

Kausch らは 2000 年に Werner 症候群の皮膚線維芽細胞ではグルコーストランスポーター (GLUT-1) が 8 倍もの過剰発現をしているものの、細胞膜への移行障害があり正常に機能しないこと、さらにはそれに伴うインスリン受容体の下流にある PI3-キナーゼの活性化障害を報告している。<sup>7)</sup> しかし、Kausch らの研究は臨床的に Werner 症候群と診断された一人の患者の皮膚線維芽細胞の観察であり、同様な現象が他の患者にも共通して起こるのかどうかなどが不明である。また、骨格筋などの主要なグルコーストランスポーターである GLUT4 に対する異常の報告は私が知る限りない。

#### 内臓脂肪とインスリン抵抗性

Werner 症候群の多くの患者は内臓脂肪の蓄積を認める。横手らの報告によると、Werner 症候群の 5 例中 3 例は CT 撮影上 100cm<sup>2</sup> 以上の内臓型肥満に相当し、残る 2 例も内臓脂肪/皮下脂肪面積比(V/S 比) が 0.4 を大きく上回ったとしている。<sup>8)</sup> さらにこれら Werner 症候群の患者の血液中のアディポネクチンは低値であり、逆に Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , Interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインが増加している。これらのサイトカインはインスリン抵抗性とも関連しており、内臓脂肪の蓄積がプライマリーに起こり、インスリン抵抗性につながる可能性はある。

#### チアゾリジン誘導体による治療ならびにホルモン療法

日本人研究者により、peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) のアゴニストであるチアゾリジン誘導体である、Troglitazone ならびに Pioglitazone の Werner 症候群患者への投与によりインスリン抵抗性な

らびに糖尿病の改善が報告されている。<sup>9,10)</sup> さらには、Pioglitazone 投与(15mg/day) により、血中 TNF- $\alpha$ , IL-6 値が低下するのみならず、アディポネクチンが増加することが報告されている。<sup>11,12)</sup> また Pioglitazone を Werner 症候群患者に投与することにより内臓脂肪が減少し、皮下脂肪が増加することも報告されている。<sup>13)</sup>

Werner 症候群患者では高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を示すことが多く、男性患者では血清テストステロン濃度が低下していることが観察される。山本らは 2 例の男性 Werner 症候群患者(兄弟)に対してテストステロン・エナント酸エステルを投与したところ、インスリン抵抗性の改善を認めたとしている。<sup>14)</sup>

#### 脂質代謝

##### コレステロール代謝

Werner 症候群患者では総コレステロールが高い患者が多い。森らは 10 名の Werner 症候群患者のうち 7 名が血清総コレステロール値 250mg/dl 以上であったと報告している。<sup>15,16)</sup> この 7 例のうち 6 例にコレステロール沈着に由来すると思われるアキレス腱肥厚(9mm 以上)を認めた。さらに、このうち 5 例の末梢血リンパ球の低比重リポタンパク(LDL) 受容体活性は対照群の約 1/2 の値を示した。<sup>15)</sup> また 3 例には高コレステロール血症の家族歴も認められた。すなわちこれら Werner 症候群症例は家族性高コレステロール血症に極めて類似した病態を示しており、高コレステロール血症は家族性高コレステロール血症患者と同様 LDL 異化障害によるものと考えられた。

以前より Werner 症候群患者では動脈硬化性疾患に罹患しやすいことが報告されている。<sup>17)</sup> 森らは Werner 症候群患者の動脈性疾患に罹患しやすいメカニズムを検討したところ、患

者の単球由来マクロファージの変性 (acetylated) LDL の取り込みが亢進しており、その結果変性 LDL 由来のコレステロールエステルの細胞内蓄積が増加していることを報告した。<sup>18)</sup>

低分子GタンパクであるCdc42が細胞内のコレステロール引き抜き (cholesterol efflux) に関与しているとの報告のもと、Zhang らは Werner 症候群患者由来の線維芽細胞では対照線維芽細胞に比較して Apolipoprotein A1 および HDL3 による細胞内コレステロールの引き抜きが著しく低下し、さらに Werner 症候群患者由来の線維芽細胞では Cdc42 タンパク量の低下を認めた。<sup>19)</sup> Werner 症候群患者由来の線維芽細胞に Cdc42 を強制発現させると、コレステロールの引き抜きが回復した。このことは Werner 症候群患者では細胞内の Cdc42 の発現が低下しているため、細胞からのコレステロール引き抜きが減少し、その結果細胞内コレステロールの蓄積が誘導され動脈硬化が進展する、との仮説を提唱した。<sup>19)</sup>

#### 中性脂肪ならびに高比重リポタンパク(HDL)

上記の森らの報告では、Werner 症候群 10 例のうち高中性脂肪血症が 8 例、血清 HDL コレステロールの異常低値が 4 例、ゲルディス電気泳動にて midband の存在が 5 例であった。<sup>16)</sup> アポEフェノタイプは 5 例全例が 3/3 であった。上記の 10 症例とも脂肪肝を合併していたことから、森らは高中性脂肪血症は肝での中性脂肪合成の亢進によるものと提言している。肝での中性脂肪合成の亢進は、合併する耐糖能異常 (9 例)、高インスリン血症 (8 例) 等の関与によるものと考えられた。低 HDL 血症及び midband の存在は、triglyceride-rich リポタンパクを含む中間型リポタンパク代謝異常に

よるものとされている。<sup>18)</sup>

#### 動物モデル

Werner 症候群の原因遺伝子は 1996 年に単利同定され、大腸菌 RecQ と相同性の高いヘリケース領域を持つ遺伝子で、WRN と名付けられた。この WRN 遺伝子操作マウスはいくつか報告されている。そのうち、WRN C 末端除去マウスは WRN タンパク自体が欠損するが、このマウスは老化を示すフェノタイプを示さなかった。<sup>20)</sup> しかし、そのマウスとテロメラーゼ遺伝子欠損変異マウスとの交配マウス (ダブルノックアウト) では脱毛、白内障、骨粗鬆症、糖尿病などのヒト Werner 症候群患者と類似のフェノタイプを示した。<sup>21)</sup>

