

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

早老症の実態把握と予後改善を目指す
集学的研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横手 幸太郎

平成 29(2017) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	1
「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」の進捗状況	
横手幸太郎(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学)	
II. 分担研究報告書	
1. 早老症の診断基準策定に向けた臨床研究	5
井原健二(大分大学医学部 小児科学)	
2. Hutchinson-Gilford 症候群の初発症状としての皮膚病変の検討	23
松尾宗明(佐賀大学医学部 小児科)	
3. Hutchinson-Gilford Progeria 症候群診断基準策定に向けて一海外での実態調査	26
小崎里華(国立成育医療研究センター 遺伝診療科)	
4. ウェルナー症候群におけるサルコペニアに関する研究	28
葛谷雅文(名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年医学)	
5. ウェルナー症候群に合併する骨粗鬆症の遺伝素因と環境因子との関わりについて	33
森聖二郎(東京都健康長寿医療センター 臨床医研究推進センター)	
6. Werner 症候群の脂質代謝異常および脂肪肝について	39
塚本和久(帝京大学医学部 内科学講座)	
7. Werner 症候群における足潰瘍の予防に関する研究	44
窪田吉孝(千葉大学医学部附属病院 形成外科)	
8. 糖尿病患者における足部可動域制限に対する理学療法の効果	50
谷口晃、田中康仁(奈良県立医科大学 整形外科学)	
9. 早老症の皮膚潰瘍治療薬臨床試験に向けた調査に関する研究	53
中神啓徳(大阪大学大学院医学研究科 健康発達医学寄附講座)	
10. 我が国におけるウェルナー症候群の最近の遺伝子型変異頻度に関する検討	60
竹本稔(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学)	
簗持淳(獨協医科大学 皮膚科)	
花岡英紀(千葉大学医学部附属病院 臨床試験部)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	64

I. 総括研究報告書

早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究

横手幸太郎 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座

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。その代表例として Werner 症候群（以下 WS と略）と Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（以下 HGPS と略）が知られる。WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する早老症であり、国内推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割を日本人が占める。平成 21～25 年度の難治性疾患克服研究事業により 25 年ぶりの診断基準改訂と治療の標準化や世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度の政策研究事業により WS 重症度分類が作成され、平成 26 年 5 月指定難病に指定された。一方、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小児疾患であり、確立した診断基準や診療ガイドラインがない。平成 25 年度に我々が施行した全国調査により、我が国で 6 名の患者が新規に同定された。これらを真の患者予後改善につなげるためには、研究の継続と新たな発展が必要不可欠である。

本研究では WS の診療ガイドライン改訂や WS の重症度分類の検証、HGPS の診断基準作成を行い、内科医・外科医・小児科医・臨床研究専門家の連携・融合による集学的な取り組みを通じて、小児から成人までの「早老症」の予後改善を目指している。

A. 研究目的

本研究は、早老症患者を早期に発見、最善の治療を提供し、予後を改善することを最終目標とする。これを実現すべく、3 年の研究期間内に①Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に基づく WS の診療ガイドライン改訂、②WS の重症度分類の検証、③HGPS の診断基準作成、④HGPS の診療ガイドライン作成を行う。本研究班では、内科医・外科医・小児科医・臨床研究専門家の連携・融合による集学的な取り組みを通じて、小児から成人までの「早老症」の予後改善を目指している。

B. 研究方法

全国調査に基づき①Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に基づく WS の診療ガイドライン改訂、②WS の重症度分類の検証、③HGPS の診断基準作成を行う。また難治性疾患実用化研究において計画されている「早老症レジストリー」と、すでに開始している医師主導治験と情報を共有する。

C. 研究結果

【WSに関して】過去10年間のWSに関する例報告の文献データベースを作成した。現在、クリニカルクエスチョンを設定し、難治性下肢潰瘍の治療（窪田、分担研究参照）、糖尿病、脂質異常症（塚本、分担研究参照）、骨

粗しょう症（森、分担研究参照）、サルコペニア（葛谷、分担研究参照）をそれぞれ分担してシステマティックレビュー行っており、Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に沿って診療ガイドラインの改訂作業を行っている。

また、今回作成した文献データベースの一部を使用して、近年の我が国におけるウェルナー症候群の遺伝子型変異頻度に関して検討し発表した（竹本 分担研究）。

さらにAMED難治性疾患実用化研究事業で行われているWSレジストリーシステムと連携し、WS患者の疾患プロフィール・自然歴情報に基づき平成26年度に作成したWSの重症度分類の検証を行いつつある。

【HGPS に関して】平成 25 年度に全国の 200 床以上の病院の小児科を対象にして一次アンケート調査を行い、続いて臨床症状に関するアンケート調査を行った。その結果、9名の HGPS 患者の臨床所見に関する結果を得ることができた。これまで学会報告あった 1 名の所見と併せて、その臨床的特徴を解析した。そして平成 27 年 8 月、平成 28 年 2 月、8 月開催の班会議にて HGPS 患者の診断基準に関して審議が行われ、最終的に平成 28 年 9 月に診断基準(初版)が完成し、日本小児遺伝学会の承認を受けた。現在論文投稿中である。

【Rothmund-Thomson 症候群 (RTS) に関して】平成 28 年度からは早老症の一つである RTS に関しても調査を開始した。平成 22 年度の難治性疾患研究班(研究奨励分野)において RTS の調査と診断基準作成を主導した金子英雄先生が分担研究者として研究組織に加入した。平成29年 3 月に開催した第 2 回

班会議において今後の研究方針に関して話し合った。

【国際シンポジウム-RECQ2019-】

これまでの研究成果の国内外への発信や早老症に関する啓蒙、国内外の老化研究者との意見交換を目的に 2019 年 2 月に千葉県木更津で国際シンポジウムを企画している。国内外の早老症に関わる医師・研究者ならびに患者とその家族が集結する予定である。

D. 考察

早老症は全身性に老化徴候が早発・進展する疾患の総称である。代表例として知られる WS と HGPS はいずれも希少であり、治療法はもとより患者の実態も不明である。このうち WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する常染色体劣性疾患で、日本の推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割が日本人と我が国に多い。原因遺伝子が 1994 年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や悪性腫瘍、糖尿病のため、生命の危機または死を免れても重篤な後遺症に苦しむ。平成 21~25 年度の厚生労働科学研究により、我々は WS の診断基準改定と治療指針を完成し、平成 26 年度の政策研究事業では WS 重症度分類を作成した。今後、真に患者の予後改善へ結びつけるため、このガイドラインの検証と改訂を続ける必要がある。一方の HGPS は、乳児期に発症し、ほとんどの症例が 10 歳代で心筋梗塞により死亡する難病である。

「アシュリー」という女兒が日本の TV 番組でも取り上げられ、本疾患が認知されるようになった。800 万人に一人と極めて希

な疾患だが、平成 25 年度の調査により、全国で 6 名の患児が見い出された。HGPS の診断基準と診療指針の確立は、その予後改善の第一歩として不可欠であり、本研究ではそれぞれの到達目標に達するために着実に成果を上げている。

E. 結論

小児から成人までの「早老症」の予後改善を目指して研究を推進している。

F. 研究発表

2016 年 5 月 28 日～30 日 国際シンポジウム RECQ2016 Werner Syndromes in Depth

1. 論文発表

- Recent Trends in WRN Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome. Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, Koizumi N, Kitamoto T, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K. *J Am Geriatr Soc*. 2017
- Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, Koizumi N, Kitamoto T, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K. Recent trends in WRN gene mutation patterns in individuals with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc*, *in press*
- Ide K, Baba Y, Takemoto M, Koide H, Ide S, Yamaga M, Kobayashi K, Yokote K. Case of Werner syndrome complicated by adrenal insufficiency due to hypothalamic dysfunction. *Geriatr Gerontol Int* 17:346-347, 2017.
- Yokote K, Chanprasert S, Lee L, Eirich K, Takemoto M, Watanabe A, Koizumi N, Lessel D, Mori T, Hisama FM, Ladd PD, Angle B, Baris H, Cefle K, Palanduz S, Ozturk S, Chateau A, Deguchi K, Easwar TK, Federico A, Fox A, Grebe TA, Hay B, Nampoothiri S, Seiter K, Streeten E, Piña-Aguilar RE, Poke G, Poot M, Posmyk R, Martin GM, Kubisch C, Schindler D, Oshima J. WRN Mutation Update: Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects. *Hum Mutat* 38:7-15, 2017.
- Endo Y, Yokote K, Nakayama T. The obesity-related pathology and Th17 cells. *Cell Mol Life Sci* 74:1231-1245, 2017.
- Angela M, Endo Y, Asou HK, Yamamoto T, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, Nakayama T. Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated inductions of PPAR γ directs early activation of T cells. *Nat Commun* 7:13683, 2016.
- Mitamura Y, Azuma S, Matsumoto D, Takada-Watanabe A, Takemoto M, Yokote K, Motoshita J, Oda Y, Furue M, Takeuchi S. Case of sarcomatoid carcinoma occurring in a patient with Werner syndrome. *J Dermatol* 43:1362-1364, 2016.
- Yokote K, Terauchi Y, Nakamura I, Sugamori H. Real-world evidence for the safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER): final results of a post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother* 17:1995-2003, 2016.
- Ishibashi R, Takemoto M, Akimoto Y, Ishikawa T, He P, Maezawa Y, Sakamoto K, Tsurutani Y, Ide S, Ide K, Kawamura H, Kobayashi K, Tokuyama H, Tryggvason K, Betsholtz C, Yokote K. A novel podocyte gene, semaphorin 3G, protects glomerular podocyte from lipopolysaccharide-induced inflammation. *Sci Rep* 6:25955, 2016.
- Ide S, Yamamoto M, Takemoto M, Fujimoto M, Ide K, Kobayashi K, Yokote K. Improved Glycemic Control and Vascular Function and Reduction of Abdominal Fat Accumulation with Liraglutide in a Case of Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc* 64:687-688, 2016.
- Zhang C, van der Voort D, Shi H, Zhang R, Qing Y, Hiraoka S, Takemoto M, Yokote K, Moxon JV, Norman P, Rittié L, Kuivaniemi H, Atkins GB, Gerson SL, Shi GP, Golledge J, Dong N, Perbal B, Prosdocimo DA, Lin Z. Matricellular protein CCN3 mitigates abdominal aortic aneurysm. *J Clin Invest* 126:1282-1299, 2016.
- Sakuma I, Higuchi S, Fujimoto M, Takiguchi T, Nakayama A, Tamura A,

Kohno T, Komai E, Shiga A, Nagano H, Hashimoto N, Suzuki S, Mayama T, Koide H, Ono K, Sasano H, Tatsuno I, Yokote K, Tanaka T. Cushing Syndrome Due to ACTH-Secreting Pheochromocytoma, Aggravated by Glucocorticoid-Driven Positive-Feedback Loop. **J Clin Endocrinol Metab** 101:841-846, 2016.

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。

Ⅱ. 分担研究報告書

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

早老症の診断基準策定に向けた臨床研究

研究分担者 井原 健二 大分大学医学部 小児科学 教授

研究要旨

Hutchinson-Gilford 早老症症候群 (HGPS) は遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈し平均寿命は 13 歳と報告されている。全世界でおよそ 150 症例が報告されているが、日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでない。平成 24～27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」（研究代表者：横手幸太郎）による全国一次、二次アンケート調査結果に加えて国内の学会報告の抄録を調査し国内の診断確定例数を明確にした。さらに HGPS 患者の臨床症状の出現時期等を中心とした三次調査を行い計 8 例に関する臨床所見を集計し、欧米からの論文報告を参照し我が国の HGPS 診断基準（改訂案）策定を行った。平成 28 年度は策定した HGPS 診断基準（改訂案）をさらに見直し、HGPS 診断基準（最終案）を策定した。また、本疾患の指定難病登録に向けた要望書作成に関与した。

A. 研究目的

Hutchinson-Gilford 早老症症候群 (HGPS) は遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害を合併し平均寿命は 13 歳と報告されている。原因は LMNA 遺伝子異常による。近年 G タンパク質のファルネシル化抑制剤治療が期待されており早期診断と早期治療介入が予後の改善に重要な疾患である。HGPS はこれまで全世界でおよそ 150 症例が報告されているが、日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでない。

超稀少疾患である HGPS について、我が国の患者の実態を把握するため、平成 24, 25 年度厚生労働

科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」（研究代表者：千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学教授 横手幸太郎）により全国の 200 床以上の病院（1173 施設）の小児科を対象に疫学調査が行われた。（参考資料①）一次スクリーニング調査と二次詳細調査の結果、診断症例は男性 3 名女性 2 名（不明 1 名）疑い症例は男性 3 名女性 5 名（不明 1 名）の計 15 名であった。15 名中 5 名（男性 2 名女性 3 名）の臨床所見を得た。また死亡 3 名、1 名存命中、1 名不明であった。

平成 26 年度は、一次、二次調査で報告された患者情報を整理し他疾患の可能性のある症例を除外するとともに二次調査未回答と HGPS 診断未確定例（疑い例）について追加調査を行った結果、

計 10 例の国内症例を確認した。うち 1 例は調査に同意が得られなかったため、最終的に男性 4 例女性 5 例の計 9 例の HGPS 診断確定例を確認した。臨床情報を整理し HGPS 診断基準案を作成した。

平成 27 年度は、作成した診断基準案の妥当性を評価するため、二次調査を行った 9 例の HGPS 症例に対して三次調査を実施し 8 例の詳細な臨床データを得た。(参考資料②③) その結果をもとに HGPS 診断基準 (改訂案) を策定した。(参考資料④)

今回、策定した HGPS 診断基準 (改訂案) についてさらに当班会議で検討を行い、HGPS 診断基準 (最終案) を策定した。また、本疾患の指定難病登録へ向けた要望書の作成を行った。

B. 研究方法

(1) HGPS 診断基準 (最終案) の策定

前年度策定した HGPS 診断基準 (改訂案) の見直しを行った。主症状は前回同様① 出生後の重度の成長障害 (生後 6 か月以降の身長と体重が -3SD 以下) ② 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上 ③ 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の 3 症候中 2 症候以上 ④ 四肢関節拘縮と可動域制限 としたが、「確実例 (definite)」と診断するためには、遺伝学的検査による HGPS に特徴的とされる LMNA 遺伝子変異 G608G (コドン 608[GGC] > [GGT]) の確認が必須とした。LMNA 遺伝子 (検査) を含む遺伝学的検査を受けていないまたは検査を受けたが変異が見つからないが、主症状のすべてを満たす場合は「ほぼ確実例 (probable)」とした。さらに、参考所見として、
a) 胎児期には成長障害を認めない b) 精神発達遅滞を認めない を追加した。

(2) 指定難病登録に向け要望提出
二次調査、三次調査で成人例を認めたことを受け、

指定難病登録のための要望書作成に関わった (慶應義塾大学小崎健次郎教授が提出)。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際してはヘルシンキ宣言を遵守し個人のプライバシーに配慮した情報収集を行った。患者および患者家族から調査に関する同意が得られなかった場合には調査対象から除外した。本研究は大分大学医学部臨床研究倫理委員会で審議され、2015 年 10 月 16 日付け承認 (承認番号:919) を受けた後に調査を施行した。

C. 研究結果

(1) HGPS 診断基準 (最終案)

診断基準 (最終案) を策定した (参考資料⑤)
確実例 (definite)

主症状の 1 つ以上を満たし、かつ原因遺伝子 (LMNA 遺伝子) に G608G (コドン 608[GGC] > [GGT]) 陽性変異を認める場合。

ほぼ確実例 (probable) :

LMNA 遺伝子 (検査) を含む遺伝学的検査を受けていないまたは検査を受けたが変異が見つからないが、主症状のすべてを満たす場合。

主症状

- ① 出生後の重度の成長障害 (生後 6 か月以降の身長と体重が -3SD 以下)
- ② 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上
- ③ 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の 3 症候中 2 症候以上
- ④ 四肢関節拘縮と可動域制限

参考所見

- a) 胎児期には成長障害を認めない
- b) 精神発達遅滞を認めない

(2) 指定難病登録に向け要望提出
指定難病登録のため、要望提出を行った。(参考

資料⑥)

D. 考察

HGPS (OMIM # 17667)は、1886年に Jonathan Hutchinson と 1897年 Hasting Gilford が報告したことから命名された疾患である。その頻度は400～800万人に1名とされるが、これまで殆どの症例は欧州や米国から報告されている。遺伝形式は新生突然変異による常染色体優性遺伝である。原因遺伝子は Eriksson らによって核内中間フィラメントの一種である lamin A をコードする LMNA における変異であることが明らかにされた。大多数の患者ではエクソン11内の点突然変異(G608G, GGC>GGT)が生じ、スプライシング異常に伴い、N末の50アミノ酸が欠損した変異 Lamin A タンパク (progerin) が生じる。変異タンパク progerin は、翻訳後のプロセッシング異常に伴いタンパクのファルネシル化が持続し、核膜や核内マトリックスに異常を生じる。

近年Gタンパク質のファルネシル化抑制剤治療が期待されており早期診断による早期治療介入が予後の改善に重要な疾患である。HGPSはこれまで全世界でおよそ150症例が報告されているが、日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでなかった。

前年度の調査で、計8例(男性4名女性4名)の詳細な臨床データを得た。身体的な特徴としては、小顎症、老化顔貌、突出した眼、頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、四肢関節拘縮と可動域制限についてはすべての症例で、強皮症様変化や禿頭についてもほぼすべての症例で認め、診断時の有用な所見と考えられた。動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害や心血管疾患は4例に認められ、生命予後を規定する重要な合併症と推定された。一方、腫瘍の合併例は27歳女性の甲状腺癌、骨肉腫1例であった。腫瘍性病変に関してこれまで

報告が少なかったが、HGPSの平均寿命(12-13歳)を超えた症例については、早老症に伴う合併症として注意する必要性が示唆された。

LMNA 遺伝子の変異：G608GはHGSPに特徴的な遺伝子変異であり、Eriksson et al. (2003)の報告では20例中18例、Cao and Hegele (2003)でも7例中5例に本変異を認めていることからLMNA 遺伝子 G608G 変異のHGSP診断に関する感度・特異度ともに極めて高いとされている。一方、これらの論文で1例ずつ同じコドンの異なる変異(G608S)を認めており、またLMNA 遺伝子内の別の型の変異(複合ヘテロ接合)でも酷似した表現型を認めたとする報告が散見される点も留意する必要がある。LMNA 遺伝子変異により臨床症状を呈する疾患群はラミノパチーと総称され、10以上の疾患が知られている。遺伝子型と表現型(疾患)には高い相関があるが、一方で疾患がオーバーラップする場合もありG608G以外のLMNA 遺伝子変異の場合、遺伝子型のみではHGPSの診断を誤る可能性もある。

HGPS患者三次調査の結果は、欧州のHGPS患者に関する論文や総説で記されている特徴的な臨床表現型とほぼ合致しており、今回の調査結果、欧米の報告をもとに診断基準策定を行った。「確実例(definite)」と診断するためには、遺伝学的検査によるHGPSに特徴的とされるLMNA 遺伝子変異 G608G (コドン 608[GGC] > [GGT])の確認を必須項目とし、LMNA 遺伝子(検査)を含む遺伝学的検査を受けていないまたは検査を受けたが変異が見つからないが、主症状のすべてを満たす場合は「ほぼ確実例(probable)」とした。今回の調査対象8例のうちLMNA 遺伝子変異G608Gの確認されている症例は4例と半数で、残りの4例は未実施であった。

今回策定したHGPS診断基準(最終案)は平成28年度の日本小児遺伝学会で承認された(理事

長：慶應義塾大学小崎健次郎教授）。そして指定難病の認定に向けて要望書を提出した。今後は、平成 29 年度日本小児科学会学術集会において口演発表を予定し、また英文論文を投稿中である。今後、さらに症例を蓄積し、感度特異度の高い診断基準へと発展させていくため、検討を重ねていく必要がある。

E. 結論

平成 24～27 年度に実施した HGPS 全国疫学調査結果をもとに HGPS 診断基準を策定した。超稀少疾患のため、引き続き症例を蓄積し、診断基準の見直しを継続していく必要がある。また、長期生存例の医療支援、治療法研究のため指定難病登録に向けた働きかけを継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし（現在投稿中）

2. 学会発表
なし（平成 29 年度発表予定）

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

ハッチソン・ギルフォード・プロジェリア症候群 (二次調査用紙)

症例者1名(1症例)につき、用紙1枚となります。

※複数の症例者が確認されている場合、お手数ではございますが、この用紙をコピーし、症例欄にチェックを入れ、ご記載頂きますようお願い申し上げます。

施設/診療科名: 千葉大学医学部附属病院 内科

001-9999-99

症例欄

症例1 症例2 症例3 症例4 症例5 症例6

記載者御氏名: _____

- 現在通院中の患者である
- 疑いがある患者である
- 過去5年以内に通院された患者

症例者の性別

- 男性
- 女性

症例者の最終診察時の年齢

() 歳
亡くなっている場合は、死亡時の年齢() 歳

身体的特徴	徴候の有無	発症年齢
1. 身長及び体重		身長()cm 体重()kg
2. 早老様顔貌 ・白髪または脱毛 ・前額突出・小顎症 ※目の異常突出およびまたは小さい「くちばし状」鼻	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
3. 皮膚の変化 ・萎縮 ・潰瘍	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり(□上肢/□下肢) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 () 歳
4. 足の変化 ・鶏眼や胼胝 ・扁平足 ・足趾の変形	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 () 歳 () 歳
5. 白内障	<input type="checkbox"/> あり(□片側/□両側) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳

徴候と所見	徴候の有無	発症年齢
1. 血族結婚	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
2. 月経の有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳
3. 糖代謝異常 ・境界型糖尿病 ・糖尿病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 () 歳 使用薬剤名()
4. 脂質異常症 〔初診時・もしくは治療前〕 ・LDLコレステロール \geq 140mg/dl ・HDLコレステロール $<$ 40mg/dl ・中性脂肪 \geq 150mg/dl	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 使用薬剤名()
5. 脂肪肝	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳
6. 高血圧	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 使用薬剤名()
7. 動脈硬化性疾患 ・脳出血 ・脳梗塞 ・狭心症または心筋梗塞 ・閉塞性動脈硬化症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 () 歳 () 歳 () 歳
8. 腫瘍性病変(良性・悪性を含む)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 腫瘍性病変の部位、種類()
9. 骨粗しょう症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	使用薬剤名()
10. 尿中ヒアルロン酸の増加	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
11. 遺伝子変異(LMNA変異)	<input type="checkbox"/> 確定済み <input type="checkbox"/> 変異なし <input type="checkbox"/> 未検査	確定済みの場合は、() 遺伝子変異の部位 ()
※確定されていない場合は、当研究班において無料で検査を致します。 <input type="checkbox"/> 希望する <input type="checkbox"/> 希望しない		
12. 尿蛋白の有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	

【自由記入欄】 ※その他使用歴のある薬剤がございましたらご記載下さい(成長ホルモンなど)

※ご不明な点がございましたら、ご相談下さい。

Hutchinson Gilford Progeria 症候群 三次調査用紙

施設/診療科名/担当の先生：

- 症例者の性別 男性 ・ 女性
 症例者の年齢 () 歳 最終診察(年 月)
 亡くなっている場合は死亡時の年齢 () 歳
 診断時の年齢 () 歳 () か月

■ 成長障害の有無

- 出生時 在胎週数() 身長() cm 体重() g
 生後 1 か月時の身長() cm 体重() g
 (可能ならば) 生後 2 か月時の身長() cm 体重() g
 生後 4 か月時の身長() cm 体重() g
 現在(最終診察時)の身長() cm 体重() kg
 成長曲線 有 ・ 無

⇒ 有の場合はお手数ですが成長曲線のコピーを送付願います

■ 皮膚の変化

- | | | | |
|---------|--------------------|-----|------|
| 色素沈着 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 強皮症様変化 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 禿頭 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 頭皮静脈の怒張 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 皮下脂肪の減少 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 皮膚のたるみ | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |

■ 骨、骨格の変化

- | | | | |
|--------------|--------------------|-----|------|
| 四肢関節拘縮・可動域制限 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 指遠位部の腫脹・下垂 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 指骨融解像 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 外反股 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |

■ 顔、頭部の変化

- | | | | |
|---------|--------------------|-----|------|
| 老化容貌 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 突出した眼 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 小顎 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 口唇周囲の蒼白 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |
| 大泉門閉鎖遅延 | 有 () か月 / () 歳 ~ | ・ 無 | ・ 不明 |

■合併症

2次性徴の有無	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
月経の有無(女性の場合)	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
糖代謝異常			
境界型	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
糖尿病	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
使用薬剤	有 () ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脂質異常症			
LDL コレステロール $\geq 140\text{mg/dl}$	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
HDL コレステロール $< 40\text{mg/dl}$	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dl}$	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
使用薬剤	有 () ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脂肪肝	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
高血圧	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
使用薬剤	有 () ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脳出血	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脳梗塞	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
狭心症または心筋梗塞	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
閉塞性動脈硬化症	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
弁膜症	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
	有の場合 部位、程度()		
腫瘍性病変	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
	有の場合 部位、種類()		
骨粗鬆症	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
	有の場合 骨密度値() g/cm^2 YAM 値の()%		・ 不明

■(死亡の場合) 死亡時年齢 () 歳

死因 ()

■遺伝子変異

確定済 ・ 変異なし ・ 未検査

確定済の場合は、遺伝子変異の部位 (G608G / その他())

■その他追加情報がありましたら、下記に記載をお願いします

ご協力ありがとうございました

参考資料③

	佐賀 症例1	九大 症例2	愛知 症例3	鳥取 症例4	九州病院 症例5	大分 症例6	埼玉 症例7	金沢 症例8
性別	女性	男性	女性	女性	男性	男性	男性	女性
年齢	5歳	10歳	15歳	17歳		15歳	9歳	27歳
死亡時年齢		10歳			4歳	15歳	9歳	
診断時年齢	0歳5か月	0歳8か月	1歳0か月	6歳5か月	2歳6か月	2歳7か月	出生時	5歳
色素沈着	無	不明	不明	無	有	有	有	
強皮症様変化	有	有	有	有	有	有	有	有
禿頭	有	有	有	有	有	有	無	有
頭皮静脈の怒張	有	有	有	無	有	有	有	
皮下脂肪の減少	有	有	有	有	有	有	有	有
皮膚のたるみ	有	不明	有	有	有	有	有	
四肢関節拘縮・可動域制限	有	有	有	有	有	有	有	有
指遠位部の腫脹・下垂	無	不明	不明	不明	有	不明	不明	有
指骨融解像	不明	不明	不明	不明	有	不明	不明	無
外反股	不明	不明	不明	不明	有	有	無	有
老化顔貌	有	有	有	有	有	有	有	有
突出した眼	有	有	有	有	有	有	有	有
小顎	有	有	有	有	有	有	有	有
口唇周囲の蒼白	有	不明	不明	不明	無	有	不明	
大泉門閉鎖遅延	不明	有	不明	不明	有	不明	有	
2次性徴	無	不明	無	無	無	不明	無	
月経	無		無	無	無			有
糖代謝異常								
境界型	無	不明	無	不明	無		不明	不明
糖尿病	無	不明	無	無	無	有	無	有
使用薬剤			無	無		メルビン		ベイスン
脂質異常症								
高LDL	無	無	無	有	無	有	無	不明
低HDL	不明	無	有	有	無	有	無	有
高中性脂肪	無	無	有	有	無	有	有	有
使用薬剤	プラバスタチン	無	無	無		ユベラニコチン	ベザフィブラー	無
脂肪肝	無	不明	無	不明	有	有	不明	不明
高血圧	無	不明	無	不明	有	有	無	有
使用薬剤				無	セバミット ベルジピン	レニベース		ディオバン
脳出血	無	有	無	不明	有	有	無	無
脳梗塞	無	有	有	不明	有	有	無	無
狭心症/心筋梗塞	無	無	有	不明	無	無	無	無
閉塞性動脈硬化症	無	無・不明	無	不明	有	有	不明	無
弁膜症	無	無	有	不明	無	有	不明	無
腫瘍性病変	無	無	無	不明	無	無	無	有(脛骨肉腫 甲状腺癌)
骨粗鬆症	無	不明	不明	不明	有	不明	不明	不明
骨密度					不明			
遺伝子検査	G608G変異	G608G変異	G608G変異	未検査	未記載	G608G変異	未検査	未検査

参考資料④

HGPS 診断基準（平成 27 年度改訂案）

診断基準：以下の①または②に当てはまる

①遺伝学的検査：

LMNA 遺伝子：

G608G (コドン 608[GGC] > [GGT])陽性

②臨床診断：以下 A-D のすべての徴候を認める

A：重度の成長障害

(生後 6 か月以降の身長と体重が-3SD 以下)

B：白髪または脱毛、小顎症、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上

C：頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化、の 3 症候中 2 症候以上

D：四肢関節拘縮と可動域制限

③参考所見

a) 胎児期には成長障害を認めない

b) 精神発達遅滞を認めない

参考資料⑤

HGPS 診断基準（平成 28 年度最終案）

確実例（definite）

主症状の 1 つ以上を満たし、かつ原因遺伝子（LMNA 遺伝子）に G608G（コドン 608[GGC] > [GGT]）陽性変異を認める場合。

ほぼ確実例（probable）：

LMNA 遺伝子（検査）を含む遺伝学的検査を受けていないまたは検査を受けたが変異が見つからないが、主症状のすべてを満たす場合。

主症状

- ① 出生後の重度の成長障害（生後 6 か月以降の身長と体重が -3SD 以下）
- ② 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上
- ③ 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の 3 症候中 2 症候以上
- ④ 四肢関節拘縮と可動域制限

参考所見

- a) 胎児期には成長障害を認めない
- b) 精神発達遅滞を認めない

参考資料⑥

指定難病の検討資料

(病名) ハッチンソン・ギルフォード症候群

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい

②別名がある場合は全て記載して下さい

プロジェリア症候群

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

ハッチンソン・ギルフォード症候群

④主として関係する学会(注3)

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本小児遺伝学会

(注1) 一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例:気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例:重症肺炎→肺炎とすべき)。

(注2) 科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3) 学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名(主に成人を対象とした学会)を記入して下さい。

(注4) その他関係する学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a. 悪性腫瘍である b. 全く関係ない c. その他 d. 定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (稀に悪性腫瘍を合併する)

