

## 早老症研究の最前線

# 3. ハッチンソン・ギルフォード早老症候群

Hutchinson-Gilford progeria syndrome

井原 健二

## 要約

ハッチンソン・ギルフォード早老症候群は遺伝性早老症の中でも超希少（全世界で350～400人）かつ特に重篤（平均寿命は14.6歳）な疾患である。LMNA遺伝子のエクソン11内の点突然変異c.1824C>T (p.Gly608Gly)が主因である。この変異により変異Lamin Aタンパク（Progerin）が合成されることが病態の本質である。本疾患の臨床症状、分子病理、診断基準や新しい治療法について概説する。

**Key words** ラミン, 早老症, LMNA 遺伝子, Progeria Research Foundation, ファルネシル転移酵素阻害薬

(日老医誌 2021; 58: 409-412)

## はじめに

ハッチンソン・ギルフォード早老症候群 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome: HGPS, OMIM #176670) は、1886年にJonathan Hutchinson<sup>1)</sup>と1897年にHasting Gilford<sup>2)</sup>が報告したことから命名された疾患である。遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な疾患であり、出生後より重度の成長障害、脱毛、小顎、老化顔貌、皮下脂肪の減少、強皮症様変化、四肢関節の拘縮を呈する。動脈硬化性疾患の合併が必発である。全世界で350～400人のHGPS患者が報告されている<sup>3)</sup>。

## 特徴

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14.6歳と報告されている。

## 病型分類と病態

## 1) 分類

Lamin A 関連疾患は、5つのカテゴリーに分類し定義する診断分類が提唱されている。(1)と(2)はProgerin産生による病態としてHGPSと定義されるが、(3)～(5)はHGPSに含まない。

大分大学医学部小児科学講座教授

連絡責任者：井原健二 大分大学医学部小児科学講座教授〔〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地〕

e-mail: k-ihara@oita-u.ac.jp

doi: 10.3143/geriatrics.58.409

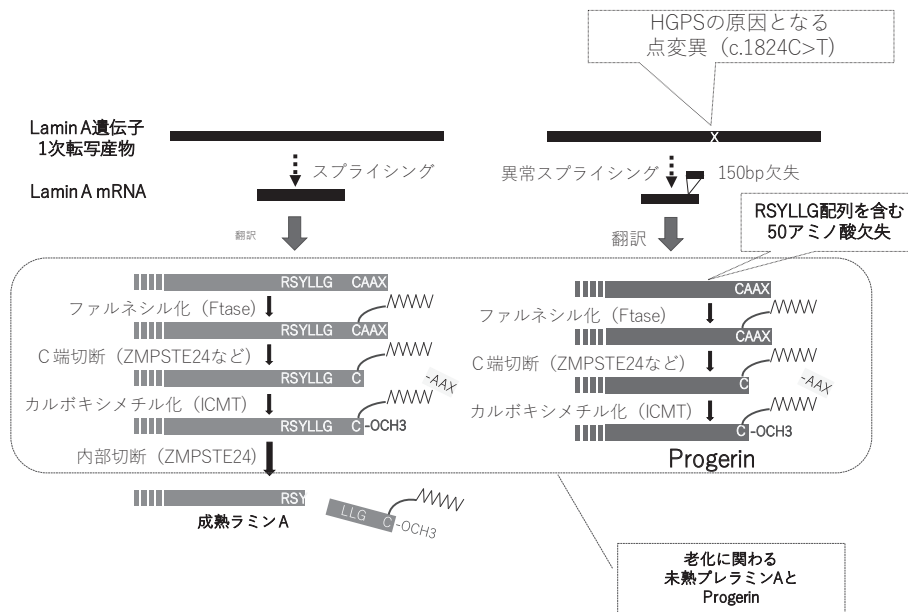


図1 老化に関わる未熟プレラミン A と Progerin 産生のメカニズム

- (1) Progerin 産生典型遺伝型を保有する HGPS
- (2) Progerin 産生非典型遺伝型を保有する HGPS
- (3) Progerin 非産生型早老様ラミノパチー
- (4) 非早老様ラミノパチー
- (5) 非ラミノパチー早老様症候群