最近 WRN のみの遺伝子変異マウスにおいても、高脂肪食負荷により、野生型に比較し体重増加、高血糖、高インスリン血症、インスリン抵抗性、高中性脂肪血症を引き起こすことが報告されている。<sup>22)</sup> 普通食では WRN 欠損マウスは代謝異常を示さないため、高脂肪負荷により正常な糖代謝、脂質代謝が維持できなくなったと予測される。

一方、WDR のヘリケース部分を欠損変異したマウスでは、普通食投与にても体重増加、脂肪の蓄積、高インスリン血症、インスリン抵抗性、高中性脂肪、高コレステロール血症を認める。<sup>23)</sup> しかし、WDR の完全、部分欠損でなぜこのようなフェノタイプの相違が出るのかは不明であるし、WDR 以上がどのような機構でこのような代謝異常を誘導するのかも明らかでない。

#### 文献

- 1) FIELD JB, LOUBE SD. Observations concerning the diabetes mellitus associated

- with Werner's syndrome. *Metabolism*. 1960;9:118-24.
- 2) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45:177-221.
  - 3) Imura H, Nakao Y, Kuzuya H, Okamoto M, Okamoto M, Yamada K. Clinical, endocrine and metabolic aspects of the Werner syndrome compared with those of normal aging. *Adv Exp Med Biol*. 1985;190:171-85.
  - 4) Yamada K, Ikegami H, Yoneda H, Miki T, Ogihara T. All patients with Werner's syndrome are insulin resistant, but only those who also have impaired insulin secretion develop overt diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:2094-2095.
  - 5) Kakehi T, Kuzuya H, Yoshimasa Y, Yamada K, Okamoto M, Nishimura H, Imura H. Binding and tyrosine kinase activities of the insulin receptor on Epstein-Barr virus transformed lymphocytes from patients with Werner's syndrome. *J Gerontol*. 1988;43:M40-M45.
  - 6) Shima F, Ishida Y, Hotta K, Hagino H, Hozumi T, Shii K, Baba S, Kazumi T. Autophosphorylation of insulin receptor in a patient with Werner's syndrome associated with insulin resistant diabetes mellitus. *Endocr J*. 1995;42:107-113.
  - 7) Kausch C, Hamann A, Uphues I, Niendorf A, Müller-Wieland D, Joost HG, Algenstaedt P, Dreyer M, Rüdiger HW, Häring HU, Eckel J, Matthaei S. Association of impaired phosphatidylinositol 3-kinase activity in GLUT1-containing vesicles with malinsertion of glucose transporters into the plasma membrane of fibroblasts from a patient with severe insulin resistance and clinical features of Werner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:905-918.
  - 8) 横手幸太郎. Werner 症候群とメタボリック シンドローム. *日本臨床* 64: suppl 9, 742-746, 2006.
  - 9) Imano E, Kanda T, Kawamori R, Kajimoto Y, Yamasaki Y. Pioglitazone-reduced insulin resistance in patient with Werner syndrome. *Lancet*. 1997;350:1365.
  - 10) Izumino K, Sakamaki H, Ishibashi M, Takino H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Chikuba N, Matsumoto K, Akazawa S, Tokuyama K, Nagataki S. Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2391-2395.
  - 11) Yokote K, Hara K, Mori S, Kadowaki T, Saito Y, Goto M. Dysadipocytokemia in werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care*. 2004;27:2562-2563
  - 12) Honjo S, Yokote K, Fujishiro T, Maezawa Y, Sato S, Koshizaka M, Saito Y. Early amelioration of insulin resistance and reduction of interleukin-6 in Werner syndrome using pioglitazone. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:173-174.
  - 13) Yokote K, Honjo S, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Mori S, Saito Y.

- Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1582-1583.
- 14) Yamamoto H, Kurebayashi S, Kouhara H, Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Yamasaki Y, Kasayama S. Impacts of long-term treatments with testosterone replacement and pioglitazone on glucose and lipid metabolism in male patients with Werner's syndrome. *Clin Chim Acta.* 2007;379:167-170.
- 15) Mori S, Yokote K, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S. Inheritable abnormal lipoprotein metabolism in Werner's syndrome similar to familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* 1990;20:137-142.
- 16) 森聖二郎. Werner 症候群にみられる脂質代謝異常の発現機構およびその動脈硬化早期進展に占める意義について. *千葉医学* 65:431-450, 1989.
- 17) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore).* 1966;45:177-221
- 18) Mori S, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S. Metabolism of acetylated low density lipoproteins by monocyte-derived macrophages from patients with Werner's syndrome. *Arteriosclerosis.* 1989;9:644-649.
- 19) Zhang Z, Hirano K, Tsukamoto K, Ikegami C, Koseki M, Saijo K, Ohno T, Sakai N, Hiraoka H, Shimomura I, Yamashita S. Defective cholesterol efflux in Werner syndrome fibroblasts and its phenotypic correction by Cdc42, a RhoGTPase. *Exp Gerontol.* 2005;40:286-294.
- 20) Lombard DB, Beard C, Johnson B, Marciniak RA, Dausman J, Bronson R, Buhlmann JE, Lipman R, Curry R, Sharpe A, Jaenisch R, Guarente L. Mutations in the WRN gene in mice accelerate mortality in a p53-null background. *Mol Cell Biol.* 2000;20:3286-3291.
- 21) Chang S, Multani AS, Cabrera NG, Naylor ML, Laud P, Lombard D, Pathak S, Guarente L, DePinho RA. Essential role of limiting telomeres in the pathogenesis of Werner syndrome. *Nat Genet.* 2004;36:877-882.
- 22) Moore G, Knoblauch S, Gollahon K, Rabinovitch P, Ladiges W. Hyperinsulinemia and insulin resistance in Wrn null mice fed a diabetogenic diet. *Mech Ageing Dev.* 2008;129:201-206.
- 23) Massip L, Garand C, Turaga RV, Deschênes F, Thorin E, Lebel M. Increased insulin, triglycerides, reactive oxygen species, and cardiac fibrosis in mice with a mutation in the helicase domain of the Werner syndrome gene homologue. *Exp Gerontol.* 2006;41:157-168.
- F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki T, Kuzuya M, Nakamura K, Cheng XW, Hayashi T, Song H, Hu L, Okumura K, Murohara T, Iguchi A, Sato K. AT1 blockade attenuates atherosclerotic plaque destabilization accompanied by the suppression of cathepsin S activity in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis*, 2010, in press.
- 2) Kuzuya M, Enoki H, Izawa S, Hasegawa J, Suzuki Y, Iguchi A. Factors associated with nonadherence to medication of community-dwelling disabled elderly in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2009 (in press).
- 3) Izawa S, Enoki H, Hirakawa Y, Iwata M, Hasegawa J, Iguchi A, Kuzuya M. The longitudinal change in anthropometric measurements and the association with physical function decline in Japanese community-dwelling frail elderly. *Br J Nutr*. (2010), 103, 289–294
- 4) Cheng XW, Okumura K, Kuzuya M, Jin Z, Nagata K, Obata K, Inoue A, Hirashiki A, Takeshita K, Unno K, Harada K, Shi GP, Yokota M, Murohara T. Mechanism of diastolic stiffening of the failing myocardium and its prevention by angiotensin receptor and calcium Channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009 Jul;54(1):47-56.
- 5) Nakamura K, Sasaki T, Cheng XW, Iguchi A, Sato K, Kuzuya M. Statin prevents plaque

disruption in apoE-knockout mouse model through pleiotropic effect on acute inflammation. *Atherosclerosis*. 2009 Oct;206(2):355-61.

6) Yamada T, Nagata K, Cheng XW, Obata K, Saka M, Miyachi M, Naruse K, Nishizawa T, Noda A, Izawa H, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T, Yokota M. Long-term administration of nifedipine attenuates cardiac remodeling and diastolic heart failure in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2009 Aug 1;615(1-3):163-70.

7) Kuzuya M, Hirakawa Y. Increased caregiver burden associated with hearing impairment but not vision impairment in disabled community-dwelling older people in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:357-358.

2. 学会発表

- 1) 木村 薫、中村 香江、成 憲武、井口 昭久、葛谷 雅文. TIMP-2(tissue inhibitors of metalloproteinase-2)の発現制御機序：MMP-2の役割に関して. 第17回日本血管生物医学学会 平成21年10月
- 2) 長谷川潤, 平川仁尚, 井澤幸子, 榎裕美, 井口昭久, 葛谷雅文. 在宅療養要介護高齢者の死亡場所ならびに死因についての検討. 第51回日本老年医学会学術集会 平成21年6月
- 3) 井澤幸子, 榎裕美, 平川仁尚, 長谷川潤, 井口昭久, 葛谷雅文. 在宅要介護高齢者の

Instrumental ADL 低下の要因についての検討.  
第51回日本老年医学会学術集会 横浜 平成21年6月

4) 葛谷雅文, 平川仁尚, 榎裕美, 井澤幸子,  
長谷川潤, 広瀬貴久, 井口昭久. 介護負担  
感と要介護者の健康との関係. 第51回日本  
老年医学会学術集会 横浜 平成21年6月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

ウェルナー症候群と悪性腫瘍

分担研究者 五十嵐 雅彦  
特定医療法人社団みゆき会みゆき会病院 診療部長

研究要旨

ウェルナー症候群は、代表的な遺伝性早老症のひとつで、その原因として RecQ 型 DNA ヘリカーゼのひとつである *WRN* の変異によることが明らかにされている。本症は、外見的な早老の特徴に加え、代謝性疾患や早発性動脈硬化症、難治性皮膚潰瘍などを併発する。そして、悪性腫瘍も合併しやすく、予後を左右する大きな原因となっている。悪性腫瘍の発症機序については未だ十分に解明されていないが、ゲノムの恒常性維持に重要な *WRN* の異常に伴い DNA の複製や修復などが行われず、結果的にゲノムの不安定化による影響が大きいと考えられた。また、ウェルナー症候群の悪性腫瘍のタイプは、一般健常人とは異なり、肉腫や間葉系腫瘍が多いという傾向があるが、その原因はまだわかっていない。

A. 研究目的

ウェルナー症候群は、1904年にドイツの内科学者オットー・ウェルナーにより初めて報告された遺伝性早老症候群のひとつで、近年その原因として RecQ 型 DNA ヘリカーゼのひとつである *WRN* (ウェルナーヘリカーゼ) の変異によることが明らかにされている。本症は、外見的な特徴として若年時より嚔声や白髪、禿頭、皮膚萎縮などが出現し、糖尿病や脂質異常症、早発性動脈硬化症、白内障、骨粗鬆症、性腺機能低下、さらに難治性皮膚潰瘍を併発する。そして、同時に悪性腫瘍の合併しやすく、本症の予後を大きく左右する要因となっている。しかし、なぜ悪性腫瘍が発症しやすいのかという機序については未だ十分に解明されていない。