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a. 精神疾患である b. 精神疾患ではない c. その他 d. 検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

a. 外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
b. ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)

- c. 何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
- d. 生活習慣が原因とされている
- e. 原因不明または病態が未解明
- f. 検討中、定まった見解がない
(混在している場合は重複回答可)

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答（ a ）

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

- a. 遺伝子異常 b. 薬剤 c. 生活習慣 d. その他 e. 特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい（例：アルコール摂取によりオッズ比が○倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど）

答（ 染色体異常、遺伝子異常との関連を示唆するデータがある ）

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答（ b ）

(混在している場合は複数回答可)

- a. 治療方法が全くない。
- b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e. 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答（ d ）

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a. 急性疾患
- b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c. 治療等により治癒する
- d. 発症後生涯継続または潜在する
- e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f. 定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答（ b ）

- a. 疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計： 約 10 人

このうち成人の患者数の推計： 約 1 人

根拠となった調査：難病班全国調査（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班

※大半が 10 台で死亡するが海外では 20 歳を越えての生存例が報告されている

- b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。また、成人の患者が確認できている。

根拠となった検索：(医中誌などで) ○年～○年の検索で合計○例の報告

成人の患者数の推計： _____ 人

- c. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。成人の患者については確認できていない。
- d. 疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- e. 複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答（ a, b, c ）

- a. 学会で承認された診断基準あり （学会名：日本先天異常学会、日本人類遺伝学会、日本小児遺伝学会）
- b. 研究班で作成した診断基準あり （研究班名：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班）
- c. 広く一般的に用いられている診断基準あり （出典及び活用事例：新先天奇形症候群アトラス）
- d. 診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答（ a, b ）

- a. 学会で承認された重症度分類あり （同上）
- b. 研究班で作成した重症度分類あり （同上）
- c. 広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d. 重症度分類がない

※d. を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答（ _____ ）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料別紙様式に従って記入をお願いいたします。

ハッチンソン・ギルフォード症候群

○ 概要

1. 概要

遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害を合併する。

2. 原因

現在のところ LMNA 遺伝子の変異が同定されているが発症機序は不明である。

3. 症状

乳児期に全身の老化現象、成長障害、特徴的顔貌を呈する。老化に伴う脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害等多彩な臨床徴候を呈する。

4. 治療法

確立した治療法はない。老化に伴う症状に対する対症療法のみである。早老に対する根本的な治療法はない。脳血管障害・心血管障害・糖尿病等への対症療法等を行う。

5. 予後

10歳代ではほぼ全例が死亡し、生命予後は極めて不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 10 人

2. 発病の機構

不明 (LMNA 遺伝子の関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立 (対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要 (発症後生涯継続し、進行性である)

5. 診断基準

あり (研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり)

6. 重症度分類

研究班が作成し、学会が承認した重症度分類を用いて、いずれかに相当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

平成 27 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

<診断基準>

Definite および Probable を対象とする

A 大症状

1. 出生後の重度の成長障害（生後6か月以降の身長と体重が-3SD以下）
2. 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の4症候中3症候以上
3. 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の3症候中2症候以上
4. 四肢関節拘縮と可動域制限

B 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない
2. 精神発達遅滞を認めない

C 遺伝学的検査

LMNA 遺伝子に G608G（コドン 608[GGC] > [GGT]）変異を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1つ以上+Cを認めるもの。

Probable: Aの4項目+Bの2項目を認めるもの。

<重症度分類>

以下の1) または2) のいずれかを満たすものを対象とする。

- 1) 心症状があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

2) ①modified Rankin Scale (mRS)、日本脳卒中学会による②食事・栄養、③呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

①日本版 modified Rankin Scale (mRS)

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

- 0_ まったく症候がない
- 1_ 症候はあっても明らかな障害はない：
日常の勤めや活動は行える
- 2_ 軽度の障害：
発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
- 3_ 中等度の障害：
何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
- 4_ 中等度から重度の障害：
歩行や身体的要求には介助が必要である
- 5_ 重度の障害：
寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
- 6_ 死亡

参考にすべき点

- 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
常に誰かの介助を必要とする状態である。

②日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

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

「Hutchinson-Gilford 症候群の初発症状としての皮膚病変の検討」

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学医学部小児科教授

研究要旨 Hutchinson-Gilford 症候群 (HGPS) は、早期の老化を特徴とする稀な疾患である。我々は、HGPS の初発症状としての皮膚病変について全国調査において把握した本邦の症例 8 例のまとめを行い、文献レビューと比較した。強皮症様の皮膚病変は 8 例全例で認められ、文献上 45 例中 37 例 (82.2%) で認められた。皮膚病変の出現部位は、腹部が最も多く、次いで下肢、胸部の順であった。皮膚病変の出現時期は、本邦例では中央値 1 ヶ月 (生下時～18 ヶ月)、文献例では中央値 1 ヶ月 (生下時～8 ヶ月) であった。HGPS の皮膚所見は早期から出現するため、初発症状として重要である。

A. 研究目的

Hutchinson-Gilford 症候群 (HGPS) は、400 万人から 800 万人に 1 人の頻度で発症する極めて稀な疾患で、成長障害、早期の老化などを特徴とする。Lamin A 遺伝子の変異により異常な蛋白が生成され、細胞傷害を来す。なかでも、動脈硬化の早期の進行は、心血管障害、脳卒中の原因となり、本疾患の予後に大きな影響を与えている。最近、原因遺伝子の機能解析が進み、世界レベルでの薬剤治験が実施されている。今回、HGPS の初発症状としての皮膚病変について全国調査において把握した本邦の症例 8 例のまとめを行い、文献報告例のレビューと比較したので報告する。

B. 研究方法

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」により実施された HGPS の全国三次調査の結果をもとに、本邦 8 症例の皮膚所見のまとめを行った。

また、文献上の報告として、Rork ら¹の HGPS37 例の皮膚症状についてのまとめと最近の 8 例²⁻⁶の症例報告の皮膚所見のレビューを行った。

C. 結果

強皮症様の皮膚病変は本邦の 8 例全例で認められ、文献上 45 例中 37 例 (82.2%) で認められた。皮膚病変の出現部位は、腹部が最も多く、次いで下肢、胸部の順であった。皮膚病変の出現時期は、本邦例では中央値 1 ヶ月 (生下時～18 ヶ月)、文献例では中央値 1 ヶ月 (生下時～8 ヶ月) であった。

皮膚病理所見の記載されていたものはほぼ共通していて、正常または萎縮した表皮で真皮から皮下にかけて厚い繊維性組織 (コラーゲン束) が認められ、皮膚硬化を裏付けるものであった。そのほか、汗腺や毛根など皮膚付属器の減少の記載もみられた。頭髮の脱毛は、本邦例では、8 例中 7 例でみられ、LaminA 遺伝子異常の確認された 4

例では全例認められた。文献例でも、記載のあった42例すべてで脱毛(禿頭)が認められた。脱毛発現時期は、本邦例では中央値24ヵ月(10ヵ月~48ヵ月)、文献例では、中央値10ヵ月(1.5ヵ月~24ヵ月)であった。

C. 考察

HGPSでは、すべての症例で2年以内に皮膚や頭髪の異常が明らかになると報告されており、皮膚硬化、表面静脈の拡張、禿頭などの特徴的所見は、平均1歳以内に明らかになる¹⁾。したがって、これらの特徴的皮膚所見はしばしば初発症状として診断の契機になる。今回の文献レビューと本邦報告例のまとめもRorkらの報告を裏付けるものであったが、本邦例で1例皮膚硬化の発現が18ヵ月と比較的遅く、脱毛も48ヵ月と遅い症例が各1例みられた。HGPSでは、約9割の症例で*LaminA*遺伝子の特徴的なヘテロ接合変異(c.1824C>T)を認めるが、一部の症例や非典型例では、別の変異の報告もある。皮膚所見の発現の遅かった2例はいずれも遺伝子レベルでの確定診断は行われていないため、今後確認を必要とする。

E. 結論

乳児期早期の発症の腹部から下半身にかけた皮膚硬化は、HGPSの特徴的な皮膚所見であり、小児科医や皮膚科医に周知を図ることは、早期診断を進める上で重要と思われる。

(参考文献)

1. Rork JF, Huang JT, Gordon LB, et al. Initial cutaneous manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Dermatol.* 31;196-202,2014
2. Chu Y, Xu Z-G, Ma L. Hutchinson-Gilford progeria syndrome caused by LMNA mutation: a case report. *Ped Dermatol.* 32;271-5,2015
3. Sevenants L, Wouters C, Sabdre-Giovannoli AD, et al. Tight skin and limited joint movements as early presentation of Hutchinson-Gilford progeria in a 7-week-old infant. *Eur J Pediatr* 164;283-6,2005
4. Mazereeuw-Hautier J, Wilson LC, Mohammed S, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: clinical findings in three patients carrying the G608G mutation in LMNA and review of the literature. *Ped Dermatol* 156;1308-14,2007
5. Zhang H, Chen X, Guo Y, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Report of 2 cases and a novel LMNA mutation of HGPS in China. *J Am Acad Dermatol* e175-6,2013
6. d'Erme AM, Gola MF, Paradisi M, et al. Skin signs as early manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Arch Dis Child* 97; 806-7,2012

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（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

老年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

老年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[®]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[®]、Pravastatin[®]（高脂血症治療薬）、Zoledronic acid[®]（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[®]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[®]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[®] 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[®]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

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おけるサルコペニアに関する研究

研究分担者 葛谷雅文 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学 教授

研究要旨

昨年度の報告でウェルナー症候群ではサルコペニアを高頻度で併発することを報告した。サルコペニアとインスリン抵抗性との関連が多数報告されており、今回名古屋大学に通院中のウェルナー症候群患者 4 症例の四肢骨格筋指数をはじめとする体組成とインスリン抵抗性の指標としての HOMA-R との関係を検討した。

A. 研究目的

昨年度は分担研究として、当該施設に通院中のウェルナー症候群 4 名の身体計測をバイオインピーダンス法 (InBody S10) を使用して計測し、四肢骨格筋指数 (骨格筋量(kg)÷身長(m)²)、体脂肪率などを、日本人の年齢階級別 reference data さらには Asian Working Group for Sarcopenia で定められたカットオフ値を使用して評価した。4 名のうち 3 名は著しい四肢骨格筋量の減少ならびに体脂肪率の増加を認めたが、若い男性 1 症例はサルコペニアを認めなかった。

サルコペニア、特に原発性 (一次性、加齢性) サルコペニアの要因は表 1 にある様に多数提言されているが、今なお特定されているわけではない。その中でインスリン抵抗性がサルコペニアの要因であるとの報告もある。実際、インスリン抵抗性と骨格筋量、筋力、身体機能の低下との関係も明らかされている。例えば、糖尿病の無い男性の平均 4.6 年間の前向き研究で、登録時

のインスリン抵抗性の存在と将来の筋肉量の減少との有意な関係が報告されている¹⁾。また、70 歳以上の非糖尿病患者でインスリン抵抗性の存在と大腿四頭筋の筋肉量さらには筋量当たりの筋力の低下と有意な関係が報告されている²⁾。インスリンは PI3K/Akt/mTOR pathway を介してのタンパク同化を刺激する同時に、Akt から forkhead box protein O のリン酸化を誘導することにより、筋タンパク質の異化を抑制する。従って、インスリン抵抗性ならびにインスリン不足が存在すると、これら筋肉タンパク質の維持に関わるシグナルが抑制されることになる³⁾。

一方、骨格筋はインスリンに感受性のある最大臓器であり、糖を大量に消費することができる。従ってサルコペニアにより骨格筋量が減少した場合、糖の消費が低下することは明らかであり、耐糖能異常につながるリスクが高くなる。実際骨格筋量はインスリン抵抗性とも強い関係性があり、また 11 年間の観察で筋肉量が多い女性は糖

尿病発症リスクが有意に低値であることが報告され⁴⁾、男性の前向き研究でも筋力低下は将来の2型糖尿病発症と関連することが報告されている⁵⁾。

以上より糖尿病の存在はサルコペニアのリスクであるし、逆にサルコペニアの存在は糖尿病発症のリスクでもある。

ウェルナー症候群では高頻度で若年時よりインスリン抵抗性をともなう糖尿病を併発しやすい⁶⁾。このインスリン抵抗性の存在とウェルナー症候群のサルコペニアと関連を検討した。

表1. Sarcopeniaの要因候補

身体活動度↓
栄養(タンパク質)↓
筋たんぱく質同化抵抗性
骨格筋幹細胞(衛星細胞)の減少・活性化不全
神経・筋接合不全(シナプス不全)
運動ニューロンの喪失
酸化ストレス
炎症(TNF- α , IL-6↑)
ホルモン(GH, IGF-1, DHEA)↓
インスリン抵抗性
ミトコンドリア機能↓
apoptosis
ビタミンD↓、副甲状腺ホルモン↑
筋肉血流↓

TNF- α : tumor necrosis factor- α , IL-6:interleukin-6
 GH: growth hormone
 DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate
 IGF-1, insulin-like growth factor-1

B. 研究方法

(1) 対象者

当科に通院中のウェルナー症候群4名を対象とした。4名の背景は表2に記載した。この中で患者Dは足底潰瘍などが原因で自立歩行困難であるが、他の3名は自立歩行可能で、通院可能である。

(2) 身体計測(バイオインピーダンス法)

InBody S10(バイオスペース社)を使用して一人の測定者が計測を実施した。

四肢骨格筋量は上記の InBodyS10 を使用して四肢骨格筋指数(appendicular skeletal mass index (ASMI): 四肢骨格筋量(kg) \div 身長(m)²)として評価した。脂肪の量は脂肪量(kg)を身長で補正した全脂肪指数(全脂肪量(kg) \div 身長(m)²)、さらには体脂肪率(全脂肪量(kg) \div 体重 \times 100(%))で評価した。

(3) インスリン抵抗性

HOMA-Rを以下のように計算した。早朝空腹時血中インスリン濃度 \times FBS(早朝空腹時血糖) \times 1/405。

(倫理面への配慮)

十分検査の目的、また匿名でデータの使用がされることにつき主治医より説明し、インフォームドコンセントを取得したうえで検査を実施した。

C. 研究結果

表2. 4症例の背景、身体計測値とHbA1c、HOMA-R値

case	gender	age (yrs)	height (m)	body weight (kg)	BMI (kg/m ²)	walking ability	ASMI (kg/m ²)	fat mass index (kg/m ²)	percent body fat (%)	HbA1c (%)	HOMA-R
A	female	49	1.53	40.5	17.3	need cane	5.51	6.07	35	6.3	6.47
B	male	43	1.51	48.0	21.1	no problem	8.38	5.39	25.7	5.7	3.18
C	male	52	1.57	51.0	20.7	no problem	5.19	10.39	50.1	6.6	3.63
D	male	70	1.52	44.0	19.0	wheelchair	5.54	7.96	41.9	7.6	6.20

