

## 多核白血球におけるTG蓄積のスクリーニング法

検体：原発性TGCV症例 3例

健常人とヘテロ保因者 合計 52例

方法：シスメックス社製 XE-5000 血球計数装置を用いて解析

結果：パラメーター BASO-WX, BASO-WYは、原発性TGCV症例で明らかな高値を示した。検査所要時間は、2分程度。

### 患者検体の項目比較



	Neut-X	BASO-WX	BASO-WY	IPF
KI (大阪)	136.2	103.6	129.5	5.0%
F(大阪)	138.9	307.5	122.3	1.5%
No. 49	141.8	316.5	138.1	1.7%
対象： 平均 (健診)	133.5 (2.6)	80.9 (5.6)	72.2 (9.6)	1.3% (0.6)

対象の( )内は、1SDの値；黄色セルは平均±2SD以上のデータ

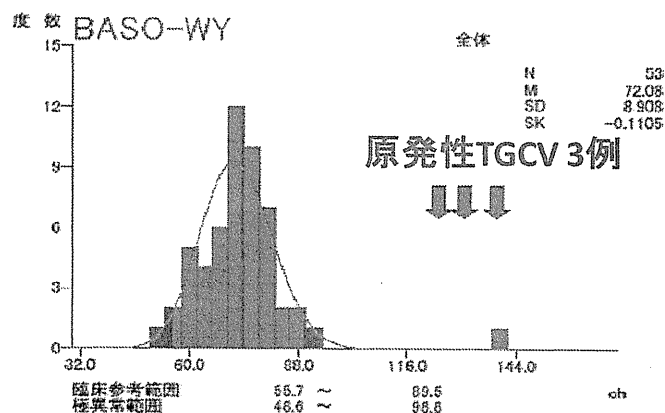
### 健診検体分布(BASO-WY)



G. R. R法 臨床参考範囲

切断係数： 2.00 補正係数： 1.14

2011年09月07日 IRC-TOA



## 中性脂肪蓄積心筋血管症の疾患概念およびその診断基準 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV)

H23. 12. 7 改訂

### 【基本病態】

2008年、我が国の心臓移植待機症例から見出された新規疾患単位であり、心筋、冠状動脈に中性脂肪が蓄積することによって、重度の心不全、不整脈、虚血性心疾患などを呈する難病である。心臓外症状として骨格筋ミオパチーを来す症例もある。

### 【原因とその解明状況】

#### 1、原発性 TGCV

現時点で唯一明らかな原因は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase (ATGL) の遺伝的欠損であり、ホモ接合体は、TGCV を発症する。ヘテロ接合体の表現型は不明である（研究班で検討中）。

#### 2、続発性 TGCV

生活習慣改善、内服薬、インスリン治療など既存の治療法に抵抗性で心臓死した腎症を持つ非肥満、2型糖尿病の剖検心の解析から見出された病態。原発性と同様、心筋及び冠動脈に中性脂肪が蓄積しているが、原発性とは異なり、ATGL は欠損していない。現在のところ遺伝的原因は不明である。

#### 3、その他

上記、以外にも類縁疾患と思われる病態があり、班で研究を継続している。

### 【診断基準（案）】

前述したように、TGCV は、2008 年に見出された新規疾患単位であり、その研究の歴史は浅い。この診断基準（案）は、広く情報を開示し、さらに情報を収集、本症の実態を把握、この難病の克服をできるだけ早期に実現するために公表するものである。

- 1、 診断は、病歴、理学的所見に加え、心筋と冠状動脈を含む血管壁における中性脂肪の蓄積を証明することによってなされる。
- 2、 中性脂肪の蓄積は、心筋生検標本、心移植術摘出心ないし剖検心の病理組織学的解析、生化学的解析、種々の画像診断によってなされる。
- 3、 原発性 TGCV の場合は、ATGL 遺伝子検査により、確定診断できる。

(注) 現時点では、組織中における中性脂肪の蓄積を日常診療で診断することが容易でないため、研究班にて簡易診断法の開発、バイオマーカーの探索に努めている。

## 原発性中性脂肪蓄積心筋血管症

### Adipose triglyceride lipase (ATGL) 欠損症

ATGL は、504 アミノ酸からなる分子量 56 キロダルトンの蛋白で、ヒトにおいては、心筋、骨格筋、脂肪細胞などに発現する。細胞内中性脂肪分解の必須酵素の一つであると考えられている。ATGL 欠損症は、これまで国内外で 27 例の情報を得た。以下にその特徴を記す。国内の 7 症例は、5 家系、4 変異。1 例は、30 年前の症例のためホルマリン固定標本からの遺伝子解析は不可能であった。