そこで、本研究では、ウェルナー症候群になぜ悪性腫瘍の合併が多いのかという発症のメカニズムについて、これまでの文献的報告を基に考察する。

B. 研究方法

本邦を含め、これまでに報告されたウェルナー症候群と悪性腫瘍の関連性に関する文献を基にして、その発症に至るメカニズムとどのようなタイプの悪性腫瘍が発症す

るのかを総合的に検討した。

C. D. E. 研究結果と考察及び結論

1) 発症のメカニズムについて

ウェルナー症候群は、その原因として DNA-DNA や DNA-RNA の二本鎖を一本鎖に巻き戻す時に働く DNA ヘリカーゼのひとつであるウェルナーヘリカーゼの変異によって発症する早老症である。DNA ヘリカーゼは、ゲノムの維持に極めて重要な DNA の複製や修復を司る重要な酵素のひとつであり、このウェルナーヘリカーゼの変異により巻き戻し能力が低下し、DNA の複製時に染色体末端にある老化時計の機能を有する「テロメア」が損傷しやすくなることが明らかにされている。

これまでの研究により、ゲノム DNA は常時放射線を始めとするさまざまな外的な要因に加え、細胞内の活性酸素などによる酸化ストレスにさらされていることが知られている。これらの傷害因子に対して、ゲノム DNA はもし損傷が生じた場合には p53 や p21 を活性化させ細胞周期を停止し、同時に DNA を修復することにより、変異した遺伝情報を誤って継承しないように制御されている。そして、傷害が大きい場合にはアポトーシスを誘導し、発症などの誘導す

る異常な細胞増殖を阻止することにより、ゲノムの恒常性を維持している。しかし、本症ではこれらの防御機構がウェルナーヘリカーゼの変異により正常に機能していないために、ゲノムDNA本体が不安定となり老化の促進とともに悪性腫瘍の発症を惹起する可能性が高くなると考えられる。

## 2) 悪性腫瘍のタイプについて

ウェルナー症候群に伴う悪性腫瘍の発症に関しては、特に有意な臓器特異性は見られない。しかし、一般健常人の場合とは異なる点としては、骨肉腫や髄膜腫を主とした間葉系腫瘍が多いという傾向があり、これまでに多数報告されている。なお、上皮性腫瘍としては、甲状腺癌、乳癌、膵癌、骨髄異形成症候群に続発した白血病などが症例報告されており、重複癌も少なくない。

また、興味深い点としては、ウェルナー症候群の場合には、甲状腺癌でも一般的には頻度が多いような、女性、乳頭型は少なく、むしろ男性、小房型が多い。さらに、骨肉腫でも一般的には発症が非常に稀な部位である足根骨／足関節などに見られる場合が多い。しかし、その組織型や発症部位に関しては、何が原因かは現在でもわかっていない。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



ウエルナー症候群に肺がんを合併した 1 症例

竹本 稔<sup>1</sup>、嶋本 顕<sup>2</sup>、田中 康仁<sup>3</sup>

千葉大学附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科

広島大学大学院医歯薬学総合研究科・病態探求医科学

奈良県立医科大学・整形外科

研究要旨 ウェルナー症候群（WS）は遺伝的早老症候群の代表的な疾患である。その生命予後は随伴する心筋梗塞や脳卒中といった早発性動脈硬化症や悪性腫瘍により左右される。WS に合併する悪性腫瘍の特徴として間葉系組織から発症する悪性腫瘍が圧倒的に多いことが挙げられる（上皮系：非表皮系腫瘍＝1:10）。今回、我々は、WS においては合併することが非常に稀である肺がん症例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

A. 症例

症例： 52 歳男性、

主訴： 両踵部の難知性潰瘍

既往歴： 33 歳時 両側白内障手術、この際に WS と診断。

家族歴： 3 人兄弟ともに WS

嗜好： 喫煙 20 本 20 年間

現病歴ならびに経過： 両踵部の難知性潰瘍の精査、加療目的に当院当科入院。入院時の胸部レントゲン写真上 左上肺野に異常陰影を指摘され（図 1）、胸部 CT を撮影した所、S<sup>1+2</sup>に直径およそ 4cm の内部均一な境界不鮮明な腫瘍を指摘され（図 2）、CT ガイド下針生検によって肺腺癌との診断された（図 3）。その他、全身 CT やシンチグラフィでは他の部位に明らかな転移を認めず、ステージ IB (T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)と診断され、左上葉切除術が施行された。下肢難知性潰瘍を有することより、手術創の創傷遅延が危惧されたが、手術創含めて大きな合併症

を生じることなく退院となった。

B. 考察

本症例は WS に特徴的な鳥様顔貌（図 4）や高音性の嗄声を認めた。遺伝子診断では日本人に最も変異が多い、タイプ 4 の変異をホモ接合体で有していた（図 5）。両親に近親婚はなく、兄弟 3 名が全て WS と診断されている非常に稀なケースであった。

WS と悪性腫瘍

WS に悪性腫瘍を併発することは古くから知られている。さらに特徴的なことはウェルナー症候群では上皮由来の悪性腫瘍（癌腫）は比較的少なく、間葉系由来の悪性腫瘍が多いことが挙げられるも<sup>1</sup>、その理由に関しては明らかとなっていない。ウェルナー遺伝子がコードするウェルナーヘリケース(RecQ 型 DNA ヘリケース)の異常に伴うテロメアの機能異常が発癌に関与すること

が示唆されているが<sup>2,5</sup>、十分には明らかとなっていない。WS 患者の皮膚繊維芽細胞の分裂能の低下（細胞老化：cellular senescence）が難知性潰瘍の発症に関与していることが示唆されている<sup>6</sup>。逆に細胞老化が腫瘍抑制的に働くことが報告されているが<sup>7</sup>、WS 患者と健常者から採取した繊維芽細胞のそれぞれに癌遺伝子である Ras や SV40 large T antigen を導入しても腫瘍化の程度に差がないことが報告されており、少なくともウェルナーヘリケースの不活化に伴う細胞老化は腫瘍抑制的には働かないことが報告されている<sup>8</sup>。

