

201128063A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と
診療指針作成のための研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

谷 澤 幸 生

平成 24(2012)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と 診療指針作成のための研究	-----	1
谷澤 幸生		

II. 分担研究報告

1. Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と 診療指針作成のための研究	-----	9
片桐 秀樹 岡 芳知		
2. Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と 診療指針作成のための研究	-----	15
山田 祐一郎		
3. Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と 診療指針作成のための研究	-----	17
和田 安彦		

資料

1. 疾患概要	-----	19
2. 診断基準 (案)	-----	20

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	21
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	24
-----------------	-------	----

Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と診療指針作成のための研究

研究代表者 谷澤 幸生 山口大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

Wolfram症候群(WFS)は糖尿病(DM)、視神経萎縮(OA)、尿崩症(DI)、難聴(D)、尿路異常に加えて多彩な神経・精神症状を合併する進行性の遺伝性難病で、治療法は確立されていない。主要な原因遺伝子 *WFS1* が同定されているが、発症メカニズムは依然不明である。英国では770,000人に1人と推計されているが日本での実態は全く不明であった。今回我々は、日本人WFSの実態解明を目的とする全国断面調査を実施するとともに、調査結果に基づいて日本人WFSにより適切な診断基準の提案と診療指針の作成を目指した。WFS診断のminimal criteriaと考えられているDM + OAの合併例について過去10年間の経験の有無、その患者の他の随伴症候について、糖尿病専門医・内分泌代謝専門医（小児科・内科）5,632名、平成18年度小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された糖尿病患者のうち、糖尿病合併症以外の合併症候を持つ患者の主治医320名を対象に調査を行った。合計のべ104人のDMとOAの合併例が報告された。このうち、56症例が他の主要徴候を合併していた。その内訳は、DI 67.9%、D 85.7%、尿路異常 50.0%、神経・精神症状64.3%であった。4徴候すべて揃っている症例は58.9%であった。さらに同意が得られた症例について遺伝子診断を含む詳細な2次調査を継続実施しており、これまでに33例(29家系)について解析し得た。これらの患者のDMの平均発症年齢は8.8歳、OAは14.6歳であった。22例(18家系、62.1%)において *WFS1* 遺伝子変異が同定された。このうち、del193Kを有する3症例(2家系)において疾患発症が有意に遅れていたが、*WFS1* 遺伝子変異の有無によるDM、OAの発症年齢や合併徴候数に差は見られなかった。以上の結果から、日本におけるWFSの頻度は100万人に1人程度で、約6割が *WFS1* 遺伝子変異によることが判明した。WFSの診断は若年発症糖尿病と視神経萎縮の合併を基本とし、*WFS1* 遺伝子解析により *WFS1* 遺伝子異常に基づくWFSとそれ以外の原因によるWFSとの分類を行う。さらに、患者ケアのための診療指針の作成、WFSに関する認知度の向上を目的としたホームページ開設などを通じての情報提供を開始している。

視神経萎縮はWFSの主徴候でありながら詳細な検討はこれまでほとんど行われていない。今回、2姉妹例において網膜全層および網膜神経線維層の全体にわたる薄化をOptical Coherence Tomography (OCT) を用いて観察し得た。特に網膜神経線維層の薄化は視神経萎縮を生体でとらえたものとして貴重である。OCTが視神経萎縮の進展を把握するのに有用であることが示唆された。MRIでは視神経はSTIR法で眼球後方から視交叉前まで全長が細く高信号となり、著しい視神経萎縮としてとらえられた。

WFSにおける糖尿病の発症機構に関しては、小胞体に存在するWFS1蛋白の欠損のためβ細胞が小胞体ストレスに対して脆弱となり、アポトーシスが誘導されることが明らかになっている。加えて、今回、膵β細胞ではWFS1蛋白がインスリン分泌顆粒に存在することを見いだした。*Wfs1*^{-/-}マウスではインスリンのプロセッシング障害とブドウ糖応答性インスリン分泌の障害が認められ、β細胞の量的異常のみならず質的異常も存在する。この質的異常（機能異常）にはインスリン分泌顆粒上のWFS1蛋白の欠損が関係する可能性がある。WFS1蛋白は、分泌顆粒では顆粒内部の酸性化維持に重要であることが示唆された。

治療法の開発に関しては、先に *Wfs1* 欠損肥満モデルマウスにおいてpioglitazone投与がβ細胞の脱落を顕著に改善し、糖尿病発症を抑制することを報告した。一方、WFS1遺伝子変異del1508YVYLLが同定されている家系の患者において、インスリン分泌がわずかに残存し、GLP-1アナログによりインスリン分泌の改善と投与インスリン必要量の減少が観察された。*Wfs1*^{-/-}マウスにおいてもGLP-1アナログがインスリン分泌を若干、増強することを観察しており、インクレチン療法が膵β細胞機能を改善し、Wolfram症候群における糖尿病の進展抑制に有効である可能性が示唆された。

研究分担者

岡 芳知

東北大学大学院医学系研究科 教授

山田祐一郎

秋田大学大学院医学系研究科 教授

和田 一彦

高知女子大学健康栄養学部 教授

雨宮伸

埼玉医科大学医学部 教授

杉原 茂孝

東京女子医科大学東医療センター 教授

中尾雄三

近畿大学医学部堺病院 教授

片桐 秀樹

東北大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

本研究では、Wolfram 症候群(WFS)患者の福祉向上のために日本での発症率・有病率、症候や治療の実態、予後を明らかにし、早期診断が可能な診断法を確立し、診療指針を作成する。同時に治療法開発の分子基盤を得るため、発症に係わる分子機構を明らかにする。加えて、動物・細胞モデルを用いた基礎研究により Wolfram 症候群の分子病態を明らかにし、治療法の開発に繋げる。

Wolfram 症候群は、一般に若年発症のインスリン欠乏型糖尿病と視神経萎縮の合併をもって診断される。他に尿崩症や難聴、尿路異常、脳幹・小脳失調などの神経症状や双極性障害、統合失調症などの精神症状をしばしば合併する。代表的な合併症である尿崩症(Diabetes Insipidus)、糖尿病(Diabetes Mellitus)、視神経萎縮(Optic Atrophy)、難聴(Deafness)の頭文字を取って DIDMOAD 症候群とも呼ばれる。常染色体性に劣性遺伝する。我々は Wolfram 症候群の原因遺伝子 *WFS1* を世界に先駆けて同定し、Wolfram 症候群の遺伝子診断を初めて可能にした(Inoue 他 Nature Genet 1998)。英国での調査によれば、若年(15歳未満)発症のインスリン依存性糖尿病と視神経萎縮を診断基準とすれば、90%以上の患者で *WFS1* 遺伝子に変異が同定されると報告されている。頻度は 770,000 に 1 人と極めて希少である。一方、他の報告によれば、*WFS1* 遺伝子に変異が同定できない患者も多数見られ、事実、Jordan の患者で第 2 の Wolfram 症候群遺伝子 *WFS2* として *ZCD2* 遺伝子が同定されている。

日本でもこれまでに Wolfram 症候群の患者が散発的に報告されているが、系統的な調査は行われておらず、頻度や、遺伝的多様性についても十分明らかにされていない。また、まれな疾患であるがために診断が遅れることも多く、また、多彩な症候のために患者の生活の質は著しく障害される。そのような背景の中で、日本での Wolfram 症候群の実態を明らかにし、的確な診断法を確立し、さらに患者の福祉向上に役立てるために診療指針を

作成し、広くこの疾患について啓発することは意義深い。同時に、遺伝子は同定されたものの、その遺伝子によりコードされる蛋白の機能も十分解明されているとは言えず、糖尿病をはじめとする症候の発症メカニズムも明らかでない。このような点を明らかにしてゆくことは治療法開発のために必須である。

B. 研究方法

日本での実態を明らかにするためのアンケート調査を行っている。一昨年、全国の糖尿病・内分泌専門医(内科、小児科)5,632名を対象として Wolfram 症候群と診断された、またはそれが疑われる患者の経験についてアンケート調査を実施した。平成 22 年度にはさらに、小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された小児糖尿病患者のうち、糖尿病合併症以外の合併症を有する患者の主治医に対して追加調査を行った。これらの調査により報告された糖尿病患者に対して、合併徴候とその発症年齢、重症度等についての詳細な病歴、治療歴など関する第 2 次調査を行った。また、過去に遺伝子診断が行われていない患者で、同意が得られたものについては *WFS1* 遺伝子の変異解析を行った。同時に、ミトコンドリア遺伝子変異で類似の症候を呈することがあることから、代表的な 3243 変異(MIDD または MELAS)、および 11778 変異(Leber 病)についても解析を行った。

また、研究分担者および協力者が直接診療にあたっている患者についてより詳細な病歴、合併症、治療について調査を行った。特に、視神経萎縮についてその病態を明らかにする目的で、一般的な眼科検査の他に、OCT、MRI 検査を行った。治療法開発を目的として、同意が得られた患者において、倫理委員会の承認のもと GLP-1 受容体作動薬の効果について検討を行った。熊本大学江良教授との共同研究で、同意が得られた患者の皮膚線維芽細胞から iPS 細胞の樹立を試みている。患者および家族から直接聞き取り調査によっては、療養上の問題点等について調査を行った。

アンケート調査は全て匿名化し、個人を特定できる情報は収集しなかった。患者および患者家族への調査は、今回の研究の趣旨について十分な説明を行い、同意の下に調査に協力いただいた。遺伝子診断は遺伝医学関連学会による遺伝学的検査に関するガイドラインに従い、倫理委員会の許可のもとに実施した。

WFS1 蛋白の細胞内局在は、免疫電顕法により行い、インスリン分泌顆粒の pH は、DAMP (Invitrogen, OR, USA) および LysoTracker (Molecular Probes) を用いて、既報の方法により測定した。また、動物モデルにおいて、Exenatide (Sigma-Aldrich, MO, USA) に対するインスリン分泌応答を臍灌流法により解析した。動物実験は山口大学医学部における動物実験に関する倫理委員会の審査、承認を受けて行った。

C. 研究結果

(1) Wolfram 症候群に関する実態調査

全国の糖尿病専門医および内分泌代謝専門医に加えて、小児慢性特定疾患治療研究事業（小児糖尿病）に登録された患者のうち、糖尿病合併症以外の合併症を有することが報告されている患者の主治医に対して追加アンケート調査を行った。その結果、合計のべ 104 人の糖尿病と視神経萎縮の合併例が報告された。このうち、56 症例が他の主要徴候を合併していた。図 1 に示

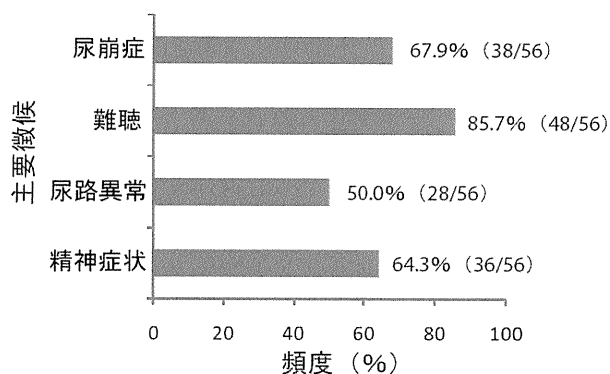


図1,日本人WFS1における各徴候の合併頻度

すように、その内訳は、尿崩症 67.9% (38/56)、聴力障害 85.7% (48/56)、尿路異常 50.0% (28/56)、神経・精神症状 64.3% (36/56) であった。4 徴候すべて揃っている症例は 58.9% (33/56) であった。糖尿病および尿崩症を 7 歳で発症し、18 歳時に視神経萎縮と難聴を診断された 1 例が報告された。通常、尿崩症の発症は糖尿病や視神経萎縮の発症に遅れることが多いが、本症例では視神経萎縮が診断された 18 歳時に始めて Wolfram 症候群と診断されている。診断時には全色盲で矯正視力 0.1 と視神経萎縮は進行していたため、その発症はもっと以前であったと考えられるが、糖尿病と尿崩症

が視神経萎縮に先だつて顕在化する症例もあることを示しており、Wolfram 症候群の早期診断を考える上では重要な症例である。疑い例を含む 104 例について遺伝子診断を含む詳細な 2 次調査を継続して実施中である。

(2) Wolfram 症候群患者の遺伝子解析

WFS1 遺伝子検査は、今回の調査までに依頼を受けたものを合わせて、33 例 (29 家系) について行なっている。これらの患者の糖尿病の平均発症年齢は 8.8 歳、OA は 14.6 歳であった。変異が同定されたのは 22 例 (18 家系、62.1%) であった。変異の有無により DM、OA の発症年齢や合併徴候数に差は見られなかった (表 1)。

表 1. WFS1 遺伝子変異の有無による臨床像の差異

	WFS1 変異なし (n = 10) mean ± SD	WFS1 変異あり (n = 22) mean ± SD
糖尿病発症年齢	11.5 ± 9.1	7.2 ± 6.0
視神経萎縮発症年齢	17.1 ± 12.9	14.7 ± 8.9
合併徴候数	2.9 ± 0.6	4.1 ± 1.4

変異の Hot Spot はみられず、図 2 に示すように、患者により変異の種類は様々であるため、phenotype-genotype relationship を明らかにすることは困難である。その中で、193 番アミノ酸の Lys を欠失する変異 (del193K) が 2 家系、3 名に同定された。1 家系 1 名はこの変異のホモ接合体であり、他の家系の姉妹例は 1 塩基欠失によるフレームシフト変異 (del1650fs/ter710) との複合ヘテロ接合体であった。この変異を有する患者では、この変異以外の WFS1 遺伝子変異を持つ患者と比較すると糖尿病、視神経萎縮ともに発症年齢が有意に遅かった。特にこの変異をホモ接合体で持つ患者では 27 歳時に糖尿病を診断され、その後少なくとも 8 年は食事療法または SU 薬で治療されており、長期にインスリン分泌が保たれていた。この患者の妹も 20 歳で視神経萎縮、40 歳で糖尿病の診断を受けており、臨床的には Wolfram 症候群の主要 2 徴候を合併しているが、発症年齢が遅い点は興味深い。

(3) 診断基準の提案と診療指針の作成

日本においても、Wolfram 症候群の診断は糖尿病と視神経萎縮の合併を基本とする。糖尿病の発症は 10 歳未満のことが多いが、WFS1 遺伝子の変異が証明されながら、遅発性であった患者が同定されていることから、発症年齢に関する基準は設定し

ない。尚、糖尿病の診断において、インスリン分泌能低下への免疫学的機序の関与を除外する必要がある。他の徴候は種々の頻度で合併することから参考所見（1. 感音性難聴、2. 中枢性尿崩症、3. 尿路異常（水腎症、尿管の拡大、無力性膀胱など）、4. 神経症状（脳幹・小脳失調、ミオクローヌスなど）、5. 精神症状（うつ、情動障害など））としてあげる。今回の調査から、日本人 Wolfram 症候群約 6 割が *WFS1* 遺伝子異常によると推察される。それ以外の原因による Wolfram 症候群と臨床徴候で鑑別するのは難しい。遺伝子診断のためには *WFS1* 遺伝子解析を実施する。尚、患者ケアを中心とした診療指針を現在作成中である。

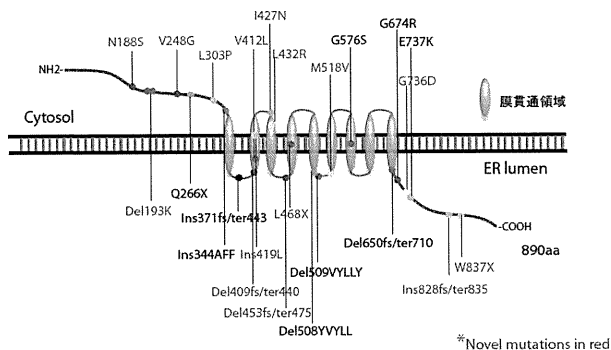


図2, *WFS1* 遺伝子変異と *WFS1* 蛋白構造異常

(4) 視神経萎縮の特徴

Wolfram 症候群の 2 姉妹例の視神経萎縮について眼科的検討を行い得た。いずれの症例においても進行性の重篤な視力障害を認めた。視神経萎縮の所見は視神経乳頭の蒼白と陥凹であった。姉は色覚異常あり、視野はマリOTT盲点近くの感度低下がみられた。糖尿病網膜症はなかった（両眼）。ERG は異常なし、VEP は flash WEP は異常なく、pattern ERG は記録不能であった。MRI においては、STIR 法で視神経は眼球後方から視交叉前まで全長が細く高信号となり、著しい視神経萎縮としてとらえられた。さらに、OCT による検討では、網膜全層および網膜神経線維層が全体にわたって薄化していることを観察し得た。妹は、詳細な検査についての協力が得られなかった。

(5) Wolfram 症候群における糖尿病の発症機構の解明

腓ランゲルハンス氏島における β 細胞の選択的消失に関しては、小胞体に存在する *WFS1* 蛋白の欠損のため β 細胞が小胞体ストレスに対して脆弱となることが明らかになっている。加えて、今回、*WFS1* 蛋白がインスリン分泌顆粒に存在し、顆粒内の pH を酸性に維持するために重要であることを見いだした。

免疫電子顕微鏡解析を行ったところ、 β 細胞に

おいては、小胞体だけではなく、むしろインスリン分泌顆粒により豊富に *WFS1* 蛋白が存在していた。インスリン分泌顆粒は顆粒内が酸性に維持されており、このことはプロインスリンのプロセッシングや、さらには、分泌顆粒の開口放出にあたってのプライミングに必要であることが知られている。*Wfs1* 欠損マウスでのインスリン顆粒内酸性化について DAMP あるいは LysoTracker を用いて検討したところ、*Wfs1* 欠損 β 細胞では顆粒内の酸性化が障害されており、腓および血中でのプロインスリン/インスリン比が野生型に比べて高くなっていることからインスリンのプロセッシング障害を来していると考えられた。細胞内インスリン分泌顆粒の数には変化がみられなかったが、細胞膜に接して存在する顆粒の比率が野生型と比較して減少していた。分泌顆粒の開口放出における「プライミング」との関連が興味深いところである。

(6) 治療法開発

我々は先に *Wfs1*^{-/-} マウスで、pioglitazone 投与が β 細胞の脱落を顕著に抑制し、糖尿病発症を防止することを報告している。この β 細胞保護効果には全身性のインスリン抵抗性の軽減が主因と考えられたが、 β 細胞での小胞体ストレスマーカーの発現が必ずしも改善していないことから、 β 細胞への直接作用も示唆された。そのメカニズムについての解析を進めている。

さらに、腓 β 細胞に対してより直接的な作用を有するインクレチン作動薬による治療効果を検証した。*Wfs1*^{-/-} マウスに、DPP4 阻害薬 Vildagliptin を 1 日 2 回、4 週間経口投与したところ、腹腔内ブドウ糖負において耐糖能とインスリン分泌が改善し、腓インスリン含有量が増加した。次に、GLP-1 受容体作動薬である Exenatide の効果を検討した。*Wfs1* 欠損マウスで腓灌流を実施すると、16.7mM グルコース刺激下の第 1 相インスリン分泌および KC1 刺激によるインスリン分泌が野生型に比し著しく障害されていた。Exenatide 投与下で同じ検討を行うと、インスリン分泌応答は野生型同様に増強された。つまり、Exenatide に対する応答は保たれていた。すなわち、*WFS* 蛋白がインスリン分泌調節に直接関与しており、GLP-1 受容体作動薬は *WFS* 蛋白欠損による障害部位をバイパスしてインスリン分泌を増強しうることが示唆された。

WFS1 遺伝子変異 del1508YVYLL が同定されている家系の患者のひとりにおいては、インスリン分泌がわずかに残存していた。そこで、倫理委員会の承認を得て、この患者に GLP-1 受容体作動薬リラグルチドによる治療を試みたところ、若干のインスリン分泌の改善と投与インスリン必要量の減少が観察された。この結果は動物モデルでの検討結

果と一致する。

(7) 患者支援の必要性

患者および家族からの聞き取り調査では、Wolfram 症候群に対する認知度が低く、疾患に対する理解が十分に行えていないことがうかがえた。このことは診断の遅れに繋がるばかりでなく、その後のケアが不十分になりやすい。つまり、早期に正確な診断がなされると、視力障害、聴覚障害に対する早期からの患者支援が可能となる。病期が進行した症例では、インスリン注射手技や尿道カテーテル管理などの内科的管理に難渋することが判明した。Wolfram 症候群の患者は様々な理由により早期死亡を来す。この点について、特に神経症状を来している症例では、中枢性呼吸障害が死因として重要であることが示唆された。

D. 考察

本邦においても Wolfram 症候群は希少である。報告例の重複、網羅性について、1 次調査からの推計には課題もあるが、日本での患者数は 150 から 200 人程度、人口比では英国とほぼ同程度と推定している。各症候の頻度については、欧米における報告に比べ難聴の発現頻度が高い傾向にあったものの、他の徴候については同等であった。

WFS1 遺伝子の同定によって、Wolfram 症候群の遺伝子診断が可能となった。英国では、糖尿病の発症を 15 歳以下、と発症年齢の基準を診断基準に加えたとき、Wolfram 症候群と臨床的に診断された患者の 95% に *WFS1* 遺伝子変異が同定されている。今回の調査では、糖尿病発症年齢には基準を設けていないが、*WFS1* 遺伝子に変異が同定されたのは 33 例 (29 家系) 中 22 例 (18 家系、62.1%) であった。*WFS1* 遺伝子異常症である Wolfram 症候群と、他の原因が推察されるものの中で、糖尿病や視神経萎縮の発症年齢について差がなく、また、その他の合併症候数にも差がなかった。遅発例においても *WFS1* 遺伝子変異が同定されていることから、現時点では発症年齢について stringent な基準を設けるのは適切でないように思われる。

一方、今回の調査で、糖尿病、尿崩症の発症 (診断) から 11 年後に始めて視神経萎縮が認められ、Wolfram 症候群の診断に至った 1 例が登録されている。診断時には視力障害がかなり進行しており、実際の視神経萎縮の発症はもっと前であったと推測されるが、従来の「糖尿病と視神経萎縮の合併」という診断基準では診断の遅れる症例があることは注意を要する。さらなる症例の蓄積や各徴候の発症時期、経過についての詳細な検討が必要である。根本的治療や予防の方法が確立されていない現状では、早期に診断することにより、将来避け

得ない視力低下や神経症状をはじめとする他の徴候の出現に対して早期からの援助やリハビリの開始が重要となる。

WFS 患者の視神経萎縮について、これまでに病理組織学的検討により眼底の網膜、特に網膜神経線維層が薄いことが明らかにされている。今回、OCT を用いて生体で網膜全層および網膜神経線維層が全体にわたって薄いことを観察し得た。特に網膜神経線維層の薄化は視神経萎縮を網膜への退行変性として生体でとらえたものとして貴重である。このことから、OCT を用いた網膜の観察が視神経萎縮進展の把握および病態解明に有用であることが示唆された。

WFS1 蛋白の機能については、小胞体での小胞体ストレスに関連する機能、特に、イオンチャネルまたはその機能を調節する作用によりカルシウムホメオスターシスの維持にかかわることが推測されてきたが、最近、ATF6 を負に制御することにより、より直接的に小胞体ストレス応答に係わる可能性が示唆されている。さらに、今回我々の検討により、 β 細胞においては WFS1 蛋白がインスリン分泌顆粒にも存在し、顆粒内の低 pH 維持に必要であること、WFS 蛋白がインスリン分泌調節に直接関与していることが明らかとなった。WFS1 蛋白の機能の解明は Wolfram 症候群の発症メカニズムの解明や治療薬の開発に必須である。

治療法の開発に関連して、肥満を合併する動物モデルで、*Wfs1* 欠損による糖尿病が pioglitazone により著明に抑制されることを報告してきた。さらに、インクレチン療法が Wolfram 症候群患者での β 細胞機能を改善することにより糖尿病の進行を遅延させる可能性が示唆された。

今回行った実態調査、患者・家族への聞き取り調査から、患者および医療従事者双方において本疾患の認知度の低さが浮き彫りとなった。今後、早期診断や患者福祉を充実させていくためには、個々の症例の情報の集積による実態把握に加えて疾患認知度の向上が不可欠である。そこで、今回我々はホームページ (<http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~bara-a/wolfram/index.html>) を開設し、本疾患に関する知識の普及および患者同士や医療関係者間での情報の共有を目的として広く情報発信を行っている。さらに、集学的なケアと助言ができるリファレンスセンターの整備を進めつつあり、今回の調査に基づいて作成される診療指針を近くホームページで開示していく予定である。

E. 結論

日本での Wolfram 症候群の実態が明らかになりつつある。頻度は英国とほぼ同じと推測される一

方、*WFS1* 遺伝子異常による比率は英国に比べると少なく、遺伝的により多様であることが示唆された。*WFS1* 遺伝子異常による患者の中には、糖尿病発症後、視神経萎縮による症状が顕在化する前に尿崩症が顕在化した例もあり、比較的まれな組み合わせである、糖尿病と尿崩症の合併をみた際にも Wolfram 症候群を疑って検査を進める必要があることが示唆され、早期診断を行う上で重要である。今後はさらに診断基準の検証と、診断後の診療指針の提案に向けて、患者の実態の詳細な検討を進める必要がある。

治療法開発に向けての基礎研究も順調に進みつつある。具体的な候補薬剤や、薬剤のターゲット分子も視野に入ってきているが、それらが果たして有効かどうかを検証するためには患者を対象とした臨床研究（試験）が欠かせない。この点においては、希少疾患であるだけに国際協力は必須である。国際的にも日、米、欧で Wolfram 症候群の成因解明と治療法開発に向けてコンソーシアムが形成されている (<http://asso.orpha.net/ASW/cgi-bin/index.php?lng=en>)。本研究班は上記活動の日本での核として期待されている。さらに、現在、樹立を目指しているヒト *WFS1* 欠損 iPS 細胞を用いた薬剤スクリーニングシステムの確立により、より効果的な治療薬の探索が可能となることが期待できる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Miyazaki M, Emoto M, Fukuda N, Hatanaka M, Taguchi A, Miyamoto S, Tanizawa Y. DOC2b is a SNARE regulator of glucose-stimulated delayed insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009, 384(4):461-465.
- Kawano J, Fujinaga R, Yamamoto-Hanada K, Oka Y, Tanizawa Y, Shinoda K. Wolfram syndrome 1 (*Wfs1*) mRNA expression in the normal mouse brain during postnatal development. *Neurosci Res.* 2009, 64(2):213-230.
- Tanimura A, Yujiri T, Tanaka Y, Hatanaka M, Mitani N, Nakamura Y, Mori K, Tanizawa Y. The anti-apoptotic role of the unfolded protein response in Bcr-Abl-positive leukemia cells. *Leuk Res* 2009, 33: 924-928.
- Akiyama M, Hatanaka M, Ohta Y, Ueda K, Yanai A, Uehara Y, Tanabe K, Tsuru M, Miyazaki M, Saeki S, Saito T, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Increased insulin demand promotes while pioglitazone prevents

pancreatic beta cell apoptosis in *Wfs1* knockout mice. *Diabetologia.* 2009, 52(4):653-663.

- Fukuda N, Emoto M, Nakamori Y, Taguchi A, Miyamoto S, Uraki S, Oka Y, Tanizawa Y. DOC2B: a novel syntaxin-4 binding protein mediating insulin-regulated GLUT4 vesicle fusion in adipocytes. *Diabetes.* 2009, 58(2):377-384
 - Hatanaka M, Tanabe K, Yanai A, Ohta Y, Kondo M, Akiyama M, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Wolfram syndrome 1 gene (*WFS1*) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic β -cells. *Hum Mol Genet.* 2011 20(7):1274-84.
 - Tanabe K, Liu Y, Hasan SD, Martinez SC, Cras-Méneur C, et al. (2011) Glucose and Fatty Acids Synergize to Promote β -Cell Apoptosis through Activation of Glycogen Synthase Kinase 3 β Independent of JNK Activation. *PLoS ONE* 2011 6(4):e18146.
 - 太田康晴、谷澤幸生 膵 β 細胞死 臨床検査 2010 54(9):1040-1047.
 - 松永仁恵、谷澤幸生 Wolfram 症候群 月刊糖尿病 2011 3(4):50-57.
 - 谷澤幸生 糖尿病の遺伝子診断・治療と生命倫理 糖尿病ナビゲータ 第2版(編集 門脇孝) 2010 メディカルレビュー社 324-325.
 - 田部勝也、谷澤幸生 特集；膵 β 細胞増殖を調節するシグナル、インスリンシグナル(3)Glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β)による膵 β 細胞増殖の制御 内分泌・糖尿病・代謝内科 科学評論社 2010 30(1) 25-30.
 - 谷澤幸生 糖尿病性ケトアシドーシス 今日の治療指針 2011 (山口徹 北原光夫 福井次矢総編集) 医学書院 2011 643-644.
 - 松原 淳、谷澤幸生 インスリン製剤の種類と特性 最新インスリン療法(編集荒木栄一 綿田裕孝) 中山書店 2011 23-31.
- ### 2. 学会発表
- Tanizawa Y. Beta cell failure in type 2 diabetes. Asian Diabetes Forum in Tokushima 2010, Aug.11,2010,Tokushima, Japan.
 - Hatanaka M., Tanabe K., Ohta Y., Yanai A., Akiyama M., Kondo M., Shinoda K., Oka Y. Tanizawa Y. Wolfram syndrome 1 gene(*wfs1*)product localizes to insulin granule in mouse pancreatic beta cells. The 2nd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, May 28-29, 2010, Okayama, Japan.
 - Matsui K., Emoto M., Miyamoto S., Tanizawa Y. A role for SNARE binding protein p34 in

- GLUT4-vesicle recycling. The 2nd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, May 28-29, 2010, Okayama, Japan.
- Hatanaka M., Tanabe K., Ohta Y., Yanai A., Akiyama M., Kondo M., Shinoda K., Oka Y. Tanizawa Y. Wolfram Syndrome 1 Gene(wfs1)Product Localizes to Secretory Granule and Contributes to Maintenance of Granular Acidification in Pancreatic Beta Cells. 70th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association, June 25 - 29, 2010, Orlando, FL,USA.
 - Nakabayashi H, Tanabe K., Oka Y., Hatanaka M., Kondo M., Emoto M., Tanizawa Y. Glycogen synthase Kinase 3 Promotes ATF4 Protein Degradation in Pancreatic Beta Cell During ER Stress. 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Oct.17 - 20, 2010, Busan, Korea.
 - Kondo M., Ohta Y., Hatanaka M, Tanabe K., Tanizawa Y. Chronic Administration of Exendin-4 Improves Glucose Tolerance and Insulin Secretion. 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (Abstract 173P), Oct.17 - 20, 2010, Busan, Korea.
 - Tanizawa Y. Genetic and acquired factors determining natural history of type 2 diabetes mellitus. The 3th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes(Abstract 17P), July 22-24, 2011, Beijing, China.
 - Matsunaga K., Tanabe K., Ohta Y., Okuya S., Tanizawa Y. The cross sectional analysis on genetic and clinical features of Japanese patient with Wolfram syndrome. The 3th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes(Abstract 21P), July 22-24, 2011, Beijing, China.
 - Ohta Y., Kondo M., Hatanaka M., Tanabe K., Yamamoto M., Nakabayashi H., Tanizawa Y. Pioglitazone induces islet adrenomedullin expression and attenuates beta-cell ER stress. The 3th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes(Abstract 45P), July 22-24, 2011, Beijing, China.
 - Ohta Y., Nakabayashi H.,Tanabe K.,Kondo M.,Tanizawa Y. Pioglitazone Prevents ER Stress-induced Beta-cell Death via Adrenomedullin Expression. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, (Abstract 122p) Oct.21-22, 2011, Urayasu, Japan.
 - Matsunaga K.,Tanabe K.,Ohta Y.,Okuya S.,Tanizawa Y. The Cross Sectional Analysis on Genetic and Clinical Features of Japanese Patients. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, (Abstract 122p) Oct.21-22, 2011, Urayasu, Japan.
 - 松井久未子、谷澤幸生 SNARE 結合蛋白 P34 は脂肪細胞における糖輸送を調節する 第 5 3 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 2 2 年 5 月 2 7 - 2 9 日 岡山市)
 - 角田宇衣子、檜尾好徳、石垣 泰、安田和基、谷澤幸生、今井 潤、片桐秀樹、岡 芳知 Apaf1-interacting protein(APIP) 遺伝子多型と 2 型糖尿病との相関研究 第 5 3 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 2 2 年 5 月 2 7 - 2 9 日 岡山市)
 - 田部勝也、MA Permutt、谷澤幸生 The roles of glycogen synthase kinase-3 β in the regulation of β -cell mass in insulin resistant diabetes models 第 5 3 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 2 2 年 5 月 2 7 - 2 9 日 岡山市)
 - 江本政広、福田尚文、谷澤幸生 GLUT4-vesicle fusion: Role of SNARE regulator DOC2b and calcium 第 5 3 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 2 2 年 5 月 2 7 - 2 9 日 岡山市)
 - 近藤 学、太田康晴、幡中雅行、田部勝也、谷澤幸生 GLP-1 アナログ Exendin-4 は Wfs1 欠損マウスの耐糖能を改善する 第 5 3 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 2 2 年 5 月 2 7 - 2 9 日 岡山市)
 - 太田康晴、近藤 学、幡中雅行、田部勝也、中林容子、谷澤幸生 ピオグリタゾンのもつ β 細胞の保護作用における β ラ氏島でのアドレノメデュリンの発現意義 第 5 3 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 2 2 年 5 月 2 7 - 2 9 日 岡山市)
 - 田部勝也、太田康晴、奥屋 茂、和田安彦、山田祐一郎、岡 芳知、谷澤幸生 Wolfram 症候群の実態調査 第 5 3 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 2 2 年 5 月 2 7 - 2 9 日 岡山市)
 - 奥屋 茂、田部勝也、江本政広、太田康晴、谷澤幸生 新規 Glut 4 結合蛋白 p 61 は脂肪細胞の Glut4 エンドサイトーシスに影響を及ぼす 第 5 3 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 2 2 年 5 月 2 7 - 2 9 日 岡山市)
 - 谷澤幸生 糖尿病における細胞障害メカニズム: Wolfram 症候群における β 細胞障害-ER stress and beyond- 第 2 5 回日本糖尿病合併症学会 (平成 2 2 年 1 0 月 2 2 - 2 3 日 大津市)
 - 山本将義、太田康晴、薄陽祐、田部勝也、近藤学、幡中雅行、中林容子、谷澤幸生 β ラ氏島における Arnt の発現には概日リズムが認められる 日本糖尿病学会中国四国地方会第 4 8 回総会 (平成 2 2 年 1 0 月 2 9 - 3 0 日 松山市)
 - 中林容子、田部勝也、太田康晴、幡中雅行、近藤 学、江本政広、谷澤幸生 セリン・スレオ

ニンキナーゼ GSK-3 は ATF4 を抑制的に調節する
日本糖尿病学会中国四国地方会第 48 回総会
(平成 22 年 10 月 29-30 日 松山市)

- 田部勝也、幡中雅行、太田康晴、谷澤幸生 膵β細胞量調節におけるセリン・スレオニンキナーゼ GSK-3β の役割 日本糖尿病学会中国四国地方会第 48 回総会 (平成 22 年 10 月 29-30 日 松山市)
- 太田康晴、近藤 学、幡中雅行、田部勝也、山本将義、中林容子、谷澤幸生 ピオグリタゾンによる膵ラ氏島でのアドレノメデュリンの発現誘導と膵β細胞保護作用 第 22 回分子糖尿病学シンポジウム (平成 22 年 12 月 4 日 東京)
- 松井久未子、福田尚文、江本政広、谷澤幸生 SNARE 結合蛋白 p34 は脂肪細胞における糖輸送を調節する 第 84 回日本内分泌学会学術総会 (平成 23 年 4 月 21-23 日 神戸市)
- Tanabe K., Tanizawa Y. Roles of Wolfram Syndrome 1 Gene Product (WFS1) on Beta Cell Function and its Adaptation to increased Insulin Demand 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 23 年 5 月 19 日、20 日、21 日 札幌市) 抄録集 S-10
- 松永仁恵、田部勝也、太田康晴、奥屋 茂、和田安彦、山田祐一郎、雨宮 伸、杉原茂孝、岡芳知、谷澤幸生 Wolfram 症候群の実態調査 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 23

年 5 月 19 日、20 日、21 日 札幌市) 抄録集 S-195

- 太田康晴、近藤 学、幡中雅行、田部勝也、中林容子、山本将義、谷澤幸生 ピオグリタゾンによる膵ラ氏島でのアドレノメデュリンの発現誘導と膵β細胞保護作用に関する検討 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 23 年 5 月 19 日、20 日、21 日 札幌市) 抄録集 S-232
- 中林容子、田部勝也、太田康晴、幡中雅行、近藤 学、江本政広、谷澤幸生 セリン・スレオニンキナーゼ GSK-3 は ATF4 を抑制的に調節する 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 23 年 5 月 19 日、20 日、21 日 札幌市) 抄録集 S-230
- 近藤 学、田部勝也、幡中雅行、太田康晴、岡芳知、谷澤幸生 Wfs1 欠損マウスにおけるインスリン分泌動態の解析 第 23 回分子糖尿病学シンポジウム (平成 23 年 11 月 26 日 熊本市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他 (研究に関する新聞記事等)
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Wolfram 症候群の実態把握および診断法確立のための調査研究
分担研究者 片桐秀樹 東北大学大学院医学系研究科 教授
岡 芳知 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

Wolfram症候群は、膵β細胞の脱落による進行性の糖尿病を呈することが知られている。我々は、進行性膵β細胞脱落の機序として、小胞体ストレスによる膵β細胞死の関与を示し、その分子メカニズムの解明を続けてきた。また昨年度は、Wolfram症候群のモデル動物と考えられるWfs1遺伝子欠損マウスにおいて、DPP-4阻害薬を投与することにより、膵β細胞の小胞体膨化が抑制されその脱落が軽減されることを観察し、Wolfram症候群における糖尿病の治療や進展予防に向けての新たな戦略につながりうることを示した。

一方、我々は、動脈硬化プラーク部位において、WFS1の発現が強力に誘導されていることを見出した。このことから、WFS1タンパク、ひいては、小胞体ストレスが動脈硬化の発症・進展に役割を果たしていることが想定される。このことを明らかにすることは、Wolfram症候群の病態の解明にもつながる。そこで、WFS1欠損マウス、あるいは、小胞体ストレスを増強すると考えられるC/EBP Homologous Protein (CHOP) を欠損したマウスを用い、apoE欠損マウスと掛け合わせ、高コレステロール血症における粥状動脈硬化に及ぼす影響を検討した。

粥状動脈硬化は、WFS1欠損により増悪し、CHOP欠損により抑制された。WFS1欠損により、動脈内での炎症反応が増強し、CHOP欠損はこれを抑制したことから、動脈内での炎症にこれらのタンパクが関与することが示された。さらに、骨髄移植を行うことにより、血球細胞と血管細胞の相互作用、特に、血管細胞内での小胞体ストレス応答が動脈硬化の発症に強く関与することが示された。以上から、WFS1タンパクは、血管細胞内においても、小胞体ストレスを軽減し、その結果炎症反応を抑え動脈硬化の発症を抑制する働きを有していることが明らかとなった。Wolfram症候群は、このような働きを持つWFS1の遺伝子異常が原因となっていることから、血管における小胞体ストレスや炎症に歯止めがかかりにくくなっていることが想定される。さらに、この現象は、粥状動脈硬化一般に認められることであり、WFS1が、その予防法や治療法の開発ターゲットとなりうるものと期待される。

A. 研究目的

Wolfram症候群は、家族性の若年発症の糖尿病と視神経萎縮の合併症として初めて報告され、その後、尿崩症や感音性難聴を合併しやすいことが報告され、これらを4徴としてDIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness) 症候群とも呼ばれている。Wolfram症候群は、膵β細胞や特定の神経系細胞の変性死に基づく疾患であると考えられてきたが、1998年、ポジショナルクローニングによりWolfram症候群の原因遺伝子が第4染色体短腕 (4p16.1) 上に同定されWFS1と命名された。WFS1遺伝子がコードするタンパク質 (WFS1) は多くの組

織で発現しているが、特に心・肺・脳・膵などで高い発現が認められる。細胞内では小胞体膜に存在し、小胞体ストレス応答において重要な機能を担うことが明らかにされ、小胞体ストレスを軽減する方向に働くことが想定されている。

Wolfram症候群は、糖代謝に関しては、膵β細胞の脱落による進行性の糖尿病を呈することが知られている。Wolfram症候群のモデルマウスとして作製したWfs1遺伝子欠損マウスは、インスリン分泌不全に基づく耐糖能異常を呈し、およそ16週齢以降で高血糖状態となる。膵β細胞では、小胞体ストレスによるアポトーシスが亢進し、細胞量は8週齢以降ですでに低下を示すことから、WFS1

タンパクは膵β細胞の小胞体ストレスによる膵β細胞脱落を防ぐ働きがあり、この働きの不全が、Wolfram症候群における糖尿病発症機序と考えられる。さらに、Wfs1遺伝子欠損マウスにおいて、DPP-4阻害薬を投与することにより、膵β細胞の小胞体膨化が抑制されその脱落が軽減されることを観察し、Wolfram症候群における糖尿病の治療や進展予防に向けての新たな戦略につながりうることを示した。

さらに、我々は、動脈硬化プラーク部位において、WFS1タンパクの発現が強力に誘導されていることを見出した。このことから、WFS1タンパク、ひいては、小胞体ストレスが動脈硬化の発症・進展に役割を果たしていることが想定される。つまり、動脈硬化部位では小胞体ストレスが強くかかり、それを軽減するためにWFS1タンパクが誘導されているという仮説が考えられる。このことを明らかにすることはWolfram症候群の病態の解明・理解にもつながる。そこで、Wfs1遺伝子欠損マウス、あるいは、小胞体ストレスを増強すると考えられるC/EBP Homologous Protein (CHOP) 遺伝子を欠損したマウスを用い、ApoE欠損マウスと掛け合わせ、高コレステロール血症における粥状動脈硬化に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

小胞体ストレスで発現誘導され、小胞体ストレスを軽減する役割を持つと考えられるWFS1、あるいは、小胞体ストレスを増強すると考えられるC/EBP Homologous Protein (CHOP) を欠損したマウスを用い、apoE欠損マウスと掛け合わせ、高コレステロール血症における粥状動脈硬化に及ぼす影響を検討した。さらに、骨髄移植を行うことで、血球細胞と血管細胞のどちらの細胞内における小胞体ストレス応答が粥状動脈硬化発症・進展に意味を持つかを検討した。

野生型マウス (WTマウス) とWfs1遺伝子欠損マウス (*Wfs1*^{-/-}マウス) およびCHOP欠損マウス (*Chop*^{-/-}マウス) に、高コレステロール血症における粥状動脈硬化モデルであるApolipoprotein E 遺伝子欠損マウス (*ApoE*^{-/-}マウス) との掛けあわせを行い、二重欠損マウスを作製し、粥状動脈硬化の発症・進展を検討した。さらに、動脈硬化部位のタンパクや遺伝子の発現を詳細に検討し、小胞体ストレス応答と動脈硬化発症との関連や分子機序の解明を試みた。

C. 研究結果

ApoE^{-/-}マウスと比較して、*Wfs1*^{-/-};*ApoE*^{-/-}マウスでは、粥状動脈硬化の発症進展は促進し、*Cho*

p^{-/-};*ApoE*^{-/-}マウスでは、抑制されていた。これは、カフ障害による大腿動脈内膜肥厚モデルにおいても、同様の傾向が認められた。

さらに、大動脈における遺伝子発現を検討したところ、*ApoE*^{-/-}マウスと比較して、*Wfs1*^{-/-};*ApoE*^{-/-}マウスでは、小胞体ストレス関連タンパクの発現が亢進し、かつ、炎症関連タンパクも著明に発現亢進していた。これと反対に、*Chop*^{-/-};*ApoE*^{-/-}マウスでは、小胞体ストレス関連タンパクおよび炎症関連タンパクの発現が抑制されていた。

さらに、骨髄移植実験から、血球細胞と血管細胞の相互作用、特に、血管細胞内での小胞体ストレス応答が動脈硬化の発症に強く関与することが示された。

以上から、高コレステロール血症にともなう粥状動脈硬化の発症機序として、動脈局所での小胞体ストレス反応が大きな役割を果たしており、小胞体ストレス反応が炎症反応を惹起していることが示唆された。さらに、WFS1タンパクは、この病態に関わる小胞体ストレスを軽減する働きがあり、これを欠損することは、動脈硬化の病態を促進することにつながると考えられる。

D. E. 考察および結論

本研究により、Wolfram症候群のモデルマウスにおいて、高コレステロール血症やカフ障害において、粥状動脈硬化や内膜肥厚などの血管リモデリングが進展しやすいことが明らかとなった。*Chop*^{-/-}マウスの結果とも総合して、これらの動脈硬化性疾患に血管局所での小胞体ストレス反応が重要であることが証明されたことは、意義深いものと考えられる。これまで、Wolfram症候群の患者での動脈硬化の進展については、明らかな相関を示す報告は認められないが、本研究の結果から、Wolfram症候群の病態に動脈硬化が関与する可能性が十分想定され、病態の把握や進行を考慮するうえで留意する必要があるものと考えられる。特に、粥状動脈硬化部位では、WFS1タンパクが強力に誘導されていることが明らかとなったことは特筆に値する。WFS1タンパクは小胞体ストレスを軽減する役割を果たしていると考えられる。Wolfram症候群は、このような働きを持つWfs1遺伝子の異常が原因となっていることから、血管における小胞体ストレスや炎症に歯止めがかかりにくくなっていることが想定されるからである。動脈硬化以外でも、血管炎症に伴う病態、例えば、ステント留置後の内膜肥厚などにおいても、Wolfram症候群患者においては、留意が必要であることが示唆されたものとする。

さらに、この現象は、粥状動脈硬化一般に認められることであり、Wolfram症候群の理解や病態解明をきっかけに始まった本研究が、一般の動脈

硬化を初めとする血管病変の予防法や治療法の開発につながりうること、特にWFS1タンパクの誘導が、有望なターゲットとなりうるものと期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Onoyama I, Suzuki A, Matsumoto A, Tomita K, **Katagiri H**, Oike Y, Nakayama K, Nakayama KI. Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver. *J Clin Invest.* 121(1) : 342-354,2011
 - Ohno H, Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyama A, Ono H, Fujishiro M, Otani Y, Okubo H, Yoneda M, Fukushima T, Kamata H, Nishimura F, Kurihara H, **Katagiri H**, **Oka Y**, Asano T. 4F2hc stabilizes GLUT1 protein and increases glucose transport activity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 300(5):C1047-54,2011
 - Hatanaka M, Tanabe K, Yanai A, Ohta Y, Kondo M, Akiyama M, Shinoda K, **Oka Y**, Tanizawa Y. Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic beta-cells. *Hum Mol Genet.* 20(7): 1274-84,2011
 - Kudo H, Emi M, Ishigaki Y, Tsunoda U, Hinokio Y, Ishii M, Sato H, Yamada T, **Katagiri H**, **Oka Y**. Frequent loss of genome gap region in 4p16.3 subtelomere in early-onset type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res* 498460,2011
 - Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyama A, Zhang J, Ono H, Fujishiro M, Kikuchi T, Fukushima T, Yoneda M, Ohno H, Horike N, Kanna M, Tsuchiya Y, Kamata H, Nishimura F, Isobe T, Ogihara T, **Katagiri H**, **Oka Y**, Takahashi S, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 associates with insulin receptor substrate-1 and enhances insulin actions and adipogenesis. *J Biol Chem* 286(23): 20812-22,2011
 - Sugita S, Kamei Y, Akaike F, Suganami T, Kanai S, Hattori M, Manabe Y, Fujii N, Takai-Igarashi T, Tadaishi M, Oka J, Aburatani H, Yamada T, **Katagiri H**, Kakehi S, Tamura Y, Kubo H, Nishida K, Miura S, Ezaki O, Ogawa Y. Increased systemic glucose tolerance with increased muscle glucose uptake in transgenic mice overexpressing RXR γ in skeletal muscle. *PLoS One.* 2011;6(5):e20467,2011
 - Gao J, Ishigaki Y, Yamada T, Kondo K, Yamaguchi S, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oyadomari S, Mori M, **Oka Y**, **Katagiri H**. Involvement of Endoplasmic Stress Protein C/EBP Homologous Protein in Arteriosclerosis Acceleration With Augmented Biological Stress Responses. *Circulation.* 124(7):830-9,2011
 - Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Matsusue K, Yamazaki T, **Oka Y**, **Katagiri H**. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- γ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *Eur Heart J.* 2011 In Press
 - Toshihiro M, **Katagiri H**, Kataoka K, Fukushima A, Segawa T, Fujiwara T, Hikichi I, Takebe N, Satoh J. Recurrent hypoglycemia during pregnancies in a woman with multiple autoantibodies including anti-insulin receptor antibody and anti-platelet antibody, whose serum lowered murine blood glucose levels and phosphorylated insulin receptor of CHO-IR cells. *Endocr J.* 58(12):1037-43,2011
 - Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, Ishigaki Y, Yamada T, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, **Oka Y**, **Katagiri H**. Blockade of the nuclear factor- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans. *Circulation.* 125(9):1122-33,2012
 - Usui M, Yamaguchi S, Tanji Y, Tominaga R, Ishigaki Y, Fukumoto M, **Katagiri H**, Mori K, **Oka Y**, Ishihara H. Atf6 α -null mice are glucose intolerant due to pancreatic β -cell failure on a high-fat diet but partially resistant to diet-induced insulin resistance. *Metabolism*,2012, In Press
- ##### 2. 学会発表
- 花房 俊昭、河盛 隆造、野出 孝一、渥美 義仁、岡 芳知 インスリン使用中2型糖尿病患者の心血管系リスクに関する研究 (CREDIT Study) からみたレジメン維持例とインスリン離脱例の特徴 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 河盛 隆造、野出 孝一、花房 俊昭、渥美 義仁、岡 芳知 インスリン使用中2型糖尿病患者を対象とした心血管系リスクに関する研究 (CREDIT Study) からみた日本のインスリン導入の実態 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 片桐 秀樹 災害時の対策 市民公開講座 変わる！「糖尿病」新しい時代の、新しい糖尿病医療 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19

- 日-21日 札幌
- 突田 壮平、山田 哲也、宇野 健司、高橋 圭、白井 勇太、宗像 佑一郎、金子 慶三、澤田 正二郎、長谷川 豊、今井 淳太、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹 褐色脂肪組織における熱産生抑制につながる組織間ネットワーク 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 泉田 欣彦、矢作 直也、武内 謙憲、山田 哲也、西 真貴子、升田 紫、久保田 みどり、熊谷 真義、太田 啓介、高梨 幹生、高瀬 暁、五十嵐 正樹、関谷 元博、飯塚 陽子、大橋 健、大須賀 淳一、影山 晴秋、塩田 清二、位高 啓史、片岡 一則、新島 旭、片桐 秀樹、岡 芳知、山田 信博、島野 仁、門脇 孝 飢餓における自律神経を介した肝・脂肪代謝制御の解明—Hepato-vagal nerve pathway modulates carbohydrate-lipid balancing— 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 松永 仁恵、田部 勝也、太田 康晴、奥屋 茂、和田 安彦、山田 祐一郎、雨宮 伸、杉原 茂孝、岡 芳知、谷澤 幸生 Wolfram 症候群の実態調査 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 高 俊弘、石垣 泰、澤田 正二郎、近藤 敬一、井泉 知仁、宇野 健司、長谷川 豊、山口 賢、金子 慶三、突田 壮平、高橋 圭、今井 淳太、山田 哲也、石原 寿光、岡 芳知、片桐 秀樹 動脈硬化発症・進展における WFS1 の役割の検討 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 薄井 正寛、石原 寿光、鈴木 千登世、山口 賢、石垣 泰、福本 学、森 和俊、岡 芳知、片桐 秀樹 TF6 α 欠損マウスを用いた、ATF6 α 欠損が耐糖能に与える影響についての検討 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 丹治 泰裕、山口 賢、薄井 正寛、富永 竜、近藤 敬一、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹、石原 寿光 WFS1 遺伝子欠損マウスにおける DPP-4 阻害薬 (vildagliptin) の膵 β 細胞保護効果の検討 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 工藤 宏仁、江見 充、檜尾 好徳、角田 宇衣子、石井 美穂、佐藤 秀則、今井 淳太、山田 哲也、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹 全ゲノム CNV 解析による若年発症 2 型糖尿病患者における 4p16.3 領域の高頻度ゲノム欠失 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 山本 淳平、石垣 泰、金子 慶三、長谷川 豊、山口 賢、宇野 健司、澤田 正二郎、今井 淳太、山田 哲也、岡 芳知、片桐 秀樹 エゼチミブの肝機能改善効果の検討 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 石垣 泰、片桐 秀樹 大学病院/地域の中核病院の役割は 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - Junta Imai, Yoshitomo Oka, Hideki Katagiri Regulation of Insulin Secretion by Inter-Organ Communications 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 片桐 秀樹 災害時の対策 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 石垣 泰、片桐 秀樹 代謝内科からみた metabolic surgery の有用性 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19日-21日 札幌
 - 石垣 泰、片桐 秀樹 Japan Statement for Metabolic surgery 代謝内科からみた metabolic surgery の有用性 第29回日本肥満症治療学会学術集会 2011年6月10日 東京
 - 工藤宏仁、山田哲也、岡芳知、片桐秀樹 全ゲノム CNV 解析による若年発症 2 型糖尿病患者における高頻度ゲノム欠失 成人期疾患の CNV 研究 遺伝医学合同学術集会 2011 (第35回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 第18回日本遺伝子診療学会大会 第17回日本家族性腫瘍学会学術集会) 2011年6月16-19日 京都
 - 片桐 秀樹 脳神経科学と内科疾患との融合研究事例 科学技術振興機構研究開発戦略センター戦略イニシアティブ「ホメオダイナミクス」フォローアップワークショップ 2011年6月18日 東京
 - 片桐 秀樹 Metabolic Information Highways~神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構~ 第29回内分泌代謝学サマーセミナー2011年7月7-9日 仙台
 - Yasushi Ishigaki, Naoki Kawagishi, Yoshitomo Oka, Susumu Satomi, Hideki Katagiri, Shinichi Oikawa Living donor liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia 第43回日本動脈硬化学会 2011年7月15-16日 札幌
 - 片桐 秀樹 第一線の研究者からの発信 RU11 シンポジウム「東日本大震災:大学の責務と貢献を考える」 2011年9月11日(日) 東京
 - 片桐 秀樹 臓器間神経ネットワークによる糖・エネルギー代謝の恒常性維持機構 第34回日本神経科学大会 2011年9月14-17日 横浜
 - Katagiri H Neuronal Information Highways for maintaining glucose and energy homeostasis. The34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society-Neuroscience Mind- Sep 14-17 2011 Yokohama Japan.
 - 片桐 秀樹 臓器間神経ネットワークによる全身での代謝調節 第32回日本肥満学会 2011年9月23-24日 淡路
 - 片桐 秀樹 多臓器円環のダイナミクス研究に関する

