

201324098A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 海老原 健

平成 26(2014)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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 海老原 健

平成 26 (2014) 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 臨床研究総合センター 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	5
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 海老原 健	
京都大学医学研究科 メディカルイノベーションセンター 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 臨床研究総合センター 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	14
IV. 研究成果の刊行物・別刷	18

# I. 総括研究報告書

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 25 年度 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 臨床研究総合センター	准教授
分担研究者：中尾 一和	京都大学 医学研究科 メタボリック・インベージョンセンター	研究員
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	科長兼部長
安達 昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	部長

**研究要旨** 脂肪萎縮症では重度のインスリン抵抗性糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝など種々の代謝異常を合併し、平均寿命は 30~40 歳とも言われる予後不良な疾患である。これまで脂肪萎縮症に対する確立した治療方法は存在しなかったが、脂肪萎縮症に伴う代謝異常に対してレプチン製剤が劇的な改善効果を示すことが明らかとなり、2013 年 3 月レプチン製剤が薬事承認され、同年 7 月より市販が開始された。しかしながらレプチン製剤は薬価が高額であることから、経済状態を理由にレプチン治療を断念するケースが後を絶たない。この不幸な状況を打開するためには脂肪萎縮症が難病に指定され医療費助成の対象となる必要がある。一方、難病として医療費助成の対象となるための条件として希少性と整備された診断基準が求められている。脂肪萎縮症は数百万人に 1 人とも言われ、我が国における患者数は数百人程度であると考えられ、その希少性に疑問の生じる余地はない一方で、その希少性のために認知度が低く診断基準も作られてこなかった。本研究ではこれまでの研究結果をもとに、我が国における脂肪萎縮症の病型分類を行うと同時に、脂肪萎縮症の診断基準を提案した。また、脂肪萎縮症センターを設置し、今後、本研究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予定である。

#### 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

ている。脂肪萎縮症に伴う代謝異常の主因は糖脂質代謝改善作用を有するレプチンの欠乏であり、不足したレプチンを補うレプチン補充治療が脂肪萎縮症に伴う代謝異常を劇的に改善する。申請者らはこれまでに、脂肪萎縮症に対するレプチン治療について医師主導治験を実施し、2013年3月、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り、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。また**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。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。さらに脂肪萎縮症の遺伝子解析およびiPS細胞の樹立を行い、**脂肪萎縮症の原因遺伝子の解明とその病態における意義の解明**を目指す。

## B. 研究方法

### 1. 脂肪萎縮症の実態調査および病型分類、診断基準の策定

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。

さらにこれまでの調査結果および上記の調査

結果を踏まえて脂肪萎縮症の病型分類および診断基準の提案を行う。

### 2. 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。

### 3. 先天性症例に対する原因遺伝子の検索と iPS 細胞を用いた原因遺伝子の業態生理的意義の解明

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。

また、先天性全身性脂肪萎縮症の皮膚より線維芽細胞を採取し、これより疾患特異的 iPS 細胞の樹立を試みる。樹立した疾患特異的 iPS 細胞を用いて脂肪細胞分化における原因遺伝子の病態生理的意義を検討する。

## C. 研究結果

### 1. 脂肪萎縮症の実態調査および病型分類、診断基準の策定

2013年7月に脂肪萎縮症に伴う代謝異常の治療薬としてレプチン製剤であるメトレレプチンが塩野義製薬より市販開始された。メトレレプチンには市販後全例調査が義務付けられており、塩野義製薬と協力して脂肪萎縮症の実態を含め調査することとなった。現在調査中である。

これまでの研究から脂肪萎縮症は大きく、全身の脂肪組織が欠如する全身性脂肪萎縮症と、下肢などの特定の領域に局限して脂肪組織が消失する部分性脂肪萎縮症に分類される。また、それぞれに遺伝子異常による先天性のものと、自己免疫などによる後天性のものが存在する。

1) 先天性全身性脂肪萎縮症 (Berardinelli-Seip

症候群)

先天性全身性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてはこれまでに AGPAT2 遺伝子、セイピン遺伝子、カベオリン 1 遺伝子および PTRF 遺伝子が同定されている。いずれも常染色体劣性の遺伝形式で受け継がれ、それぞれ BSCL (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy) 1、2、3、4 型と呼ばれている。これまでに海外から報告されている症例の大半は 1 型か 2 型であり、少数ながら 3 型や 4 型あるいは原因不明のものが存在する。4 型では脂肪萎縮のみならず筋萎縮や心筋症が認められる。

2) 後天性全身性脂肪萎縮症 (Lawrence 症候群)  
後天性全身性脂肪萎縮症は小児期から思春期に発症することが多い。原因としてはしばしば先行感染を認めるが、発症への関与は不明である。若年性皮膚筋炎や若年性関節リウマチ、橋本病などの自己免疫性疾患に合併して発症することが多く、自己免疫の関与が強く示唆される。脂肪細胞の細胞膜に対する自己抗体の存在を証明したとする報告もある。世界で約 50 例の報告があるが、3 : 1 の割合で女性に多い。

