

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ける重要臨床課題の一つとして「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成を進めた。脂肪萎縮症診療ガイドライン案（ver. 1.0）を作成し、現在委員会内で校正作業を進めているところである。この中で「脂肪萎縮症の分類」「脂肪萎縮症診断の手順」についてもまとめた。また、これまでの調査で出てきた原因不明症例について新しい疾患群の提唱を行った。

#### 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・治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ける重要臨床課題の一つとして「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成を進めた。脂肪萎縮症診療ガイドライン案（ver. 1.0）を作成し、現在委員会内で校正作業を進めているところである。この中で「脂肪萎縮症の分類」や「脂肪萎縮症診断の手順」についてもまとめた。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。本年度はT細胞リンパ腫に伴う後天性全身性脂肪萎縮症を新しい疾患概念として提唱した。

#### D. 考察

2016年米国において多学会共同診療ガイドラインである The Diagnosis and Management of Lipodystrophic Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline が J Clin Endocrinol Metab 誌に発表された。海外のガイドラインとの整合性を考慮しながらもわが国の現状に即した診療ガイドラインの作成が必要である。

#### E. 結論

従来の典型例に当てはまらない脂肪萎縮症の報告も増えてきており、わが国においても脂肪萎縮症を的確に診断するための診療ガイドラインの作成が必要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamada-Goto N, Ochi Y, Katsuura G, Yamashita Y, Ebihara K, Noguchi M, Fujikura J, Taura D, Sone M, Hosoda K, Gottschall PE, Nakao K. Neuronal cells derived from human induced pluripotent stem cells as a functional tool of melanocortin system. *Neuropeptides*. 65: 10-20, 2017.
- 2) Goto T, Hirata M, Aoki Y, Iwase M, Takahashi H, Kim M, Li Y, Jheng HF,

Nomura W, Takahashi N, Kim CS, Yu R, Seno S, Matsuda H, Aizawa-Abe M, Ebihara K, Itoh N, Kawada T. The hepatokine FGF21 is crucial for peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. *J Biol Chem*. 292: 9175-9190, 2017.

##### 2. 学会発表

- 1) K Ebihara, A Murakami, Y Kasuya, C Ebihara, M Isoda, S Ishibashi: Efficacy of leptin therapy in a patient with acquired generalized lipodystrophy whose etiology might be common for T-cell lymphoma、ENDO2018、米国シカゴ、2018年3月17～20日
- 2) 海老原健、脂肪萎縮症～知っておくべき診断のポイント～、第27回臨床内分泌代謝 Update、神戸、平成29年11月24、25日
- 3) 海老原健、村上明子、粕谷夕香、高橋学、海老原千尋、倉科智行、岡田修和、安藤明彦、永島秀一、岡田健太、石橋俊: 血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫に併発した後天性全身性脂肪萎縮症の一例、第38日本肥満学会、大阪、平成29年10月7、8日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 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