#### 1、 臨床症状

生来健康で、20 代以降、中年までに心症状あるいは骨格筋ミオパチーで発症する。心症状としては、動悸、息切れ、呼吸困難、失神など生じ、不整脈、心不全などによる症状がみられる。寒冷に弱く、四肢がこわばりやすいなどの症状を来す場合がある。ミオパチー合併例では、四肢、体幹の筋力低下および萎縮を来す。これまでの症例の情報及び文献的検索から、ATGL 欠損症では、心症状とミオパチーは、症例により重症度に違いはあるものの、必発であると考えられる。

#### 2、 検査所見

##### (1) 末梢血：

塗抹標本にて、多核白血球、単球に空胞変性 (Jordans' anomaly) を認める。この空胞は、オイルレッド O 染色などの脂肪染色で陽性となる。Jordans' 奇形のスクリーニング法として、シスメックス社製 XE-5000 血球計数装置による BASO-WX、BASO-WY の測定が有用と考えられる。

##### (2) 生化学的検査

心不全に伴い、BNP 値の上昇。また、ミオパチー合併例でも CPK (MM 型) 値は、正常範囲から高値とさまざまな値を示す。

組織内中性脂肪蓄積にも関わらず、血清トリグリセリド値は高値を示さないのが特徴である。

##### (3) 心電図：

非特異的 ST、T 変化、左室肥大所見などを認める。

上室性、心室性期外収縮はじめ多彩な不整脈を伴い、心室頻拍、心室細動など重症不整脈から心肺停止や突然死に至る症例がある。

##### (4) 心臓超音波：

これまでの情報では、男性は拡張型心筋症様、女性は、肥大型心筋症様を呈している。いずれも進行例の情報であり、病初期や小児期の表現型は、不明である。

##### (5) 心臓 CT、MRI

CT では、心筋にびまん性、貫壁性の低吸収領域を認める。

冠状動脈には、脂質プラークを認める。MRI の所見は今後の検討課題である。

(6) 冠動脈造影

造影所見において、狭窄を呈さない症例もあり

脂質プラークの証明には、血管内超音波 (IVUS) などが、有用である。

(7) 組織学的所見

心筋生検組織、心移植術摘出心ないし剖検心において以下の所見を認める。

肉眼的所見：

進行例では、両心腔の拡張と壁の菲薄化。心筋内は、黄白色調を呈する。

冠状動脈は、求心性の狭窄を伴うことがある(初期は内膜肥厚のみ)。

光顕所見：

肥大した心筋の細胞質内には空胞変性を伴い、典型例では多数の泡沫状の小空胞を生じ、脂肪染色陽性である。進行例では、心筋が変性脱落、間質性ないし置換性の線維化を生じる。

冠状動脈は、内膜、中膜から外膜にいたる血管壁全層に脂質蓄積を示す泡沫化した細胞を認める。

電顕所見：脂肪滴を心筋細胞内に認める。

質量顕微鏡：

ホルマリン固定標本、凍結標本を用いて、TG の同定を行うことが、可能であり、診断的価値が高い。

注 1) 組織内脂肪の検出には、オイルレッドO染色などの脂肪染色が有用であるが、凍結切片の利用やオスミウム処理で脂質の溶出を防止するなど特別な検体処理が必要である。また、現時点では、組織標本中の中性脂肪(トリグリセリド)蓄積の定量は、組織から脂質抽出をしたのち、生化学的手法を用いて行っている。

注 2) ARVC などその他の心筋細胞内外に脂質蓄積を来す疾患との鑑別が困難な場合は、抗 ATGL 抗体を用いた免疫染色が有用である。

(8) 骨格筋 CT、MRI

筋力低下が明らかでなくとも、画像上、骨格筋の変性像を認めることがあり、診断に有用である。

(9) 筋生検

タイプ I 型線維を中心に脂質蓄積が認められる。

縁取り空胞が認められる症例も存在する (参考所見)

### 3、 鑑別診断

高血圧性心疾患、肥大型心筋症、拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症、不整脈源性右室心筋症との鑑別が重要である。

さらに、以下の特定心筋症（二次性心筋疾患）、特に蓄積性代謝疾患との鑑別が必要である。

- ① アルコール性心疾患、産褥性心筋症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患、⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患（Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病など）、⑦アミロイドーシス、サルコイドーシスなど。