3) 家族性 (先天性) 部分性脂肪萎縮症  
家族性 (先天性) 部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としては LMNA 遺伝子、PPAR $\gamma$  遺伝子、Akt2 遺伝子、ZMPSTE24 遺伝子などが相次いで同定されている。LMNA 遺伝子異常による部分性脂肪萎縮症は Dunnigan 型と呼ばれ、思春期頃より四肢の皮下脂肪が減少する一方で代償性に頭頸部や上背部皮下に脂肪組織の増大を認める。PPAR $\gamma$  遺伝子変異による部分性脂肪萎縮症も四肢の脂肪萎縮が顕著であるが、頭頸部の脂肪組織の萎縮も認め、Kobbering 型と呼ばれる。Dunnigan 型、Kobbering 型いずれも常染色体優性の遺伝形式をとる。ホモの LMNA 遺伝子異常では下顎や鎖骨をはじめとする骨格異常を伴う “mandibuloacral dysplasia” を発症し、部分性の脂肪萎縮も認められる。同様の症状はホモの ZMPSTE24 遺伝子異常においても認められるが、ZMPSTE24 遺伝子のヘテロ変異では無症状である。

4) 後天性部分性脂肪萎縮症  
後天性脂肪萎縮症の原因としては、脂肪組織の破壊をもたらす自己抗体およびヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬などの HIV 治療薬による副作用が知られている。自己免疫性の後天性脂肪萎縮症として知られる

Barraquer-Simons 症候群は小児期から思春期にかけて発症し、腹部より上半身の脂肪組織が減少し、下半身の脂肪組織は代償性に増大する。C3 補体価低値を示し、約 1/3 で膜性増殖性糸球体腎炎の合併を認める。これまでに約 200 例の報告があるが、発症頻度は女性で男性の 3 倍である。HIV 関連部分性脂肪萎縮は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬の投与開始後 3~6 ヶ月で発症し、顔面や四肢、体幹の皮下脂肪組織が減少するとともに、内臓脂肪は逆に増加し、背部皮下脂肪組織もバッファローハンプ様に増大する。

上記知見をもとに脂肪萎縮症の分類をまとめた。さらに診断基準を提案した。また、脂肪萎縮症の診断に際し有用な検査に付いてもまとめた。今後、日本内分泌学会などの関連学会に働きかけ脂肪萎縮症に関する委員会の設置や診断基準等の承認を目指す。

## 2. 脂肪萎縮症センターの設立

認定 NPO 法人「日本ホルモンステーション」内に「脂肪萎縮症センター」を設置することとなった。これまで患者、患者家族、医師、研究者および一般市民を対象に脂肪萎縮症の啓蒙を主目的に NPO 法人「脂肪萎縮性糖尿病・脂肪萎縮症センター」が分担研究者である中尾一和を理事長に運営されてきたが、啓蒙活動だけではなく継続的な情報収集なども目的として、一旦解散の上、認定 NPO 法人「日本ホルモンステーション」内に新たなセンターを立ち上げる事となった。今後、現在把握している患者情報や、上記の調査で得られた情報のデータベース化を行い、患者登録システムを構築する予定である。

## 3. 先天性症例に対する原因遺伝子の検索と iPS 細胞を用いた原因遺伝子の業態生理的意義の解明

既知の原因遺伝子については先天性全身性脂肪萎縮症 12 例を対象に遺伝子変異の検索を進め、10 例で seipin 遺伝子にホモ接合体変異が確認された。現在、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中である。

seipin 遺伝子にホモ接合体変異が確認された 2 例の先天性全身性脂肪萎縮症より疾患特異的 iPS 細胞の樹立に成功した。脂肪細胞への分化実験において患者由来の iPS 細胞では脂質を蓄積する脂肪細胞に分化できないことが確認された。

また、脂肪細胞分化におけるマスターレギュレーターと考えられている PPAR・遺伝子の発現上昇も認められなかった。一方、患者由来の iPS 細胞に正常な seipin 遺伝子を導入することにより脂肪細胞への分化能が回復することも確認した。今後、この細胞を用いて脂肪細胞分化過程における seipin の病態生理的意義について検討する予定である。

#### D. 考察

脂肪萎縮症では、従来療法で治療困難な重度の糖脂質代謝異常を合併し、平均寿命は 30～40 歳とも言われる極めて予後不良な疾患であったが、脂肪萎縮症に伴う代謝異常に対してレプチン製剤が劇的な改善効果を示すことが明らかとなり、2013 年 3 月レプチン製剤が薬事承認され、同年 7 月より市販が開始された。しかしながらレプチン製剤は薬価が高額であることから、患者の経済状態を理由にレプチン治療を断念するケースが後を絶たず、脂肪萎縮症が難病として医療費助成の対象となることが必要である。難病として医療費助成の対象となるための条件として希少性と整備された診断基準が求められており、本研究事業で提案する診断基準により脂肪萎縮症が医療費助成の対象疾患に指定される一助になることが期待される。また、承認されたレプチン製剤の適応疾患は脂肪萎縮症であるが、診断基準は適正な保険診療の実施にも役立つことが期待される。さらに、本研究事業で行った我が国における脂肪萎縮症の実態把握や診断基準の整備は医療の適正化に貢献するのみならず脂肪萎縮症研究を加速させることが期待される。

