

201231161A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

脂肪萎縮症に関する調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 海老原 健

平成 25(2013)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

脂肪萎縮症に関する調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 海老原 健

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	
1. 脂肪萎縮症に関する調査研究	1
京都大学医学部附属病院 探索医療センター	海老原 健
II. 分担研究報告書	
1. 脂肪萎縮症の原因解明に関する研究	4
京都大学医学部附属病院 探索医療センター	海老原 健
京都大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科	中尾 一和
2. 脂肪萎縮症の実態調査	9
京都大学医学部附属病院 探索医療センター	海老原 健
慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科	伊藤 裕
福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科	柳瀬 敏彦
埼玉県立小児医療センター 代謝内分泌科	望月 弘
神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	安達 昌功
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	12
IV. 研究成果の刊行物・別刷	16

I. 総括研究報告書

脂肪萎縮症に関する調査研究

主任研究者：海老原 建	京都大学医学部附属病院 探索医療センター	准教授
分担研究者：中尾 一和	京都大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科	教授
伊藤 裕	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科	教授
柳瀬 敏彦	福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科	教授
望月 弘	埼玉県立小児医療センター 代謝内分泌科	科長
安達 昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	医長

研究要旨 脂肪萎縮症は全身性あるいは部分性に脂肪組織が消失する疾患で、脂肪組織の消失とともに重度の糖尿病や高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝炎など様々な代謝異常を発症する予後不良な難治性疾患である。脂肪萎縮症には先天性のものと後天性のものが知られており、先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子が近年相次いで報告されているが、その発症メカニズムの詳細は不明である。一方、脂肪萎縮症は数百万人に1人とも言われる極めて希少な疾患であるため、これまで十分な調査がなされておらず、脂肪萎縮症の発生頻度についての我が国における直接的な統計データはない。これまで脂肪萎縮症において脂肪萎縮そのものに対する根治療法は存在しなかったが、近年、脂肪組織より分泌されるホルモン、レプチンの有効性が証明され、本年3月にレプチン製剤が脂肪萎縮症を適応疾患として薬事承認を取得した。

脂肪萎縮症は「希少性」「原因不明」「効果的な治療方法未確立」「生活面への長期にわたる支障」の4要素を満たすにもかかわらずこれまで、国内外において、十分な調査や研究の進んでいない疾患である。今後レプチン製剤の市販が予定され医療費も高額になることが想定されているが、脂肪萎縮症は医療費助成の対象疾患ではなく診断基準も策定されていない。そこで本研究では、我が国における脂肪萎縮症の実態把握および診断基準の策定を目指す。

A. 研究目的

脂肪萎縮症は全身性あるいは部分性に脂肪組織が消失する疾患で、脂肪組織の消失とともに重度の糖尿病や高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝炎など様々な代謝異常を発症する。糖尿病や高中性脂肪血症は従来の治療薬が無効であることが多く、また非アルコール性脂肪肝炎もしばしば肝硬変に移行する。これら重度の代謝異常やその合併症により脂肪萎縮症は平均寿命が30～40歳とも言われる難治性疾患である。

脂肪萎縮症には先天性のものと後天性のものが知られており、先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子は2001年にセイピン遺伝子が世界で初めて報告された。以来これまでに先天性全身性脂肪萎縮症の原因遺伝子はセイピン遺伝子以外にもAGPAT2遺伝子やカベオリン1遺伝子、PTRF遺伝子が相次いで報告されている。先天性部分生脂肪萎縮症についてもLMNA遺伝子をはじめPPARG遺伝子やZMPSTE24遺伝子、AKT2遺伝子が報告されている。

後天性脂肪萎縮症の原因としては抗ウイルス薬や自己免疫の関与が指摘されているが詳細については不明な点が多い。

脂肪萎縮症の発生頻度については国内外において直接的な統計データはない。しかしながら米国においては100万人～500万人に1人とも言われる極めて希少な疾患である。我が国においては昭和61年に厚生省特定疾患、難病の疫学調査研究により脂肪萎縮症の全国調査がなされ、その時点で35症例が見出されている。申請者らもこれまでに日本内分泌学会専門医を対象に平成15年度と平成19年度にアンケート調査を行い、それぞれ35症例および31症例を見出している。実際にはこの数倍の症例が存在すると考えられ、十分な実態が把握されていないのが現状である。

現在、脂肪萎縮症において脂肪萎縮そのものに対する根治療法は存在しない。一方、脂肪萎縮に伴う代謝異常に対しては、従来の治療法では無効であることが多かったが、近年、脂肪組織より分泌されるホルモン、レプチンの有効性が証明され、

本年 3 月にレプチン製剤が脂肪萎縮症を適応疾患として薬事承認を取得した。

脂肪萎縮症は「希少性」「原因不明」「効果的な治療方法未確立」「生活面への長期にわたる支障」の 4 要素を満たすにもかかわらずこれまで難治疾患克服研究事業の対象疾患として認定されておらず、研究の進んでいない疾患である。また脂肪萎縮症に対するレプチン治療の薬事承認が今後見込まれるにもかかわらず脂肪萎縮症は診断基準も策定されていないのが実情である。すでに日本内分泌学会および日本肥満学会から、難治疾患克服研究事業の対象疾患としての脂肪萎縮症の認定に関する要望書も厚生労働大臣宛に提出されている(2010 年 10 月)。そこで本研究では、我が国における脂肪萎縮症の全国実態調査および診断基準の策定を目指す。さらに脂肪萎縮症センターを立ち上げ、実態調査で見出された症例について患者登録を行い主治医と連携することにより継続的なデータ収集を行う。また治療経過をモニターすることにより適正な治療指導を行い、診療環境ならびに患者予後の向上を目指す。

