

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究
研究分担者 海老原 健

研究要旨： 家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてわが国で初めて PPAR γ 遺伝子変異を報告した。部分性脂肪萎縮症の全国実態調査に向けて準備を進めた。糖尿病部会の「インスリン抵抗症」および「ウルフラム症候群」の研究分担者と協力してレジストリ構築の準備を進めた。

A. 研究目的

脂肪萎縮症の診断基準については海外を含めこれまでに明確なものが存在していない。この理由として、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、程度も多様であることが挙げられる。また、わが国においては特に部分性脂肪萎縮症についての症例数などに関する直接的な統計データ乏しい。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および診断基準の策定を目指す。

B. 研究方法

1. 部分性脂肪萎縮症の全国実態調査

日本内分泌学会の臨床重要課題として承認されたので、日本内分泌学会で委員会を立ち上げ、全国実態調査を実施する。

2. 先天性症例における原因遺伝子変異の検索

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。

3. レジストリの構築

糖尿病部会のインスリン抵抗症およびウルフラム症候群の研究分担者と協力してレジストリを構築する。

（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. 部分性脂肪萎縮症の全国実態調査

これまで脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成を日本内分泌学会の臨床重要課題として委員会を立ち上げ策定してきた。部分性脂肪萎縮症の全国実態調査についても日本内分泌学会の臨床重要課題として認められたので、ガイドライン策定の際の委員会委員を母体にミーティングを開催し実施準備を進めている。

2. 先天性症例における原因遺伝子変異の検索

先天性が疑われる部分性脂肪萎縮症女性症例について遺伝子解析を実施した結果、PPAR γ 遺伝子にP495L変異を同定した。この変異は既に海外から報告のある変異であるが、これまでにわが国においてはPPAR γ 遺伝子変異による脂肪萎縮症の報告は無く、日本人においても同変異により脂肪萎縮症を発症することが明らかとなった。

3. レジストリの構築

本研究班糖尿病部会のインスリン抵抗症およびウルフラム症候群の研究分担者と協力してレジストリ構築を進めている。神戸大学のREDCapを利用することが決まり、入力フォームについても作成した。今後、各所属施設で倫理委員会に申請予定である。

D. 考察

1. 部分性脂肪萎縮症の全国実態調査

脂肪萎縮症は全身性と部分性に大別されるが、診断基準を策定するにあたり、特に部分性の実態や疫学に関するわが国のデータが乏しい。海外の報告では全身性に比べて部分性の報告数が圧倒的に多いが、わが国では全身性の報告はそれなりにあるものの部分性の報告は少ない。これは部分性に関する周知が不十分であり、診断されていない症例が多数存在することを意味している。今回わが国で部分性脂肪萎縮症の全国実態調査を実施する意義は非常に大きいと考える。

2. 先天性症例における原因遺伝子変異の検索

今回、家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてわが国で初めてPPAR γ 遺伝子変異を報告した。PPAR γ は脂肪細胞の発生・分化における主要制御因子として知られているが、日本人症例での遺伝子変異は報告されていなかった。今回の報告により日本人においてもPPAR γ 遺伝子変異により部分性脂肪萎縮症を発症することが明らかとなった。

3. レジストリの構築

脂肪萎縮症のような希少疾患において診療ガイドラインや診断基準を策定するには継続的な臨床データの収集が必要であり、それにはレジストリの運用が有効である。今後も糖尿病部会の研究分担者と協力してレジストリの構築および運営を進めていく。

E. 結論

脂肪萎縮症の診断基準は海外においても未だ明確なものは策定されていない。これまでに診断基準が作られてこなかった理由として脂肪萎縮症の多様性が挙げられる。特にわが国においては部分性症例の報告が少なく、部分性脂肪萎縮症の実態を把握する必要がある。また、近年においても新しい原因遺伝子や新しい病型の報告が続いており、脂肪萎縮症の全貌を解明するためには海外の研究者との連携やレジストリによる継続的なデータ収集が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

—○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
—(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)—

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iizaka T, Kodama E, Mikura K, Iida T, Imai H, Hashizume M, Kigawa Y, Sugisawa C, Tadokoro R, Endo K, Otsuka F, Isoda M, Ebihara K, Ishibashi S, Nagasaka S. Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese patient with familial partial lipodystrophy due to peroxisome proliferator-activated receptor γ gene mutation. **Endocr J.** 70, 69-76 (2023)

2. 学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし