

20123/182A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

早老症の病態解明、診断・治療法の確立と
普及を目的とした全国研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学

研究代表者 横手 幸太郎

平成25年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

早老症の病態解明、診断・治療法の確立と
普及を目的とした全国研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学

研究代表者 横手 幸太郎

平成25年3月

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))

早老症の病態解明、診断・治療法の確立と
普及を目的とした全国研究

総括研究報告書

研究代表者 横手 幸太郎
千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学

分担研究者

清水孝彦 千葉大学大学院医学研究院 先進加齢医学寄附講座
竹本 稔 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学

平成 24年度 事業経過の概要

平成24年

- 4月 6日 厚生労働省より、平成24年度厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))の交付基準
額通知の発行
- 6月 13日 厚生労働省より、補助金交付決定通知書の通知が届く
- 6月 22日 研究費補助金入金
- 8月 3日 「ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン」ホームページ掲載
(<http://www.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html>)

平成 25 年

- 2月 ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群 全国疫学調査
アンケート送付
- 3月15日 アンケート調査受付締切
- 3月20日 アンケート集計

目 次

I.	総括研究報告書	研究代表者	横手 幸太郎	…1
II.	分担研究報告書			
1.	遺伝的早老症Werner症候群患者皮膚繊維芽細胞由来iPS細胞の樹立		清水 孝彦	… 9
2.	糖尿病合併ウエルナー症候群患者におけるDPP4阻害剤の効果に関する検討		竹本 稔	…11
III.	研究成果の刊行に関する一覧表			…19
IV.	研究成果の刊行物・別刷			…23
V.	参考資料			…39

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))

「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」

研究代表者 横手 幸太郎

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 教授

研究要旨

ハッチンソンギルフォード症候群 (HGPS) はウェルナ - 症候群 (WS) とともに原因遺伝子が単離同定された早老症である。その頻度は 400~800 万人に 1 名と報告されているが、我が国における実情は把握されていない。そこで、我々は全国 1173 施設にアンケート調査を施行し、768 施設からの回答を得て (回答率 65%)、新たに 15 名の HGPS 患者を把握することができた。今後この 15 名の患者の詳細な臨床経過を検討することにより HGPS の実態を解明してゆく予定である。さらにこれまで行ってきた「WS 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」と合わせて、早老の機序を、一般の加齢により増加する諸疾患の解明と治療へ応用し、健康長寿社会の実現に資するべく研究を推進している。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

清水 孝彦 千葉大学大学院医学研究院
先進加齢医学寄付講座 准教授

竹本 稔 千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学 講師

A. 研究目的

早老症は全身に老化徴候が早発する疾患の総称である。ハッチンソンギルフォード症候群 (以下、HGPS と略)、ウェルナー症候群 (以下、WS と略)、アクロジェリア (以下、AG と略)、ロスマンドトムソン症候群、ブルーム症候群、コケイン症候群、色素性乾皮症など、早老の程度に差のある約 10 疾患を包むが、各々が希少であり、治療法はもとより患者の実態も不明である。うち WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する常染色体劣性疾患で、国内推定患者数は約 2,000 名、世界

の報告の 6 割が日本人と我が国に多い。原因遺伝子は 1994 年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、多くの患者が難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断、悪性腫瘍や糖尿病のため、生命の危機または死を免れても重篤な後遺症に直面する。平成 21~23 年度の厚生労働科学研究により、我々は 385 症例の WS 患者を新規に同定、その解析成果を基に治療ガイドラインを完成した。これを普及・検証・発展させ、真に患者の予後改善に役立てる必要がある。さらに未だ研究が進んでいない他の早老症についても、WS の経験をもとに、日本における実態解明と診断・治療法確立を全国規模で進めることが肝要である。この分野の研究者は世界的にも少なく、早老症を病因・診断・治療すべての面で包括的かつ組織的に展開する研究は前例がない。本研究では、日本の早老症の実情と病態を解明、診断と治療方法を確立、全国へ普及し、患