2) 主な病型

(1) 典型 HGPS

LMNA 遺伝子のエクソン 11 内の点突然変異 c.1824 C>T (p.Gly608Gly) が原因である。典型的な臨床表現型の HGPS 患者の約 9 割がこの病的バリエントを保有し典型に分類される。この変異によりスプライシング異常が生じ変異 Lamin A タンパク (Progerin) が合成される。Progerin により細胞内の核膜や核内マトリックスに異常を生じることが病態の本質である<sup>4)5)</sup>。

(2) Progerin 産生非典型遺伝型を保有する HGPS

非典型 HGPS の臨床的な特徴は典型 HGP に類似するが、LMNA 遺伝子の典型病的バリエント (c.1824C>T) 以外で、Progerin を産生するエクソン 11 またはイントロン 11 の病的バリエントが原因である。c.1821G>A (p.Val607Val), c.1822G>A (p.Gly608Ser),

c.1968 + 1G>A, c.1968 + 2T>A, c.1968 + 5G>C などが報告されている。

3) Progerin 産生のメカニズム

古典型変異 c.1824C>T は潜在的なスプライス部位ドナーを活性化することにより異常スプライシングが惹起され、Lamin A タンパク質の中間に 50 アミノ酸欠失を有する変異型プレラミン A が産生される。C 末端 CAAX モチーフに影響を与えないため ZMPSTE24 によりカルボキシル末端の 3 アミノ酸は切断され末端のシステインはカルボキシメチル化を受けるが、ZMPSTE24 が認識し切断する配列 (RSYLLG) は、異常スプライシングにより欠失した 50 アミノ酸内に含まれるためエンドペプチダーゼ ZMPSTE24 で切断を受けない。その結果として恒久的にファルネシル化とカルボキシメチル化された変異型プレラミン A、すなわち Progerin が産生される (図 1)。

疫学

全世界で 350~400 人の典型 HGPS 患者が報告されており、NPO 法人の Progeria Research Foundation

(<https://www.progeriaresearch.org>) には 2021 年 3 月末の時点で 135 人の典型 HGPS 患者が登録されている。

## 臨床症状

### (1) 特徴的な臨床所見

正常新生児として出生するが、乳児期から進行する全身の老化現象、成長障害、特徴的顔貌を呈する。乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌、皮膚の萎縮・硬化、関節拘縮が観察される。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加齢とともに顕在化し生命予後を規定する重要な合併症である。悪性腫瘍は 10 歳以上の長期生存例に認められる合併症として重要である。

### (2) Progerin の分子病理と臨床症状

ラミン A は核膜を物理的に支える枠組みを構成するため、Progerin またはファルネシル化プレラミン A が蓄積すると核膜構造に異常を来し、物理的影響による損傷を受けやすくなる。ラミン分子が核構造を物理的に安定に制御することで、間接的また直接的にラミン A がクロマチン構造や種々の転写因子と安定的にコンタクトすることが機能的にも重要である。病的な Progerin が核膜に蓄積した場合、ヘテロクロマチンの分布と量に変化が起こり、異常なテロメアが生じることで染色体の機能が変貌する。このエピジェネティックな変化はすべての遺伝子発現に大きな影響を与える。ラミン A は発生過程の様々な転写調節因子に結合しその遺伝子発現に関与することが知られており、Progerin は組織構築過程に重要な Notch シグナル伝達経路の下流で機能する複数の因子の発現量を変化させる。このように Progerin は胎児期から成人期まで細胞と臓器の機能分化に大きな影響を与える。HGPS 患者において臨床的に最も重篤な合併症は小児期早期からの脳血管障害であるが、これは Progerin 発現の血管平滑筋細胞に小胞体ストレスや炎症が惹起され、結果としてアテローム性動脈硬化が進行する事が報告されている。

## 診断の際の留意点

LMNA 遺伝子 G608G 変異は典型 HGPS 診断に必須である。一方、イントロン 11 内の Progerin 産生型変異による非典型 HGPS や、LMNA 遺伝子内の別の型の変異でも酷似した表現型を認める症例の存在する事には注意が必要である。なお、我が国の HGPS 診断基準（日本小児遺伝学会承認）は、臨床症状と遺伝学的検査を組み合わせ判定し、「Definite」と「Probable」の基準を設けている。