る学術的意義と推進上の課題 学術シンポジウム
「多臓器円環のダイナミクス」2011年10月8日 東京

- Junta Imai, Yoshitomo Oka, Hideki Katagiri
Regulation of pancreatic beta-cells by neuronal signal Strategic Japanese-Danish Cooperative Program on Molecular Diabetology 2011年10月21日 コペンハーゲン デンマーク
- Junta Imai, Yoshitomo Oka, Hideki Katagiri
Regulation of pancreatic beta-cells by Inter-organ networks Programming Beta Cell Development, Impairment and Regeneration” 2011年10月23日-26日 ヘルシンガー デンマーク
- 児玉 慎二郎、石垣 泰、片桐 秀樹 東日本大震災における避難所巡回診療 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- 本蔵 理恵子、長谷川 豊、近藤 敬一、今井 淳太、山田 哲也、石垣 泰、内藤 剛、柴田 近、岡 芳知、片桐 秀樹 高度肥満に腹腔鏡下袖状胃切除術を施行した2例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- 浅井 洋一郎、田中 満実子、宗像 佑一郎、高橋 圭、角田 宇衣子、宇野 健司、今井 淳太、山田 哲也、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹 非侵襲的陽圧換気療法の使用により著明な体重減少を呈した肥満低換気症候群の一例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- 宗像 佑一郎、宇野 健司、高橋 圭、浅井 洋一郎、田中 満実子、山田 哲也、森本 玲、佐藤 文俊、伊藤 貞嘉、岡 芳知、片桐 秀樹 糖尿病ケトアシドーシスを契機に診断された先端巨大症の一例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- 山本 淳平、今井 淳太、山口 賢、角田 宇衣子、佐竹 千尋、渡辺 崇、河野 ひろ子、山田 哲也、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹 糖尿病性ケトアシドーシスの加療中に低リン血症とそれに伴う筋障害を呈した1例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- 白井 勇太、宇野 健司、角田 宇衣子、丹治 泰裕、渡辺 崇、高橋 圭、今井 淳太、山田 哲也、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹 震災後ケトアシドーシスを発症し、肺血栓塞栓症、敗血症を合併した2型糖尿病の一例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- 井泉 知仁、長谷川 豊、山口 賢、角田 宇衣子、澤田 正二郎、後藤 昌史、海野 倫明、里見 進、岡 芳知、片桐 秀樹 膝動静脈奇形に対する膝全摘後に自家膝島移植を施行した1例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
- 澤田 正二郎、白井 勇太、宇野 健司、金子 慶三、鵜田 藍、児玉 慎二郎、後岡 広太郎、下川

宏明、今井 淳太、山田 哲也、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹 糖尿病性心筋症を合併した1型糖尿病の一例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台

- 田中 満実子、宇野 健司、角田 宇衣子、高橋 圭、宗像 佑一郎、浅井 洋一郎、今井 淳太、山田 哲也、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹 急性膵炎の合併を疑った重症糖尿病性ケトアシドーシスの一例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
 - 本間 緑、長谷川 豊、井泉 知仁、澤田 正二郎、石垣 泰、川岸 直樹、関口 悟、里見 進、岡 芳知、片桐 秀樹 膵腎同時移植によりインスリン量の減量・慢性維持透析治療から離脱できた1型糖尿病の1例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
 - 鈴木 亨、山口 賢、角田 宇衣子、長谷川 豊、丹治 泰裕、山本 淳平、今井 淳太、山田 哲也、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹 経管栄養中に高血糖高浸透圧昏睡にて救急搬入された初回治療2型糖尿病の1例 日本糖尿病学会第49回東北地方会 2011年11月5日 仙台
 - 片桐 秀樹 「Metabolic Information Highways～神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構～」Multidisciplinary meeting on atherosclerosis 2012年1月7日 仙台
 - 片桐 秀樹 「全身における代謝調節と臓器間神経ネットワーク」第46回糖尿病学の進歩 2012年3月1-3日 盛岡
 - 片桐 秀樹 「糖尿病と栄養 -東日本大震災を乗り越えて-」第19回日本健康体力栄養学会 2012年3月10日 神戸
3. 報道
- 片桐 秀樹 河北新報 2型糖尿病 ゲノム構造に異常 東北大グループが発見 2011年6月24日
 - 片桐 秀樹 産経ニュース 14倍以上の発症リスク 2型糖尿病の遺伝異常発見 2011年6月23日
 - 片桐 秀樹 河北新報 動脈硬化の発症 特定タンパク質が関与 東北大グループ解明 2011年8月2日
 - 片桐 秀樹 日経産業新聞 動脈硬化の発症に関係 たんぱく質を特定 東北大マウス実験 2011年8月2日
 - 片桐 秀樹 Yahoo!JAPANニュース、asahi.com (時事通信社) 動脈硬化の新たな仕組み解明=予防・治療法開発に期待—東北大 2011年8月2日
 - 片桐 秀樹 河北新報 肥満で血圧上昇の謎解明 東北大研究グループ治療開発に光 2011年8月10日
 - 片桐 秀樹 毎日新聞 肥満と高血圧関連解明 東北大大学院 肝臓の信号作用 2011年8月10日

- 片桐 秀樹 読売新聞 東北大 「肥満で血圧上昇」解明 体重増防止機能 交感神経、活活動活発化で 2011年8月10日
- 片桐 秀樹 日本経済新聞 肥満による血圧上昇、仕組み発見 メタボ新治療法に道 東北大教授ら 肝臓の信号が引き金 2011年8月10日
- 片桐 秀樹 日刊工業新聞 小胞体ストレスでたんぱく質CHOP産出 動脈硬化の引き金に 東北大 2011年9月14日
- 片桐 秀樹 日刊工業新聞 高血圧 交感神経活性化で発症 東北大が解明 メタボ治療法に道 2011年10月10日
- 片桐 秀樹 読売新聞 (第38面) マウス寿命3割延びた 東北大グループ 2012年3月7日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他 (研究に関する新聞記事等)
なし

Wolfram 症候群の実態把握および診断法確立のための調査研究
分担研究者 山田祐一郎 秋田大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

Wolfram症候群では、WFS1遺伝子変異に伴い種々の細胞で小胞体ストレスが増加する。その結果、糖尿病・視神経萎縮・尿崩症・聴覚障害など多彩な症状が出現するため、QOLが著しく低下し生命予後も不良である。糖尿病は通常インスリン依存状態となり血清Cペプチドは検出されないことが多いが、Wolfram症候群と診断された症例にGLP-1受容体作動薬を投与することで、6か月後にもインスリン分泌能の改善が認められた。細胞内cAMP濃度の上昇は変異WFS1蛋白により障害された細胞機能を改善することが示唆された。また、疾患特異的iPS細胞の作製も進行しており、これから分化して得られた細胞の機能を改善する薬剤の開発がWolfram症候群の治療につながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、難治性疾患について、診断基準や治療ガイドラインの策定、さらに原因や臨床病態の解明などをおこなうことを主な目的としている。難治性疾患は、原因不明で治療法が確立されていないことや、後遺症を起こすおそれが多いこと、経過が慢性で経済的・精神的に負担が大きいことが特徴である。

Wolfram症候群は、原因遺伝子の一つとしてWFS1遺伝子が同定され、小胞体ストレスとの関連が報告されているが、糖尿病・視神経萎縮・尿崩症・聴覚障害など、多彩な症状がどのような機序で起こるかは、ほとんどわかっていない。

秋田大学医学部附属病院ならびに関連病院で診療したWolfram症候群の6名（2家系）の臨床所見を検討することで、遺伝子変異と臨床像との関連を調べた平成21年度の研究、ならびにWolfram症候群にインクレチン製剤を投与した平成22年度の研究を継続して、平成23年度も、Wolfram症候群の治療の可能性を探索することを目的として研究を施行した。

B. 研究方法

①すでに遺伝子変異（15bpの欠失、Inoue et al. Nat Genet 1999）のホモであることが同定されている1名の症例について、糖尿病・視神経萎縮・尿崩症・聴覚障害などの臨床所見を検索するとともに、GLP-1受容体作動薬の効果について検討する。なお、GLP-1受容体作動薬の投与については秋田大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会で承認されている。

②熊本大学江良教授との共同研究で、Wolfram症候群の症例から得られた線維芽細胞から、ヒト疾患由来iPS細胞の樹立を目指す。本研究は秋田大学大学院医学系研究科・医学部ならびに熊本大学の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

①Wolfram症候群ではインスリン依存状態の糖尿病を呈するが、本症例では投与前のSUIT指数が2.13ときわめて低く（正常耐糖能者で100）、インスリン依存状態であるが、膵β細胞の枯渇とは言えない。約38単位/日のインスリンの皮下注射でHbA1c（JDS値）は7.6%であったが、GLP-1受容体作動薬であるLiraglutideを投与することで、入院中のインスリン必要量は6単位に軽減した。外来においてはインスリン必要量が漸増したが、インスリン分泌をSUIT指数でみると、投与前が2.13に対し、約1か月後に7.75、約6か月後には3.75であり改善を認めた。

②皮膚生検より得られた繊維芽細胞をもとに、熊本大学江良研究室にてiPS細胞を作製中である。

D. 考察

Wolfram症候群は、世界的にも非常に稀であり、症例の臨床所見の蓄積ならびに治療法の開発が求められている。

今回、GLP-1製剤を投与した症例では、投与前のSUIT指数が2.13ときわめて低く（正常耐糖能者で100）、インスリン依存状態である。これは、変異WFS1遺伝子によって、膵β細胞に小胞体ストレスが生じ、膵β細胞機能が低下していることを

示している。このような症例においてもGLP-1受容体作動薬を用いることでインスリン分泌能の改善を認め、皮下注射する必要があるインスリン量が減少した。したがって、Wolfram症候群と診断された当初からGLP-1受容体作動薬を用いると、血糖コントロールが比較的容易になることが期待される。視神経委縮、尿崩症、中枢神経系の委縮に関しては、サロゲートな指標がないため、長期的に変化を観察している。今後、これらを評価する指標の開発も必要と考えられた。

現在、Wolfram症候群の疾患iPS細胞を作製中である。iPS細胞の樹立ができれば、もう一人（異なる遺伝子変異）からもすでに同意は得られているので、もう1系統のiPS細胞の樹立を目指している。マウスES細胞からは、インスリン産生細胞・神経細胞・バソプレシン産生細胞などへの分化がすでに報告されており、疾患iPS細胞にこれらの方法を応用することで、Wolfram症候群の病態解明ならびに治療法開発が進展することが期待される。

E. 結論

Wolfram 症候群の症例で治療法の可能性を示すことができた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Fujita H, Fujishima H, Morii T, Sakamoto T, Komatsu K, Hosoba M, Narita T, Takahashi K, Takahashi T, Yamada Y.: Modulation of renal superoxide dismutase by telmisartan therapy in C57BL/6-Ins2(Akita) diabetic mice. *Hypertens Res* 35(2):213-20, 2012
- Narita T, Yokoyama H, Yamashita R, Sato T, Hosoba M, Morii T, Fujita H, Tsukiyama K, Yamada Y.: Comparisons of the effects of 12-week administration of miglitol and voglibose on the responses of plasma incretins after a mixed meal in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 14(3):283-7, 2012.
- Fujita H, Sakamoto T, Komatsu K, Fujishima H, Morii T, Narita T, Takahashi T, Yamada Y.: Reduction of circulating superoxide dismutase activity in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and its modulation by telmisartan therapy. *Hypertens Res* 34(12):1302-8, 2011.

- 福岡勇樹、成田琢磨、小川 正樹、佐藤朗、寺田幸弘、松田亜希奈、保泉学、梅津香織、佐藤雄大、石川素子、細葉美穂子、森井宰、藤田浩樹、山田祐一郎 妊娠後期に尿崩症が顕在化した糖尿病合併妊娠の1例、糖尿病 (in press)

2. 学会発表

- 松永仁恵、田部勝也、太田康晴、奥屋茂、和田安彦、山田祐一郎、雨宮伸、杉原茂孝、岡芳知、谷澤幸生：Wolfram 症候群の実態調査 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他（研究に関する新聞記事等）

なし

Wolfram症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と診療指針作成のための研究

分担研究者 和田安彦 高知県立大学健康栄養学部 教授

研究要旨

患者・家族から情報収集を行った。尿崩症を合併し、点鼻薬で治療している場合は、特に冬期の室内湿度の低下を防ぐことが重要であることが判明した。

全国盲ろう者協会の会員向け情報誌に本疾患の紹介記事を載せた。新たな症例の発掘には至らなかったが、一定の周知はできたと思われる。患者会の設立の契機となることを期待したい。

患者・家族や診療医の協力のもと、診療指針を作成した。

A. 研究目的

我が国におけるWolfram 症候群の有病率や合併症の頻度と病気の進行状況(病型)の詳細は未だ明らかでない。これは患者登録制度が未完成的な事と患者家族の組織、あるいは診療に携わる医療者の組織が存在せず、病気に関する情報の集約が不十分であることが大きい。また、当研究班での2年間の調査から、患者同士や医療関係者間の情報共有が不十分で、患者家族の孤立感が強いこと、医療関係者の手探りの診療実態が続いていること、診療経験の浅い医療関係者の無理解によって患者家族との軋轢の生じていることなどが明らかになってきた。このためには、患者家族と医療者の組織化、診療指針の早急の作成・普及といったことが重要である。

本研究では、本疾患の患者さんとのやりとりを通してニーズを探るとともに、疾患の知識の普及や患者組織構築の可能性を探る目的で、本疾患患者が加入している可能性のある全国盲ろう者協会への情報発信を試み、その後の反響を見た。また、診療指針の作成にあたっては、患者さん本人と家族、実際に診療にあたった医療関係者の意見も反映させることを試み、より効果的な情報共有のあり方を探った。

B. 研究方法

対象は東北地方在住2家族、2人の患者さん(30歳代半ばの男性、20歳代半ばの女性、既に死亡された方を含む)とその保護者の方々であった。ご本人およびご家族へ問い合わせ等を行った。その内容は、患者さんとご家族の療養上の課題、本疾患の診療に詳しい医療者名の情報などについてである。

全国盲ろう者協会の情報誌に記事の掲載を依頼し、会員への本疾患のへの理解を求めるとともに、診断されていない方へは主治医への働きかけを、診断を受けている方へは患者登録への協力依頼を行った。また、診療に熱心に取り組んだ医師から診療指針についての意見を頂いた。

C. 研究結果

(療養上の課題):

冬期に検査入院した患者の尿崩症が一時的に悪化し、退院後は安定したとのことであった。空調の関係で病室内の空気が乾燥しており、その結果鼻粘膜からの点鼻薬バズプレッシンの吸収が減少したためではないかと推測された。

(全国盲ろう者協会情報誌への寄稿):

本疾患は若年発症の糖尿病と視神経萎縮によって診断されているが、数ある合併症の中でも感音性難聴の合併が約6割強と多い。また、本協会に入会している本疾患の患者さんからも、会員の間で病気の情報が不十分なので協会情報誌へ記事を掲載したらどうかとの提案がなされた。そこで検討した結果、会員約600名に知らせる価値有りと判断し寄稿することとした。編集会議での審議を経て、秋発刊号「コミュニケーション」に弱視者向けの大きな活字で4ページにわたる

SSK 増刊 通巻第3003号

SSK 盲ろう者の専門誌

コミュニケーション

2011年・秋・No.43



《特集》
食と健康

～日本のヘレン・ケラーを支援する会～
社会福祉法人 全国盲ろう者協会

図入りの記事と、点訳版を載せていただいた(図:表紙)。これまでのところ新たな患者発掘には至っていない。

(診療指針の作成):

一昨年来の聞き取り調査により、患者家族が蓄えてきた診療経験と知識が多数得られた。診療指針の作成にあたってこれらを大いに参考とした。さらに、患者家族の推薦する診療エキスパートとも言うべき医師に指針の監修をお願いし、有益な意見を得ることができた。

さらに、学会発表により社会医学関係者への本疾患の周知を図った。

D. 考察

(診療上の課題):

冬期の病室の空調環境の不備(湿度の低下)が、点鼻薬の治療効果に大きく影響することは驚きである。一般に、ビル管理法で規制される空調の指標の中で、湿度は最も基準が守られていない項目である。特に病院ではこの点の改善が望まれる。保健所による病院の医療監視の項目として病室の湿度管理が無ければ、追加も検討すべきではないか。

(全国盲ろう者協会情報誌への寄稿):

反響がほとんど無かった理由として、二つ考えられる。すなわち、研究班による診療医へのアンケート調査ですでに患者が十分報告されていたため、もしくは/および全国の盲ろう者の推計数が2万人程度であるのに当該協会の会員が約600人(3%)であり周知が不十分であったため、の2点である。今後の患者同士の情報交換に期待するとともに、他の情報発信法の検討が望まれる。しかし、本協会の加入会員が患者会の核となる可能性もあり、今後の展開を探りたい。

(診療指針の作成):

診療に苦勞された医療者や患者家族は、さまざまな工夫をしており、多くの経験を蓄積している。これらを共有して他の患者さんの診療にも役に立てたいという気持ちも持っておられる。今回の診療指針作成にあたって、ある程度これらを参考とすることができた。今後の診療指針の改定の際に、患者家族・医療者の組織化がなされていれば、知恵を出し合ってよりよい指針を作りあげることができると思われる。

E. 結論

患者さんからの情報提供により、尿崩症を合併し、点鼻薬で治療している場合は、特に冬期の室内湿度の低下を防ぐことが重要であることが判明した。

視神経萎縮に加え聴覚障害の合併が多いことから、全国盲ろう者協会の会員向け情報誌に本疾患の紹介記事が載せてもらった。新たな症例の発掘には至

らなかったが、一定の周知はできたと思われる。同会が患者会の核として機能するなど、今後の発展に期待したい。

患者家族や診療医の協力のもと、診療指針を作成した。症例・診療情報の集積・共有化をさらに進めていくことが重要と思われる。

研究協力者: 古川弘子 高知県立大学健康栄養学部 助教

F. 健康危険情報

冬期に病院の空調設備の不備もしくは設定の不備で病室が低湿度となると、点鼻薬バブプレッシンの粘膜吸収が低下して、尿崩症のコントロールが不良となる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ehab S. Eshak, Hiroyasu Iso, Chigusa Date, Kazumasa Yamagishi, Shogo Kikuchi, Yoshiyuki Watanabe, Yasuhiko Wada, Akiko Tamakoshi, and JACC Study Group. Rice Intake Is Associated with Reduced Risk of Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese Men but Not Women. J. Nutr. 2011, 141: 595-602.
- Akio Koizumi, Kouji H. Harada, Tamon Niisoe, Ayumu Adachi, Yukiko Fujii, Toshiaki Hitomi, Hatasu Kobayashi, Yasuhiko Wada, Takao Watanabe and Hirohiko Ishikawa. Preliminary assessment of ecological exposure of adult residents in Fukushima prefecture to radioactive cesium through ingestion and inhalation. Environ. Health Prev. Med., Online First, Nov. 9, 2011.

2. 学会発表

和田安彦、古川弘子、松永仁恵、田部勝也、谷澤幸生. Wolfram症候群の全国頻度調査と患者家族が必要としている社会的支援. 第82回日本衛生学会学術総会、2012年3月24-26日、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他(研究に関する新聞記事等)

和田安彦、古川弘子、谷澤幸生. オールフラム症候群の患者さんへ、もしくは未だ診断されていない方へ - 同じ病気を持つ人々の結集に向けて. In: SSK 盲ろう者の専門誌 コミュニカ No. 43. 東京: 社会福祉法人 全国盲ろう者協会; 2011. p 63-66.