

日本老年医学会雑誌

J a p a n e s e J o u r n a l o f G e r i a t r i c s

Vol. **58**
3

JULY
2021

【尼子賞受賞講演】

健康長寿と老年医学

【総説】

**フレイルのバイオマーカー研究の展望
高齢発症パーキンソン病の診断と治療**

【老年医学の展望】

認知症家族介護者におけるWell-being獲得とは

【特集】

**高齢者の心不全治療2021
早老症研究の最前線**



一般社団法人日本老年医学会

日 老 医 誌
Nippon Ronen Igakkai Zasshi

早老症研究の最前線

早老症：ヒト老化促進モデルとしての意義をもつ希少難病

Progeroid syndrome: A rare model of accelerated aging in human

横手幸太郎

(日老医誌 2021 ; 58 : 395)

私が老年医学を志した1980年代後半、日本の高齢化率は10%をやっと超えたぐらいであった。介護負担が今ほどの社会問題にはなっておらず、老年病の診療や研究の世界にも余裕があり、「来るべき高齢社会へ向けて、高齢者の病態生理を学び、老化のメカニズムを探求したい」という機運がみなぎっていたように思う。そんな頃に学生実習で出会った病気の一つがウエルナー症候群である。その40歳代半ばの患者は、すでにほぼすべての毛髪を失い、特徴的なかん高い嗚声を呈していた。足部の皮膚は硬く萎縮し、ひどい潰瘍が多発、ベッドと車椅子を往復する生活を送っていた。インスリンを数十単位要する糖尿病を合併し、既往歴を聴取したところ、30歳頃に両側の白内障手術を受けたという。この病気は、「早老症」という疾患群に分類され、中でもウエルナー症候群は、何故か日本人の患者が多いのだと、指導教官に教えてもらった。6年間の医学部生活の中で、最も印象に残った体験の一つであり、特殊な病気であると同時に、その病態の奥深くには「老化の秘密」が隠されているように感じた。

1990年代に入り、ウエルナー症候群の原因がDNAヘリカーゼという酵素の遺伝子変異であることが日本人を含む研究グループにより突き止められた。原因遺伝子の発見により、ウエルナー症候群の病態メカニズムも直に明らかにされるものと思ったことを、当時、海外で早老症とは異なる分野の研究をしていた私は記憶している。ところが、マウスでこの遺伝子をノック

アウトしても早老症候が見られないことから、病態解明が暗礁に乗り上げたことを後で知った。そして、留学から帰国後、再び千葉大学での診療に携わるようになった私は、ウエルナー症候群の患者が、10年前と全く変わることなく、辛い日常生活を送っていることを目の当たりにした。

2009年、厚生労働科学研究費補助金により「早老症研究班」を組織することができた。全国疫学調査を実施し、1984年に尾形悦郎東大教授（当時）が作成されたウエルナー症候群の診断基準を四半世紀ぶりに改訂、2012年には初の診療ガイドラインを策定した。その成果を患者へ還元し、また、患者の生の声を研究や診療へ反映させるべく、「ウエルナー症候群患者家族の会」の設立を支援し、その活動を通じて、2015年には同疾患が難病指定を受けることができた。厚生労働省の支援により、早老症研究班は2021年現在も継続し、この間、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群やロスムンド・トムソン症候群を包含するなど、その活動の範囲を拡げている。また、日本医療研究開発機構の助成を得て、日本国内における疾患レジストリの構築・運営や動物モデルに代わる疾患iPS細胞を用いた研究を開始、患者のQOL向上とヒトの老化メカニズム解明を実現すべく、新たな取り組みが進められている。それら研究成果の一端を含め、早老症研究の概要を本企画でご高覧頂きたい。

千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学

連絡責任者：横手幸太郎 千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学 [〒260-8670 千葉市中央区玄鼻1-8-1]

e-mail: kyokote@faculty.chiba-u.jp

doi: 10.3143/geriatrics.58.395

早老症研究の最前線

1. ウェルナー症候群の臨床

Clinical advances in Werner syndrome

竹本 稔

要約

早老症あるいは早期老化症候群 (progeroid syndrome, premature aging syndromes) では暦年齢に比較して加齢現象が促進して観察される。特定の早老徴候が特定の臓器に誇張された形で観察されることにより、部分的早老症候群 (segmental progeroid syndrome) とも呼ばれる。代表的な疾患としてウェルナー症候群や Hutchinson-Gilford 症候群が挙げられる。それぞれ原因遺伝子は同定されているが、早老機序は必ずしも明らかではなく、根本的な治療法開発には至っていない。本稿では我が国に多いウェルナー症候群の最近の臨床的な進歩に関して、これまでの我々の取り組みを中心に記載した。

Key words ウェルナー症候群, 早老症

(日老医誌 2021 ; 58 : 396-401)

はじめに

1904年, Otto Werner は学位発表において強皮症を伴った白内障症例 (Über Kataract in Verbindung mit Skelerodermie : Cataract in combination with scleroderma) を報告した。低身長, 老人のような外見, 白髪などが20代から出現し, 30代で白内障が出現。強皮症様の皮膚の変化 (皮膚の伸展, 萎縮, 角化亢進や潰瘍形成) が下肢を中心に出現すること, さらに関節拘縮や四肢の筋肉や結合織の萎縮, 早期の閉経といった臨床症状が記載されている。その後1934年, 1941年に Oppenheimer B.S と Kugel V.S が剖検例を, 1945年には Thannhauser S.J. が Rothmund-Thomson 症候群と異なる疾患として “Werner’s syndrome” と命名した。1966年, Ebstein C.J. により125症例の包括的な総説が発表され, ウェルナー症候群 (Werner

syndrome : WS) は, その特徴的な臨床所見より「ヒト老化のモデル疾患 : caricature of aging」ととえられている¹⁾。老化の徴候が実際の年齢よりも早く, 全身にわたってみられる疾患は早老症と称されるが, WSはその代表的疾患である。WSにおいて最初に現れる臨床所見は思春期成長スパートの欠如であり, その後, 皮膚の萎縮, 硬化, 部分的な皮下脂肪の喪失, 白髪や禿頭などの毛髪の変化, 白内障などの老化徴候が出現し, 糖尿病, 脂質異常症, 脂肪肝, 動脈硬化, 悪性腫瘍などを高率に合併する。

ウェルナー症候群の遺伝形式と発生頻度

世界中で1,200例以上のWS症例が報告されているが, その内のおよそ1,000例は日本からの報告であ

国際医療福祉大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科学

連絡責任者: 竹本 稔 国際医療福祉大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科学 [〒286-8686 千葉県成田市公津の杜 4-3]

e-mail: minoru.takemoto@iuhw.ac.jp

doi: 10.3143/geriatrics.58.396

る²⁾。1978年、1981年の我が国における家系調査によりWSは常染色体劣性遺伝形式で発症することが明らかになり、神奈川県内の一般住民1,000人を対象として行われた遺伝子調査によると、6名にWRN遺伝子変異をヘテロ接合体として保有していたという報告より、計算上は毎年23人程度のホモ接合体が生まれることになる。また最近のゲノムワイドなWRN遺伝子変異頻度の検討において我が国のヘテロ接合体の頻度は以前の報告よりも多い可能性が示唆されている³⁾。

2009年度に我々が厚生省難治性疾患研究事業（研究代表者 横手幸太郎）の一環として行った、全国200床以上の病院を対象にしたアンケート調査により396症例を同定することができた。同様の調査は日本医療研究開発機構研究費（AMED）難治性疾患実用化研究事業の一環として2016年にも施行され、320症例（通院116名、疑い51例、過去に通院153名）が新たに確認されている。現在もこの調査で明らかになった症例の症例登録（レジストリー研究）が進行中であり、今後、長期的に臨床経過が詳細に観察され、現代のWS患者の自然史が明らかになることが期待される。

最近の研究結果から700～2,000人程度のWS症例が我が国に存在すると推定されるが³⁾、2009年度、2016年度のアンケート調査結果を踏まえると、適切に診断されていない患者がまだ多く存在するものと推測される。県別の患者割合では2009年度では長崎県、徳島県、長野県、2016年度では長崎県、徳島県、秋田県の順で多かったが、2016年度の調査結果では県別に患者数の大きな偏りはなかったと報告されており⁴⁾、どの都道府県であってもWS患者が一定人数存在することを示唆する。1997年の報告ではWS症例は70%に従兄弟結婚との報告があったが、2009年度の調査では39%に近親婚を認め⁵⁾、最近のレジストリー研究では29.7%と発表されている⁴⁾。