(1) 4症例の背景

表2に4症例の背景、さらに身体計測値ならびに HbA1c 値と HOMA-R 値を示す。ケースAのみ女性で、昨年度報告したがケースB以外は ASMI 値は Asian Working Group for Sarcopenia で定められた骨格筋萎縮のカットオフ値、男性： $<7.0\text{kg/m}^2$ 、女性 $<5.7\text{kg/m}^2$ を下回っている。またケースB以外は糖尿病、または耐糖能以上と診断されている。しかし、HOMA-R 値は全症例で高値をしめし、4症例ともインスリン抵抗性の存在を認めた。特にケースA、Dは6以上と高値であった。

(2) HOMA-R 値と体組成

4症例を HOMA-R を6以上と4未満の2群わけ、ASMI、脂肪指数ならびに体脂肪率を図1に示す。たかだか4症例の検討のため統計的歯評価ができないが、図からみて明らかな関係はなさそうである。しかし、case B と case C に注目すると HOMA-R とは無関係ではあるが、ASMI が高値であると逆に fat mass index や体脂肪率が低く、逆も同様なことが見て取れる。

(3) HOMA-R 値と年齢

図2に年齢と HOMA-R との関係をしめす。男性のみの3症例の検討では相関係数、

図1. HOMA-R値と体組成

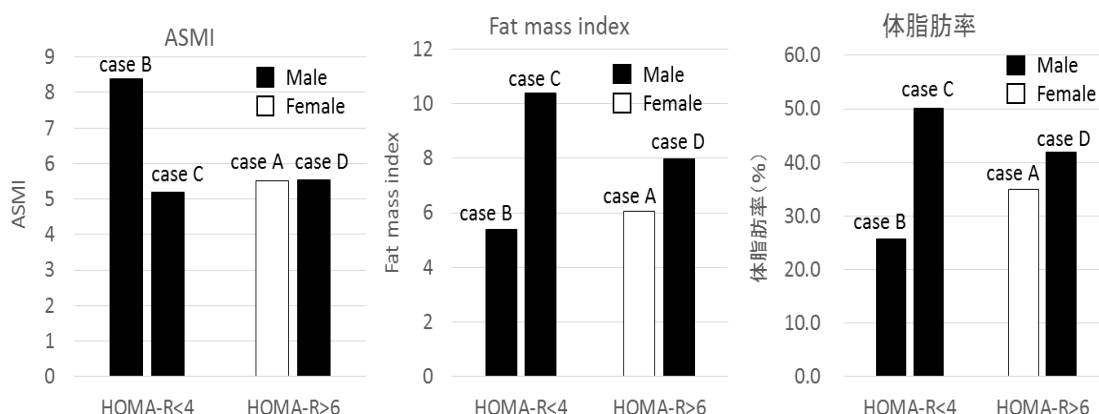
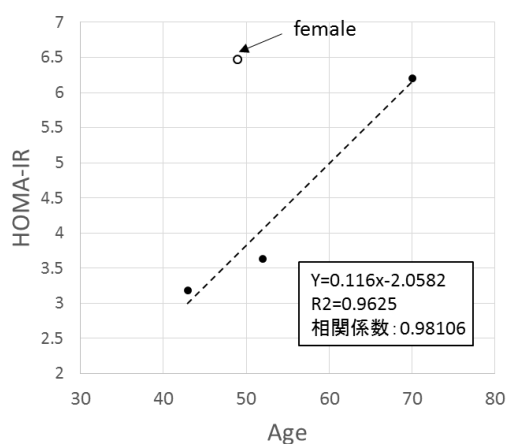


図2 HOMA-Rと年齢



0.981、近似式の決定係数 0.9625 と年齢と HOMA-R との正の関係はありそうである。しかし、女性はこの近似式から逸脱しており、性による相違がある。

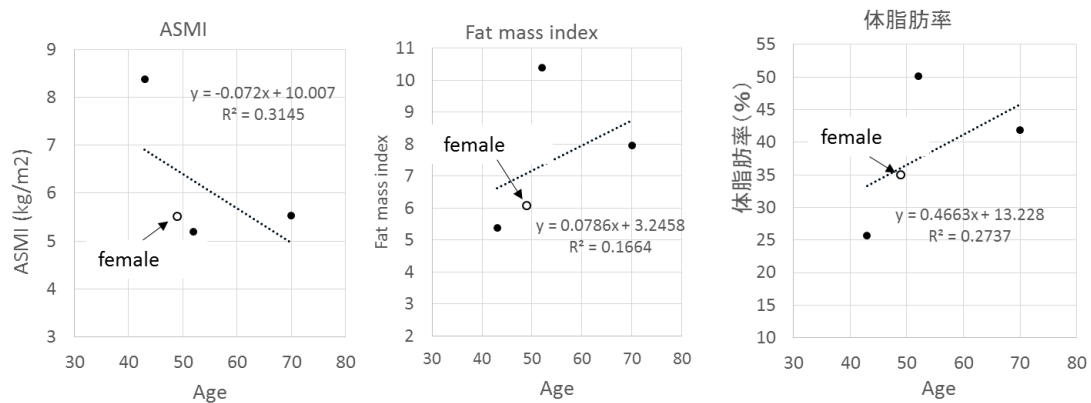
(4) 年齢と体組成

図3に4症例の年齢と体組成 (ASMI、fat mass index、体脂肪率) との関係を示すが、明らかな年齢との関係はなさそうで、女性を除いたとしても同様である。

D. 考察

以上より、ウェルナー症候群ではたとえ

図3. 年齢と体組成



糖尿病がなかったとしても HOMA-R は全例 3 以上を示し、インスリン抵抗性の存在を認めた。また性差はあるものの年齢とインスリン抵抗性との関連を認めた。

一方、インスリン抵抗性の程度と骨格筋量 (ASMI) との明確な関連は認められなかった。また、年齢と骨格筋量ならびに体脂肪量との関係も見出すことができなかった。これらのことより、ウェルナー症候群の骨格筋量低下とインスリン抵抗性との関係は明らかではなく、それ以外の要因がウェルナー症候群における骨格筋量低下を誘導している可能性が高いと思われた。また骨格筋量低下がウェルナー症候群のインスリン抵抗性の誘因になっていることも今回の検討からは否定的であった。

しかし、今回の検討は 4 症例のみの検討であり、十分な統計的解析を行うことができていない。さらには女性が一人しか含まれておらず、性差についての検討もできなかった。いずれにしろ、さらに症例を増やしての検討が必要であり、今回の結果の解釈も慎重にすべきである。

E. 結論

今回検討したウェルナー症候群の 4 症例

では全例インスリン抵抗性を認めた。インスリン抵抗性の程度と年齢との関連は認められたものの、インスリン抵抗性の程度と骨格筋量との関係は明らかではなかった。

文献

- 1) Lee CG et al: Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 59:1217-24, 2011.
- 2) Barzilay JI et al: Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged ≥ 70 years. *Diabetes Care.* 32:736-8, 2009.
- 3) Wang X et al: Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology.* 147:4160-8, 2006.
- 4) Larsen BA et al: Association of muscle mass, area, and strength with incident diabetes in older adults: The Health ABC Study. *J Clin Endocrinol*

Metab. 101:1847-55, 2016.

- 5) Li JJ et al: Muscle grip strength predicts incident type 2 diabetes: Population-based cohort study. Metabolism. 65:883-92, 2016
- 6) 横手幸太郎 竹本 稔. 早老症 . 日老医誌 2013 ; 50 : 417-427

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（予定を含む）

特になし

1. 実用新案登録

特になし

2. その他

特になし

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の遺伝素因と環境因子との関わりについて

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早老徴候として骨粗鬆症を発症するが、それが遺伝素因によるものか、あるいは環境因子の影響か、未だ不明である。我々が経験したウェルナー症候群 10 例では、腰椎で評価すると骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは 1 例のみであったが、大腿骨頸部で評価すると 6 例が骨粗鬆症レベルの骨密度を示した。すなわち本症候群の骨粗鬆症は、腰椎に比較して大腿骨において重症となることが明らかとなった。さらに、連続剖検 1632 例（平均年齢 81 歳、男 924 例、女 708 例）の DNA を用いて WRN 遺伝子の非同義置換 SNP である rs2230009 (340G>A, V114I) と大腿骨骨折罹患率との関連解析を行ったところ、大腿骨骨折罹患率は本 SNP の AA 型 2 例中 1 例 (50%)、AG 型 55 例中 9 例 (16%)、GG 型 1574 例中 130 例 (8%) であり、本 SNP の A アレルは優性モデルで大腿骨骨折を増加させた (Cochran-Armitage 傾向検定 $p < 0.01$)。また年齢と性別を調整したロジスティック解析では、AA/AG 型は GG 型に比較して大腿骨骨折リスクが高値 (OR: 2.5, 95% CI: 1.2 ~ 5.4, $p < 0.05$) であった。さらに閉経後骨粗鬆症患者 251 例（平均年齢 71 歳）において AA/AG 型は GG 型に比較して有意に大腿骨頸部骨密度が低値 (差 -0.04 g/cm^2 , 95% CI: $-0.08 \sim -0.00$, $p < 0.05$) であった。以上の結果から、rs2230009 と、大腿骨骨折ならびに大腿骨頸部骨密度との有意な関連性が示された。本 SNP は WRN 遺伝子のエクソヌクレアーゼ領域に位置するが、現時点ではエクソヌクレアーゼ活性と骨粗鬆症との関連性は不明である。本症候群に合併する骨粗鬆症が腰椎に比較して大腿骨において重症となる理由に関しては、本症候群の特徴である四肢の筋萎縮や皮膚潰瘍形成などによる身体活動量の減少、すなわち廃用の影響が考えられた。一方、WRN 遺伝子多型が主として大腿骨骨折ならびに大腿骨骨密度と関連していたことから、遺伝的素因の関与も否定できない。

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。

我々は、平成 26 年度の研究成果として、病因遺伝子 WRN の非同義置換一塩基多型 (nsSNP) である rs2230009 と骨粗鬆症との有意な関連性を示した。さらに、平成 28 年度の研究成果として、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

の臨床像を明らかにした。そこで本研究では、これまでの研究成果を統合して、本症候群に合併する骨粗鬆症の環境因子と遺伝素因との関わりについて検討を加えた。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院に通院する本症候群患者 10 例を対象とした。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決定した (表 1)。骨密度は DXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法によって測定した。

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 nsSNP である 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。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。

(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

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

承認されている。

C. 研究結果

本症候群10例の骨密度を表1に示す。わが国の骨粗鬆症の診断基準は骨密度が若年成人平均値 (YAM) の70%以下またはTスコア-2.5 SD以下とされている。そこで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。

続いて連続剖検例におけるrs2230009(340G>A)と大腿骨骨折との関係を検討した。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。

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

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

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

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。

D. 考察

ウェルナー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明らかとなった。さらに、WRN 遺伝子の nsSNP である rs2230009 と、大腿骨折ならびに大腿骨頸部骨密度との有意な関連性が示された。本 SNP は WRN 遺伝子のエクソヌクレアーゼ領域に位置するが、現時点ではエクソヌクレアーゼ活性と骨粗鬆症との関連性は不明である。

E. 結論

本症候群に合併する骨粗鬆症が腰椎に比較して大腿骨において重症となる理由に関しては、本症候群の特徴である四肢の筋萎縮や皮膚潰瘍形成などによる身体活動量の減少、すなわち廃用が影響している可能性がある。一方、WRN 遺伝子多型が主として大腿骨骨折ならびに大腿骨骨密度と関連していたことから、遺伝的素因の関与も考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Thu, K.S., Sato, N., Ikeda, S., Naka-Mieno, M., Arai, T., Mori, S., Sawabe, M., Muramatsu, M., Tanaka, M.: Association of polymorphisms of the transporter associated with

antigen processing (TAP2) gene with pulmonary tuberculosis in an elderly Japanese population. *APMIS*, 124: 675-80, 2016

2. Zhou, H., Mori, S., Ishizaki, T., Takahashi, A., Matsuda, K., Koretsune, Y., Minami, S., Higashiyama, M., Imai, S., Yoshimori, K., Doita, M., Yamada, A., Nagayama, S., Kaneko, K., Asai, S., Shiono, M., Kubo, M., Ito, H.: Genetic risk score based on the prevalence of vertebral fracture in Japanese women with osteoporosis. *Bone Rep.*, 5: 168–172, 2016
3. Tamura, Y., Izumiyama-Shimomura, N., Kimbara, Y., Nakamura, K., Ishikawa, N., Aida, J., Chiba, Y., Matsuda, Y., Mori, S., Arai, T., Fujiwara, M., Poon, S.S., Ishizaki, T., Araki, A., Takubo, K., Ito, H.: Telomere attrition in beta and alpha cells with age. *Age (Dordr)*. 2016 Jun;38(3):61. Epub 2016 May 24
4. 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*. 2016 May 6. pii: glw074. [Epub ahead of print]
5. Zhou, H., Mori, S., Ishizaki, T., Tanaka, M., Tanisawa, K., Mieno, M.N., Sawabe, M., Arai, T., Muramatsu, M., Yamada, Y., Ito, H.: Genetic risk score based on the lifetime prevalence of femoral fracture in 924 consecutive autopsies of Japanese males. *J. Bone Miner. Metab.*, 34: 685-691, 2016
 6. 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.*, in press
 7. 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.*, in press
 8. Mori, S., Zhou, H.: Implementation of personalized medicine for fracture risk assessment in osteoporosis. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 16 (Suppl. 1): 57-65, 2016
 9. 森聖二郎: 2型糖尿病では血糖管理の良否と骨折リスクが関連している. 最新研究情報. *Aging&Health*, 24 (76), 4, 2016
 10. 森聖二郎: 骨粗鬆症. *Common disease of the GWAS. CLINICAL CALCIUM*, 26, 537-543, 2016
 11. 森聖二郎: 新規骨粗鬆症治療薬ブロソツマブ (抗スクレロスチン抗体) . 最新研究情報. *Aging&Health*, 25 (77), 4, 2016
 12. 森聖二郎: 果物と野菜の日常的摂取は大腿骨頸部骨折の予防にも有益. 最新研究情報. *Aging&Health*, 25 (77), 4, 2016
 13. 森聖二郎: 骨形成不全症原因遺伝子のレアバリエントと骨粗鬆症との関係. 最新研究情報. *Aging&Health*, 25 (78), 4, 2016
 14. 森聖二郎: カロリー制限は寿命を延長する可能性はあるが骨は大丈夫か? 最新研究情報. *Aging&Health*, 25 (78), 4, 2016
 15. 森聖二郎: 生活習慣病診療における骨粗鬆症への対応. だより (練馬区医師会発行), 第 577 号 (4 月) , 1-8, 2016
 16. 森聖二郎: ウェルナー症候群の最新知見. *小児科* 57, 1113-1119, 2016
 17. 森聖二郎: カルシウムの経口摂取のみでは骨折抑制効果は期待できない? 最新研究情報. *Aging&Health*, 25 (79), 4, 2016
 18. 森聖二郎: ADMA はサルコペニアのバイオマーカーにもなりうる? 最新研究情報. *Aging&Health*, 25 (79), 4, 2016
 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), 2017, 印刷中
21. 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), 印刷中
2. 学会発表
1. Zhou, H., Mori, S., Kubo, M., Ito, H.: Genetic risk score based on the prevalence of vertebral fracture in Japanese women with osteoporosis. Oral Presentation at the IOF Regionals 6th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Singapore, 2016.11.5. Osteoporos. Int., 27 (Suppl. 3): S703–S704, 2016.
2. 森聖二郎, 田中雅嗣, 山岡巧弥, 小寺玲美, 佐藤謙, 坪井由紀, 田村嘉章, 千葉優子, 荒木厚, 井藤英喜: 閉経後骨粗鬆症患者ならびに地域住民においてサルコペニアに関わる遺伝子多型について. 第113回日本内科学会講演会, 東京, 2016.4.16
3. 周赫英, 森聖二郎, 山岡巧弥, 佐藤謙, 坪井由紀, 小寺玲美, 田村嘉章, 千葉優子, 荒木厚, 井藤英喜: 閉経後骨粗鬆症において脊椎骨折と関連する遺伝子多型について. 第59回日本老年医学会学術集会・総会, 金沢, 2016.6.8
4. 沢辺元司, 荻島創一, 周赫英, 森聖二郎, 田中雅嗣, 三重野牧子, 新井富生, 前田裕子, 村松正明: 喫煙関連腹部大動脈瘤の遺伝子セットエンリッチメント解析. 第59回日本老年医学会学術集会・総会, 金沢, 2016.6.9
- 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。

