

報を整理し、HGPS の特徴を明らかにした。そして次年度以降の HGPS 診断基準策定の準備に取り組んだ。

## B. 研究方法

### (1) HGPS 患者全国研究の再整理

全国の 200 床以上の病院の小児科を対象にした一次アンケート調査、ならびに一次調査で回答が得られた施設からの詳細調査（二次アンケート）結果を再度分析した。二次アンケートでは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」例として回答を得ていたが、疑い例に関して聞き取り再調査を行うことなど他の疾患の除外を行った。また二次アンケート未回答施設には再調査表（参考資料①）を送付した。複数の施設で診断治療が行われた症例を整理し、さらに国内の学会報告の抄録を調査し、診断確定例数を明確にした。

### (2) HGPS 診断基準（案）

HGPS 患者の臨床的特徴についてまとめたデータを元に診断基準策定を試みた。① 主徴候 ② 遺伝子検査に大別した。① 主徴候は、HGPS に特徴的な成長障害（A：重度の成長障害）と、今回の調査対象の徴候の中で頻度が高かった所見（B：皮膚所見、C：骨・骨格・歯牙所見、D：顔・頭部）とした。② 遺伝子検査は、HGPS に特徴的とされる LMNA 遺伝子変異 G608G（コドン 608[GGC] > [GGT]）とそれ以外の変異に分類した。

### （倫理面への配慮）

本研究の実施に際してはヘルシンキ宣言を遵守し個人のプライバシーに配慮した情報収集を行った。患者および患者家族から調査に関する同意が得られなかった場合には調査対象から除外した。

## C. 研究結果

### (1) HGPS 患者の臨床的特徴について

疑い例を含めた全 15 例について詳細な聞き取り調査を行い、重複例や他疾患の診断例を除外した。また国内の症例報告の 1 症例を追加した。HGPS 診断確定例は計 11 名であった。なお、聞き取り調査のなかでご家族が調査を強く拒絶された症例があり、調査対象から除外した。調査中の 1 例と症例報告 1 例については部分的な情報となったが、計 10 例に関する臨床所見を集計した（参考資料②③）。

その結果、男性 4 名、女性 6 名で 6 名が死亡、2 名は不明、2 名は存命中であった。死亡例 6 名の死亡時年齢中央値は 12 歳（4-17 歳）であったが 18 歳以上の生存例も確認された。

身体的な特徴としては、脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌は全員に認められ、また皮膚の委縮、硬化と関節拘縮はほぼ全例に観察された。一方、動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害や心血管疾患は 4 例に認められ、生命予後を規定する重要な合併症と推定された。一方、腫瘍の合併例は 18 歳女性の甲状腺癌 1 例のみであった。また脂質異常症は 3 例、高血圧は 3 例に観察された。糖尿病症例は 1 例のみであった。

### (2) HGPS 診断基準（案）

主徴候と遺伝子検査による診断基準（案）を策定した（参考資料④）。

#### 1-1) 臨床診断

A. 重度の成長障害、B. 皮膚所見、C. 骨・骨格・歯牙、D. 顔・頭部、から以下を診断基準とした。

・遺伝学的検査の実施の有無に関わらず

①主徴候の A (+) かつ

「B の 4 項目以上」 & 「C の 1 項目以上」 & 「D の 1 項目以上」

1-2) 遺伝学的診断を加味した場合

遺伝学的検査により LMNA 遺伝子の変異 G608G を認め、主徴候の重度の成長障害があれば確定例とした。

②遺伝学的検査 A 陽性かつ主徴候の A (+)

また、LMNA 遺伝子の変異 G608G 以外の変異を認めた場合は、以下の診断基準とした。

③遺伝学的検査 B 陽性 かつ主徴候の A (+) かつ「B の 1 項目以上」& 「C の 1 項目以上」& 「D の 1 項目以上」

#### D. 考察

HGPS (OMIM # 17667) は、1886 年に Jonathan Hutchinson と 1897 年 Hasting Gilford が報告したことから命名された疾患である。その頻度は 400~800 万人に 1 名とされるが、これまで殆どの症例は欧州や米国から報告されている。遺伝形式は新生突然変異による常染色体優性遺伝である。原因遺伝子は Eriksson らによって核内中間フィラメントの一種である lamin A をコードする LMNA における変異であることが明らかにされた。大多数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。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持続し、核膜や核内マトリックスに異常を生じる。

近年 G タンパク質のファルネシル化抑制剤治療が期待されており早期診断による早期治療介入が予後の改善に重要な疾患である。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、日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでなかった。

今回、全国調査三次調査を行うとともに、国内の学会の症例や国内雑誌の報告例を調査し、1 症

例を追加し全 10 例に関する臨床所見を集計した。

10 名の内訳は男性 4 名、女性 6 名、また調査時点で 2 名は存命中であった。死亡例 6 名の死亡時年齢中央値は 12 歳であり海外の報告の平均年齢 13 歳と同様であった。身体的な特徴としては、脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌は全員に認め、また皮膚の委縮や硬化と関節拘縮はほぼ全例に観察された。動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害や心血管疾患は 4 例に認められ、生命予後を規定する重要な合併症と推定された。一方、腫瘍の合併例は 18 歳女性の甲状腺癌 1 例であった。腫瘍性病変に関してこれまで報告が少なかったが、HGPS の平均寿命 (12-13 歳) を超えた症例については、早老症に伴う合併症として注意する必要性が示唆された。

今回の我が国の全国疫学調査の結果、欧州の患者に関する論文や総説で記されているように、HGSP は特徴的な臨床表現型を呈する。LMNA 遺伝子の変異: G608G は HGSP に特徴的な遺伝子変異である。Eriksson et al. (2003) の報告では 20 例中 18 例、Cao and Hegele (2003) でも 7 例中 5 例に本変異を認めていることから LMNA 遺伝子 G608G 変異の HGSP 診断に関する感度・特異度ともに極めて高い。一方、これらの論文で 1 例ずつ同じコドンの異なる変異 (G608S) を認めており、また LAMN 遺伝子内の別の型の変異 (複合ヘテロ接合) でも酷似した表現型を認めたとする報告が散見される点も留意する必要がある。LAMN 遺伝子変異により臨床症状を呈する疾患群はラミノパチーと総称され、10 以上の疾患が知られている。遺伝子型と表現型 (疾患) には高い相関があるが、一方で疾患がオーバーラップする場合もあり G608G 以外の LAMN 遺伝子変異の場合、遺伝子型のみでは HGPS の診断を誤る可能性もある。今後症例を重ねるとともに臨床表現との関連性についてさらに詳細に検討を行い、感度と特異度の高い

我が国独自の HGPS 診断基準を策定する必要がある。

#### E. 結論

今回、全国調査三次調査を行うとともに国内の学会の症例や国内雑誌の報告例を調査した。そして HGPS10 例に関する臨床所見を集計し解析した。

次に HGPS 患者の欧米からの論文報告と今回の我が国の疫学調査を元に診断基準（案）策定を試みた。次年度に向けて更に詳細な検討を継続している。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Abe T, Ihara K, Ohga S, Fukushima K, Kato K, Taguchi T, Hara T: Survival and neurodevelopmental outcome of preterm infants born at 22-24 weeks of gestational age. *Neonatology*. 105(2): 79-84, 2014.
- 2) Toda N, Ihara K, Takemoto M, Yokote K, Hara T: Endocrine and metabolic abnormalities in a patient with childhood Werner syndrome: A case report. *J Am Geriatr Soc* 62(7):1404-5, 2014.

##### 2. 学会発表

- 1) 井原健二、原寿郎、大賀正一、竹本稔、横手幸太郎：早老症 Hutchinson- Gilford 症候群の全国疫学調査：診療ガイドライン策定に向けて. 第 48 回日本小児内分泌学会. 大宮. 9 月 25-27 日. 2014.
- 2) 戸田尚子、井原健二、石井加奈子、大久保一宏、松尾光通、原寿郎、竹本稔、横手幸太郎：早老症 Werner 症候群に認められた小児・思春期の内分泌・代謝異常の特徴. 第 117 回日本小児科学会. 名古屋. 4 月 11-13 日. 2014.
- 3) 戸田尚子、井原健二、石井加奈子、大久保一宏、松尾光通、原寿郎、竹本稔、横手幸太郎：早老症 Werner 症候群に認められた小児・思春期の内分泌・代謝異常の特徴. 第 87 回日本内分泌学会. 福岡. 4 月 24-26 日. 2014.
- 4) 井原健二：日常診療に潜む稀少疾患—小児内分泌・代謝疾患を察知する—. 第 67 回九州小児科学会. 大分. 11 月 22-23 日. 2014.
- 5) 井原健二：遺伝カウンセリングの現状と展望. 第 59 回日本未熟児新生児学会. 愛媛. 11 月 10-12 日. 2014.

#### G. 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

参考資料①

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群 (二次調査用紙)

症例者1名(1症例)につき、用紙1枚となります。

※複数の症例者が確認されている場合、お手数ではございますが、この用紙をコピーし、症例欄にチェックを入れ、ご記載頂きますようお願い申し上げます。

施設/診療科名: 千葉大学医学部附属病院 内科

001-9999-99

症例欄

症例1  症例2  症例3  症例4  症例5  症例6

記載者御氏名: \_\_\_\_\_

- 現在通院中の患者である
- 疑いがある患者である
- 過去5年以内に通院された患者

症例者の性別

- 男性
- 女性

症例者の最終診察時の年齢

( ) 歳  
亡くなっている場合は、死亡時の年齢( ) 歳

身体的特徴	徴候の有無	発症年齢
1. 身長及び体重		身長( )cm 体重( )kg
2. 早老様顔貌 ・白髪または脱毛 ・前額突出・小顎症 ※目の異常突出およびまたは小さい「くぼし状」鼻	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
3. 皮膚の変化 ・萎縮 ・潰瘍	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり (□上肢/□下肢) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳 ( ) 歳
4. 足の変化 ・鶏眼や胼胝 ・扁平足 ・足趾の変形	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳 ( ) 歳 ( ) 歳
5. 白内障	<input type="checkbox"/> あり (□片側/□両側) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳

徴候と所見	徴候の有無	発症年齢
1. 血族結婚	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
2. 月経の有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳
3. 糖代謝異常 ・境界型糖尿病 ・糖尿病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳 ( ) 歳 使用薬剤名( )
4. 脂質異常症 〔初診時〕・LDLコレステロール $\geq$ 140mg/dl もしくは 〔治療前〕・HDLコレステロール $<$ 40mg/dl ・中性脂肪 $\geq$ 150mg/dl	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳 使用薬剤名( )
5. 脂肪肝	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳
6. 高血圧	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳 使用薬剤名( )
7. 動脈硬化性疾患 ・脳出血 ・脳梗塞 ・狭心症または心筋梗塞 ・閉塞性動脈硬化症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳 ( ) 歳 ( ) 歳 ( ) 歳
8. 腫瘍性病変(良性・悪性を含む)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	( ) 歳 腫瘍性病変の部位、種類( )
9. 骨粗しょう症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	使用薬剤名( )
10. 尿中ヒアルロン酸の増加	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
11. 遺伝子変異(LMNA変異)	<input type="checkbox"/> 確定済み <input type="checkbox"/> 変異なし <input type="checkbox"/> 未検査	確定済みの場合は、( ) 遺伝子変異の部位 ( )
※ 確定されていない場合は、当研究班において無料で検査を致します。 <input type="checkbox"/> 希望する <input type="checkbox"/> 希望しない		
12. 尿蛋白の有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	

【自由記入欄】 ※その他使用歴のある薬剤がございましたらご記載下さい(成長ホルモンなど)

※ご不明な点がございましたら、ご相談下さい。

参考資料②

全国 HGPS 三次調査、論文検索の結果

	男性（人数）	女性（人数）
埼玉	1	1
滋賀		1
愛知		1
鳥取		1
福岡	2	
佐賀		1
大分	1	
その他		1
合計	4	6

症例	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7	症例8	症例9	症例10
性別	男性	男性	女性	女性	女性	男性	女性	男性	女性	女性
年齢	10	4	3	17	13	15		9	調査中	不明
死亡時年齢	10	4	不明	17	存命中	15	存命中?	9	14-15	不明
身長	95	70	76.3	105.6	107.5	115.3	74	42	調査中	不明
体重	10.9	7.2	7.68	12.8	12.3	17	6.6	1,738	調査中	不明
BMI	12.1	14.7	13.2	11.5	10.6	12.8	12.1	不明	調査中	不明
最終診察時の年齢	10	4	3	17	13	15	1	9	調査中	18
出生時体重	2580g	不明	2550	不明	2838	2720	不明	1738	調査中	不明
早老様顔貌										
・白髪または脱毛	有	有	有	有	有	有	有	有	調査中	不明
・前顔突出	有	無	不明	有	有	有	有	有	調査中	有
・小顎症	有	有	有	有	有	有	有	有	調査中	有
皮膚の変化										
・萎縮	有	有	有	有	有	有	有	有	調査中	不明
・潰瘍	無	無	無	無	無	無	無	無	調査中	不明
・硬化	有	有	有	有	有	有	不明	不明	調査中	不明
足の変化										
・鶏眼や胼胝	有	無	無	無	不明	不明	無	無	調査中	不明
・扁平足	有	有	不明	不明	不明	不明	無	無	調査中	不明
・足の変形	有	有	無	有	有	有	無	有	調査中	不明
白内障	無	有	無	不明	無	不明	不明	不明	調査中	不明
骨異常	無	有	無	不明	無	不明	不明	不明	調査中	有
関節の拘縮	有	有	有	有	有	有	不明	不明	調査中	有
血族結婚	無	無	無	無	無	無	無	無	調査中	不明
月経の有無	無	無	無	無	無	無	無	無	調査中	不明
糖代謝異常	無	無	無	無	無	有	無	不明	調査中	不明
脂質異常症	無	無	無	有	無	有	無	有	調査中	不明
脂肪肝	無	不明	無	不明	無	有	無	不明	調査中	不明
高血圧	有	有	無	無	無	有	無	無	調査中	不明
動脈硬化性疾患										
・脳出血	有	無	無	無	無	無	無	無	調査中	無
・脳梗塞	有	有	無	無	有	有	無	無	調査中	無
・狭心症または心筋梗塞	有	無	無	無	有	不明	無	無	調査中	無
・閉そく性動脈硬化症	有	無	無	無	無	有	無	不明	調査中	無
腫瘍性病変（良悪性含む）	無	無	無	無	無	無	無	無	調査中	有
骨粗鬆症	不明	無	無	不明	無	不明	無	無	調査中	不明
尿中ヒアルロン酸の増加	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	無	調査中	不明
遺伝子変異（LMNA変異）	有	不明	有	不明	有	有	有	無	調査中	不明
尿蛋白の有無	無	有	無	有	有	有	無	無	調査中	不明

参考資料④

HGPS 診断基準 (案)

診断基準：以下のいずれかに当てはまる

- ・①遺伝学的検査の実施の有無に関わらず

主徴候の A (+)

かつ 「B の 4 項目以上」 & 「C の 1 項目以上」 & 「D の 1 項目以上」

- ・②遺伝学的検査 A 陽性

かつ 主徴候の A (+)

- ・③遺伝学的検査 B 陽性

かつ 主徴候の A (+)

