

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

分担研究報告書

Wolfram 症候群の検討(実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成)

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:現在の診断基準を用いて Wolfram 症候群と診断される患者のうち、WFS1 遺伝子変異が検出される患者は約 7 割に止まる。また、診断基準を満たすものの糖尿病と視神経萎縮の他に非典型徴候を示す症例も存在する。今回、免疫不全、低身長等の Wolfram 症候群には通常見られない特異な症候を合併する症例を解析し、WFS1 以外の遺伝子異常(NBAS 遺伝子変異)を同定した。また、一方の対立遺伝子に変異を認め、優性遺伝が否定できない1家系を同定した。さらに、糖尿病学会の単一遺伝子糖尿病に対する遺伝子診断を実施するための調査研究班との連携により発端者が MODY の基準を満たす 4 家系で WFS1 遺伝子にタンパク機能への影響が推定されるアミノ酸置換を伴うヘテロ変異を認めた。これらの家系では、いわゆる Wolfram 症候群は存在しないが、既知 MODY 遺伝子に変異が同定されないことから糖尿病における変異の優性効果の可能性があり、広義の WFS1 遺伝子異常症への理解に示唆を提供する。これまでに診断した症例のフォローアップを継続した。2018 年に診断した男児兄弟例では、WFS1 遺伝子に変異を認めないが、糖尿病と視神経萎縮に続き尿崩症を発症しており典型的な経過をたどっている。また、2017 年に遺伝子診断を行い WFS1 遺伝子に複合ヘテロ変異が同定された小児例でも尿崩症が顕性化した。この症例は思春期へ発達過程にあり血糖コントロールの不安定化を認めており、小児発症例では発達段階での身体的および心理的变化を考慮した患者ケアが求められる。このように本症は臨床的にも遺伝的にも多彩であり、非定型例および WFS1 遺伝子異常症とそれ以外の原因による Wolfram 症候群・類縁疾患を適切に診断するために除外基準を追加した診断基準と亜分類や検討を進めるとともに遺伝子診断法の改良による検証を引き続き必要である。また、希少疾患であるがゆえに診断が遅れたと考えられる患者も存在し、疾患認知向上への取り組みが引き続き必要である。

A. 研究目的

我が国における Wolfram 症候群の実態を解明し、日本における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)には遺伝的多様性が存在し、臨床的には典型例であっても WFS1 遺伝子異常に寄らない症例も存在する。また、本疾患は一般には常染色体劣性遺伝であるが、海外から優性遺伝する例や、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」が報告されている。しかしながら、その実態や disease entity は定まっていない。そのため、日本で行った全国疫学調査結果を見直し、新たに登録される非定型例や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、非定型例や不全型を含め、WFS1 遺伝子異常症とそれ以外の原因による Wolfram 症候群を適切に診断できる診断基準、亜分類を作成する

ことも併せて目的とする。

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)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 29 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研究に関する倫理指針(平成29年文部科学省・厚生労働省告示第3号)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

研究期間内に新たに3家系の診断を行った。15 歳で糖尿病を発症し同時に視神経萎縮を診断された家族歴を認めない女性症例では、WFS1 遺伝子に Phe439Val と Del746fs/ter758 の複合ヘテロ変異を認め定型例であった。他方、20 台で糖尿病を発症し、30 歳で両側視神経萎縮の診断が行われているもののその後 10 年以上様々な医療機関を受診しているにも関わらず本症を見逃されていた症例も確認された。

新たに遺伝子診断を行った 48 歳男性は 20 歳で糖尿病を発症し、遅れて視神経萎縮を診断されており、WFS1 遺伝子において Arg653Cys ヘテロ変異が認められた。さらに、この変異が糖尿病を発症している父親でも同定され、この家系では変異の優性な形質として糖尿病を発症した可能性がある。また、診断基準を満たすものの糖尿病と視神経萎縮の他に非典型徴候を示す症例も存在し、その具体例として小児期発症の糖尿病と視神経萎縮により本症が考えられた 26 歳女性では、無ガンマグロブリン血症、低身長および Pelger-Huët 異常を伴う好中球分葉異常を合併しており、WFS1 遺伝子異常を認めなかった(平成 30 年報告書)。徴候の組み合わせより SOPH 症候群が疑われたため原因遺伝子である神経芽細胞腫増幅配列(NBAS)遺伝子解析を行ったところ、片側アリの Exon43 に 25bp(+15~+39)欠失と欠失部位への 2 塩基挿入、さらに intron 内配列 23bp の重複挿入(-28~-6)が同定され、結果的にフレームシフトによる Exon43 の機能的欠失が推定された。加えて、Exon45 において SOPH 症候群で同定されている変異と同じ部位に 1914 番目のアルギニン(R)がロイシン(L)に変化を生じる点変異が同定され、複合ヘテロ変異による NBAS 遺伝子異常症と診断した。