B. 研究方法

1. 脂肪萎縮症の実態調査

申請者らはこれまでに日本内分泌学会専門医を対象に平成 15 年度と平成 19 年度にアンケート調査を行い、それぞれ 35 症例および 31 症例を見出してきた。しかし当然ながら脂肪萎縮症患者が内分泌学会専門医以外にかかっていることも想定され、十分な調査とは言えない。そこで本研究ではより網羅的な調査を行うためにある一定病床数以上の病院を対象にアンケート調査を行う。また回答率の向上とより詳細な調査の実施のために調査は、症例の存在と簡単な質問から成る 1 次調査と、1 次調査で存在の明らかになった症例に対して行うより詳細な 2 次調査の二段階で実施する。

2. 先天性症例に対する原因遺伝子の検索

近年、先天性全身性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてはセイピン遺伝子や AGPAT2 遺伝子、カベオリン 1 遺伝子、PTRF 遺伝子が、先天性部分生脂肪萎縮症の原因遺伝子としては LMNA 遺伝子や PPARG 遺伝子、ZMPSTE24 遺伝子、AKT2 遺伝子が相次いで報告されている。そこで本研究では上記実態調査で見出された先天性症例を対象に血液からゲノム DNA を採取し原因遺伝子の検索を行う。上記既知遺伝子に異常を認めない症例につい

てはさらに全ゲノム解析などにより原因遺伝子の解明を試みる。

3. 脂肪萎縮症センターの設立

脂肪萎縮症は数百万人に 1 人とも言われる希少疾患であり、我が国の症例数は多くても数百人程度であると推定される。そこで上記実態調査で見出した症例については症例登録を行い、主治医と連携することにより、治療経過のモニタリングを実施し継続的なデータ収集を行う。さらに適正な治療法の提案を行い、脂肪萎縮症に関する医療環境や予後の向上に努める。

C. 研究結果

1. 脂肪萎縮症の実態調査

申請者らはこれまでに日本内分泌学会専門医を対象に平成 15 年度と平成 19 年度にアンケート調査を行ってきた。しかし脂肪萎縮症患者が内分泌学会専門医以外にかかっていることも想定され、十分な調査とは言えない。また、これまでの調査は症例数の把握に主眼が置かれ、病型毎の詳細な情報が得られなかった。現在、経費やマンパワーを考慮しながら調査対象や調査項目、調査方法について検討準備中である。症例の存在と簡単な質問から成る 1 次調査と、1 次調査で存在の明らかになった症例に対して行うより詳細な 2 次調査の二段階で実施することを予定している。

2. 先天性症例に対する原因遺伝子の検索

これまでのアンケート調査などで得られた情報をもとに遺伝子解析研究に対し患者リクルートを行い、患者情報と血液検体の得られた先天性症例についてまず既知の原因遺伝子に関する変異の有無を検討した。先天性全身性脂肪萎縮症 12 例を対象にセイピン遺伝子や AGPAT2 遺伝子、カベオリン 1 遺伝子、PTRF 遺伝子について変異検索を行ったところ 10 例で seipin 遺伝子にホモ接合体変異が確認され、2 例ではいずれの遺伝子にも変異は確認されなかった。今後、この原因不明の 2 例について全ゲノム解析を実施予定である。

3. 脂肪萎縮症センターの設立

本年 3 月にレプチン製剤が脂肪萎縮症を適応疾患として薬事承認を取得した。このときの承認条件として市販後 10 年間の全例調査が科せられた。そこで、レプチン製剤が処方された症例の登録および継続的なデータ収集を、製薬企業と連携して実施することとし、現在体制の調整中である。

D. 考察

1年目は分担研究者との連絡体制の強化と調査への準備で終わったが、これまでの経験や分担研究者との検討結果を踏まえ今後全国実態調査を実施する。また、今後発売が予定されているレプチン製剤の承認条件として市販後10年間の全例調査を行うこととなったため、製薬企業と連携しての情報収集が可能となり、今後の全国レベルでの継続的な調査が期待できる。

脂肪萎縮症の原因解明については、先天性全身性脂肪萎縮症12例を対象に既知原因遺伝子の変異検索を進め、10例でseipin遺伝子にホモ接合体変異が確認された。今後、既知遺伝子に変異の確認できなかった原因不明の症例について全ゲノム解析を実施し、原因解明を進める。

E. 健康危険情報

なし

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
平成 24 年度 分担研究報告書

脂肪萎縮症に関する調査研究
「脂肪萎縮症の原因解明に関する研究」

主任研究者：海老原 建 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 准教授
分担研究者：中尾 一和 京都大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科 教授

研究要旨 脂肪萎縮症には先天性のものと後天性のものが知られており、先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子は 2001 年にセイピン遺伝子が世界で初めて報告された。以来これまでに複数の脂肪萎縮症の原因遺伝子が報告されている。そこで本研究では上記実態調査で見出された先天性症例を対象に血液からゲノム DNA を採取し原因遺伝子の検索を行った先天性全身性脂肪萎縮症 12 例を対象にセイピン遺伝子や AGPAT2 遺伝子、カベオリン 1 遺伝子、PTRF 遺伝子について変異検索を行ったところ 10 例で seipin 遺伝子にホモ接合体変異が確認され、2 例ではいずれの遺伝子にも変異は確認されなかった。Seipin 遺伝子異常は、我が国における先天性全身性脂肪萎縮症の主要な原因の一つであると考えられた。今後、既知遺伝子に異常を認めなかった症例については全ゲノム解析などにより原因遺伝子の解明を試みる。

A. 研究目的

脂肪萎縮症には先天性のものと後天性のものが知られており、先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子は 2001 年にセイピン遺伝子が世界で初めて報告された。以来これまでに複数の脂肪萎縮症の原因遺伝子が報告されている。しかし先天性であっても依然、原因不明の症例も存在する。本研究では先天性症例について既知の原因遺伝子の変異検索を行い、それぞれの遺伝子異常の我が国における発生頻度や症状の特徴を明らかにするとともに、既知遺伝子に異常を認めない原因不明の症例については全ゲノム解析などにより原因遺伝子の同定を目指す。

B. 研究方法

近年、先天性全身性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてはセイピン遺伝子や AGPAT2 遺伝子、カベオリン 1 遺伝子、PTRF 遺伝子が、先天性部分生脂肪萎縮症の原因遺伝子としては LMNA 遺伝子や PPARG 遺伝子、ZMPSTE24 遺伝子、AKT2 遺伝子が相次いで報告されている。そこで本研究ではこれまでの実態調査で見出された先天性症例を対象に血液からゲノム DNA を採取し原因遺伝子の検索を行う。

上記既知遺伝子に異常を認めない症例につい

てはさらに全ゲノム解析などにより原因遺伝子の解明を試みる。

C. 研究結果

これまでのアンケート調査などで得られた情報をもとに遺伝子解析研究に対し患者リクルートを行い、患者情報と血液検体の得られた先天性症例についてまず既知の原因遺伝子に関する変異の有無を検討した。先天性全身性脂肪萎縮症 12 例を対象にセイピン遺伝子や AGPAT2 遺伝子、カベオリン 1 遺伝子、PTRF 遺伝子について変異検索を行ったところ 10 例で seipin 遺伝子にホモ接合体変異が確認され、2 例ではいずれの遺伝子にも変異は確認されなかった。今後、この原因不明の 2 例について全ゲノム解析を実施予定である。

D. 考察

Seipin 遺伝子異常は、我が国における先天性全身性脂肪萎縮症の主要な原因の一つであると考えられた。一方、AGPAT2 遺伝子異常症やその他の遺伝子異常症は存在するとしても少数であると考えられた。また、既知の原因遺伝子に異常を認めない原因不明例も存在し、前ゲノム解析などによる新たな原因遺伝子の同定が期待される。

E. 結論

先天性全身性脂肪萎縮症 12 例を対象に既知原因

遺伝子の変異検索を進め、10例で seipin 遺伝子にホモ接合体変異が確認された。今後、既知遺伝子に変異の確認できなかった原因不明の症例について全ゲノム解析を実施し、原因解明を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. N. Yamada-Goto, G. Katsuura, K. Ebihara, M. Inuzuka, Y. Ochi, Y. Yamashita, T. Kusakabe, A. Yasoda, N. Asahara- Satoh, H. Ariyasu, K. Hosoda, K. Nakao. Intracerebroventricular administration of C-type natriuretic peptide suppresses food intake via activation of the melanocortin system in mice. *Diabetes*. 2012. in press.
2. L. Miyamoto, K. Ebihara, T. Kusakabe, D. Aotani, S. Yamamoto-Kataoka, T. Sakai, M. Aizawa-Abe, Y. Yamamoto, J. Fujikura, T. Hayashi, K. Hosoda, K. Nakao. Leptin activates hepatic 5' AMP-Activated Protein Kinase through sympathetic nervous system and $\alpha 1$ adrenergic receptor: A potential mechanism for improvement of fatty liver in lipodystrophy by leptin. *J Biol Chem*. 287: 40441- 40447, 2012
3. M. Iwanishi, K. Ebihara, T. Kusakabe, S. Harada, J. Ito-Kobayashi, A. Tsuji, K. Hosoda, K. Nakao. Premature atherosclerosis in a Japanese diabetic patient with atypical familial partial lipodystrophy and hypertriglyceridemia. *Intern Med*. 51: 2573-2579, 2012
4. S. Odori, K. Hosoda, T. Tomita, J. Fujikura, T. Kusakabe, Y. Kawaguchi, R. Doi, K. Takaori, K. Ebihara, Y. Sakai, S. Uemoto, K. Nakao. GPR119 expression in normal human tissues and islet cell tumors: evidence for its islet-gastrointestinal distribution, expression in pancreatic beta and alpha cells, and involvement in islet function. *Metabolism*. 2012. in press.
5. D. Aotani, K. Ebihara, N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, H. Iogawa, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama, K. Nakao.

Functional Magnetic Resonance Imaging Analysis of Food-Related Brain Activity in Patients with Lipodystrophy Undergoing Leptin Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: 3663- 3671, 2012.

6. N. Yamada-Goto, G. Katsuura, Y. Ochi, K. Ebihara, T. Kusakabe, K. Hosoda, K. Nakao. Impairment of fear-conditioning responses and changes of brain neurotrophic factors in diet-induced obese mice. *J Neuroendocrinol*. 24: 1120-1125, 2012.
7. T. Kusakabe, K. Ebihara, T. Sakai, L. Miyamoto, D. Aotani, Y. Yamamoto, S. Yamamoto-Kataoka, M. Aizawa-Abe, J. Fujikura, K. Hosoda, K. Nakao. Amylin improves the effect of leptin on insulin sensitivity in leptin-resistant diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 302: E924-931, 2012.

