

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:診療ガイドライン(案)を作成し、パブリックコメントを収集し修正したのち、日本内分泌学会の承認を得た。この脂肪萎縮症診療ガイドラインを日本内分泌学会雑誌別冊として刊行した。また、これまでの調査で原因不明であった先天性症例について遺伝子解析を実施し、複数の症例でわが国では初めての遺伝子変異を同定した。

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) 脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成

これまでに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、脂肪萎縮症診療ガイドライン案(ver. 1.0)を作成した。委員会内での校正作業を実施したのち、パブリックコメントを収集し修正する。日本内分泌学会の承認を得たのち、日本内分泌学会の刊行物として発刊する。

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新しい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。

(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、個人情報の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

1) 脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成

これまでに作成した脂肪萎縮症診療ガイドライン案(ver. 1.0)を委員会内で校正作業を進め修正した。この診療ガイドライン(案)に対するパブリックコメントを収集し再度修正した。日本内分泌学会の承認を得たのち、この脂肪萎縮症診療ガイドラインを日本内分泌学会雑誌別冊として刊行した(日本内分泌学会雑誌 vol.94 Suppl. September 2018)。

2) 先天性症例に対する原因遺伝子の調査

これまでの調査で明らかになった原因不明の症例について遺伝子解析を実施した。その結果、これまで後天性と思われていた全身性症例で、家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子として知られている LMNA 遺伝子の N 端にヘテロミスセンス変異(p.T10I)を見出した。LMNA 遺伝子のヘテロ変異でも全身性脂肪萎縮症の原因となることが明らかとなった。また、これまで原因不明であった先天性全身性脂肪萎縮症においてインスリン作用における重要なシグナル

分子をコードする PIK3R1 遺伝子にヘテロミセンス変異を見出した。

D. 考察

1) 脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成

今回の脂肪萎縮症診療ガイドラインでは脂肪萎縮症の概念が明示され、脂肪萎縮症の分類および診断手順についても記載された。しかし、診断基準については策定が見送られた。脂肪萎縮症は多様な疾患の集合であり、共通の診断基準を作成することは困難である。病型診断のための診断手順や診断基準ではなく、治療に重点を置いた診断手順・基準の作成が有用と考えられる。

2) 先天性症例に対する原因遺伝子の調査

最近、米国からの報告で LMNA 遺伝子の T10I 変異により発症する全身性脂肪萎縮症関連早老症候群という疾患概念が提唱されている。同症候群では LMNA 遺伝子変異による家族性部分性脂肪萎縮症と同様に生下時には異常が認められない。わが国でも後天性と考えられている原因不明の全身性症例において LMNA 遺伝子の変異検索が必要であると思われた。また、PIK3R1 遺伝子に変異を認めた症例では、全身性であるにも関わらず、脂肪萎縮症で一般的に認められる脂肪肝や高中性脂肪血症が認められていなかった。これはインスリンシグナルが減弱していたためであると考えられた。今後、脂肪肝や高中性脂肪血症を認めない脂肪萎縮症の場合、PIK3R1 遺伝子変異を想定する必要があると考えられた。

E. 結論

2001 年のセイピン遺伝子異常症の報告以来、現在に至るまで、新しい脂肪萎縮症の報告が

続いている。このため今後も適宜、脂肪萎縮症の分類、診断手順等を改定していく必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iwanishi M, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Kusakabe T, Ebihara K. Clinical Characteristics, Phenotype of Lipodystrophy and a Genetic Analysis of Six Diabetic Japanese Women with Familial Partial Lipodystrophy in a Diabetic Outpatient Clinic. Intern Med. 57: 2301-2313, 2018.

2. 学会発表

1) Ebihara K. Current state and issues of lipodystrophy in Japan. Lipodystrophy Symposium 2018. Orland, FL, USA, June 26-27. 2018.

2) 海老原健、村上明子、海老原千尋、青谷大介、日下部徹: 全身性脂肪萎縮症関連早老症 (GLPS) におけるレプチン補充療法の有用性、日本肥満学会、神戸市、2018 年 10 月 7 日、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