

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に関する研究  
Hutchinson-Gilford 症候群の診断基準策定について－国際連携の検討

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、唯一の国際患者団体の代表研究者と討議、検討を行った。今後、本邦における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。発生頻度は、800万出生に1人の頻度で、超稀少疾患である。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。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、

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や診療ガイドライン作成にあたり、病態解明や自然歴、治療、治験など、海外の医師、研究者等と最新の知見、研究について討論、情報収集を行った。

### B. 研究方法

本年度、本研究班で主催されて Inter-national Meeting on RECQ Helicases and related disease 2018 において Dr.L.B.Gordon (Brown University, USA) からの情報収集・協議を主とした。

### C. 研究結果

#### ①海外での治験(Clinical trial)

2003年にCollins博士らが原因遺伝子 LMNAの同定 (Nature) 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 (17カ国から参加) を対象に、FTIのlonafarnib<sup>®</sup>の治験(Clinical trial: Phase2) が開始された。その登録患者数は世界でプロジ

エリア症例数の75%を占める。2年半の投与後、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。1/5の患者では、体重増加を、認めたが、1/3の患者は、原疾患による体重減少を認めた。聴覚、骨強度、動脈壁硬化の項目において改善を認めた。但し、一部の患者では、変化を認めず、lonafarnib<sup>®</sup>単剤での有用性は明らかではなかった。

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45名（24カ国）から参加）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(Clinical trial: Phase2)が開始された。5年間の予定である。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、HGPS 小児80名（33カ国）が参加した。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。2016年は、Phase1：投与量の検討、2017年は、Phase2：2剤組み合わせの有効性について、2018年に41名が登録されている。

## ②診療ガイドライン

患者・家族団体 Progeria Research Foundation (PRF)では、本疾患のPatient Care and Handbookを作成している。英語版以外にも他の言語へも翻訳されている。日本語への翻訳についても内諾をDr.L.B.Gordonからいただいた。但し、現在、改訂中であり、改訂後の翻訳を勧められている。

## ③国際レジストリー

超稀少疾患であるため、PRFが主体となり、世界中から患者登録を実施している。

## D. 考察

当初は、抗がん剤として開発された治療薬が治験(Clinical trial)プロジェリア（早老症）の治療に有望性を示した治験の結果として、体重増加、動脈硬化、骨強度、聴力等の改善がみられ治療薬として有望性を示した。現在、幾つかのClinical trial が進行中であり、結果が待たれる。

診療ガイドラインにおいては、医学的面においては、PRFの診療ガイドラインの翻訳は実用的であると考えられる。但し、医療制度や食事・栄養指導などの実用面において、本邦用にアレンジし作成する案も考慮する。平均寿命12年において、有意義なQOLを過ごせるよう、医療体制の整備は重要である。

本疾患のように超稀少疾患においても、基礎医学の研究の発展により、新規治療が急速に進展している。治療法開発と円滑な治験を進めるためには、国際的に患者情報登録は重要である。本邦から約数名登録されている。今後、国内でも積極的な普及・啓蒙活動が必要である。

## E. 結論

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、唯一の国際患者団体の代表研究者と討議、検討を行った。今後、本邦における診療ガイドラインの策定に繋げたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet*. 2017 Dec;62(12):1031-1035.

### 2. 学会発表

K Ihara, Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R. The clinical characteristics of Asian patients with coassecao-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases. 2018.2.17

Kwano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Establishment of a care system aimed at improving QOL of Patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome in Japan. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases. 2018.2.17

Matsuo M, Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Kosaki R, Ihara K. Aclerotic skin lesion as an initial manifestation of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases. 2018.2.17

川野奈々江、竹本稔、横手幸太郎、松尾宗明、  
小崎里華、井原建二:ハッチンソン・ギルフォード症  
候群:国内全国調査とアジア症例の検討 第40回日  
本小児遺伝学会学術集会 2018.01.13

**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