糖尿病学会の調査班として実施している単一遺伝子糖尿病に対する遺伝子診断において、家族歴のある若年発症糖尿病の 4 家系で WFS1 遺伝子においてタンパク機能への影響が推定されるアミノ酸置換を伴うヘテロ変異が同定されており、これらの家系には、いわゆる Wolfram 症候群の発症例は存在しないが、既知 MODY 遺伝子に変異が同定されないことから WFS1 遺伝子変異による

優性効果の可能性があり、広義の WFS1 遺伝子異常症についての示唆を提供する。

これまでに診断し追跡可能な症例のフォローアップを継続した。2018 年に診断した男児兄弟例では、WFS1 遺伝子に変異を認めないが、糖尿病と視神経萎縮に続き尿崩症を発症しており典型的な経過をたどっている。また、2017 年に遺伝子診断を行い WFS1 遺伝子に複合ヘテロ変異が同定した女児でも尿崩症が顕性化しており典型的な経過であることを確認した。この患者は現在 15 歳で思春期への発達過程にあり、血糖コントロールの不安定化を認めている。一方、典型例の女性症例 (WFS1 遺伝子診断済み) での GLP-1 受容体作動薬併用の臨床効果についてフォローアップを継続した。依然として神経学的症候の出現がなく、血糖コントロールが比較的良好に維持されていることを確認している。

D. 考察

Wolfram 症候群には遺伝的多様性が存在し、現行の診断基準では診断が遅れる症例や、本研究で同定した小児兄弟例のように臨床的に典型例であっても WFS1 遺伝子異常によらない症例が存在する。また、海外では WFS1 遺伝子の変異が優性な形質を与え、優性遺伝している例が報告されている。新たに解析した 1 家系で WFS1 遺伝子変異の優性な形質として糖尿病を発症している可能性が考えられた。他方、それ以前に遺伝子診断を行なった一方の対立遺伝子のみに変異が同定された 3 例では、家族歴がないことから、優性形質を与える変異の孤発例である可能性もあるが、先述の WFS1 遺伝子異常を認めなかった兄弟例を含めエクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能

性も否定できないため、このことを含め WFS1 遺伝子以外の原因の同定を目的に全ゲノム解析やエクソーム解析を行う必要がある。

非定型例を含め、WFS1 遺伝子異常症、それ以外の原因による Wolfram 症候群を適切に診断できる診断基準、亜分類は現時点では無く、症例ごとに検討を要する。その具体例として今回 NBAS 遺伝子異常症の症例を解析する機会を得た。この症例では Wolfram 症候群の診断基準を満たすものの非定型な臨床徴候を複数認めたため鑑別ができ NBAS 遺伝子異常の診断に至った。一方、NBAS 遺伝子異常症での糖尿病合併の報告はあるものの合併頻度は不明であり、病態に関する報告もない。NBAS 蛋白はゴルジ体から小胞体への小胞輸送制御に重要な分子であることが明らかにされており、小胞体機能維持に関わることが想定される。さらに膵組織では膵内分泌細胞への局在が示されたことから糖尿病の分子病態における NBAS 遺伝子異常症と Wolfram 症候群の共通性が推察される。このように本症は臨床的にも遺伝的にも多彩であり、非定型例および WFS1 遺伝子異常症とそれ以外の原因による Wolfram 症候群・類縁疾患を適切に診断するために除外基準を追加した診断基準と亜分類や検討を進めるとともに遺伝子診断法の改良による検証が引き続き必要である。

小児発症例では、糖尿病に加え成長過程で視力低下や尿崩症を発症することも多い。発達段階の中で、身体の急激な成長と性的成熟に加え、心理的にも自己への不安や家族への反発など不安定な時期であるが、自己評価形成の重要な期間でもある。加えて本症へ罹患しているという大きな現実直面し、悩みや苦しみはさらに大きくなるかもしれ

ない。患者自身や家族が正しくこの病気を理解し、受け入れることが重要である。また、医療者および介護者には患者の身体的変化や心理的变化を汲み取り暖かく見守る姿勢が求められる。

希少疾患であるがゆえに診断が遅れる場合が依然としてある。診断が遅れることで適切な医療や福祉を受ける機会を失い、また“診断のつかない難病”への不安による心理的負担も大きい。我々が確認した症例では糖尿病と視神経萎縮の診断から10年以上経過しており、視力低下が高度になり初めて眼科専門病院を紹介されていた。同様に見逃されている症例が依然存在することが推察され、本疾患の認知向上への取り組みを今後も継続していくことが求められる。

E. 結論

日本では糖尿病、視神経萎縮の発症(診断)を30歳未満とする診断基準の改定は現時点では必要ないと考える。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、今後明らかにすべき点は多い。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, Matsui H, Harano R, Fukuda T, Bouchi R, Takagi T, Hatanaka M, Takeda K, Okuya S, Nishimura W, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Yamada T, Ogawa Y, Ikeda E, Nagano H, Tanizawa Y. Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of longstanding progression of type 2 diabetes. JCI

Insight 6(1): e143791, 2021

- 2) Tanabe K, Nishimura S, Sugahara K, Yamashita H and Tanizawa Y. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon 7(2) e06196, 2021
- 3) Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Amo-Shiinoki K, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Hirayama K, Odamaki T, Igarashi M, Kimura I, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T, and Ogawa Y. Importance of Intestinal Environment and Cellular-Plasticity of Islets in the Development of Post-Pancreatectomy Diabetes. Diabetes Care 44(4): 1002-1011, 2021
- 4) Kurimoto J, Takagi H, Miyata T, Hodai Y, Kawaguchi Y, Hagiwara D, Suga H, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Ito Y, Iwama S, Banno R, Tanabe K, Tanizawa Y and Arima H. Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice. Pituitary 2021 in press
- 5) Matsumura T, Ohta Y, Taguchi A, Hiroshige S, Kajimura Y, Fukuda N, Yamamoto K, Nakabayashi H, Fujimoto R, Yanai A, Shinoda K, Watanabe K, Mizukami Y, Kanki K, Shiota G, Tanizawa Y. Liver-specific dysregulation of clock-controlled output signal impairs energy metabolism in liver and muscle. Biochem Biophys Res Commun.534:415-421, 2021
- 6) Suetomi R, Ohta Y, Akiyama M, Matsumura T, Taguchi A, Yamamoto K, Kamatani T, Tanizawa Y.

Adrenomedullin has a cytoprotective role against endoplasmic reticulum stress for pancreatic β -cells in autocrine and paracrine manners. *J Diabetes Investig.* 11(4):823–833, 2020.

- 7) 椎木幾久子, 田部勝也, 谷澤幸生 ウォルフラム症候群について 医学出版社 月間糖尿病 47-54. 2020

2. 学会発表

- 1) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Bouchi R, Nishimura W, Ogawa Y, Tanizawa Y. Islet beta-Cell Dedifferentiation Is Involved in Progression of Type 2 Diabetes. 80th American Diabetes Association Scientific Sessions. Chicago, IL, USA, June 12-16, 2020.
- 2) Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T and Ogawa Y. Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Beta Cells in the Development of Post-Pancreatectomy Diabetes. 80th American Diabetes Association Scientific Sessions. Chicago, IL, USA, June 12-16, 2020.
- 3) 椎木幾久子, 田部勝也, 幡中雅行, 奥屋茂、福田達也、竹内崇人、坊内良太郎、山田哲也、小川佳宏、谷澤幸生 膵 β 細胞脱分化は2型糖尿病の病態進展に関連する 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 Web開催 2020年10月5-16日
- 4) 田部勝也, 椎木幾久子, 幡中雅行, 谷澤幸生 膵 β 細胞脱分化は2型糖尿病の病態進展に関連する 第63回日本内分泌学会学術集会 Web開催 2020年6月4-6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