

## その他

# 早老症：ハッチンソン・ジルフオード・プロジェリア症候群(HGPS)

## およびウェルナー症候群(WS)

### 1. 概要

早老症(または早期老化症)は全身の諸臓器に老化性変化が早発し、促進されたように見える疾患の総称である。その代表例として、WSとHSPGが知られる。HSPGは1886年にHutchinsonによって「毛髪や乳腺の先天性欠如と皮膚ならびにその付随器の委縮を伴った3歳児例」として初めて報告され、次いで1904年にGilfordによりProgeria(早老症)と命名された。一方、WSは、1904年にドイツの医師Wernerにより「強皮症を伴う白内障症例」として初めて報告された。HSPGと比較して、WSでは思春期以降、20歳前後から早老徴候が出現するため、成人型Progeriaと呼ばれる。

### 2. 疫学

WSは全世界の報告の6割以上が日本人と我が国に多い早老症であり、国内患者数は2,000~3,000名と推定されている。常染色体劣性遺伝形式をとり、保因者は我が国においておよそ100人に1人とされ、計算上は毎年20~30名以上の患者が我が国において誕生することになる。HSPGを含めたその他の早老症は希少であり、我が国における患者実態も不明である。

### 3. 原因

HSPGは2003年に原因遺伝子が同定され、ヒト1番染色体上にあるラミンA(LMNA)遺伝子の異常によってプロジェリンと呼ばれる異常たんぱく質が細胞核の構造異常・クロマチン構造の変化を引き起こす。WSの原因遺伝子はDNAヘリカーゼの一つであるReqQ型DNAヘリケースをコードしている。DNAヘリケースはDNAの複製、修復、組み換え、転写、テロメア維持等の様々な生命現象に関与し、その異常は染色体の不安定性をきたすことが知られている。それぞれ原因遺伝子が同定されてはいるものの、老化が促進されるメカニズムは十分に解明されていない。

### 4. 症状

HSPGは1~2歳頃に発症、低身長や成長遅延をきたす。水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、尖った鼻(鳥様顔貌)、小顎など特徴的な身体所見を呈し、全身の動脈硬化性変化を合併、冠動脈疾患のため10歳代で死亡すると報告されている。一方、WSは思春期以降、20歳前後より白髪や脱毛が出現、40歳頃までに両側性の白内障がほぼ必発である。そのほか、四肢末梢の皮膚の萎縮や硬化、鳥様顔貌、音声の異常(高調性の嗄声)、それに、アキレス腱に代表される軟部組織の石灰化など特徴的な身体所見を呈する。

### 5. 合併症

HGPSは、通常の粥状動脈硬化像とは異なる中膜平滑筋細胞の変性・壊死を主体とした特殊な動脈硬化性病変を冠動脈や全身に合併すると報告されている。WSは、若年性の両側性白内障のほか、四肢末梢の難治性皮膚潰瘍、インスリン抵抗性の強い糖尿病、脂質異常症、脂肪肝、早発性動脈硬化症、原発性性腺機能低下症、四肢長管骨末梢の骨粗鬆症等、間葉系の悪性腫瘍や甲状腺癌を合併しやすい。悪性腫瘍や冠動脈疾患のため40歳代半ばで死亡すると信じられてきたが、近年の研究では寿命が延長し、60歳代まで生存する患者もしばしば報告されている。

## 6. 治療法

早老症に対する根治療法は未確立であり、対症療法や進行を遅延させる試みが主体となる。HGPS に対しては、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬 (FTI と略) を中心とする薬物治療の国際臨床試験が実施されている。WS には、合併する糖尿病や脂質異常症に対する薬物治療や悪性腫瘍の早期発見と外科的治療が有効である。皮膚潰瘍に対し、保存的治療のほか形成外科的治療が行われる (ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン 2012 年版: <http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html> 参照)。

## 7. 研究班

(研究代表者) 横手 幸太郎

(分担研究者) 井原健二、花岡英紀、小崎里華、松尾宗明、葛谷雅文、旗持淳、塚本和久、森聖二郎、窪田吉孝、中神啓徳、谷口晃、竹本稔