

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
分担研究報告書

リポジストロフィーに対する治療法の検討

研究分担者 吉村 浩太郎

自治医科大学外科学講座形成外科学部門教授

研究要旨 HIV 関連顔面脂肪萎縮症に対し治療を行った 6 例のうち、結果のやや不良な 2 例に対し、ヒアルロン酸注入による追加治療を行い良好な結果を得た。脂肪のマイクロアレイでは、前炎症状態、線維化亢進、インスリン抵抗性、中性脂肪の合成低下が示唆された。

#### A. 研究目的

HIV 感染症とその合併症に対する新規治療法の開発を目的として、d4T を含む治療の副作用としての顔面脂肪萎縮症（Facial Lipoatrophy）に対する治療法の開発。

#### B. 研究方法

本年度は、HIV 関連顔面脂肪萎縮に対し形成外科的手法を用いた修復術を行った 6 例のうち、結果がやや不良な 2 例に対し、治療効果のより高かったヒアルロン酸注入を用いて追加治療を行った。また脂肪組織のサンプルより抽出・保存していた cDNA を用いて、奈良先端科学技術大学院大学の栗崎教授の協力のもと、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。臨床研究の国立国際医療研究センターにおける倫理委員会の承認番号は、NCGM-G-1598 である。サンプル、個人情報、および解析結果は、匿名化して厳重に保管した。学術発表の際、顔の写真を出す場合にも患者のプライバシー保護に十分注意した。

#### C. 研究結果

追加治療を行った 2 例においては、1 例は長期（>1 年）フォローアップにおいて整容的改善を認め、もう 1 例はまだ 1 年経過していないものの経

過は良好である。今後、放射線画像による定量的な分析を行う。

脂肪組織のマイクロアレイでは、ウイルスに対する防御反応や IFN- $\gamma$  を介したシグナル経路の亢進、BMP シグナルや ECM 糖化タンパク質の産生亢進、cAMP シグナルの亢進、インスリンシグナルの低下、CD36 や GLUT4 の発現低下、lipolysis の低下、PPAR  $\gamma$  の下流遺伝子である FABP4、perilipin、AQP7 の発現低下がみられた。

#### D. 考察

脂肪移植、ヒアルロン酸注入は HIV 関連脂肪萎縮に対し共に有効であるが、特に治療効果の高いヒアルロン酸を用いた、改善が乏しい場合の追加治療は非常に効果的であると分かった。

脂肪サンプルの基礎的解析からは、脂肪の前炎症状態、線維化亢進、インスリン抵抗性、中性脂肪の合成低下が示唆された。これらは HIV 関連脂肪分布異常症の原因であるとともに結果でもあり、全体的な白色脂肪の減少を含めた、複雑な病態であることが明らかになった。

#### E. 結論

ヒアルロン酸注入を用いた複数回治療は、HIV 関連脂肪萎縮に対し非常に有効である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Mashiko T, Wu SH, Kanayama K, Asahi R, Shirado T, Mori M, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Yoshimura K. Biological properties and therapeutic value of cryopreserved fat tissue. **Plast Reconstr Surg** 141: 104-115, 2018
2. Chi D, Kamochi H, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Nakagawa S, Asahi R, Mori M, Yoshimura K. Tumoral Calcinosis: A Giant Tumoral Mass in the Shoulder Joint of a Dialysis Patient. **Plast Reconstr Surg Glob Open** 6: e1730, 2018.
3. Mashiko T, Takada H, Wu S, Kanayama K, Feng J, Tashiro K, Asahi R, Sunaga A, Hoshi K, Kurisaki A, Takado T, Yoshimura K. Therapeutic effects of a recombinant human collagen peptide bioscaffold with human adipose-derived stem cells on impaired wound healing after radiotherapy. **J Tissue Eng Regen Med** 12: 1186-1194, 2018.

### 2. 学会発表

増子貴宣, 朝日林太郎, 山本匠, 塚田訓久, 岡慎一, 吉村浩太郎. HIV関連顔面脂肪萎縮症の病態および治療法に関する研究. 第61回日本形成外科学会総会・学術集会.

## G. 知的所有権の取得状況

特記事項なし