かつ 「B の 1 項目以上」 & 「C の 1 項目以上」 & 「D の 1 項目以上」

I. 主徴候：

A. 重度の成長障害 (生後 2 カ月以降の身長と体重が 3 パーセントイル未満)

B. 皮膚所見

- a. 禿頭
- b. 強皮症様変化
- c. 頭皮静脈の怒張
- d. 皮下脂肪の減少
- e. 皮膚のたるみ
- f. 色素沈着、脱色素斑

C. 骨、骨格、歯牙

- a. 四肢関節拘縮可動域制限
- b. 指遠位部の腫脹・下垂
- c. 指骨融解像
- d. 外反股

D. 顔、頭部

- a. 突出した眼
- b. 小顎
- c. 口唇周囲の蒼白
- d. 大泉門閉鎖遅延

II. 遺伝学的検査

A. LMNA 遺伝子の変異：G608G (コドン 608[GGC] > [GGT])

B. LMNA 遺伝子の上記以外の変異

## Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の診断基準策定の検討

分担代表者 小崎里華  
国立成育医療研究センター 遺伝診療科 医長

### 研究要旨

早老症は全身に老化徴候が早発・進展する疾患の総称である。その代表として知られる Hutchinson-Gilford Progeria 症候群(以下 HGPS)と Werner 症候群(WS)はともに希少であり、治療はもとより患者の実態も不明だった。HGPS は1~2歳時に早老徴候が出現し、10歳代でほぼ全例が死亡する重篤な小児疾患であり、確立した診断基準や診療ガイドラインが存在しない。平成25年度の調査から、日本全国で6名の患者が新規に同定されたが、現在、本邦では、診断基準やガイドラインは未だない。

本分担研究において、我々は、Hutchinson-Gilford Progeria 症候群(以下 HGPS)患者の実態把握と予後改善の実現を目的として、①HGPS 患者の全国実態調査継続、②その成績に基づく HGPS の診断基準策定に取り組んだ。本年度、早老症患者の診断基準を策定し、全国患者情報の収集基盤を整備することを通じて、「早老症レジストリー」を構築、フォローアップを試みた。その結果、患者の予後や治療効果を客観的に検証することが可能となり、より良い治療法の開発や診療ガイドラインに繋げたい。

### A 研究目的

Hutchinson-Gilford Progeria 症候群(以下 HGPS)は乳児期に発症し、全身に老化現象、成長障害、特徴的な顔貌を呈する早老症の1つ難病である。頻度は、非常に稀で、800万人に一人と極めて稀少な疾患だが、平成25年度の我々の調査により、全国で6名の患児が見い出された。

原因遺伝子は、現在、*LMNA*(ラミンA)遺伝子のみが同定されている。1番染色体に座位する *LMNA* 遺伝子のヘテロ接合変異で発症する。*LMNA* 遺伝子は、核ラミナの構成蛋白 ラミンA をコードする。古典的 HPGS では、全ての症例で、c.1824C>T 変異が同定される。この変異によって、潜在的な splice donor site が生成され、正常蛋白ラミンAより50アミノ酸短縮された異常蛋白プロジェリン progerin が産生、蓄積される。その結果、核ラミナに障害が生じ、様々な分子輸送やシグナル伝達がうまくいかなくなり、細胞死や老化現象を促進すると考えられている

臨床症状が多彩であるため、同症候群の診断基準は世界的にも存在しない。本症候群の診断は主に臨床所見にもとづいて下される。

HGPS 診断基準作成は、これまで見逃されていた日本人患者の早期発見と治療を可能にし、患者の予後改善に寄与する。さらに、本年度構築準備を行なう「早老症レジストリー」は、患者予後や治療効果の客観的検証を可能にし、より良い治療法の開発や診療ガイドラインの改訂の実現につながる事を目的とする。

### B 研究方法

HGPS は非常に稀疾患であるため、国内症例だけでなく、海外の症例報告・論文も含め患者動向を調査し情報収集を行い、診断基準作成(案)に努めた。

診断基準を策定するにあたり、主に参考とした抽出した資料は以下である。

米国の本疾患サポート団体 Progeria Research Foundation: PRF

(<http://www.progeriaresearch.org/index.html>) のガイドラインならびに、GeneReviews

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/>) である。

PRF では、HGPS の国際的な患者登録を実施しており、世界39カ国から HGPS 患者約30% (300名一) を要している最大規模の団体である。



GeneReviews は、国の NIH および U. S. Department of Energy のサポートを受け、主に University of Washington によって運営されている遺伝性疾患情報サイトで、遺伝性疾患の症状や診断、遺伝学的検査、遺伝子検査などを提供している。

### C 研究結果

資料を参考に診断基準(案)を策定した。診断基準の策定にあたっては、古典的 HGPS の原因遺伝子 *LMNA* の遺伝子変異を有する表現型を重視した。各徴候の出現頻度を評価し、診断基準(案)に反映させた(表1、表2)。ただし、古典的 HGPS、非古典的 HGPS などの鑑別や、人種差を含めた本邦の患者との関連などについて、今後、専門家間でさらに協議を重ねるべきである。

### D 考察

HGPS は、大変に稀な疾患であり、症例やデータを蓄積しにくいこと、かつ平均寿命が14才であるために、制約された研究時間であることなど様々な困難な問題がある。今回、海外の症例や情報を検討するにあたり、本邦での HGPS 患者の実態がまだ明らかでないことが判明した。各徴候の出現頻度を評価し、診断基準(案)を策定した。本疾患の診断は臨床症状から困難ではないが、古典的 HGPS と非古典的 HGPS などの鑑別や、人種差を含めた本邦の患者との関連などについて、関連学会や専門家間で十分に、考察すべきである。

実態調査を継続するとともに、その情報および過去の報告に基づき、Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に準拠した診療ガイドラインを作成が必要であろう。これは、医師への HGPS の情報提供・啓発活動が喫緊の課題と考えられた。今後、ホームページ等を通じて、一般小児科医に本疾患の診断に関する情報や支援制度など社会・福祉資源についての情報も含め、社会の福利厚生への還元が求められている。

本年度、HGPS 患者の診断基準(案)を策定し、全国患者情報の収集基盤を整備することを通じて、これまで見逃されていた日本人患者の早期発見と治療を可能にし、患者の予後改善に寄与するであろう。

さらに、「早老症レジストリー」を構築、フォローアップを試み、また、米国で実施されているファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬 (FTI) の臨床試験への患者参加の可能性に繋げ

たい。その結果、患者の予後や治療効果を客観的に検証することが可能となる。

本研究を通じた疾患の自然歴・合併症の解明や診療指針の確立は、本症の如き、稀少な疾患の医療の均てん化・患者の長期 QOL 向上に直接寄与する重要な基盤を整備できたと考える。今後、一般小児科医に本疾患の診断に関する情報や支援制度など社会・福祉資源についての情報も含め、社会の福利厚生への還元を努めたい。

### E 結論

HGPS 患者の診断基準(案)を策定した。古典的 HGPS と非古典的 HGPS などの鑑別や、人種差を含めた本邦の患者との関連などについて、関連学会や専門家間で十分に、考察すべきである。今後、疾患の周知や「早老症レジストリー」を構築、フォローアップを試み、また、米国で実施されているファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬 (FTI) の臨床試験への患者参加の可能性に繋げたい。その結果、患者の予後や治療効果を客観的に検証することが可能となる。

### F 健康危険情報

なし

### G 研究発表

なし

### 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

### I その他

なし

表 1

臨床症状

<b>成長</b>
低身長 (<3%tile) 生涯 体重 (<3%tile) 生涯 るいそう 相対的大頭 細く高い声
<b>体脂肪 全身にわたる皮下脂肪の減少</b>
頭皮静脈の怒張 全身の静脈の怒張 口周囲チアノーゼ 眼球突出 耳朶の欠損 (全てではない)
<b>皮膚/髪/爪/眼</b>
様々な色素沈着 (点) を伴う張りのある乾燥した皮膚 下腹部と (又は) 大腿近位部の強皮様の皮膚 下腹部と (又は) 大腿近位部の不規則な小さな膨出した皮膚 頭頂部の粗な、うぶ毛を伴う全体的な脱毛 眉毛の脱毛 (時々、睫毛) 手足の爪の異栄養 兔眼、少数例で、角膜炎からの角膜潰瘍 薄い口唇
<b>聴力</b>
低音域の伝導性難聴
<b>口腔/歯科</b>
乳歯の崩出遅延 乳歯の脱落遅延 部分的な永久歯の崩出 小さな口、歯叢生、乳歯・永久歯欠損 尖塔様アーチ型口蓋 (60-70%) 舌の可動域制限する短く厚い舌小帯 (50%)
<b>骨/関節</b>
狭い鼻梁、尖った鼻先

末節骨の融解 大泉門閉鎖の遅延 梨状の胸郭 後・小下顎 短く異形成の鎖骨 骨関節炎 騎馬状の姿勢と幅広で動揺性歩行 外反股 低い骨密度 細い四肢 様々な程度の関節拘縮
<b>心血管/神経血管</b>
様々な年齢で発症する臨床兆候を伴う重度の進行性粥状硬化 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心兆候：狭心症、心不全、心筋梗塞</li> <li>・ 梗塞：古典的梗塞、一過性脳虚血、臨床症状を呈さない頭部 MRI/CT 上の潜在性梗塞</li> </ul> 指のレイノー現象（少数で認める）
<b>内分泌</b>
二次性徴不全 低い血清レプチン濃度 インスリン抵抗性（-50%）、一般的な糖尿病は稀

#### 診断確定（診断基準）案

- ・ 古典的な Hutchinson-Gilford progeria 症候群  
上記の臨床症状と *LMNA* 遺伝子の c. 1824C>T (p. Gly608Gly) 変異
  
- ・ 非典型的な Hutchinson-Gilford progeria 症候群 (HGPS)  
古典的な HGPS に類似した臨床症状と *LMNA* 遺伝子のイントロン 11 の病的変異

表 2

表現型	<i>LMNA</i> 遺伝子の病的変異	HGPS の臨床症状	変異同定された人数
HGPS	c. 1824C>T	NA	NA
非典型 HGPS	c. 1822G>A	古典的型よりやや重症	4
	c. 1968+1G>A	古典的型よりかなり重症	4
	c. 1968+2T>A	古典的型と類似	2
	c. 1968+2T>C	古典的型と類似	1
	c. 1968+5G>C	古典的型と類似	3

GeneReviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/>)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」  
Hutchinson-Gilford 症候群の早期診断の契機としての皮膚所見の重要性について

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学医学部小児科教授

研究要旨 Hutchinson-Gilford 症候群（HGPS）は、早期の老化を特徴とする稀な疾患である。我々は、下肢の皮膚硬化を主訴に受診した3ヵ月女児例で、Lamin A 遺伝子検査を行い早期に確定診断することができた。5歳現在、著明な成長障害、脱毛、皮膚硬化による膝関節、手指関節の軽度拘縮を認めるが、発達は正常である。HGPS の皮膚所見は早期から出現するため、初発症状として重要である。

