

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）
分担研究平成23年度報告書
ウェルナー症候群の病態把握、治療指針作成と新規治療法の
開発を目的とした全国研究

ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化の特徴と補助診断としての有用性

分担研究者 谷口晃¹ 田中康仁²

1 奈良県立医科大学整形外科学教室 助教 2 同 教授

研究要旨 ウェルナー症候群患者では軟部組織に石灰化が見られる症例が存在し、特にアキレス腱に特徴的な石灰化を認めることがある。ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱の石灰化を単純レントゲンにて詳細に検討し、健常者におけるアキレス腱の石灰化との違いを検討した。アキレス腱の石灰化を明確に定義することにより「アキレス腱石灰化の有無」をウェルナー症候群の診断基準に組み込むことが可能となった。

A. 研究目的

ウェルナー症候群は1904年にオットー・ウェルナー¹⁾により報告された遺伝性早老症の一つで、日本人に比較的多いとされている。臨床症状として嚙声や白髪、禿頭、皮膚萎縮などのような外見的特徴や、糖尿病、脂質異常、骨粗鬆症、性腺機能低下など内分泌系の異常を認めることが多い。確定診断には遺伝子検査を用いるが、それに至るまでの診察には臨床症状が極めて重要である。しかし上記のような臨床症状は個人差が存在したり判定者の主観により評価が分かれることも多く、必ずしも有効な診断基準とは言えない²⁾。ウェルナー症候群患者では軟部組織に石灰化の見られる症例が存在しており³⁾、特に我々はアキレス腱に極めて特異的な石灰化が認められることに注目し

てきた⁴⁾。本研究の目的は、ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化を詳細に検討し健常者と比較することにより、「アキレス腱石灰化の有無」をウェルナー症候群の診断基準に組み込むことである。

B. 研究方法

1. 2004年～2005年にかけて奈良県立医科大学付属病院で足部足関節の手術を行った456足のレントゲン(健側を含む)を検討し、アキレス腱の石灰化の発生頻度を調査し石灰化の性状を検討した。

2. 2010年度に「ウェルナー症候群の病態把握、診療指針作成と新規治療法の開発を目的とした全国研究」が行った全国二次アンケート調査に回答を得たウェルナー症候群患者の中で、アキレス腱の石灰化につい

て回答が得られた67例での石灰化の有無を検討し、その中でX線写真の提供が得られた症例に関して石灰化の形態を調査した。

倫理面への配慮として、画像サンプルの抽出には患者名が特定できる形での抽出は行わず、別途振り分けたID番号にて管理した。患者名とID番号の対応は専任の研究者が行い、データファイルが漏出しないよう厳重に管理した。

C. 研究結果

2004年～2005年にかけて足部足関節の手術を行った456足の単純X線写真においてアキレス腱附着部付近に骨化もしくは石灰化の見られたものは79足であった。これらのほとんどは踵骨から発生した骨棘や骨性隆起であり、アキレス腱実質に石灰化が認められたものは4足(0.88%)にすぎなかった。これらの症例では9.7mm～16.2mmの石灰化が単独で踵骨と独立して存在した。

「ウェルナー症候群の病態把握、診療指針作成と新規治療法の開発を目的とした全国研究」が行った全国二次アンケート調査に回答を得たウェルナー症候群症例(67例)の中で、アキレス腱の石灰化が認められたものは51例(76.1%)であった。このうちX線写真の提供が得られた27例では長さが2cm以上で踵骨と連続性を持たない石灰化を認めたものが10例(図1)、長さが1cm未満だが2つ以上の石灰化が存在する症例が6例(図2)、アキレス腱実質部に明らかに異常で広範囲にわたる火炎様石灰化を認める症例が10例で(図3)、残りの2例はアキレス腱の石灰化は存在したものの踵骨から独立していない状態であった。



図1 長さが2cm以上で踵骨と連続性を持たない石灰化
図2 長さが1cm未満だが2つ以上の存在する石灰化



図3 火炎様石灰化

D. 考察

今回の検討結果からウェルナー症候群患者におけるアキレス腱の石灰化は、健常者での発生頻度と比較して明らかに高頻度であることが確認された。アキレス腱の石灰化は踵骨停止部での骨棘と明確に区別する必要があるため、長さや個数、形状などによる定義が必要である。今回我々は長さが2cm以上で踵骨と連続性を持たない石灰化の存在、長さが1cm未満だが2つ以上の石灰化の存在、アキレス腱実質部に瀰漫性に濃淡の変化を示す広範囲な火炎様石灰化の3つを定義として定めることにより、健常者のアキレス腱石灰化を除外しつつウェルナ

一症候群患者のアキレス腱石灰化を広くとらえることができた。

Rejuvenation Res. 2008; 11:809-19.

E. 結論

アキレス腱石灰化として-1)単純X線にて長さが2cm以上で踵骨と連続性を持たない石灰化が存在する(図1) 2)長さが2cm未満だが踵骨と連続性を持たない石灰化が2つ以上の存在する(図2) 3)アキレス腱実質部に明らかに異常で広範囲にわたる火焰様石灰化(図3)が存在する-と定義することにより、これらのいずれかに該当する場合には特異的なウェルナー症候群患者のアキレス腱石灰化を強く疑って診療を進めることができる。

1) Werner, O. Uber Katarakt in verbindung mit sclerodermie. Kiel, Germany: Schmidt & Klaunig, 1904; 1-26.

