

201510084A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

早老症の実態把握と予後改善を目指す
集学的研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

平成 28 年 3 月

研究代表者 横手 幸太郎

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

早老症の実態把握と予後改善を目指す 集学的研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

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

目 次

I. 総括研究報告書	1
「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」の進捗状況 横手幸太郎(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学)	
II. 分担研究報告書	
1. 早老症の診断基準策定に向けた臨床研究	9
井原健二(大分大学医学部 小児科学)	
2. 早老症のバイオマーカー検索に関する研究	18
松尾宗明(佐賀大学医学部 小児科)	
3. Hutchinson-Gilford 症候群の診断基準策定について—重要な合併症の検討	20
小崎里華(国立成育医療研究センター 遺伝診療科)	
4. Ehlers-Danlos 症候群との皮膚症状の比較検討について	23
簗持淳(獨協医科大学 皮膚科学)	
5. ウェルナー症候群におけるサルコペニアに関する研究	26
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・老年医学)	
6. 糖尿病患者におけるロコモティブシンドロームの実態	31
田中康仁、谷口晃(奈良県立医科大学 整形外科)	
7. ウェルナー症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴に関する研究	34
森聖二郎(東京都健康長寿医療センター 臨床研究推進センター)	
8. Werner 症候群の脂質代謝異常および脂肪肝について	39
塚本和久(福島県立医科大学会津医療センター 糖尿病・代謝・腎臓内科学講座)	
9. 早老症の皮膚潰瘍治療薬臨床試験に向けた調査に関する研究	44
中神啓徳(大阪大学大学院医学系研究科 健康発達医学寄附講座)	
10. Werner 症候群における下肢皮膚潰瘍に関する症例集積研究	49
窪田吉孝(千葉大学 形成外科)	
11. ウェルナー症候群の遺伝子検査に関する報告	55
竹本稔(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学) 花岡英紀(千葉大学医学部附属病院 臨床試験部)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
IV. 研究成果の刊行物・別刷	65

平成27年度「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」研究班

区分	氏名	所属等	職名
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
研究分担者	井原健二	大分大学医学部医学科 小児科学講座	教授
	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
	窪田吉孝	千葉大学医学部附属病院 形成外科学	講師
	小崎里華	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部遺伝診療科	医長
	竹本稔	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学	准教授
	田中康仁	奈良県立医科大学 整形外科	教授
	塚本和久	福島県立医科大学 会津医療センター 糖尿病・代謝・腎臓内科学講座	教授
	中神啓徳	大阪大学大学院医学系研究科・健康発達医学	寄附講座教授
	簗持淳	獨協医科大学・皮膚科学	教授
	花岡英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部	教授
	松尾宗明	佐賀大学医学部 小児科	教授
	森聖二郎	東京都健康長寿医療センター 臨床研究推進センター	部長
	※五十音順		
研究協力者			
事務局	竹本稔	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 TEL 043-226-2092 FAX 043-226-2095 e-mail minoru.takemoto@faculty.chiba-u.jp	准教授
経理事務担当者	岡田 俊英	千葉大学亥鼻地区事務部管理課 TEL 043-226-2496 FAX 043-226-2489 e-mail inohana-kanri@office.chiba-u.jp	係長

(注) 研究が採択された場合については、当該資料についてはホームページ等で公開する予定です。

事務局部分の所属等欄については、住所、電話、FAXについても記載すること。

経理事務担当者については、電話、FAX、E-MAILについても記載すること。

事務局と経理事務担当者の所属等欄が同一の場合は、同上と記載すること。

字体はMS明朝で統一すること。

研究班名は「研究課題名+班」とすること。

表題は14ポイント、表題以外は11ポイントで統一すること。

ホームページ掲載時では「事務局」及「経理事務担当者」は、非公開といたします。

I. 総括研究報告書

「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」の進捗状況

研究代表者 横手 幸太郎

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座 教授

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、治療法はもとより患者の実態も不明である。平成 21～25 年度の難治性疾患克服研究事業により、25 年ぶりの WS 診断基準改訂と治療の標準化を行い、世界初の WS 診療ガイドラインを作成し報告した。平成 26 年度の政策研究事業では WS 重症度分類が作成され、平成 27 年 7 月には WS は指定難病に登録された。本研究は早老症の研究をさらに発展させ、エビデンスに基づく早老症の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂と普及を行い、早老症の医療水準の向上を目的として遂行している。