### 4、 臨床経過および予後

一般に予後不良であり、発症から数年から10数年で心不全、ミオパチーの悪化によるQOLの低下、死に至る症例が多い。現在までに把握している我が国の7症例中、4例はすでに死亡（3例は20才代、1例は50才代、1例は60才代）、2例は、心臓移植を受けている。

尚、研究班では中鎖脂肪酸（Medium chain triglyceride, MCT）による食事療法を開発し、自主臨床研究を2例に実施するとともに、モデル動物にてその効果を検証した。

簡易診断法の開発も行い、実用化に向けて準備中である。

## 続発性中性脂肪蓄積心筋血管症 (Secondary TGCV)

既存の治療法（内服、ライフスタイル改善など）を受けながらコントロール不良で、心臓死した腎症を持つ非肥満、2型糖尿病の剖検心の解析から見出された病態。2型糖尿病の発症から3—数十年で、重症の心筋障害、冠動脈硬化症を来す。心筋は、肥大（心筋梗塞を伴う症例では心筋壊死、線維化が認められる）、冠動脈は多枝にわたり、起始部から末梢にかけてびまん性、求心性の狭窄病変を認める。

本症における遺伝的原因は、現在のところ不明である。

### 1、臨床症状

2型糖尿病の発症後、数年から10数年で、心症状を呈すると考えられる。動悸、息切れ、呼吸困難、労作時または安静時胸痛ないし胸部絞扼感、失神など生じ、虚血性心疾患、不整脈、心不全などによる症状がみられる。

### 2、検査所見

#### (1) 末梢血：

原発性 TGCV とは異なり、明らかな多核白血球、単球に空胞変性 (Jordans' anomaly) は、認めない。研究班で詳細に検討中である。

#### (2) 生化学的検査

血糖、ヘモグロビン A1c 高値。血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸）の増加、HDL-コレステロールの低値を見る場合が多い。心不全に伴い、BNP 値の上昇。急性冠症候群例では、心筋逸脱酵素 (CPK, LDH, GOT, CPK-MB、トロポニン T) を伴う。

#### (3) 心電図：

非特異的 ST、T 変化、左室肥大所見などを認める。

上室性、心室性期外収縮はじめ多彩な不整脈を伴い、心室頻拍、心室細動など重症不整脈から心肺停止や突然死に至る症例がある。

#### (4) 心臓超音波：

肥大心、左室壁運動異常などが認められる。

#### (5) 心臓 CT、MRI

CT では、心筋内の低吸収領域を認める。虚血部では、心内膜側に低吸収領域を見る。冠状動脈は、びまん性の狭窄性病変を認める。偏心性の病変を伴う場合には、脂質プラークを認める。

MRI の所見は今後の検討課題である。

#### (6) 冠動脈造影

造影所見において、多枝にわたり、起始部から末梢にかけて、びまん性求心性の狭窄を呈する。一部、偏心性の病変を伴う場合が多い。

脂質プラークの証明には、血管内超音波（IVUS）などが、有用である。

#### （7）組織学的所見

心筋生検組織、心移植術摘出心ないし剖検心において以下の所見を認める。

##### 肉眼的所見：

特異的な肉眼所見はなく、合併症による修飾を受ける。求心性肥大は高血圧合併例で目立ち、一方、心機能低下例や透析導入症例では心拡大を示す。また冠動脈硬化の進行した例では、癒痕ないし梗塞像を伴う。冠動脈においては起始部から末梢にかけて、白色調を呈するびまん性求心性肥厚を呈する。

##### 光顕所見：

多くの症例で心筋細胞の肥大と血管周囲性ないし間質性の線維化を示す。あるいは虚血性癒痕の形成を伴う場合もある。心筋内の中性脂質の沈着がパラフィン包埋切片の HE 染色標本で気付かれる事は稀であり、オイルレッド染色、ニールブルー染色等の脂肪染色が有用である。細小動脈では内皮細胞下に PAS 陽性物質沈着を伴う硬化像を伴うことが多い。

免疫組織染色： ATGL の免疫原性の消失は見られない。

電顕所見： 心筋内の脂肪滴の沈着を検出するのに有用である。

また、心筋細胞におけるミトコンドリアの多形化や数の増加、T 管の拡大、筋小胞体の拡張、無構造基質の沈着や毛細血管における基底膜の肥厚などが認められる。

##### 質量顕微鏡：

ホルマリン固定標本、凍結標本を用いて、TG の同定を行うことが可能である。

注）組織内脂肪の検出には、オイルレッドO染色などの脂肪染色が有用であるが、凍結切片の利用やオスミウム処理で脂質の溶出を防止するなど特別な検体処理が必要である。

## 5、鑑別診断

原発性 TGCV、高血圧性心疾患、肥大型心筋症、拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症、不整脈源性右室心筋症との鑑別が重要である。

さらに、以下の特定心筋症（二次性心筋疾患）、特に蓄積性代謝疾患との鑑別が必要である。

- ① 原発性 TGCV、②アルコール性心疾患、③産褥性心筋症、④心筋炎
- ⑤ 神経・筋疾患に伴う心筋疾患、⑥膠原病に伴う心筋疾患、⑦栄養性心疾患、⑧代謝性疾患に伴う心筋疾患（Fabry 病、ヘモクロマトーシス、

Pompe 病など)、⑨アミロイドーシス、サルコイドーシスなど。

#### 6、 臨床経過および予後

一般に予後不良であり、発症から数年から 10 数年で心不全、虚血性心疾患、脳卒中などで死に至る。既存の治療法に抵抗性で、新たな観点からの治療の開発が強く望まれる。研究班では中鎖脂肪酸 (Medium chain triglyceride, MCT) による食事療法を開発し、臨床研究の準備をしている。



# 原発性TGCV (ATGL欠損症)の診断

臨床像: 年齢、性、罹患臓器、症状

検査所見: 末梢血のJordans' 奇形

心臓CT: びまん性、貫壁性の低CT値

ARVC: 心外膜側から、虚血性: 心内膜側から

心筋生検:

心筋細胞質内の多数の泡沫状の空胞

オイルレッドOなど脂肪染色陽性

可能ならば、質量顕微鏡などでTGの同定

DCM, ARVC, HCMなどとの鑑別: 抗ATGL抗体が有用

上記疾患では、間質細胞、泡沫心筋で陽性になる。

ATGL遺伝子解析→確定診断

参考所見:

間接熱量測定計: 呼吸商

BMIPPシンチ: Washout Rate の低下

# 糖尿病関連TGCVの診断フローチャート

1. 腎症を持つ非肥満の2型糖尿病(日本糖尿病学会の基準による)  
1) 持続性タンパク尿、 2) BMIは、26以下
2. 既存の治療法(ライフスタイル改善、内服治療等)にも関わらず、  
コントロール不可群(HbA1c 8.0%以上)。  
(日本糖尿病学会の基準による)
3. 心臓CTにおいて、心筋内の低CT値或いは、心筋生検により、  
心筋細胞が、オイルレッドO染色などで陽性に染色される。
4. 心臓CT或いは冠動脈造影によって、多枝に、びまん性、求心性  
狭窄を認める(偏心性病変の存在の有無は考慮しない)。
5. 質量顕微鏡によって中性脂肪蓄積を証明しえれば、診断価値は高い。

1-5は、必須項目とする。

厚生労働省 科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) 研究班  
第5回 班会議プログラム

平成23年5月21日(土)  
大阪大学バイオ関連多目的研究施設

受付開始(12:00)、事務連絡  
黙祷 東日本大震災で亡くなられた方に対して

司会進行 平野 賢一

一般演題1(12:30-14:15)

- 1、中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV) オーバービュー  
平野賢一  
大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学
- 2、中性脂肪蓄積心筋血管症の家族内発症の2例  
小出優史 河野浩章 安倍邦子 前村浩二  
長崎大学病院 循環器内科 病理部
- 3、原発性TGCV 疾患モデルマウスにおける腎臓の表現形の予備解析について  
長澤康行  
大阪大学 腎臓内科学
- 4、質量顕微鏡によるTGCVの解析  
財満信宏、瀬藤光利  
近畿大学 農学部 脂質生化学、浜松医科大学 分子解剖学
- 5、TGCVのラマン散乱顕微鏡観察と多変量解析  
新岡宏彦、橋本 守  
大阪大学基礎工学部
- 6、剖検組織における脂質沈着とATGL発現異常の検索  
松本裕文、仲西貴也、千葉俊明、加藤誠也  
琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座
- 7、TGCV移植例冠動脈のIVUSによる評価について  
中谷大作  
大阪大学医学部附属病院 ハートセンター

糖尿病関連TGCVの診断基準(案)についての検討(14:15-14:30)

休憩(14:30-14:45)

一般演題2(14:45~)

- 8、TG蓄積型動脈硬化巣における平滑筋細胞のphenotypeについて  
池田善彦  
国立循環器病研究センター 臨床病理科
- 9、ATGL発現低下が大動脈血管内皮細胞におけるICAM-1発現におよぼす影響について  
小林邦久  
福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科

- 10、プロテオミクス、トランスクリプトミクスを用いた中性脂肪心筋血管症の  
バイオマーカー探索  
朝長 毅  
国立医薬基盤研究所 プロテオームリサーチプロジェクト
- 11、ATGL 欠損患者由来 iPS 細胞を用いた SMC 分化能の評価  
千葉俊明、加藤誠也  
琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座
- 12、ATGL ノックアウトマウスに対する MCT の効果  
鈴木 朗、山口知是、裏出良博、平野賢一  
大阪大学バイオ関連多目的研究施設 平野研究室  
大阪バイオサイエンス研究所 裏出研究室
- 13、マウスウイルス性心筋炎モデルに対する MCT の効果についての検討  
中村 浩士  
山口大学医学部地域医療推進学講座
- 14、極長鎖脂肪酸伸長の分子メカニズム  
木原章雄  
北海道大学大学院薬学研究院
- 15、Jordan's anomaly の血球計測器による検出と中鎖脂肪酸食下での  
患者血中脂肪酸分画測定  
千葉仁志  
北海道大学大学院保健学科研究院 病態解析学講座

下北半島脇野沢検診について（15分程度）

医師主導型治験のプロトコール作成について（20分程度）

写真撮影（17:00~）

#### 注意事項

- 1、各演題の発表時間は、5分~7分以内でお願いいたします。  
ディスカッション3分。
- 2、簡単ですが昼食として、受付時にお弁当を配布させていただきます。
- 3、終了後に、参加者全員で写真撮影を予定しております。
- 4、道案内の矢印とスタッフを配置致しますが、スタッフの人数が限られています  
こと、ご理解をお願い申し上げます。
- 5、当日の緊急連絡は、以下の平野の携帯にお願い致します。  
090-8656-5518

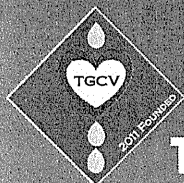
## 目 次

1. 平成 22～23 年度 研究班員名簿
2. 総合研究報告書
3. 資料
  - (1) 質量顕微鏡を用いた TGCV 症例の冠動脈における  
中性脂肪とコレステロールの空間分布
  - (2) 多核白血球における TG 蓄積のスクリーニング法
  - (3) 中性脂肪蓄積心筋血管症の疾患概念および、その診断基準
  - (4) 原発性 TGCV の診断フローチャート  
続発性 TGCV の診断フローチャート
  - (5) 第 1 回 TGCV 国際シンポジウム プログラム
  - (6) これまでの原発性 TGCV(ATGL 欠損症)の報告例一覧表
  - (7) 小児循環器学会で配布したパンフレット
  - (8) Hirano K, et al. Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy.  
N Eng J Med. 359: 2396-2398, 2008
  - (9) Hirano K. A novel clinical entity : Triglyceride deposit  
cardiomyovasculopathy. — Implications and perspectives from  
“Obesity of the heart”. J. Atheroscler Thromb. 16: 702-705, 2009
4. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....

わが国で見出された新規疾患単位

# 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV)

の一日も早い克服を目指して—



THE FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM on

## Triglyceride Deposit Cardiomyovascuopathy

## Neutral Lipid Storage Disease

<http://www.cnt-osaka.com/tgcv/sympo2011/sympo2011.html>

会期: 2011年11月26日(土)

会場: 京都大学百周年時計台記念館

共催: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班  
中性脂肪蓄積心筋血管症研究会



連絡先

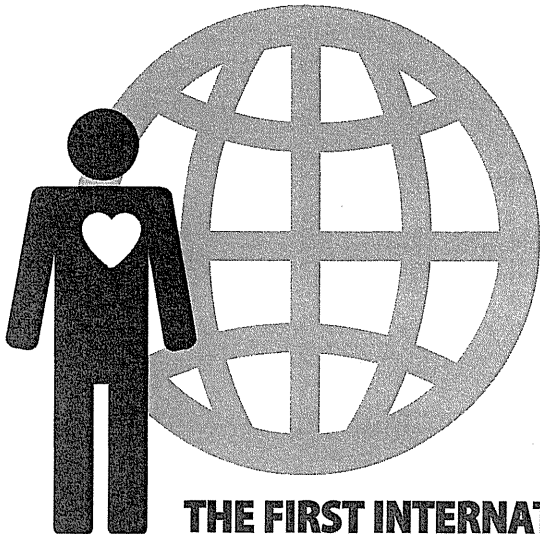
大阪大学医学部附属病院循環器内科

平野 賢一

TEL 06-6872-8215 (直通)