2) 横手幸太郎、竹本稔. 遺伝学 Werner症候群--わが国における実態調査と診療ガイドライン. 医学のあゆみ. 2011; 237: 1130-1132.

3) 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 1966; 45: 177-221.

4) Honjo S, Yokote K, Fujimoto M, Takemoto M, Kobayashi K, Maezawa Y, Shimoyama T, Satoh S, Koshizaka M, Takada A, Irisuna H, Saito Y. Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患研究事業)

分担研究報告書

遺伝子診断検査法

研究分担者 嶋本 顕 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 (細胞分子生物学)

研究要旨 エビデンスに基づく治療方法の提案には、診断基準の策定が重要であり、最終的には遺伝子レベルの確定診断が必須である。昭和 59 年の厚生省尾形班の実態調査による診断の手引きによれば、主要兆候として、早老性外貌、白内障、皮膚の萎縮、硬化または潰瘍形成、そして、その他の徴候と所見として、原発性性腺機能低下、低身長及び低体重、音声の異常、骨の変形などの異常、糖同化障害、早期に現れる動脈硬化、尿中ヒアルロン酸増加、血族結婚から、診断基準としていくつかの所見が認められれば、ウェルナー症候群の診断が下され、担当医個々の経験と判断に基づいて治療が実施されてきた。しかし、患者への適切な治療介入の実施には遺伝子レベルの確定診断が不可欠である。

【WRN 遺伝子変異の概要】

ウェルナー症候群の原因遺伝子 WRN は 1996 年に同定された¹⁾。そして現在までに、日本、ドイツ、フランス、イタリア、アメリカ、オーストリア、スイス、ブラジル、ニュージーランド、韓国、台湾、トルコ、メキシコなど、先進医療国の患者とその家系において 50 以上の WRN 遺伝子の突然変異が報告されている^{2), 3), 4), 5), 6)}。

・WRN 遺伝子の構造 (エクソン/イントロン構造)

WRN 遺伝子の転写産物はおもに 5.8 kb と 8.1 kb の二種類がノザンプロットにより確認されており¹⁾、NCBI が提供する Reference Sequence では NM_000553 として、5765 ヌクレオチドの mRNA が登録されている。この mRNA は 1,432 アミノ酸からなるタンパク質をコードし¹⁾、N 末端側から Exonuclease、Helicase、RQC、HRDC、Nuclear localization signal の各ドメインで構成される(図1)。WRN mRNA はヒト 8 番染色体

短腕 8p12 のおよそ 140,000 bp の領域にわたって存在する WRN 遺伝子から転写され、mRNA の 5'UTR、オープンリーディングフレーム、そして 3'UTR までが 35 のエクソンによってコードされ、34 のイントロンによって分断された構造となっている^{4), 6)}。

・変異型と分布

インターネット上に開設されている米国ワシントン大学のウェルナー症候群に関するウェブサイトには、論文に発表された WRN 遺伝子の突然変異と、NCBI の SNP データベースで公開されている WRN 遺伝子の SNP が統合され、わかりやくすまとめられている(<http://www.hgvs.org/mutnomen/examplesDNA.html>)。これによれば、これまでに同定された突然変異は WRN 遺伝子全域にわたっていることが明らかである。変異型は様々であり、終止コドンを生ずる一塩基置換、及びコドンの読み枠のずれ(フレームシフト)を生じる塩基の挿入や欠失がエクソン

において同定され、またスプライシング異常を引き起こすイントロン内の一塩基置換が見られる。以下にこの URL に掲載されている突然変異の見方に若干の説明を加える。

<塩基置換の例>

c.171C>G

coding DNA sequence (cDNA)における塩基置換の記載法で、coding DNA sequence の 171 番目の塩基が C から G に変異していることを表す。

c.2448+1G>T

イントロン における塩基置換の記載法で、coding DNA sequence の 2448 番目の塩基がエクソンの 3' 末端に相当し、そこから 3' 側の 1 番目の塩基が G から T の変異を起こしていることを示す。

c.2828-1G>C

イントロンにおける塩基置換の記載法で、coding DNA sequence の 2828 番目の塩基がエクソンの 5' 末端に相当し、そこから 5' 側の 1 番目の塩基が G から C の変異を起こしていることを示す。

<欠失の例>

c.123delA

1 塩基欠失の記載法で、coding DNA sequence の 123 番目の塩基 A が欠失していることを示す。

c.502_503delAA

2 塩基欠失の記載法で、coding DNA sequence の 502 番目から 503 番目の塩基(2 塩基 AA) が欠失していることを示す。

c.867_874delAGAAAATC

複数の塩基欠失の記載法で、coding DNA sequence の 867 番目から 874 番目の塩基(8 塩基 AGAAAATC)が欠失していることを示す。c.867_874del8 と記載することもある。

c.356_366del11

複数の塩基欠失の記載法で、coding DNA sequence の 356 番目から 366 番目の塩基(11 塩基)が欠失していることを示す。

<重複の例>

c.2179dupT

1 塩基重複の記載法で、coding DNA sequence の 2179 番目の塩基 T が重複していることを示す。

<挿入の例>

c.1278_1279insATCT

4 塩基挿入の記載法で、coding DNA sequence の 1278 番目と 1279 番目の塩基の間に 4 塩基(ATCT)が挿入されていることを示す。