#### 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 25 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 臨床研究総合センター 准教授  
分担研究者：中尾 一和 京都大学医学研究科 メタボリック・インベージョンセンター 研究員

**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。以来これまでに数々の先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子が報告されている。一方、依然、原因不明の症例も数多く存在する。また、既知の原因遺伝子であっても脂肪組織の発生における意義については未解明の部分が多い。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、既知遺伝子に異常を認めない不明の症例については全ゲノム解析を開始した。さらに、脂肪萎縮症原因遺伝子の脂肪細胞分化過程における意義の解明を目的に疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。今後、これらの細胞を用いた検討により脂肪細胞分化過程における各原因遺伝子の脂肪萎縮症における病態生理的意義の解明が期待される。

#### 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。また、先天性であっても依然、原因不明の症例が数多く存在する。また、既知の原因遺伝子であっても脂肪組織の発生における意義については未解明の部分が多い。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により原因遺伝子の同定を目指す。さらに、疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、原因遺伝子の脂肪細胞分化過程における意義を解明する。

#### 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。

また、先天性全身性脂肪萎縮症の皮膚より線維芽細胞を採取し、これより疾患特異的 iPS 細胞の樹立を試みる。樹立した疾患特異的 iPS 細胞を用いて脂肪細胞分化における原因遺伝子の病態生理的意義を検討する。

#### C. 研究結果

既知の原因遺伝子については先天性全身性脂肪萎縮症 12 例を対象に遺伝子変異の検索を進め、10 例で seipin 遺伝子にホモ接合体変異が確認された。現在、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中である。

seipin 遺伝子にホモ接合体変異が確認された 2 例の先天性全身性脂肪萎縮症より疾患特異的 iPS 細胞の樹立に成功した。脂肪細胞への分化実

験において患者由来の iPS 細胞では脂質を蓄積する脂肪細胞に分化できないことが確認された。また、脂肪細胞分化におけるマスターレギュレーターと考えられている PPAR・遺伝子の発現上昇も認められなかった。一方、患者由来の iPS 細胞に正常な seipin 遺伝子を導入することにより脂肪細胞への分化能が回復することも確認した。今後、これらの細胞を用いて脂肪細胞分化過程における seipin の病態生理的意義について検討する予定である。

#### D. 考察

原因不明の症例について全ゲノム解析を開始した。今後、新たな原因遺伝子の同定が期待される。また、2例の先天性全身性脂肪萎縮症より疾患特異的 iPS 細胞の樹立に成功した。今後、これらの細胞を用いた検討により脂肪細胞分化過程における各原因遺伝子の病態生理的意義の解明が期待される。

#### E. 結論

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。この原因不明の 2 例については全ゲノム解析を開始した。また 2 例の先天性全身性脂肪萎縮症より疾患特異的 iPS 細胞の樹立に成功した。今後これらの iPS 細胞を用いて seipin 等の脂肪萎縮症発症における病態生理的意義を検討する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. M. Aizawa-Abe, K. Ebihara, C. Ebihara, T. Mashimo, A. Takizawa, T. Tomita, T. Kusakabe, Y. Yamamoto, D. Aotani, S. Yamamoto-Kataoka, T. Sakai, K. Hosoda, T. Serikawa, K. Nakao. Generation of leptin deficient Lepmkyo/Lepmkyo rats and identification of leptin responsive genes in the liver. *Physiol Genomics*. 45: 786-793, 2013

2. M. Noguchi, K. Hosoda, M. Nakane, E. Mori, K. Nakao, D. Taura, Y. Yamamoto, T. Kusakabe, M. Sone, H. Sakurai, J. Fujikura, K. Ebihara, K. Nakao. In Vitro Characterization and Engraftment of Adipocytes Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells and Embryonic Stem Cells. *Stem Cells Dev*. 22: 2895-2905, 2013
3. M. Ida, M. Hirata, S. Odori, E. Mori, E. Kondo, J. Fujikura, T. Kusakabe, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao. Early changes of abdominal adiposity detected with weekly dual bioelectrical impedance analysis during calorie restriction. *Obesity*. 21: E350-E353, 2013
4. 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*. 62: 1500-1504, 2013.
5. 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. *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. *Metabolism*. 62: 70-78, 2013.

##### 2. 学会発表

###### 国際学会

1. Ken Ebihara, Megumi Aizawa-Abe, Tshutomu Tomita, Toru Kusakabe, Yuji

- Yamamoto, Daisuke Aotani, Sachiko Yamamoto-Kataoka, Takeru Sakai, Valentino Milton Gumbilai, Mingming Zhao, Kiminori Hosoda and Kazuwa Nakao. The human lipodystrophy gene product, seipin plays physiological roles beyond the adipose tissue. The Endocrine Society's 95<sup>th</sup> Annual Meeting & Expo, San Francisco, California in USA, June 15- 18, 2013.
2. Kazuwa Nakao, Kiminori Hosoda, Ken Ebihara, Toru Kusakabe, Megumi Aizawa-Abe, Daisuke Aotani. Impact of successful leptin replacement therapy in Japan on adult and child, systemic and partial lipodystrophy. The 2013 Obesity Week, Atlanta, Georgia in USA, Nov 11- 16, 2013.
  3. Daisuke Aotani, Ken Ebihara, Toru Kusakabe, Megumi Aizawa-Abe, Sachiko Kataoka, Takeru Sakai, Chihiro Ebihara, Kiminori Hosoda, Kazuwa Nakao. The role of neuromedin U in glucose homeostasis. The 2013 Obesity Week, Atlanta, Georgia in USA, Nov 11- 16, 2013.
- 国内学会**
1. 海老原健. 脂肪細胞由来ホルモン、レプチンのトランスレーショナルリサーチ. 第 86 回日本内分泌学会学術総会、2013/4/25-27、仙台
  2. 海老原千尋、海老原健、阿部 恵、日下部徹、青谷大介、片岡祥子、酒井 建、趙 明明、Valentino Gumbilai、細田公則、中尾一和. 新規モデルラットを用いたチアゾリジン誘導体 (TZD) の脂肪肝改善メカニズムの解明. 第 86 回日本内分泌学会学術総会、2013/4/25-27、仙台
  3. 井田みどり、平田雅一、榊田 出、上野克也、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 法を用いた腹部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 86 回日本内分泌学会学術総会、2013/4/25-27、仙台
  4. 片岡祥子、海老原健、阿部 恵、日下部徹、山本祐二、青谷大介、酒井 建、海老原千尋、細田公則、中尾一和. レプチンによる脂肪肝改善メカニズムの解明～肝特異的 Pten 欠損マウスを用いた検討～. 第 86 回日本内分泌学会学術総会、2013/4/25-27、仙台
  5. 内藤雅喜、藤倉純二、野口倫生、富田 努、日下部徹、孫 徹、海老原健、細田公則、中尾一和. 1 型糖尿病モデルマウスにおける高レプチン血症の影響. 第 86 回日本内分泌学会学術総会、2013/4/25-27、仙台
  6. 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. 膜型脂質受容体 GPR40 の遺伝性肥満 Koletsky ラット膝島での発現調節とその意義. 第 86 回日本内分泌学会学術総会、2013/4/25-27、仙台
  7. 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、山本祐二、藤倉純二、細田公則、中尾一和. 肥満 2 型糖尿病治療におけるレプチン/GLP-1 受容体作動薬共投与の有用性. 第 86 回日本内分泌学会学術総会、2013/4/25-27、仙台
  8. 日下部徹、海老原健、髭 秀樹、阿部 恵、青谷大介、片岡祥子、酒井 建、海老原千尋、藤倉純二、細田公則、中尾一和. 脂肪萎縮症におけるレプチンの黒色表皮腫改善効果. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013/5/16-15、熊本
  9. 海老原千尋、海老原健、阿部 恵、日下部徹、青谷大介、片岡祥子、酒井 建、趙 明明、Gumbilai Valentino、細田公則、中尾一和. 先天性全身性脂肪萎縮症 6 歳児症例におけるレプチン補充療法の有用性. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013/5/16-15、熊本
  10. 青谷大介、海老原健、日下部徹、阿部 恵、片岡祥子、酒井 建、海老原千尋、藤倉純二、細田公則、中尾一和. 部分性脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法の有用性. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013/5/16-15、熊本
  11. 小鳥真司、富田 努、藤倉純二、日下部徹、海老原健、細田公則、河野茂夫、中尾一和. G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR119 の臨床的意義：ヒトの膝島および膝島細胞腫瘍における遺伝子発現と膝島機能との関連. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013/5/16-15、熊本

