

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

脂肪萎縮症に関する調査研究

研究分担者 海老原健 自治医科大学 准教授

研究要旨：日本内分泌学会において脂肪萎縮症が重要臨床課題に取り上げることが決定し、「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成が着手された。この中で「脂肪萎縮症の分類」「脂肪萎縮症の診断」についても作成予定である。わが国と海外とでは原因遺伝子の分布やレプチン治療の適応範囲が異なり、わが国の実態に即した「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成が重要であると考えられた。

A. 研究目的

脂肪萎縮症の原因は遺伝子異常や自己免疫異常など様々であり脂肪組織の障害部位、程度も様々である。また、症例数に関する直接的な統計データはなく、診断基準も存在しない。本研究では疫学調査やレジストリの整備によりわが国の実態を把握し、わが国に即した病型分類、診断基準および診療ガイドラインの策定を目指す

B. 研究方法

1. 脂肪萎縮症の実態調査、レジストリ

脂肪萎縮症の症例数についてはこれまでに直接的な統計データがない。2013年に脂肪萎縮症の治療薬としてメトレプチンが承認され、全例調査が実施されている。2015年には指定難病となり、医療費助成のための申請、登録がなされている。これらの制度と連携し、脂肪萎縮症レジストリを立ち上げ、治療経過のモニタリングや継続的なデータ収集を行う。

2. 先天性症例に対する原因遺伝子の調査

先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子が相次いで報告されている。上記調査で見出された先天性症例を対象に原因遺伝子の検索を行う。

3. 病型分類ならびに診断基準の策定

従来の病型分類を上記調査により得られたわが国での実情に基づき再構築し、それぞれの病型分類に応じた診断基準・診療ガイドラインを策定する。

（倫理面への配慮）

健常者あるいは患者を対象とした研究は該当施設の倫理委員会の承認のもと、個人情報機密保持と人権の尊重を最優先とし、十分な説明を行った上でインフォームドコンセントを取得し得た場合にのみ実施する。

C. 研究結果

日本内分泌学会において脂肪萎縮症が重要臨床課題に取り上げることが決定し、「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成が着手された。この中で「脂肪萎縮症の分類」「脂肪萎縮症の診断」についても作成予定である。疫学研究については脂肪萎縮症を対象としたレプチン補充治療の市販後全例調査（塩野義製薬）と連携して解析を行っている。また新たに先天性症例が見出された場合には遺伝子変異検索を実施している。

D. 考察

遺伝子変異解析の結果により海外とわが国の原因遺伝子の症例数分布に違いのあることが明らかになってきた。また、レプチン治療についてわが国では全身性、部分性問わず適応が認められているが、米国では現在のところ全身性にしか認められていない。これまでに米国を中心に「脂肪萎縮症の分類」が提唱されているが、わが国独自の「脂肪萎縮症の分類」を含めた「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成が必要であると考えられた。

E. 結論

わが国の実態に即した病型分類、診断基準および診療ガイドラインを策定することが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Gumbilal V, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Ebihara C, Zhao M, Yamamoto Y, Mashimo T, Hosoda K, Serikawa T, Nakao K. Fat mass reduction with adipocyte hypertrophy and insulin resistance in heterozygous PPAR γ mutant rats. *Diabetes*. 65: 2954-2965, 2016.
- 2) Mori E, Fujikura J, Noguchi M, Nakao K, Matsubara M, Sone M, Taura D, Kusakabe T, Ebihara K, Tanaka T, Hosoda K, Takahashi K, Asaka I, Inagaki N, Nakao K. Impaired adipogenic capacity in induced

pluripotent stem cells from lipodystrophic patients with BSCL2 mutations. *Metabolism*. 65: 543-556, 2016.

2. 学会発表

- 1) 後天性全身性脂肪萎縮症における悪性リンパ腫とレプチン治療、日本糖尿病学会、京都、平成 28 年 5 月 19 日～21 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし