

早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究

「Hutchinson-Gilford Progeria 症候群診断基準策定に向けて－海外での実態調査」

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歳代ではほぼ全例が死亡する重篤な疾患であり、確立した診断基準や診療ガイドラインが存在しない。原因は、LMNA遺伝子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とされる。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策定されていない。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。診断基準の策定に伴い、病態解明や新しい治療法の確立基盤のため、海外での実態・治療について調査し、考察した。今後、本邦におけるより良い治療法の開発や診療ガイドラインの策定に繋げたい。

A. 研究目的

Hutchinson-Gilford Progeria syndrome (HGPS) はLMNA遺伝子（座位 1q21.2）を原因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おり、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。

死因の原因として10歳前後から発症する心臓病（動脈硬化）が多い。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。

超稀少疾患であるため、国内での実態はほとんど不明である。研究班分担研究においては、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。

原因遺伝子の同定から、病態解明や治療研究が進み、海外では、薬剤臨床試験が実施されている。超稀少疾患のため、世界で唯一の患者・家族団体 Progeria Research Foundation( PRF ) が設立され、患者登録、データ収集、治療研究などにおいて、NIHなどの研究者と協力・連携さ

れている。しかし、超稀少疾患であるため、国内ではこのような情報を含め、入手できる情報がほとんど無い状態である。

今回の診断基準の策定に当たっては、病態解明や新しい治療法の確立基盤のため、海外での実態・治療についても考察した。

B. 研究方法

医学論文・学会発表、インターネットから情報収集を行い、関連医師、関連団体等から情報交換した。

C. 研究結果

2003年にCollins博士らが原因遺伝子LMNAの同定(Nature 誌)後、2005年ファルネシル阻害剤 (FTI: Farnesyletransferase inhibitor) が治療薬としての効果が期待された。FTIは抗がん剤として開発された薬剤であり、ドラッグ・リポジショニングが試みられた。

2007年から、米国 ボストン小児病院において、HGPS 小児28名（16ヶ国から参加）を対象に、FTIのlonafarnib<sup>®</sup>の治験が開始された。その結果、一部の患者において動脈硬化の進展抑制を認められた。2012年には臨床試験が実施され、2014年時点には1.6年の延命効果が報告されている。

2009年から、HGPS 小児37名を対象に lonafarnib<sup>®</sup>、Pravastatin<sup>®</sup>（高脂血症治療薬）、Zoledronic acid<sup>®</sup>（骨粗鬆症薬）の3剤投与治験が開始された。

高脂血症治療薬 Pravastatin<sup>®</sup>は血中コレステロール生成に関する酵素阻害剤である。骨粗鬆症薬 Zoledronic acid<sup>®</sup>は、骨痛の軽減、骨折予防に用いられているビスフォスフォネート剤である。FTIのlonafarnib<sup>®</sup> 単独に比較し、骨密度の増加を認めたが、心・血管系の効果の増強はなかった(Gordon LB et al,Circulation, 2016)。

さらに、2016年、FTIのlonafarnib<sup>®</sup>に、Everolimus( mTOR阻害薬)を加えた治験も開始された。Everolimusは、蓄積されたprogerin蛋白を除去する効果が期待されている。現在、進行中である。

#### D. 考察

海外における新規治療薬における研究では、症状の一部改善を認めるなど成果を上げている。ただし、有効性が、対象患者の一部に限られること、効果に臓器特異性が有ることなど未だ解明に至っていない点があり、安全性と有効性を含めて、今後の課題となっている。

超稀少疾患で、予後不良のHGPSの治療については、国際的な集学的治療研究が必須であることが示唆された。また、診断基準、ガイドライン策定なども国際基準に準じて、作成することも、今後の適切なより良い治療方法の開発に繋がると考察する。

#### E. 結論

HGPS児に海外治験について情報収集を行った。新規治療薬において、一部の症状に改善を認めた。今後、わが国における治療方法の発展に繋がりたい。

#### 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

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし