

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

Wolfram 症候群

研究分担者 谷澤幸生 山口大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患について、海外文献および日本人の疫学調査をもとに考察を加え、WFS1 遺伝子異常による疾患の多様性を明らかにすることを試みた。また、剖検例について、臍所見を詳細に検討した。

Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 の変異によって発症する病型は多様で、主要徴候の内、視神経萎縮のみ、あるいは、視神経萎縮と神経症状を合併する例が報告されている。また、優性遺伝するものも報告され、WFS-like syndrome とも呼ばれている。この病型では、糖尿病と視神経萎縮、聴力障害を合併することが多いが、典型的な Wolfram 症候群に比べて糖尿病は一般に軽症である。これらの「非定型例」が日本人にどのくらい存在するかは明らかでない。Wolfram 症候群（WFS1 遺伝子異常症）を適切に診断するためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

Wolfram 症候群(WFS)は一般には常染色体劣性遺伝であるが、海外からは優性遺伝する例や、WFS1 遺伝子異常を持つが、典型的症候のうち糖尿病を欠くなど、「不全型」が報告され、WFS-like syndrome や WFS1-related disease などと呼ばれている。しかしながら、その実態や disease entity は定まっていないため、日本で行った全国疫学調査結果を見直し、新たに登録される不全型を含む患者で同意が得られたものに対する遺伝診断、国内外での文献検索により、WFS-like syndrome の概念と日本での頻度を明らかにする。このことにより、Wolfram 症候群および関連疾患の疾患概念を明確にし、診断基準の精緻化をめざす。

また、Wolfram 症候群の主要徴候である糖尿病の病態をより明確にし、将来の治療法開発の基礎とするため、患者剖検臍の組織学的解析を行う。

B. 研究方法

臨床疫学的検討は、主に、文献調査と、既に行っている全国疫学調査のデータからの再分析により行った。患者剖検臍の病理組織学的検討は、通常の HE 染色に加えて、臍ホルモン、各種転写因子に対する抗体を用いた免疫組織学的検討を行った。

（倫理面への配慮）

研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、山口大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

文献調査を行い、WFS1 遺伝子に変異が認められる非定型的 Wolfram 症候群および関連疾患を抽出した。劣性遺伝子、糖尿病と視神経萎縮という主要徴候を合併する非定型例以外に、劣性遺伝形式で視神経萎縮のみが認められる症例、糖尿病を欠くが、一部の神経症状を合併する症例が報告さ

れている。WFS1 遺伝子は、優性遺伝を示す非症候性の低音障害型難聴を来すことが知られているが、優性遺伝を示す Wolfram 症候群 (WFS-related syndrome) や糖尿病を合併しないが、視神経萎縮と感音性難聴が優性遺伝を示す例が報告されている。それらの変異、および特徴を表にまとめた。

遺伝子変異	遺伝様式	掲載誌	備考
非症候性視神経萎縮 (劣性遺伝)			
L402P		Ophthalmology 2016	non-syndromic
Pro724Leu	AR	Ophthalmology 2016	non-syndromic
P504R	AR	Ophthalmology 2016	non-syndromic
R558C		Ophthalmology 2016	non-syndromic
Val219Cysfs*28	AR	Ophthalmology 2016	non-syndromic
R558H		Ophthalmology 2016	non-syndromic
視神経萎縮 (劣性遺伝)			
G702S	AR	Clin Genet 2015	with neurogenic bladder
G702S		Clin Genet 2015	
糖尿病			
Trp314Arg	AD	Diabetes 2013	インスリン非依存、他の症候無し
WFS-like syndrome (優性遺伝、糖尿病合併)			
His313	AD	Eur J Hum Genet	
2005			
E864K	AD	J Med Genet. 2006	OA, hearing impairment (SNHL), IGT
E864K	AD	Diabet Med. 2008	DM (インスリン非依存), SNHL, OA
Glu864Lys	AD	Clin Genet 2015	DM (インスリン非依存), late-onset), SNHL, OA
WFS-like syndrome (優性遺伝、糖尿病合併なし)			
A684V	AD	Am J Med Genet 2011	Common, OA+SNHL, no diabetes
G780S	AD	Am J Med Genet 2011	OA+SNHL, no diabetes
D797Y	AD	Am J Med Genet 2011	OA+SNHL, no diabetes
A684V	AD	Clin Genet 2015	OA+SNHL, no diabetes
A684V	AD	Ophthalmology	no diabetes

		2016	, 2家系
Y650H	AD	Ophthalmology	OA+SNHL, no diabetes
A684V	AD	Ophthalmology	OA+SNHL, no diabetes
Asn682Asp	AD	Ophthalmology	OA+SNHL, no diabetes
Thr321Met	AD	Clin Genet	OA+SNHL, neurological symptoms

臨床症状から Wolfram 症候群の典型例と考えられる 2 症例 (内、1 症例は遺伝子診断済み) の剖検臍を解析する機会を得ることができた。海外を含めて、剖検臍の解析の報告はほとんどなく、貴重な知見が得られることが期待できる。ともに HE 染色では、臍島は萎縮するが、構造は外分泌腺部分と判別可能で、また、インスリン抗体により陽性に染まる細胞は著減していた。この所見は既報の通りである。一方、グルカゴン染色では、1 例ではグルカゴン陽性細胞が増加していたが、他の 1 例ではグルカゴン細胞も含めて内分泌細胞が著減していた。グルカゴン陽性細胞が多く見られた症例のラ氏島では、ホルモン非産生の内分泌細胞 (クロモグラニン陽性) は多数残存していた。

D. 考察

Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 の変異により、非症候性の視神経萎縮や、視神経萎縮と神経症状のみを発症する患者が報告されている。劣性遺伝し、原因となる変異のほとんどはミスセンス変異である。なぜ、他の主要徴候を伴わないのか、不明であるが、WFS1 蛋白質の機能や局在、変異の種類との関連は興味深いテーマである。

興味深いことに、優性遺伝を示すいわゆる WFS-like syndrome では、糖尿病が比較的軽症 (インスリン非依存、成人発症) か、または糖尿病が見られない例もあることは典型的な WFS では糖尿病は多くの場合インスリン依存または、重度のインスリン分泌不全を示すことと対照的で興味深い。診断時に、若年発症、インスリン依存を必須の項目とするとこれらの症例は診断し得ない。

我々の疫学調査では、臨床的に Wolfram 症候群と診断されるものの、片方の対立遺伝子にのみ変異が同定された例が 2 症例あった。ほとんどの家系で十分な家系調査が行えていないが、少なくともこれらの患者家族に Wolfram 症候群を発症したものはなく、優性遺伝の証拠はない。1 例はフレームシフトを伴う欠失変異であり、もう 1 例は C 端近くのミスセンス変異 (E809K) であるが、この症例は糖尿病、視神経萎縮を比較的若年で発症しており、症候は典型例に近い。海外でも WFS1 遺伝子変異を持つ WFS-related disease の頻度はさほど高くなく、また、視神経萎縮を持つ患者の WFS1 遺伝子変異の解析から同定されたものが多いため、糖尿病と視神経萎縮をミニマムな診断基準としてスクリーニングすると、見つかりにくいことが想像される。

日本人における WFS1-related disease の頻度や徴候、予後については、さらなる検討必要である。

組織学的解析について、最近、糖尿病における膵β細胞不全の機序として、β細胞の脱分化や再分化（形質転換）が注目されている。我々は、Wolfram 症候群のモデルマウスでもそれを示唆する知見を得ており、患者での膵所見と一部一致するところがあり、興味深い。アポトーシスで細胞が減少すること以外に、脱分化や形質転換も関与するならば、それを標的にした新たな治療の可能性があり、ヒトでの病理学的検討も進めてゆきたい。

E. 結論

Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 の変異により、多彩な症状が単独、または多様な組み合わせで発症する。優性遺伝する形質をもたらす変異もあり、WFS-like syndrome とも呼ばれるが、日本での頻度は未だ明らかでない。このような疾患スペクトルを明らかにするには、古典的な診断基準で臨床診断される患者のみでなく、主要徴候の一部分を持つ患者で広く WFS1 の変異解析を行う必要がある。Wolfram 症候群を WFS1 遺伝子変異によって引き起こされる関連疾患を含めて適切に診断するためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田部勝也、谷澤幸生 少遺伝子型 (oligogenic) 糖尿病の解析

Diabetes Frontier 27(3): 466-471. 2016.

2. 学会発表

- 1) Shinoki K., Tanabe K., Hatanaka M., Kondo M., Tanizawa Y. Beta-cell Dedifferentiation Plays a Central Role in Beta-Cell Failure in a Model of Wolfram Syndrome. 76th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association (Abstract P282), June 10 - 14, 2016, New Orleans, LA, USA.
- 2) Shinoki K., Tanabe K., Hatanaka M., Tanizawa Y. Wfs1-Deficiency Causes Beta-Cell Dedifferentiation Associated with Enhanced ER Stress and Oxidative Stress, Independently of Hyperglycemia. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction, Hong Kong, China. November 21-22, 2016
- 3) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、近藤学、谷澤幸生 *Wfs1* 欠損マウスにおける膵β細胞脱分化とその意義の解明 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会、京都市、平成 28 年 5 月 19 - 21 日
- 4) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、谷澤幸生 *Wfs1* 欠損による β 細胞機能障害とインクレチンの効果に関する研究 に関する研究助成 第 5 回 Front Runner of Future Diabetes Research 研究発表会、東京、平成 28 年 7 月 23 日、24 日

H. 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

特記事項なし