ウェルナー遺伝子・蛋白

WSの原因遺伝子は、1992年に連鎖解析により第8染色体短腕(8p11-12)に存在することが示された。1996年には原因遺伝子(WRN)がクローニングされ(WRN

遺伝子：OMIM 604611)、遺伝子がコードするmRNAは約5.8 kbの長さで、翻訳された蛋白(162 kDa)は1,432個のアミノ酸からなる蛋白であり、後にRecQ型DNAヘリカーゼ(RECQ PROTEIN-LIKE 2: RECQL2)であると報告された。WSと診断されるおおよそ90%に、このWRN遺伝子に変異が認められ、現在まで83種類の変異が報告されている⁶⁾。日本人における遺伝子変異の8割がタイプ1、4、6と呼ばれる3種類の変異により占められる。なかでもタイプ4変異(エクソン26の直前の塩基がGからCへの変異による切断変異蛋白の形成:c.3139-1G>C)が最多であり、タイプ6(c.1105C>T)、タイプ1(c.3913C>T)がそれに続く。これまではホモ型変異が73.2%と多かったが、先に述べたように近親婚率の低下に伴ってか複合型ヘテロ変異による症例が増加していることも報告されている⁷⁾。

ウェルナー症候群の診断基準と重症度分類

我が国における最初のWS診断基準は1984年に厚生省特定疾患ホルモン受容体機構調査研究班(尾形悦郎班長)により作成された。その後、2009～2012年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の一環として行われたWSの全国疫学調査や臨床データを基に、WSの診断基準改訂が行われた⁵⁾。この診断基準にはWSに特徴的な所見として「分節型」や「火焰状」と表現されるアキレス腱石灰化が主要徴候に加えられている。アキレス腱の石灰化はWS遺伝子診断確定症例の76.1%に観察され、一方で奈良県立医科大学附属病院において足部足関節の手術を行った2,151足のレントゲンを解析した結果、WS以外の患者では「分節型」アキレス腱石灰化は19足(0.88%)のみであった⁸⁾。アキレス腱の石灰化はX線設備を有する施設であれば評価可能であり、かつWSに感度、特異度の高い所見である。さらに「かん高い、しわがれ声」もWSに特徴的な所見であり、診断に有用であるため患者の了承を得て、実際の音声をホームページ上に掲載している(<http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html>)。また2014年度厚生

表1 主要徴候の陽性率の比較

2009年の全国二次調査結果と2020年レジストリー研究との比較. 文献4からの引用

	In 2009 (%)	In 2020 (%)	P value
Sex (male)	46.6	55.0	0.388
Graying of hair, hair loss	98.1	97.5	1.000
Cataracts	92.5	100	0.124
Skin changes	97.4	97.5	1.000
Intractable skin ulcers	87.5	67.5	<0.01
Soft-tissue calcification	76.7	87.5	0.048
Bird-like face	96.1	90.0	0.220
High-pitched voice	88.0	87.5	1.000
Diabetes, impaired glucose tolerance	71.43	67.5	0.700
Dyslipidemia	68.5	65.0	0.701
Hypertension	34.6	42.5	0.250
Fatty liver	44.2	52.5	0.330
Cerebral bleeding	1.5	0	1.000
Cerebral infarction	3.7	0	0.591
Angina pectoris or myocardial infarction	14.8	2.5	0.049
Arteriosclerosis obliterans	24.4	15.0	0.277
Malignant tumor	42.4	20.0	0.010
Consanguineous marriage	39.0	29.7	0.424

労働科学研究 難治性疾患等政策研究事業においてはWS患者の日常生活活動(ADL)と生活の質(QOL)の調査に基づいて重症度分類が作成された⁹⁾.

最近までのウェルナー症候群に対する臨床的アプローチ

これまでの我々のWSに対する臨床的なアプローチに関して記載する. 2009年 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患研究事業では先に述べたように我が国におけるWSの現状を調査すべく, 2009年9月には一次アンケート調査を, 2009年10月には一次アンケートで明らかとなった症例に対する二次アンケート調査を行った. そしてこれらの調査で明らかになった臨床的特徴をもとにして, 診断基準の改訂が行われた⁵⁾. 2012年2月19日には東京国際フォーラムにて「遺伝性早老症ウェルナー症候群のこれまでの研究の歩みとこれからの展望」とのタイトルで研究報告会が行われたが, この会では患者・家族の会も同時に行われ, その当時の最新の研究成果を研究者のみならず患者・家族会でも共有した. この年には我が国における

ウェルナー症候群の臨床経験をもとにして世界で初めて「ウェルナー症候群の診療ガイドライン2012年版」が発表された. 2015年にはWSの重症度分類を作成し発表した⁹⁾. そして, 2015年7月1日, WSは指定難病に選定された.

その後, 先に述べた2016年には2回目の全国調査が施行され, 2020年にはレジストリー研究の一部が報告されている. また大阪大学の中神らは創修復作用と抗菌活性の両方の特性をもつSR-0379液を難治性潰瘍に対する外用薬として開発し, この薬剤の効果がWSにおいても検証された. その結果, SR-0379はプラセボに対して有意に潰瘍サイズを縮小(22.9% vs. 0.1%)させたことが報告されている¹⁰⁾. 今後のウェルナー症候群の難治性潰瘍治療に貢献することを期待したい.

また最近のWSの臨床的特徴を検討すべく, 2009年の全国2次調査の結果と, 2020年のレジストリー研究の結果が比較検討された⁴⁾. その結果, 難治性皮膚科潰瘍, 狭心症, 心筋梗塞, 悪性腫瘍の併存率が減少していることが報告されている(表1). 狭心症, 心筋梗塞に関しては診断を受けた症例の脂質, 血圧,

表2 使用薬剤の比較
2009年の全国二次調査結果と2020年レジストリー研究との比較。
文献4からの引用

	In 2009 (%)	In 2020 (%)	P value
Diabetes, IGT			
DPP-4 inhibitor	0	37.0	<0.01
Biguanide	19.1	33.3	0.261
Thiazolidine	40.4	48.1	0.630
alpha GI	25.5	7.4	0.067
Sulfonylurea	29.8	11.1	0.086
SGLT2 inhibitor	0	3.7	0.375
Glinide	4.3	0	0.527
GLP-1 analog	0	3.7	1.000
Insulin	27.7	14.8	0.381
Dyslipidemia			
Statin	65.4	65.4	0.610
Fibrate	19.2	3.8	0.017
Ezetimibe	1.9	0	1.000
EPA	5.8	11.5	0.557
Resin	1.9	0	1.000
Nicotinic acid	1.9	19.2	0.153
Probucol	5.8	0	0.503
Hypertension, among others			
Ca blocker	42.1	47.1	1.000
ARB	47.4	35.3	0.510
ACE inhibitor	5.3	0.0	1.000
Alpha blocker	0.0	0.0	1.000

血糖管理が奏功している可能性がある。内服薬の比較でもスタチンは両年ともに65%以上に、ARBは47.4%、35.3%処方されていた(表2)。血糖降下薬に関しては両年で使用トレンドが異なっているが、SGLT2阻害剤、GLP-1受容体作動薬といった一般の糖尿病患者において心血管イベント抑制作用が報告されている薬剤も登場してきており、WSにおける適応やその効果に関して今後の解析が必要と思われる。下肢潰瘍や悪性腫瘍の併存率が近年減少している理由は不明であるも、今後も注意深い経過観察が必要と思われる。2021年には、1. 脂質異常症、脂肪肝 2. サルコペニア 3. 糖尿病 4. 骨粗鬆症 5. 感染症 6. 皮膚潰瘍(皮膚科治療) 7. 下肢潰瘍(形成外科治療)の項目に関して、2012年に発表した日本語版の診療ガイドラインに1996年から2020年までの臨床論文のシステマティックレビューや最新の治療経験を加え、より実臨床に即した診療ガイドライン(management

guideline 2020)を作成し英文で発表した^{11)~17)}。この診療ガイドラインを用いることにより、日本国内のみならず世界中のWSの治療が標準化され、患者の生命予後やQOL向上に寄与することを期待したい。さらに、WS患者向けのリーフレットが作成された。日本全国のWS患者に是非利用していただきたい(図1)。