2. 学会発表

国際学会

1. M. Aizawa-Abe, K. Ebihara, C. Ebihara, T. Kusakabe, D. Aotani, V. Gumbili, T. Mashimo, T. Serikawa & K. Nakao. Development of leptin deficient *Lep^{mkyo}/ Lep^{mkyo}* rat-evidence for its superiority over *Lep^{ob}/ Lep^{ob}* mouse as a model for human obesity. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology, Florence in Italy, May 5-9, 2012.
2. D. Aotani, K. Ebihara, N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama & K. Nakao. Leptin modulates brain neural activity associated with feeding behavior in patients with lipodystrophy. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology, Florence in Italy, May 5- 9, 2012.
3. M. Aizawa-Abe, K. Ebihara, C. Ebihara, T. Kusakabe, T. Serikawa, D. Aotani, V.M.J. Gumbili, T. Mashimo, K. Nakao. Development of Leptin Deficient Rats-Evidence of Superiority Over

- Lepob/Lepob Mice as a Model For Human Obesity. 19th European Congress on Obesity, Lyon, in France, May 9- 12, 2012.
4. D.Aotani, K.Ebihara, N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama, K. Nakao. Leptin Modulates Brain Activity Associated With Feeding Behavior in Patients With Lipodystrophy. 19th European Congress on Obesity, Lyon, in France, May 9- 12, 2012.
 5. T. Sakai, T. Kusakabe, K. Ebihara, D. Aotani, S. Kataoka, C. Ebihara, Y. Yamamoto, M. Abe, J. Fujikura, K. Hosoda, K. Nakao. Beneficial Effects of Combination Therapy With Leptin and Exenatide in a Mouse Model of Type2 Diabetes With Increased Adiposity. 72nd scientific sessions American Diabetes Association, Philadelphia in USA, July 8- 12, 2012.
 5. 吉良友里、細田公則、富田 努、小鳥真司、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、海老原健、中尾一和.G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR40 の遺伝子発現と臨床的意義. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
 6. 内藤雅喜、藤倉純二、横井秀基、日下部徹、孫 徹、海老原健、向山政志、細田公則、中尾一和.Therapeutic Impact of Leptin on Diabetes Diabetic Complications, and Longevity in Insulin-Deficient Diabetic Mice. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
 7. 井田みどり、耕田 出、細田公則、海老原健、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、阿部 恵、葛谷英嗣、中尾一和.Dual Bioelectric Impedance 法を用いた腹部内臓脂肪量測定装置の有用性について. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
 8. 森 栄作、細田公則、野口倫生、藤倉純二、孫 徹、富田 努、内藤雅喜、日下部徹、海老原健、中尾一和. 脂肪萎縮症に対する脂肪組織移植治療に関する検討. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
 9. 野口倫生、細田公則、田浦大輔、森 栄作、松原正樹、曾根正勝、藤倉純二、海老原健、中尾一和. ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞の脂肪細胞機能解析と細胞移植. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
 10. 片岡祥子、海老原健、阿部 恵、日下部徹、青谷大介、酒井 建、藤倉純二、細田公則、中尾一和. レプチンを用いた非アルコール性脂肪肝治療の可能性に関する検討. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
 11. 青谷大介、海老原健、澤本伸克、日下部徹、阿部 恵、片岡祥子、酒井 建、細田公則、福山秀直、中尾一和. fMRI を用いた、脂肪萎縮症の食欲異常およびレプチン治療による効果の検討. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
 12. 富田 努、細田公則、小鳥真司、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、野口倫生、日下部徹、海老原健、中尾一和. 新規のインスリン分泌促進因子 GPR40 の遺伝性肥満モデルでの発現調節と機能的意義. 第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/19-21、名古屋
 13. 内藤雅喜、藤倉純二、海老原健、宮永史子、

国内学会

1. 内藤雅喜、藤倉純二、横井秀基、日下部徹、孫 徹、海老原健、向山政志、細田公則、中尾一和. インスリン分泌低下型糖尿病に対するレプチンの治療効果. 第 49 回日本臨床分子医学会学術集会、2012/4/13-14、京都
2. 日下部徹、海老原健、酒井 建、青谷大介、片岡祥子、海老原千尋、阿部 恵、藤倉純二、細田公則、中尾一和. 肥満 2 型糖尿病に対するレプチン、アミリン共投与の有用性に関する検討. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
3. 富田 努、細田公則、小鳥真司、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、野口倫生、日下部徹、海老原健、中尾一和. 新規のインスリン分泌調節因子 GPR40 の遺伝性肥満モデルでの発現調節と機能的意義. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
4. 小鳥真司、富田 努、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、海老原健、細田公則、中尾一和. 新規の G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR119 の臨床的意義. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都