#### WS 患者の寿命と悪性腫瘍に関して

WS の平均寿命は一昔前には 46 歳と報告されてる<sup>9</sup>。しかしながら当科にて最近経験した WS 患者の平均寿命は確実に延長している。その主な要因として、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）や peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist の投与による代謝改善効果が考えられている<sup>10</sup>。特にスタチンには脂質代謝、抗動脈硬化作用の他にテロメア長の短縮を予防する可能性が示唆されており<sup>11</sup>、そのようなスタチンの多面的効果によって WS 患者の生命予後が改善してきている可能性がある。

そして、この WS 患者の寿命延長は、WS に随伴する悪性腫瘍の様相にも影響を及ぼしている可能性がある。本症例を含めて、WS に肺がんを合併した例は非常に少なく、これまで本症以外では 5 例が報告されているのに過ぎない<sup>12</sup>。表には本症例を含めた 6 症例の臨床的特長を示しているが、特筆すべきは全ての症例が 50 歳を越えているこ

とである。一般的に肺がんは 50 歳以降に急激に発症頻度が上昇することが報告されていることより<sup>13</sup>、今後 WS 患者の平均寿命が延長することにより、我々は間葉系腫瘍のみならず、肺がんなどの癌腫の発症にも十分に気をつけ、早期発見に努める必要があると思われる。

#### WS 患者の外科手術に関して

もう一点、本症例を経験して特筆すべきことは、WS 患者の皮膚創傷治癒に関してである。一般的に WS 患者から採取された皮膚繊維芽細胞の寿命は健康者から採取した細胞に比し、分裂寿命が短いことが報告されている<sup>6</sup>。その事が、下肢末端の特に圧がかかる部位における難知性潰瘍の発症や再発に関わることが示唆されており、とすると WS 患者の手術は創傷治癒の点で敬遠される可能性がある。しかしながら、本症例を含めて、髄膜腫<sup>14</sup>、睪癌<sup>15</sup>の手術例が報告されており、術後の創傷治癒遅延に関しては報告されていない。詳細は不明であるも WS 患者の体幹部と四肢末梢の繊維芽細胞や脂肪細胞では性質が異なることが報告されており<sup>16</sup>、少なくとも体幹部に関しては創傷治癒遅延を危惧して手術を敬遠する必要がないことも本症例から学んだことの一つである。

#### C.まとめ

今回我々は肺がんを合併した WS の 1 症例を経験した。これまで WS 患者に肺がんが合併することは稀と報告されているも、WS 患者の平均寿命が延長することにより、今後は間葉系の腫瘍のみならず癌腫の発症に関して十分な注意が必要と思われる。

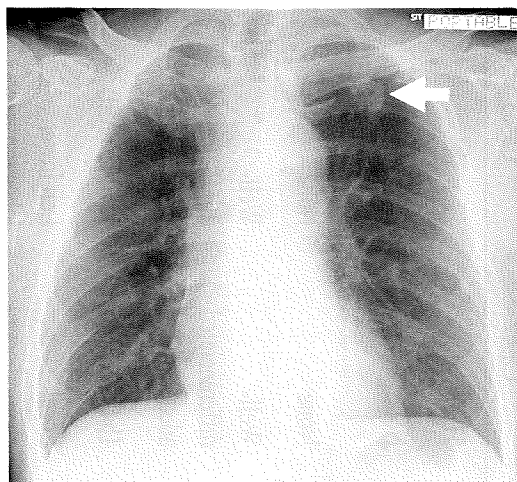
また、少なくとも体幹部の皮膚創傷治癒に関しては健常人となんら変わらないことより、WS 患者の平均余命が延長していることも考慮し、WS に合併した悪性腫瘍といえども手術を含めた積極的な治療が必要であると考えられる。

#### D. 謝辞

病理写真に関して、ご提供、ご指導頂いた千葉大学大学院医学研究院 診断病理学 中谷 行雄 先生、大出 貴士 先生に深謝致します。

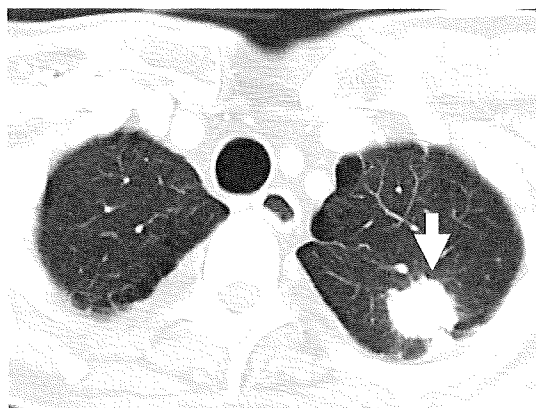
#### E. 図と表

図 1



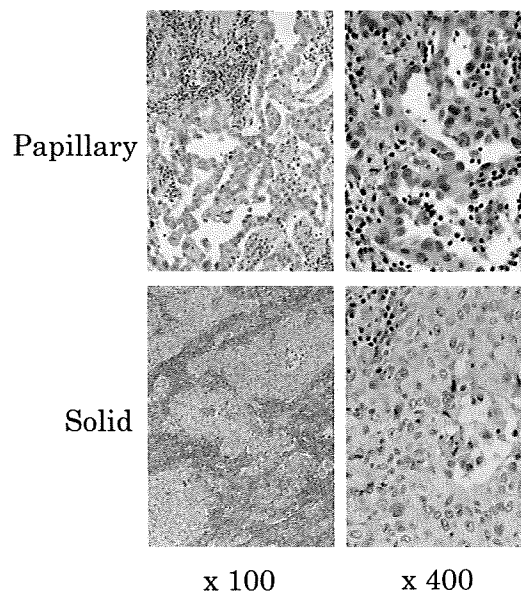
入院時の胸部レントゲン写真  
矢印は左上肺野の異常陰影を指す。

図 2



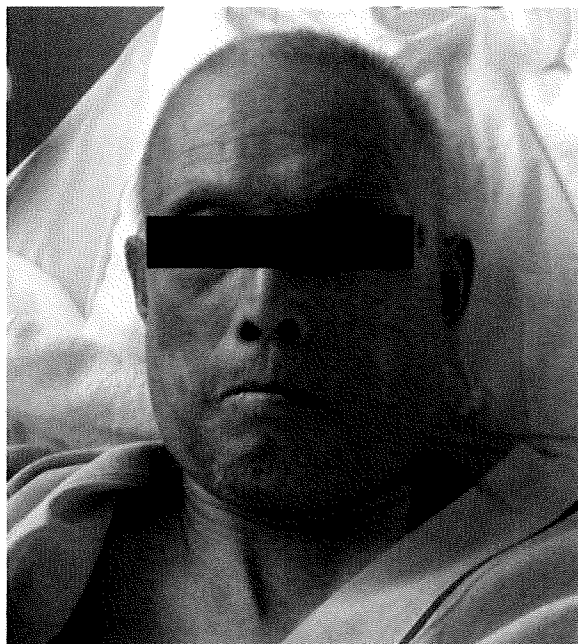
胸部 CT 像  
矢印は病変部を指す。

図 3



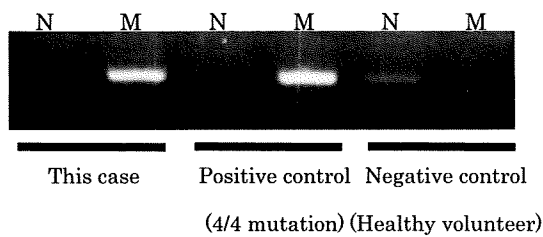
肺がんの病理組織像  
病理組織では Adenocarcinoma mxed subtype (papillary and solid patterns)の所見を示した。

図 4



症例 本症例にも観察された WS に特徴的な鳥様顔貌。

図 5



Mutant allele specific amplification(MASA)法による遺伝子型検索

本症例ではタイプ 4/4 の遺伝子変異を認める。N 正常 , M 変異

表

	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5	Present case
Age, gender	54, female	51, female	52, male	52, male	55, male	52, male
Consanguinity	None	None	First cousins	First cousins	First cousins	None
Other neoplasms	None	None	None	Osteosarcoma	None	Pharyngeal cancer
Histology	Squamous cell carcinoma	Well-differentiated adenocarcinoma	Well-differentiated adenocarcinoma	Bronchio-alveolar carcinom	Squamous cell carcinoma	Well-differentiated adenocarcinoma
Stage (TNM)	1b (T2N1M0)	1b (T2NXM0)	1a (T1N0M0)	1a (T1N0M0)	1a (T1N0M0)	1a (pT1N0m0)
Treatment	Irradiation	Local chemotherapy	Left lower lobectomy	Right upper lobectomy	Left lower lobectomy	Left upper lobectomy
Outcome	14 month, dead	4 month, dead	unknown	44 month, survive	47 month, survive	24 month, dead

これまでに報告された肺がん合併 WS 症例

## F. 文献

1. Goto, M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev* **98**, 239-54 (1997).
2. Opresko, P. L., Sowd, G. & Wang, H. The Werner syndrome helicase/exonuclease processes mobile D-loops through branch migration and degradation. *PLoS One* **4**, e4825 (2009).
3. Crabbe, L., Jauch, A., Naeger, C. M., Holtgreve-Grez, H. & Karlseder, J. Telomere dysfunction as a cause of genomic instability in Werner syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* **104**, 2205-10 (2007).
4. Laud, P. R. et al. Elevated telomere-telomere recombination in WRN-deficient, telomere dysfunctional cells promotes escape from senescence and engagement of the ALT pathway. *Genes Dev* **19**, 2560-70 (2005).
5. Wyllie, F. S. et al. Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts. *Nat Genet* **24**, 16-7 (2000).
6. Faragher, R. G. et al. The gene responsible for Werner syndrome may be a cell division "counting" gene. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**, 12030-4 (1993).
7. Campisi, J. Cellular senescence as a tumor-suppressor mechanism. *Trends Cell Biol* **11**, S27-31 (2001).
8. Yuan, F., Chen, M. & Hornsby, P. J. Fibroblasts from Werner syndrome patients: cancer cells derived by experimental introduction of oncogenes maintain malignant properties despite entering crisis. *Oncol Rep* **23**, 377-86.
9. Epstein, C. J. & Motulsky, A. G. Werner syndrome: entering the helicase era. *Bioessays* **18**, 1025-7 (1996).
10. Yokote, K. & Saito, Y. Extension of the life span in patients with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* **56**, 1770-1 (2008).

11. Brouillette, S. W. et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet* **369**, 107-14 (2007).
12. Yamanaka, A., Hirai, T., Ohtake, Y. & Kitagawa, M. Lung cancer associated with Werner's syndrome: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* **27**, 415-8 (1997).
13. Jemal, A., Travis, W. D., Tarone, R. E., Travis, L. & Devesa, S. S. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type. *Int J Cancer* **105**, 101-7 (2003).
14. Tsurubuchi, T. et al. Meningioma associated with Werner syndrome--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **48**, 470-3 (2008).
15. Shimaoka, Y. et al. Case of Werner's syndrome with pancreatic carcinoma. *J Dermatol* **34**, 674-6 (2007).
16. Smith, U., Digirolamo, M., Blohme, G., Kral, J. G. & Tisell, L. E. Possible systemic metabolic effects of regional adiposity in a patient with Werner's syndrome. *Int J Obes* **4**, 153-63 (1980).