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
分担研究：Werner 症候群の脂質代謝異常および脂肪肝について

研究分担者 塚本 和久 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨

文献検索にて抽出された Werner 症候群（WS）119 症例のうち、脂質代謝関連あるいは脂肪肝に関する情報のある 44 症例について検討を行った。脂質異常症合併率は 85%と高率であり、脂質異常症を有する患者の 89～96%に糖代謝異常の合併を認めた。悪性疾患を伴わない患者での脂質異常症のタイプとしては高トリグリセライド(TG)血症が最も高頻度であった(83%)が、高 TG 血症を呈した WS 患者の平均 BMI は 18.4 であり、一般人の場合と異なり肥満症例は存在せず、低体重の症例が 47%を占めていた。また悪性疾患のない WS 症例のうち脂肪肝の記載のあった症例は 10 例であり、そのうち 90%の症例が糖代謝異常および脂質異常症を合併していた。一般人では高 TG 血症と同様に脂肪肝に対しても肥満との関連が強いが、脂肪肝を合併した WS 症例の平均 BMI は 18.7 であり、BMI 上昇を伴わずに異所性（肝臓）に脂肪が蓄積する病態を呈していた。

A. 研究目的

Werner 症候群（以下、WS）は DNA ヘリカーゼの異常により発症するまれな遺伝性疾患である。2012 年に WS の新診断基準が作成されたが、その診断基準にある通り、WS は早老性顔貌や白内障、皮膚硬化・潰瘍などの主要徴候に加え、早期に現れる動脈硬化症もその特徴の一つである。

動脈硬化症は悪性腫瘍と並んで WS 患者の 2 大死因である。動脈硬化症の中では冠動脈疾患と閉塞性動脈硬化症の発症頻度が高く、後者は WS 患者の皮膚潰瘍を難治性とする一因となっている。WS における動脈硬化症の成因は、分子メカニズムは未解明であるものの疾患特異的な早老現象に起因す

るところが大きいと考えられるが、WS に合併しやすい糖代謝異常・脂質代謝異常もその促進因子として作用していると考えられる。そして、このような代謝異常には、脂肪肝 (NAFLD) や内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が大きく寄与していると考えられる。また近年、NAFLD あるいは NASH からの肝細胞癌の全肝細胞癌に占める割合が一般人において上昇してきていることが報告されており、WS においてもその対応が重要と考えられる。

本分担研究では、現在までに論文あるいは学会抄録で報告されてきた WS 症例報告を網羅的に収集し、その中に記載されているデータを拾い上げて解析することで、WS

での脂質異常症の合併率や脂質異常症のタイプ、脂肪肝を呈する症例の実態と糖代謝や BMI との関連について、まとめることを目的とした。

B. 研究方法

Medical online および PubMed で検索を行うことで、98 文献 119 症例の WS が拾い上げられた。この中から重複する症例は単一症例にまとめた後、その中から脂質・脂肪肝のいずれかに関する何らかのデータがある症例 44 症例を選択した。これら 44 症例の報告年は、1996 年から 2015 年である（2000 年以前：11 症例、2005 年以前：26 症例）。この 44 症例のうち、悪性疾患を合併している症例は 13 症例、悪性疾患の合併のない症例あるいは記載のない症例は 31 症例であった。明らかに悪性疾患が存在する場合には、栄養状態の悪化や炎症、あるいは悪性疾患自体の直接作用などに伴う代謝の変化を伴う可能性があることを考慮し、悪性疾患の記載のない群（以下、M 無群）と記載のある群（以下 M 有群）に分類して解析を行った。

（倫理面への配慮）

本報告では、既に論文あるいは学会抄録として報告されている症例を用いた。それゆえ患者の同定はできない多数例の解析であり、倫理面では特に問題とらないと考える。

C. 研究結果

1. 脂質異常症

① M 無群

解析対象症例の背景は、男性 20 例、女性

11 例、平均年齢 43.6 歳（標準偏差：12.1 歳、最高齢 63 歳、最年少 17 歳）であった。脂質異常症を有する症例は 24 症例、有さない症例は 4 症例（のこり 3 症例は判定不能）であり、脂質異常症保有率は 86%であった。脂質異常症を有する 24 症例のうち 23 症例に糖代謝異常の合併があり（96%）、また明らかに CKD を合併していることを示すデータのある症例は 3 症例であった。24 症例のうち動脈硬化性疾患合併の記載のある症例は 4 症例（17%）だったが、その平均年齢は 41 歳と若年期に動脈硬化性疾患を発症していた。

脂質異常症を有する症例のうち総コレステロール(TC)、HDL コレステロール(HDL-C)、トリグリセライド (TG) のそれぞれの脂質の情報があった症例は 18 症例であり、TC 値または non-HDL-C 値が高値の症例は 14 例、低 HDL-C 血症は 7 例、高 TG 血症は 15 例であった。

TG 値の情報がある 21 症例を高 TG 血症症例（15 例）と正 TG 血症症例（6 例）に群分けして検討すると、それぞれの BMI は 18.4 ± 2.9 、 16.4 ± 1.9 ($p = 0.14$) であり、高 TG 血症では BMI が大きい傾向にあったが有意差はなかった。また、BMI 18.5 未満の低体重に分類される症例は、高 TG 血症症例では 47%（7 症例）、正 TG 血症症例では 83%（5 症例）と、高 TG 血症においても低体重の症例が多かった。

なお、これら症例の中で脂質異常症治療薬使用の記載のあるものは、スタチン使用の 1 症例のみであった。

② M 有群

解析対象症例の背景は、男性 6 例、女性

7例、平均年齢50.4歳（標準偏差：6.4歳、最高齢58歳、最年少37歳）であった。脂質異常症を有する症例は11例、有さない症例は2例であり、脂質異常症保有率は84.6%であった。脂質異常症を有する症例の中で糖代謝異常に関する記載のある9症例のうち8症例に糖代謝異常の合併があり（89%）、また明らかにCKDを合併していることを示すデータのある症例は1症例であった。

脂質異常症を有する症例のうちTC、HDL-C、TGのそれぞれの脂質の情報があった症例は7症例であり、TC値またはnon-HDL-C値が高値の症例は3例、低HDL-C血症は1例、高TG血症は4例であった。

TG値の情報がある7症例を高TG血症症例（4例）と正TG血症症例（3例）に群分けして検討すると、それぞれのBMIは 17.6 ± 2.8 、 16.7 ± 0.2 （ $p = 0.62$ ）と、M無群での検討結果と同様に、高TG血症ではBMIが大きい傾向にあったが有意差は認めなかった。また、BMI 18.5未満の低体重に分類される症例は、高TG血症症例では50%（2症例）、正TG血症症例では100%（3症例）と、低体重の症例がほとんどであった。

これら症例の中で脂質異常症治療薬使用の記載のあるものは、スタチン使用の2症例のみであった。

2. 脂肪肝

① M無群

解析対象31症例中、脂肪肝の記載のあった症例は10症例であった。10症例のBMIは 18.7 ± 2.3 （平均±SD）であり、18.5未満のものは4例（40%）存在した。最大のBMIは22.6であり、22以上の症例は2

症例のみであった。なお、残り21症例に関しては、脂肪肝についての記載がない症例だった。

脂肪肝の記載のある10症例のうち1症例は耐糖能異常も脂質異常症も合併していなかったが、残りの9症例では糖代謝異常・脂質異常症のいずれをも合併していた。このうち、脂質のデータのある6症例に関しては、どの症例でもコレステロールも中性脂肪も上昇するタイプの脂質異常症を呈しており、HDL-Cのデータのある4症例のうち低HDL-Cを呈するものは1症例であった。

② M有群

解析対象13症例のうち、2症例において脂肪肝の記載があった。残りの症例は脂肪肝についての記載のない症例であった。2症例のBMIは19.2と19.3であった。両症例とも脂質異常症の合併があり、糖代謝異常に関する記載のある1症例では糖代謝異常を合併していた。

なお、全44症例のうち40歳男性症例にて肝細胞癌の合併が報告されていた。この症例は非B非Cかつ自己免疫関連肝疾患に関する検査も陰性であることより、非癌部の肝組織の記載はないが、おそらくNAFLDまたはNASHを素地として発症した症例であろうと考えられた。

D. 考察

昨年度の本分担研究者の解析では、同年齢層で比較した場合、一般人での動脈硬化性疾患（冠動脈疾患または脳血管障害）保有率は男性4.5%、女性2.6%であるのに対し、WSでは50%もの患者が動脈硬化性疾患（冠動脈疾患または末梢動脈硬化症）を併発し

ていることを明らかとした。このように WS で動脈硬化性疾患を合併しやすい原因としては、WS での組織の老化の進行が速いという抜本的な異常があることに加え、耐糖能異常・脂質異常症・内臓脂肪肥満といった、一般人における動脈硬化性疾患の危険因子となる病態を合併しやすいことに起因していると考えられる。

さて、昨年度の解析症例のほとんどのデータが 2014 年のものであったのに対し、本年度の解析対象症例は、1996 年から 2015 年（平均の年度：2003.7）の報告から引用してきたものであり、各疾患に対する治療法において現在ほどは選択肢が多くはない時代のものが多いという特徴があり、比較的治療を受けていない状態でのデータを評価できたものとする。

M 無群、M 有群、いずれも脂質異常症を有する者の割合は 85%程度であり、また、脂質異常症を合併する症例では耐糖能異常を 89~96%に合併していた。一般人においては、このような代謝疾患を有する者は肥満を合併している場合がほとんどである。しかし、M 無群、M 有群いずれにおいても、高 TG 血症を呈する症例の BMI は正 TG 血症の症例の BMI よりも大きいものの、BMI が 22 を超える症例は 2 症例（最大 BMI 22.8）のみであり、高 TG 血症であっても 50%の症例は低体重に分類される BMI であった。また、これら脂質異常症を呈する症例の中で脂肪肝に関する記載のある症例はすべて脂肪肝を有しており、おそらく内臓脂肪肥満・異所性脂肪肥満によるインスリン抵抗性が基礎に存在し、脂質異常症・糖代謝異常といった代謝異常を呈しているものと考えられた。

一般人における脂肪肝（非アルコール性

脂肪性肝疾患：NAFLD）の罹患率は 30%程度である。また BMI が高ければ高いほどその有病率は上昇し、BMI が 28 以上では約 85%が NAFLD を合併するのに対し、23 未満での合併率は 10%程度といわれている。昨年度の本研究分担者の解析では、WS での NAFLD 合併率は 44%と高率であり、かつすべての症例が BMI 18 未満（平均 16.7）であることを報告したが、今回の解析でも脂肪肝の記載のある症例のうち 2 症例が BMI 22~23 である以外はすべて 22 未満であった。WS における脂肪肝発症の分子メカニズムはいまだ不明ではあるが、前記のとおり、NAFLD などをベースに代謝疾患が発症していると考えられることから、今後はどのような分子メカニズムが WS での NAFLD 発症に寄与するのか、どのような治療が NAFLD 改善に寄与するのか、の基礎的・臨床的検討が必要と考えられる。また、このように若年者でかつ比較的少ない症例群においても肝細胞癌の発症症例報告されていることより、生活習慣改善が最大の治療法である一般人における NAFLD と異なり、WS では NAFLD に対する治療薬の必要性が示唆された。

E. 結論

今回、文献的に検索された WS 症例の中から、本研究に該当するデータを有する 44 症例の解析を行った。WS での脂質異常症合併率は 85%と高度であり、またこれら脂質異常症を呈する症例での糖代謝異常症合併率は非常に高く、かつすべての症例は低体重~標準体重であった。脂肪肝を合併する症例も低体重~標準体重の症例のみであった。WS は、BMI の上昇なく脂肪肝・脂質異常症・糖代謝異常症を高頻度に合併する疾患であ

ることがあらためて確認された。

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（予定を含む）

なし

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

Werner 症候群における足潰瘍の予防に関する研究

研究分担者 窪田吉孝 千葉大学医学部形成外科学講師

研究要旨

Werner 症候群患者においては皮膚軟部組織潰瘍が高率にみられ、特に足に多い。Werner 症候群患者の足潰瘍は一度発生すると難治であることが多く QOL を低下させる。Werner 症候群でみられる皮膚の萎縮と硬化は特に足で著明であり、足潰瘍の主因のひとつとなっている。我々はこの点に注目した予防手段として資格を持った靴職人によるオーダーメイド靴の作成を行った。結果、疼痛の軽減が得られ、潰瘍予防に有用である可能性が示唆された。また、足潰瘍発生の大きな要因となっていると考えられる皮膚硬化について数値化を試みた。最新の測定機器を用いて簡便に数値出来る可能性が示され予防治療につなげられる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

Werner 症候群においては皮膚軟部組織潰瘍が高率にみられる。皮膚軟部組織潰瘍は特に、肘、下腿、足に多い。また、皮膚軟部組織潰瘍に骨髄炎を合併することも多い。これらの皮膚軟部組織潰瘍は Werner 症候群患者の QOL を大きく低下させる要因となっている。

Werner 症候群の皮膚軟部組織潰瘍の管理・治療の指針作成にあたっては、以下の2点が肝要である。①Werner 症候群の病態に根ざした治療指針であること、②潰瘍発生予防にもフォーカスしてあること。我々はこれら2つの観点から Werner 症候群の足潰瘍と皮膚硬化の関係について特に注目している。

Werner 症候群における足潰瘍の主因の一つとして、皮膚硬化による靴歩行時の局所圧力の増大が考えられる。今回、我々は医

療用のオーダーメイド靴作成を行ったので報告する。

また、Werner 症候群における足潰瘍の病態を把握し予防法を考える上で重要と考えられる皮膚硬度の数値化に取り組んだ。今回、我々は近年発売された皮膚硬度計を用いた計測を行ったので報告する。

B. 研究方法

(1) 靴装具について

オーダーメイド靴形装具の作成を希望した患者に対し靴形装具を作成し、患者満足度を聞き取り調査した。

オーダーメイド靴はドイツ国家資格である整形外科用靴職人 (Orthopädieschuhmacher) でありかつマイスター号を持つ職人 (Orthopädieschuhmachermeister) が作成

した。

(2) 皮膚硬度測定

Werner 症候群患者の足部皮膚硬度をデルフィンテクノロジー社製

「SkinFibroMeter®」を用いて測定した。測定部位は以下 3 点とした

1. 足背：第 1 第 2 足趾間の 2 横指近位部。直下に骨や腱がない部位。
2. 足底土踏まず部
3. 足底踵部中央

各部位 5 回測定し平均値を算出した。対照として同年齢の健常者足部を測定した。

SkinFibroMeter®による皮膚硬度測定法は、マニュアルに従いプローブ先端にあるインテンダーを皮膚に軽く押しつけた。インテンダーは直径 2.5 mm、高さ 1 mm の円柱形状で、皮膚に軽く押しつけるに従い本体に収納されていく。この時に要する力のごくわずかであり、測定に要する時間は 1 回 0.5 秒である。よって、被験者に対する侵襲性は殆ど無いと見なして良い。

測定 1 回あたり 0.5 秒の短い時間においてインテンダーによる皮膚を押しつける力に対して、皮膚・皮下組織が変形をしないように形を保とうとする力を測定し表示される。単位はニュートン(N) (= kg・m / s²)である。

C. 研究結果

(1) 足装具

3 例がオーダーメイド靴形装具作成の意向を示した。うち、1 例は現在作成中でま

だ出来上がっていない。

(症例 1) 外出時に使用することを目的として、革靴様の形状と外観の靴が作成された (図 1 A)。



(症例 2) 1 例では外出の機会が少なく室内での生活がやっとという状態であったため室内履き用の靴を作成した。着脱時の疼痛軽減のため面ファスナーで甲部を開口できるようにしたサンダル様の装具を作成した (図 1 B)。



2 例とも歩行時疼痛が大幅に軽減し患者満足度は高かった。

(2) 皮膚硬度

Werner 症候群患者 1 例(42 歳、男性)の両足皮膚硬度を SkinFibroMeter®を用いて測定した(図2)。対照として同年齢の健常男性の両足皮膚硬度を測定した。



図2 Werner 症候群患者の足部皮膚硬度測定部位 (A)足背部測定点 (B)足底測定点 2カ所。土踏まず部と踵中央部。

測定結果を図3に示す。Werner 症候群患者の足では健常人の足と比べて、全ての測定部位で皮膚硬度計が高い値を示した。また、健常人、Werner 症候群患者とも足部内では、足背、土踏まず、踵部の順に皮膚硬度が高かった。

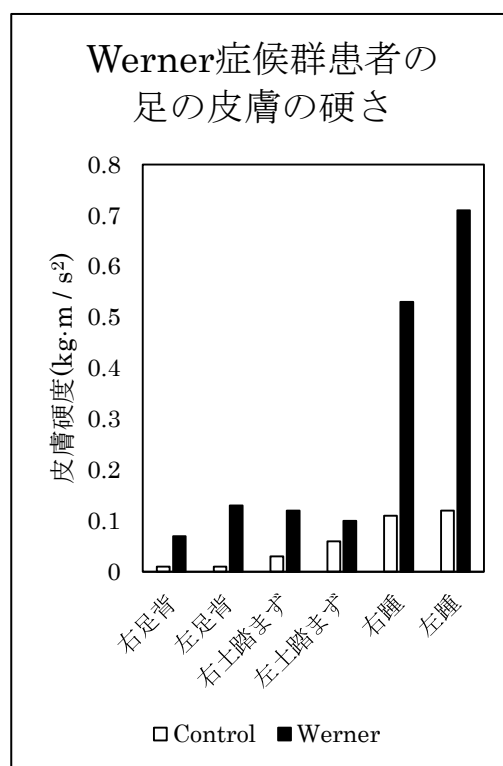


図3 足部皮膚硬度。Werner 症候群患者と健常人の比較。SkinFibroMeter® (Delfin Technologies, Finland)を用いて測定した。Werner 症候群患者では全部位で健常人と比較して硬度が高い。

D. 考察

昨年度我々は本厚労科研事業報告書において Werner 症候群の下肢潰瘍に関する症例集積研究結果を報告した。Werner 症候群

の足潰瘍は一度発生すると極めて難治であり、QOLの低下が大きい。そのため、Werner症候群の足潰瘍に関しては予防が重要である。

Werner症候群の足潰瘍の特徴としては皮膚硬化と足変形を主因として腓胝から潰瘍に至ることが多いことが挙げられる。そのため、今回我々はWerner症候群患者個別の足形状に基づいた靴形装具作成を行った。また、足潰瘍の主原因の一つと考えられる皮膚硬化について、これらを客観的に数値化することを試みた。

一般に本邦ではオーダーメイド靴を作成して履いてみた経験がある者はかなり少ないと思われる。一方、靴の歴史が長い西洋では靴をオーダーメイドすることはしばしば行われているようである。また、靴のオーダーメイド文化をベースとして、医学的な治療と予防目的に靴形装具を作成することも西洋では一般的に行われているようである。ドイツにはこうした整形外科用靴作成に関して、整形外科用靴職人¹ (Orthopädieschuhmacher) という国家資格が存在し、資格がないと独立開業が出来ない。また、一定の条件を満たし試験に合格した者に対してマイスターの称号が授与される制度がある。今回我々はこうした整形外科靴職人マイスター (Orthopädieschuhmachermeister) によるオーダーメイド靴作成を行い、疼痛の軽減により高い患者満足度を得た。今回我々が作成を依頼したのは、ドイツ人の整形外科靴職人マイスターである。日本人でドイツに留学し整形外科靴職人、整形外科靴職人マイスターの資格を取得した人の数も少しずつ増えているようである。本邦でも靴

文化が取り入れられてから長い時間が経過しており、今後、個々の足の状態に合わせた靴作成にアクセスしやすい環境が整っていくものと思われる。Werner症候群患者ではこれらオーダーメイド靴の必要性が健常人より遙かに高いと考えられ、今後は全国のWerner症候群患者に対し足のケアの中の一つとして周知していく必要があると考えている。

靴形装具により腓胝の発生予防効果や潰瘍発生予防効果が得られるかは今後の経過観察を要する。Werner症候群の足は健常人の足とは異なっているためである。Werner症候群の足では皮膚は萎縮し、また硬く伸展性の喪失が顕著である。そのため、歩行時に足底に加わる圧力が靴形装具により適正に分散されたとしても腓胝や潰瘍の発生を完全に予防できるとは限らない可能性がある。また、Werner症候群は老化性変化が早く進行する病態であり、足部の形態変化も健常人と比較して急速に進行する可能性がある。そのため、作成時に適合していた靴形装具が比較的短時間で適合度が低下する可能性があり注意を要すると考えられる。

皮膚硬化はWerner症候群において高頻度にみられる皮膚病変であり、四肢末梢、特に足、下腿遠位1/3で高度に進行する。皮膚硬化はWerner症候群の足潰瘍の原因として大きなウェイトを占める。しかし、皮膚硬化を客観的、定量的に評価することはWerner症候群以外の通常臨床でも必ずしも一般的に行われることではなく意外に困難である。器具を用いない皮膚硬化評価法としては全身性強皮症で用いられている二段階摘み法 (two-step pinching method) や modified Rodnan total skin thickness

score (m-Rodnan TSS) が存在する。特に m-Rodnan TSS は正確さ、検者間ばらつきの少なさ、再現性の高さなどが国際的に検証済みであり信頼性が高い。しかし、m-Rodnan TSS をそのまま Werner 症候群の皮膚硬化の評価に適用できるかは不明である。また、我々が特に注目している Werner 症候群患者の足の皮膚硬化の評価には明らかに不相当と考えられた。なぜならば Werner 症候群患者の足の皮膚硬化は極めて強度であるため、m-Rodnan TSS においては一律に高度皮膚硬化(スコア 3 点)になってしまい、Werner 症候群患者毎の差違や経時的変化、同じ足の中での部位による差違を表現することが不可能だからである。

この点を解決するため、今回我々は SkinFibroMeter®(デルフィンテクノロジー社、フィンランド)を用いた。SkinFibroMeter®は皮膚硬化の測定専用が開発された機器で、侵襲無く短時間で皮膚硬度を数値化できる利点がある。SkinFibroMeter®を用いてリンパ浮腫の皮膚硬化を鋭敏に検出できたことが報告されている²。今回、我々は SkinFibroMeter®を試験的に用い、簡便に測定できること、健常人との比較ができる可能性があること、足の中の部位による違いを検出できる可能性があること、などを明らかにした。一方で、SkinFibroMeter®の問題点としては、比較的新しい機器であり SkinFibroMeter®を用いた先行研究が乏しいことが挙げられる。また、SkinFibroMeter®は 3D コンピューター処理有限要素分析による数学的モデルから皮膚硬度を算出し値が表示されるが、この計算手法が非公開であるという問題点がある。これらの利点、欠点をふまえた上で、

Werner 症候群における皮膚硬度測定は今後とも検証を継続していく価値があると考えた。

参考文献

1. 独立行政法人労働政策研究・研修機構 資料シリーズ No. 102 諸外国における能力評価制度 第3章ドイツ
2. Sun D, Yu Z, Chen J, Wang L, Han L, Liu N. The Value of Using a SkinFibroMeter for Diagnosis and Assessment of Secondary Lymphedema and Associated Fibrosis of Lower Limb Skin. *Lymphat Res Biol*. 2017 Mar 9. doi: 10.1089/lrb.2016.0029. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28277926.

E. 結論

Werner 症候群の足潰瘍は一度発生すると難治で QOL を低下させるため予防が重要である。今回、オーダーメイド靴作成を行い疼痛の軽減が得られ潰瘍発生予防に有用である可能性が示唆された。また、潰瘍発生の主因の一つである皮膚硬化について計測装置による数値が可能であることが示され予防治療につなげられる可能性があると考えられた。

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 (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

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
「糖尿病患者における足部可動域制限に対する理学療法の効果」

研究分担者 谷口 晃 奈良県立医科大学 医学部 整形外科 講師
田中 康仁 奈良県立医科大学 医学部 整形外科 教授

研究要旨

Werner 症候群では糖尿病を合併することが多い。糖尿病患者では足部、足関節に可動域制限を認めることがあり、潰瘍形成の原因や下肢筋力低下もしくはバランス能力低下の原因となることがある。糖尿病患者に対して理学療法士により静的伸張訓練（静的ストレッチ）を行い足関節や足趾の可動域及び足趾柔軟性の変化を評価した。

他動的足関節背屈角、第 1MTP 関節底背屈角や足部柔軟性は 5 日間の理学療法介入により有意に改善した。静的ストレッチは自宅でも行えるので、継続して行うことで潰瘍の予防や転倒の防止にもつながると考えられた。

A. 研究目的

Werner 症候群では低身長や低体重、白髪、白内障などの特徴とともに糖尿病の合併や皮膚の硬化あるいは萎縮といった特徴を持つ。一般に糖尿病ではコラーゲン架橋形成が増加し、タンパク質に富む細胞外基質の構造変化や加齢により組織の伸縮性が低下し、潰瘍形成に至るといふ。

Werner 症候群において足部の潰瘍は注意すべき合併症の一つであり、治療だけでなく予防が重要となる。足部の関節可動域制限が足潰瘍と関連しているとの報告も見られ、足趾切断や下肢切断の原因となることもある。また、足部の柔軟性の低下は転倒と関連しているとの報告もあり、足関節および足部柔軟性の低下は患者の日常生活動作(ADL)を低下させる。

我々はこれまでに糖尿病患者の足趾柔軟性や筋力、バランス能力を調査し、運動器症候群（ロコモティブシンドローム）との関連を調査した。糖尿病神経障害を認める患者では下肢筋力や移動能力が低下しており、ロコモティブシンドロームを起こしつつあると結論づけた。

今回、糖尿病患者に対して足趾及び足関節に対して静的伸張訓練（静的ストレッチ）を行い、足関節や足趾の可動域や足部の柔軟性に対する影響を調査した。

B. 研究方法

(1) 対象

奈良県立医科大学附属病院に糖尿病教育入院を行った患者 36 名のうち、骨格上の変形を示すものや中枢疾患、脊椎疾患の既往

のある症例を除外したうえで、足関節の他動的背屈可動域が20度以下の患者14名(男性7名、女性7名、平均年齢61.2±11歳)を対象とした。糖尿病罹病期間は平均14.5年で糖尿病性神経障害を示していた者は11名であった。

(2) 方法

1) 計測方法

他動的足関節背屈角度、第1MTP関節背屈角度及び底屈角度を計測した。次に膝関節90度屈曲位にて端座位をとらせ、足趾最大屈曲位における踵部から趾尖部までの距離として足部柔軟性を判定した。

2) ストレッチ介入

5度、10度、15度、25度傾斜をつけた木板の上に、趾尖部を挙上させる向きに立たせることにより静的ストレッチを行う。各角度において40秒間で2回ずつ立たせる。足趾ストレッチに関しては足関節最大背屈位でMTP関節の背屈、底屈を「伸ばされている」と感じる程度まで40秒を3回実施させた。5日間の予定入院の最後にも他動的足関節背屈角度、第1MTP関節背屈角度、底屈角度と足部柔軟性を計測し、入院前の結果と比較した。

(4) 統計解析

足関節背屈角度、第1MTP関節背屈、底屈角度、足部柔軟性の変化はWilcoxon符号付順位和検定を用いて有意水準5%で判定した。

(倫理面への配慮)

得られたデータは連結可能匿名化を行い、データ処理は筆頭分担研究担当者のみが当施設内の決められたコンピュータのみで行う。データサンプリングに当たっては転倒を来さないよう、医師もしくは理学療法

士が近位監視にて立会いのもと行われた。

C. 研究結果

足関節背屈角度はストレッチ介入前には平均4.1±8.9度であったものが、介入後には平均10.1±7.3度に改善した。MTP関節の背屈可動域は44.4±11.1度から54.4±9.0度に、底屈角度は33.5±12.2度から40.8±11.2度に改善した。足部柔軟性は介入前平均20.6±0.9cmから介入後平均20.2±1.2cmに変化した。全ての項目で統計学的有意差をもって改善した。

D. 考察

Werner症候群では60%以上で糖尿病を合併するといわれており、糖尿病による関節病変にも注意を払う必要がある。糖尿病足部病変として最も注目されているのは潰瘍や壊死であり、重症感染症から切断にいたる症例も少なくない。しかし糖尿病患者に慢性的に存在する足部の可動域低下は下肢筋力低下やバランス能力の低下につながり、転倒の危険性を高める。

Dijsらは1週間に2回程度 of 他動的可動域訓練を5週間行い、可動域の改善を得たとしており、Goldsmithらは4週間の自動・他動的可動域訓練で最大足底圧の改善を得たとしている。我々が今回行った静的ストレッチは、5日間という短期間においても効果的であった。また自宅でも容易にできる手法を用いているので、継続して行うことによりさらなる効果が期待できる。

Werner症候群患者では皮膚の硬化や萎縮を示すことも多いので、自宅で簡単にできるストレッチ方法の確立はADLを維持するためにも重要である。今後はこのようなり

ハビリ介入により足趾筋力やバランス能力の改善が得られるかを検証し、実践していく必要があると考えられた。

E. 結論

糖尿病患者において、5日間静的ストレッチを行うことで、足関節や第1MTP関節の可動域に改善が見られ、また足部柔軟性の改善も得られた。足部や足関節の可動域改善は潰瘍の発生を予防し、筋力維持やバランス能力の維持につながる。Werner症候群患者においてもこのような簡単なストレッチ運動によってADL維持につながると考えられるので、積極的にリハビリ介入を行うべきである。

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（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

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

早老症の皮膚潰瘍治療薬臨床試験に向けた調査 に関する研究

研究分担者 中神 啓徳 大阪大学大学院医学系研究科
健康発達医学寄附講座教授

研究要旨

ウェルナー症候群などの早老症においては難知性皮膚潰瘍が生活の QOL を著しく低下させることが知られている。皮膚潰瘍の成因は血流不全、骨格異常による物理的な圧迫、繊維芽細胞の増殖能低下など多因子であるが、特にアキレス腱部、足底部など圧のかかる部位に好発、しかも難治性で創部閉鎖まで長期間を要するために創傷被覆材が用いられることが多い。この増悪要因の1つは創部密封環境での細菌増殖・感染で生じる創傷治癒の遅延であり局所感染のコントロールは重要である。しかし、既存の消毒・抗菌作用をもつ薬剤は創傷治癒を遅らせる作用があり、創傷に対して治癒の促進と感染の防御との間で最適環境を整えることは難しい課題である。そこで、創傷治癒も感染防御も妨げることのない薬剤として、我々は SR-0379 液の創修復作用と抗菌活性の両方の特性を活かしながら、難治性潰瘍に対する外用薬として開発を進めている。今年度は昨年度に引き続きフェーズ 1/2a 試験としての糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を対象とした初期評価試験を実施し、少数例での試験ではあるがある程度の効果が期待できる結果を得た。そこで今年度はウェルナー症候群の皮膚潰瘍に対する臨床試験を実施する予定である。

A. 研究目的

ウェルナー症候群などの早老症においては難知性皮膚潰瘍が生活のQOLを著しく低下させることが知られている。皮膚潰瘍の成因は血流不全、骨格異常による物理的な圧迫、繊維芽細胞の増殖能低下など多因子であるが、アキレス腱部、足底部など圧のかかる部位に好発するため創傷被覆材が用いられる。この難治性潰瘍の増悪要因の一つは細菌感染による創傷治癒の遅延であるが、既存の消毒・抗菌作用をもつ薬剤は創傷治癒を遅らせる作用があり、創傷に対して治癒の促進と感染の防御との間で最適環

境を整えることは難しい課題である。そのため、創傷治癒も感染防御も妨げることのない薬剤の開発は、未だに誰も着手していない領域である。我々はSR-0379液の創修復作用と抗菌活性の両方の特性を活かしながら、難治性潰瘍に対する外用薬として開発を進めている。

創に対する治療法として、創傷治癒を促進するための湿潤環境を作る湿潤療法が提唱されている。他方、創部では皮膚のバリア機構が破綻しているために種々の細菌が繁殖することが多く、創の治りに関与しない汚染あるいは繁殖（コロニ

ゼーション)の状態か、又は創の治癒を遅延させる感染の状態かを正確に見極めて、適切な治療を行うことが重要とされる。

難治性皮膚潰瘍では局所感染兆候(発熱・発赤・腫脹・疼痛)の判定が困難なことが多く、その感染に至る前段階(クリティカルコロニゼーション)での見極めが難しい。

我々が同定した新規抗菌性ペプチドAG30を用いた難治性皮膚潰瘍治療薬の開発は、早期探索型臨床試験拠点のシーズとし選定されたことを契機に、医師主導型治験あるいは将来的な企業への導出を念頭におき改変体を作成し、AG30/5Cペプチドが血清によって分解される代謝産物の機能解析から、20残基のアミノ酸で一部D体にアミノ酸を置換した低コストで活性のあるペプチドの作成に成功した(SRペプチド)。このペプチドを用いたフェーズ1/2a試験として糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を標的とした初期評価試験を行った後で、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍に対する試験を実施する予定である。

B. 研究方法

(1) 医師主導治験に向けたGLP・GMP・GCP関連書類の整理

治験に向けて遂行してきた各種書類を申請書類用に整理し、ファイル化を行う。

非臨床試験：ラット全層欠損モデルでの創傷治癒促進作用、各種細菌に対する抗菌活性、薬物動態試験(LC/MS)、毒性試験(ラット4週間反復毒性試験)、安全性薬理試験(中枢神経・呼吸・心血管)、刺激性・感作性試験(ウサギ単回および反復皮膚累積刺激性試験、モルモット皮膚感作性

試験)、安全性薬理試験

治験薬管理：原薬の分析試験・安定性試験、出荷試験

臨床試験：治験薬概要書、健常人での皮膚刺激性試験(パッチテスト)およびフェーズ1/2a試験として糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を対象に行った治験の実施計画書、患者同意説明文書、IRB申請資料、治験届関連資料

(2) 臨床試験の立案・準備

ウェルナー症候群を対象とした臨床試験実施に向けて、PMDAとの薬事戦略相談を行いIRBに向けた準備を行う。

(倫理面への配慮)

本研究のすべての動物実験は下記の国のガイドライン・法律などを遵守し、実施する。

- ・ 「動物の愛護および管理に関する法律」(昭和48年法律第105号)
- ・ 「研究機関などにおける動物実験等の実施に関する基本指針」(平成18年度厚生労働省告示第71号)

非臨床試験は、非臨床試験は薬事法の「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」に則りGLP基準で遂行する。

医師主導治験は、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(Good Clinical Practice: GCP)」に準拠し、適切な説明に基づく被験者の同意の確保、及び被験者の人権保護に配慮することにより実施される。また、実施医療機関の治験審査委員会の審査、承認を経て、自ら治験を実施しようとする者から厚生労働大臣宛てに治験計画届書が提出される。

C. 研究結果

(1) 医師主導治験に向けた GLP・GMP・GCP 関連書類の整理

将来的に薬事申請に必要な各種書類に関して、その充足性を確認しながらファイルの整理を行った。非臨床試験においては薬理薬効試験で信頼性保障付実験が必要な箇所があることから、臨床試験と並行して薬理薬効試験も適宜追加している。その他の試験に関しては、早期探索的な初期評価試験を行う上での充足性は PMDA に確認済であるが、将来的に追加実施する必要性のある非臨床試験も並行して行っている。CMC に関しては、治験薬 GMP の実施体制の確認、原薬製造・製剤化に関する書類を確認しながら整理を行った。

臨床試験に関しては、フェーズ 1/2a 試験として糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を標的とした初期評価試験を終了したため、GCP に則った各種書類の作成・管理を行い、治験調整事務局としての書類の整理・管理を行った。

(2) 臨床試験の立案・準備

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍を対象とした臨床試験を立案し、PMDA 薬事戦略相談を以下の項目に対して実施した。

本相談に至るまでの経緯と本相談の目的

SR-0379 は、創傷治癒効果と抗菌作用を併せ持つ合成ペプチドである。SR-0379 液（以下、本薬）は、SR-0379 を有効成分とする外用剤（スプレー剤）であり、大阪大学を中心に難治性の皮膚潰瘍治療薬として開発が進められており、「糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍患者を対象とした第 I/IIa 相多施

設共同医師主導治験（以下、第 I/IIa 相試験）」にて、一定の治療効果が認められた。今般、第 I/IIa 相試験に関する対面助言（戦 P163 平成 27 年 3 月 5 日実施）での PMDA の見解に基づき、第 I/IIa 相試験の結果を踏まえて「皮膚潰瘍を有する患者を対象とした SR-0379 液の探索的臨床試験（以下、「本治験」という。）」を計画し、同計画の概要について、平成 29 年 1 月 20 日に事前面談が行われた。当該面談で得られた独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）の指摘に基づき、本治験のデザイン等を変更し、変更後の計画の適切性について、2017 年 5 月の対面助言にて PMDA の見解を得たいと考えている。今回の事前面談では、対面助言に先立ち、「**エラー！参照元が見つかりません。 エラー！参照元が見つかりません。**」に示した内容に関して再度 PMDA の意見を伺いたいと考えている。

本治験の目的

将来的には、プラセボ対照群及び本薬の 0.02%, 0.1% の 2 用量投与群による、用量反応試験を実施することを予定している。難治性皮膚潰瘍の中でもウェルナー症候群患者（Werner syndrome : 以下、WS）を基礎疾患とするケースでは、感染を繰り返して下肢の切断に至る例が少なくなく、既存薬よりも優れた治療効果を示す薬剤が強く求められている。そのため、用量反応性試験では、WS を基礎疾患とする皮膚潰瘍患者も組み入りたいと考えている。ついでには、用量反応試験の前段階として、「WS を基礎疾患とする皮膚潰瘍患者」と「WS を基礎疾患としない皮膚潰瘍患者（糖尿病性潰瘍患者及び下腿潰瘍患者）」において、本薬の有効性及

び安全性を同等に評価できるか否かを探索的に検討すべく、本治験を実施したい。

また、WS 患者数は極めて少ないため、上記のとおり WS 以外の皮膚潰瘍患者を対象とすることで、本薬の治療効果について、より多くの評価可能なデータを取得できるものと考えている。

これまでに実施した本薬の試験の結果

SR-0379 は、線維芽細胞の増殖・遊走及び管腔形成能、並びに血管新生促進作用及び肉芽形成促進作用を有することが *in vitro* 試験で示唆され、ラットを用いた *in vivo* 試験では全層欠損モデル、糖尿病での全層欠損モデル、感染創モデル、及び褥瘡モデル等において、経皮投与による効果が確認されている。また、グラム陰性及び陽性の細菌に加え、真菌に対する殺菌作用を有し、MRSA 等の多剤耐性菌に対する殺菌作用も有している。創傷治癒モデルでは、創部環境を悪化させることなく、創修復を促進させることが確認されている。

第 I/IIa 相試験においては、0.1%投与群での潰瘍縮小率が平均 68.2%、0.5%投与群での潰瘍縮小率が平均 71.6%との結果が得られた。0.1%投与群のうち 2 例は WS であり、1 例は 50%以上の改善、もう 1 例は 35%の改善効果が認められた。また、安全性については、いずれの用量でも本薬と関連のある有害事象は認められなかった。以上のことから、皮膚潰瘍に対する治療効果が認められる本薬の最小用量は 0.1%であることが推測された。

WS の皮膚潰瘍の治療

WS の皮膚潰瘍治療は、一般的に、まず創

傷被覆・保護材などによる保存的治療を行う。併せて、動脈硬化性疾患や糖尿病などの併存疾患のコントロールのための全身的治疗も並行して行う必要がある。当該保存的治療で改善が見られない場合は、外科的治療が選択される。

現行の WS の皮膚潰瘍の治療方針や治療方法は、糖尿病性潰瘍や下腿潰瘍（虚血性・静脈性）と同様であるが、WS の場合は治療期間が長期化することから、創部の感染のコントロールがより重要視されている。

ウェルナー症候群の被験者数の推定

WS 全国疫学調査により、約 400 名の国内 WS 患者が把握されたことから、本治験の実行可能性を重視して設定する目標症例数を検討する上での国内 WS 患者母数を 400 名と仮定する。

一方、WS レジストリ調査により、現在までに遺伝子検査で WS が確定している患者数は 50 名である（未公表）。当該 50 名のうち、本治験の対象となる最大径 6 cm 以下の潰瘍を有する患者は、相談者の調査では 1/3 未満（十数例）であり、本治験の実施医療機関として考えている大阪大学医学部附属病院及び千葉大学医学部附属病院（以下、主実施医療機関）では、数例を数える程度である。一方、AMED の助成期間（研究実施期間：平成 27 年度から平成 29 年度）を考えると、本治験の最終被験者の組み入れを平成 30 年 2 月までに行いたい。

主実施医療機関以外の実施医療機関については、本治験の対象となる潰瘍を有する WS 患者を同定し、当該患者が通院する医療機関を本治験の実施医療機関として追加することが、最も効率的な症例獲得手段と

考えられる。

上述の本治験の実施期間や実施環境から、本治験の目標症例数の設定は、本治験の実行可能性を重視せざるを得ない状況である。現時点では、本治験の実行可能性を重視して設定する目標症例数を3例と考えている。

本治験の試験群・盲検性・施設数、対象疾患、例数、用法・用量等の適切性について。

本治験に関する主要項目について下表のとおり設定したいと考えている。

項目	設定内容
試験群、盲検性、施設数等	2群、非対照、非盲検、多施設共同試験(国内4施設を検討中)
対象疾患	試験群1: WSを基礎疾患とする皮膚潰瘍 試験群2: 糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍(虚血性・静脈性)
目標症例数	各群につき3例ずつ
用法・用量	1日1回、石鹸(医薬品を除く)を用いて潰瘍面(最大径が6cm以内)を洗浄後、潰瘍面から約5cm離して治験薬(本薬を0.1%含有する溶液)を創部全体に5噴霧(0.25mL)する。原則として28日間投与する。

D. 考察

薬事戦略相談においてそれぞれの項目に関する議論が行われる予定であるが、現時点での我々の考察を以下に述べる。

対象疾患と群数に関する設定根拠と適切性

皮膚潰瘍の治療方針や治療法などは、その基礎疾患に拠らず同様である。しかしながら、WSの皮膚潰瘍はその成因が多因子であることから、より難治であり、第I/IIa相試験の対象である糖尿病性潰瘍や下腿潰瘍とは異なる治療経過を示す可能性がある。そのため、後続する用量設定試験の計画立案のために有用なデータを取得するためには、本治験にて、「WSを基礎疾患とする皮膚潰瘍」及び「糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍」の2群を設定し、第I/IIa相試験と同様の結果が得られるか否かや、両群に対する効果を同等に評価可能か否かについて、探索的に検討する必要がある。また、WS患者以外も含め、より多くの症例を対象とすることで、本薬の治療効果についてより多くの評価可能なデータを取得できることが想定される。以上のことから、上記のとおり本治験の対象疾患と群数を設定することは適切と考えている。

目標症例数に関する設定根拠と適切性

WSの症例数は極めて少数であると予測される。一方、AMEDの助成期間(研究実施期間:平成27年度から平成29年度)を踏まえると、本治験の最終被験者の組み入れを平成30年2月までに行う必要がある。これらの点を勘案すると、「WSを基礎疾患とする皮膚潰瘍」群では3例を設定することが現実的であるため、「糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍」群でも同一の例数を設定し、各群3例とすることは適切と考えている。

非対照、非盲検とすることの適切性

WSの症例数は極めて少数であると予測さ

れる。また、本治験の目的は、「WS を基礎疾患とする皮膚潰瘍患者」と「糖尿病性潰瘍患者及び下腿潰瘍患者」において、本薬の有効性及び安全性を同等に評価できるか否かを探索的に検討することである。よって、本治験において個別の対照群を設定しないことについては適切と考えている。

用量・用法に関する設定根拠と適切性

第 I/IIa 相試験の結果、0.1%以上の用量で皮膚潰瘍に対する治療効果が認められている。ただし、高用量になるほど製剤の製造コストが増大するため、本薬の臨床適用における最高用量を 0.1%とすることが適切である旨、本薬の開発等に関するライセンス権を有する医薬品企業と合意している。以上のことから、本治験において本薬 0.1%溶液の 1 用量を設定することは適切と考えている。

本治験の被験者の選択基準と除外基準の適切性、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評価時期（試験期間）等の適切性について。

