

令和5年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担 研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究
研究分担者 氏名： 田部勝也 所属：山口大学

研究概要：患者実態調査を進め、これまでに50家系63人の臨床情報を収集解析した。臨床的に本症と診断された患者の大部分で糖尿病が初発徴候となり平均診断年齢は12歳であった。WFS1遺伝子変異の検出は74%にとどまり、変異陰性例では診断や適切なケアの遅れにつながる可能性がある。現時点では、感度を優先した現行の診断基準の維持が妥当と考えられるが、症例を蓄積しながら疾患実態の解明と診断基準の見直しを継続していく必要がある。

A. 研究目的

ウォルフラム症候群(指定難病233)の患者実態や診療指針に関して未確立な点に対し、全国調査や新たな症例の解析を通じて診断基準の見直しと治療指針の策定を行う。また、これらの成果を国民や非専門医に広く周知・啓発する。

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、追跡が可能な症例のフォローアップを行い臨床情報のアップデートを行った。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。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月一部改正を含む)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なった。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

研究期間内(令和3-5年度)に新たに7家系9人を加え、これまでに臨床的にウォルフラム症候群と診断された50家系63人を調査した。59例で初発徴候として糖尿病を発症しており、平均診断年齢は12歳であった。次いで視神経萎縮を発症し平均診断年齢は18歳であった。WFS1遺伝子変異陽性例と陰性例で疾患発症年齢に差を認めない。WFS1遺伝子変異の検出率は74%にとどまる。一方の対立遺伝子にのみ変異を認めた親子例を2家系で確認した。これまでに診断したWFS1変異陽性例における糖尿病と視神経萎縮以外の徴候の有病率は、難聴が59%、尿崩症が48%であった。研究期間内に得られた知見として、中

枢神経症状がなくてもMRIで脳幹萎縮が認められる場合があり、ともに16歳で脳幹萎縮が認められた兄弟例を確認した。臨床的には典型的と考えられる経過を辿っていても症状が進行し中枢性呼吸不全を来して初めて本症を気づかれる症例も存在する。また、先天性白内障があり8歳で糖尿病を発症した小児例においてWFS1のframeshift変異(Ile828fs/861ter)とmissense変異(Ser630Gly, Ile828Asn)が同定された。この症例では、視神経萎縮や難聴が未発症であり、一般には先天性白内障を合併しないため臨床的には非定型例と考えられたが、遺伝子解析を行うことで診断が可能であった。一方、主要徴候を全て呈しながらWFS1やWFS2遺伝子変異が検出されなかった血族婚家系を確認した。病態について、変異WFS1蛋白のタンパク分解亢進と疾患発症との関連を明らかにした。

D. 考察

ウォルフラム症候群には希少性に加え、臨床的・遺伝的多様性が見られ診断が遅れる症例が存在する。一方で、臨床的に非定型例であっても遺伝子診断により早期診断が可能な場合がある。本症は一般に潜性遺伝形式をとるが、一方の対立遺伝子の変異が同定された症例が5例存在し、このうち2家系では親子でインスリン依存性糖尿病を発症しており顕性遺伝の可能性が高い。一方、家族歴を認めない症例では、顕性の形質を与える変異の孤発例である可能性があるが、遺伝子発現調節領域の変異や広範な遺伝子欠損の可能性を完全には否定できない。先天性白内障は有し、主要徴候のうち糖尿病のみを発症した小児例は、臨床的に診断できないが、WFS1遺伝子異常症であることが判明した。ウォルフラム症候群とWFS1遺伝子異常症の臨床スペクトラムは広く若齢で症候性に糖尿病を発症した場合はWFS1遺伝子解析を積極的に実施することが望まれる。一方、血族婚家系で臨床徴候をfull-blownに呈しながらWFS1遺伝子変異陰性の場合もあり、WFS1以外の遺伝要因の存在が強く示唆される。このような例ではexomeやwhole genome解析が必要である。

症状が進行して初めて気づかれる症例が依然存在する。一方で、過去6年間に遺伝子診断を行なった全症例が生存しており、疾患認知向上に伴う患者ケアの早期開始がその背景として考えられる。