A. 研究目的

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。その代表例として Werner 症候群（以下 WS と略）と Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（以下 HGPS と略）が知られる。WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する早老症であり、国内推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割を日本人が占める。平成 21～25 年度の難治性疾患克服研究事業により 25 年ぶりの診断基準改訂^{1) 2)}と治療の標準化や世界初の WS 診療ガイドラインが作成され³⁾、平成 26 年度の政策研究事業により WS 重症度分類が作成された^{4) 5)}。一方、HGPS は 1～2 歳時に早老徴候が出現し、10 歳代では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ない。平成 25 年度に我々が施行した全国調査により、我が国で 6 名の患者が新規に同定された。これらを真の患者予後改善につなげるためには、研究の継続と新たな発展が必要不可欠である。この

ような背景の下、エビデンスに基づく早老症の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂と普及を行い、早老症の医療水準の向上を目的として研究を遂行している。

B. 研究方法

文献レビューならびに患者調査に基づき① Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に基づく WS の診療ガイドライン改訂、② WS の重症度分類の検証、③ HGPS の診断基準作成、④ HGPS の診療ガイドライン作成を行う。本研究は難治性疾患実用化研究において計画されている「早老症レジストリー」と、すでに開始している医師主導治験と情報を共有し遂行している。

C. 研究結果

①Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に基づく WS の診療ガイドライン改訂

平成 27 年 8 月 13 日に第 1 回班会議が開催され、ガイドラインに沿って、「ガイドライン統括委員」「ガイドライン作成グループ」「システムティックレビューチーム」に分かれて平成 25 年に作成された診療ガイドラインの改訂を開始した。班会議では、現在の診療ガイドラインにおけるクリニカルクエストとして、WS の「難治性下肢潰瘍、感染症の治療法」、「糖尿病、脂質異常症、脂肪肝の治療法アップデート」、「WS に合併するサルコペニアの病態把握」、「WS に合併する骨粗しょう症の特徴と治療」を挙げて、それぞれシステムティックレビューを行った（分担研究報告 参照）。今後は、エビデンスの評価、統合を行い、来年度中には診療ガイドライン草案作成と外部評価を依頼し、最終年度には診療ガイドライン改訂版の公開を目指している（図 1）。

②WS の重症度分類の検証

「早老症レジストリー」と、すでに開始している医師主導治験と情報を共有し、平成 26 年に作成した WS 重症度の検証を今後行う予定とした。

③HGPS の診断基準作成、④HGPS の診療ガイドライン作成

平成 27 年 8 月 13 日に第 1 回班会議において HGPS 診断基準の草案が報告され、審議の後、HGPS の三次調査ののち、診断基準が作成された（分担研究報告 参照）。今後は WS 同様に Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に基づく診療ガイドライン作成を行う予定である。

D. 考察

早老症は全身性に老化徴候が早発・進展する疾

患の総称である。代表例として知られる WS と HGPS はいずれも希少であり、治療法はもとより患者の実態も不明である。

WS に関しては平成 24 年「ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン」を発表し、平成 26 年には WS 重症度を作成し、平成 27 年 7 月には指定難病に登録された。しかしながら、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や悪性腫瘍、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苦しんでいる。今後、真に患者の予後改善へ結びつけるためも、このガイドラインの検証と改訂を続ける必要がある。

一方の HGPS は、乳児期に発症し、ほとんどの症例が 10 歳代で心筋梗塞により死亡する難病である。「アシュリー」という女兒が日本の TV 番組でも取り上げられ、本疾患が認知されるようになった。800 万人に一人と極めて希な疾患だが、平成 25 年度の調査により、全国で 6 名の患児が見い出された。現在行っている HGPS の診断基準と診療指針の確立は、その予後改善の第一歩として不可欠である。

さらに難治性疾患実用化研究において計画されている「早老症レジストリー」は世界的にも例がなく、本研究との情報共有により、本疾患の病態解明・治療法開発に貢献するのみならず、ヒトの「老化」や「加齢とともに増える疾患（動脈硬化、がん、糖尿病など）」の科学的理解にも有益な情報をもたらすと確信する。

参考文献

1. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, Yokote Y. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. : Japanese Werner Syndrome Working Committee. Geriatr Gerontol Int. 13:475-81, 2013
2. 竹本 稔、横手 幸太郎 ウェルナー症候群の診

断・診療ガイドライン 2012年版、III. ウェルナー症候群の診断 1. ウェルナー症候群 診断基準2012、23-28、2012

3. <http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html>

4. 木下 大輔、竹本 稔、横手 幸太郎 ウェルナー症候群 難治性内分泌代謝疾患Update 120-122、2015

5. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4218>

E. 結論

本研究は早老症の病態解明・治療法開発に貢献することが期待される。

F. 研究発表

なし。

1. 論文発表

1. Ide I, Yamamoto M, Takemoto M, Fujimoto M, Ide K, Kobayashi K, Yokote K Liraglutide improved glycemic control, abdominal fat accumulation, and vascular functions in a case of Werner syndrome with diabetes J Am Geriatr Soc 2015 in press
2. Takemoto M, Yamaga M, Furuichi Y, Yokote K. Astaxanthin Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. J Am Geriatr Soc. 2015;63:1271-3.
3. Shimamoto A, Yokote K, Tahara H. Werner Syndrome-specific induced pluripotent stem cells: recovery of telomere function by reprogramming. Front Genet. 2015;29;6:10.
4. Hayashi A, Takemoto M, Shoji M, Hattori A, Sugita K, Yokote K. Pioglitazone improves fat tissue distribution and hyperglycemia in a case of Cockayne syndrome with diabetes Diabetes Care 38:e76, 2015.
5. 竹本 稔、大西俊一郎、横手 幸太郎 Werner syndrome (ウェルナー症候群) 日本臨床 増刊、246-250、2015
6. 竹本 稔、横手 幸太郎 早老症をモデルとした老化メカニズムの解明 ウェルナー症候群研究の進歩 Medical Science Digest、20-23、ニューサイエンス社、2015
7. 林 愛子、竹本 稔、横手 幸太郎 Werner 症候群 糖尿病: 58、526-528、2015
8. 木下 大輔、竹本 稔、横手 幸太郎 ウェルナー症候群 難治性内分泌代謝疾患 Update

120-122, 2015

2. 学会発表

The 10th International Association of Gerontology and Geriatrics-Asia/Oceania

(IAGG 2015) タイ、チェンマイ、平成 27 年 10 月 19 日

Submitted symposium04: Recent progress in studies on progeroid syndrome

1. Takemoto M, Ihara K, Matsuo M, Kosaki R, Mori S, Kuzuya M, Tanaka Y, Yokote K, Revised diagnostic criteria for Japanese Werner syndrome and new diagnostic criteria for Japanese Hutchinsonian-Gilford progeria syndrome
2. Kuzuya M Saropenia in patients with Werner syndrome
3. Mori S, Zhou H, Tanaka M, Sawabe M, Arai T, Muramatsu H, Sanada K, Ito H A missense single nucleotide polymorphism, V1141 of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population
4. Yokote K Establishment of induced pluripotent stem cells derived from progeroid syndrome
5. Baba Y et al. A case of Werner syndrome complicated with isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency IAGG 2015 平成 27 年 10 月 20 日
6. Yamamoto M et al. A case of Werner syndrome with diabetes mellitus in which liraglutide was effective for improvement of glycemic control IAGG 2015 平成 27 年 10 月 20 日
7. Yokote K Werner syndrome in Japan: from the medical, molecular and social aspects University of Washington 2015 年 9 月 28 日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

ウェルナー症候群患者・家族の会 関東地区集会 2015年7月25日 千葉県 (千葉大学病院)

ウェルナー症候群の診療ガイドライン改訂 流れ図

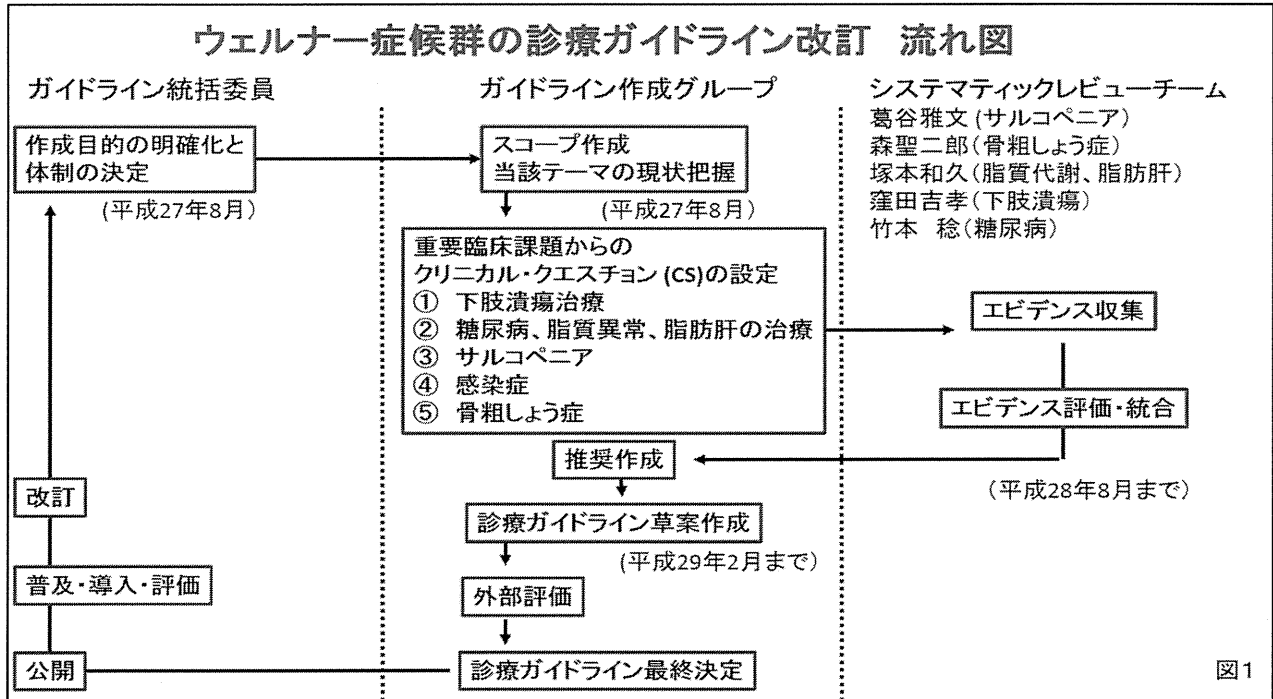


図1

Ⅱ. 分担研究報告書

早老症の診断基準策定に向けた臨床研究

研究分担者 井原 健二 大分大学医学部 小児科学 教授

研究要旨

Hutchinson-Gilford 早老症症候群(HGPS)は遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈し平均寿命は 13 歳と報告されている。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い。平成 24～26 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)) 「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)による全国一次、二次アンケート調査結果に加えて国内の学会報告の抄録を調査し国内の診断確定例数を明確にした。平成 27 年度には HGPS 患者の臨床症状の出現時期等を中心とした三次調査を行い計 8 例に関する臨床所見を集計することができた。今回の我が国の HGPS 疫学調査結果と欧米からの論文報告を参照し、我が国の HGPS 診断基準（改訂案）策定を行った。

A. 研究目的

Hutchinson-Gilford 早老症症候群(HGPS)は遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害を合併し平均寿命は 13 歳と報告されている。原因は LMNA 遺伝子異常による。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と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い。

超稀少疾患である HGPS について、我が国の患者の実態を把握するため、平成 24,25 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)) 「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：千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学教授 横手幸太郎)により全国の 200 床以上の病院（1173 施設）の小児科を対象に疫学調査が行われた。(参考資料①)一次スクリーニング調査と二次詳細調査の結果、診断症例は男性 3 名女性 2 名（不明 1 名）疑い症例は男性 3 名女性 5 名（不明 1 名）の計 15 名であった。15 名中 5 名（男性 2 名女性 3 名）の臨床所見を得た。また死亡 3 名、1 名存命中、1 名不明であった。

平成 26 年度は、一次、二次調査で報告された患者情報を整理し他疾患の可能性のある症例を除外するとともに二次調査未回答と HGPS 診断未確定例（疑い例）について追加調査を行った結果、計 10 例の国内症例を確認した。うち 1 例は調査に同意が得られなかったため、最終的に男性 4 例

女性5例の計9例のHGPS診断確定例を確認した。臨床情報を整理しHGPS診断基準案を作成した。

今回、平成26年度に作成した診断基準案の妥当性を評価するため、二次調査を行った9例のHGPS症例に対して三次調査を実施し詳細な臨床データを得た。その結果をもとにHGPS診断基準(改訂案)策定した。

B. 研究方法

(1) HGPS患者の臨床データ集計

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)結果を再度分析し確定した国内計9例に対し、臨床データ収集を目的とした三次調査を実施した。

(2) HGPS診断基準(案)の改正

三次調査で得られたHGPS患者の臨床的特徴についてまとめたデータを元に前年度作成した診断基準案が妥当であるか検討を行った。①主徴候②遺伝子検査に大別した。①前回同様、主徴候は、HGPSに特徴的な成長障害(A:重度の成長障害)と、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)としたが、具体的な所見、基準値について見直しを行った。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])が確認されれば診断確定としている。

(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。本研究は大分大学医学部臨床研究倫理委員会で審議され、2015年10月16日付け承認(承認

番号:919)を受けた後に調査を施行した。

C. 研究結果

(1) HGPS患者の臨床的特徴について

全9例について詳細な聞き取り調査を行い男性4名と女性4名の計8例の詳細な臨床所見を集計した(参考資料②)。

HGPSに特徴的な成長障害の詳細解析については、出生時以降の成長曲線を含めた詳細なデータが入手できた3例を中心に検討し、一部の身体計測値が得られた5例のデータも参照した。その結果、すべての症例で最終身長は-3.0SD以下となっており、特に詳細なデータの得られた3症例全例で3歳までに身長が-3.0SDを下回る成長障害を認めた。

身体的な特徴に関しては、小顎症、老化顔貌、突出した眼、頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、四肢関節拘縮と可動域制限についてはすべての症例で、強皮症様変化や禿頭についてもほぼすべての症例で認められた。

一方、合併症に関する検討では、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27歳女性の甲状腺癌1例のみであった。また脂質異常症は4例、高血圧は3例に観察された。糖尿病症例は2例のみであった。

(2) HGPS診断基準(改訂案)

主徴候と遺伝子検査による診断基準(改訂案)を策定した(参考資料④)。

以下の①または②に当てはまる

①遺伝学的検査: LMNA 遺伝子: G608G (コドン608[GGC]>[GGT])陽性

②臨床診断: 以下A-Dのすべての徴候を認める

A: 重度の成長障害

(生後6か月以降の身長と体重が-3SD以下)