<挿入と欠失の組み合わせの例>

c.487_489delGATinsC

3 塩基欠失と 1 塩基挿入の組み合わせの記載法で、coding DNA sequence の 487 番目から 489 番目までの 3 塩基(GAT)が欠失し、そこに C が挿入されていることを示す。

・日本人 WS 患者における変異型

Werner 症候群の症例報告は約 1200 例で、そのうち 8 割が日本人である。患者における *WRN* 遺伝子の突然変異の解析に関するおもしろい論文では、多くの日本人患者のサンプルが解析対象となっており、これらの結果は Huang

らによってまとめられている⁶⁾。日本人患者においては11種類のWRN遺伝子変異が同定されており(表1)、このうち日本人に最もよく見られる変異はc.3139-1G>Cである。Huangらによれば、日本人患者に見られるWRN遺伝子変異の実に67%がこの変異であり、海外の他の民族における患者では報告されていない⁶⁾。

【遺伝子変異の解析法】

特定の個人から試料を採取し遺伝子配列の解析を行うためには、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて、研究者所属の機関が組織する倫理審査委員会が審査・承認したヒトゲノム遺伝子解析研究計画書に沿って、研究者が患者から同意を得る必要がある。ヒト試料としては血液、口腔粘膜そして皮膚組織などがあり、同意を得ることが前提であるが、研究の目的に応じて選択する。

遺伝子変異の解析には、ゲノムDNAから目的の領域をPCRで増幅して塩基配列を解析する場合と、mRNA (total RNA)から逆転写によってcDNAを合成して、目的の領域をPCRで増幅して解析する場合(RT-PCR)とがあるが、少量の試料から効率良くゲノムDNAやtotal RNAを調整することができるキットが数多く市販されており、どの試料からでも解析に十分なゲノムDNA、或いはtotal RNAを得ることが可能である。

total RNAを用いてRT-PCRによってWRN遺伝子の突然変異を解析する場合、イントロンに生じた変異はスプライシング異常を引き起こすために、mRNA (cDNA)ではPCR産物の長さの違いとして検出される。イントロンの変異を検出するためにはゲノムDNAの解析が必要となるため、本稿ではゲノムDNAを用いたWRN遺伝子の変異解析方法について述べる。

・試料

試料としては、血液及び口腔粘膜が一般的に得やすく、遺伝子やタンパク質の発現解析、細胞レベルでの表現型解析などを含めて研究を行う場合には、Epstein-Barr virusを用いて血液細胞から細胞株を樹立し、実験に供することができる⁷⁾。また皮膚組織の提供を受けることが可能な場合には、初代培養線維芽細胞を分離・培養して実験に供することができる⁸⁾、患者由来の線維芽細胞の分裂寿命は健常者由来に比して半分程度と短いので、実験計画には注意が必要である。

・エクソンの増幅と塩基配列解析

WRN遺伝子の各エクソンを増幅するプライマー配列と組み合わせが、Yuらによって報告されている⁵⁾。ヒトWRNタンパク質には、ヘリカーゼドメインのN末側に27アミノ酸からなる領域のタンデムリピート構造が存在し、mRNA (cDNA)の塩基配列レベルでも高度に保存されている⁴⁾。そしてこの領域はエクソンとともにイントロンの塩基配列も非常によく保存され、各リピートをそれぞれコードするエクソン10及び11をそれぞれ特異的に増幅するプライマーを設定するのは困難である⁵⁾。したがって、エクソン10及び11における変異はRT-PCRによるcDNAの解析によって行う。参考までに、nested PCR法によるWRNタンパク質のN末領域cDNAの増幅に使われるプライマー²⁾を、各エクソンを増幅するプライマーの配列とともに表2に示した。

増幅されたDNA断片を精製し、PCRプライマーなどを用いてダイレクトシーケンスを行う。遺伝子診断検査法の実験の流れを図2に示す。ABI 3100 Genetic Analyzer等による解析では、変異の有無を必ず波形チャートで確認するよ

うにしている。参考までに (c.1105C>T) と (c.3139-1G>C) の複合ヘテロ接合体変異の解析例を図3に示す。

c.1105C>T の波形チャートは *WRN* 遺伝子のセンス鎖を示しており、1105 番目の塩基が、健常者では C (青) のピークとして検出される。一方、複合ヘテロ接合体変異をもつ患者では、正常な C (青) のピークに加えて、変異の T (赤) のピークが重なって検出される。c.3139-1G>C の波形チャートはアンチセンス鎖を示しており、26 番目のエクソンの 5' 末端に相当する 3139 番目の塩基の 5' 末端側 1 番目の塩基 G が、健常者ではアンチセンス鎖 C (青) のピークとして検出される。一方、複合ヘテロ接合体変異をもつ患者では、正常な C (青) のピークに加えて、変異の G (黒) のピークが重なって検出される。

・他の解析方法

日本人患者における *WRN* 遺伝子の診断検査を行う場合、まずここに紹介した変異を調べることになる。しかし、未知の変異である場合や、*WRN* 遺伝子以外の遺伝子変異による非定型ウェルナー症候群の場合には⁹⁾、これらの変異解析では原因遺伝子(変異)を特定することができないばかりでなく、患者が *WRN* 遺伝子に変異をもつかどうかを明らかにすることさえ容易ではない。比較的迅速に *WRN* 遺伝子変異の有無を明らかにする方法として、抗 *WRN* 抗体を用いたウエスタンブロットによる *WRN* ヘリカーゼタンパク質の検出法がある¹⁰⁾。*WRN* 遺伝子の変異によって生じる *WRN* タンパク質の異常は、ほとんどの場合、ナンセンス変異やフレームシフトによる中途終止コドンの出現である。その結果、中途終止コドンをもつ mRNA は分解されやすく、短く不完全なタンパク質が僅かに翻訳される。したがって、健常者と比較し

て、ウエスタンブロットにより検出される *WRN* ヘリカーゼタンパク質の分子量が小さい、或いはほとんど発現が検出されない場合には、*WRN* 遺伝子に変異がある可能性が高い。一方、健常者と同じサイズのタンパク質が同等の発現であった場合には、*WRN* 以外の遺伝子変異を考慮する必要がある。

【参考文献】

- 1) Yu, C.E., Oshima, J., Fu, Y.H. et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science*. (1996) 272:258-262.
- 2) Oshima, J., Yu, C.E., Piussan, C. et al. Homozygous and compound heterozygous mutations at the Werner syndrome locus. *Hum Mol Genet*. (1996) 5:1909-1913.
- 3) Goto, M., Imamura, O., Kuromitsu, J. et al. Analysis of helicase gene mutations in Japanese Werner's syndrome patients. *Hum Genet*. (1997) 99:191-193.
- 4) Matsumoto, T., Imamura, O., Yamabe, Y. et al. Mutation and haplotype analyses of the Werner's syndrome gene based on its genomic structure: genetic epidemiology in the Japanese population. *Hum Genet*. (1997) 100:123-130.
- 5) Yu, C.E., Oshima, J., Wijisman, E.M. et al. Mutations in the consensus helicase domains of the Werner syndrome gene. *Am J Hum Genet*. (1997) 60:330-341.
- 6) Huang, S., Lee, L., Hanson, N.B. et al. The spectrum of *WRN* mutations in Werner syndrome patients. *Hum Mutat*. (2006) 27:558-567.
- 7) Miller, G. Epstein-Barr virus. (Fields, B.N. et al., eds), in *Fields virology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990. p.1921-1958.

- 8) 加治和彦. 線維芽細胞. (黒木, 許, 中村編). 培養細胞実験ハンドブック. 2 版. 東京. 羊土社. 2009. p90-96.
- 9) Vigouroux, C., Caux, F., Capeau, J. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet*. (2003) 362:1585
- 10) Goto, M., Yamabe, Y., Shiratori, M. et al. Immunological diagnosis of Werner syndrome by down-regulated and truncated gene products. *Hum Genet*. (1999) 105:301-307.

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患研究事業）

分担研究年度終了報告書

ウェルナー症候群に合併する代謝性疾患と動脈硬化性疾患の特徴に関する研究

研究分担者 竹本 稔 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学

研究要旨

Werner症候群（WS）は思春期以降発現する代表的な早老症候群の一つであり、常染色体劣性の遺伝性疾患である。WSは悪性腫瘍と動脈硬化性疾患にて40代半ばで死亡することが報告されている。今回我々はWSに合併する代謝性疾患と動脈疾患の特徴とその関連に関して全国疫学調査の結果をもとに検討した。

A. 研究目的

遺伝性早老症である WS に合併する代謝性疾患、動脈硬化性疾患の罹患率やその関連に関して検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

平成 21 年～平成 23 年度に全国の 200 床以上の病院の診療科に 6921 通の一次アンケート調査を施行し、3164 通（45.7%）の回答を得た。その結果、新たに 396 症例の WS 患者を把握することができた。396 症例に二次アンケートを実施し、代謝性疾患の有無や動脈硬化性疾患の有無に関して検討し得た 185 症例の臨床所見の解析を行った。

統計は χ 二乗検定を用いた。

C. 研究結果

185 症例の内訳は男性 86 名、女性 98 名、不明 1 名であった。62.7%が 50 代、22.7%が 40 代、10.8%が 30 代、1.1%が 20 代、

0.5%が 60 代、その他不明であった。男性 44 名の平均身長は 158.3 ± 8.6 cm、体重 45.3 ± 8.3 kg、BMI 18 ± 2.42 、女性 94 名の平均身長は 148.5 ± 8.6 cm、体重 37.7 ± 8.3 kg、BMI 17.0 ± 2.9 であった。

表 1 には今回の調査にて明らかとなった WS 患者と我が国における 50 歳代の代謝性疾患、動脈硬化性疾患の罹患率を比較した結果を示す。

WS における糖尿病の罹患率は 55.7%、耐糖能異常は 6.5%であり、実に 62.2%に何らかの糖代謝異常を認めた。糖尿病に対する使用薬剤は Pioglitazone 10.3%、Sulfonylurea 7.6%、インスリン療法 7.0%、 α -Glucosidase inhibitor 5.9%、Metformin 4.9%であった。脂質異常症の罹患率は 51.6%で、LDL ≥ 140 mg/dl が 22.7%、HDL < 40 mg/dl が 9.7%、TG ≥ 150 mg/dl が 31.4%であった。使用薬剤は、Statin 18.4%、Fibrate 5.4%、その他が 3.8%であった。高血圧の罹患率は 25.9%であり、使用薬剤は angiotensin II receptor antagonist が 4.9%、