## 治療

基本治療は老化に伴う症状への対症療法のみであったが、米国では 2020 年 11 月ファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブが米国食品医薬品局（FDA）に医薬品として承認された。Gordon LB らの報告によると、Eiger BioPharmaceuticals 社の薬剤 Zokinvy™（ロナファルニブ）の内服治療により、約 2 年間の観察期間で有意な死亡率の低下を認めたと報告されている（3.7% vs 33.3%）<sup>6)</sup>。一方でファルネシル転移酵素阻害薬は短期的な毒性は認めていないが、ファルネシル化を阻害することで生じる非ファルネシル化 Progerin とプレラミン A の蓄積は長い期間で問題を生じる可能性が様々な基礎研究から示唆されている。またプレラミン A 以外の細胞内タンパク質のファルネシル化も妨げるため、増殖、アポトーシス、分化、転写、免疫応答などに影響を与える可能性もあり、長期的な効果と安全性には今後も注意が必要である。

## 予後

典型 HGPS は 10 歳代でほぼ全例が死亡し、生命予後は極めて不良である。一方で非典型 HGPS では 40 歳以上の長期生存例も報告されているが、動脈硬化性疾患に加え、がんの発生（特に多重がん）に留意する必要がある<sup>6)</sup>。

## 情報

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 ハッチンソン・ギルフォード症候群「早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究」研究班では日本語ホームページを公開している (<http://square.umin.ac.jp/hgps/>). また NPO 法人の Progeria Research Foundation は、英語ホームページで詳細な情報・資料を公開している (<https://www.progeriaresearch.org/>).

## 補足

Progerin またはフェルネシル化プレラミンの蓄積によって誘発される細胞への影響の大部分は可逆的である。ラミン A と C の両者を欠くマウスは出生から 8 週間以内に病気を発症し死亡するのに対し、ラミン C のみを発現するマウスは明らかな表現型を示さないため、ラミン C に影響を与えずにプレラミン A 生産のみの合成抑制をターゲットとした薬剤開発も検討されている。さらにプロジェリア iPS 細胞は、Progerin 発現もリセットされ線維芽細胞で観察される多くの病的表現型が回復する。プロジェリア iPS 細胞は異なる系統に分化できるため、Progerin 発現による各臓器や組織の変化の詳細解析が可能となり、早老症のみならず生理学的加齢のメカニズムを解明する手段として有望である<sup>8)</sup>。遺伝子修復した HGPS 患者由来 iPS の臨床治療への応用も期待される。さらに最近、HGPS 病因遺伝子を有するノックインサルモデルの樹立が報告され<sup>9)</sup>、また CRISPER/Cas9 システムで生体内で遺伝子修復が可能であることがマウスモデルで証明された<sup>10)</sup>。アンチセンスオリゴを用いた異常スプライシング抑制療法の可能性も示されている<sup>11)</sup>。このような難治性希少遺伝性疾患に際する様々な新しい治療法の開発が進行中である。

著者の COI (Conflict of Interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文献

- 1) Hutchinson J: Congenital absence of hair and mammary glands with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. *Med Chir Trans* 1886; 69: 473-477.
- 2) Gilford H: Progeria: A form of senilism. *Practitioner* 1904; 73: 188-217.
- 3) Gordon LB, et al.: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. 2003 Dec 12 [updated 2019 Jan 17]. In: *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet], Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. (eds), University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1993-2020.
- 4) Eriksson M, et al.: Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003; 423: 293-298.
- 5) De Sandre-Giovannoli A, et al.: Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003; 300: 2055.
- 6) Gordon LB, et al.: Association of lonafarnib treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA* 2018; 319: 1687-1695.
- 7) Sato-Kawano N, et al.: The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet* 2017; 62: 1031-1035.
- 8) Liu GH, et al.: Recapitulation of premature ageing with iPSCs from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2011; 472: 221-225.
- 9) Wang F, et al.: Generation of a Hutchinson-Gilford progeria syndrome monkey model by base editing. *Protein Cell* 2020; 11 (11): 809-824 (doi: 10.1007/s13238-020-00740-8)Epub 2020 Jul 29.
- 10) Koblan LW, et al.: In vivo base editing rescues Hutchinson-Gilford progeria syndrome in mice. *Nature* 2021; 589 (7843): 608-614.
- 11) Erdos MR, et al.: A targeted antisense therapeutic approach for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med* 2021; 27 (3): 536-545.