A. 研究目的

Hutchinson-Gilford 症候群（HGPS）は、400万人から800万人に1人の頻度で発症する極めて稀な疾患で、成長障害、早期の老化などを特徴とする。Lamin A 遺伝子の変異により異常な蛋白が生成され、細胞傷害を来す。なかでも、動脈硬化の早期の進行は、心血管障害、脳卒中の原因となり、本疾患の予後に大きな影響を与えている。最近、原因遺伝子の機能解析が進み、世界レベルでの薬剤治験が実施されている。今回、皮膚病変がきっかけで早期診断に至ったHGPSの一例を経験したので報告する。

B. 研究方法と結果

(1) 症例

3ヶ月女児（初診時）

主訴：皮膚の硬化

現病歴：37週6日2576g、身長47cm、頭囲31cm、Apgar 8/9で出生。生後1ヶ月すぎ頃から下肢の皮膚が硬くて光沢があるのに気づいた。生後2ヶ月時に近医に検査入

院し、皮膚生検にて新生児皮膚硬化症類似の所見を認め、HGPSを疑われ紹介された。

家族歴：特になし

身体所見：

身長54.4cm(-2.5SD) 体重4.85kg(-1.6SD)

頭囲38.8cm(-0.6SD)

前胸部から下半身にかけて光沢のある皮膚硬化を認める(図1)

小顎、大きい目、呼吸音 清、心音 異常なし、腹部 平坦、軟

追視あり、あやし笑いあり、定頸あり

筋トーン正常、筋力正常、股関節・膝関節が軽度屈曲位で拘縮あり（伸展不良）

(図1)



検査所見

血液検査

WBC 17,800/  $\mu\text{L}$ , RBC  $492 \times 10^4 / \mu\text{L}$ , Hb 12.2g/dl, Ht 37.4%, Plt  $40.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$

TP 6.4g/dl, Alb 4.4g/dl, BUN 6.4 mg/dl, Cr 0.19 mg/dl, T-Chol 163 mg/dl, AST 60 IU/L, ALT 40 IU/L, LD 371 IU/L, ALP 465 IU/L, Na 140 mEq/L, K 4.6 mEq/L, Cl 106 mEq/L

皮膚病理所見

脂肪壊死はなく線維性中隔が線維性に肥厚し、真皮-脂肪組織境界部にも類似する厚い線維性組織が認められる。新生児皮膚硬化症に類似する所見。

遺伝子検査

Lamin A 遺伝子 エクソン 11 c/1824c>t, heterozygous

その後の経過：

身体発育については、著明な成長障害を認めている（図2）。発達に関しては、運動面は、shuffling babyであったことから、寝返り8ヵ月、独坐9ヵ月、独歩17ヵ月と遅れが見られたが、知的な面の発達は良好で、有意語13ヵ月、2語文22ヵ月で、5歳現在年齢相当の発達が見られている。歯牙の萌出遅延、脱毛、皮膚硬化、表面静脈の拡張、脱毛も認める。

（倫理面への配慮）

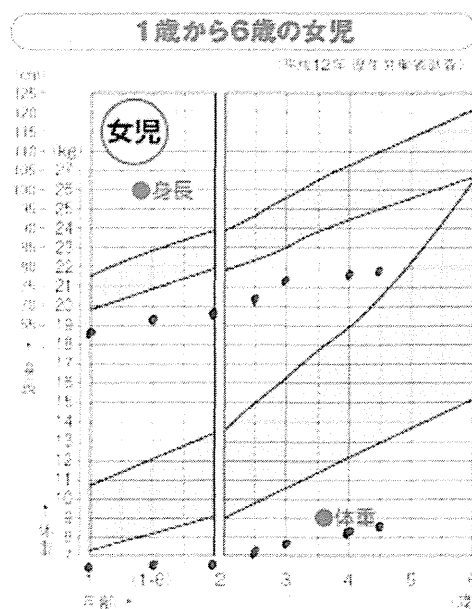
症例の発表に関しては、保護者の承諾を得た。

### C. 考察

HGPSでは、すべての症例で2年以内に皮膚や頭髮の異常が明らかになると報告されており、皮膚硬化、表面静脈の拡張、禿頭

などの特徴的所見は、平均1歳以内に明らかになる<sup>1)</sup>。したがって、これらの特徴的皮膚所見はしばしば初発症状として診断の契機になる。

（図2）



我々の症例でも、生後1ヵ月頃から下肢の皮膚硬化に気づかれており、皮膚科にて皮膚生検を受けている。病理診断は、新生児皮膚硬化症であったが、病歴や全身状態（敗血症などの症状なし）から否定され、①乳児期早期の発症②胸部から腹部にかけて腹巻状の皮膚硬化があるが、乳頭周囲、外陰、手掌、足蹠は免れる③臀部から大腿にかけての皮膚は凹凸があり、正常皮膚と混在している④全身状態は侵されないなどの特徴からHGPSを疑われ確定診断に至った。これらの特徴的な皮膚所見について周知を図ることは、早期診断を進める上で重要と思われる。

### D. 結論

皮膚硬化、表面静脈の拡張、禿頭などの

特徴的所見はHGPSの早期の所見として重要である。

(参考文献)

1. Rork JF, Huang JT, Gordon LB, et al. Initial cutaneous manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Dermatol.* 31;196-202,2014

F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究

分担研究：ウエルナー症候群におけるサルコペニアの有病率

研究分担者 葛谷雅文 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学 教授

研究要旨

ウエルナー症候群3名の身体計測をバイオインピーダンス法（InBody S10）を使用して計測し、四肢骨格筋指数（骨格筋量(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>）を用いて評価した。3名とも日本人のサルコペニア診断のカットオフ値を下回っており、明らかに骨格筋量は低下しサルコペニア状態であった。

A. 研究目的

ウエルナー症候群はヒトの老化現象の多くを比較的若い年代に表出する遺伝性早老症である。2012年にウエルナー症候群に関する我が国の新しい診断基準が作成された<sup>1)</sup>。その中で体格に関して「低身長及び低体重」が「II. その他の兆候と所見」に組み入れられているが、ウエルナー症候群患者の身体組成に関しては今までも限られた報告しか存在しない。

ヒトは加齢と共に骨格筋量は減少し、極端に減量するとサルコペニアの診断がされ、転倒やフレイル、ならびに身体機能低下のリスクとなることが知られる。高齢者で観察される骨格筋量の減少は脂肪に置き換わり、体脂肪率の増加につながる。

今回、ウエルナー症候群の身体組成をバイオインピーダンス法を用いて検討し、骨格筋ならびに体脂肪量（率）の評価を実施した。

B. 研究方法

(1) 対象者

当科に通院中のウエルナー症候患者3名を対象とした。3名の背景は表1に記載した。この中で患者Cは足底潰瘍などが原因で自立歩行困難であるが、他の二人は自立歩行可能で、通院可能である。

(2) 身体計測（バイオインピーダンス法）

InBody S10（バイオスペース社）を使用して一人の測定者が計測を実施した。

(3) サルコペニアの評価

一般にサルコペニアの骨格筋量低下は40歳までの若年者の四肢骨格筋指数（四肢骨格筋量(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>）平均量の2標準偏差を下回る値をカットオフ値とする<sup>2)</sup>。また骨格筋量減少に加え、筋力または歩行速度などの身体機能低下を併せ持つ場合をサルコペニアと診断する場合が多い<sup>2)</sup>。今回は自立歩行不能者が存在したこともあり、純粋に骨格筋量の評価だけを実施した。

(4) 血液検査

通常の定期採血のデータを使用した。

（倫理面への配慮）

十分検査の目的、また匿名でデータの使



用がされることにつき主治医より説明し、インフォームドコンセントを取得したうえで検査を実施した。

## C. 研究結果

### (1) 体組成

表1に基本的な身体情報、表2にInBody S10で得られた検査値を提示した。

表1

症例	性	年齢(歳)	身長(m)	体重(kg)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	歩行
A	女性	49	1.53	40.5	17.3	自立
B	男性	52	1.57	51.0	20.7	自立
C	男性	70	1.52	44.0	19.0	半介助

今まで日本人を対象にInBodyを使用したバイオインピーダンス法で骨格筋指数のカットオフ値を提示している報告はわれわれの知る限り一つしかなく、その値は男性で6.75、女性で5.07kg/m<sup>2</sup>である<sup>3)</sup>。

表2

症例	除脂肪体重(kg)	筋肉量(kg)	体脂肪量(kg)	体脂肪率(%)	骨格筋量(kg)	骨格筋指数(kg/m <sup>2</sup> )
A	26.3	24.7	14.2	35.0	12.9	5.51
B	25.4	23.9	25.6	50.1	12.8	5.19
C	25.6	24.0	18.4	41.9	12.8	5.54

この基準からみると、今回の3名のウェルナー症候群の骨格筋指数の値はカットオフ値を大きく下回っており、明らかに著しい骨格筋量の減少(サルコペニア)が認め

表3

症例	総蛋白(g/dl)	アルブミン(g/dl)	総コレステロール(mg/dl)	AST(U/L)(13-33)*	ALT(U/L)(6-30)*	HbA1c(%)
A	7.9	4.5	202	35	48	6.3
B	7.8	4.9	208	36	42	6.6
C	7.9	4.1	152	42	38	7.6

\*基準値

られた。

一方で、体脂肪率は高く、筋肉が脂肪に秋変わっていることが確認された。

### (2) 採血データ

3名とも糖尿病が存在し、症例Aはピオグリタゾン、Bはメトフォルミン、Cはグリメピリドを服用している。Bのみスタチンが処方されている。3名ともUSにて脂肪肝が存在することが確認されている。

## D. 考察

以上の結果より、ウェルナー症候群患者では骨格筋量の減少(サルコペニア)が存在していることが明らかとなった。今回検査した3名のなかで、一名以外は日常生活に障害が無く、通常歩行が可能であり、廃用による二次性サルコペニアではないと想像される。

特に、症例C以外は年齢が50歳前後と高齢期に入っていない段階でサルコペニアが存在することは特質すべき特徴と言える。今までウェルナー症候群患者での体脂肪量、とくに内臓脂肪の蓄積に関しての報告は複数存在するが、骨格筋量に対する報告は我々が知る限りない。

このサルコペニアの存在はウェルナー症候群の診断としても重要なものかどうかは今後症例数を増やして検討すべき事項である。

また、ウェルナー症候群におけるサルコペニアの要因は明らかではないが、インスリン抵抗性、ホルモン、炎症、老化そのものなど多くの関連要因が想定されるが、今後の基礎研究に期待したい。

## E. 結論

ウェルナー症候群 3 症例をバイオインピーダンスを用いて骨格筋量、骨格筋指数を検討したところ、明らかに骨格筋量、指数の低下を認めサルコペニア状態であった。今後その要因などの基礎研究が必要である。

## 文献

- 1) <http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cel/biol/werner/pdf/guideline.pdf>
- 2) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
- 3) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, et al. Prevalence of sarcopenia in

community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:911-5.

