

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

ウェルナー症候群に合併する骨粗鬆症に関する最新知見

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

ウェルナー症候群ではしばしば骨粗鬆症を合併する。通常、加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨近位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。本症候群では下肢の皮膚硬化に伴う関節拘縮、あるいは足部の潰瘍性病変などが生じるため、下肢骨は廃用性ならびに炎症性変化の影響を受けやすい。そのことが本症候群において、骨粗鬆症が下肢において重症となる理由の一つであると考えられる。一方、*WRN* 遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果も報告されており、本症候群では遺伝的にも骨粗鬆症の発症が促進している可能性が示唆される。

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、通常骨粗鬆症の治療に準じて行うことが妥当と判断される。また骨粗鬆症の発生機序に廃用が関与している可能性を考慮すれば、積極的なリハビリテーションによる廃用防止も重要である。

A. 研究目的

ウェ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「ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン 2012 年版」を、その後の研究で得られた最新知見にもとづいて改訂し、2018 年版の診療ガイドラインを作成することを目的としている。

B. 研究方法

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詳細に検討した。

（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

頻度・好発部位

本症候群 24 例の臨床的特徴をまとめた

村田らの報告¹⁾によれば、24例中9例にレントゲン所見として骨粗鬆症が認められたとしている。若年患者では比較的まれだが、40歳以上の症例ではほぼ全例に骨粗鬆症が認められ、また骨粗鬆症の程度は下肢において重症であったとしている。さらに村田らは同論文の中で、わが国で報告されている本症候群153例においては、そのうちの41%に骨粗鬆症の記載が認められたとしている。

村田らの報告は、DXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法による骨密度測定が一般化する以前の報告であるため、現在の骨粗鬆症の診断基準²⁾を用いた場合、骨粗鬆症の合併頻度が以前に報告されているほど高いか否かは不明であった。そこで今回、千葉大学医学部附属病院に通院する本症候群患者10例を対象に、より詳細な骨粗鬆症の評価を行った³⁾。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確定した(表1)。骨密度はDXA法によって測定し、若年成人平均値(YAM)の70%以下またはTスコア -2.5 SD以下を骨粗鬆症と判定した。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、大腿骨頸部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6例(症例1、2、3、5、7、10)であった。以上の結果から、本症候群に合併する骨粗鬆症は、腰椎に比較して大腿骨において重症となることが確認された。

発生機序

骨粗鬆症の発症には、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスの乱れが原因として考えられている。例えば、典型的な閉経後骨粗鬆症においては、その発症には主としてエストロゲンの減少による破骨細胞の機能亢進が関与していることが知られている。このような観点から

Rubinら⁴⁾は、本症候群における骨粗鬆症の発生機序を検討した成績を報告している。

彼らが経験した症例は43歳の白人女性であった。脊椎骨レントゲン検査では、ほぼ全ての胸腰椎に脆弱性圧迫骨折が認められた。骨密度は腰椎 0.776 g/cm^2 、大腿骨頸部 0.441 g/cm^2 であり、これは同年齢女性の平均値に比較すると、それぞれ -2.38 SD 、 -3.93 SD に相当する。血液学的所見には特記すべき異常は認められなかったが、血中インスリン様増殖因子1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) が 86 ng/mL (この年齢での正常範囲: $142\text{-}389$) と低値を示した。しかしながら、血中成長ホルモンの基礎値は正常範囲内であり、アルギニン・L-ドーパ負荷による成長ホルモンの分泌反応パターンも正常であった。本症例では腸骨生検も施行され、皮質骨の骨量減少ならびに皮質骨の菲薄化が認められた。さらに重要な所見として、類骨の量が著明に減少しており、採取された組織には骨芽細胞の存在を確認できなかった。これらの所見を総合すると、本症候群では骨吸収は正常に行われているが、骨形成が抑制されているものと考えられた。

彼らはさらに、本症例をIGF-1で治療した時の成績を報告している⁵⁾。リコンビナ

ントヒト IGF-1 を 6 ヶ月間、毎日皮下注射した前後で骨密度と骨代謝マーカーの変化を測定した。治療中は、骨形成マーカーである血清タイプ 1 プロコラーゲン C-ペプチドならびに血清オステオカルシンは増加し、また骨吸収マーカーである尿中ピリジノリン架橋産物ならびに尿中ヒドロキシプロリンも増加した。治療後は腰椎骨密度が 3% 増加し、これは本検査の変動係数を超える増加量であった。以上の結果から、彼らは IGF-1 が低値を示す本症例においては、IGF-1 補充により抑制された骨形成を回復できる可能性が示唆された、としている。

一般的に加齢性の骨粗鬆症は椎骨や大腿骨近位部などの体幹骨に好発するが、本症候群に見られる骨粗鬆症は、四肢末端、特に下肢において重症となる傾向が認められる。本症候群では、しばしば下肢の皮膚硬化に伴う関節拘縮、あるいは足部の潰瘍性病変などが生じるため、下肢骨は廃用性ならびに炎症性変化の影響を受けやすい。そのことが本症候群において、骨粗鬆症が下肢において重症となる理由の一つであると考えられる。

WRN 遺伝子多型との関わり

本症候群の早期老化兆候の一つに骨粗鬆症があるからと言って、そのことが直ちに本症候群の遺伝子異常と骨代謝との直接的な関係を意味するものではない。本症候群の責任遺伝子産物である Werner helicase は、主として DNA の修復過程に関与すると考えられており、また本遺伝子はヒト皮膚線維芽細胞での発現は確認されているものの⁶⁾、骨芽細胞ないし破骨細胞において発現しているか否かについては未確認であ

るため、機能的にも骨代謝との関連性を類推するのは困難である。最近、この点に関して新たな洞察を与える研究が報告された。

WRN 遺伝子には 8 箇所の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) が知られており、そのうち 4 箇所はアミノ酸置換を伴うもの、もう 4 箇所はアミノ酸置換を伴わないものである⁷⁾。その中で rs1346044 (T>C, Cys1367Arg)、すなわち 1367 番目のシステイン残基をアルギニン残基に置換する多型と骨粗鬆症との関わりを検討した成績が既に報告されていた⁸⁾。対象は 377 名の健康な閉経後女性であり、平均年齢は 65.6 歳であった。ゲノタイプ頻度は T/T 87.5%、T/C 12.2%、C/C 0.3% であった。これらの対象を大きく C 非保有者 (T/T) ならびに C 保有者 (T/C と C/C) の 2 群に分けて比較すると、C 保有者において有意 ($p = 0.037$) に腰椎骨密度が低値を示したとしている。

我々も、東京都健康長寿医療センター連続剖検 1632 例 (平均年齢 81 歳、男 924 例、女 708 例) から得られた DNA を用いて、WRN 遺伝子上の rs2230009 (340G>A、V114I) のタイピングを行い、大腿骨骨折罹患率との関連性を検討した⁹⁾。さらに当センター閉経後骨粗鬆症患者 251 例 (平均年齢 71 歳) から得られた DNA を用いて骨密度との関連解析を行った⁹⁾。表 2 に、性別と年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析の結果を示す。rs2230009 の AA 型ないし AG 型を有する場合、GG 型と比較して、大腿骨骨折のオッズ比は 2.528 倍と有意に高値であった。ちなみに、女性は男性の 2.983 倍、年齢は 10 歳ごとに 1.746 倍骨折リスクが増加することも明らかとなっ

た。大腿骨骨折との有意な関連性を見いだした rs2230009 に関して、さらに二次コホートを用いたバリデーションを行った。閉経後骨粗鬆症患者を対象に、rs2230009 の遺伝子型と各種臨床指標との関連性を検討した成績を表 3 に示す。有意差検定は年齢、体重、身長は Student's t-test、その他は線形回帰分析（年齢補正）で行った。その結果、大腿骨頸部骨密度は GG 型に比較して AG 型では有意に低値を示すことが明らかとなった。

これら一連の WRN 遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果は、本症候群に合併する骨粗鬆症の発症に遺伝的因子も関与している可能性を示唆している。

治療

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、通常骨粗鬆症の治療ガイドライン¹⁰に従って行うことが妥当と判断される。骨粗鬆症性骨折のリスクを減少させる代表的な薬物としてビスフォスホネート製剤が汎用されているが、本製剤の一つである etidronate が本症候群の有痛性軟部組織石灰化を改善したとする報告¹¹もあり、薬剤選択において参考となる。一方、本症候群では骨粗鬆症の成因に骨形成の抑制が主として関与しているとする報告があり、この点からは副甲状腺ホルモン

(PTH) 製剤 (teriparatide) が効果的であると推察されるが、本症候群では肉腫の発生頻度が高いことを考慮すると、PTH 製剤を使用する場合は骨肉腫の発生に特段の注意を要する。