疾患の多様性を考慮し、感度を優先した現行の診断基準からの変更は必要ないとするが、特異度を上げるための診断基準の精緻化が引き続き求められる。症例を蓄積し診断基準を見直していく必要がある。令和5年度より開始したレジストリ研究により疾患実態の解明が加速される可能性がある。

E. 結論

日本での患者実態調査を進めた。診断基準の改定は現時点では必要ないとする。しかし、今後、疾患亜分類などに伴い改定が必要となる可能性がある。広義のWFS1遺伝子異常症の実態を含め、明らかにすべき点が依然として多い。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

Hachimijiogan, a traditional herbal medicine, modulates adipose cell function and ameliorates diet-induced obesity and glucose intolerance in mice. Syota Kagawa, Katsuya Tanabe, Makoto Hiromura, Kakuyou Ogawa, Takayuki Koga, Takahiro Maeda, Kikuko Amo-Shiinoki, Hiroyuki Ochi, Yui Ichiki, Shogo Fukuyama, Saori Suzuki, Natsumi Suizu, Takaaki Ohmine, Sakurako Hamachi, Hiroshi Tsuneki, Shigeru Okuya, Toshiyasu Sasaki, Yukio Tanizawa and Fumihiro Nagashima. *Frontiers in Pharmacology*: 14:1167934. 2023.

Selective proteasome degradation of the C-terminal truncated human WFS1 mutants in the pancreatic beta-cells. Hiraku Tokuma, Daisuke Sakanou, Katsuya Tanabe, Yukio Tanizawa, Nobuaki Shiraki and Shoen Kume. *FEBS Open Biol* 13(8):1405-1414. 2023.

Comprehensive overview of disease models for Wolfram syndrome: toward effective treatments. Shuntaro Morikawa, Katsuya Tanabe, Naoya Kaneko, Nozomi Hishimura, Akie Nakamura *Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society*:35(1):1-12. 2024

2. 学会発表

グルカゴン研究の歩みとこれからの展開:グルカゴン受容体異常症の臨床像と病態
田部 勝也, 椎木 幾久子, 奥屋 茂, 谷澤 幸生 第66回日本糖尿病学会年次学術集会 2023年5月11日-5月13日, 糖尿病 66(Suppl.1) S-27 2023年4月

血糖制御と臓器間コミュニケーション:神経ネットワークを介した膵 α 細胞量の調節

椎木 幾久子, 田部 勝也, 井泉 知仁, 吉村 充弘, 西村 渉, 今井 淳太, 奥屋 茂, 上田 陽一, 片桐 秀樹, 谷澤 幸生 第66回日本糖尿病学会年次学術集会 2023年5月11日-5月13日, 糖尿病 66(Suppl.1) S-90 2023年4月

Txnipはマウスにおいて先天性BAT熱産生機能を維持する

Zou Meng, 田部 勝也, 椎木 幾久子, 河野 大輔, 田口 昭彦, 奥屋 茂, 北村 忠弘, 増谷 弘, 谷澤 幸生 第66回日本糖尿病学会年次学術集会 2023年5月11日-5月13日, 糖尿病 66(Suppl.1) S-302 2023年4月

妊娠後期の非腫瘍性下垂体卒中による汎下垂体機能低下症の一例

中林 容子, 淀川 拓馬, 秋山 優, 田部 勝也, 太田 康晴 第33回臨床内分泌代謝Update 2023年11月3日-11月4日, 日本内分泌学会雑誌 99(2) 589-589 2023年10月

Txnip preserves brown fat innate thermogenic capacity

鄒朦, 田部勝也, 椎木幾久子, 河野大輔, 香川正大, 田口昭彦, 池田賢司, 山田哲也, 奥屋茂, 北村忠弘, 増谷弘, 谷澤幸生 第34回分子糖尿病学シンポジウム 2023年12月2日

膵 β 細胞におけるmTORC1活性化が膵島可塑性に及ぼす影響の検討

木戸希, 浅原俊一郎, 清家雅子, 椎木幾久子, 田部勝也, 水上浩哉, 木戸良明, 小川渉 第34回分子糖尿病学シンポジウム 2023年12月2日 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
出願 (登録なし)
2. 実用新案登録
出願 (登録なし)
3. その他
出願 (登録なし)