- 4) Mori S, Murano S, Yokote K, et al. Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:292-5.

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

中国地区ウェルナー症候群患者の遺伝子解析に関する研究

研究分担者 嶋本 顕

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細胞分子生物学研究室 准教授

研究要旨

研究要旨 ウェルナー症候群 (WS) は DNA 修復ヘリカーゼ遺伝子の突然変異による劣性遺伝病で、加齢疾患を 20 代から加速的に発症し、50 歳前後で死亡する早老症である。現在のところ対処療法が行われているだけで根本的な治療法はなく、とくに患者の QOL の低下の原因となる皮膚潰瘍の重症化による下肢の切断に対する治療法の開発は急務である。人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) は体細胞を初期化することによって得られる胚性幹細胞 (ES 細胞) 様の細胞で、根本的な治療方法がない現在では、iPS 技術の出現は自家細胞移植の道を開き、WS 患者に福音をもたらすことが期待されている。

A. 研究目的

ウェルナー症候群患者から提供された細胞を用いて、iPS 細胞を樹立し治療方法の開発に応用するためには、その患者がウェルナー症候群原因遺伝子 WRN に変異を有していることを明らかにし、確定診断を下す必要がある。本研究は、中国地区ウェルナー症候群患者から提供された血液細胞を用いて、将来的に iPS 細胞を樹立し治療方法の開発に応用するため、その患者の WRN 遺伝子に突然変異があるかどうかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

(1) 患者病歴について

広島在住 50 代女性患者の症例情報について。20 歳の時に白髪 30 代前半には薄毛でカツラをつけ始めた。40 歳で白内障を発症し両目の手術を受けた。39 歳の時に糖尿

病を発症し、49 歳で右肘の潰瘍を発症した。

(2) 末梢血白血球からのゲノム DNA の抽出

末梢血 5 mL を遠心して分離し、バッフィーコートを回収して PBS にて洗浄した。得られた末梢血白血球を、SDS を含むバッファーに溶解し、フェノール・クロロホルムにてゲノム DNA の抽出・精製を行った。

(3) PCR による WRN 遺伝子エクソンの増幅

WRN 遺伝子の 35 個のエクソンを、35 セットプライマーを用いて PCR により増幅した。増幅されたエクソンをアガロースゲル電気泳動にて分離・精製した。

(4) 塩基配列解析による WRN 遺伝子変異の同定

精製したエクソンを鋳型として、PCR プライマーを用いてサーマルサイクリング反応を行い、DNA シーケンサーにて塩基配列

を決定した。得られた塩基配列情報を健常者 WRN 遺伝子の配列と比較することにより、患者に特異的な WRN 遺伝子の突然変異を同定した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム遺伝子解析研究に該当するため、広島大学のヒトゲノム遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けており、患者の個人情報漏洩が無いように厳重に管理されている。また研究担当者が取り扱う患者サンプルには匿名化番号のみが付けられ、患者の氏名や個人情報を取り扱うことがないよう配慮した。

#### C. 研究結果

得られた WRN 遺伝子の各エクソンの塩基配列を健常者由来の塩基配列と比較したところ、第 9 エクソンに c.1105C>T 変異 (Mut. 6) を、また、第 26 エクソンの下流に隣接するイントロンに c.3139-1G>C 変異 (Mut. 4) を同定した。

#### D. 考察

Mut. 4 と Mut. 6 は日本人のウェルナー症候群患者に見られる WRN 遺伝子変異のおよそ 80% を占めることが知られている。広島在住のこの患者もこれら両遺伝子変異を複合ヘテロ接合体変異として遺伝的に獲得し、ウェルナー症候群を発症したものと考えられる。

#### E. 結論

広島在住のウェルナー症候群の WRN 遺伝子に Mut. 4 と Mut. 6 の複合ヘテロ接合体変異を同定したことにより、ウェルナー症候

群の確定診断を下すことができた。また本研究の結果から、この患者の細胞を将来的な治療方法の開発に応用するため、iPS 細胞の樹立に用いることができると結論づけた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shimamoto A, Yokote K, & Tahara H (2015) Werner Syndrome-specific induced pluripotent stem cells: recovery of telomere function by reprogramming. *Frontiers in Genetics* In press.

2). Shimamoto A, Kagawa H, Zensho K, Sera Y, Kazuki Y, Osaki M, Oshimura M, Ishigaki Y, Hamasaki K, Kodama Y, Yuasa S, Fukuda K, Hirashima K, Seimiya H, Koyama H, Shimizu T, Takemoto M, Yokote K, Goto M, & Tahara H (2014) Reprogramming Suppresses Premature Senescence Phenotypes of Werner Syndrome Cells and Maintains Chromosomal Stability over Long-Term Culture. *PLoS One* 9(11):e112900.

##### 2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし