

小児科診療 UP-to-DATE

2021年7月27日放送

早老症って何？

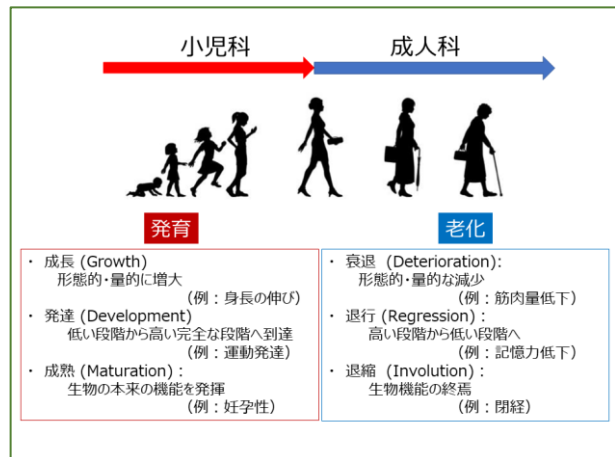
大分大学 小児科
教授 井原 健二

早老症

皆様にとって早老症という言葉は、あまりなじみがない言葉ではないかと思いますが、私を含めた小児科医にとって「老化」という言葉さえ少し縁が遠い印象です。

診療の場面では小児科は発育の過程で起こる疾患を扱う診療科であり、成人科は老化の過程に生じる疾患を扱う診療科であるからです。

発育とは、成長つまり形態的・量的に増大すること（例えば身長伸び）、発達、つまり低い段階から高い完全な段階へ到達（例えば運動発達）、そして成熟、生物の本来の機能を発揮する（妊孕性など）に分けて評価しますが、一方、老化は衰退、形態的・量的な減少（例えば筋肉量低下）、退行、高い段階から低い段階へ（例えば記憶力低下）、退縮、生物機能の終焉（例えば閉経）、これらの総和が老化になります。老化は人を含めてすべての生き物にとって避けることができない宿命ではありますが、老化症状が出現する年齢が、一般的な時期よりも早く出現する病態が、早老症です。



早老症とは、皮膚の萎縮や硬化、血管の動脈硬化、感覚器では難聴、視力低下、耐糖能異常などの代謝異常、あるいは発がんといった様々な老化徴候が、大多数の人々が経験する年齢より早く出現する病態が、早老症です。

早老症とは、皮膚の萎縮や硬化、血管の動脈硬化、感覚器では難聴、視力低下、耐糖能異常などの代謝異常、あるいは発がんといった様々な老化徴候が、大多数の人々が経験する年齢より早

期に出現する疾患です。また特定の遺伝子異常による遺伝性疾患という特徴があります。

代表的な早老症

最初に、ウェルナー症候群（Werner syndrome）は WRN ヘリカーゼ遺伝子異常による早老症ですが、これらの中で最も頻度が高く、思春期以降に発症に、がんや動脈硬化のため 50 歳までに死亡することが多い常染色体劣性疾患です。日本の推定患者数は約 2,000 名であり、世界の報告の 6 割が日本人、とわが国で最も頻度が高い早老症です。

一方、世界的にも極めて頻度が低くかつ重症度が最も高い疾患がハッチンソン・ギルフォード症候群（Hutchinson-Gilford syndrome; Hutchinson-Gilford progeria syndrome: HGPS）です。

ハッチンソン・ギルフォード症候群

このハッチンソン・ギルフォード症候群についてご説明します。遺伝性早老症の中でも最も稀、かつ重篤な疾患です。

頻度は 400～800 万人に 1 名、全世界で推定 350～400 人であり、わが国では 10 名弱の報告に留まります。

臨床徴候としては、生後半年頃より重度の成長障害、水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈しますが、精神運動機能や知能は正常です。

重篤な合併症としては脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害などが 10 歳前から出現し、中でも脳梗塞や脳出血、心筋梗塞などの血管障害が直接の死因となることが多く、平均寿命は 14.6 歳と極めて予後が悪い疾患です。

その原因は、LMNA 遺伝子のエクソン 11 内

の点突然変異です。典型的な臨床表現型の患者さんの約 9 割がこの病的バリエーションを保有します。608 番のアミノ酸のグリシンは変化ない、いわゆる同義置換ですが、この変異により特殊なスプライシング異常を生じることが証明されています。

老化に関わる未熟プレラミン A とプロジェリン産生のメカニズムを示します。

ハッチンソン・ギルフォード症候群でおきている病的状態ですが、異常スプライシングによりラミン 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 が産生されます。こ

- ★早老症とは・老化の徴候が実際の年齢より早期に出現しやすい疾患
- 皮膚：萎縮、硬化
 - 血管：動脈硬化
 - 感覚器：難聴、視力低下、嚙声
 - 代謝：耐糖能異常
 - 発がん
- ・原因遺伝子の異常による遺伝性疾患

★早老症とその原因遺伝子

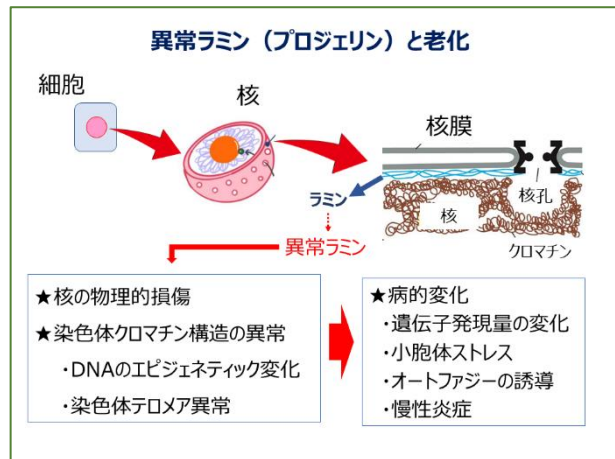
早老症（症候群）	原因遺伝子
ウェルナー症候群	WRNヘリカーゼ遺伝子
ロスモンド・トムソン症候群	RecQL4ヘリカーゼ遺伝子
ハッチンソン・ギルフォード症候群	ラミンA遺伝子
コケイン症候群	CSA遺伝子などDNA修復酵素遺伝子
ブルーム症候群	BLMヘリカーゼ遺伝子
色素性乾皮症（8群）	XPA遺伝子などDNA修復酵素遺伝子

ハッチンソン・ギルフォード症候群

- 概要 : 遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患
頻度 : 400万～800万人に1名（全世界で推定350～400人）
徴候 : 生後半年頃より重度の成長障害、水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈する
精神運動機能や知能は正常
合併症 : 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、四肢関節の拘縮など
平均寿命 : 14.6歳
病因 : LMNA遺伝子 Exon 11の点突然変異 c.1824C>T (p.Gly608Gly)



の変異はC末端CAAXモチーフに影響を与えないため、エンドペプチダーゼによりカルボキシル末端の3アミノ酸は切断されます。その結果、末端のシステインはカルボキシメチル化を受けますが、酵素が認識し切断する配列(RSYLLGという6アミノ酸配列)が、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切断を受けません。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、すなわちプロジェリンが産生されます。プロジェリンにより細胞内の核膜や核内マトリックスに異常が生じることが病態の本質です。



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、プロジェリン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ります。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すが、病的なプロジェリン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します。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と考えられます。患者さん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すが、これはプロジェリン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の形成が進行すると報告されています。

次に臨床的なお話です。ハッチンソン・ギルフォード症候群のわが国の診断基準です。

A. 大症状

1. 出生後の重度の成長障害（生後6か月以降の身長と体重が-3SD以下）
2. 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、（の4症候中3症候以上）
3. 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の3症候中2症候以上
4. 四肢関節拘縮と可動域制限

の4項目

B. 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない
2. 精神発達遅滞を認めない

C. 遺伝学的検査

LMNA 遺伝子のコドン 608 に疾患特異的な点変異を認めること

ハッチンソン・ギルフォード症候群

A. 大症状

1. 出生後の重度の成長障害（生後6か月以降の身長と体重が-3SD以下）
2. 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の4症候中3症候以上
3. 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の3症候中2症候以上
4. 四肢関節拘縮と可動域制限

B. 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない。
2. 精神発達遅滞を認めない。

C. 遺伝学的検査

LMNA 遺伝子にG608G（コドン608[GGC] > [GGT]）変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite : Aのうち1つ以上+Cを認めるもの

Probable : Aの4項目+Bの2項目を認めるもの

診断

大症状のうち1つ以上プラス遺伝学的検査の陽性を確定診断、また大症状4項目プラス方症状の2項目を認めるものも診断となります。

この稀な疾患を理解していただくため厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業「早老症の医療水準やQOL向上を目指す集学的研究」研究班(横手班)では日本語ホームページを公開しています。(http://square.umin.ac.jp/hgps/) また、NPO法人の Progeria Research Foundation は英語のホームページで詳細な情報・資料を公開しています。(https://www.progeriaresearch.org/)

基本治療は老化に伴う症状への対症療法のみしかありませんでしたが、米国では昨年2020年11月ファルネシル転移酵素阻害薬のロナファルニブ(Lonafarnib)が米国食品医薬品局(FDA)に医薬品として承認されました。Gordon LBらの報告によると、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ます。

一方で、ファルネシル転移酵素阻害薬による短期的な毒性は認めていませんが、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プレジェリンとプレラミンAの蓄積が将来的に問題を生じる可能性が様々な基礎研究から示唆されており、その効果と安全性には今後も注意が必要です。

最後にハッチンソン・ギルフォード症候群は極めて稀な遺伝性早老症ですが、その疾患の病態解明を通して、すべての生き物にとり避けることができない宿命、すなわち「老化」のメカニズムを明らかにするとともに、老化をさせない薬が生まれる可能性があります。不老不死や若返りの秘薬とまでは言いませんが、健康で長生きするための新しい薬が創出される期待がこの疾患の研究には込められています。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>