

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:脂肪萎縮症研究者の集まりである脂肪萎縮症研究会を立ち上げ、第一回シンポジウムを開催した。全身性脂肪萎縮症小児症例におけるレプチン治療の長期効果を解析した。原因不明の部分性脂肪萎縮症を対象に遺伝子変異検索を実施し、新しい遺伝子変異を見出した。

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) 疫学調査、レジストリの構築、診断基準の策定

疫学調査の方法やレジストリのあり方、診断基準について脂肪萎縮症研究者が討論する場として脂肪萎縮症研究会を立ち上げることにした。

2) レプチン治療等臨床データの解析

小児症例についてのレプチン治療に関する臨床データを解析した。

3) 部分性症例における遺伝子変異の検索

全国から問い合わせを受けた原因不明の部分性症例についてシークエンスパネルを用いてこれまでに報告のある原因遺伝子について変異検索を実施した。

(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) 疫学調査、レジストリの構築、診断基準の策定

全国の脂肪萎縮症研究者に呼びかけ脂肪萎縮症研究会を立ち上げた。2019年11月に開催された臨床内分泌代謝 Update で第一回サテライトシンポジウムを行った。今後も内分泌学会あるいはその関連学会で定期的に本研究会のシンポジウムを開催する予定である。

2) レプチン治療等臨床データの解析

小児症例におけるレプチン治療に関する臨床データが少なかったことから今回、全身性脂肪萎縮症の小児症例におけるレプチン治療の長期効果について解析し、論文文化した。

3) 部分性症例における遺伝子変異の検索

原因不明の部分性脂肪萎縮症を対象にシークエンスパネルを用いてこれまでに報告

のある20遺伝子について変異検索を実施した。本年度は1例の部分性脂肪萎縮症症例でわが国では初めてのPPARG遺伝子変異を同定した。また、異なる施設から紹介された2例の部分性脂肪萎縮症症例でPOLD1遺伝子遺伝子を同定した。

#### D. 考察

##### 1) 疫学調査、レジストリの構築、診断基準の策定

疫学調査の方法やレジストリのあり方、診断基準について脂肪萎縮症研究者が活発に討論する場が必要であると考え脂肪萎縮症研究会を立ち上げた。第一回のシンポジウムでは研究者間で脂肪萎縮症の捉え方に違いのあることが明らかとなった。今後、会を重ね議論を深めていく予定である。

##### 2) レプチン治療等臨床データの解析

今回の解析により小児症例においてもレプチン治療の長期有効性が示された。ただし、小児症例においては時として食事療法などの遵守に困難が伴うことがあり、より木目の細かい対応が必要であると考えられた。

##### 3) 部分性症例における遺伝子変異の検索

脂肪萎縮症には全身性と部分性があるが、わが国では海外に比べ圧倒的に部分性脂肪萎縮症の報告が少ない。この一因として部分性脂肪萎縮症の確定診断の難しさが挙げられる。今後、シーケンスパネルを用いることにより疑い症例の確定診断を促進し、部分性症例の掘り起こしを進めたい。

#### E. 結論

脂肪萎縮症には全身性と部分性が知られているが、部分性については十分な疾患概念の確立ができておらず、確定診断も困難である。

部分性脂肪萎縮症については特に診断基準の統一や診断技術の向上が必須であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Maeda M, Maeda T, Ebihara K, Ihara K. The long-term management of congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome): the clinical manifestations of Japanese siblings for approximately 20 years. Clin Pediatr Endocrinol. 28: 139-145. 2019

2) Iwanishi M, Kusakabe T, Azuma C, Tezuka Y, Yamamoto Y, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Morimoto M, Ebihara K. Clinical characteristics in two patients with partial lipodystrophy and Type A insulin resistance syndrome due to a novel heterozygous missense mutation in the insulin receptor gene. Diabetes Res Clin Pract. 152: 79-87. 2019

##### 2. 学会発表

1) 海老原健:脂肪萎縮症と脂肪萎縮性糖尿病の多様性、日本糖尿病学会年次学術集会、仙台市、2019年5月25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