D. 考察と結論

本症候群に合併する骨粗鬆症について検討を加えた。本症候群では高率に骨粗鬆症を合併することは事実であるが、それは以下の点において通常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海綿骨であるが、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と考えられているが、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。

本症候群における骨粗鬆症の発生機序は現時点では不明であるが、血中 IGF-1 の低下、WRN 遺伝子多型の関与を示唆する報告が見られる。また、本症候群では骨粗鬆症が下肢において重症となることから、下肢骨の廃用性ならびに炎症性変化の影響も考えられる。今後、さらなる研究により、本症候群の骨粗鬆症の発生機序を明らかにし、成因に即した治療法を開発して行かねばならない。

E. 引用文献

1. Murata K, Nakashima H: Werner's syndrome: twenty-four cases with a review of the Japanese medical literature. J Am Geriatr Soc 1982; 30: 303-308.
2. Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al: Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. J Bone Miner Metab 2013; 31: 247-257.
3. Mori S, Zhou H, Yamaga M, et al: Femoral osteoporosis is more

- common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 854-856.
4. Rubin CD, Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, et al: Characterization of osteoporosis in a patient with Werner's syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1161-1163.
 5. Rubin CD, Reed B, Sakhaee K, et al: Treating a patient with the Werner syndrome and osteoporosis using recombinant human insulin-like growth factor. *Ann Intern Med* 1994; 121: 665-668.
 6. Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, et al: Activation of fibroblast proliferation by Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. *J Dermatol Sci* 1994; 7: 210-216.
 7. Castro E, Ogburn CE, Hunt KE, et al: Polymorphisms at the Werner locus: I. Newly identified polymorphisms, ethnic variability of 1367Cys/Arg, and its stability in a population of Finnish centenarians. *Am J Med Genet* 1999; 82: 399-403.
 8. Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, et al: A polymorphic variant at the Werner helicase (WRN) gene is associated with bone density, but not spondylosis, in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 296-301.
 9. Zhou H, Mori S, Tanaka M, et al: 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* 2015; 33: 694-700.
 10. 第5章 骨粗鬆症の治療. In: 折茂肇(代表), 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(編). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版. ライフサイエンス出版; 2015. p. 53-123.
 11. Honjo S, Yokote K, Takada A, et al: Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2038-2039.

表 1 ウェルナー症候群 10 例の骨密度

症例	性別	年齢 (歳)	WRN 変異	腰椎骨密度 (L ₂₋₄)			大腿骨頸部骨密度		
				g/cm ²	T ^{score} SD	%YAM	g/cm ²	T ^{score} SD	%YAM
1	男	57	6/6	0.730	-2.7*	70 [†]	0.601	-2.1	70 [†]
2	女	60	6/6	0.804	-2.1	78	0.452	-3.1*	57 [†]
3	女	57	4/6	0.790	-1.9	78	0.351	-4.0*	45 [†]
4	男	40	4/11	1.116	0.6	107	-	-	-
5	女	60	4/4	0.803	-1.8	79	0.533	-2.3	68 [†]
6	女	40	11/11	0.983	-0.2	97	0.582	-1.9	74
7	男	51	4/7	0.971	-0.6	93	0.508	-2.8*	59 [†]
8	女	42	4/4	0.892	-1.0	88	0.598	-1.7	76
9	男	43	4/4	0.890	-1.3	85	0.697	-1.3	81
10	男	53	4/-	0.901	-1.1	85	0.606	-2.0	70 [†]

*T^{score} ≤ -2.5、[†]YAM ≤ 70%

表 2 WRN 遺伝子多型 (rs2230009, 340G>A) と大腿骨骨折との関係

因子	オッズ比(95%信頼区間)	P
遺伝子型, AA/AG vs GG	2.528 (1.194-5.350)	0.0154
性別, 女性 vs 男性	2.983 (1.988-4.776)	<0.0001
剖検時年齢, 10 歳毎	1.746 (1.396-2.185)	<0.0001