- 横井秀基、日下部徹、山本祐二、孫 徹、向山政志、細田公則、中尾一和. Therapeutic Impact of Leptin on Diabetes, Diabetic Complications, and Longevity in Insulin-Deficient Diabetic Mice. 第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/19-21、名古屋
14. 井田みどり、榎田 出、細田公則、海老原健、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、山本祐二、阿部 恵、富田 努、葛谷英嗣、中尾一和. Dual Bioimpedance 法を用いた内臓脂肪量測定装置のスクリーニング機器としての有用性. 第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/19-21、名古屋
 15. 野村英生、孫 徹、後藤伸子、勝浦五郎、野口倫生、富田 努、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和. 高脂肪食負荷レプチントランスジェニックマウス中枢におけるレプチン抵抗性の検討. 第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/19-21、名古屋
 16. 富田 努、細田公則、小鳥真司、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、野口倫生、日下部徹、海老原健、中尾一和. G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR119 の臨床的意義: ヒト臍島およびインスリンノーマにおける遺伝子発現と臍島機能との関連. 第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/19-21、名古屋
 17. 日下部徹、海老原健、酒井 建、青谷大介、片岡祥子、海老原千尋、趙 明明、Milton Valentino、阿部 恵、藤倉純二、細田公則、中尾一和. レプチン、アミリン共投与による糖脂質代謝改善に関する検討. 第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/19-21、名古屋
 18. 阿部 恵、海老原健、海老原千尋、日下部徹、青谷大介、片岡祥子、酒井 建、趙 明明、Valentino MJ Gumbilai、細田公則、芹川忠夫、中尾一和. 遺伝子改変ラットを用いたチアゾリジンの脂肪肝に対する効果の種族差の検討. 第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/19-21、名古屋
 19. 後藤伸子、勝浦五郎、越智ゆかり、山下 唯、海老原健、日下部徹、有安宏之、金本巨哲、三浦晶子、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和. 肥満に合併するうつ状態に対するアミリンおよびレプチンの抗うつ作用の検討. 第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012/4/19-21、名古屋
 20. 酒井 建、日下部徹、海老原健、青谷大介、片岡祥子、海老原千尋、山本祐二、阿部 恵、藤倉純二、細田公則、中尾一和. レプチン/GLP-1 受容体作動薬共投与による肥満 2 型糖尿病治療の有用性. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012/5/17-19、横浜
 21. 富田 努、細田公則、小鳥真司、藤倉純二、日下部徹、海老原健、中尾一和. 新規 G 蛋白共役型-脂質受容体群 GPR40、GP119 の臨床的意義. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012/5/17-19、横浜
 22. 内藤雅喜、藤倉純二、横井秀基、森 栄作、野口倫生、富田 努、日下部徹、孫 徹、海老原健、向山政志、細田公則、中尾一和. インスリン分泌低下型糖尿病に対するレプチンの治療効果. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012/5/17-19、横浜
 23. 井田みどり、榎田 出、細田公則、海老原健、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、山本祐二、阿部 恵、富田 努、葛谷英嗣、中尾一和. Dual Bioelectrical Impedance Analysis 法を用いた内臓脂肪量測定装置のスクリーニング機器としての有用性. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012/5/17-19、横浜
 24. 野村英生、孫 徹、後藤伸子、勝浦五郎、野口倫生、富田 努、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和. 高脂肪食負荷レプチン抵抗性モデルマウスにおけるレプチン反応性の検討. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012/5/17-19、横浜
 25. 海老原健、阿部 恵、日下部徹、青谷大介、細田公則、中尾一和. 肥満症治療におけるレプチンの可能性. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
 26. 酒井 建、日下部徹、海老原健、青谷大介、片岡祥子、海老原千尋、阿部 恵、藤倉純二、山本祐二、細田公則、中尾一和. レプチン/GLP-1 受容体作動薬共投与による肥満 2 型糖尿病治療の有用性. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
 27. 野口倫生、細田公則、森 栄作、松原正樹、田浦大輔、曾根正勝、藤倉純二、海老原健、中尾一和. ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞の分化誘導と細胞移植. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都

28. 野村英生、孫 徹、後藤伸子、勝浦五郎、野口倫生、富田 努、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和. レプチン抵抗性早期誘導モデルマウスの腹内側核におけるレプチン反応性の検討. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
29. 井田みどり、梶田 出、細田公則、海老原健、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、山本祐二、阿部 恵、富田 努、葛谷英嗣、中尾一和. Dual Bioelectrical Impedance 法を用いた内臓脂肪量測定装置のスクリーニング機器としての有用性. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
30. 海老原千尋、阿部 恵、海老原健、Valentino Milton Gumbilai、日下部徹、青谷大介、酒井建、趙 明明、山本祐二、細田公則、中尾一和. 脂肪萎縮症原因遺伝子 seipin の生体における意義に関する検討. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
31. 富田 努、細田公則、小鳥真司、藤倉純二、日下部徹、海老原健、中尾一和. G 蛋白共役型-中・長鎖脂肪酸受容体 GPR40 の遺伝性肥満モデルの豚島での発現調節. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
32. 野口倫生、細田公則、森 栄作、松原正樹、藤倉純二、海老原健、中尾一和. ヒト多能性幹細胞由来前駆脂肪細胞の単離-細胞表面マーカーの探索-. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
33. 小鳥真司、細田公則、富田 努、藤倉純二、日下部徹、海老原健、中尾一和. G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR119 のヒトにおける遺伝子発現と生理的意義. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
34. 後藤伸子、越智ゆかり、勝浦五郎、山下 唯、有安宏之、浅原哲子、金本巨哲、海老原健、三浦晶子、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和. 高脂肪食負荷による絶食後再摂食の反応とオピエイト受容体アンタゴニストの作用. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
35. 山下 唯、後藤伸子、勝浦五郎、越智ゆかり、有安宏之、金本巨哲、三浦晶子、海老原健、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和. 脳特異的 GC-B 欠損マウスを用いた CNP/GC-B 系の中枢性エネルギー代謝調節に及ぼす作用の解析. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
36. 松原正樹、野口倫生、日下部徹、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和. LMNA 遺伝子異常を伴った家族性部分性脂肪萎縮症患者由来 iPS 細胞の脂肪細胞分化の検討. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
平成 24 年度 分担研究報告書

脂肪萎縮症に関する調査研究
「脂肪萎縮症の実態調査」

主任研究者：海老原 建	京都大学医学部附属病院 探索医療センター	准教授
分担研究者：伊藤 裕	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科	教授
分担研究者：柳瀬 敏彦	福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科	教授
分担研究者：望月 弘	埼玉県立小児医療センター 代謝内分泌科	部長
分担研究者：安達 昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	医長

