

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:脂肪萎縮症診療ガイドラインを作成し、日本内分泌学会の承認を得て、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

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、パブリックコメントを収集し修正した後、日本内分泌学会の承認を得て、日本内分泌学会の刊行物として発刊する。

2) 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。

3) 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する。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する。

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原因不明の先天性症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

日本内分泌学会における重要臨床課題として「脂肪萎縮症診療ガイドライン」を作成し、日本内分泌学会の承認を得たのち、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) 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、診断基準について討論する場として脂肪萎縮症研究会が立ち上げられ、2019年11月に第一回シンポジウムが臨床内分泌代謝 Update のサテライトとして開催された。今後も内分泌学会あるいはその関連学会で定期的にシンポジウムが開催される予定である。

- 3) 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、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、論文化した。
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し、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。
- 4) 先天性症例における遺伝子変異の検索
新たに LMNA 遺伝子や PI3K 遺伝子の異常による全身性症例および PPAR γ 遺伝子や POLD1 遺伝子の異常による部分性症例が新たに見出された一方、既知遺伝子に異常を認めない症例の存在も確認された。

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) 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の考えから脂肪萎縮症研究会が立ち上げられた。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。

- 3) レプチン治療等臨床データの解析
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治療遵守に困難が伴うことがあり、より木目細かい対応が必要であると考えられた。
中和抗体産生症例については海外において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。わが国でも積極的な新規治療の導入が望まれる。
- 4) 先天性症例における遺伝子変異の検索
新たな遺伝子異常が見出された一方、既知遺伝子に異常を認めない症例の存在も確認された。未だ同定されていない原因遺伝子の存在が示唆される。

E. 結論

診療ガイドラインは作成されたが、診断基準の策定は見送られた。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とともに、診療実態に則した診断基準の策定が望まれる。

F. 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.* 2019, 28: 139-145.
- 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.* 2019, 152: 79-87.
 - 3) 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* 米国オーランド市、2018年6月26日、27日
 - 2) 飯坂 徹ら: PPAR γ 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
 - 3) 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
 - 4) 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
- 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