表 3 WRN 遺伝子多型 (rs2230009, 340G>A) と各種臨床指標との関係

	GG (n=236)		AG (n=15)		Difference (95% CI)	P
	mean	SD	mean	SD		
年齢 (歳)	70.9	8.09	71.7	6.83	0.76 (-3.43 - 4.94)	0.724
体重 (kg)	48.0	6.81	44.7	5.00	-3.33 (-6.97 - 0.32)	0.074
身長 (m)	150	11.4	140	38.5	-11.2 (-32.6 - 10.1)	0.279
BMI (kg/m ²)	21.0	2.88	20.1	2.51	-0.92 (-2.46 - 0.61)	0.240
四肢筋肉量 (kg)	12.7	1.52	12.4	1.48	-0.24 (-1.18 - 0.71)	0.620
SMI (kg/m ²)	5.51	0.54	5.55	0.52	0.03 (-0.31 - 0.37)	0.850
腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.79	0.14	0.73	0.17	-0.07 (-0.14 - 0.00)	0.068
大腿骨頸部骨密度 (g/m ²)	0.63	0.08	0.59	0.08	-0.04 (-0.08 - -0.00)	0.041*
血清カルシウム (mg/dL)	9.65	0.41	9.53	0.31	-0.12 (-0.33 - 0.09)	0.270
血清 25 水酸化ビタミン D (ng/mL)	21.5	6.45	19.4	5.15	-2.02 (-5.35 - 1.30)	0.230

*P < 0.05

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mori, S., Zhou, H., Yamaga, M., Takemoto, M., Yokote, K.: Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **17**: 854-856, 2017
2. Honma, N., Saji, S., Mikami, T., Yoshimura, N., Mori, S., Saito, Y., Murayama, S., Harada, N.: Estrogen-related factors in the frontal lobe of Alzheimer's disease patients and importance of body mass index. *Sci. Rep.*, **7(1)**: 726, 2017
3. Tanisawa, K., Arai, Y., Hirose, N., Shimokata, H., Yamada, Y., Kawai, H., Kojima, M., Obuchi, S., Hirano, H., Yoshida, H., Suzuki, H., Fujiwara, Y., Ihara, K., Sugaya, M., Arai, T., Mori, S., Sawabe, M., Sato, N., Muramatsu, M., Higuchi, M., Liu, Y.W., Kong, Q.P., Tanaka, M.: Exome-wide association study identifies CLEC3B missense variant p.S106G as being associated with extreme longevity in east Asian populations. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **72**: 309-318, 2017
4. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of five genetic variants as novel determinants of type 2 diabetes mellitus in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget*, **8**: 80492-80505, 2017
5. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of TNFSF13, SPATC1L, SLC22A25, and SALL4 as novel susceptibility loci for atrial fibrillation by an exome-wide association study. *Mol. Med. Rep.*, **16**: 5823-5832, 2017
6. Tamura, Y., Kimbara, Y., Yamaoka, T., Sato, K., Tsuboi, Y., Kodera, R., Chiba, Y., Mori, S., Fujiwara, Y., Tokumaru, A. M., Ito, H., Sakurai, T., Araki, A.: White matter hyperintensity in elderly patients with diabetes mellitus is associated with cognitive impairment, functional disability, and a high glycoalbumin/glycohemoglobin ratio. *Front Aging Neurosci.*, **9**: 220, 2017
7. Nishi, K., Luo, H., Nakabayashi, K., Doi, K., Ishikura, S., Iwahara, Y., Yoshida, Y., Tanisawa, K., Arai, T., Mori, S., Sawabe, M., Muramatsu, M., Tanaka, M., Sakata, T., Shirasawa, S., Tsunoda, T.: An alpha-kinase 2 gene variant disrupts F-actin localisation in the surface of

- colorectal cancer spheroids.
Anticancer Res., **37**: 3855-3862, 2017
8. Zaw, K.T.T., Sato, N., Ikeda, S., Thu, K.S., Mieno, M.N., Arai, T., Mori, S., Furukawa, T., Sasano, T., Sawabe, M., Tanaka, M., Muramatsu, M.: Association of ZFH3 gene variation with atrial fibrillation, cerebral infarction, and lung thromboembolism: an autopsy study. *J. Cardiol.*, **70**: 180-184, 2017
 9. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M. : Identification of C21orf59 and ATG2A as novel determinants of renal function-related traits in Japanese individuals by exome-wide association studies. *Oncotarget*, **8**: 45259-45273, 2017
 10. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of 12q24.1, ACAD10, and BRAP as novel genetic determinants of blood pressure in Japanese individuals by exome-wide association studies. *Oncotarget*, **8**: 43068-43079, 2017
 11. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of eight genetic variants as novel determinants of dyslipidemia in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget*, **8**: 38950-38961, 2017
 12. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of rs7350481 at chromosome 11q23.3 as a novel susceptibility locus for metabolic syndrome in Japanese individuals by an exome-wide association study. *Oncotarget*, **8**: 39296-39308, 2017
 13. Dechamethakun, S., Sato, N., Ikeda, S., Sawabe, M., Mori, S., Yamada, Y., Tanaka, M., Muramatsu, M., Arai, T.: Association of macrophage capping protein (CAPG) Arg335His polymorphism and cancer susceptibility in the elderly Japanese. *J. Gerontol. Geriatr. Res.*, **6(2)**: 417, 2017
 14. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I.,

- Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of six polymorphisms as novel susceptibility loci for ischemic or hemorrhagic stroke by exome-wide association studies. *Int. J. Mol. Med.*, **39**: 1477-1491, 2017
15. Yamada, Y., Sakuma J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Yoshida, H., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of EGFLAM, SPATC1L, and RNASE13 as novel susceptibility loci for aortic aneurysm in Japanese individuals by exome-wide association studies. *Int. J. Mol. Med.*, **39**: 1091-1100, 2017
16. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of STXBP2 as a novel susceptibility locus for myocardial infarction in Japanese individuals by an exome-wide association study. *Oncotarget*, **8**: 33527-33535, 2017
17. Matsuda, Y., Tanaka, M., Sawabe, M., Mori, S., Muramatsu, M., Naka-Mieno, M., Furukawa, T., Arai, T.: Relationship between pancreatic intraepithelial neoplasias, pancreatic ductal adenocarcinomas, and single nucleotide polymorphisms in autopsied elderly patients. *Genes Chromosomes Cancer*, **57**: 12-18, 2018
18. Tanisawa, K., Hirose, N., Arai, Y., Shimokata, H., Yamada, Y., kawai, H., Kojima, M., Obuchi, S., Hirano, H., Suzuki, H., Fujiwara, Y., Ihara, K., Taniguchi, Y., Shinkai, S., Sugaya, M., Highuchi, M., Arai, T., Mori, S., Sawabe, M., Sato, N., Muramatsu, M., Tanaka, M.: Inverse association between height-increasing alleles and extreme longevity in Japanese women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, in press.
19. 森聖二郎：血中 IGFBP-1 は骨粗鬆症性骨折の新規バイオマーカーか？ 最新研究情報. *Aging&Health*, **25** (80), 4, 2017
20. 森聖二郎：総合診療医に求める骨粗鬆症の診療, 内分泌専門医の立場から. *Gノート*, **4** (1), 101-107, 2017
21. 森聖二郎：低アルブミン血症では骨粗鬆症のリスクが高い. 最新研究情報. *Aging&Health*, **26** (81), 27, 2017
22. 森聖二郎：サルコペニアは脆弱性骨折のリスクファクターか？ 最新研究情報. *Aging&Health*, **26** (81), 27, 2017

23. 森聖二郎：骨の老化. 老化と生体恒常性 . CLINICAL CALCIUM, 27, 917-923, 2017
24. 森聖二郎：老化細胞を死滅させると寿命が延長する？ 最新研究情報. Aging&Health, 26 (82), 31, 2017
25. 森聖二郎：高齢男性では動物性蛋白摂取が大腿骨近位部骨折の予防に有効. 最新研究情報. Aging&Health, 26 (83), 31, 2017
26. 森聖二郎：骨粗鬆症と dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4) の密接な関係 . 最新研究情報 . Aging&Health, 26 (83), 31, 2017
27. 森聖二郎：転倒. すぐに使える高齢者総合診療ノート改訂第2版（日本医事新報社）（大庭建三編集），190-194, 2018
28. 森聖二郎：巻頭言－和文原著論文の存在意義－. 日本臨床栄養学会雑誌, 39 (4), 223, 2018
29. 森聖二郎：高齢男性の転倒には低テストステロン血症も関係している？ 最新研究情報. Aging&Health, 26 (84), 27, 2018
30. 森聖二郎：ウェルナー症候群. 産科と婦人科, 印刷中
2. 学会発表
1. 周赫英, 森聖二郎, 山賀政弥, 竹本稔, 小寺玲美, 田村嘉章, 千葉優子, 荒木厚, 井藤英喜, 横手幸太郎: 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, 第59回日本老年医学会学術集会・総会, 名古屋, 2017.6.16
- 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。

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mori, S., Zhou, H., Yamaga, M., Takemoto, M., Yokote, K.	Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome	Geriatr. Gerontol. Int.	17	854-856	2017