

D. 考察

FGF21 は、ミトコンドリアストレス、飢餓や肥満などの代謝ストレス、運動、寒冷刺激などで分泌が刺激されるといわれており、加齢とともに上昇する。GDF15 も細胞への酸化ストレスや加齢などによって血清中濃度が上昇することが知られている。

今回は、1 症例のみでの検討であるが、FGF21, GDF15 いずれも同年齢の基準値に比較して高値を示した。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。

FGF21, GDF15 の年齢別の正常値はまだ明らかでないため、今後各年代別の正常値についてのデータを蓄積する必要がある。また、HSPG 患者における継時的な変化、治療介入前後での変化についても検討を行っていく予定である。

E. 結論

HGPS 患者 1 例で血清中 FGF21, GDF15 濃度を測定し、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Soga M, Ishitsuka Y, Hamasaki M, Yoneda K, Furuya H, Matsuo M, Ihn H, Fusaki N, Nakamura K, Nakagata N, Endo F, Irie T, Era T. HPGCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type

C during disease modeling with iPS cells. *Stem Cells*. 33:1075-1088, 2015

Tanaka Y, Yamada Y, Ishitsuka Y, Matsuo M, Shiraishi K, Wada K, Uchio Y, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Higashi T, Motoyama K, Arima A, Mochinaga S, Higaki K, Ohono K, Irie T. Efficacy of 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin in Niemann-Pick Disease Type C Model Mice and Its Pharmacokinetic Analysis in a Patient with the Disease *Biol.Pharm. Bull.* 38, 844-51, 2015

2. 学会発表

松尾宗明、石塚洋一、持永早希子、前田美由紀、榊原崇文、崎山快夫、和田幸樹、有馬英俊、入江徹美：ニーマンピック病C型の新規治療法。シンポジウム 10 代謝疾患の新規治療—神経症状をターゲットにした治療法。第 57 回日本小児神経学会総会。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

分担研究報告書

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

研究分担者 小崎 里華 所属機関 国立成育医療研究センター 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）はともに稀少であり、治療法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10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でいる。本年度、全国患者情報の収集基盤を整備することを通じて、HGPSの合併症である脳梗塞について、自然歴や治療について考察した。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 syndrome (HGPS) は1q21.2上のLMNAを原因遺伝子とする常染色体優性遺伝性疾患である。800万出生に1人の頻度で、稀少疾患である。生後1-2年から早老症を発症し、平均寿命は13.4歳で、アテローム性動脈硬化による心筋梗塞や脳梗塞・脳血管障害などが主たる死因とされる。LMNA 遺伝子は、DNAの複製や転写、シグナル伝達にも関与していることが知られている。HGPSの原因は、LMNAの変異により産生された異常ファルネシル化ラミンAであるプロジェリン蛋白による。

合併症として脳梗塞が知られており、文献上、その発症最小年齢は5才である。前駆症状として、痙攣が生じることもあるが、前駆症状なく脳梗

塞が生じる可能性もある。稀少疾患であるHGPS児における臨床的マネジメント等ガイドラインは存在せず、症例ごとに検討する必要がある。

我々は、3才で内頸動脈狭窄をともなう脳梗塞を起こした非典型Progeria児の経過を13歳まで追跡している。文献も含め、HGPSにおける脳梗塞について考察した。

B. 研究方法

【症例】

正期産で出生、子宮内発育遅延あり。家族歴無し、近親婚無し。生後8ヶ月頃より体重増加不良が目立ち、1才6ヶ月時に当センターを紹介され受診。大泉門開大、薄い頭髪、落ちくぼんだ眼、皮膚の乾燥傾向、皮下脂肪の減少があり、

臨床的にHGPSが疑われた。

初回発作（3才）突然、左前腕の間代性痙攣様の動きを認めた後、左手を動かさなくなった。左肘関節の屈曲・伸展は可能、左手関節及び手指の運動麻痺を認めた。発症4日目に来院。頭部CT：右前頭葉の分水界領域に低吸収域。末梢血、凝固系ともに正常。心臓超音波で心内に血栓を認めず。発症5日目のMRAで右中大脳動脈領域に広範な血流低下、頸動脈超音波で右内頸外頸動脈分岐部周辺部の狭小、動脈壁肥厚、右内頸動脈描出不良。左手の軽度運動障害に対してリハビリテーションを開始した。抗凝固療法を予防のため、アスピリン、アンギナールを内服も開始。

2回目発作（8才10ヶ月）左側の舌の感覚低下、左上肢、左指手の不全麻痺があり、一過性脳虚血と診断した。MRA：両側内頸動脈の狭小化、途絶有り。側副血管増生あり。

CT：新たな梗塞巣なし。頸動脈超音波で右内頸外頸動脈分岐部周辺部の狭小、右内頸動脈描出不良。高コレステロール血症（-）、高血糖（-）、肝機能・腎機能異常なし

3回目発作（9才2ヶ月）右側の舌しびれ、右上肢脱力、右手指ツツパリ感、右膝震え、左手指の感覚低下あり。一過性脳虚血と診断した。両側の後大脳動脈の狭窄進行。血栓予防のためにアスピリン内服、血管拡張のため、アルギニンの内服。その後、全身症状安定しており、外来で経過観察中である。明らかな後遺症・神経症状はなく、現在、13歳である。

C. 研究結果

遺伝学的検査：46, XX

LMNA 遺伝子検査（Sanger 法）

G608G(GGC>GGT) 変異無し。

その他、翻訳領域に変異なし。

D. 考察

臨床的にHGSPの表現型を呈し、若年発症の脳梗塞のエピソードを3回繰り返した小児の自然歴を記載した。これまでに文献等で報告されているHGPSの脳梗塞例は7名であり、その発症年齢は5～10歳とされている。これらの患者と比較すると、本症例の発症年齢は、さらに若年であった。

患児のLMNA遺伝子の翻訳領域のサンガーシーケンスでは変異を認めなかった。

2つの仮説によって、患者の病態を説明しうる。

1) 患者が、一般的な遺伝子診断方法（翻訳領域のサンガーシーケンシング）によっては検出不可能なLMNAの変異を有する。

2) LMNAの変異以外の遺伝子の変異により発症している。2)の可能性については、現在、網羅的遺伝子解析により検討中である。

一般にHGPS児における、脳梗塞の発症機序は不明であるがGordonらによるHGPS児25名の頭部画像のコホート研究によれば、鞍上部、前頭部における新生血管の増生や上頸動脈や中硬膜動脈の拡張、副側血行の弓状の流れを頻度が高い。HSPSは広義の早老症の範疇に含められているが、上記所見には動脈硬化を含む加齢性変化が含まれておらず、HGPSにおける脳梗塞は一般的な加齢以外の病態を反映している可能性が示唆されている。本報告書で記載した患児においても動脈硬化を含む加齢性変化は認めず、一般的な加齢の促進だけでは脳梗塞の病態を説明することは困難であると考察した。

臨床像からHGPSを疑った場合、幼児期早期から血管病変の発症リスクに注意してフォローする必要がある。また、小児においては十分な睡眠や水分補給等についで、親や学校向けの生活

指導も大切である。医療面では、年齢に併せて、頭頸部の血管の評価を行う事を考慮する。治療法は未確立であるが、アスピリン、アルギニンの内服開始後、脳梗塞発作が無いことから、HGPS児全般に対して、薬物療法による予防の可能性について検討する必要があることが示唆された。

E. 結論

HGPS児における脳・血管病変について自験例と文献的考察を行った。HGPSに特異的な症状・画像の所見を認めた。今後、原因究明や治療の発展に繋げたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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回日本小児遺伝学会学術集会 2015. 7.25

G. 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

なし

Ehlers-Danlos 症候群との皮膚症状の比較検討について

研究分担者 獨協医科大学 皮膚科学 教授 旗持 淳

研究要旨

WS の皮膚症状は皮膚の萎縮に伴う様々な症状の他、毛髪の変化などいわゆる老化に伴う症状がある。今回我々は WS の皮膚症状と皮膚の加齢に伴う変化、同じ皮膚萎縮が主な皮膚症状である血管型 EhlersDanlos 症候群との皮膚症状の比較検討を行った。

A. 研究目的

WS の皮膚症状は全身、特に四肢末梢側の皮膚は萎縮性で毛細血管拡張をみることがある。顔面での皮膚の変化は萎縮のために口囲の放射状のしわが見られ、細く尖った鼻の形を形成し、“鳥様顔貌”などと表現される。下肢の末梢部ではしばしば皮膚は光沢を有し、硬く触れる。通常、脱毛と白毛を見る。しばしば色素沈着や脱色素斑、アキレス腱部などの皮下や軟部組織に石灰沈着、足底や足縁部の特に骨の突出する部位の限局性の角質増生とそれらの部位に生じる難治性潰瘍を見る。皮膚の加齢に伴う変化、同じ皮膚萎縮が主な皮膚症状である血管型 Ehlers Danlos 症候群との皮膚症状の比較検討を行う。

B. 研究方法

WS 患者の各皮膚症状を高年齢者（他の疾患のために皮膚科外来を訪れた高年齢者）の皮膚および血管型 EhlersDanlos 症候群の皮膚症状と比較検討する。

その際、倫理面への配慮として、WS 患者、血管型 EhlersDanlos 症候群患者、他の疾患で訪

れた高年齢者に対し、研究の目的を理解していただいた上で観察することに対する承諾を得た。

C. 研究結果

（WS の皮膚萎縮は acrogeria に見られるような末端部に顕著にあるのに対し高年齢者では手足のみならず全身の皮膚に萎縮性変化が同じレベルに見られた。一方、血管型 EhlersDanlos 症候群ではその萎縮性変化は WS のそれに類似した分布を示した。WS が“鳥様顔貌”と呼ばれるのに対し血管型 EhlersDanlos 症候群では“madonna face”と呼ばれる。WS の皮膚硬化は独特の所見であると考えられる。脱毛と白髪については高年齢者には認められるが、血管型 EhlersDanlos 症候群患者には認められなかった。WS ではアキレス腱部などの石灰沈着を認めるがこれも WS に特徴的な所見で、高年齢者にも血管型 EhlersDanlos 症候群にも認められなかった。

D. 考察

WS に見られる皮膚萎縮は acrogeria に見られるような末端部に顕著にあるのに対し高年齢者では手足のみならず全身の皮膚に萎縮性変化

が見られる。一方 III 型コラーゲン遺伝子 COL3A1 変異により引き起こされる血管型 EhlersDanlos 症候群ではその萎縮性変化は WS のそれに類似した分布を示し、WS が ”鳥様顔貌” と呼ばれるのに対し血管型 EhlersDanlos 症候群では ”madonna face” と呼ばれ、小さいあご、尖った鼻、ぎょろっとした突出した眼は ”鳥様顔貌” に酷似している。また近年、acrogeria と呼ばれる手指の先細の老人様皮膚萎縮性変化を持つ患者は血管型 EhlersDanlos 症候群患者であったのではないかと考えられており、皮膚萎縮に関しては WS と血管型 EhlersDanlos 症候群が酷似していることは興味深い。WS 患者の足底や足縁部の特に骨の突出する部位の限局性の角質増生とそれらの部位に生じる難治性潰瘍を見るがこれも顕著な皮膚萎縮の結果生じるものと考えられる。WS の皮膚硬化は病理組織で見ると真皮の萎縮があるものの、膠原線維の硝子化、均質かなどの所見をともなっており、独特の所見であると考えられる。脱毛と白髪については高齢者には認められるが、血管型 EhlersDanlos 症候群患者には認められなかった。WS ではアキレス腱部などの皮下や軟部組織に石灰沈着を認めるがこれも WS に特徴的な所見で、高齢者にも血管型 EhlersDanlos 症候群にも認められない。

E. 結論

WS の皮膚萎縮は acrogeria のように末端部(顔を含む)に顕著で血管型 EDS と似る。皮膚硬化、アキレス腱部などの石灰沈着は WS に特徴的である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kono M, Hasegawa-Murakami Y, Sugiura K, Ono M, Toriyama K, Miyake N, Hatamochi A,

Kamei Y, Kosho T, Akiyama M : A 45-year-old Woman with Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Dermatan 4-O-sulfotransferase-1 Deficiency : Implications for Early Ageing. *Acta Derm Venereol. Impress.*

- 2) Mochida K, Amano M, Miyake N, Matsumoto N, Hatamochi A, Kosho T : Dermatan 4-O-sulfotransferase 1-deficient Ehlers-Danlos syndrome complicated by a large subcutaneous hematoma on the back. *J Dermatol. Impress.*
- 3) Nakagawa H, Wada H, Hajiro T, Nagao T, Ogawa E, Hatamochi A, Tanaka T, Nakano Y : Ehlers-Danlos Syndrome Type IV with Bilateral Pneumothorax. *Intern Med.* 54 : 3181-3184, 2015.
- 4) Kojima A, Saga I, Tomio R, Kosho T, Hatamochi A : Aggressive change of a carotid-cavernous fistula in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Interv Neuroradiol.* 21 : 341-345, 2015.
- 5) Inokuchi R, Kurata H, Endo K, Kitsuta Y, Nakajima S, Hatamochi A, Yahagi N : Vascular Ehlers-Danlos syndrome without the characteristic facial features: a case report. *Medicine.* 93 : e291, 2014.
- 6) Hatamochi A, Hamada T, Yoshino M, Hashimoto T : The first Japanese case of the arthrochalasia type of Ehlers-Danlos syndrome with COL1A2 gene mutation. *Gene.* Mar 538 : 199-203, 2014.

2. 学会発表

- 1) 林 周次郎, Schulz Jan-Niklas, 簗持 淳, Krieg Thomas, Eckes Beate : 日本結合組織学会学術大会 47 回 Page78, 2015.
- 2) 嶋岡 弥生, 林 周次郎, 濱崎 洋一郎, 簗持 淳, 濱田 尚宏, 橋本 隆, 芳野 信, 岸本 洋

- 子, 古庄 知己, 藤岡 文夫: 当科における多発関節弛緩型 (arthrochalasia type) Ehlers-Danlos 症候群(EDS)の診断 培養皮膚線維芽細胞の産生コラーゲン生化学的解析および遺伝子解析で確定診断された 2 症例. 日本皮膚科学会雑誌 125 巻 7 号 Page1452, 2015.
- 3) 笹田 久美子, 秦 まき, 簗持 淳: 古典型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌, 125 巻 5 号 Page1072, 2015.
- 4) 東海林 怜(獨協医科大学 皮膚科), 嶋岡 弥生, 林 周次郎, 濱崎 洋一郎, 簗持 淳, 岸本 洋子, 古庄 知己, 藤岡 文夫: 椎骨脳底動脈蛇行を伴う arthrochalasia 型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 家系. 日本皮膚科学会雑誌 125 巻 4 号 Page931, 2015.
- 5) 權守 隆, 嶋岡 弥生, 濱崎 洋一郎, 簗持 淳, 坪 大輔, 福田 邦明: 突然の腹腔内出血で発症し急速に死の転帰をとった血管型 Ehlers-Danlos 症候群(vEDS)の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌 124 巻 14 号 Page3184, 2014.
- 6) 簗持 淳: エーラスダンロス症候群(EDS)特にその分類・診断法および新しい型(DD-EDS)について. 日本皮膚科学会雑誌 124 巻 14 号 Page3174, 2014.
- 7) 飯岡 弘至, 小川 浩平, 福本 隆也, 小林 信彦, 浅田 秀夫, 簗持 淳: 臨床症状より Ehlers & Danlos syndrome を疑われた 1 例. 皮膚の科学 13 巻 3 号 Page200, 2014.
- 8) 池田 芳紀, 丸山 春子, 古庄 知己, 簗持 淳, 石田 時一: 分娩中に自然子宮破裂を発症した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 50 巻 3 号 Page1088-1094, 2014.
- 9) 持田 耕介, 天野 正宏, 瀬戸山 充, 古庄 知己, 三宅 紀子, 松本 直通, 簗持 淳: 巨大な背部皮下血腫を主訴とした新型エーラスダンロス症候群(D4ST1-deficient EDS; DD-EDS)の 1 例. 西日本皮膚科 76 巻 3 号 Page295, 2014.
- 10) 小池 真美(獨協医科大学), 成井 諒子, 加志崎 史大, 古庄 知己, 濱崎 洋一郎, 簗持 淳: 親子で診断された血管型 Ehlers-Danlos 症候群(vEDS)の 2 家系. 西日本皮膚科, 76 巻 3 号 Page295, 2014.
- 11) 小池 真美, 大谷 翼伶, 嶋岡 弥生, 濱崎 洋一郎, 岩永 聡, 宇谷 厚志, 高 望美, 阿久津 行永, 簗持 淳: BCC6 遺伝子変異を認めた弾性線維性仮性黄色腫(PXE)の姉妹例. 日本皮膚科学会雑誌, 124 巻 4 号 Page813, 2014.
- 12) 嶋岡 弥生, 小池 真美, 濱崎 洋一郎, 古庄 知己, 福嶋 義光, 三宅 紀子, 松本 直通, 簗持 淳: デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1(D4ST1)欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群(DDEDs)の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌, 124 巻 4 号 Page813, 2014.
- 13) 長谷川 佳恵, 河野 通浩, 小野 昌史, 鳥山 和宏, 簗持 淳, 古庄 知己, 三宅 紀子, 秋山 真志: ルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1の欠損による Ehlers-Danlos 症候群(古庄型)の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌, 124 巻 4 号 Page812, 2014.

老年症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究

分担研究：ウェルナー症候群におけるサルコペニアに関する研究

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

ウェルナー症候群 4 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)²)、体脂肪率などを、日本人の年齢階級別 reference data さらに Asian Working Group for Sarcopenia で定められたカットオフ値を使用して評価した。4 名のうち 3 名は著しい四肢骨格筋量の減少ならびに体脂肪率の増加を認めしたが、若い男性 1 症例はサルコペニアを認めなかった。

A. 研究目的

ウェルナー症候群 (WS) 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 年にウェ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¹⁾。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、WS 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。

昨年当該施設でフォローしている WS 3 例の骨格筋ならびに体脂肪量 (率) の評価を実施し、報告した。今回は新たに加わった男性一例を加え、さらに詳細に比較検討したので報告する

B. 研究方法

(1) 対象者

当科に通院中の WS 4 名を対象とした。4 名の背景は表 1 に記載した。この中で患者 D は足底潰瘍などが原因で自立歩行困難であるが、他の 3 名は自立歩行可能で、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 (appendicular skeletal mass index (ASMI): 四肢骨格筋量(kg)÷身長(m)²) 平均量の 2 標準偏差を下回る値をカットオフ値とする²⁾。このカットオフ値は Asian Working Group for Sarcopenia で定められた、男性: <7.0kg/m²、女性<5.7kg/m²とした³⁾。

体格指数 (BMI: body mass index) に関しては平成 24 年度の国民健康・栄養調査のデータを年齢階級別のそれぞれの reference

data として個々の WS 患者と比較した。ASMI、% fat mass (%FM)の年齢階級別日本人の reference data は Seino らの報告を使用した⁴⁾。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²⁾。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

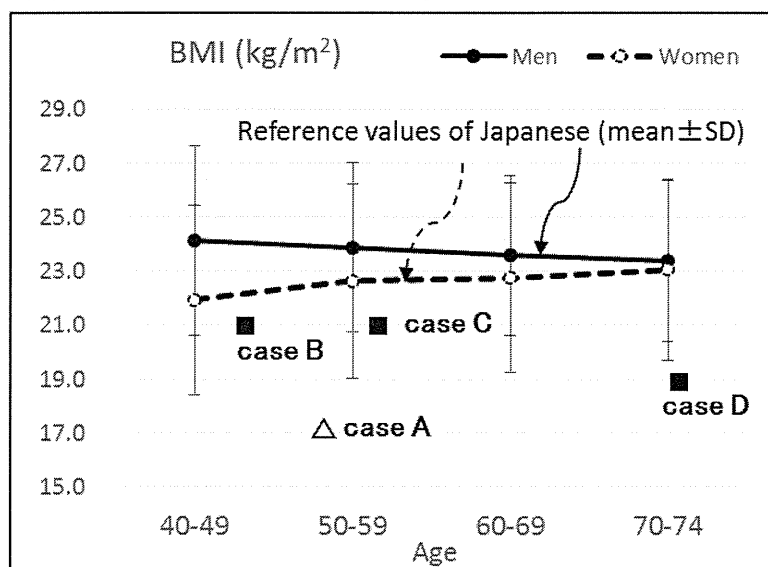
年齢は 43 歳から 70 歳で 1 名の女性以外は男性である。総じて低身長であり、体格指数 (BMI) も低い (表 1)。図 1 に WS 4 ケースの BMI 値と日本人の年齢階級別 reference data を比較した。全例で日本人の平均 BMI より明らかに低値であることがわかる。

表 1. 背景

case	gender	age (yrs)	height (m)	body weight (kg)	BMI (kg/m ²)	walking ability	grip ability
A	female	49	1.53	40.5	17.3	need cane	yes
B	male	43	1.51	48.0	21.1	independent	yes
C	male	52	1.57	51.0	20.7	independent	yes
D	male	70	1.52	44.0	19.0	wheelchair	no

表 2 に InBody S10 で得られた検査値を提示した。今回は四肢骨格筋萎縮のカットオフを Asian

図 1. BMI: WS4 ケースと日本の reference data



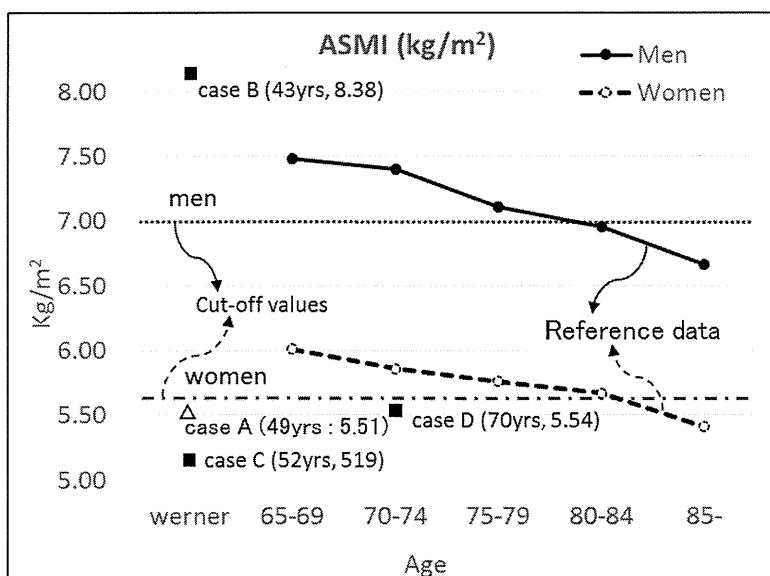
Working Group for Sarcopenia で定められた、男性： $<7.0\text{kg/m}^2$ 、女性： $<5.7\text{kg/m}^2$ を用いたが、図 2 に示すように、若いケース B を除いてケース C ならびに D は明らかに、また女性のケース A は軽度ではあるが骨格筋量は減少していた。ケース B はカットオフ値よりもかなり高値をしめした。日本人の ASMI の reference data

表2. 体組成

case	gender	age (yrs)	lean fat-free mass (kg)	total muscle mass (kg)	ASM (kg)	ASMI (kg/m ²)	total fat mass (kg)	total fat mass index (kg/m ²)	percent body fat (%)
A	female	49	26.3	24.7	12.9	5.51	14.2	6.07	35.0
B	male	43	35.7	33.8	19.1	8.38	12.3	5.39	25.7
C	male	52	25.4	23.9	12.8	5.19	25.6	10.39	50.1
D	male	70	25.6	24.0	12.8	5.54	18.4	7.96	41.9

ASM: appendicular skeletal muscle mass
ASMI: appendicular skeletal muscle mass index

図2. ASMI: WS4ケースと日本人reference data



が、%FM の reference data は ASMI に比較し、大きな年齢の影響は受けていない。男性ケース C ならびに D、女性ケース A は %FM は増加していた。一方で男性ケース B は他のケースに比較して %FM の増加は軽度であることが推測できる。