Ca blocker が 4.3%であった。合併する動脈硬化疾患の罹患率は、脳出血が 1.1%、脳梗塞が 2.7%、狭心症または心筋梗塞が 10.3%、閉塞性動脈硬化症が 17.3%であった。

WS 患者を動脈硬化性疾患の有り (n=45) と無し(n=140)に分け、糖尿病、脂質異常症、高血圧症との関連を、 χ^2 検定を用いて検討した結果。動脈硬化性疾患の有病は高血圧 (χ^2 乗=11.16、 $p=0.0008$)、脂質異常症 (χ^2 乗=7.90、 $p=0.005$) 糖尿病 (χ^2 乗=4.24、 $p=0.039$) とそれぞれ有意な関連を認めた。

D. 考察

WS の平均寿命に関してはこれまで 40 代半ばと報告されていた[1; 2]。しかしながら今回の疫学調査では6割以上が50代と一番多く、WS の平均寿命が延長していることが明らかとなった。この結果は我々の以前の観察を裏付ける結果である。また、WS 患者では同年齢の一般の日本人に比較しても代謝性疾患の罹患率いことが明らかとなった。罹患する動脈硬化性疾患の中でも特に虚血性心疾患の罹患率が高く、WS の生命予後を規定する因子として重要であると考えられた。また興味深いことに、多くの代謝性疾患を合併するにも関わらず、脳卒中の罹患率は虚血性心疾患、PAD の罹患率に比較すると少なく、50 歳代の平均的な日本人の脳卒中罹患率とほぼ同等であった。この事実は、WS では中枢神経系の機能は正常レベルに保たれ、認知症が少ないことにも関与するのかもしれない。

WS に脳卒中の合併が少ない原因は本研究では明らかではないが、① 代謝性疾患の中でも高血圧の合併が比較的少ないこと。②

WS の原因遺伝子である ReqQ 型ヘリケースの心血管と脳血管に分布の差。③ もしくは WS はテロメアの安定性に関与する[3]ことより細胞分裂が盛んな細胞において、より強い表現型が観察されることによる可能性があり、その為、細胞分裂の少ない中枢神経では障害が少ないこと等が考えられる。脂質異常症、糖尿病といったリスク因子を多く有しながら WS では他の動脈硬化性疾患に比較して脳卒中が少ないという事実は脳卒中の発症・進展機序や新しい治療法を考える上で重要な知見である可能性がある。

E. 結論

本研究によって WS では高率に代謝性疾患、冠動脈疾患、PDA を合併し、それぞれが有意に相関することが改めて明らかとなった。WS に伴う動脈硬化性疾患の発症、進展予防し、生命予後を改善させるためにも WS を早期に診断し、合併する代謝性疾患の早期からの介入が必要と思われる。

参考文献

- [1] C.J. Epstein, G.M. Martin, A.L. Schultz, and A.G. Motulsky, Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)* 45 (1966) 177-221.
- [2] M. Goto, Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev* 98 (1997) 239-54.
- [3] P.L. Opresko, Telomere ResQue and

preservation--roles for the Werner
syndrome protein and other RecQ
helicases. Mech Ageing Dev 129
(2008) 79-90.

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
1. 論文発表
2. 学会発表

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

Complication	Total (n=185)	Male (n=86)	Female (n=98)	General Japanese population in 50'
Diabetes	115 (62.2%)	45 (69.2%)	73 (61.4%)	10.2% *
Hypertension	48 (25.9%)	17 (38.6%)	31 (33.0%)	47.2% *
Dyslipidemia	94 (51.6%)	27 (41.5%)	61 (51.7%)	16.4% *
LDL-C \geq 140mg/dl	42 (22.7%)	13 (29.5%)	28 (28.6%)	
HDL-C < 40mg/dl	18 (9.7%)	7 (15.9%)	10 (10.2%)	
TG \geq 150mg/dl	58 (31.4%)	16 (36.4%)	41 (41.8%)	
Atherosclerotic diseases				
Cerebral vascular diseases	7 (3.8%)	5 (5.8%)	2 (2.0%)	2.04% **
Cardiovascular diseases	19 (10.3%)	9 (10.5%)	10 (10.2%)	0.73% **

表 1

WS における代謝性疾患、動脈硬化性疾患の罹患率と我が国の 50 歳代の代謝性疾患、動脈硬化性疾患の罹患率との比較。

LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density

lipoprotein-cholesterol, TG: triglycerol.