原則として、本治験の被験者の選択基準と除外基準、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評価時期（試験期間）は、第 I/IIa 相試験と同一にしたいと考えている。「添付資料 1 本治験の治験実施計画書骨子」に、本治験の被験者の選択基準と除外基準、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評価時期（試験期間）の詳細を示す。

本治験の被験者の選択基準と除外基準、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評

価時期（試験期間）を第 I/IIa 相試験と同一にすることの適切性について。

第 I/IIa 相試験の 0.1%投与群のうち 2 例は WS であり、1 例は 50%以上の改善、もう 1 例は 35%の改善効果が認められた。このことから、第 I/IIa 相試験での被験者の選択基準・除外基準、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評価時期（試験期間）は、本薬の治療効果を評価するのに適切であったと考えている。よって、本治験でも原則として第 I/IIa 相試験を踏襲することで、その結果を適切に評価し、第 I/IIa 相試験と本治験の結果を総合的に解析して、第 I/IIa 相試験と同様の結果が得られるか否かや、両群に対する効果を同等に評価可能か否かについて、探索的に検討できるものと考えている。

以上のことから、後続する用量設定試験の計画立案のために有用なデータを取得するためには、本治験での被験者の選択基準等については、原則として第 I/IIa 相試験を踏襲することは適切と考えている。

以下に、被験者の選択基準及び副次的評価項目の設定根拠やその妥当性を示す。なお、上述のとおり、原則として本治験では第 I/IIa 相試験を踏襲するが、下線で示した点については第 I/IIa 相試験の結果に基づき変更する。

被験者の選択基準

- 最大径が 6cm 以下の潰瘍を有する者
スプレー製剤の噴霧域から 6cm が妥当と考えられること、また 6cm より大きな潰瘍は植皮の適応となりスプレー製剤での治療対象となら

ないことから、本基準は適切と考
えている。

特になし

副次的評価項目

- 創部培養検査による定性的評価
第 I/IIa 相試験では、本評価の結果と創収縮率には直接的な関係性が見られなかった。しかし、本評価を行うことにより感染増悪でないことを確認できるため、本治験での評価項目に含めることは適切であると考えている。

- 最終評価時の全般改善度
第 I/IIa 相試験では、本項目の評価について医師により見解が分かれたため、本治験では医師のコメントを記録するよう改善したい。

- 評価時期
本治験では、投与前、28 日投与後、及び投与終了又は中止より 1 ヶ月後の潰瘍の大きさを再評価する。再評価については、第 I/IIa 相試験では投与終了又は中止より 4~10 日後に実施していたが、WS の難治性を踏まえると、本治験にてより明確に本薬の効果を判定するには、上記の時期に評価することが適切と考える。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

E. 結論

早老症に合併する難治性皮膚潰瘍の新規治療薬開発を目指して、非臨床試験・CMC・臨床試験の書類整備、次相の臨床試験の立案・遂行を行なった。

F. 研究発表

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

我が国におけるウェルナー症候群の最近の遺伝子型変異頻度に関する検討

研究分担者

竹本 稔 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座

旗持 淳 獨協医科大学 皮膚科

花岡 英紀 千葉大学・医学部附属病院 臨床試験部

研究要旨

ウェルナー症候群（WS）は RecQ 型ヘリケースの変異により生じる我が国多い遺伝性早老症である。1978 年～1981 年の研究により常染色体劣性様式で遺伝することが明らかとなり、1997 年には我が国では mut4 のホモ型変異が最も多いことが報告されている。一方、最近の WS の遺伝子変異頻度のトレンドや各遺伝子型と表現型との関連に関しては不明である。そこで、平成 21 年以降当施設で遺伝子検査を行った 67 症例の遺伝子型ならびに 1997 年以降の日本人 WS の症例報告の遺伝子型を解析するとともに、遺伝子型と表現型との関連についても検討を行った。

A. 研究目的

ウェルナー症候群（WS）は RecQ 型ヘリケースの変異により生じる我が国多い遺伝性早老症である。平成 21～25 年度の厚生労働科学研究により、我々は WS の診断基準改定と治療指針を完成し、平成 26 年度の政策研究事業では WS 重症度分類を作成した。この間、日本全国から遺伝子診断の依頼があり、67 症例の遺伝子診断をしてきた。本研究は平成 21 年から我々が行った遺伝子診断の結果ならびに、平成 9 年（1997 年）以降からこれまでに報告された WS 症例の遺伝子診断結果をまとめて、最近の WS の遺伝子型変異頻度のトレンドならびに遺伝子型と表現型との相関に関して検討した。

B. 研究方法

対象：平成 21 年～平成 26 年 10 月まで当施設で遺伝子診断を行った 67 症例。

文献検索は medical online database

(<http://mol.medicalonline.jp/library/>)

と PubMed

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

を用いて検索した。検索キーワードは、

“Werner syndrome” [All Fields] AND

{Case Reports (ptyp) AND か[“1996/01/01”

(PDAT): “3000/12/31” (PDAT)]}であり、

平成 9 年以降に発表され、かつ我々が遺伝子診断を行った症例報告は除外した。

遺伝子診断：EDTA 2Na 採血からゲノム DNA を QIAamp DNA Blood Mini Kit を用いて抽出した。ウェルナー遺伝子をコードするエクソンは既報の方法に基づいて増殖しダイレクトシーケンス法にて塩基配列を検討

した(1)。これまでわが国で報告がある11か所の遺伝子部位を最初に検討し、その部位に変異を認めなかった場合には全エクソンシーケンスを行った。

統計解析：二群間比較は χ^2 テストを用いてp values 0.05未満を統計学的有意とした。解析はJMP Pro12 software (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan)を用いた。

C. 研究結果

26都道府県から計67症例の遺伝子検査の依頼があった。依頼は内科からが多く(32.8%)、続いて皮膚科(19.4%)であった。67症例中50症例にウェルナー遺伝子(WRN)変異を認めた。Medical online databaseを用いた検索では186症例の症例報告中、49症例が日本人症例であり、その内の6症例に遺伝子型が報告されており、3症例は我々が遺伝子診断した症例であった。一方、Pubmedでは151症例の報告があり、日本人症例51症例のうち15症例に遺伝子診断がなされていた。同一症例の報告と思われるものはマニュアルで省いた。結果、13症例が残り、計16症例の遺伝子型と臨床情報を得た。

表1に遺伝子型の内訳を示す。41症例がホモ型変異、21症例が複合型ヘテロ変異、4症例がヘテロ変異(一アレルの変異しか同定できなかった症例)であった。

表1に平成9の我が国の報告(2)との比較を示す。ホモ型変異の割合は変わらないが、複合型ヘテロ変異の割合は統計学的有意差をもって増加していた。(31.8% vs. 14.2%, $P = 0.023$)。また、今回の検討により新しい遺伝子変異も同定することができた(表1)。

続いて、複合型ヘテロ変異とホモ型変異の表現型の違いに関して検討した。WSでは多くの臨床症状が40歳までに出現することから40歳以上の症例で比較検討した。表現型に関しては診断基準で用いられている項目に関して検討した。その結果、糖代謝異常の頻度が複合型ヘテロで多い傾向にあったが、有意差なく、他の表現型出現頻度に関しても複合型ヘテロ変異とホモ型と間で差がなかった(表2)。

D. 考察

1978年~1981年の研究によりWSは常染色体劣性様式で遺伝することが明らかとなった(3)。また神奈川県在住の1000人を対象としてWRN遺伝子検査の出現頻度が検討された(2)。その結果、6名のヘテロ変異が同定され、計算上、毎年23名のホモ接合体が我が国で出生すると推定されている。

これまでWRN遺伝子のナンセンス変異、スプライシングやフレームシフト変異など合わせて83種類の変異が報告されている。

国によりドミナントな遺伝子変異型が異なり、我が国ではエクソン26の直前の塩基がGからCへ変異することによるスプライシング異常(mut4)が多く、mut6が続く。

今回の調査においてもmut4が48%と最多であり、以前の報告とほぼ変わらない。ホモ型変異は近親婚によって生じる。一方、複合型ヘテロ変異の増加は近親婚以外の発症の増加を示唆する。以前の報告ではWS患者両親の70%に近親婚を認めたが、近年の我々の調査では43%に低下していた(4)。この近親婚の減少を反映して複合型ヘテロ変異が増加していると考えられる。

近親婚減減少の要因の一つに交通機関の発達や都市化により人の移住が活発になったことが挙げられる。

以前の報告ではヘテロ変異は56症例中7症例であったのに対し、今回は66症例中4例と統計学的な有意差はないが、実数は減少している。また新規の遺伝子変異の同定もできた。そのため今回の結果には、遺伝子のシーケンス技術向上が影響している可能性もある。

多くの遺伝子変異型がWSにおいて報告されているが、特定の遺伝子型に特徴的な表現型の報告は殆どなく、一部の遺伝子型で甲状腺がんの組織型に違いがある可能性が報告されている。今回の我々の検討においても複合型ヘテロ変異とホモ型変異の表現型に明らかな差を認めなかった。しかし、今回の検討事項は診断基準に記載されている出現頻度の高い臨床症状のみの検討であり、悪性腫瘍の組織型などの詳細な検討はできていない。また症例報告では全ての臨床所見は記載不可能であり、今回の検討の限界の一つである。

今後は多数例を長期に前向きに観察することにより特定の遺伝子変異に特徴的な表現型を明らかにすることができる可能性がある。特にWSでは悪性腫瘍や動脈硬化性疾患により生命予後が左右されるため、遺伝型と腫瘍の種類、進行度や動脈硬化性疾患の疾患感受性の違いを明らかにすることは臨床的な意義は大きい。

今回、新規遺伝子変異を同定した一方で、全エクソンシーケンスを行ってもヘテロ変異しか同定できなかった症例があった。

今後は *WRN* 遺伝子以外の、*LMNA* 遺伝子などの検討も必要と思われる、このような検討を継続することにより新しい遺伝性早老症の同定につながる可能性がある。

E. 結論

我が国では複合型ヘテロ変異のWSが増加している。

表1 遺伝子変異の内訳

	Number of patients from this report (%)	Number of patients from previous report (%)	P value
Mutation (homozygote)	42 (63.6)	41 (73.2)	0.19
Mut 1/1	0 (0)	1 (1.8)	0.8
Mut 4/4	31 (47.0)	26 (46.4)	0.95
Mut 5/5	0 (0)	1 (1.8)	0.28
Mut 6/6	9 (15.1)	9 (16.1)	0.71
Mut 7/7	1 (1.5)	1 (1.8)	0.91
Mut 8/8	0 (0)	1 (1.8)	0.28
Mut 9/9	0 (0)	1 (1.8)	0.28
Mut 10/10	0 (0)	1 (1.8)	0.28
Mutation	21 (31.8)	8 (14.2)	
(compound heterozygote)			0.023
Mut 4/6	6 (9.1)	3 (5.4)	0.43
Mut 4/7	5 (7.6)	0 (0)	0.04
Mut 1/4	2 (3.0)	5 (8.9)	0.16
Mut 4/11	3 (4.5)	0 (0)	0.11
Mut 4/ IVS 14+1 G>A	1 (1.5)	0 (0)	0.36
Mut 1/11	1 (1.5)	0 (0)	0.36
Mut 1/6	1 (1.5)	0 (0)	0.36
Mut 1/	1 (1.5)	0 (0)	
3030-3033delAACC			0.36
Mut 6/ 2772delA (Nobel mutation)	1 (1.5)	0 (0)	0.36
Mutation (heterozygote)	4 (6.1)	7 (12.5)	0.22
1/?	2 (3.0)	2 (3.6)	0.87
4/?	2 (3.0)	4 (7.1)	0.30
6/?	0 (0)	1 (1.8)	0.28
Total	66	56	

表2 遺伝子型と表現型との関係

Genotype	Homozygote		Compound heterozygote		P value
	+	-	+	-	
I Cardinal signs and symptoms					
1. Progeroid changes of hair	22	1	12	1	0.68
2. Cataract	26	0	14	0	N/A
3. Changes of skin. Intractable skin ulcers	25	1	14	0	0.35
4. Soft-tissue calcification	18	0	11	0	N/A
5. Bird-like face	19	3	9	1	0.77
6. Abnormal voice	16	5	9	1	0.34
II Other signs and symptoms					
1. Abnormal glucose and/or lipid metabolism	16	11	12	2	0.07
2. Deformation and abnormality of the bone	13	3	9	0	0.09
3. Malignant tumors	7	14	1	9	0.14
4. Parental consanguinity	14	11	0	12	0.001
5. Premature atherosclerosis	3	11	4	4	0.17
6. Hypogonadism	1	8	1	4	0.65
7. Short stature and low body weight	13	13	6	6	1

参考論文

1. Yu CE, Oshima J, Wijsman EM, et al. Mutations in the consensus helicase domains of the Werner syndrome gene. Werner's Syndrome Collaborative Group. Am J Hum Genet. 1997;60:330-341.
2. Goto M, Tanimoto K, Horiuchi Y, Sasazuki T. Family analysis of Werner's syndrome: a survey of 42 Japanese families with a review of the literature. Clin Genet. 1981;19:8-15.
3. Matsumoto T, Imamura O, Yamabe Y, et al. Mutation and haplotype analyses of the Werner's syndrome gene based on its genomic structure: genetic epidemiology in the Japanese population. Hum Genet. 1997;100:123-130.
4. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. Geriatr Gerontol Int. 2013;13:

475-481.

F. 研究発表

1. 論文発表

Recent Trends in WRN Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome. Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, Koizumi N, Kitamoto T, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K. J Am Geriatr Soc. 2017

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。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Yamaga M, <u>Takemoto M</u> , Takada-Watanabe A, Koizumi N, Kitamoto T, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, <u>Yokote K</u> .	Recent Trends in WRN Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome.	J Am Geriatr Soc.	-	in press	2017
<u>Mori S</u> , Zhou H, Yamaga M, <u>Takemoto M</u> , <u>Yokote K</u> .	Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome.	Geriatr Gerontol Int.	17	854-856	2017
Ide K, Baba Y, <u>Takemoto M</u> , Koide H, Ide S, Yamaga M, Kobayashi K, <u>Yokote K</u> .	Case of Werner syndrome complicated by adrenal insufficiency due to hypothalamic dysfunction.	Geriatr Gerontol Int.	17	346-347	2017
<u>Yokote K</u> , Chanprasert S, Lee L, Eirich K, <u>Takemoto M</u> , Watanabe A, Koizumi N, Lessel D, Mori T, Hisama FM, Ladd PD, Angle B, Baris H, Cefle K, Palanduz S, Ozturk S, Chateau A, Deguchi K, Easwar TK, Federico A, Fox A, Grebe TA, Hay B, Nampoothiri S, Seiter K, Streeten E, Piña-Aguilar RE, Poke G, Poot M, Posmyk R, Martin GM, Kubisch C, Schindler D, Oshima J.	WRN Mutation Update: Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects. Hum Mutat.	Hum Mutat.	38	7-15	2017
Ide S, Yamamoto M, <u>Takemoto M</u> , Fujimoto M, Ide K, Kobayashi K, <u>Yokote K</u> .	Improved Glycemic Control and Vascular Function and Reduction of Abdominal Fat Accumulation with Liraglutide in a Case of Werner Syndrome with Diabetes Mellitus.	J Am Geriatr Soc.	64	687-688	2016