにインスリン受容体遺伝子の解析を行った。非肥満者は8630名で、その中で2回以上高インスリン血症を呈した者は46名、さらに血糖値126mg/dl未満でかつ糖尿病治療者を除外した結果が33名であり、このことから非肥満で糖尿病が明らかでない高インスリン血症の頻度は0.4%(33/8630)であった。この中で研究同意が得られた方のうち、再検査でも高インスリン血症を認め、かつインスリン抗体ならびにインスリン受容体抗体が陰性であった11名に糖負荷試験・インスリン受容体遺伝子解析を行った。</p> <p>11名の患者背景は、年齢40歳～75歳、男性7名・女性4名で、HbA1cは全例6.5%以下、BMIは全例25以下、HOMA-IRは全例3.4以上とインスリン抵抗性を認めた。糖負荷試験は同意が得られた9名に施行し、1例を除き負荷後最大インスリン値が$100 \mu\text{U/ml}$以上と負荷後のインスリン過剰分泌を認め、また血糖値の推移により5名が境界型、1名が糖尿病型と、耐糖能障害を高率に認めた。さらに、その中の4名は負荷後の最低血糖値が70mg/dl以下と反応性低血糖も認められた。インスリン受容体遺伝子解析は11名全員に施行し、解析の結果、12個の既報のSNPsと2つの新規変異を認めた。新規変異については、症例4のExon10ならびに症例5のExon14に、途中終止コドンに伴う遺伝子変異をヘテロで認め、高インスリン血症との関連が示唆された。また今回見つかったSNPsは全て既報のSNPsであり、その頻度を1000 Genomes Projectにおける日本人一般集団104人のデータと比較したが、有意差は認めず、高インスリン血症との関連は低いと考えられた。今回の高インスリン血症者の中で、高インスリン血症との関連が示唆されるインスリン受容体遺伝子変異の頻度は、18.2%(2/11)であった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>非肥満者にも0.4%(33/8630)の頻度で高インスリン血症が存在し、インスリン値をスクリーニングで測定する意義がある。非肥満の高インスリン血症者の67%(6/9)に耐糖能障害を、44%(4/9)に反応性低血糖を認め、これらに対する介入も重要と考える。遺伝子解析を行った者のうち18.2%(2/11)にインスリン受容体遺伝子変異を認めたことから、我々が提唱した新たなフェノタイプのインスリン受容体遺伝子異常が、非肥満者においては、0.07%程度(0.4×0.18)存在すると考えられた。</p>	