おわりに

一般的に老化を進行させる要因として遺伝因子と環境因子が挙げられるが、WSにおいては遺伝要因がその早老機序に関与することは疑いの余地はない。一方、WS患者の平均寿命は以前の報告に比し延長しており¹⁸⁾、WSをより早期に診断し、より早期から合併する代謝性疾患や下肢潰瘍の管理を行うことは寿命延長やQOLの向上の観点から意義は大きい。WSは日本



図1 WS患者向けのリーフレット

に多いとはいえ、推定 2,000 症例であり、希少疾患である。教科書的に、アメリカでは 8,000 種類の希少疾患に 3,000 万人罹患しており、適切な診断までに平均で 7.6 年かかり、多くの不必要な検査がなされること、診断までに 8 人の医師 (4 人の家庭医と 4 人の専門医) を受診し 2~3 の異なった診断をされると記載がある。WS の発症年齢が 26.1 ± 9.5 年であるのに対し、診断年齢は 42.5 ± 8.6 年と報告されており、適切な診断まで実に 16 年の歳月を要している⁴⁾。このギャップを埋めることは喫緊の課題といえよう。また本研究班ではウェルナー症候群に限らず、Hutchinson-Gilford 症候群や Rothmund-Thomson 症候群の臨床研究が行われている。2018 年 2 月 16 日~18 日には、千葉県のかずさアカデミアパークにて「国際シンポジウム・早老症と関連疾患 2018」が開催され多くの臨床医、研究者による意見交換が行われた¹⁹⁾。このような活動を通じて早老症全体の ADL, QOL の向上や予後が改善することを今後も期待したい。

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) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, et al: Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45: 177-221.
- 2) Satoh M, Imai M, Sugimoto M, et al: Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *Lancet* 1999; 353: 1766.
- 3) Fukunaga H, Prise KM, Taki Y: Updated understanding of WRN variants using the Japanese whole-genome reference panel 3.5KJPNv2. *Geriatr Gerontol Int* 2019; 19: 961-962.
- 4) Koshizaka M, Maezawa Y, Maeda Y, et al: Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 24940-24956.
- 5) 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.
- 6) Yokote K, Chanprasert S, Lee L, et al: WRN Mutation Update: Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects. *Hum Mutat* 2017; 38: 7-15.
- 7) Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, et al:

- Recent Trends in *WRN* Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1853–1856.
- 8) Taniguchi A, Tanaka Y, Takemoto M, et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020 8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21: 163–165.
 - 9) 木下大輔, 竹本 稔, 横手幸太郎: 4. ウェルナー (Werner) 症候群. 難治性ナウ分泌代謝疾患 Update, 診断と治療社, p120–122.
 - 10) Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Fujimoto T, Kiyohara E, et al.: Investigator-initiated clinical study of a functional peptide, SR-0379, for limb ulcers of patients with Werner syndrome as a pilot study. *Geriatr Gerontol Int* 2019; 19: 1118–1123.
 - 11) Tsukamoto K, Takemoto M, Kubota Y, et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21: 133–138.
 - 12) Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y, et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21 (2): 139–141.
 - 13) Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21: 142–145.
 - 14) Mori S, Takemoto M, Kubota Y, et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020. 4. Osteoporosis associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21: 146–149.
 - 15) Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y, et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020. 5. Infection associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21: 150–152.
 - 16) Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T, et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020. 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21: 153–159.
 - 17) Motegi SI, Takemoto M, Taniguchi T, et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: Dermatological treatment. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21: 160–162.
 - 18) Yokote K, Saito Y: Extension of the life span in patients with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1770–1771.
 - 19) Oshima J, Kato H, Maezawa Y, Yokote K: RECQ helicase disease and related progeroid syndromes: RECQ2018 meeting. *Mech Ageing Dev* 2018; 173: 80–83.

早老症研究の最前線

2. ウェルナー症候群の基礎研究

Basic science of Werner syndrome

前澤 善朗

要約

ウェルナー症候群は、思春期以降に白内障、白髪禿頭、メタボリックシンドロームや動脈硬化、悪性腫瘍などの老化徴候が早発する、単一遺伝子による早老症である。多くの早老症が小児期に発症し、発育、発達障害の要素を含む中、ウェルナー症候群は30代以降に発症することから、ヒトの老化のモデル病態と言われる。この疾患の老化機構については、テロメア、エピゲノム、ゲノム不安定性、酸化ストレスなど多くの知見が報告されており、本疾患の機序解析からヒトの一般老化の機序解明につながることを期待される。

Key words ウェルナー症候群、遺伝性早老症、エピゲノム、テロメア

(日老医誌 2021; 58: 402-408)

ウェルナー遺伝子・蛋白

ウェルナー症候群 (WS) の原因遺伝子 WRN は 1996 年にクローニングされた (WRN 遺伝子: OMIM 604611)¹⁾ RecQ 型 DNA helicase であり、1,432 個のアミノ酸から構成されている。現在までに 83 種類の変異が報告され、さらに新規変異が同定されている²⁾。日本人における遺伝子変異のほとんどが変異 1, 4, 6 と呼ばれる 3 種類の変異により占められ、なかでもタイプ 4 変異 (エクソン 26 の直前の塩基が G から C への変異による切断変異蛋白の形成: c.3139-1 G>C) は日本人 WS の約 7 割が保有し、創始者変異と考えられている (図 1)。

ウェルナー症候群の早老機序

WS の早老機序には WRN 蛋白/RecQ 型 DNA ヘリ

カーゼの機能喪失が関与する。WRN は DNA の修復、複製、組み換え、転写など、さまざまな核の機能に重要な役割を果たす。WRN 蛋白は ATP の存在下で 3' → 5' 方向に DNA の二重鎖を 1 重鎖にする。さらに WRN 蛋白の N 末端には 3' → 5' 方向に塩基を一つずつ取り除くエクソヌクレアーゼドメインを有している。大型放射光施設 Spring 8 を使った構造解析の結果、WRN 蛋白の winged-helix motif と呼ばれる突起構造が、DNA の 2 本鎖を解きほぐす「分子ナイフ」のように働くことが近年報告されている (図 2)³⁾。WRN 蛋白の C 末端には核移行シグナルが存在し WRN 蛋白は核内で働くが、いままでに報告された変異アレルから産生される WRN 蛋白は C 末を形成しない truncated protein となり核移行シグナルを欠損するため、核移行が阻害され機能障害をきたすと考えられている。このことが、今までに WS において明らかな変異と症候の相関が見られない原因であるとき

千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学

連絡責任者: 前澤善朗 千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学 [〒60-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1]

e-mail: yoshiromaezawa@chiba-u.jp

doi: 10.3143/geriatrics.58.402

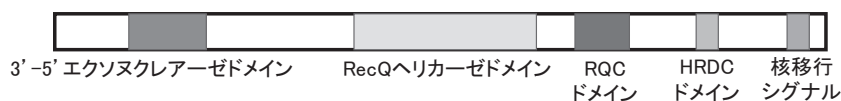


図1 WRN 遺伝子の模式図
エクソヌクレアーゼドメイン、RecQヘリカーゼドメインを持ち、C末に核移行シグナルを有する

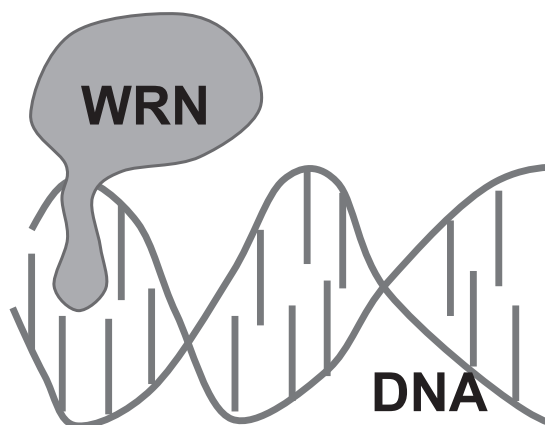


図2 大型放射線施設 Spring 8 によって明らかになった WRN 遺伝子の機能のイメージ図
タンパクの突起がDNAの間にピックのように入り込み、込み込んだDNA構造を解く(文献3)