E-mail [khirano@cnt-osaka.com](mailto:khirano@cnt-osaka.com)

\*使用しているモチーフは、わが国で見出された最古のATGL欠損症の心臓断面像・Sudan III染色像・多核白血球の電顕像(ご提供: 東京都立広尾病院病理 田中道雄先生)。



**THE FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM on  
Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy  
Neutral Lipid Storage Disease &**

**PROGRAM & ABSTRACTS**

**DATE:** November 26, 2011

**VENUE:** Kyoto University Clock Tower Centennial Hall

**PRESIDENT:** Ken-ichi Hirano Osaka University



## SPECIAL LECTURE at the 33rd Cardiac Biopsy Conference

### Adipose triglyceride lipase: Role in energy metabolism and implications for metabolic disorders

**Robert Zimmermann**

Institute of Molecular Biosciences, Graz, Austria

Lipolysis, i.e. the catabolism of cellular triacylglycerol (TG) stores, provides free fatty acids (FFA) serving as energy substrate, precursors for other lipids, and lipid signaling molecules. Within the last decade it became evident that the lipolytic pathway is incompletely understood. Hormone-sensitive lipase (HSL) was considered as rate-limiting TG lipase and stayed in the focus of research for three decades. However, the characterization of HSL-deficient mice provided compelling evidence that HSL is not uniquely responsible for the hydrolysis of stored fat. This observation led to the discovery of a novel TG hydrolase named adipose triglyceride lipase (ATGL) and its co-activator protein comparative gene identification 58 (CGI-58). ATGL specifically cleaves the first fatty acid from TG generating diacylglycerol and CGI-58 stimulates its activity manifold. Studies in mutant mice lacking ATGL revealed a defect in lipolysis and severely reduced circulating FFA levels. Fasting of ATGL deficient mice leads to depletion of liver glycogen stores within a few hours and prolonged starvation induces hypoglycemia, reduced energy expenditure, and hypothermia. These observations suggest that ATGL-deficient mice cannot mobilize sufficient energy from TG stores to maintain energy homeostasis under fasting conditions. The reduced availability of FFA is compensated by an increased utilization of carbohydrates for energy conversion.

Loss-of-function mutations in both the ATGL and the CGI-58 gene are associated with TG accumulation multiple tissues in humans and rodents. Yet, the resulting clinical manifestations are not identical. Patients with defective ATGL function suffer from more severe myopathy than patients with defective CGI-58 function, a rare inherited disease named Neutral Lipid Storage Disease with myopathy (NLSD-M). On the other hand, CGI-58 mutations are always associated with ichthyosis, which is not observed in NLSD-M, and this disease was thus named NLSD with ichthyosis (NLSD-I, also known as Chanarin-Dorfman Syndrome). Similar observations were made in mutant mouse models lacking ATGL or CGI-58 indicating a yet unknown ATGL-independent function of CGI-58 in the skin. ATGL-deficiency is associated with massive TG accumulation in cardiomyocytes, cardiomyopathy, and premature death. Recent evidence suggests that the lack of ATGL in cardiomyocytes decreases mRNA levels of PPAR  $\alpha$  and PPAR  $\delta$  target genes. This leads to severely impaired mitochondrial substrate oxidation and respiration. Interestingly, pharmacological reconstitution with PPAR  $\alpha$  agonists reverses mitochondrial dysfunction, restores normal heart function, and prevents premature death. These findings indicate that PPAR activation requires ATGL-mediated lipolysis and reveal a potential treatment of patients suffering from NLSD.

The rate-limiting role in lipolysis makes ATGL to an interesting pharmacological target since increased lipolysis is linked to at least two unfavorable metabolic conditions: Insulin resistance and cachexia, which is most commonly observed in cancer patients. Notably, mice lacking ATGL exhibit increased insulin sensitivity and glucose tolerance and do not develop high-fat diet-induced type 2 diabetes. Moreover, ATGL-deficient mice are resistant to cancer-associated cachexia implicating that functional lipolysis is essential in the pathogenesis of this disease. Thus, pharmacological inhibition of ATGL could improve insulin sensitivity in diabetic patients and counteract the development of tumor-induced cachexia.



Dear Colleagues:

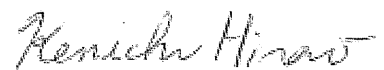
In 1975, a 22-year-old male was admitted to a hospital because of palpitation. He was diagnosed as cardiomyopathy and ventricular tachycardia with multiple lipid droplets in his peripheral leucocytes called "Jordans' anomaly". A couple of years later, he unfortunately died of progressive heart failure. A pathologist observed massive triglyceride accumulation in his autopsied heart and stored formalin-fixed specimens for future research (please see the cover).

In 2008, we reported a cardiac transplant recipient with massive TG accumulation in his myocardium as well as unusual coronary atherosclerotic lesions. We named this phenotype triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV) (*N Engl J Med.* 2008). In 2009, we launched the Japan TGCV study group supported by the Japanese Government. The known primary cause of TGCV so far is the genetic mutation in the adipose triglyceride lipase (ATGL), an essential molecule for intracellular hydrolysis of TG, which was discovered by Zimmermann et al (*Science.* 2004).

Recently, the patient whom I described at the beginning turned out to be ATGL deficiency more than thirty years after his premature death. To our knowledge, he is the oldest ATGL deficiency ever identified. Therefore, we have decided to use photos of his pathological sections as the motif of our symposium, which was kindly provided by Dr. Michio Tanaka, Tokyo, Japan.

In this symposium, more than fifty scientists from abroad and Japan participated and heatedly discussed about how we diagnose and treat patients. I assure that this is the first important step to construct the international co-operative group to overcome this intractable disease.

Thank you very much.



Ken-ichi Hirano, MD, PhD



November 26, 2011 / Kyoto University Clock Tower Centennial Hall

CONTACT: c/o Hirano Laboratory (Rm. #314)  
Laboratory for Cardiovascular Disease Novel, Non-invasive, Nutritional Therapeutics  
Open Laboratories for Advanced Bioscience and Biotechnology, Osaka University  
6-2-3 Furuedai, Suita 565-0874, JAPAN  
TEL +81-6-6872-8215 FAX +81-6-6872-8129 E-mail jim@cnt-osaka.com

# PROGRAM & CONTENTS

## Oral Session 1

Chairpersons: Masatsugu Hori (Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases)  
Seiya Kato (University of Ryukyus)

- O-1 **Triglyceride deposit cardiomyopathy-A novel clinical entity-** ..... 4  
Ken-ichi Hirano (Osaka University)
- O-2 **ATGL gene mutations: from molecular diagnosis to functional studies** ..... 4  
Daniela Tavian (Catholic University of the Sacred Heart, Italy)
- O-3 **Neutral lipid storage disease with myopathy in a Chinese family** ..... 5  
Yun Yuan (Peking University, P. R. China)

## Oral Session 2

Chairpersons: Ken-ichi Hirano (Osaka University)  
Robert Zimmermann (Institute of Molecular Biosciences, Graz, Austria)

- O-4 **Neutral lipid storage disease with myopathy – pathologically a unique entity** ..... 5  
**among lipid storage myopathies**  
Ichizo Nishino (National Center of Neurology and Psychiatry)
- O-5 **Neutral lipid storage myopathy may respond to beta-adrenergic treatment** ..... 6  
Rita Horvath (Newcastle University, UK)
- O-6 **RNA Interference-directed Knockdown of Adipose Triglyceride Lipase Enhanced** ..... 7  
**TNF $\alpha$ -induced ICAM-1 Expression in Human Aortic Endothelial Cells via PKC-**  
**dependent activation of NF- $\kappa$ B**  
Kunihisa Kobayashi (Fukuoka University Chikushi Hospital)

## Poster Session 1

Chairperson: Hiroshi Nakamura (Yamaguchi University)

- P-1 Siblings with Lipid Deposition in Cardiomyocytes** ..... 7  
Yuji Koide (Nagasaki University)
- P-2 Characteristic feature with infiltration of less intimal macrophage foam cells of arteriosclerotic lesions in triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV)** ..... 8  
Yoshihiko Ikeda (National Cerebral and Cardiovascular Center)
- P-3 Raman microscopy analysis of triglycerides deposit cardiomyovasculopathy** ..... 8  
Mamoru Hashimoto (Osaka University)

## Poster Session 2

Chairperson: Hitoshi Chiba (Hokkaido University)