- 本
12. 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-脂肪酸受容体 GPR40 の糖尿病における発現調節と意義. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013/5/16-15、熊本
  13. 内藤雅喜、藤倉純二、野口倫生、富田 努、日下部徹、孫 徹、海老原健、細田公則、中尾一和. 1 型糖尿病モデルマウスにおける高レプチン血症の影響. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013/5/16-15、熊本
  14. 小山博之、細田公則、岩倉 浩、藤倉純二、日下部徹、海老原健、横井秀基、森 潔、笠原正登、土居健太郎、南野正隆、池田嘉宏、向山政志、中尾一和. 透析患者においてテネリグリプチンが有効であった症例. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013/5/16-15、熊本
  15. 井田みどり、平田雅一、栢田 出、上野克也、小鳥真司、森 栄作、近藤絵里、藤倉純二、日下部徹、海老原健、細田公則、葛谷英嗣、中尾一和. Dual Bioelectrical Impedance 法を用いた腹腔内脂肪量測定装置の有用性、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013/5/16-15、熊本
  16. 酒井 建、日下部徹、海老原健、青谷大介、片岡祥子、趙 明明、Milton Valentino、海老原千尋、阿部 恵、藤倉純二、山本祐二、細田公則、中尾一和. レプチンによる膵臓内脂肪蓄積の減少とインクレチン作用の増強. 第 34 回日本肥満学会、2013/10/11-12、東京
  17. 井田みどり、平田雅一、栢田 出、上野克也、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 法を用いた腹腔内脂肪量測定装置の有用性. 第 34 回日本肥満学会、2013/10/11-12、東京
  18. 阿部 恵、海老原健、海老原千尋、日下部徹、青谷大介、酒井 建、片岡祥子、趙 明明、バレンチノ ガンプリアイ、山本祐二、細田公則、中尾一和. レプチン欠損 Lep<sup>mkyo</sup>/Lep<sup>mkyo</sup> ラットを用いた肝臓におけるレプチン感受性遺伝子の同定. 第 34 回日本肥満学会、2013/10/11-12、東京
  19. 青谷大介、海老原健、日下部徹、阿部 恵、片岡祥子、酒井 建、海老原千尋、藤倉純二、細田公則、中尾一和. ニューロメジン U のインスリン抵抗性における意義. 第 34 回日本肥満学会、2013/10/11-12、東京
  20. 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 (LepTG) マウスにおけるレプチン感受性の検討. 第 34 回日本肥満学会、2013/10/11-12、東京
  21. 富田 努、細田公則、小鳥真司、藤倉純二、海老原健、中尾一和. 膜型脂質受容体 GPR40 の遺伝性肥満 Kolet-sky ラット膵島での発現調節とその意義. 第 34 回日本肥満学会、2013/10/11-12、東京
  22. 山下貴裕、森 栄作、藤倉純二、野口倫生、富田 努、孫 徹、横井秀基、日下部徹、海老原健、細田公則、中尾一和. 腎性浮腫との鑑別を要した Lipoedema の一例. 第 34 回日本肥満学会、2013/10/11-12、東京

#### 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 25 年度 分担研究報告書

脂肪萎縮症に関する調査研究  
「脂肪萎縮症の診断基準の提案および脂肪萎縮症センターの設立」

主任研究者：海老原 建	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター	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	科長兼部長
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	部長

**研究要旨** 脂肪萎縮症は、全身性のもの部分性のもの、また原因により先天性のもの後天性のものがあり、多種多様な疾患群の総称であるが、脂肪萎縮症では、その原因の如何にかかわらず、重度のインスリン抵抗性糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝など種々の代謝異常を合併し、平均寿命は 30～40 歳とも言われる予後不良な疾患である。これまで脂肪萎縮症に対する確立した治療方法は存在しなかったが、脂肪萎縮症に伴う代謝異常に対してレプチン製剤が劇的な改善効果を示すことが明らかとなり、2013 年 3 月レプチン製剤が薬事承認され、同年 7 月より市販が開始された。しかしながらレプチン製剤は薬価が高額であることから、効果が期待できる症例においても患者の経済状態を理由にレプチン治療を断念するケースが市販開始後、後を絶たない。この不幸な状況を打開するためには脂肪萎縮症が難病に指定され医療費助成の対象となる必要がある。一方、難病として医療費助成の対象となるための条件として希少性と整備された診断基準が求められている。脂肪萎縮症は数百万人に 1 人とも言われ、我が国における患者数は数百人程度であると考えられ、その希少性に疑問の生じる余地はない一方で、その希少性のために認知度が低く、診断基準も作られてこなかったのが現状である。そこで本研究事業ではこれまでの調査研究や知見を基に脂肪萎縮症の診断基準を策定し提案した。

#### 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ている。脂肪萎縮症に伴う代謝異常の主因は糖脂質代謝改善作用を有するレプチンの欠乏であり、不足したレプチンを補うレプチン補充治療が脂肪萎縮症に伴う代謝異常を劇的に改善する。申請者らはこれまでに、脂肪萎縮症に対するレプチン治療について医師主導治験を実施し、2013 年 3

月、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り、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。また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。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

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。

さらにこれまでの調査結果および上記の調査結果を踏まえて脂肪萎縮症の病型分類および診断基準の提案を行う。

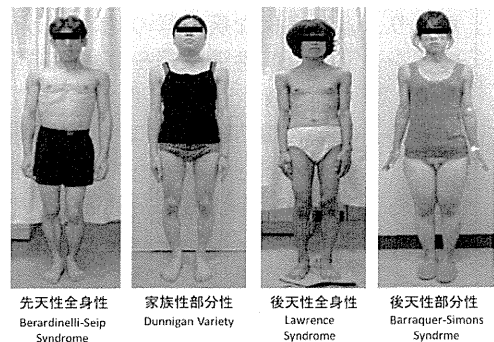
また、脂肪萎縮症は数百万人に1人とも言われる希少疾患であり、我が国の症例数は多くても数百人程度であると推定される。そこで脂肪萎縮症センターを設立し、上記実態調査で見出した症例について症例登録を行い、主治医と連携することにより、治療経過のモニタリングを実施し継続的なデータ収集を行う。さらに適正な治療法の提案を行い、脂肪萎縮症に関する医療環境や予後の向上に努める。

## C. 研究結果

2013年7月に脂肪萎縮症に伴う代謝異常の治療薬としてレプチン製剤であるメトレレプチンが塩野義製薬より市販開始された。メトレレプチンには市販後全例調査が義務付けられており、塩野義製薬と協力して脂肪萎縮症の実態を含め調査することとなった。現在調査中である。

これまでの研究から脂肪萎縮症は大きく、全身の脂肪組織が欠如する全身性脂肪萎縮症と、下肢などの特定の領域に限局して脂肪組織が消失する部分性脂肪萎縮症に分類される。また、それぞれに遺伝子異常による先天性のものと、自己免疫などによる後天性のものが存在する(図1)。

図1 多様な脂肪萎縮症



### 1) 先天性全身性脂肪萎縮症 (Berardinelli-Seip 症候群)

先天性全身性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてはこれまでに AGPAT2 遺伝子、セイピン遺伝子、カベオリン 1 遺伝子および PTRF 遺伝子が同定されている。いずれも常染色体劣性の遺伝形式で受け継がれ、それぞれ BSCL (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy) 1、2、3、4型と呼ばれている。これまでに海外から報告されている症例の大半は1型か2型であり、少数ながら3型や4型あるいは原因不明のものが存在する。4型では脂肪萎縮のみならず筋萎縮や心筋症が認められる。

### 2) 後天性全身性脂肪萎縮症 (Lawrence 症候群)

後天性全身性脂肪萎縮症は小児期から思春期に発症することが多い。原因としてはしばしば先行感染を認めるが、発症への関与は不明である。若年性皮膚筋炎や若年性関節リウマチ、橋本病などの自己免疫性疾患に合併して発症することが多く、自己免疫の関与が強く示唆される。脂肪細胞の細胞膜に対する自己抗体の存在を証明したとする報告もある。世界で約50例の報告があるが、

3 : 1 の割合で女性に多い。

### 3) 家族性 (先天性) 部分性脂肪萎縮症

家族性 (先天性) 部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としては LMNA 遺伝子、PPAR $\gamma$  遺伝子、Akt2 遺伝子、ZMPSTE24 遺伝子などが相次いで同定されている。LMNA 遺伝子異常による部分性脂肪萎縮症は Dunnigan 型と呼ばれ、思春期頃より四肢の皮下脂肪が減少する一方で代償性に頭頸部や上背部皮下に脂肪組織の増大を認める。PPAR $\gamma$  遺伝子変異による部分性脂肪萎縮症も四肢の脂肪萎縮が顕著であるが、頭頸部の脂肪組織の萎縮も認め、Kobbering 型と呼ばれる。Dunnigan 型、Kobbering 型いずれも常染色体優性の遺伝形式をとる。ホモの LMNA 遺伝子異常では下顎や鎖骨をはじめとする骨格異常を伴う “mandibuloacral dysplasia” を発症し、部分性の脂肪萎縮も認められる。同様の症状はホモの ZMPSTE24 遺伝子異常においても認められるが、ZMPSTE24 遺伝子のヘテロ変異では無症状である。

### 4) 後天性部分性脂肪萎縮症

後天性脂肪萎縮症の原因としては、脂肪組織の破壊をもたらす自己抗体およびスクレオシド系逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬などの HIV 治療薬による副作用が知られている。自己免疫性の後天性脂肪萎縮症として知られる Barraquer-Simons 症候群は小児期から思春期にかけて発症し、腹部より上半身の脂肪組織が減少し、下半身の脂肪組織は代償性に増大する。C3 補体価低値を示し、約 1/3 で膜性増殖性糸球体腎炎の合併を認める。これまでに約 200 例の報告があるが、発症頻度は女性で男性の 3 倍である。HIV 関連部分性脂肪萎縮は、スクレオシド系逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬の投与開始後 3~6 ヶ月で発症し、顔面や四肢、体幹の皮下脂肪組織が減少するとともに、内臓脂肪は逆に増加し、背部皮下脂肪組織もバッファローハンプ様に増大する。

上記知見をもとに脂肪萎縮症の分類を表 1 にまとめた。さらに診断基準を表 2 のように提案する。また、脂肪萎縮症の診断に際し有用な検査に付いても表 3 にまとめた。今後、日本内分泌学会などの関連学会に働きかけ脂肪萎縮症に関する委員会の設置や診断基準等の承認を目指す。

表 1. 脂肪萎縮症の病型分類と原因

先天性	全身性	AGPAT2、BSCL2、ZMPSTE24 CAV1、PTRF の遺伝子異常 その他
	部分性	LMNA、PPARG、CIDEA AKT2、PLIN1 の遺伝子異常 その他
後天性	全身性	自己免疫性 感染症 その他
	部分性	自己免疫性 薬剤性 (抗ウイルス薬) その他

表 2. 脂肪萎縮症の診断基準

- 脂肪組織の萎縮部位および程度の確認  
DEXA、CT、MRI (T1 強調画像) など
- 低栄養や消耗性疾患などによる痩せの除外
- 病歴聴取による先天性、後天性の判断  
 先天性 → 遺伝子解析により別表の原因遺伝子に異常を認めた場合には確定  
 後天性 → 別表の原因が認められる場合には確定

表 3. 脂肪萎縮症の診断に有用な検査

- 脂肪組織の萎縮部位および程度の確認  
DEXA、CT、MRI (T1 強調画像)
- 血中レプチン濃度  
(脂肪組織の萎縮程度により低下を認める)
- 高頻度に以下の代謝異常が認められる
  - ・ インスリン抵抗性  
空腹時インスリン、経口ブドウ糖負荷試験、グルコースクランプ試験など
  - ・ 高トリグリセライド血症
  - ・ 脂肪肝  
CT、超音波検査、AST、ALT など
- 遺伝子検査 (先天性の場合)
- 自己免疫に関する検査 (後天性の場合) 抗体、補体など

認定 NPO 法人「日本ホルモンステーション」内に「脂肪萎縮症センター」を設置することとなった。これまで患者、患者家族、医師、研究者および一般市民を対象に脂肪萎縮症の啓蒙を主目的に NPO 法人「脂肪萎縮性糖尿病・脂肪萎縮症センター」が分担研究者である中尾一和を理事長に運営されてきたが、啓蒙活動だけではなく継続的な情報収集なども目的として、一旦解散の上、認定 NPO 法人「日本ホルモンステーション」内に新たなセンターを立ち上げる事となった。今後、現在把握している患者情報や、上記の調査で得られた情報のデータベース化を行い、患者登録シス



テムを構築する予定である。

#### D. 考察

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、それぞれに先天性のものと同後天性のものが知られている。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、いまだ原因不明の症例も多数存在する。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こなかった。本研究では脂肪萎縮症の病型分類を行い、診断基準案を策定した。今後、調査や研究において役立つものと期待される。

#### E. 結論

これまで脂肪萎縮症の治療法は存在しなかったが、脂肪萎縮症に伴う代謝異常に対しレプチン製剤が2013年7月より市販開始された。しかし薬価が高額であるため、効果が期待できる症例においても経済状態を理由に治療を断念するケースが後を絶たない。この不幸な状況を打開するためには脂肪萎縮症が難病指定され医療費助成の対象となることが必要である。しかし脂肪萎縮症はその希少性のために認知度が低く、診断基準も作られてこなかった。脂肪萎縮症の病型分類および診断基準案の策定は脂肪萎縮症の難病指定への道を開くものである。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. S. Meguro, Y. Kabeya, K. Tanaka, T. Kawai, M. Tomita, T. Katsuki, Y. Oikawa, Y. Atsumi, A. Shimada, M. Tanaka, J. Irie, Y. Saisho, H. Itoh. Past Obesity as well as Present Body Weight Status Is a Risk Factor for Diabetic Nephropathy. *Int J Endocrinol*. Article ID 590569, 2013.
2. T. Hirata, K. Tomita, T. Kawai, H. Yokoyama, A. Shimada, M. Kikuchi, H. Hirose, H. Ebinuma, J. Irie, K. Ojira, Y. Oikawa, H. Saito, H. Itoh, T. Hibi. Erratum to Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int J Endocrinol*. Article ID 587140, 9 pages, 2013.
3. Y. Nakamura, T. Kanai, K. Saeki, M. Takabe, J. Irie, J. Miyoshi, Y. Mikami, T. Teratani, T. Suzuki, N. Miyata, T. Hisamatsu, N. Nakamoto, Y. Yamagishi, H. Higuchi, H. Ebinuma, S. Hozawa, H. Saito, H. Itoh, T. Hibi. CCR2 knockout exacerbates cerulein-induced chronic pancreatitis with hyperglycemia via decreased GLP-1 receptor expression and insulin secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 304: G700-G707, 2013.
4. K. Hasegawa, S. Wakino, M. Kimoto, H. Minakuchi, K. Fujimura, K. Hosoya, M. Komatsu, Y. Kaneko, T. Kanda, H. Tokuyama, K. Hayashi, H. Itoh. The hydrolase DDAH2 enhances pancreatic insulin secretion by transcriptional regulation of secretagogin through a Sirt1-dependent mechanism in mice. *FASEB J*. 27:2301-2315, 2013.
5. Y. Saisho, K. Tanaka, T. Abe, T. Kawai, H. Itoh. Lower beta cell function relates to sustained higher glycated albumin to glycated hemoglobin ratio in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 61:149-157, 2013.
6. K. Hasegawa, S. Wakino, P. Simic, Y. Sakamaki, H. Minakuchi, K. Fujimura, K. Hosoya, M. Komatsu, Y. Kaneko, T. Kanda, E. Kubota, H. Tokuyama, K. Hayashi, L. Guarente, H. Itoh. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med*. 19:1496-1504, 2013.
7. Y. Saisho, H. Hirose, R. Roberts, T. Abe, H. Kawabe, H. Itoh. C-reactive protein, high-molecular-weight adiponectin and development of metabolic syndrome in the Japanese general population: a longitudinal cohort study. *PloS One*. 8:e73430, 2013.

8. N. Kodani, Y. Saisho, K. Tanaka, T. Kawai, H. Itoh. Effects of mitiglinide, a short-acting insulin secretagogue, on daily glycemic variability and oxidative stress markers in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig.* 33:563-570, 2013.
9. K. Kou, Y. Saisho, S. Satoh, T. Yamada, H. Itoh. Change in  $\beta$ -cell mass in Japanese nondiabetic obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:3724-3730, 2013.
10. K. Tanaka, T. Kawai, Y. Saisho, S. Meguro, K. Harada, Y. Satoh, K. Kobayashi, K. Mizushima, T. Abe, H. Itoh. Relationship between Stage of Diabetic Retinopathy and Pulse Wave Velocity in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* Article ID 193514, 2013.
11. Y. Saisho, K. Miyakoshi, S. Ikenoue, Y. Kasuga, T. Matsumoto, K. Minegishi, Y. Yoshimura, H. Itoh. Marked decline in beta cell function during pregnancy leads to the development of glucose intolerance in Japanese women. *Endocr J.* 60:533-539, 2013.
12. Y. Saisho, K. Kou, K. Tanaka, T. Abe, A. Shimada, T. Kawai, H. Itoh. Association between beta cell function and future glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 60:517-523, 2013.
13. Y. Saisho, K. Kou, K. Tanaka, T. Abe, A. Shimada, T. Kawai, H. Itoh. Postprandial serum C-peptide to plasma glucose ratio predicts future insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 50:987-988, 2013.
14. Y. Terawaki, T. Nomiya, Y. Akehi, H. Takenoshita, R. Nagaishi, Y. Tsutsumi, K. Murase, H. Nagasako, N. Hamanoue, K. Sugimoto, A. Takada, K. Ito, Y. Abe, Y. Sasatomi, S. Ogahara, H. Nakashima, T. Saito, T. Yanase. The efficacy of incretin therapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol Metab Syndr.* 5:10, 2013.
15. M. Adachi. Assessment of user-friendliness of the Norditropin FlexPro for pediatric patients treated with recombinant human growth hormone: results of an open-label user survey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 26:1105-1110, 2013.
16. A. Soneda, M. Adachi, K. Muroya, Y. Asakura, M. Takagi, T. Hasegawa, H. Inoue, M. Itakura. Novel compound heterozygous mutations of the growth hormone-releasing hormone receptor gene in a case of isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 23:89-97, 2013.
17. M. Adachi, Y. Asakura, K. Muroya, H. Goto, H. Kigasawa. Abnormal adipose tissue distribution with unfavorable metabolic profile in five children following hematopoietic stem cell transplantation: a new etiology for acquired partial lipodystrophy. *Clin Pediatr Endocrinol.* 22:53-64, 2013.

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・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
M. Aizawa-Abe, <u>K. Ebihara</u> , C. Ebihara, T. Mashimo, A. Takizawa, T. Tomita, T. Kusakabe, Y. Yamamoto, D. Aotani, S. Yamamoto-Kataoka, T. Sakai, K. Hosoda, T. Serikawa, <u>K. Nakao</u> .	Generation of leptin deficient Lepmkyo/Lepmkyo rats and identification of leptin responsive genes in the liver.	Physiol Genomics	45	786-793	2013
M. Noguchi, K. Hosoda, M. Nakane, E. Mori, K. Nakao, D. Taura, Y. Yamamoto, T. Kusakabe, M. Sone, H. Sakurai, J. Fujikura, <u>K. Ebihara</u> , <u>K. Nakao</u> .	In Vitro Characterization and Engraftment of Adipocytes Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells and Embryonic Stem Cells.	Stem Cells Dev	22	2895-2905	2013
M. Ida, M. Hirata, S. Odori, E. Mori, E. Kondo, J. Fujikura, T. Kusakabe, <u>K. Ebihara</u> , K. Hosoda, <u>K. Nakao</u> .	Early changes of abdominal adiposity detected with weekly dual bioelectrical impedance analysis during calorie restriction.	Obesity	21	E350-E353	2013
N. Yamada-Goto, G. Katsuura, <u>K. Ebihara</u> , 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	2013
S. Odori, K. Hosoda, T. Tomita, J. Fujikura, T. Kusakabe, Y. Kawaguchi, R. Doi, K. Takaori, <u>K. Ebihara</u> , 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