(2) 採血データ

ケース B 以外の WS 3 名には糖尿病が存在し、症例

が 65 歳以降しかないので、年齢階級を合わせた比較が出来ないが、それでも男性のケース C ならびに D、さらに女性の A は、ASMI 値がほぼ直線的に加齢とともに低下していることを考えると、同年代に比べると明らかに骨格筋量は低下していることが推測できた。一方男性ケース B は同年齢と比較しても少なくとも低下はしていないと推測できる。

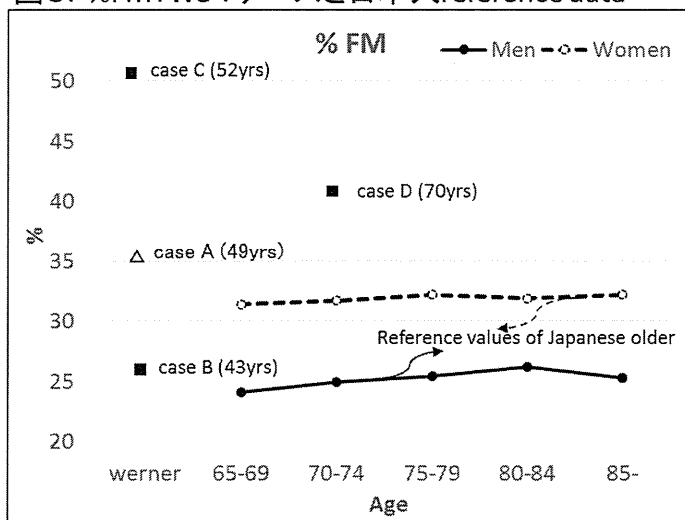
図 3 ではそれぞれのケースの %FM と reference data をプロットした。同様に若年者の reference data が入手できなかった

A はピオグリタゾン、C はメトフォルミン、D はグリメピリドを服用している。C 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、WS 患者 4 名のうち 3 名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。その 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

図3. %FM:WS4ケースと日本人reference data



二次性サルコペニアではないと想像される。

さらにその3名では著しい% FSの増加を認め、骨格筋減少に置き換わる形での脂肪蓄積がおこっていることが想像される。これらの3例はいずれも糖尿病が存在していた。

一方で43歳の男性症例ケースBは骨格筋減少もなく、著しい脂肪蓄積も糖尿病も罹患していなかった。このケースBは肉体を使用する仕事についていること、さらには今回の症例の中では40歳前半である、ということが他の症例と異なり、それらがサルコペニア、脂肪の蓄積、糖尿病発症がなか

った要因かもしれない。また、上記の症例より糖尿病発症とサルコペニアとの因果関係も考えられるが、今後更なる症例の蓄積が必要である。

E. 結論

WS4 症例をバイオインピーダンス法を用いて骨格筋量、骨格筋指数を検討したところ、そのうち3症例で明らかに骨格筋量、指数の低下を認めサルコペニア状態

であった。一方で43歳の一番若いケースではサルコペニアを認めなかった。今後その要因などの基礎研究が必要である。

表3血液データ

case	total protein (g/dl)	albumin (g/dl)	total cholesterol (mg/dl)	AST(U/L) (13-33)*	ALT(U/L) (6-30)*	HbA1c(%) (4.6-6.2)*
A	7.9	4.5	202	35	48	6.3
B	7.5	4.9	220	21	31	5.7
C	7.8	4.9	208	36	42	6.6
D	7.9	4.1	152	42	38	7.6

* reference values

文献

- 1) <http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/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) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014 ;15:95-101.
- 4) Seino S, Shinkai S, Iijima K, et al. Reference Values and Age Differences in Body Composition of Community-Dwelling Older Japanese Men and Women: A Pooled Analysis of Four Cohort Studies. *PLoS One.* 2015 ;10(7):e0131975.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Kuzuya M, 第10回アジアオセアニア
国際老年学会議 RECENT PROGRESS
IN STUDIES ON PROGEROID,
SARCOPENIA IN PATIENTS WITH
WERNER SYNDROME チェンマイ市
2015年10月19日

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

老年症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究
「糖尿病患者におけるロコモティブシンドロームの実態」

研究分担者 谷口 晃 奈良県立医科大学 整形外科学 講師
田中康仁 奈良県立医科大学 整形外科学 教授

研究要旨

Werner 症候群では約 60%の患者で糖尿病を合併する。糖尿病患者では下肢筋力の低下を示すことがあり、日常生活能力の低下につながる。本研究では運動能力調査として立ち上がりテストと 2 ステップテストを、神経障害を認める糖尿病患者、認めない糖尿病患者及び健常者で調査した。いずれのテストも神経障害を認める糖尿病患者で劣る結果となった。Werner 症候群患者においても、運動器障害により日常生活に制限をきたし介護・介助が必要な状態となる運動器症候群（ロコモティブシンドローム）の徴候をいち早くとらえ、筋力やバランス能力の維持、改善を試みる必要がある。

A. 研究目的

代表的な老年症である Werner 症候群 (Werner syndrome) は常染色体劣性遺伝病で、低身長や低体重、白髪、白内障や皮膚の硬化及び萎縮、嚔声などを特徴とする。アキレス腱の特徴的な石灰化を認め、下腿から足部にかけて難治性の皮膚潰瘍を発症することも多い。糖尿病や悪性腫瘍を合併しやすく、関節拘縮や筋力低下をきたすことも多い。

糖尿病患者では知覚神経や自律神経に障害をきたし、運動機能障害から下肢筋力低下やバランス能力低下をきたし運動器症候群(ロコモティブシンドローム)を引き起こす可能性がある。Werner 症候群においては、さらに皮膚の硬化や腱の石灰化などにより運動能力の低下が懸念される。

2012 年に Werner 症候群の診療ガイドラ

インが改訂され、診断技術が向上することにより、早期に発見し適切な治療介入を行えば患者の寿命を延ばすことができるとの知見も得られている。

ロコモティブシンドロームは運動器の障害によって、介護や解除が必要となったり、そのリスクが高くなっている状態と定義されており、日本整形外科学会により判定基準が示されている。

今回我々は健常者及び糖尿病患者においてロコモティブシンドロームの進行に関与する筋力やバランス能力を調査することによって、Werner 症候群患者における活動性維持の目標を検討した。

B. 研究方法

平成24年4月から平成25年4月までに当院の糖尿病センターに通院している2型糖尿病

患者124名と健常ボランティア29名を対象とした。2型糖尿病患者は糖尿病神経障害簡易診断基準を基に神経障害を認める74名と神経障害のない50名に分類した。

(1) 立ち上がりテスト

被検者を40cm、30cm、20cm、10cmの台に座らせ、片脚もしくは両脚で立位動作が可能かを評価した。いずれの台からも立ち上がれなかったものを0点とし、両脚で立ち上がったものを高い台からそれぞれ1点、2点、3点、4点とし、片脚でも立ち上がったものを高い台からそれぞれ5点、6点、7点、8点と評価した。糖尿病神経障害を認める患者群と認めない患者群、健常者群において得られた結果をKruskal-Wallis検定で比較した。

(2) 2ステップテスト

被検者を立位状態から最大歩幅で2歩歩かせ最終的に両足を揃える。2歩の歩幅を計測し、2回の試技で大きい方の歩幅を選択し、被検者の身長で除した値を2ステップ値として算出する。

糖尿病神経障害を認める患者群と認めない患者群、健常者群において得られた結果をANOVA検定で比較した。

(倫理面への配慮)

得られたデータは連結可能匿名化を行い、データ処理は筆頭分担研究担当者のみが当施設内の決められたコンピュータのみで行う。データサンプリングに当たっては転倒を来たさないよう、医師もしくは理学療法士が近位監視にて立会いのもと行われた。

C. 研究結果

(1) 立ち上がりテスト

神経障害を認める糖尿病患者群、神経障害を認めない患者群、健常者群での立ち上がりテストの中央値はそれぞれ3、4、5であり、神経障害を認める糖尿病患者群では他の群に比べて有意に低い結果となり、立ち上がり能力の低下を認めた。

(2) 2ステップテスト

2ステップテストは糖尿病神経障害を認める患者群で 1.13 ± 0.2 、神経障害を認めない患者群で 1.3 ± 0.2 、健常者で 1.3 ± 0.1 であった。糖尿病神経障害を認める患者群で他の2群より有意に低下していた。

D. 考察

Werner症候群患者では境界型を含めると60%以上で糖尿病を合併している。これまでに神経障害を伴う糖尿病患者では足趾筋力や母趾の柔軟性が低下することが報告されており、Werner症候群患者でも同様の傾向を示すと予想される。

近年では運動機能障害から下肢筋力低下やバランス能力低下をきたし、移動能力が低下するロコモティブシンドロームの概念が定着し、評価、対処方法が研究されている。今回の研究により、神経障害を認める糖尿病患者では両テストにおいても移動能力の低下が指摘され、運動指導を含む積極的な介入が必要と判断される。

Werner症候群では筋力やバランス能力だけでなく、扁平足や足部の変形、あるいは皮膚の萎縮やアキレス腱の石灰化により運動障害が発生しやすい状態にある。Werner症候群において予後の改善を目指すには現在の運動能力や筋力などを適切に判断し、リハビリテーションの介入を行うべきである。

E. 結論

神経障害を認める糖尿病患者では立ち上がり動作や2ステップの移動距離が健常者や神経障害を認めない糖尿病患者に比べて劣っていた。下肢筋力や移動能力が低下しており、運動器症候群（ロコモティブシンドローム）をおこしつつあると言える。

Werner 症候群では60%以上の患者で糖代謝異常を合併することから、診療においては下肢筋力低下や移動能力低下に注意すべきであり、必要に応じてリハビリテーション介入を行うべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 田中秀和, 田中康仁, 谷口晃, 仲西康顕, 北村哲郎, 永倉豊, 堀川博誠, 鶴山美樹, 田原一樹, 錦織麻衣子, 舛田順子, 上嶋昌和, 岡田定規, 増谷剛, 赤井靖宏, 石井均: 糖尿病多発神経障害患者におけるロコモティブシンドロームの影響. 第

57回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪. 5月22日~24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

ウエ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

研究分担者 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

研究要旨

ウエルナー症候群 10 例を対象に、合併する骨粗鬆症の臨床的評価を行った。その結果、腰椎で評価すると骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは 1 例のみであり、骨量減少症レベルが 3 例、その他 6 例は正常レベルの骨密度であった。椎骨レントゲンを撮影しえた 6 例では脆弱性骨折を認めなかった。一方、大腿骨で評価すると 6 例が骨粗鬆症、3 例が骨量減少症と診断され、骨密度を測定し得た 9 例全例が骨量減少症レベル以下の骨密度を示した。すなわち本症候群の骨粗鬆症は、腰椎に比較して大腿骨において重症となることが明らかとなった。その理由の一つとして、本症候群の特徴である四肢の筋萎縮や皮膚潰瘍形成などによる身体活動量の減少が関与している可能性が考えられる。今後さらなる研究により、本症候群の骨粗鬆症の発生机序を明らかにし、加齢性骨粗鬆症の疾患モデルとなりうる早期老化兆候なのか否かを明らかにして行かねばならない。

A. 研究目的

ウエルナー症候群は代表的な遺伝性早老症候群の一つであり、ヒト加齢に伴う様々な変化と類似した病態を若年期より呈する。その中で骨粗鬆症は、本症候群に見られる特徴的な早期老化兆候の一つとされている。本研究は、自験例ならびに報告例をもとに、本症候群における骨粗鬆症の臨床像を明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院に通院する本症候群患者 10 例を対象とした。表 1 に示すとおり、女性 5 例、男性 5 例であった。本症候群の診断は特徴的な臨床症状に加え、末梢血白血球より抽出した DNA を用いた遺伝子診断によって決定した。骨密度は DXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法によって測定した。

（倫理面への配慮）本研究は匿名化されたデータに基づいて行った。データ解析は診療録に記載されている通常診療にて得られたデータのみを用いて行い、本研究のために特別に行った検査はない。対象者からは、診療情報ならびに生体サンプル (DNA を含む) を将来の遺伝子解析を含む医学的研究に用いる旨、文書による説明と同意を得ている。本研究は千葉大学医学部附属病院ならびに東京都健康長寿医療センター倫理委員会にて倫理的に問題ないことが確認され承認されている。

C. 研究結果

本症候群 10 例の骨密度ならびに椎骨レントゲン所見を表 1 に示す。わが国の骨粗鬆症の診断基準値は若年成人平均値 (YAM) の 70% 以下であり、これは国際的な基準値である T-スコアでの -2.5

表1 ウェルナー症候群10例の骨密度と椎骨レントゲン所見

症例	性別	検査時 年齢 (歳)	腰椎(L2-4)			大腿骨頸部			大腿骨total			椎骨レントゲン
			骨密度 (g/cm ²)	T-スコア	%YAM	骨密度 (g/cm ²)	T-スコア	%YAM	骨密度 (g/cm ²)	T-スコア	%YAM	
1	M	57	0.73	-2.7	70	0.601	-2.1	70	0.73	-1.7	76	骨折なし
		52	0.813	-2	78	0.602	-2.1	70	0.755	-1.5	79	
		49	0.845	-1.7	81	0.619	-1.9	72	0.758	-1.5	79	
2	F	60	0.804	-2.1	78	0.452	-3.1	57	0.6	-2.4	70	
		58	0.748	-2.6	72	0.486	-2.8	62	0.623	-2.2	72	
3	F	57	0.755	-2.2	75	0.494	-2.7	63	0.497	-3.3	58	骨折なし、腹部大動脈ステント留置
		57	0.79	-1.9	78	0.351	-4	45	0.461	-3.7	53	
4	M	40	1.116	0.6	107							骨折なし、両股関節置換術後
		36	1.133	0.7	108							
		34	1.16	0.9	111							
5	F	60	0.803	-1.8	79	0.533	-2.3	68	0.666	-1.8	77	骨折なし
		57	0.77	-2.2	76	0.579	-1.9	74	0.633	-2.1	73	
		56	0.768	-2.2	76	0.595	-1.8	76	0.622	-2.2	72	
		55	0.757	-2.3	75	0.599	-1.7	76	0.664	-1.8	77	
		52	0.772	-2.2	76	0.592	-1.8	75	0.678	-1.7	79	
6	F	40	0.983	-0.2	97	0.582	-1.9	74	0.656	-1.9	76	骨折なし
		33	1.043	0.3	103	0.577	-1.9	73	0.685	-1.6	79	
7	M	51	0.918	-1.1	88	0.518	-2.7	60	0.639	-2.4	67	
		51	0.971	-0.6	93	0.508	-2.8	59	0.631	-2.5	66	
		51	0.978	-0.6	93	0.515	-2.7	60	0.67	-2.2	70	
8	F	42	0.892	-1	88	0.598	-1.7	76	0.736	-1.2	85	
9	M	43	0.89	-1.3	85	0.697	-1.3	81	0.716	-1.8	75	
10	M	53	0.901	-1.1	85	0.606	-2	70	0.644	-2.4	67	骨折なし、ただし変形性脊椎症あり
		52	0.909	-1	86	0.635	-1.8	74	0.634	-2.4	66	

SD 以下にはほぼ一致する。腰椎骨密度で評価すると、骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは症例 1 のみであり、骨量減少症レベル (70%~80%) が 3 例 (症例 2、3、5)、その他 6 例は正常レベルであった。椎骨レントゲン所見は 6 例で得られたが、明らかな骨粗鬆症性の脆弱性骨折は認めなかった。

一方、大腿骨の骨密度で評価すると、大腿骨頸部骨密度で骨粗鬆症レベルを示したのは 6 例 (症例 1、2、3、5、7、10)、大腿骨 total では 4 例 (症例 2、3、7、10) であった。いずれか一方の骨密度が骨量減少症レベルを示したのは 3 例 (症例 6、8、9) であった。すなわち骨密度を測定し得た 9 例は全例とも骨量減少症レベル以下の骨密度を示した。

D. 考察

我々はこれまで厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、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において、本症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴について自験例ならびに報告例をもとに検討を加えてきた。その成果として「ウェルナー症候群治療ガイドライン—合併症とその治療法—骨粗鬆症」を既に公表しているが、その要約は以下のとおりである。

ウェルナー症候群ではしばしば骨粗鬆症を合併するが、それは以下の点において通常に加齢に伴う骨粗鬆症とは異なる。

- ① 加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨頸部などの体幹骨であるが、本症候群では四肢末梢、特に下肢において重症となる傾向がある。

② 閉経後骨粗鬆症では骨吸収の亢進が主たる成因であるが、本症候群では骨形成の抑制が成因となって骨粗鬆症を発症すると考えられている。

本症候群に合併する骨粗鬆症の治療法に関しては、現時点では明らかなエビデンスは見当たらないため、通常の骨粗鬆症の治療に準じて行うことが妥当と判断されるが、以下の点を考慮する必要がある。

① ビスフォホネート製剤は有痛性軟部組織石灰化を改善する可能性がある。

② PTH 製剤を使用する場合は骨肉腫の発生前に特段の注意を要する。

今回の研究結果は上記ガイドラインに矛盾しない内容であり、改めて上記ガイドラインの妥当性が確認された。

本症候群に合併する骨粗鬆症が、腰椎に比較して大腿骨において重症となるメカニズムは明らかではないが、本症候群の特徴である四肢の筋萎縮や皮膚潰瘍形成などによる身体活動量の減少が関与している可能性が考えられる。