者の生命予後と QOL 改善に貢献する。具体的には、①海外に比べ日本人に多い WS を中心に、四肢の老化を特徴とする AG や小児期発症の HGPS など、早老症全般の頻度と実態を解明する。②既に治療指針を作成した WS については、その普及を図るとともに、内容改善へ向け診断と治療のアウトカムを検証する。③革新的治療への糸口として患者由来 iPS 細胞を樹立、発症機序の究明と根治療法開発の扉を開く。④WS の原因である DNA ヘリケース WRN の遺伝子変異について、日本人の約 1% と推定されるヘテロ接合体の頻度とその表現型を精査する。⑤本過程で明らかにされる早老の機序を、一般の加齢により増加する諸疾患の解明と治療へ応用し、健康長寿社会の実現に資する。以上を本研究の目的として研究を推進している。平成 24 年度は日本における HGPS 患者の実情把握調査を企画した。小児期発症の HGPS はこれまで全世界でおよそ 150 症例が報告されているが、我が国における実情やその

臨床的特徴は明らかでない。

B. 研究方法

全国の 200 床以上の病院の小児科を対象にして一次アンケート調査を行い、HGPS 患者数の把握を行った（参考資料 ①）。

アンケート調査は各診療科に過去 10 年間に経験された症例のうち、遺伝子診断が行われた症例を「確定」例、臨床症状から診断された症例を「疑い」例として回答をお願いした。

C. 研究結果

1173 施設にアンケート調査を郵送し、768 施設からの回答を得た（回答率 65%）。

確定は男性 2 名、女性 3 名、不明 1 名、疑いは男性 3 名、女性 5 名、不明 1 名の計 15 名であった（表 1）

	確定			疑い		
	男性	女性	不明	男性	女性	不明
秋田	1					
福島			1			1
埼玉				1	2	
東京					1	
滋賀		1				
愛知					1	
鳥取					1	
福岡	1			2		
佐賀		1				
大分	1					
合計	3	1	1	3	5	1

表 1

D. 考察

HGPS (OMIM # 17667)の報告は1886年にJonathan Hutchinsonによる「毛髪や乳腺の先天的欠如と、皮膚ならびにその付随器の萎縮を伴った3歳時症例」が最初であり[1]、その後Hasting Gilfordによって1904年に命名された疾患である[2]。

その頻度は400～800万人に1名とされ[3]、これまでの症例報告の殆どが白人である。遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、疾患の発症には突然変異 (*de novo* mutation) が関与していると考えられている。原因遺伝子はErikssonらによってポジショナルクローニング法を用いて同定され[4]、核内中間フィラメントの一種であるlamin AをコードしているLMNAにおける変異であることが明らかにされている。多くの患者ではエクソン11内の点突然変異 (G608G, GGC>GGT) が生じ、スプライシング異常に伴い、N末の50アミノ酸が欠損した変異lamin Aタンパク (progerin) が生じる[5]。

通常のlamin Aは664アミノ酸からなるprelamin Aとして産生される。PrelaminAはC末端にCAAX boxを有しており、この部位に翻訳後ファルネシル化が生じる。ファルネシル化の後に、C末のメチル化が生じアミノ酸の一部が切断されることにより最終的に64アミノ酸からなる成熟型のLamin Aが生じる。HGPSにおける遺伝子変異で産生される変異タンパクprogerinは、翻訳後のプロセッシング異常に伴いタンパクのファルネシル化が続いており、核膜や核内マトリックスに異常を生じることが明らかになっている。

HGPSの患児は正常に出生するものの、生後1～2年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、怒張

した頭皮静脈、両眼の突出、少顎、強皮症などの特徴的な臨床所見を呈する。成長遅延、低身長を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。

脳梗塞、冠動脈疾患、末梢動脈性疾患等の動脈硬化性疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害を合併し、心筋梗塞や心不全の発症に伴い平均寿命は13歳 (7歳～27歳) と報告されている。

診断はその特徴的な身体所見、皮膚生検による異常な核形態の検出や遺伝子検査 (LMNA) によってなされる。

治療に関しては根本的な治療法はなく、少量のアスピリン投与やファルネシル化を抑制を期待してfarnesyltransferase inhibitor [6, 7]やスタチン[8]、ビスホスホネート[9]の投与が期待されているが、その効果に関する検証はまだ十分ではない。このようにHGPSの病態に関しては少しずつ明らかになってきているが、我が国におけるHGPSの実態に関しては依然不明のままである。