研究要旨 脂肪萎縮症の発生頻度については国内外において直接的な統計データはない。我が国においては昭和 61 年に厚生省特定疾患、難病の疫学調査研究により脂肪萎縮症の全国調査がなされ、その時点で 35 症例が見出されている。しかし、実際にはこの数倍の症例が存在すると考えられ、十分な実態が把握されていないのが現状である。そこで本研究ではより網羅的な調査を行うために全国の病院を対象にアンケート調査を行う。現在、経費やマンパワーを考慮しながら調査対象や調査項目、調査方法について検討準備中である。症例の存在と簡単な質問から成る 1 次調査と、1 次調査で存在の明らかになった症例に対して行うより詳細な 2 次調査の二段階で実施することを予定している。また、本年 3 月にレプチン製剤が脂肪萎縮症を適応疾患として薬事承認を取得した。このときの承認条件として市販後 10 年間の全例調査が科せられた。そこで今後、製薬企業と連携しながら新たな情報収集体制の構築を図る。

A. 研究目的

脂肪萎縮症の発生頻度については国内外において直接的な統計データはない。しかしながら米国においては 100 万人～500 万人に 1 人とも言われる極めて希少な疾患である。我が国においては昭和 61 年に厚生省特定疾患、難病の疫学調査研究により脂肪萎縮症の全国調査がなされ、その時点で 35 症例が見出されている。しかし、実際にはこの数倍の症例が存在すると考えられ、十分な実態が把握されていないのが現状である。そこで本研究ではより網羅的な調査を行うために全国の病院を対象にアンケート調査を行う。

B. 研究方法

申請者らはこれまでに日本内分泌学会専門医を対象に平成 15 年度と平成 19 年度にアンケート調査を行い、それぞれ 35 症例および 31 症例を見出してきた。しかし当然ながら脂肪萎縮症患者が内分泌学会専門医以外にかかっていることも想定され、十分な調査とは言えない。そこで本研究で

はより網羅的な調査を行うためにある一定病床数以上の病院を対象にアンケート調査を行う。また回答率の向上とより詳細な調査の実施のために調査は、症例の存在と簡単な質問から成る 1 次調査と、1 次調査で存在の明らかになった症例に対して行うより詳細な 2 次調査の二段階で実施する。

C. 研究結果

申請者らがこれまでにやってきた調査は日本内分泌学会専門医を対象とするものであり、調査対象に偏りがあった。また、症例数の把握に主眼が置かれ、病型毎の詳しい情報が得られなかった。現在、経費やマンパワーを考慮しながら調査対象や調査項目、調査方法について検討準備中である。症例の存在と簡単な質問から成る 1 次調査と、1 次調査で存在の明らかになった症例に対して行うより詳細な 2 次調査の二段階で実施することを予定している。

本年 3 月にレプチン製剤が脂肪萎縮症を適応疾患として薬事承認を取得した。このときの承認

条件として市販後 10 年間の全例調査が科せられた。そこで、レプチン製剤が処方された症例の登録および継続的なデータ収集を、製薬企業と連携して実施することとし、現在体制の調整中である。

D. 考察

脂肪萎縮症は「希少性」「原因不明」「効果的な治療方法未確立」「生活面への長期にわたる支障」の 4 要素を満たすにもかかわらずこれまで、国内外において、十分な調査や研究の進んでいない疾患である。今後レプチン製剤の市販が予定され医療費も高額になることが想定されているが、脂肪萎縮症は医療費助成の対象疾患ではなく診断基準も策定されていない。本研究の成果による診断基準などの整備は、レプチン製剤の適正使用に貢献するだけでなく、脂肪萎縮症が医療費助成の対象疾患となることに役立つものと考えられる。

E. 結論

1 年目は分担研究者との連絡体制の強化と調査への準備で終わったが、これまでの経験や分担研究者との検討結果を踏まえ今後全国実態調査を実施する。また、今後発売が予定されているレプチン製剤の承認条件として市販後 10 年間の全例調査を行うこととなったため、製薬企業と連携しての情報収集が可能となり、今後の全国レベルでの継続的な調査が期待できる。

F. 研究発表

論文発表

1. K. Fujita, M. Iwasaki, H. Ochi, T. Fukuda, C. Ma, T. Miyamoto, K. Takitani, T. Negishi-Koga, S. Sunamura, T. Kodama, H. Takayanagi, H. Tamai, S. Kato, H. Arai, K. Shinomiya, H. Itoh, Okawa A, Takeda S. Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. *Nat Med* 18: 1445, 2012
2. Y. Kawano, J. Nakae, N. Watanabe, S. Fujisaka, K. Iskandar, R. Sekioka, Y. Hayashi, K. Tobe, M. Kasuga, T. Noda, A. Yoshimura, M. Onodera, H. Itoh. Loss of Pdk1-Foxo1 signaling in myeloid cells predisposes to adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Diabetes*. 61: 1935- 1948, 2012
3. N. Oshima, H. Kumagai, K. Iigaya, H. Onimaru, A. Kawai, Y. Nishida, T. Saruta, H. Itoh. Baro-excited neurons in the caudal ventrolateral medulla (CVLM) recorded using the whole-cell patch-clamp technique. *Hypertens Res* 35: 500-506, 2012
4. J. Nakae, Y. Cao, F. Hakuno, H. Takemori, Y. Kawano, R. Sekioka, T. Abe, H. Kiyonari, T. Tanaka, J. Sakai, S. Takahashi, H. Itoh. Novel repressor regulates insulin sensitivity through interaction with Foxo1. *EMBO J* 31: 2275-2295, 2012
5. M. Watanabe, K. Morimoto, SM. Houten, N. Kaneko-Iwasaki, T. Sugizaki, Y. Horai, C. Mataka, H. Sato, K. Murahashi, E. Arita, K. Schoonjans, T. Suzuki, H. Itoh, J. Auwerx. Bile Acid Binding Resin Improves Metabolic Control through the Induction of Energy Expenditure. *PLoS One* 7: e38286, 2012.
6. T. Azegami, H. Sasamura, K. Hayashi, H. Itoh. I Vaccination against the angiotensin type 1 receptor for the prevention of L-NAME-induced nephropathy. *Hypertens Res.* 35 492-499, 2012.
7. K. Hayashi, H. Sasamura, T. Azegami, H. Itoh. Regression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice is Feasible Using High-Dose Angiotensin Receptor Blocker, Candesartan. *J Atheroscler Thromb.* 19: 736-746, 2012.
8. T. Zhou, S. Cong, S. Sun, H. Sun, R. Zou, S.Wang, C.Wang, J. Jiao, K. Goto, H. Nawata, T. Yanase, Y. Zhao. Identification of endocrine disrupting chemicals activating SXR-mediated transactivation of CYP3A and CYP7A1. *Mol Cell Endocrinol.* 2012, in press.
9. Y. Qiu, T. Tanaka, H. Nawata, T. Yanase. Dihydrotestosterone Inhibits Lectin-Like Oxidized-LDL Receptor-1 Expression in Aortic Endothelial Cells