E. 結論

ウェルナー症候群 10 例を対象に、合併する骨粗鬆症の臨床的評価を行った。その結果、腰椎で評価すると骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは 1 例のみであり、骨量減少症レベルが 3 例、その他 6 例は正常レベルの骨密度であった。椎骨レントゲンを撮影しえた 6 例では脆弱性骨折を認めなかった。一方、大腿骨で評価すると 6 例が骨粗鬆症、3 例が骨量減少症と診断され、骨密度を測定し得た 9 例全例が骨量減少症レベル以下の骨密度を示した。本症候群の骨粗鬆症は、腰椎に比較して大腿骨において重症となることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mori, S., Zhou, H.: Implementation of personalized medicine for fracture risk assessment in osteoporosis. *Geriatr. Gerontol. Int.*, in press
2. Yamada, M., Sato, N., Ikeda, S., Arai, T., Sawabe, M., Mori, S., Yamada, Y., Muramatsu, M., Tanaka, M.: Association of the chromodomain helicase DNA-binding protein 4 (CHD4) missense variation p.D140E with cancer: potential interaction with smoking. *Genes Chromosomes Cancer*, 54: 122-128, 2015
3. Zhou, H., Mori, S., Ishizaki, T., Tanaka, M., Tanisawa, K., Mieno, M.N., Sawabe, M., Arai, T., Muramatsu, M., Yamada, Y., Ito, H.: Genetic risk score based on the lifetime prevalence of femoral fracture in 924 consecutive autopsies of Japanese males. *J. Bone Miner. Metab.* 2015 Oct 13. [Epub ahead of print]
4. Zhou, H., Mori, S., Tanaka, M., Sawabe, M., Arai, T., Muramatsu, M., Mieno, M.N., Shinkai, S., Yamada, Y., Miyachi, M., Murakami, H., Sanada, K., Ito, H.: A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population. *J. Bone Miner. Metab.*, 33: 694-700, 2015
5. Chiba, Y., Kimbara, Y., Kodera, R., Tsuboi, Y., Sato, K., Tamura, Y., Mori, S., Ito, H., Araki, A.: Risk factors associated with falls in elderly patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications* 29: 898-902, 2015
6. Nishizawa, D., Kasai, S., Hasegawa, J., Sato, N., Yamada, H., Tanioka, F., Nagashima, M., Katoh,

- R., Satoh, Y., Tagami, M., Ujike, H., Ozaki, N., Inada, T., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Yamada, M., Kondo, N., Won, M.-J., Naruse, N., Uehara-Aoyama, K., Itokawa, M., Ohi, K., Hashimoto, R., Tanisawa, K., Arai, T., Mori, S., Sawabe, M., Naka-Mieno, M., Yamada, Y., Yamada, M., Sato, N., Muramatsu, M., Tanaka, M., Irukayama-Tomobe, Y., Saito, Y., Sakurai, T., Hayashida, M., Sugimura, H., Ikeda, K. Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. *Mol. Brain* 8: 50, 2015
7. Kim, M., Shinkai, S., Murayama, H., Mori, S.: Comparison of segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body composition in community-dwelling older population. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 15: 1013-1022, 2015
 8. 森聖二郎: 縦断研究でも心肺機能低下は認知機能低下のリスクである. 最新研究情報. *Aging&Health*, 23 (72), 4, 2015
 9. 森聖二郎: 大腿骨頸部骨折のリスクは大動脈石灰化の重症度と関連する. 最新研究情報. *Aging&Health*, 23 (72), 4, 2015
 10. 森聖二郎: カルシウム補充は頸動脈の動脈硬化を促進しない. 最新研究情報. *Aging&Health*, 24 (73), 4, 2015
 11. 森聖二郎: 血清中 miRNA は骨折リスクのバイオマーカーとして有望? 最新研究情報. *Aging&Health*, 24 (73), 4, 2015
 12. 森聖二郎: 骨粗鬆症. 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度. 内科, 115, 1357-1359, 2015
 13. 森聖二郎: 血清ビタミンD濃度と骨折リスクとの相関は U カーブを示す? 最新研究情報. *Aging&Health*, 24 (74), 4, 2015
 14. 森聖二郎: カルシウム製剤は冠動脈疾患と総死亡を増加させない. 最新研究情報. *Aging&Health*, 24 (75), 4, 2015
 15. 森聖二郎: プロトンポンプ阻害剤を服用しても骨密度は低下しない. 最新研究情報. *Aging&Health*, 24 (75), 4, 2015
 16. 森聖二郎: 2 型糖尿病では血糖管理の良否と骨折リスクが関連している. 最新研究情報. *Aging&Health*, 印刷中
 17. 森聖二郎: 骨粗鬆症. Common disease の GWAS. CLINICAL CALCIUM, 印刷中
 18. 森聖二郎: Werner 症候群. 今日の診断指針 (第 7 版) (医学書院) (金澤一郎, 永井良三編集), 1266-1267, 2015
 19. 森聖二郎: 骨粗鬆症. 入院高齢者診療マニュアル(文光堂) (神崎恒一編集), 266-271, 2015
2. 学会発表
 1. Zhou, H., Mori, S., Ishizaki, T., Tanaka, M., Tanisawa, K., Mieno, M.N., Sawabe, M., Arai, T., Muramatsu, M., Yamada, Y., Ito, H.: Genetic Risk Score Based on the Lifetime Prevalence of Femoral Fracture in 924 Consecutive Autopsies of Japanese Males. The American Society for Bone and Mineral Research 2015 Annual Meeting, Seattle, Washington, USA, 2015.10.12
 2. 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 Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. The IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, Chiang May, Thai, 2015.10.19

3. Mori, S., Zhou, H., Tanaka, M., Sawabe, M., Arai, T., Muramatsu, M., Mieno M.N., Shinkai, S., Yamada, Y., Miyachi, M., Murakami, H., Sanada, K., Ito, H.: A Missense Single Nucleotide Polymorphism, V114I of the Werner Syndrome Gene, Is Associated with Risk of Osteoporosis and Femoral Fracture in the Japanese Population. The IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, Chiang May, Thai, 2015.10.19
 4. 森聖二郎, 周赫英, 石崎達郎, 田中雅嗣, 小寺玲美, 金原嘉之, 田村嘉章, 千葉優子, 荒木厚, 井藤英喜: 連続剖検1632例の大腿骨骨折生涯罹患率に基づいた遺伝子多型リスクスコアの開発. 第112回日本内科学会講演会, 京都, 2015.4.12
 5. 周赫英, 森聖二郎, 佐藤謙, 坪井由紀, 小寺玲美, 金原嘉之, 田村嘉章, 千葉優子, 荒木厚, 井藤英喜: 連続剖検1632例の大腿骨骨折生涯罹患率に基づいた遺伝子多型骨折リスクスコアの開発. 第58回日本老年医学会学術集会・総会, 横浜, 2015.6.14
 6. 谷澤薫平, 新井康通, 広瀬信義, 村松正明, 沢辺元司, 下方浩史, 森聖二郎, 田中雅嗣: 百寿者における全エクソン領域関連解析: 長寿に関連する機能的多型の探索. 第38回日本基礎老化学会大会, 横浜, 2015.6.14
- 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
特記すべきことなし。