* 厚生労働省 (2006)、**厚生労働省 (2008)

Ⅲ. 研究成果一覽表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Minoru Takemoto , Seijiro Mori, Masafumi Kuzuya, Shinya Yoshimoto, Akira Shimamoto, Masahiko Igarashi, Yasuhito Tanaka, Tetsuro Miki, Koutaro Yokote.	Revised diagnostic criteria for Japanese Werner syndrome	Geriatric Gerontology International		in press	2012
Emiko Okabe, Minoru Takemoto, Shunichiro Onishi, Takahiro Ishikawa, Ryouichi Ishibashi, Peng He, Kazuki Kobayashi, Masaki Fujimoto, Harukiyo Kawamura, Koutaro Yokote.	INCIDENCE AND CHARACTERISTICS OF METABOLIC DISORDERS AND VASCULAR COMPLICATIONS IN INDIVIDUALS WITH WERNER SYNDROME IN JAPAN	Journal of the American Geriatrics Society	60(5)	997-998	2012
Muto T, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tanaka S, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, <u>Yokote K.</u> , Nakaseko C	Low-dose trimethoprim- sulfamethoxazole for Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis after allogenic hematopoietic SCT.	Bone Marrow Transplantation	46	1573-1575	2011
Tsurutani Y, Fujimoto M, Takemoto M, Irisuna H, Koshizaka M, Ohnishi S, Ishikawa T, He P, Honjo S, Maezawa Y, Saito Y, <u>Yokote K</u>	The roles of transforming growth factor- β and Smad3 signaling in adipocyte differentiation and obesity.	Biochem Biophys Res Commun	407(1)	68-73	2011
Takeda Y, Nakaseko C, Tanaka H, Takeuchi M, Yui M, Saraya A, Miyagi S, Wang C, Tanaka S, Ohwada C, Sakaida E, Yamaguchi N, <u>Yokote K.</u> , Hennighausen L, Iwama A	Direct activation of STAT5 by ETV6-LYN fusion protein promotes induction of myeloproliferative neoplasm with myelofibrosis.	Br J Haematol. British Journal of Haematology	153, 5	589-598	2011
Kawaguchi T, Tsukamoto S, Ohwada C, Takeuchi M, Muto T, Tanaka S, Sakai S, <u>Yokote K</u> , Nakaseko C	Successful treatment with rituximab and donor lymphocyte infusions for fulminant EBV-associated lymphoproliferative disorder that dveloped 14 years after unrelated BMT.	Bone Marrow Transplantation	46	1583-1585	2011
<u>Yokote K.</u> , Shimano H, Urashima M, Teramoto T	Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis.	Expert Rev Cardiovasc Ther	9(5)	555-562	2011
Fuku, N., <u>Mori, S.</u> , Murakami, H., Gando, Y., Zhou, H., Ito, H., Tanaka, M., Miyachi, M.	Association of 29C>T polymorphism in the transforming growth factor- β 1 gene with lean body mass in community- dwelling Japanese population.	Geriatric Gerontol		in press	2011
Tamura, Y., Chiba, Y., Tanioka, T., Shimizu, N., Shinozaki, S., Yamada, M., Kaneki, K., <u>Mori, S.</u> , Araki, A., Ito, H., Kaneki, M.	NO donor induces Nec-1- inhibitable, but RIP1- independent, necrotic cell death in pancreatic β - cells.	FEBS Lett., 585		3058-3064	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kou, I., Takahashi, A., Urano, T., Fukui, N., Ito, H., Hosoi, T., Inoue, S., Nakamura, Y., Kamatani, N., Kubo, M., Mori, S., Ikegawa, S	Common variants in FONG on chromosome 2q33.1 confer risk of osteoporosis in Japanese.	PLoS One	6(5)	e19641	2011
Morimoto S, Iijima K, <u>Kuzuya M</u> , Hattori H, Yokono K, Takahashi T	Guidelines for non-medical care providers to detect illnesses in elderly evacuees after the 2011 earthquake off the pacific coast of tohoku.	J Am Geriatr Soc	59	2189-2191	2011
<u>Kuzuya M</u> , Izawa S, Enoki H, Hasegawa J	Day-care service use is a risk factor for long-term care placement in community-dwelling dependent elderly.	Geriatr Gerontol Int	in press		2011
Kozawa E, Nishida Y, Cheng XW, Urakawa H, Arai E, Futamura N, Shi GP, <u>Kuzuya M</u> , Hu L, Sasaki T, Ishiguro N	Osteoarthritic change is delayed in a cathepsin K knockout mouse model of osteoarthritis. Arthritis Rheum.	Arthritis Rheum	in press		2011
Cheng XW, Huang Z, <u>Kuzuya M</u> , Okumura K, Murohara T	Cysteine Protease Cathepsins in Atherosclerosis-Based Vascular Disease and Its Complications.	Hypertension	57	981-989	2011
Takahashi T, Iijima K, <u>Kuzuya M</u> , Hattori H, Yokono K, Morimoto S	Guidelines for non-medical care providers to manage the first steps of emergency triage of elderly evacuees.	Geriatr Gerontol Int	11	383-394	2011
Akishita M, Arai, H Arai H, Inamatsu T, <u>Kuzuya M</u> , Suzuki Y, Teramoto S, Mizukami K, Morimoto S, Toba K	Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications.	Geriatr Gerontol Int	11	3-7	2011
<u>Kuzuya M</u> , Enoki H, Hasegawa J, Izawa S, Hirakawa Y, Shimokata H, Iguchi A	Impact of caregiver burden on adverse health outcomes in community-dwelling dependent older care recipients.	Am J Geriatr Psychiatr	19	382-391	2011
<u>Kuzuya M</u> , Hasegawa J, Hirakawa Y, Enoki H, Izawa S, Hirose T, Iguchi A	Impact of informal care levels on discontinuation of living at home in community-dwelling dependent elderly using various community-based services.	Arch Gerontol Geriatr	52	127-132	2011
Zaima N, Sasaki T, Tanaka H, Cheng XW, Onoue K, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Enomoto H, Unno N, <u>Kuzuya M</u> , Setou M	Imaging mass spectrometry-based histopathologic examination of atherosclerotic lesions.	Atherosclerosis	217	427-32	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Cheng XW, Song H, Sasaki T, Hu L, Inoue A, Bando YK, Shi GP, <u>Kuzuva M</u> , Okumura K, Murohara T	Angiotensin type 1 receptor blocker reduces intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein e-deficient mice.	Hypertension	57	981-989	2011
Aoyama M, Suzuki Y, Onishi J, <u>Kuzuva M</u>	Physical and functional factors in activities of daily living that predict falls in community-dwelling older women.	Geriatr Gerontol Int	11	348-357	2011
Cheng XW, <u>Kuzuva M</u> , Sasaki T, Inoue A, Hu L, Song H, Huang Z, Li P, Takeshita K, Hirashiki A, Sato K, Shi GP, Okumura K, Murohara T	Inhibition of mineralocorticoid receptor is a renoprotective effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pitavastatin.	J Hypertens	29	542-552	2011
Hirano A, Suzuki Y, <u>Kuzuva M</u> , Onishi J, Ban N, Umegaki H	Influence of regular exercise on subjective sense of burden and physical symptoms in community-dwelling caregivers of dementia patients: A randomized controlled trial.	Arch Gerontol Geriatr	53	158-63	2011
Yamazaki D, Tabara Y, Kita S, Hanada H, Komazaki S, Naitou D, Mishima A, Nishi M, Yamamura H, Yamamoto S, Kakizawa S, Miyachi H, Yamamoto S, Miyata T, Kawano Y, Kamide K, Ogihara T, Hata A, Umemura S, Soma M, Takahashi N, Imaizumi Y, <u>Miki T</u> , Iwamoto T, Takeshima H	TRIC-A channels in vascular smooth muscle contribute to blood pressure maintenance.	Cell Metabolism	14	231-241	2011
Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, Tay WT, Chen CH, Zhang Y, Yamamoto K, Katsuya T, Yokota M, Kim YJ, Ong RT, Nabika T, Gu D, Chang LC, Kokubo Y, Huang W, Ohnaka K, Yamori Y, Nakashima E, Jaquish CE, Lee JY, Seielstad M, Isono M, Hixson JE, Chen YT, <u>Miki T</u> , Zhou X, Sugiyama T, Jeon JP, Liu JJ, Takayanagi R, Kim SS, Aung T, Sung YJ, Zhang X, Wong TY, Han BG, Kobayashi S, Ogihara T, Zhu D, Iwai N, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Cho YS, He J	Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians.	Nature Genetics	43	531-538	2011
Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, <u>Miki T</u> , Kusunoki T, Takayama S, Abe M	Hemoglobin is associated with serum high molecular weight adiponectin in Japanese community-dwelling persons.	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	18	182-189	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Abe M, Kusunoki T, <u>Miki T</u>	Association of serum high molecular weight adiponectin and blood pressure among non-diabetic community-dwelling men.	Clinical Experimental Hypertension	33	336-344	2011
Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, <u>Miki T</u> , Ohtsuka N, Kusunoki T, Takayama S, Abe M	Serum gamma-glutamyl transferase within its normal concentration range is related to the presence of impaired fasting glucose and diabetes among Japanese community-dwelling persons.	Endocrine Research	36	64-73	2011
Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, <u>Miki T</u> , Kusunoki T, Takayama S, Abe M, Katoh T, Ohtsuka N	Relationships between lipid profiles and metabolic syndrome, insulin resistance and serum high molecular adiponectin in Japanese community-dwelling adults.	Lipids in Health and Disease		10:79	2011
Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, <u>Miki T</u> , Kusunoki T, Takayama S, Abe M, Katoh T, Ohtsuka N	Association between fasting plasma glucose and high-sensitivity C-reactive protein: gender differences in a Japanese community-dwelling population.	Cardiovascular Diabetology		10:51	2011
Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, <u>Miki T</u> , Kusunoki T, Katho T, Ohtsuka N	Serum high molecular weight adiponectin correlates with arterial stiffness in community-dwelling persons.	Endocrine Research	36	53-63	2011
Tabara Y, Saito I, Nishida W, Kohara K, Sakurai S, Kawamura R, Onuma H, Takata Y, Osawa H, <u>Miki T</u> , Tanigawa T	Relatively lower central aortic pressure in patients with impaired insulin sensitivity and resistance: the Toon Health Study.	Journal Hypertension	29	1948-1954	2011
Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Onuma H, Shimizu I, Makino H, Kohara K, <u>Miki T</u>	Genotype risk score of common susceptible variants for prediction of type 2 diabetes mellitus in Japanese: the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIPP study) Development of type 2 diabetes mellitus and genotype risk score.	Metabolism	60	1634-1640	2011
吉本信也・土佐泰祥・佐藤伸弘	唇裂・口蓋裂児のフォローアップについて教えてください	周産期医学	41巻10号	1409-1412	2011
土佐泰祥, 保阪善昭, 門松香一, 木村智江, 佐藤亜紀子, 中島麦, 倉林仁美, 吉本信也	【口蓋裂治療のupdate-初回手術の長期成績-】 軟口蓋裂に対するFurlow法	形成外科	54巻9号	983-989	2011
土佐泰祥, 横山才也, 吉本信也, 保阪善昭	ケロイドと肥厚性癬痕の分類と評価 癬痕・ケロイド治療研究会の試み ケロイド・肥厚性癬痕の分類と評価 スコア化における「ケロイド体質」の意義	癬痕・ケロイド治療ジャーナル	5号	38-40	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三川信之, 林稔, 雑賀厚臣, 吉本信也, 佐藤兼重	新しい褥瘡洗浄器機の使用経験	創傷	2巻2号	73-77	2011
Tsukamoto S, Honoki K, Fujii H, Tohma Y, Kido A, Mori T, Tsujiuchi T, Tanaka Y	Mesenchymal stem cells promote tumor engraftment and metastatic colonization in rat osteosarcoma model.	Int J Oncol	40(1)	163-9	2011
Tsukamoto S, Tanaka Y, Matsuda T, Shinohara Y, Taniguchi A, Kumai T, Tomiwa K, Tanaka I, Shima M, Yoshioka A	Arthroscopic ankle arthrodesis for hemophilic arthropathy: Two cases report.	Foot (Edinb)	21(2)	103-105	2011
Tohma Y, Dohi Y, Ohgushi H, Tadokoro M, Akahane M, Tanaka Y	Osteogenic activity of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) seeded on irradiated allogenic bone.	J Tissue Eng Regen Med	6(2)	96-102	2011
Satoh N, Ueda Y, Koizumi M, Takeshima T, Iida J, Shigematsu K, Shigematsu H, Matsumori H, Tanaka Y	Assessment of pure single nerve root resection in the treatment of spinal schwannoma: focus on solitary spinal schwannomas located below the thoracolumbar junction.	J Orthop Sci	16(2)	148-155	2011
Yamaguchi S, Tanaka Y, Kosugi S, Takakura Y, Sasho T, Banks SA	In vivo kinematics of two-component total ankle arthroplasty during non-weightbearing and weightbearing dorsiflexion/plantarflexion.	J Biomech	44(6)	995-1000	2011
Kido A, Koyama F, Akahane M, Koizumi M, Honoki K, Nakajima Y, Tanaka Y	Extent and contraindications for sacral amputation in patients with recurrent rectal cancer: a systematic literature review.	J Orthop Sci	16(3)	286-90	2011
Yoshitani K, Kido A, Honoki K, Akahane M, Fujii H, Tanaka Y	Low concentrations of alendronate increase the local invasive potential of osteoblastic sarcoma cell lines via connexin 43 activation.	Pathol Res Pract	207(7)	417-422	2011
Akahane M, Ueha T, Dohi Y, Shimizu T, Tohma Y, Kido A, Kawate K, Imamura T, Tanaka Y	Secretory osteocalcin as a nondestructive osteogenic marker of tissue-engineered bone.	J Orthop Sci	16(5)	622-628	2011
Hashiuchi T, Sakurai G, Morimoto M, Komei T, Takakura Y, Tanaka Y	Accuracy of the biceps tendon sheath injection: ultrasound-guided or unguided injection? A randomized controlled trial.	Shoulder Elbow Surg	20(7)	1069-1073	2011
Dohi Y, Omokawa S, Ono H, Aoki M, Akahane M, Wada T, Fujimiya M, Tanaka Y	Arthroscopic gap distance can predict the degree of scapholunate ligament tears: a cadaver study.	J Orthop Sci	17	64-69	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujitani R, Omokawa S, Akahane M, Iida A, Ono H, <u>Tanaka Y</u>	Predictors of distal radioulnar joint instability in distal radius fractures.	J Hand Surg Am	36(12)	1919-25	2011
Tohma Y, Fujisawa Y, Shimaya M, Morishita T, <u>Tanaka Y</u>	Popliteal soft tissue tumor associated with hamstring injury.	Arch Orthop Trauma Surg	131(2)	211-215	2011
Okano H, Isono Y, Tanaka H, Ishihara Y, Matsusaki S, Aoki M, Sase T, Saitou T, Mukai K, Nishimura A, <u>Takemoto M</u> , Yokote K	Primary liver tumor associated with Werner syndrome (adult progeria).	Hepato Res	41(12)	1260-1265	2011
Oshima Y, Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Bokuda K, Narita T, Kurosawa H, Sun-Wada GH, Wada Y, Yamada T, <u>Takemoto M</u> , Saleem MA, Quaggin SE, Itoh H	Prorenin Receptor Is Essential for Normal Podocyte Structure and Function.	J Am Soc Nephrol	22	2203-2212	2011
Koshizaka M, <u>Takemoto M</u> , Sato S, Tokuyama H, Fujimoto M, Okabe O, Ishibashi R, Ishikawa T, Tsurutani Y, Onishi S, Mezawa M, He P, Honjo S, Ueda S, Saito S and Yokote K	An angiotensin II type 1 receptor blocker, prevents renal injury via inhibition of the Notch pathway in Ins2 Akita diabetic mice.	Experimental Diabetes Research	in press		2011
Tamori Y, Takahashi T, Nakajima S, Nishimoto Y, Ohno K, <u>Takemoto M</u> , Yokote K, Kita T, Tsutsumi M	[Case report: A case of Werner syndrome with compound heterozygous mutations of WRN gene].	Internal Medicine	100(6)	1642-1644	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