れている(図2)。

(1) WRN と DNA 損傷修復

WRN 遺伝子の DNA 損傷修復、特に Double strand break (DSB) 後の修復における役割は多く報告されている。WRN 欠損線維芽細胞は DNA 修復異常を呈し、ゲノム不安定性を呈する。一部の WRN 欠損細胞は大きな染色体変異を生ずることが報告されている。WS 患者由来線維芽細胞にエクソヌクレアーゼドメイン欠損 WRN 蛋白、ヘリカーゼドメイン欠損 WRN、両者を欠損する WRN 蛋白を発現させると、興味深いことに、DNA 損傷修復は両者を欠損する WRN 蛋白を発現させた場合に最も改善する。すなわち、これらのドメインがバランスよく存在することが重要である。DSB 後の修復にはゲノムの相同配列を用いる相同組み換え (homologous recombination : HR) と損傷された両末端をつなぐ非相同末端結合 (non-

homologous end joining : NHEJ) という 2 つの修復形態がある。WRN は NHEJ の中でも、修復エラーの少ない classical-NHEJ を促進し、修復エラーが起こりやすい alternative-NHEJ を抑制することが近年報告され⁴⁾、WRN は DSB 後の修復過程を最適化する機能を有することが示唆されている。

(2) WRN とテロメア

また、WRN 蛋白はテロメア維持にも関与する。テロメアは TTAGGG の特徴的な繰り返し DNA 配列と、シェルテリン複合体と称される蛋白によって構成される染色体末端の複合体であり、染色体の DNA 末端を保護している。老化とともにテロメアは短縮し、テロメアが一定の長さをこえて短くなると、細胞は不可逆的に増殖を停止し、細胞老化に至る。シェルテリン複合体は主に TRF1, TRF2, RAP1, TIN2, TPP1, POT1 という 6 つの蛋白からなるが、WRN は POT1 や TRF2 と相互作用し、テロメアを維持する⁵⁾。WS の 40~60 歳の患者では、WS の 30 歳未満の患者や年齢が一致する非 WS の患者より、著しいテロメアの短縮が見られる⁶⁾ことから、WRN の喪失によりテロメア短縮が加速すると考えられる。WS 患者由来の線維芽細胞や血球、WRN 遺伝子欠損細胞などでは、染色体の癒合や分離不全が認められ、これはテロメアの機能不全に起因すると考えられている⁷⁾。WRN に変異があると、テロメア複製の際に生成されるグアニン 4 量体を解きほぐすことができず、DNA 合成の Lagging strand が停止し複製ができなくなることで、テロメアの短縮が加速すると推察されている⁸⁾。実際に、テロメラーゼ活性を再導入することによりウェルナー患者由来の細胞のテロメア欠損や細胞老化を抑制できると報告されており⁹⁾、WS の表現系の少なくとも一部はテロメア障害によるものと考えられる(図3)。

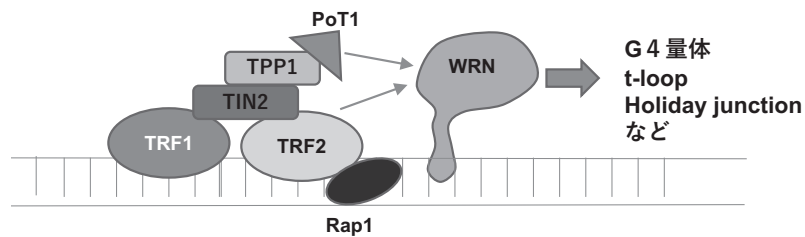


図3 シェルテリン複合体と WRN の相互作用

WRN はテロメア複製の際に生じる G4 量体や、テロメアの t-loop 構造と呼ばれる DNA のループを解きほぐす役割を担う。テロメアのシェルテリン複合体の一部である POT1 や TRF2 は、WRN のこの機能を促進する。

テロメアにおいては、長寿遺伝子 Sirtuin の一つである SIRT6 が Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) 依存性に histone H3K9 のアセチル化を除去するが、WRN がテロメアクロマチンに結合するためには、SIRT6 によるヒストンアセチル化が必要であり、WRN はテロメアの精妙な調節に参画している¹⁰⁾。一方、WS 患者由来の肝細胞ではテロメアの短縮は観察されず、皮膚のケラチノサイトもテロメララーゼ活性を保持し、継代老化を示さなかったとの報告もあり¹¹⁾、WRN 欠損によるテロメア障害は組織により異なるようである。近年当研究室では、WS における四肢と体幹の線維芽細胞の変化に着目した。WS では、体幹は比較的ふくよかであるが、四肢の萎縮が非常に強く難治性皮膚潰瘍に至る。検討の結果、腹部と比較し、末梢においては細胞老化の亢進とテロメアの短縮を認めた。興味深いことに、末梢の線維芽細胞は、骨分化能を有し、脂肪分化能が著しく減弱しており、WS の病態を反映していた¹²⁾(図4)。

(3) WRN KO マウスの表現型

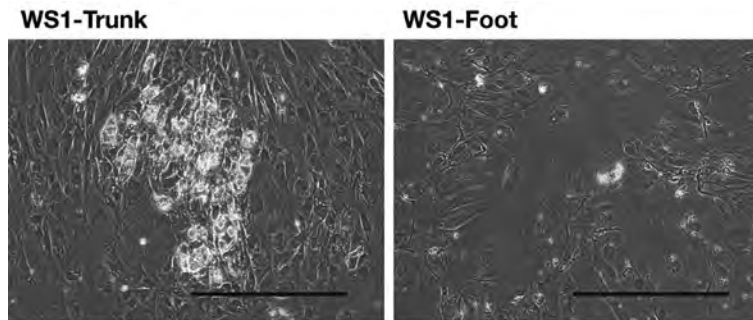
WS はヒトにおいては顕著な表現型を呈するが、欠損マウスの表現型がほとんど無いことも WRN の特徴である。最初の WRN 変異マウスは 1998 年に helicase ドメインの触媒サイトのみ欠損する形で作成されたが、13 カ月程度の検討では白髪、短命などの老化徴候を示さず、一方でヘテロ同士を交配した場合の出生率は野生型：ヘテロ：ホモ=1：1.9：0.6 と、KO マウスの出生率が低下していた。また、KO マウス由来の ES 細胞はカンプトテシンなどのトポイソメラーゼ阻

害薬への感受性が上昇した¹³⁾。このマウスを長期観察すると、20 カ月以降に軽度の寿命短縮がみられ、肝臓における活性酸素の蓄積と脂肪肝を呈した¹⁴⁾。一方、Guarente らのグループは WRN 遺伝子のエクソン 18 以降 (helicase ドメインの C 末の大部分) を欠損するマウスを作成したが、このマウスは全く老化徴候を示さず、しかし、DNA 傷害からゲノムを保護する分子である P53 KO マウスとのダブル KO マウスで寿命の短縮が認められた¹⁵⁾。また、興味深いことに WRN KO マウスは、テロメア維持複合体の non-coding RNA である Terc (Telomere RNA component) 欠損マウスとの double KO により、5~6 世代後に白髪、白内障、亀背、短命といった老化表現系を生ずる¹⁶⁾。このように WRN KO マウスの表現型が軽微であるメカニズムははっきりしていないが、WRN の欠損を補完する機構の存在、もともと短命であることから、蓄積する DNA 損傷自体が十分でない可能性、WS の表現型がテロメア依存性であり、マウスではテロメララーゼ活性が比較的高いことで表現型がマスクされているといった理由が考えられている。

(4) WRN と幹細胞老化、Epigenome 制御

WS は幹細胞の老化や Epigenetic 制御にも関与する。細胞は老化すると細胞質の肥大と核の膨化をきたし、従来見られる転写不活性型の Heterochromatin 構造が緩み、転写が起りやすい構造である Euchromatin 優位となると言われている¹⁷⁾。2015 年に Salk 研究所の Belmonte らのグループは、WRN 欠損 ES 細胞を作成したところ、内胚葉、中胚葉、外胚葉への

脂肪分化能は足部で抑制される



骨分化能は体幹と足部で差がない

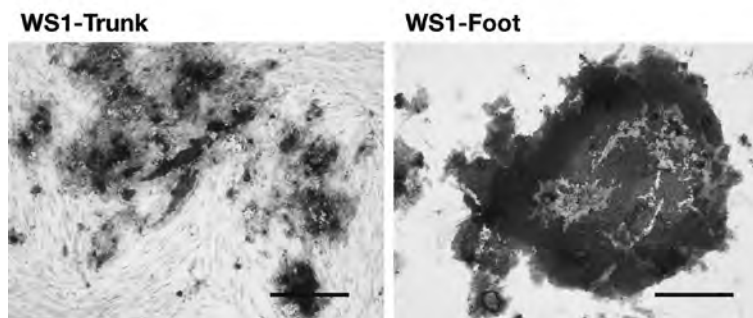


図4 ウェルナー症候群線維芽細胞の体幹, 末梢における特徴の違い
(Kato et al. Aging (Albany NY). 2021 ; 13 (4) : 4946-61. より引用改変)

