

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

分担総合研究報告書

Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究

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：平成 22-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究」により調査した症例の再検討及び、その後、遺伝子検査の依頼等により蓄積された症例の解析により、診断基準改定に関する要否の確認を行った。同時に、Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患について、海外文献を含めた文献調査を行い、日本人の疫学調査の結果と合わせて考察を加え、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。典型的な Wolfram 症候群例では、日本人症例では、今回新たに遺伝子解析を行った患者を含めて疾患発症年齢は 1 才未満から最高齢で 29 才と幅広い。そのため、現行診断基準である 30 歳未満での糖尿病と視神経萎縮合併及び遺伝子診断を併用する診断基準からの改定は現時点では必要ないと判断した。診断基準の学会承認は現在、公式には得られていないが、学会のシンポジウムでも公表し、意見を求めている。希少疾患ゆえ症例数が少なく、さらに根本的治療法もないため診療指針は概略にとどまり、今後さらに詳細にする必要がある。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

我が国における Wolfram 症候群の実態を解明し、こ区内での疫学調査と海外を含めた文献調査により、診断基準の妥当性を検証する。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とも合わせて目的とする。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、患者剖検臓の組織学的解析を行う。さらに診療指針の策定を行う。

B. 研究方法

平成 22-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究」により調査および遺伝子解析の依頼などにより蓄積された疫学調査結果の再分析、新たに依頼された症例の臨床記録および遺伝子検査結果を解析した。合わせて、海外を含む文献調査を症例報告を中心に行った。患者剖検臓の病理組織学的検討は、通常の HE 染色に加えて、膵ホルモン、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)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)、倫理指針に従い、山口大学医学部・医学部附属病院の倫理審査委員会において審査・承認を受けて研究を行った。研究対象者に対して、必要な人権擁護上の配慮、研究方法による不利益、危険性の排除を行い、説明と同意(インフォームド・コンセント)を得て研究を実施した。

C. 研究結果

これまでに、臨床的に Wolfram 症候群と診断された 70 例の患者を同定し、このうち血族婚 10 家系 18 例を含 43 例について

WFS1 遺伝子解析を行なった。22 家系 31 例に WFS1 遺伝子異常が同定され、このうち 3 例は一方の対立遺伝子にのみ変異が同定された。一方、11 例では変異が同定されなかった。糖尿病の発症年齢は 1 才未満から最高齢は 29 才と幅広く、平均は 8.7 才であった。視神経萎縮の平均発症年齢は 15.8 才であった。治療実態では、Wolfram 症候群は、根本的な治療は開発されていないため、強化インスリン療法を中心とする糖尿病治療、デスマプレッシンやミニリンメルトによる中枢性尿崩症の治療の他は、対症療法、支持療法に限られた。早期死亡を来した症例では、中枢性呼吸不全や自殺、原因不明の事故などが死因であった。今回新たに遺伝子診断を行った患者は、11 歳女児で、両親は血族結婚。糖尿病、視神経萎縮を合併し、不全型尿崩症が疑われた。Leu567-Phe568 の 2 アミノ酸欠失を引き起こす 6 塩基の in-frame 変異が同定された。

症例報告を中心に文献調査を行い、WFS1 遺伝子に変異が認められる非定型的症例や Wolfram-related syndrome を含めて関連疾患を抽出している。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 Pro724Leu | AR | Ophthalmology 2016 | non-syndromic |
| P504R R558C | AR | Ophthalmology 2016 | non-syndromic |
| Val219Cysfs*28 R558H | AR | Ophthalmology 2016 | non-syndromic |
| 視神経萎縮 (劣性遺伝) | | | |
| G702S G702S | AR | Clin Genet 2015 | with neurogenic bladder |

| 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 | Ophthalmol ogy 2016 | no diabetes, 2家系 |
| Y650H | AD | Ophthalmol ogy 2016 | OA+SNHL, no diabetes |
| A684V | AD | Ophthalmol ogy 2016 | OA+SNHL, no diabetes |
| Asn682Asp | AD | Ophthalmol ogy 2016 | OA+SNHL, no diabetes |
| Thr321Met | AD | Clin Genet 2015 | OA+SNHL, neurological symptoms |

劣性遺伝し、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る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。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。

日本では優生遺伝を示す難聴患者以外に、Wolfram 症候群に見られる症状を部分的に持つ患者について WFS1 遺伝子の解析を系統的に行った研究はなく、我々の解析した症例でも一方の対立遺伝子の変異が同定された症例は存在するが、エクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性は否定できず、家族歴でも優生遺伝は証明されないため、Wolfram-like syndrome や、他の非定型例を含め、WFS1 遺伝子異常症としての実態はほとんど解明できていない。

典型的な臨床症状を有する Wolfram 症候群の 2 症例 (内、1 症例は遺伝子診断済み) の剖検標の解析を続けている。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。内分泌細胞が著減している例では、ラ氏島と思われる構造を取りながらアミラーゼ陽性細胞で構成

されていることが見出されており、興味深い知見であると考えている。

D. 考察

日本人症例において典型的 Wolfram 症候群患者の中にも遺伝的多様性が認められる。一方、外国で、優生遺伝例の症例報告が報告されていること、WFS1 遺伝子に変異が存在しながら、視神経萎縮のみを発症し、他の徴候が出現しない例がある事など、Wolfram 症候群自体の疾患多様性がみとめられることから、Wolfram 症候群について、遺伝子診断や、臨床徴候に基づいてさらに亜分類が必要になる可能性が高い。その際には診断基準の改定が必要になるが、さらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究が必要である。特に日本においては、Wolfram 症候群の部分症状を有する例で WFS1 遺伝子変異を系統的に調査した研究はないため、非定型的 Wolfram 症候群や、いわゆる Wolfram-related syndrome の実態は全く解明されていない。

Wolfram 症候群に対する根本的な治療法はないため、ホルモン補充療法を行う他は、難聴に対する補聴器の使用など支持療法を行う。しかしながら、疾患晩期では失明及び神経精神徴候により患者 QOL は著しく低下し、さらに神経精神徴候は予後決定因子としても重要である。そのため、神経変性徴候に対し複数診療科での協力体制および福祉連携に基づいた診療指針の策定が必要である。

E. 結論

現時点においては古典的な典型例を診断するためには視神経萎縮と糖尿病の合

併に遺伝子診断を組み合わせた現在の診断基準の改定の必要はない。しかしながら関連する疾患の実態調査を進め、Wolfram 症候群の亜分類や診断基準改訂の要否についてさらに検討する必要がある。

希少疾患だけに正しく診断されるためには疾患についての認知を高める必要がある、今後も学会などを通じて啓発を図ることが重要である。

診療指針は未だ概略にとどまり、今後具体化する必要がある。

F. 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) 椎木幾久子、田部勝也、谷澤幸生 Wolfram 症候群 月刊糖尿病、9(7) 36-44 2017
- 3) 田部勝也、松永仁恵、椎木幾久子、谷澤幸生 Wolfram 症候群の臨床像と遺伝的特徴 月刊糖尿病、9(8) 45-53 2017
- 4) Kondo M, Katsuya Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y Activation of GLP-1 receptor signaling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome. submitted

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 Wfs 1 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
- 5) 田部勝也、谷澤幸生 : Update7 糖尿病 Wolfram 症候群の臨床像と糖尿病、第 27 回臨床内分泌糖尿病 Update、神戸市、平成 29 年 11 月 24, 25 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

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