

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:脂肪萎縮症戦略ミーティングをリモート開催し、疫学調査、レジストリ、診断基準の策定について討論した。脂肪萎縮症のレプチン治療で問題となる中和抗体の産生について調査を実施した。原因不明の先天性脂肪萎縮症を対象に遺伝子変異検索を実施した。

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

本年度はコロナ禍のためリモートで脂肪萎縮症戦略ミーティングを2回開催した。

2) レプチン治療等臨床データの解析

脂肪萎縮症のレプチン治療で問題となる中和抗体の産生について調査を実施した。また、中和抗体の発生状況や対処方法について海外研究者とリモートで意見交換した。

3) 先天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先天性と考えられる全身性症例2例、部分性症例2例についてシーケ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

昨年立ち上げられた脂肪萎縮症研究会についてはコロナ禍のため開催できず、本年度はリモートで脂肪萎縮症戦略ミーティングを2回開催した。今後もリモートでのミーティングは定期的に行うことを申し合わせた。また、来年度については内分泌学会あるいはその関連学会で脂肪萎縮症研究会のシンポジウムが開催される予定である。

2) レプチン治療等臨床データの解析

わが国においても中和抗体の産生によりレプチン治療が中断された症例のあることが明らかとなった。また、中和抗体の発生状況や対処方法について海外研究者とリモートで意見交換した。米国では中和抗体

産生症例を対象にレプチン受容体刺激抗体や MC4R アゴニストによる治療が試みられているとの情報を得た。

- 3) 先天性症例における遺伝子変異の検索
先天性と考えられる全身性症例2例、部分性症例2例についてシーケンスパネルを用いて変異検索を実施したが、いずれの症例においても既知の原因遺伝子に有意な変異は認められなかった。

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、診断基準についてリモートミーティングを実施した。今後も定期的開催し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
レプチン治療においてレプチンに対する中和抗体の産生はレプチン治療効果を減弱させる。レプチンは視床下部に発現するレプチン受容体に結合することによりその下流で POMC の発現が増加し、POMC から PCSK1 により切り出された aMSH が MC4R に作用することにより食欲抑制およびエネルギー消費亢進をもたらす。したがって中和抗体産生症例においてはレプチン受容体刺激抗体や MC4R アゴニストの治療効果が期待され、わが国でもその治療導入が望まれる。
- 3) 先天性症例における遺伝子変異の検索
本年度は先天性と考えられる全身性症例2例、部分性症例2例について遺伝子変異

検索を実施し、いずれの症例にも既知の原因遺伝子に有意な変異は認められなかった。未だ同定されていない原因遺伝子の存在が示唆された。

E. 結論

未だ原因遺伝子の不明な先天性症例が全身性でも部分性でも相当数存在することが明らかとなった。表現型についても各々異なることから、病型分類や診断基準の策定にあたっては注意が必要である。

脂肪萎縮症の治療について海外では新たな試みが行われており、わが国においても積極的な新規治療法の開発が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 飯坂 徹ら:PPARg 遺伝子変異が同定された脂肪萎縮症の一例、日本糖尿病学会年次学術集会、Web 開催、2020 年 10 月 15 ~16 日

G. 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