分化能, 並びに ES 細胞の増殖などには全く異常は見られなかった. 興味深いことに, この WRN 欠損 ES 細胞から間葉系幹細胞 mesenchymal stem cell (MSC) を分化誘導すると, 増殖の低下, 老化関連 Beta-Gal 染色や p16, p21 などの細胞周期抑制性の老化マーカー, IL6 や IL8 といった Senescence associated secretory phenotype (SASP, 老化関連分泌現象) と呼ばれる炎症性サイトカインの増加を呈し, 細胞老化をきたしていた. さらに WRN 蛋白は Histone methyltransferase である SUV39H1, LAP2beta, HP1alpha といった蛋白と相互作用しヒストンのメチル化を制御するが, WRN 欠損株においてはこの機構が障害され, 結果として, H3K9me3 や H3K27me3 が減少し老化形質を呈していることが判明した (図5)¹⁸⁾. 実際の WS 患者におけるエピゲノムの知見も報告されている. Steve Horvath らは, ゲノムの 391 個の CpG 領域の DNA メチル化解析により細胞や組織の老化を推

算する, DNA メチル化年齢 (Epigenetic Clock) を提唱している. この方法を用いて WS 患者の全血の DNA メチル化を解析すると, WS は健常群と比較して平均 6.4 年メチル化年齢が高い¹⁹⁾. しかしながら更なる解析により, WS における DNA のメチル化は LMNA1, POLD1 など, WS での発現変化が報告されている領域に変化を生じており, 一方で LINE1 や ALU といった老化に伴って変化するレトロトランスポゾン領域には変化をきたさないことから, WS の老化は正常老化のエピゲノムと一部異なっていると考えられている²⁰⁾.

(5) WS 患者由来 iPS 細胞

前述のように WRN を欠損した ES 細胞は明らかな表現系を示さないが, それでは, 生涯にわたる DNA 傷害が蓄積している WS 患者細胞から作成した iPS 細胞ではどうだろうか. 2014 年に嶋本らは, WS 患

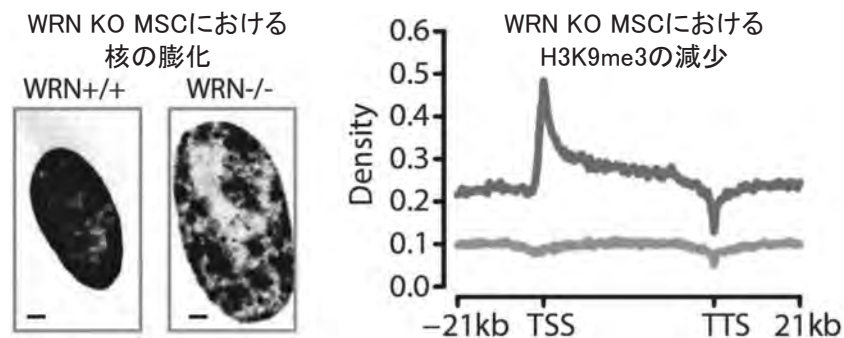


図5 WRN ノックアウト MSC の細胞老化表現型とエピゲノム変化
(Zhang et al. Science 5 JUNE 2015 • VOL 348 ISSUE 6239. より引用改変)

者の皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を樹立した。この iPS 細胞は、2 年以上にわたって無限増殖能を有し、未分化状態を保持し、培養期間に染色体異常の増加もみられなかったが、一方で、体細胞への分化誘導を行うと、早期老化徴候が見られた。さらにこの表現型の一部は、リプログラミングによるテロメアの延伸によるものと推察された²¹⁾。同時期に米国の National Institute of Health においても WS 特異的 iPS 細胞が樹立され、MSC へ誘導すると早期老化が見られるが、外胚葉である神経前駆細胞へ分化させても老化は見られなかった。WS 特異的 iPS 細胞から誘導した MSC は様々な増殖因子の発現低下をきたし、軟骨や骨、脂肪への分化能が減弱していた²²⁾。このような MSC での異常と、他の胚葉由来組織が比較的保たれるという知見は、WS において皮下組織の萎縮、内臓脂肪蓄積、心筋梗塞、間葉系肉腫をきたすが、認知機能低下は来し難いという、間葉系組織に異常が集中する症候と一致している。近年、MSC は皮膚潰瘍、糖尿病を含むさまざまな病態における細胞治療として期待されており、WS においても潜在的な治療戦略となる可能性がある。

(6) 悪性腫瘍と WRN

WS 患者は悪性腫瘍を高率に合併する。その機構としては、WRN の欠損によるゲノム不安定性から、DNA 傷害が蓄積して腫瘍化に至ると考えられている。その一方で、一見全く逆の事象のように見えるが、WRN は癌治療における合成致死性の遺伝子として注

目されている。合成致死 (Synthetic lethality) とは、一つの遺伝子の欠損では細胞に致死性を示さないが、2 つ以上の経路が同時に欠損、障害されることで細胞死が惹起される現象をさす。2019 年に、CRISPR あるいは RNAi を使用したスクリーニングにより、DNA ミスマッチ修復機構の不全によって起こる microsatellite instability (マイクロサテライト不安定性、MSI) を示す腫瘍は、数ある遺伝子の中で WRN を欠損あるいは抑制すると細胞生存が著しく減少すると報告された。これらの細胞では WRN 欠損により、DNA 切断、アポトーシスがおこる。一方で MSI のない癌細胞では、WRN が減少しても生存は変わらない²³⁾²⁴⁾。さらに 2021 年に入って、60 の MSI を有する前臨床がんモデルを用いた検討で、WRN を欠損すると癌細胞が死んでいくという現象は、幅広く認められることが報告された。すなわち、MSI を有する悪性腫瘍において、最初のあるいは抗がん剤耐性獲得後といった幅広い状況において、WRN を標的とした治療が有効である可能性がある²⁵⁾。これらは、WS 患者ではなく、WRN 遺伝子の腫瘍における機能についての知見であるが、WRN 遺伝子が抑制されることに生物学的アドバンテージがあるという事実は、WRN 変異を hetero である population が相当数存在することの意義を示しているのかもしれない。

(7) その他

細胞レベルでは p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) 阻害剤が WS 患者由来の線維芽

細胞の複製能力を向上させたことや、mechanistic target of rapamycin (mTOR) 阻害剤である Rapamycin が WRN 遺伝子ノックダウン細胞においてオートファジー経路を活性化し細胞内蛋白凝集を軽減させ DNA 障害を減少させたと報告されている²⁶⁾。カロテノイドの一つであるアスタキサンチンが WS 患者で高率に観察される脂肪肝を改善させたとの報告もある²⁷⁾。

おわりに

WRN 遺伝子の同定から 20 年以上が経つが、マウスに表現型がない、細胞が早期老化をきたし培養が困難であるといった制約から、WS の病態解明研究はいままで困難であった。しかしながら近年、幹細胞生物学や遺伝子改変技術の進歩により、WS の分子機構と治療への展望が徐々にひらけつつある。一方、糖尿病や脂質異常症などの代謝合併症の管理の改善や、難治性皮膚潰瘍の治療の進歩により、WS 患者の平均寿命は以前よりも延長しているものの²⁸⁾、その治療は依然として対症療法しかない。WS の患者は高頻度に難治性皮膚潰瘍や足切断に苦しんでおり、今後、根本的な治療法の開発により、この難病の治療に新たな光がもたらされることが期待される。