B: 白髪または脱毛、小顎症、老化顔貌、突出した眼、の4症候中3症候以上

C: 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化、3症候中2症候以上

D: 四肢関節拘縮と可動域制限

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、これまでの調査で確認された国内9症例に対し、詳細な臨床データを得るための三次調査を行い計8例について回答が得られた。

8名の内訳は男性4名女性4名であり調査時点で4名は存命中であった。身体的な特徴としては、小顎症、老化顔貌、突出した眼、頭皮静脈の怒張、

皮下脂肪の減少、四肢関節拘縮と可動域制限についてはすべての症例で、強皮症様変化や禿頭についてもほぼすべての症例で認め、診断時の有用な所見と考えられた。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27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。

LMNA 遺伝子の変異: G608G は HGSP に特徴的な遺伝子変異であり、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とされている。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。

今回の我が国の HGPS 患者三次調査の結果は、欧州の HGSP 患者に関する論文や総説で記されている特徴的な臨床表現型とほぼ合致した。今後、新規症例については LAMN 遺伝子検査を含めた検討を行い、より感度特異度の高い診断基準策定を目指した検証を継続する必要がある。

E. 結論

平成 27 年度はこれまでの調査で確認された国内症例の詳細な臨床データを得るため三次調査を行った。計 8 例の HGPS 症例に関する臨床所見を集計し解析し、診断基準案の改訂を行った。引き続き診断基準の実用化に向けた取り組みを継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohkubo K, Sakai Y, Inoue H, Akamine S, Ishizaki Y, Matsushita Y, Sanefuji M, Torisu H, Ihara K, Sardiello M, Hara T: Moyamoya disease susceptibility gene RNF213 links inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells. *Sci Rep* 5:13191, 2015
- 2) Hirano M, Satake W, Ihara K, Tsug I, Kondo S, Saida K, Betsui H, Okubo K, Sakamoto H, Ueno S, Ikuno Y, Ishihara R, Iwahashi H, Ohishi M, Mano T, Yamashita T, Suzuki Y, Nakamura Y, Kusunoki S, Toda T: The first nationwide survey and genetic analyses of Bardet-Biedl syndrome in Japan. *PLOS ONE* 10(9):e0136317, 2015
- 3) Yamaza T, Alatas FS, Yuniartha R, Yamaza H, Fujiyoshi JK, Yanagi Y, Yoshimaru K, Hayashida M, Matsuura T, Aijima R, Ihara K, Ohga S, Shi S, Nonaka K, Taguchi T: In vivo hepatogenic capacity and therapeutic potential of stem cells

from human exfoliated deciduous teeth in liver fibrosis in mice. *Stem Cell Res Ther* 6(1):171, 2015.

2. 学会発表

- 1) 井原健二：新生児医療と遺伝カウンセリング 第 51 回日本周産期・新生児医学会 2015.7.12、福岡。
- 2) 井原健二：新しい新生児医療とこれからの臨床遺伝学第 38 回日本母体胎児医学会 H27.10.29-30、別府
- 3) 佐藤奈々江、井原健二、加藤英子、小崎里華、星加忠孝、高橋保彦、林克洋、松尾宗明、丸尾良浩、望月弘、竹本稔、横手幸太郎：Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の病態解明に向けた全国調査。第 38 回小児遺伝学会。横浜。7 月 25-27 日。2015
- 4) 糸永知代、佐藤奈々江、井原健二、加藤藤英子、小崎里華、星加忠孝、高橋保彦、林克洋、松尾宗明、丸尾良浩、望月弘、竹本稔、横手幸太郎：全国調査でみる Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の糖・脂質代謝異常。第 49 回日本小児内分泌学会。東京。10 月 8-10 日。2015

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

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「くちばし状」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。

Hutchinson Gilford Progeria 症候群 三次調査用紙

施設/診療科名/担当の先生：

- 症例者の性別 男性 ・ 女性
 症例者の年齢 ()歳 最終診察()年 ()月
 亡くなっている場合は死亡時の年齢 ()歳
 診断時の年齢 ()歳()か月

■成長障害の有無

出生時 在胎週数() 身長()cm 体重()g
 生後 1 か月時の身長()cm 体重()g
 (可能ならば)生後 2 か月時の身長()cm 体重()g
 生後 4 か月時の身長()cm 体重()g
 現在(最終診察時)の身長()cm 体重()kg

成長曲線 有 ・ 無

⇒有の場合はお手数ですが成長曲線のコピーを送付願います

■皮膚の変化

色素沈着	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
強皮症様変化	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
禿頭	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
頭皮静脈の怒張	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
皮下脂肪の減少	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
皮膚のたるみ	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明

■骨、骨格の変化

四肢関節拘縮・可動域制限	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
指遠位部の腫脹・下垂	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
指骨融解像	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
外反股	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明

■顔、頭部の変化

老化容貌	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
突出した眼	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
小顎	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
口唇周囲の蒼白	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
大泉門閉鎖遅延	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明

■合併症

2次性徴の有無	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
月経の有無(女性の場合)	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
糖代謝異常			
境界型	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
糖尿病	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
使用薬剤	有 () ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脂質異常症			
LDL コレステロール \geq 140mg/dl	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
HDL コレステロール $<$ 40mg/dl	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
中性脂肪 \geq 150mg/dl	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
使用薬剤	有 () ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脂肪肝	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
高血圧	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
使用薬剤	有 () ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脳出血	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脳梗塞	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
狭心症または心筋梗塞	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
閉塞性動脈硬化症	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
弁膜症	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
	有の場合 部位、程度()		
腫瘍性病変	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
	有の場合 部位、種類()		
骨粗鬆症	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
	有の場合 骨密度値()g/cm ² YAM 値の()%	・ 不明	

■(死亡の場合) 死亡時年齢 () 歳

死因 ()

■遺伝子変異

確定済 ・ 変異なし ・ 未検査

確定済の場合は、遺伝子変異の部位 (G608G / その他())

■その他追加情報がありましたら、下記に記載をお願いします

ご協力ありがとうございました

	佐賀 症例1	九大 症例2	愛知 症例3	鳥取 症例4	九州病院 症例5	大分 症例6	滋賀 症例7	埼玉 症例8	金沢 症例9
性別	女性	男性	女性	女性	男性	男性	女性	男性	女性
年齢	5歳	10歳	15歳	17歳		15歳		9歳	27歳
死亡時年齢		10歳			4歳	15歳		9歳	
診断時年齢	0歳5か月	0歳8か月	1歳0か月	6歳5か月	2歳6か月	2歳7か月		出生時	5歳
色素沈着	無	不明	不明	無	有	有	調査中	有	
強皮症様変化	有	有	有	有	有	有	調査中	有	有
禿頭	有	有	有	有	有	有	調査中	有	有
頭皮静脈の怒張	有	有	有	有	有	有	調査中	有	
皮下脂肪の減少	有	有	有	有	有	有	調査中	有	有
皮膚のたるみ	有	不明	有	有	有	有	調査中	有	
四肢関節拘縮・可動域制限	有	有	有	有	有	有	調査中	有	有
指遠位部の腫脹・下垂	無	不明	不明	不明	有	不明	調査中	不明	有
指骨融解像	不明	不明	不明	不明	有	不明	調査中	不明	無
外反股	不明	不明	不明	不明	有	有	調査中	無	有
老化顔貌	有	有	有	有	有	有	調査中	有	有
突出した眼	有	有	有	有	有	有	調査中	有	有
小顎	有	有	有	有	有	有	調査中	有	有
口唇周囲の蒼白	有	不明	不明	不明	有	有	調査中	不明	
大泉門閉鎖遅延	不明	有	不明	不明	有	不明	調査中	有	
2次性徴	無	不明	無	無	無	不明	調査中	無	
月経	無		無	無	無		調査中		有
糖代謝異常							調査中		
境界型	無	不明	無	不明	無		調査中	不明	不明
糖尿病	無	不明	無	無	無	有	調査中	無	不明
使用薬剤			無	無		メルビン	調査中		有
脂質異常症							調査中		ベイスン
高LDL	無	無	無	有	無	有	調査中	無	不明
低HDL	不明	無	有	有	無	有	調査中	無	有
高中性脂肪	無	無	有	有	無	有	調査中	有	有
使用薬剤	プラバスタチン	無	無	無		ユベラ・ ニコチネート	調査中	ベザフィ ラート	無
脂肪肝	無	不明	無	不明	有	有	調査中	不明	不明
高血圧	無	不明	無	不明	有	有	調査中	無	有
使用薬剤				無	セパミット ペルジピン	レニベース	調査中		ディオバン
脳出血	無	有	無	不明	有	有	調査中	無	無
脳梗塞	無	有	有	不明	有	有	調査中	無	無
狭心症/心筋梗塞	無	無	有	不明	無	無	調査中	無	無
閉塞性動脈硬化症	無	無・不明	無	不明	有	有	調査中	不明	無
弁膜症	無	無	有	不明	無	有	調査中	不明	無
腫瘍性病変	無	無	無	不明	無	無	調査中	無	有(脛骨肉腫・ 甲状腺癌)
骨粗鬆症	無	不明	不明	不明	有	不明	調査中	不明	不明
骨密度					不明		調査中		
遺伝子検査	G608G変異	G608G変異	G608G変異	未検査	未記載	G608G変異	調査中	未検査	未検査