- via a NF- κ B/AP-1-Mediated Mechanism. *Endocrinology*. 53: 3408-3415, 2012
10. K. Noda, B. Zhang, A. Iwatata, H. Nishikawa, M. Ogawa, T. Nomiyama, S. Miura, H. Sakou, K. Matsuo, E. Yahiro, T. Yanase, K. Saku Lifestyle :Changes Through the Use of Delivered Meals and Dietary Counseling in a Single-Blind Study: the STYLIST Study. *Circulation J*. 76: 1335-1344, 2012
 11. K. Kuramoto, T. Okamura, T. Yamaguchi, TY. Nakamura, S. Wakabayashi, H. Morinaga, M. Nomura, T. Yanase, K. Otsu, N. Usuda, S. Matsumura, K. Inoue, T. Fushiki, Y. Kojima, T. Hashimoto, F. Sakai, F. Hirose, T. Osumi. Perilipin 5, a lipid droplet-binding protein, protects the heart from oxidative burden by sequestering fatty acid from excessive oxidation. *J Biol Chem*. 287: 23852-23863, 2012
 12. T. Nomiyama, Y. Akehi, H. Takenoshita, R. Nagaishi, Y. Terawaki, H. Nagasako, T. Kudo, T. Koderu, K. Kobayashi, H. Urata, T. Yanase; Contributing factors related to efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 95: e27-e28, 2012.
 13. R. Gao, L. Zhao, X. Liu, B. Rowan, M. Wabitsch, DP. Edwards, Y. Nishi, T. Yanase, Q. Yu, Y. Dong. Methylseleninic Acid is a Novel Suppressor of Aromatase Expression. *J Endocrinol* 212 199-205, 2012.
 14. M. Takagi, T. Ishii, M. Inokuchi, N. Amano, S. Narumi, Y. Asakura, K. Muroya, Y. Hasegawa, M. Adachi, T. Hasegawa. Gradual loss of ACTH due to a novel mutation in LHX4: comprehensive mutation screening in Japanese patients with congenital hypopituitarism. *PLoS One*. 7: e46008, 2012.
 15. R. Anzai, M. Adachi, N. Sho, K. Muroya, Y. Asakura, K. Onigata. Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid*. 22: 1069-1075, 2012
 16. S. Narumi, S. Araki, N. Hori, K. Muroya, Y. Yamamoto, Y. Asakura, M. Adachi, T. Hasegawa. Functional characterization of four novel PAX8 mutations causing congenital hypothyroidism: new evidence for haploinsufficiency as a disease mechanism. *Eur J Endocrinol*. 167: 625-632, 2012
 17. Y. Asakura, K. Muroya, T. Sato, K. Kurosawa, G. Nishimura, M. Adachi. First case of a Japanese girl with Myhre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. *Am J Med Genet A*. 158A: 1982-1986, 2012
 18. M. Adachi, A. Soneda, Y. Asakura, K. Muroya, Y. Yamagami, F. Hirahara. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol*. 166: 829-838, 2012.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (海老原 健)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
L. Miyamoto, <u>K. Ebihara</u> , T. Kusakabe, D. Aotani, S. Yamamoto-Kataoka, T. Sakai, M. Aizawa-Abe, Y. Yamamoto, J. Fujikura, T. Hayashi, K. Hosoda, K. Nakao.	Leptin activates hepatic 5' AMP-Activated Protein Kinase through sympathetic nervous system and $\alpha 1$ adrenergic receptor: A potential mechanism for improvement of fatty liver in lipodystrophy by leptin.	J Biol Chem	287	40441-40447	2012
M. Iwanishi, <u>K. Ebihara</u> , T. Kusakabe, S. Harada, J. Ito-Kobayashi, A. Tsuji, K. Hosoda, K. Nakao.	Premature atherosclerosis in a Japanese diabetic patient with atypical familial partial lipodystrophy and hypertriglyceridemia.	Intern Med	51	2573-2579	2012
D. Aotani, <u>K. Ebihara</u> , N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, H. Iogawa, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama, K. Nakao.	Functional Magnetic Resonance Imaging Analysis of Food-Related Brain Activity in Patients with Lipodystrophy Undergoing Leptin Replacement Therapy.	J Clin Endocrinol Metab	97	3663-3671	2012
T. Kusakabe, <u>K. Ebihara</u> , T. Sakai, L. Miyamoto, D. Aotani, Y. Yamamoto, S. Yamamoto-Kataoka, M. Aizawa-Abe, J. Fujikura, K. Hosoda, K. Nakao.	Amylin improves the effect of leptin on insulin sensitivity in leptin-resistant diet-induced obese mice.	Am J Physiol Endocrinol Metab	302	E924-931	2012