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) Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijisman EM, Hisama F, Alisch R, et al.: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272 (5259): 258-262.
- 2) Yokote K, Chanprasert S, Lee L, Eirich K, Takemoto M, Watanabe A, et al.: WRN Mutation Update: Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects. *Hum Mutat* 2017; 38 (1): 7-15.
- 3) Kitano K, Kim SY, Hakoshima T: Structural basis for DNA strand separation by the unconventional winged-helix domain of RecQ helicase WRN. *Structure* 2010; 18 (2): 177-187.
- 4) Shamanna RA, Lu H, de Freitas JK, Tian J, Croteau DL, Bohr VA: WRN regulates pathway choice between classical and alternative non-homologous end joining. *Nature communications* 7: 13785.
- 5) Opresko PL, Otterlei M, Graakjaer J, Bruheim P, Dawut L, Kolvraa S, et al.: The Werner syndrome helicase and exonuclease cooperate to resolve telomeric D loops in a manner regulated by TRF1 and TRF2. *Mol Cell* 2004; 14 (6): 763-774.
- 6) Ishikawa N, Nakamura K, Izumiyama-Shimomura N, Aida J, Ishii A, Goto M, et al.: Accelerated in vivo epidermal telomere loss in Werner syndrome. *Aging (Albany NY)* 2011; 3 (4): 417-429.
- 7) Crabbe L, Jauch A, Naeger CM, Holtgreve-Grez H, Karlseder J: Telomere dysfunction as a cause of genomic instability in Werner syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (7): 2205-2210.
- 8) Shimamoto A, Yokote K, Tahara H: Werner Syndrome-specific induced pluripotent stem cells: recovery of telomere function by reprogramming. *Front Genet* 2015; 6: 10.
- 9) Wyllie FS, Jones CJ, Skinner JW, Haughton MF, Wallis C, Wynford-Thomas D, et al.: Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts. *Nat Genet* 2000; 24 (1): 16-17.
- 10) Michishita E, McCord RA, Berber E, Kioi M, Padilla-Nash H, Damian M, et al.: SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature* 2008; 452 (7186): 492-496.
- 11) Tokita M, Kennedy SR, Risques RA, Chun SG, Pritchard C, Oshima J, et al.: Werner syndrome through the lens of tissue and tumour genomics. *Sci Rep* 6: 32038.
- 12) Kato H, Maezawa Y, Takayama N, Ouchi Y, Kaneko H, Kinoshita D, et al.: Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome. *Aging (Albany NY)* 2021; 13 (4): 4946-4961.
- 13) Lebel M, Leder P: A deletion within the murine Werner syndrome helicase induces sensitivity to inhibitors of topoisomerase and loss of cellular proliferative capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95 (22): 13097-13102.
- 14) Massip L, Garand C, Paquet ER, Cogger VC, O'Reilly JN, Tworek L, et al.: Vitamin C restores healthy aging in a mouse model for Werner syndrome. *FASEB J* 2010; 24 (1): 158-172.
- 15) Lombard DB, Beard C, Johnson B, Marciniak RA, Dausman J, Bronson R, et al.: Mutations in the WRN gene in mice accelerate mortality in a p53-null back-

- ground. *Mol Cell Biol* 2000; 20 (9): 3286–3291.
- 16) Chang S, Multani AS, Cabrera NG, Naylor ML, Laud P, Lombard D, et al.: Essential role of limiting telomeres in the pathogenesis of Werner syndrome. *Nat Genet* 2004; 36 (8): 877–882.
 - 17) Zhang W, Qu J, Liu GH, Belmonte JCI: The ageing epigenome and its rejuvenation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21 (3): 137–150.
 - 18) Zhang W, Li J, Suzuki K, Qu J, Wang P, Zhou J, et al.: Aging stem cells. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging. *Science* 2015; 348 (6239): 1160–1163.
 - 19) Maierhofer A, Flunkert J, Oshima J, Martin GM, Haaf T, Horvath S: Accelerated epigenetic aging in Werner syndrome. *Aging (Albany NY)* 2017; 9 (4): 1143–1152.
 - 20) Maierhofer A, Flunkert J, Oshima J, Martin GM, Poot M, Nanda I, et al.: Epigenetic signatures of Werner syndrome occur early in life and are distinct from normal epigenetic aging processes. *Aging Cell* 2019; 18 (5): e12995.
 - 21) Shimamoto A, Kagawa H, Zensho K, Sera Y, Kazuki Y, Osaki M, et al.: Reprogramming suppresses premature senescence phenotypes of Werner syndrome cells and maintains chromosomal stability over long-term culture. *PLoS One* 2014; 9 (11): e112900.
 - 22) Tu J, Wan C, Zhang F, Cao L, Law PWN, Tian Y, et al.: Genetic correction of Werner syndrome gene reveals impaired pro-angiogenic function and HGF insufficiency in mesenchymal stem cells. *Aging Cell* 2020; 19 (5): e13116.
 - 23) van Wietmarschen N, Sridharan S, Nathan WJ, Tubbs A, Chan EM, Callen E, et al.: Repeat expansions confer WRN dependence in microsatellite-unstable cancers. *Nature* 2020; 586 (7828): 292–298.
 - 24) Chan EM, Shibue T, McFarland JM, Gaeta B, Ghandi M, Dumont N, et al.: WRN helicase is a synthetic lethal target in microsatellite unstable cancers. *Nature* 2019; 568 (7753): 551–556.
 - 25) Picco G, Cattaneo CM, van Vliet EJ, Crisafulli G, Rospo G, Consonni S, et al.: Werner helicase is a synthetic-lethal vulnerability in Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancer Refractory to Targeted Therapies, Chemotherapy and Immunotherapy. *Cancer Discov* 2021.
 - 26) Saha B, Cypro A, Martin GM, Oshima J: Rapamycin decreases DNA damage accumulation and enhances cell growth of WRN-deficient human fibroblasts. *Aging cell* 2014; 13 (3): 573–575.
 - 27) Takemoto M, Yamaga M, Furuichi Y, Yokote K: Astaxanthin Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63 (6): 1271–1273.
 - 28) Yokote K, Saito Y: Extension of the life span in patients with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (9): 1770–1771.

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 Hutchinson¹⁾と1897年にHasting Gilford²⁾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³⁾。

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

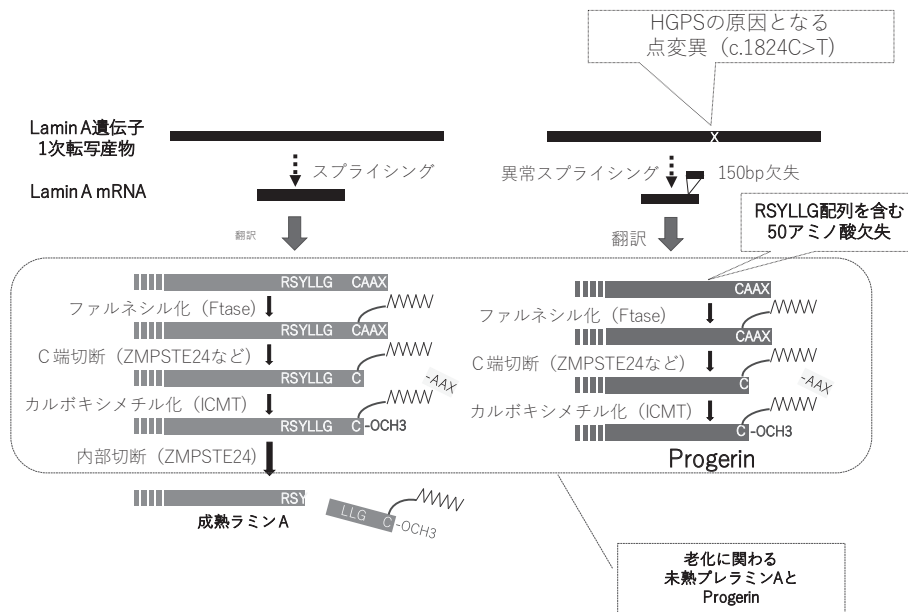


図1 老化に関わる未熟プレラミンAとProgerin産生のメカニズム

- (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.1824C>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⁴⁾⁵⁾。

(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心血管障害であるが、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 HGSP 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%）⁶⁾。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⁶⁾。

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⁸⁾。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⁹⁾、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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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*[®] [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.

早老症研究の最前線

4. ロスマンド・トムソン症候群

Rothmund-Thomson syndrome

金子 英雄

要約

代表的な「早老症候群」の一つであるウエルナー症候群の病因遺伝子 *WRN* は RecQ ヘリカーゼファミリーに属している。このファミリーには他にロスマンド・トムソン症候群 (RTS) の病因遺伝子である *RECQL4* が存在する。RTS は多形皮膚萎縮症、骨病変、骨肉腫を特徴とする。同じヘリカーゼファミリーの異常であっても表現型は異なる。希少な遺伝性疾患の病態を明らかにすることは、老化のメカニズムを考えるうえで重要と考えられる。

Key words *RECQL4* , 多形皮膚萎縮症, 骨病変, 骨肉腫, 白内障

(日老医誌 2021 ; 58 : 413-416)

はじめに

ロスマンド・トムソン症候群 Rothmund-Thomson 症候群 (RTS) は、眼科医ロスマンドが多形皮膚萎縮症、小柄な体型、両側性の若年性白内障を呈する患者を報告したのが最初である¹⁾。その後、皮膚科医トムソンが多形皮膚萎縮症、小柄な体型、骨格の異常を呈する患者を報告し²⁾、後に一つの症候群にまとめられた。1999年に病因遺伝子が、RecQヘリカーゼファミリーに属する *RECQL4* であることが明らかにされた³⁾。現在までに、ヒトRecQヘリカーゼは1~5まで知られている。RecQヘリカーゼは比較的、相同性が高くアミノ酸配列の中央部にヘリカーゼ領域を有する。*RECQL2* は、早老症で代表的疾患であるウエルナー症候群の病因遺伝子であり、*RECQL3* は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全、高発癌を特徴とするブルーム症候群の病因遺伝子である。RTSは

RECQL4 の両 allele の遺伝子変異により発症する。

ロスマンド・トムソン症候群の特徴

RTSは、いくつかの病態が混在している「症候群」である。現時点でRTSは2つのタイプに分けられ (RTS I と RTS II)、さらに、2つの類縁疾患 (RAPALIDINO 症候群, Baller-Gerold 症候群) が存在する。RTS II はおおよそ、60% に *RECQL4* 遺伝子異常が認められる。RTS I では *RECQL4* 遺伝子異常は認められず病因遺伝子が不明であったが、最近、*ANAPC1* 遺伝子の異常が報告された⁴⁾。RTS I は、多形皮膚萎縮症、外胚葉奇形、若年性白内障を特徴とする。RTS II は、多形皮膚萎縮症、先天性骨欠損、幼児期の骨肉腫の合併、加齢に伴い皮膚癌の合併を特徴とする。RTSの最も特徴的な症状は、生後3カ月から6カ月ごろから生じる皮疹である (図1)⁵⁾。はじめ

岐阜県総合医療センター小児療育内科

連絡責任者：金子英雄 岐阜県総合医療センター小児療育内科 [〒500-8717 岐阜市野一色 4-6-1]

e-mail: kaneko-hideo@gifu-hp.jp

doi: 10.3143/geriatrics.58.413

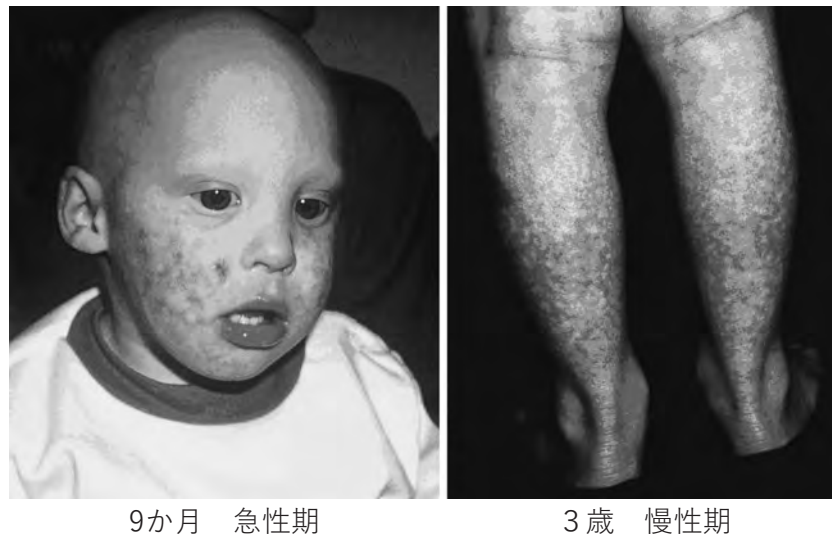


図1 多形皮膚萎縮症. 皮疹は乳児期に顔面（頬部）からはじまり次第に四肢に広がる⁵⁾

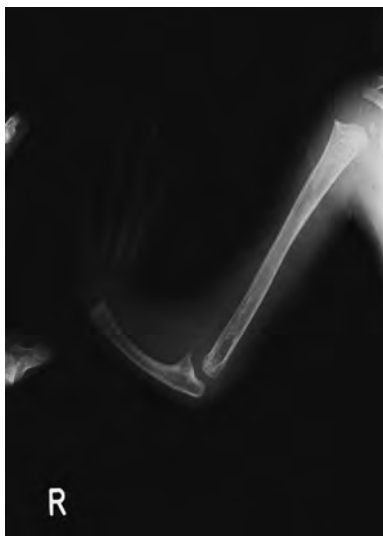


図2 RECQL4異常症に認められた橈骨，母指欠損⁶⁾

は、紫外線のあたりやすい顔面，特に頬部に紅斑，浮腫，水泡のような皮疹が生じ（急性期），その後，1～2歳のうちに，四肢に広がり，最後は臀部に広がる。通常体幹には広がらない。次第に，毛細血管拡張，過剰な色素沈着，萎縮性変化を伴い（慢性期），多形皮膚萎縮症と呼ばれる皮膚像を呈する。他の疾患でも多形皮膚萎縮は認められるため鑑別には，出現の時期，変化の時期を詳細に検討することが重要である。毛髪

は疎で薄く，眉毛が認められないこともある。骨格の異常が70%以上に認められる。前頭部の突出，鞍鼻それに長管骨の異常を特徴とする。橈骨の欠損，母指の欠損または低形成が比較的多く認められる（図2）⁶⁾。放射線検査では骨格の異常がRTSの80%近くに認められるとの報告もある。両側の白内障の出現は早く生後2～3カ月で出現し，1～2歳のうちに固定する。

RTSの類縁疾患のRAPADILINO症候群は，以下の特徴を有し，その頭文字をとった疾患名である。橈骨欠損・低形成（radial hypoplasia/aplasia），膝蓋骨低形成（patella hypoplasia），口蓋の低形成，口蓋裂（cleft palate），慢性の下痢（diarrhea），関節の脱臼（dislocated joints），小柄な体型（little size），四肢の奇形（limb malformation），細長い鼻（nose slender），正常な知能（normal intelligence）。多形皮膚萎縮症は認められない⁷⁾。Baller-Gerold症候群は，冠状縫合の早期癒合による短頭，前頭の突出，眼球の突出，耳介低位，橈骨欠損，母指の欠損，多形皮膚萎縮症，骨肉腫，皮膚癌，悪性リンパ腫の合併を特徴とする。2つの類縁疾患ともRECQL4遺伝子異常により発症するが，他の病態も含まれている。

ロスムンド・トムソン症候群診断指針

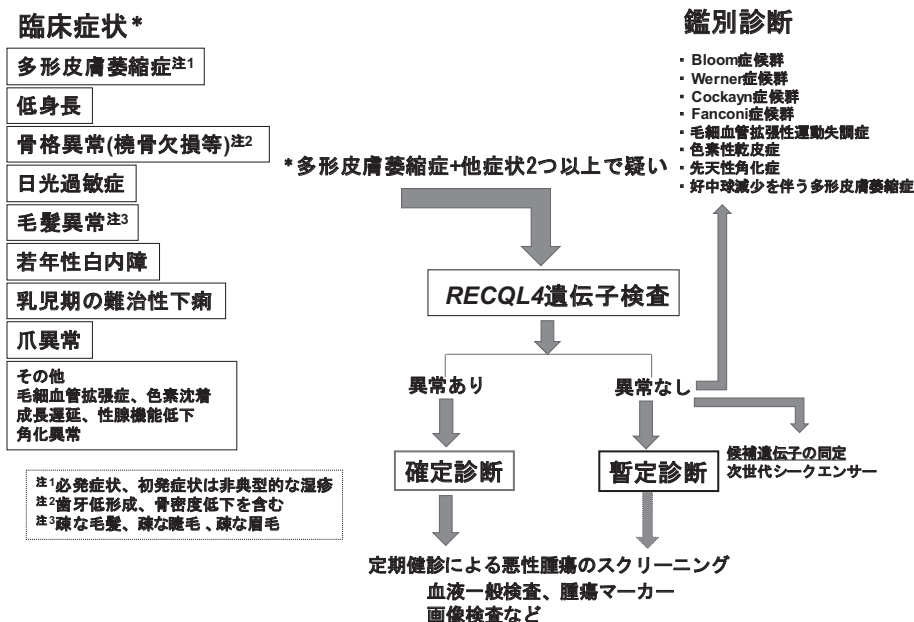


図3 RTSの診断フローチャート

疫学

世界中で約300症例が報告されている⁴⁾。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による」(研究代表者 横手幸太郎教授)の一環として、2020年に本邦の小児科、皮膚科へ行ったアンケート調査では、臨床的RTS診断例を含めて8例の報告があった。記載のない1例を除き、多形皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状を認めた。特に、多形皮膚萎縮症が高頻度であった。骨症状を3例で認めた。骨肉腫で2例が死亡していた。RECQL4遺伝子は7例に検索されていたが、異常があったのは2例のみであった。

診断

多形皮膚萎縮症は必発症状である。低身長、骨格異常(橈骨欠損)、疎な毛髪、爪の異常、若年性白内障、乳児期の難治性下痢があれば、RTSが疑われる(図3)。皮膚症状を有する骨肉腫の患者は全例RTSを鑑

別すべきである。家族歴がある場合はRECQL4遺伝子検査を行い、異常がある場合RTS症候群確診例とする。RTSの約40%は、RECQL4遺伝子異常が確認できないとされており、この場合RTS暫定例とする。この一群は、今後、次世代シーケンサー等を用いた候補遺伝子の探索が必要である。異常がない場合は、他の疾患と鑑別する。鑑別すべき疾患として以下のようなものがある。

Bloom症候群、Werner症候群はともに、病因遺伝子産物がRTSと同様にヘリカーゼタンパクであり、類似の表現型を示す。Bloom症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする。染色体検査の姉妹染色分体組み換えの頻度が亢進していることが特徴である。Werner症候群は早老を示す代表的な疾患である。両側の白内障、白髪、皮下組織の石灰化、下肢の潰瘍などを特徴とする。毛細血管拡張性運動失調症は、毛細血管拡張(眼球)、進行性の運動失調症、免疫不全症を特徴とする。色素性乾皮症は生後早期からの日光過敏症を特徴とする。皮膚癌が高率に発症する。先天性角化症は、皮膚の異常な色素沈着、多形皮

膚萎縮症, 爪の異常, 白斑症を特徴とする。骨髄の分化異常を伴うといった特徴がある。好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症は, しばしば RTS と診断されている⁸⁾。その多形皮膚萎縮症は, 乳児期に始まるが, RTS とは異なり初期は四肢に出現し, その後, 顔に広がる。

治療の実際

過度な日光は皮膚病変を悪化させ, また, 皮膚がん発症のリスクを増すため避けるべきである。皮膚病変について, レーザー治療が行われる場合もある。白内障, 骨格の異常には, 対症療法が主体となる。発癌, 特に, 骨肉腫の発症について定期的にフォローする必要がある。X線, UV への感受性は, それほど高くなく, スクリーニング検査を妨げるものではないとされている。抗がん剤への感受性も他の遺伝子修復異常症である毛細血管拡張性運動失調症などと比較して高くなく, 通常は, プロトコールに沿った化学療法が試みられている。しかし, 抗がん剤投与後は通常以上にモニタリングを頻回に行うことが求められる。発癌がない場合, 生命予後は悪くないとされている。RTS に合併した骨肉腫と, そうでない骨肉腫の5年生存率は, どちらも60~70%とかわりない⁹⁾。患者およびその家族には, 遺伝的なカウンセリングを行う必要がある。

おわりに

RTS 診断のポイントは生後3~6カ月に顔から出現する皮膚症状であり, 2~3歳で多形皮膚萎縮症を呈する。多形皮膚萎縮症を示す遺伝性疾患は他にもあるが, 骨格の異常を伴った場合は, RTS が強く疑われる。最終的には *RECQL4* 遺伝子解析を行い, 確定診断となる。今後は, *RECQL4* 遺伝子異常を有する RTS を一つの疾患単位と捉え, *RECQL4* 遺伝子異常を有さない RTS と区別し特徴を解析すべきであろう。今後, RTS の医療関係者への認知度が高まり, 本邦で症例が集積されることで, 新たな診断・治療法の開発

が期待される。

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) Rothmund A: Uber cataracte in Verbindung mit einer eigenthuemlichen Hautdegeneration. Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthal 1868; 14: 159-182.
- 2) Thomson MS: Poikiloderma congenitale. Brit J Dermatol 1936; 48: 221-234.
- 3) Kitao S, Shimamoto A, Goto M, Miller RW, Smithson WA, Lindor NM, et al: Mutations in *RECQL4* cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. Nat Genet 1999; 22: 82-84.
- 4) Ajeawung NF, Nguyen TTM, Lu L, Kucharski TJ, Rousseau J, Molidpere S, et al: Mutations in *ANAPC1*, Encoding a Scaffold Subunit of the Anaphase-Promoting Complex, Cause Rothmund-Thomson Syndrome Type 1. Am J Hum Genet 2019; 105 (3): 625-630.
- 5) Wang LL, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, Lev D, Rogers M, et al: Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. Am J Med Genet 2001; 102 (1): 11-7.
- 6) Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, et al: Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population. Mol Med Rep 2017; 15: 3222-3224.
- 7) Siitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M, Benmansour A, Capri Y, Cormier-Daire V, et al: The mutation spectrum in *RECQL4* disease. European Journal of Human Genetics 2009; 17: 151-158.
- 8) Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Dokal I: Mutations in *C16orf57* and normal-length telomeres unify a subset of patients with dyskeratosis congenita, poikiloderma with neutropenia and Rothmund-Thomson syndrome. Hum Mol Genet 2010; 19 (22): 4453-4461.
- 9) Larizza L, Roversi G, Volpi L: Rothmund-Thomson syndrome. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 2.

日本老年医学会雑誌 Vol.58 No.3 JULY 2021

尼子賞受賞講演

健康長寿と老年医学……………荻原 俊男 323

総 説

フレイルのバイオマーカー研究の展望……………亀田 雅博 他 333

高齢発症パーキンソン病の診断と治療……………立花 久大 341

老年医学の展望

認知症家族介護者におけるWell-being獲得とは……………清家 理 353

特 集

高齢者の心不全治療2021

特集によせて……………絹川弘一郎 363

1. 高齢者のHFpEF（疫学と治療）……………衣笠 良治 364

2. 高齢者のSHD……………渡部 美佳 他 371

3. 高齢者重症心不全の植込型LVAD（DT）……………今村 輝彦 376

4. 高齢者心不全の心臓リハビリテーション……………絹川真太郎 381

5. 高齢者心不全の終末期医療……………大石 醒悟 388

早老症研究の最前線

早老症：ヒト老化促進モデルとしての意義をもつ希少難病……………横手幸太郎 395

1. ウェルナー症候群の臨床……………竹本 稔 396

2. ウェルナー症候群の基礎研究……………前澤 善朗 402

3. ハッチンソン・ギルフォード早老症候群……………井原 健二 409

4. ロスマンド・トムソン症候群……………金子 英雄 413

原 著

高齢糖尿病患者における転倒歴と閉じこもりとの関連……………井田 諭 他 417

後期高齢患者の生命予後に影響する要因……………大坪 尚典 他 424

要支援・要介護高齢者の活動狭小化に影響する生活機能・精神機能および社会機能の検討……………堀越 一孝 他 436

卒業後、老年学の講義は役立っているのか～卒業生へのアンケート結果より～……………須藤 英一 446

後期高齢者に対する腎生検の安全性と有用性に関する検討……………福永 昇平 他 453

地域通いの場に参加する高齢者におけるフレイルの実態といきいき百歳体操効果の

縦断的検討～大阪府能勢町いきいき百歳体操効果検証～……………度 進梅 他 459

症例報告

PCR検査陽性が持続したことで隔離解除が遅延した超高齢者のCOVID-19の3例……………小野 拓哉 他 470

腸間膜リンパ腫と筋萎縮性側索硬化症（ALS）を併発し、

ALS発症早期に敗血症を合併した1例……………柴 隆広 他 476

糖尿病性ケトアシドーシスから心肺停止を来したが救命し画像経過も観察しえた

高齢発症劇症1型糖尿病の1例……………吉田 泰成 他 482

短 報

地域在住高齢者における生活不活発病と情報通信機器の保有状況の関連……………広瀬 環 他 489

LETTER TO THE EDITOR

「高齢者施設等でのインスリン療法の課題」を読んで……………大家 理恵 492

施設紹介

三方原ベテルホームの歩み……………浅井八多美 494

会 告

役員選任の件、新名誉会員推薦の件、新特別会員推薦の件、代議員選任の件、

第66回日本老年医学会 学術集会会長の件……………498

追悼記……………巻頭

会 報

2021年度一般社団法人日本老年医学会定時社員総会報告他、委員会報告……………502

各賞（尼子賞、老化および老年医学研究助成、YIA、優秀論文賞、優秀演題賞）決定のお知らせ……………522

日本老年医学会の企画 開催一覧……………528