今回の全国一次アンケート調査により、少なくとも15名のHGPS患者の存在が明らかとなった。今後はこの15名の臨床的経過、治療経過、合併症の評価や予後を調査し、我が国におけるHGPSの実態を解明してゆく予定である。

E. 結論

今回の一次アンケート調査により我が国におけるHGPS患者数が明らかとなった。今後引き続き二次調査を行い我が国におけるHGPSの実態を解明していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kitamoto T, Takemoto M, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, Kobayashi K, Kawamura H, Yokote K. Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in werner syndrome with diabetes. *Diabetes Care* 35 (12):e83.
2. Onishi S, Takemoto M, Ishikawa T, Okabe E, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K.(2012) Japanese diabetic patients with Werner syndrome exhibit high incidence of cancer. *Acta Diabetol.* Epub ahead of print.
3. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, Yokote K. (2012) Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int*, Epub ahead of print
4. Okabe E, Takemoto M, Onishi S, Ishikawa T, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. (2012) Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. *J Am Geriatr Soc* 60(5):997-998

2. 学会発表

1. Yokote, K.(2012) Lipid management guideline in A-P region. 8th Congress of Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases, October 22, Phuket, Thailand.
2. Yokote, K.(2012) (パネリスト) Familial

hypercholesterolemia, model of care in Asian-Pacific region. 8th Congress of Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases, October 20, Phuket, Thailand.

3. Yokote, K. (2012) (特別招待講演) Mission of medical research in aging society. May 3, Kaohsiung Medical University(高雄医学大学), Taiwan.
4. Yokote, K. (2012) (Symposium) Cellular regulation in diabetic complications. 2012 Shanghai Symposium on Obesity and Diabetes, April 7, Shanghai, China.
5. 岡部恵美子 他、横手幸太郎 (2012) Werner症候群における代謝性疾患と動脈硬化性疾患罹患率の相関について。第54回日本老年医学会学術集会、6月29日、東京。
6. 大西俊一郎、竹本稔、小林一貴、藤本昌紀、河村治清、石川崇広、岡部恵美子、石橋亮一、賀鵬、横手幸太郎 (2012) 遺伝性早老症 Werner症候群における悪性腫瘍と糖尿病の関連。第54回日本老年医学会学術集、6月28日、東京。

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

参考文献

- [1] J. Hutchinson, Congenital absence of hair

- and mammary gland with atrophic condition of skin and its appendages in a boy whose mother had been almost totally bald from alopecia areata from the age of six, *Medicochir. Trans.* 69 (1886) 473–477.
- [2] Y. M. Gilford, Progeria – a form of senilism, *Practitioner* 73 (1904) 188–217.
- [3] F.L. DeBusk, The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *J Pediatr* 80 (1972) 697-724.
- [4] M. Eriksson, W.T. Brown, L.B. Gordon, M.W. Glynn, J. Singer, L. Scott, M.R. Erdos, C.M. Robbins, T.Y. Moses, P. Berglund, A. Dutra, E. Pak, S. Durkin, A.B. Csoka, M. Boehnke, T.W. Glover, and F.S. Collins, Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 423 (2003) 293-8.
- [5] A. De Sandre-Giovannoli, R. Bernard, P. Cau, C. Navarro, J. Amiel, I. Boccaccio, S. Lyonnet, C.L. Stewart, A. Munnich, M. Le Merrer, and N. Levy, Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 300 (2003) 2055.
- [6] J.I. Toth, S.H. Yang, X. Qiao, A.P. Beigneux, M.H. Gelb, C.L. Moulson, J.H. Miner, S.G. Young, and L.G. Fong, Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear shape in fibroblasts from humans with progeroid syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (2005) 12873-8.
- [7] S.H. Yang, M.O. Bergo, J.I. Toth, X. Qiao, Y. Hu, S. Sandoval, M. Meta, P. Bendale, M.H. Gelb, S.G. Young, and L.G. Fong, Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear blebbing in mouse fibroblasts with a targeted Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (2005) 10291-6.
- [8] M. Columbaro, C. Capanni, E. Mattioli, G. Novelli, V.K. Parnaik, S. Squarzone, N.M. Maraldi, and G. Lattanzi, Rescue of heterochromatin organization in Hutchinson-Gilford progeria by drug treatment. *Cell Mol Life Sci* 62 (2005) 2669-78.
- [9] I. Varela, S. Pereira, A.P. Ugalde, C.L. Navarro, M.F. Suarez, P. Cau, J. Cadinanos, F.G. Osorio, N. Foray, J. Cobo, F. de Carlos, N. Levy, J.M. Freije, and C. Lopez-Otin, Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med* 14 (2008) 767-72.

