

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 役職 講師

研究要旨：ウォルフラム症候群（指定難病 233）は多系統神経内分泌変性をきたす希少疾患である。30 歳未満発症の糖尿病と両側視神経萎縮の合併を最小の基準とし、これに主要な原因遺伝子 *WFS1* の遺伝子解析を組み合わせることで診断が行われる。新たに診断した 5 家系を加え、これまでに 47 家系 62 人を収集解析した。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 11 歳であった。臨床的に典型例であっ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疑われた症例が確認された。一方、16 歳で視神経萎縮を発症しているものの糖尿病の診断が 38 歳と通常よりも遅く、経口血糖効果薬で治療が可能であった症例では *WFS1* 遺伝子変異が同定され診断に至った。日本人症例では *WFS1* 遺伝子変異の検出は 73%にとどまる。また、本性は一般に潜性遺伝により発症するが、一方の対立遺伝子にのみ変異を認め、変異による顕性な効果の可能性が否定できない症例が少数ながら存在する。このように本疾患には臨床的にも遺伝的にも多様性が見られ、診断や適切なケアの遅れにつながる。今後、さらに症例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）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

研究期間内に新たに 5 家系 8 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 47 家系 62 人を調査した。58 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 11 歳であった。次いで視神経萎縮を発症し平均診断年齢は 17 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 73%にとどまり、5 例（5 家系の発端者）で一方

の対立遺伝子にのみ変異を認め、このうち 2 家系が親子例であった。これまでに診断した *WFS1* 変異陽性例（43 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。中枢神経変性徴候では、神経学的に症状がなくても MRI で萎縮が認められる場合があり、ともに 16 歳で脳幹萎縮を指摘された兄弟例を確認している。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。一方、16 歳で視神経萎縮を診断されているものの糖尿病の診断が 38 歳と遅く経口血糖効果薬で治療が可能な症例では、*WFS1* 遺伝子変異が同定され診断に至った。臨床的に非定型例も確認しており、先天性白内障があり 8 歳でインスリン依存性糖尿病を発症した小児例では、*WFS1* に frameshift 変異 (Ile828fs/861ter) と missense 変異 (Ser630Gly, Ile828Asn) を同定した。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。

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症例も存在する。本症は一般に潜性遺伝形式をとるが、海外では *WFS1* 遺伝子の変異が dominant な形質を与え、顕性遺伝している例が報告され Wolfram-like syndrome と称されている。日本人症例でも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 家系の親

子例はWolfram-like syndromeである可能性がある。家族歴がない例では、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、エクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性は完全には否定できない。一方、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、臨床的には診断できないが、WFS1遺伝子異常症であることが判明した。このように、ウォルフラム症候群には依然不明な点が多くdisease entityは定まっていない。そのため、非定型例を含めたWFS1遺伝子異常症としての実態解明が必要である。これらを踏まえて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。

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5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考え、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。さらに、今後レジストリ研究を開始することで疾患実態の理解が進み亜分類の提案につながる可能性がある。

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、明らかにすべき点が依然として多い。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
 (分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

Gsk-3-Mediated Proteasomal Degradation of ATF4 Is a Proapoptotic Mechanism in Mouse Pancreatic β -Cells. Nagao Y, Amo-Shiinoki K, Nakabayashi H, Hatanaka M, Kondo M, Matsunaga K, Emoto M, Okuya S, Tanizawa Y, Tanabe K. Int J Mol Sci. 2022, 23(21):13586.

A case of multiple glucagonomas with no clinical manifestations of excess glucagon despite hyperglucagonemia. Shogo Amano, Shigeyuki Suenaga, Kaori Hamamoto, Shoko Yada, Takanori

Tsuyama, Shuhei Shinoda, Yuya Tanaka, Yoshihiro Takemoto, Eijiro Harada, Katsuya Tanabe, Shunichiro Asahara, Kazunobu Hoshii, Taro Takami. DEN Open 3(1) e230 2023

2. 学会発表

榑原 泰史, 廣田 湧, 茨木 京子, 竹井 喜美, 西島 里咲, 田部 勝也, 谷澤 幸生, 関谷 倫子, 飯島 浩一 ウォルフラム症候群の原因遺伝子WFS1の欠損が加齢性脳病理に及ぼす影響の解析 老年精神医学雑誌 33(増刊II) 256-257 2022年11月

藤岡 侑香, 秋山 優, 田部 勝也, 竹田 孔明, 谷澤 幸生 高度肥満を伴うコントロール不良の糖尿病患者に発症した偽性Cushing症候群の1例 糖尿病 65(11) 632-632 2022年11月

松隈 雅史, 豊重 充広, 山本 薫, 田部 勝也, 谷澤 幸生 p:Gly44Ser変異によるMODY2患者6例の検討 糖尿病 65(6) 327-327 2022年6月

シンポジウム—臨床・基礎におけるグルカゴン研究の進歩—グルカゴン需要増大に対する α 細胞の挙動と細胞量調節機構. 田部 勝也, 椎木 幾久子, 谷澤 幸生, 奥屋 茂. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会 2022年5月12日-5月14日 糖尿病 65(Suppl.1) S-63 2022年4月

シンポジウム— β 細胞の発生, 分化と量の調節機構—糖尿病における β 細胞の可塑性と脱分化. 椎木 幾久子, 田部 勝也, 幡中 雅行, 奥屋 茂, 谷澤 幸生第64回日本糖尿病学会年次学術集会 2022年5月19日-5月22日 糖尿病 65(Suppl.1) S-12 2022年4月

Txnip preserves brown fat innate thermogenic activity. Zou Meng, 田部 勝也, 椎木 幾久子, 田口 昭彦, 河野 大輔, 北村 忠弘, 奥屋 茂, 増谷 弘, 谷澤 幸生. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会 2022年5月12日-5月14日 糖尿病 65(Suppl.1) S-157 2022年4月

(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