参考資料④

HGPS 診断基準（平成 27 年度改訂案）

診断基準：以下の①または②に当てはまる

①遺伝学的検査：

LMNA 遺伝子：

G608G (コドン 608[GGC] > [GGT])陽性

②臨床診断：以下 A-D のすべての徴候を認める

A：重度の成長障害

(生後 6 か月以降の身長と体重が -3SD 以下)

B：白髪または脱毛、小顎症、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上

C：頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化、の 3 症候中 2 症候以上

D：四肢関節拘縮と可動域制限

③参考所見

a) 胎児期には成長障害を認めない

b) 精神発達遅滞を認めない

早老症のバイオマーカー検索に関する研究

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

ハッチンソン・ギルフォード症候群（HGPS）の5歳女児における血清中 FGF21（線維芽細胞増殖因子 21）、GDF15（マクロファージ抑制サイトカイン 1）濃度を測定した。FGF21 は、657.0pg/mL(<281)、GDF15 は 817.7 pg/mL(<707.4)といずれも高値であった。HGPS でみられる早期の老化と関連している可能性が高く、バイオマーカーとして利用できる可能性がある。

A. 研究目的

早老症（ハッチンソン・ギルフォード症候群：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、細胞傷害を来すことがあきらかにされており、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が、治療効果の客観的な指標に乏しく、評価判定が難しいのが現状である。

FGF21（線維芽細胞増殖因子 21）は、糖や脂質の代謝に重要な役割を持つことで最近注目されている物質で、肝臓や脂肪組織、筋肉組織などで産生され、加齢とともに血清中濃度が上昇することが知られている。一方、GDF15（マクロファージ抑制サイトカイン 1）は、TGF- β ファミリーに属し、悪性腫瘍や加齢により上昇すること

が知られている。

今回、私たちは、FGF21 と GDF15 が HGPS の診断や治療効果の指標になりうるかどうかを明らかにすべく、検討を行うこととした。

B. 研究方法

（1）FGF21 と GDF15 の濃度測定
遺伝子レベルで診断の確定している HGPS 患者（5歳女児）血清中の FGF21 と GDF15 の濃度を ELISA 法で測定し、同年齢の正常値と比較する。

（倫理面への配慮）

本研究は佐賀大学医学部臨床研究倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

（1）FGF21 と GDF15 のけ血清中濃度
FGF21 は、657.0pg/mL(<281)、GDF15 は 817.7 pg/mL(<707.4)といずれも高値であった。