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝的早老症 Werner 症候群患者皮膚繊維芽細胞由来 iPS 細胞の樹立

研究分担者 清水 孝彦 千葉大学大学院医学研究院

研究要旨

代表的な遺伝的早老症 Werner 症候群（以下、WS）は、思春期以降 全身性に老化徴候を示し、糖尿病や動脈硬化、がんを好発し、40 歳代で死亡する。WS 患者の皮膚由来線維芽細胞に Oct-4, Sox2, Klf4, c-Myc の山中 4 因子を導入し、無限分裂能の獲得した細胞の樹立に成功した。この細胞を免疫不全マウスの精巣への移植により三胚葉系細胞への分化（奇形腫形成）を確認した。リプログラミングにより WS 患者由来 iPS 細胞を得ることができた。

A. 研究目的

1996 年に WS の原因遺伝子として DNA ヘリケース（WRN）が同定されたが、個体・細胞レベルで早老をきたすメカニズムの解明は国内外を通じて進んでいない。理由の一つとして、WRN 遺伝子のノックアウトマウス（KO）が早老の表現型を示さず、健常に生育するため、有用な動物モデルが無い点にある。また WS の皮膚由来線維芽細胞は、通常、数代の継代培養により老化関連 β ガラクトシダーゼ活性上昇などの細胞老化形質を示し、分裂を停止する。そのため、患者由来細胞を用いた発症メカニズムの解明も容易ではない。本研究では、WS の早老発症メカニズムを解明するために、無限分裂能を有する iPS 細胞の技術を用いて、WS 患者由来 iPS 細胞を樹立することを目的とする。

B. 研究方法

WS の皮膚由来線維芽細胞に Oct-4, Sox2, Klf4, c-Myc の山中 4 因子をレトロウイルスベクタ

ーで導入し、無限分裂能を有する細胞株を単離する。また多分化能を示す ES 細胞で高発現が認められる未分化マーカー遺伝子（Nanog, Sox2, hTert, Oct-3/4）の発現量を調べる。さらに免疫不全マウス（SCID マウス）精巣に、候補細胞を接種し、2 ヶ月後に精巣を解剖し、組織レベルで、奇形腫形成を確認することで、三胚葉系細胞への分化能を調べる。

（倫理面への配慮）

患者由来 iPS 細胞の樹立と治療応用については ヒト幹細胞を用いる臨床研究と遺伝子治療臨床研究に関する指針に基づいてこれを実施する。

C. 研究結果

WS の皮膚由来線維芽細胞に Oct-4, Sox2, Klf4, c-Myc の山中 4 因子をレトロウイルスベクターで導入し、老化関連 β ガラクトシダーゼ活性低下や無限分裂能の獲得を確認した。この細胞は、ES 細胞に特徴的な未分化マーカーを発現していた。また免疫不全マウス（SCID マウス）の精巣への移

植により三胚葉系細胞への分化(奇形腫形成)を確認し得た。以上の結果から、リプログラミングによりWS患者由来iPS細胞を得ることができた。

D. 考察

WS 由来 iPS 細胞は、正常人由来 iPS 細胞を細胞レベルでの特性に差異が認められないことから、iPS 細胞レベルでは、WRN 遺伝子の欠損が多分化能や細胞増殖能に大きな影響を示さないことが示唆された。また、細胞老化マーカーである老化関連 β ガラクトシダーゼ活性も顕著に低下することから、iPS 化は細胞老化を抑制し、細胞増殖能を可逆的に回復したことが示された。今後、WS 由来 iPS 細胞を用いて細胞分化実験が可能となる。皮膚繊維芽細胞や血管内皮細胞への分化実験時に、遺伝子発現やプロテオミクス解析を行い、健常者由来 iPS 細胞との比較により、早発性老化に関わる新規候補遺伝子の同定が期待される。

E. 結論

Werner 症候群(以下、WS)の皮膚由来線維芽細胞に Oct-4, Sox2, Klf4, c-Myc の山中4因子を導入し、無限分裂能の獲得した細胞の樹立に成功し、WS 患者由来 iPS 細胞を得た。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

小山浩史、澁谷修一、嶋本颯、横手幸太郎、清水孝彦. ウェルナー症候群患者由来細胞に

対するビタミン C の細胞老化改善作用. 日本農芸化学会 2013 年度大会、仙台、2013 年 3 月 25-27 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」

糖尿病合併ウエルナー症候群患者におけるDPP4阻害剤の効果に関する検討

分担研究者 竹本 稔

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 講師

研究要旨

ウエルナー症候群は我が国に多い代表的な遺伝的早老症であり、インスリン抵抗性を伴う耐糖能障害や高トリグリセライド血症、内臓脂肪の蓄積など、メタボリックシンドロームに類似の病態が観察される。これまでウエルナー症候群に伴う糖尿病に対してはチアゾリジン誘導体が著効すると報告されている。今回我々は、DPP4阻害剤の一つであるシダグリプチンが食後グルカゴン分泌異常を改善することにより食後血糖を改善する可能性を明らかにした。

A. 研究目的

ウエルナー症候群(Werner syndrome: 以下、WS)は我が国に多い代表的な遺伝的早老症であり、インスリン抵抗性を伴う耐糖能障害や高トリグリセライド血症、内臓脂肪の蓄積など、メタボリックシンドロームに類似の病態がみられる。これまで糖尿病に対してはチアゾリジン誘導体が著効すると報告されているが、その一方でWSではグルカゴン分泌異常を呈することが報告されている。今回我々はシダグリプチンの糖尿病合併WSに対する食後血糖降下作用に関して検証した。

B. 研究方法

症例は54歳女性。44歳時に外傷により右アキレス腱を切断し腱縫合術を施行されるも縫合不良があり、その際に早老顔貌よりWSが疑われ、遺伝子診断にてWSと診断さ

れた。49歳時に糖尿病を指摘され、インスリン療法が開始された。今回は、難治性左下肢潰瘍の治療目的に当院整形外科受診され、術前の血糖評価のため当科入院となった。入院時身長144cm、体重30.4kg、BMI14.6kg/m²、CTにて評価した内臓脂肪面積は124.8cm²であった。血糖管理はインスリンアスパルト朝食前5単位、夕食前5単位使用し、空腹時血糖93mg/dL、HbA1c5.9%であった。入院後、シダグリプチン投与4日前後で食事負荷試験(カロリーメイト500kcal、糖質65%、脂質20%、タンパク15%)を行い、負荷前、負荷後15分、30分、60分、120分に採血を行い血糖値、CPR値、グルカゴン値、GLP-1値を評価した。

C. 研究結果

シダグリプチン投与前後の食事負荷を施行した所、血糖値(mg/dL)は前:95-131-197-240-216、

後：82-86-170-182-202、CPR(ng/ml)は前：4.1-9.5-11.5-18.1-24.4、後：3.8-3.8-9.6-15.4-30、グルカゴン(pg/ml)は前：67-95-99-80-68、後：56-64-69-63-57、GLP-1(ng/ml)は前：7.4-41.7-10.3-9.2-2、後：5.1-5.6-18.4-16.4-19.9であった。それぞれの時間曲線下面積(AUC)は血糖値：前24390、後19980、CPR：前1976、後1894、グルカゴン：前9795、後7477、GLP-1：前1386、後1871とシタグリプチン投与により、血糖値の改善、GLP-1値の上昇、グルカゴン値、CPR値の低下が観察された。投与前後のそれぞれの値に関して図1に示す。

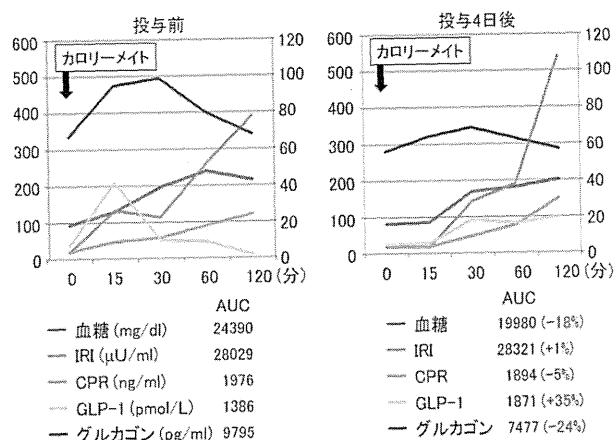


図1

D. 考察

WSは高率に耐糖能障害を合併することが報告されている[1][2]。我々のこれまでの研究においてもWS患者の62%（境界型6.5%、糖尿病55.7%）に耐糖能障害を合併することを報告している[3]。しかしながら、WSに耐糖能障害が合併する機序に関しては十分に明らかになっていない。これまでの報告によると糖尿病を発症したWSにおいてはインスリン分泌能が低下しているこ

とが報告されている[4]。また、WSでは内臓脂肪蓄積に伴い、アディポサイトカインとして知られる血中TNF- α の上昇やアディポネクチンの低値によるインスリン抵抗性が耐糖能を悪化させている要因であることも報告されている[5][6][7]。このようにWSにおける耐糖能障害はインスリン分泌能低下とインスリン抵抗性の両者があいまって形成されている。WSに伴う糖尿病治療に関しては、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体が著効すること[8][6][9]やビグアナイド薬[10]の有効性が報告されている。

近年、インクレチン関連薬であるDPP4阻害剤が臨床応用されその有用性が報告されている[11]。DPP4阻害剤は消化管ホルモンであるインクレチンを安定化させ膵 β 細胞からのインスリン分泌を促し主に食後血糖値を改善させる。また膵 β 細胞の増殖促進作用、抗アポトーシス作用も報告されている[12][13][14]。近年、糖尿病の発症にはインスリンカウンターホルモンであるグルカゴンの分泌異常が関与することが報告されており[15]、この分泌異常をDPP4阻害剤が改善することが報告されている[16]。我々は以前、糖尿病を伴うWSの治療に対して、DPP4阻害剤が有効であることを報告した[17]。そして、今回の検討によりDPP4阻害剤は食後の高グルカゴン血症の是正をもたらすことによりWSの症候群の食後血糖

を是正する可能性が示唆された。

WS患者に対するDPP4阻害剤の期待される効果として以下の点が挙げられる。

① β細胞保護作用

② 抗動脈硬化作用

① 2型糖尿病並びに加齢に伴って膵β細胞数が低下することが報告されている[18][19]。しかしながら老化が著しく促進されるWSにおいて膵β細胞数やインスリン分泌能がどのように推移するかについては不明である。WSの平均寿命は40代前半と報告されていたが、最近の研究ではWSの平均寿命は10歳以上延長していることが報告されている[20]。そのためWS患者のインスリン分泌能が経年的にどのように変化をしてゆくかを検討するとともに、DPP4阻害剤のβ細胞保護作用がWSにおいても観察されるかを今後検証する必要がある。

② WSでは高率に動脈硬化性疾患を合併する。近年、インクレチン関連薬による内皮細胞保護作用、抗酸化ストレス作用、抗炎症作用、免疫調節作用を介して抗動脈硬化作用を有することが報告されている[21]。また食後高血糖が動脈硬化促進的に働くことが報告されているが[22]、DPP4阻害剤は主にこの食後高血糖を是正する。

以上よりWSに伴う糖尿病治療薬の選択枝の一つとしてDPP4阻害剤は今後期待される薬剤である。

E. 結論

今回の検討により、糖尿病合併WSにおいて

シタグリプチンは食後のグルカゴン分泌異常を改善することにより食後血糖値を是正する可能性が示唆された。

これまでに報告があるチアゾリジン誘導体に加えて、DPP4阻害剤はWSの糖尿病治療の有効な選択薬の一つであると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Watanabe K, Kobayashi K, Takemoto M, Ishibashi R, Yamaga M, Kawamura H, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, He P, Yokote K. Sitagliptin improves postprandial hyperglycemia by inhibiting glucagon secretion in Werner syndrome with diabetes. Diabetes Care 2013, in press

2. 学会発表

渡邊 周之、石橋 亮一、小林 一貴、大西俊一郎、石川 崇広、岡部 恵見子、藤本昌紀、河村 治清、竹本 稔、横手 幸太郎

シタグリプチンはグルカゴン分泌抑制性作用を介して糖尿病合併ウェルナー症候群の食後血糖値を改善する

第56回 日本糖尿病学会年次学術集会
2013年5月16日 熊本

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

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] ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン 2012年版。
www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html
- [4] K. Yamada, H. Ikegami, H. Yoneda, T. Miki, and T. Ogihara, All patients with Werner's syndrome are insulin resistant, but only those who also have impaired insulin secretion develop overt diabetes. *Diabetes Care* 22 (1999) 2094-5.
- [5] S. Mori, S. Murano, K. Yokote, M. Takemoto, S. Asaumi, A. Take, and Y. Saito, Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 (2001) 292-5.
- [6] K. Yokote, K. Hara, S. Mori, T. Kadowaki, Y. Saito, and M. Goto, Dysadipocytokinemia in werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care* 27 (2004) 2562-3.
- [7] J.B. Field, and S.D. Loube, Observations concerning the diabetes mellitus associated with Werner's syndrome. *Metabolism* 9 (1960) 118-24.
- [8] E. Imano, T. Kanda, R. Kawamori, Y. Kajimoto, and Y. Yamasaki, Pioglitazone-reduced insulin resistance in patient with Werner syndrome. *Lancet* 350 (1997) 1365.
- [9] K. Izumino, H. Sakamaki, M. Ishibashi, H. Takino, H. Yamasaki, Y. Yamaguchi, N. Chikuba, K. Matsumoto, S. Akazawa, K. Tokuyama, and S. Nagataki, Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 2391-5.
- [10] H. Yasuda, M. Nagata, K. Hara, H. Moriyama, and K. Yokono, Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 58 181-2.
- [11] R.E. Amori, J. Lau, and A.G. Pittas, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298 (2007) 194-206.
- [12] G. Xu, D.A. Stoffers, J.F. Habener, and S. Bonner-Weir, Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 48 (1999) 2270-6.
- [13] L. Farilla, A. Bulotta, B. Hirshberg, S. Li Calzi, N. Khoury, H. Noushmehr, C. Bertolotto, U. Di Mario, D.M. Harlan, and R. Perfetti, Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 144 (2003) 5149-58.
- [14] S. Shimizu, T. Hosooka, T. Matsuda, S. Asahara, M. Koyanagi-Kimura, A. Kanno, A. Bartolome, H. Etoh, M. Fuchita, K. Teruyama, H. Takahashi, H. Inoue, Y.

- Mieda, N. Hashimoto, S. Seino, and Y. Kido, DPP4 inhibitor vildagliptin preserves beta-cell mass through amelioration of endoplasmic reticulum stress in C/EBPB transgenic mice. *J Mol Endocrinol* 49 125-35.
- [15] R.H. Unger, and A.D. Cherrington, Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest* 122 4-12.
- [16] B. Balas, M.R. Baig, C. Watson, B.E. Dunning, M. Ligueros-Saylan, Y. Wang, Y.L. He, C. Darland, J.J. Holst, C.F. Deacon, K. Cusi, A. Mari, J.E. Foley, and R.A. DeFronzo, The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007) 1249-55.
- [17] T. Kitamoto, M. Takemoto, M. Fujimoto, T. Ishikawa, S. Onishi, E. Okabe, R. Ishibashi, K. Kobayashi, H. Kawamura, and K. Yokote, Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in Werner syndrome with diabetes. *Diabetes Care* 35 e83.
- [18] R.E. Pratley, and C. Weyer, The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 44 (2001) 929-45.
- [19] U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 44 (1995) 1249-58.
- [20] K. Yokote, and Y. Saito, Extension of the life span in patients with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 56 (2008) 1770-1.
- [21] J. Zhong, X. Rao, and S. Rajagopalan, An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 226 305-14.
- [22] S. Delorme, and J.L. Chiasson, Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol* 5 (2005) 184-9.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表