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

英文原著

研究代表者

横手 幸太郎

Sato, S., Kawamura, H., Takemoto, M., Maezawa, Y., Fujimoto, M., Shimoyama, T., Koshizaka, M., Tsurutani, Y., Watanabe, A., Ueda, S., Halevi, K., Saito, Y., Yokote, K. (2009) Halofuginone prevents extracellular matrix deposition in diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 379, 411-416.

Ogiwara, Y., Mori, S., Sakurai, K., Kanai, K., Shibuya, K., Sekiguchi, Y., Nasu, S., Noto, Y., Fujimaki, Y., Yokote, K., Kuwabara, S. (in press) Hypoglycemia due to Ectopic Secretion of Insulin-like Growth Factor-I in a Patient with an Isolated Sarcoidosis of the Spleen. *Endocr J.*

Murata, M., Matsuzaki, K., Yoshida, K., Sekimoto, G., Tahashi, Y., Mori, S., Uemura, Y., Sakaida, N., Fujisawa, J., Seki, T., Kobayashi, K., Yokote, K., Koike, K. and Okazaki, K. (2009) Hepatitis B virus X protein shifts human hepatic transforming growth factor (TGF)-signaling from tumor suppression to oncogenesis in early chronic hepatitis B. *Hepatology* 49: 1203-1217.

Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K., Nomura H, Umegaki H, Iguchi A; Japan CDM Group. (2009) Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care* 32: 1221-1223.

Yokote, K., Saito, Y. and CHIBA study investigators. (2009) Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: a subanalysis of Collaborative study on Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention. *J Atheroscler Thromb, Jun;16(3):297-8.*

Teramoto T, Shimano H, Yokote K., Urashima M. (2009) Effects of Pitavastatin (LIVALO Tablet) on High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) in Hypercholesterolemia: Sub-analysis of LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb., Oct;16(5):654-61.*

研究分担者

五十嵐 雅彦

Igarashi M., Hirata A, Tominaga M: Effects of diuretics on changes in plasma brain natriuretic peptide and serum uric acid in Type 2 diabetic patients. *Therapeutic Research*, 30: 1437-1482, 2009.

Hirata A, Igarashi M., Iwai H, Tominaga M: Effect of miglitol, an alpha-glucosidase inhibitor, on atherogenic outcomes in balloon-injured diabetic rats. *Hormone and Metabolic Research* 41: 213-220, 2009.



森 聖二郎

Mori S, Fuku N, Chiba Y, Tokimura F, Hosoi T, Kimbara Y, Tamura Y, Araki A, Tanaka M, Ito H: Cooperative effect of serum 25-hydroxyvitamin D concentration and a polymorphism of transforming growth factor  $\beta$ -1 gene on the prevalence of vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, 2010;DOI:10.1007/s00774-009-0147-6.

Ogiwara Y, Mori S, Iwama M, Sawabe M, Takemoto M, Kanazawa N, Furuta K, Fukuda I, Kondo Y, Kimbara Y, Tamura Y, Chiba Y, Araki A, Yokote Y, Maruyama N, Ito H: Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen. *Endocr J*, 2010; 57: 325-330.

Cheung CL, Chan BY, Chan V, Ikegawa S, Kou I, Ngai H, Smith D, Luk KD, Huang Q, Mori S, Sham PC, Kung AW: Pre-B-cell leukemia homeobox 1 (PBX1) shows functional and possible genetic association with bone mineral density variation. *Hum Mol Genet*, 2009; 18: 679-687.

Mori S, Kou I, Sato H, Emi M, Ito H, Hosoi T, Ikegawa S: Nucleotide variations in genes encoding carbonic anhydrase 8 and 10 associate with femoral bone mineral density in Japanese female with osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, 2009; 27: 213-216.

葛谷 雅文

Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, Nagai R, Origasa H, Yamazaki T, Shigematsu H, Shimada K, Yamada N, Bhatt DL, Steg PG, Ikeda Y; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH Registry. *J Neurol Sci*. 2009 Dec 15;287(1-2):45-51.

Kuzuya M, Enoki H, Izawa S, Hasegawa J, Suzuki Y, Iguchi A. Factors Associated with Nonadherence to Medication in Community-Dwelling Disabled Older Adults in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2010 (in press).

Izawa S, Enoki H, Hirakawa Y, Iwata M, Hasegawa J, Iguchi A, Kuzuya M. The longitudinal change in anthropometric measurements and the association with physical function decline in Japanese community-dwelling frail elderly. *Br J Nutr*. 2010 Jan;103(2):289-94

Hirakawa, Y; Kuzuya, M; Uemura, K. Opinion survey of nursing or caring staff at long-term care facilities about end-of-life care provision and staff education. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 Jul-Aug;49(1):43-8.

Hasegawa J, Kuzuya M, Iguchi A. Urinary incontinence and behavioral symptoms are independent risk factors for recurrent and injurious falls, respectively, among residents in long-term care facilities. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Jan-Feb;50(1):77-81.

Nakamura K, Sasaki T, Cheng XW, Iguchi A, Sato K, Kuzuya M. Statin prevents plaque disruption in apoE-knockout mouse model through pleiotropic effect on acute inflammation. *Atherosclerosis.* 2009 Oct;206(2):355-61.

Cheng XW, Okumura K, Kuzuya M, Jin Z, Nagata K, Obata K, Inoue A, Hirashiki A, Takeshita K, Unno K, Harada K, Shi GP, Yokota M, Murohara T. Mechanism of Diastolic Stiffening of the Failing Myocardium and Its Prevention by Angiotensin Receptor and Calcium Channel Blockers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Jul;54(1):47-56.

Yamada T, Nagata K, Cheng XW, Obata K, Saka M, Miyachi M, Naruse K, Nishizawa T, Noda A, Izawa H, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T, Yokota M. Long-term administration of nifedipine attenuates cardiac remodeling and diastolic heart failure in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2009 Aug 1;615(1-3):163-70.