- P-4 Establishment of the Induction of Vascular Smooth Muscle Cells from the Patient-specific iPS Cells and the fibroblasts** ..... 9  
Shunmei Chiba (University of Ryukyus)
- P-5 Biomarker Discovery for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy using Proteome and Transcriptome analysis** ..... 9  
Naoko Kawasaki (National Institute of Biomedical Innovation)

## Poster Session 3

Chairperson: Hironori Nagasaka (Takarazuka City Hospital)

- P-6 Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy Associated with Type 2 Diabetes Mellitus** ..... 10  
Nobuhiro Zaima (Kinki University)
- P-7 Relationship between lipid deposition and ATGL expression in human myocardial tissue: A study with autopsy cases** ..... 10  
Seiya Kato (University of Ryukyus)
- P-8 Adipose triglyceride lipase and comparative gene identification-58 are down-regulated in the heart of diabetic fatty db/db mice** ..... 11  
Tomoaki Inoue (Kyushu University)

## Poster Session 4

Chairperson: Yasuyuki Nagasawa (Osaka University)

- P-9 A Dietary Therapy with Medium Chain Triglyceride for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy** ..... 11  
Yoko Yasui (Osaka University)
- P-10 Effect of Medium Chain Triglyceride on Adipose Triglyceride Lipase Knockout Mice** ..... 12  
Akira Suzuki (Osaka University)
- P-11 New approach for viral myocarditis by MCT diet** ..... 12  
Hiroshi Nakamura (Yamaguchi University)

## The 6th Meeting of Research Committee for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy

Supported by Research Grants for Rare and Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour, and Welfare, the Japanese Government

- Organization** ..... 13
- Sponsorship** (in Japanese) ..... 15

## **O-1 Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy-A Novel Clinical Entity-**

**Ken-ichi Hirano**

Departments of Cardiovascular Medicine, Osaka University, Japan/The Japan Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy Study Group

Heart diseases, including atherosclerotic cardiovascular disease and congestive heart failure, are major life-threatening disorders in most countries. Cholesterol is a vital causal factor and focus for research into heart diseases, but involvement of triglycerides remains unclear. We recently experienced a unique case suffering from severe congestive heart failure and needing cardiac transplantation. Massive accumulation of triglycerides was observed in coronary atherosclerotic lesions as well as in the myocardium, while plasma triglyceride levels were normal. We suggested this phenotype was a novel clinical entity and named it “Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy”, or simply “Obesity of the heart”. The first-identified patient was homozygous for a genetic mutation in the adipose triglyceride lipase (ATGL), an essential molecule for hydrolysis of intracellular triglycerides. Because ATGL deficiency is a rare genetic disorder, I strongly believe that it is essential for researchers and physicians to get together, exchange information and discuss how we diagnose and treat patients in order to overcome this intractable disease as soon as possible. I hope that this symposium will provide such an opportunity.

## **O-2 ATGL gene mutations: from molecular diagnosis to functional studies**

**Daniela Tavian**

Laboratory of Human Molecular Biology and Genetics, Department of Psychology, Catholic University of the Sacred Heart, Milan, Italy

The lack of adipose triglyceride lipase (ATGL), a patatin-like phospholipase domain-containing enzyme that hydrolyzes fatty acids from triacylglycerols stored in multiple tissues, underlies the autosomal genetic disorder Neutral Lipid Storage Disease with Myopathy (NLSM-M).

In two families of Lebanese and Italian origin presenting NLSM-M, we identified two new missense mutations in highly conserved regions of ATGL (pR221P and pN172K) and one novel nonsense mutation (pW8X). Although the R221P mutation (Lebanese family) did not affect any of the putative catalytic residues or the ability to localize to lipid droplets, it lacked most of lipolytic activity, and cytosolic lipid droplets accumulated in cultured skin patient’s fibroblasts. Overexpressing wild-type ATGL in the patient’s fibroblasts corrected the metabolic defect and reduced the number and area of lipid droplets. Prediction analysis of the protein structure suggested that the mutation may destabilize a helix proximal to the patatin domain and interfere with enzymatic activity. Despite the poor lipase activity *in vitro*, the two Lebanese patients, 28 and 33 year old, have only moderate muscle weakness and no apparent myocardial dysfunction. The two Italian patients, 58 and 63 year old, are compound heterozygotes for the other reported mutations. They show a severe myopathy, but only a light cardiomyopathy. Functional studies are in progress in order to verify the pathogenic charge of pN172K mutation, since pW8X can be considered a null protein. The present data show that molecular and functional characterization of ATGL mutations identified in NLSM patients might provide better insight into disease prognosis.