雑誌 (中尾 一和)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
N. Yamada-Goto, G. Katsuura, K. Ebihara, M. Inuzuka, Y. Ochi, Y. Yamashita, T. Kusakabe, A. Yasoda, N. Asahara-Satoh, H. Ariyasu, K. Hosoda, <u>K. Nakao</u> .	Intracerebroventricular administration of C-type natriuretic peptide suppresses food intake via activation of the melanocortin system in mice.	Diabetes	62	1500-1504	2012
N. Yamada-Goto, G. Katsuura, Y. Ochi, K. Ebihara, T. Kusakabe, K. Hosoda, <u>K. Nakao</u> .	Impairment of fear-conditioning responses and changes of brain neurotrophic factors in diet-induced obese mice.	J Neuroendocrinol	24	1120-1125	2012

S. Odori, K. Hosoda, T. Tomita, J. Fujikura, T. Kusakabe, Y. Kawaguchi, R. Doi, K. Takaori, K. Ebihara, Y. Sakai, S. Uemoto, <u>K. Nakao</u> .	GPR119 expression in normal human tissues and islet cell tumors: evidence for its islet-gastrointestinal distribution, expression in pancreatic beta and alpha cells, and involvement in islet function.	Metabolism	62	70-78	2013
--	--	------------	----	-------	------

雑誌 (伊藤 裕)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K. Fujita, M. Iwasaki, H. Ochi, T. Fukuda, C. Ma, T. Miyamoto, K. Takitani, T. Negishi-Koga, S. Sunamura, T. Kodama, H. Takayanagi, H. Tamai, S. Kato, H. Arai, K. Shinomiya, <u>H. Itoh</u> , Okawa A, Takeda S.	Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion.	Nat Med	18	1445	2012
Y. Kawano, J. Nakae, N. Watanabe, S. Fujisaka, K. Iskandar, R. Sekioka, Y. Hayashi, K. Tobe, M. Kasuga, T. Noda, A. Yoshimura, M. Onodera, <u>H. Itoh</u> .	Loss of Pdk1-Foxo1 signaling in myeloid cells predisposes to adipose tissue inflammation and insulin resistance.	Diabetes	61	1935-1948	2012
J. Nakae, Y. Cao, F. Hakuno, H. Takemori, Y. Kawano, R. Sekioka, T. Abe, H. Kiyonari, T. Tanaka, J. Sakai, S. Takahashi, <u>H. Itoh</u> .	Novel repressor regulates insulin sensitivity through interaction with Foxo1.	EMBO J	31	2275-2295	2012
M. Watanabe, K. Morimoto, SM. Houten, N. Kaneko-Iwasaki, T. Sugizaki, Y. Horai, C. Mataka, H. Sato, K. Murahashi, E. Arita, K. Schoonjans, T. Suzuki, <u>H. Itoh</u> , J. Auwerx.	Bile Acid Binding Resin Improves Metabolic Control through the Induction of Energy Expenditure.	PLoS One	7	e38286	2012
K. Hayashi, H. Sasamura, T. Azegami, <u>H. Itoh</u> .	Regression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice is Feasible Using High-Dose Angiotensin Receptor Blocker, Candesartan.	J Atheroscler Thromb.	19	736-746	2012

雑誌 (柳瀬 敏彦)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Zhou, S. Cong, S. Sun, H. Sun, R. Zou, S.Wang, C.Wang, J. Jiao, K. Goto, H. Nawata, <u>T. Yanase</u> , Y. Zhao.	Identification of endocrine disrupting chemicals activating SXR-mediated transactivation of CYP3A and CYP7A1.	Mol Cell Endocrinol.	365	36-43	2012
Y. Qiu, T. Tanaka, H. Nawata, <u>T. Yanase</u> .	Dihydrotestosterone Inhibits Lectin-Like Oxidized-LDL Receptor-1 Expression in Aortic Endothelial Cells via a NF- κ B/AP-1-Mediated Mechanism.	Endocrinology	53	3408-3415	2012
K. Noda, B. Zhang, A. Iwatata, H. Nishikawa, M. Ogawa, T. Nomiya, S. Miura, H. Sakou, K. Matsuo, E. Yahiro, <u>T. Yanase</u> , K. Saku	Lifestyle : Changes Through the Use of Delivered Meals and Dietary Counseling in a Single-Blind Study: the STYLIST Study.	Circulation J	76	1335-1344	2012
K. Kuramoto, T. Okamura, T. Yamaguchi, TY. Nakamura, S. Wakabayashi, H. Morinaga, M. Nomura, <u>T. Yanase</u> , K. Otsu, N. Usuda, S. Matsumura, K. Inoue, T. Fushiki, Y. Kojima, T. Hashimoto, F. Sakai, F. Hirose, T.Osumi.	Perilipin 5, a lipid droplet-binding protein, protects the heart from oxidative burden by sequestering fatty acid from excessive oxidation.	J Biol Chem	287	23852-23863	2012
T. Nomiya, Y. Akehi, H. Takenoshita, R. Nagaishi, Y. Terawaki, H. Nagasako, T. Kudo, T. Kodera, K. Kobayashi, H. Urata, <u>T. Yanase</u> ; members of CHAT.	Contributing factors related to efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes.	Diabetes Res Clin Pract.	95	e27-e28	2012
R. Gao , L. Zhao, X. Liu, B. Rowan, M. Wabitsch, DP. Edwards, Y. Nishi, <u>T. Yanase</u> , Q. Yu, Y. Dong.	Methylseleninic Acid is a Novel Suppressor of Aromatase Expression.	J Endocrinol	212	199-205	2012