Nakamura K, Sasaki T, Cheng XW, Kuzuya M. A response to the letter regarding the pleiotropic effects of fluvastatin on acute inflammatory response and the role of MMP-9 in plaque destabilization and intraplaque hemorrhage. *Atherosclerosis.* 2009 Oct;206(2):351-2; author reply 353-4.

#### 吉本 信也

Sato C., Yoshimoto S., Udagawa A., Rikihisa N., Kanazawa Y., Fukaya Y., Akita S, Shimizu S. and Sato K: A case of closure of entire hard palate defect after palatoplasty --Tongue flap repair and its clinical results 6 years postoperatively--, *Chiba Medical Journal.* (in press)

Kuriyama, M., Udagawa, A., Yoshimoto, S., Ichinose, M., Sato K., Yamazaki, K., Matsuno, Y., Shiota, K. and Mori, C.: DNA Methylation Changes during Cleft Palate Formation Induced by Retinoic acid in Mice. *Cleft Palate Craniofac. J.* 2009 (in press)

Kanazawa, Y., Nomura, J., Yoshimoto, S., Suzuki, T., Kita, K., Suzuki, N. and Ichinose, M. : Cyclical cell stretching of skin-derived fibroblasts downregulates connective tissue growth factor(CTGF). *Connective Tissue Research* 50, 323-329, 2009

#### 竹本 稔

Shimoyama T, Hiraoka S, Takemoto M, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Watanabe A, Fujimoto M, Kawamura K, Sato S, Tsurutani Y, Saito Y, Perbal B, Koseki H and Yokote K. CCN3 inhibits neointimal hyperplasia through modulation of smooth muscle cell growth and migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:675-82.

Ogiwara Y, Mori S, Iwama M, Sawabe M, Takemoto M, Kanazawa N, Furuta K, Fukuda I, Kondo Y, Kimbara Y, Tamura Y, Chiba Y, Araki A, Yokote K, Maruyama N and Ito H. Hypoglycemia due to Ectopic Secretion of Insulin-Like Growth Factor-I in a Patient with an Isolated Sarcoidosis of the Spleen. *Endocrine Journal* 2010, in press.

Ebarasi L, He L, Hultenby K, Takemoto M, Betsholtz C, Tryggvason K, Majumdar A. A reverse genetic screen in the zebrafish identifies *crb2b* as a regulator of the glomerular filtration barrier. *Dev Biol.* 2009;334:1-9.

和文原著

横手 幸太郎

本城聡, 横手幸太郎: Werner 症候群における軟部組織石灰化について. 日老医誌, 46:101-105, 2009.

五十嵐 雅彦

五十嵐雅彦, 平田昭彦, 神部裕美, 山口宏, 富永真琴: 脂質異常症を合併した2型糖尿病患者に対するエゼチミブの有効性に関する検討. Therapeutic Research, 31: 389-397, 2010.

渡辺俊夫, 和田由美, 深瀬さおり, 阿部宏美, 大沼沖雄, 五十嵐雅彦: 心機能評価としての Herat Rate Turbulence の有用性について. 日本臨床化学会東北支部会誌, 19: 18-19, 2010.

五十嵐雅彦, 平田昭彦, 神部裕美, 山口宏, 富永真琴: 高血圧症合併2型糖尿病患者での ARB 製剤からロサルタン/ヒドロクロロチアジド合剤への変更による降圧効果と代謝系マーカーに対する影響についての検討. Therapeutic Research, 30: 1963-1970, 2009.

日本臨床化学会糖尿病関連指標専門委員会 (グリコヘモグロビン測定法の確立プロジェクト); 武井泉, 岡崎美貴子, 桑克彦, 菱沼義寛, 星野忠夫, 谷涉, 梅本雅夫, 宮下徹夫, 石橋みどり, 富永真琴, 中山年正, 三家登喜夫, 五十嵐雅彦, 高加国夫, 渥美義仁, 雨宮伸, 須郷秋恵, 永峰康孝: HbA1c 測定のための JSCC/JDS 基準操作手順書 (Ver.2.8:2009-3-06). 臨床化学, 38: 163-176, 2009.

日本臨床化学会糖尿病関連指標専門委員会; 武井泉, 梅本雅夫, 桑克彦, 星野忠夫, 石橋みどり, 宮下徹夫, 富永真琴, 雨宮伸, 三家登喜夫, 五十嵐雅彦, 高加国夫, 渥美義仁, 岡崎美貴子, 須郷秋恵, 永峰康孝, 中山年正: HbA1c 測定のためのレファレンスラボラトリーおよび糖尿病関連指標標準化維持管理システムのための運用指針 (Ver.2.0: 2009-2-17). 臨床化学, 38: 152-162, 2009.

佐藤牧子, 叶内和範, 波多野寛治, 大沼沖雄, 五十嵐雅彦, 富永真琴: 自動血球算定機 CELL-DYN SAPPHERE での血小板の凝集検出について. 日本臨床化学会東北支部会誌, 18: 13-17, 2009.

白田亨, 野口なおみ, 中嶋英治, 大沼沖雄, 五十嵐雅彦, 富永真琴, 田嶋尚子: 酵素法による HbA1c 測定キット “サンク HbA1c” の評価. 医学検査, 58: 189-194, 2009.

森 聖二郎

荻原唯子, 森聖二郎, 金原嘉之, 田村嘉章, 荒木厚, 井藤英喜, 岩間水輝, 沢辺元司, 金澤伸郎, 古田光: 原因不明の低血糖発作を頻発し脾臓サルコイド結節摘除により低血糖発作が消失した1例. 日内会誌, 98: 2882-2884, 2009.

森聖二郎: 骨粗鬆症治療の新たな展開—遺伝子情報を活用した骨粗鬆症診療システム—. 日老医誌, 46: 1-6, 2009.