

研究要旨

早老症は、全身に老化徴候が早発・進展する疾患の総称である。その代表例として Werner 症候群（以下 WS と略）と Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（以下 HGPS と略）が知られる。WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する早老症であり、国内推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割を日本人が占める。平成 21～25 年度の難治性疾患克服研究事業により 25 年ぶりの診断基準改訂と治療の標準化や世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度の政策研究事業により WS 重症度分類が作成され、平成 26 年 5 月指定難病に指定された。一方、HGPS は 1～2 歳時に早老徴候が出現し、10 歳代ではほぼ全例が死亡する重篤な小児疾患であり、確立した診断基準や診療ガイドラインがない。平成 25 年度に我々が施行した全国調査により、我が国で 6 名の患者が新規に同定された。これらを真の患者予後改善につなげるためには、研究の継続と新たな発展が必要不可欠である。

本研究では WS の診療ガイドライン改訂や WS の重症度分類の検証、HGPS の診断基準作成を行い、内科医・外科医・小児科医・臨床研究専門家の連携・融合による集学的な取り組みを通じて、小児から成人までの「早老症」の予後改善を目指している。

A. 研究目的

本研究は、早老症患者を早期に発見、最善の治療を提供し、予後を改善することを最終目標とする。これを実現すべく、3 年の研究期間内に①Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に基づく WS の診療ガイドライン改訂、②WS の重症度分類の検証、③HGPS の診断基準作成、④HGPS の診療ガイドライン作成を行う。本研究班では、内科医・外科医・小児科医・臨床研究専門家の連携・融合による集学的な取り組みを通じて、小児から成人までの「早老症」の予後改善を目指している。

B. 研究方法

全国調査に基づき①Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に基づく WS の診療ガイドライン改訂、②WS の重症度分類の検証、③HGPS の診断基準作成を行う。また難治性疾患実用化研究において計画されている「早老症レジストリー」と、すでに開始している医師主導治験と情報を共有する。

C. 研究結果

【WSに関して】過去10年間のWSに関する例報告の文献データベースを作成した。現在、クリニカルクエスチョンを設定し、難治性下肢潰瘍の治療（窪田、分担研究参照）、糖尿病、脂質異常症（塚本、分担研究参照）、骨

粗しょう症（森、分担研究参照）、サルコペニア（葛谷、分担研究参照）をそれぞれ分担してシステマティックレビュー行っており、Mindsガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に沿って診療ガイドラインの改訂作業を行っている。

また、今回作成した文献データベースの一部を使用して、近年の我が国におけるウェルナー症候群の遺伝子型変異頻度に関して検討し発表した（竹本 分担研究）。

さらにAMED難治性疾患実用化研究事業で行われているWSレジストリーシステムと連携し、WS患者の疾患プロフィール・自然歴情報に基づき平成26年度に作成したWSの重症度分類の検証を行いつつある。

【HGPS に関して】平成 25 年度に全国の 200 床以上の病院の小児科を対象にして一次アンケート調査を行い、続いて臨床症状に関するアンケート調査を行った。その結果、9名の HGPS 患者の臨床所見に関する結果を得ることができた。これまで学会報告あった 1 名の所見と併せて、その臨床的特徴を解析した。そして平成 27 年 8 月、平成 28 年 2 月、8 月開催の班会議にて HGPS 患者の診断基準に関して審議が行われ、最終的に平成 28 年 9 月に診断基準(初版)が完成し、日本小児遺伝学会の承認を受けた。現在論文投稿中である。

【Rothmund-Thomson 症候群 (RTS) に関して】平成 28 年度からは早老症の一つである RTS に関しても調査を開始した。平成 22 年度の難治性疾患研究班(研究奨励分野)において RTS の調査と診断基準作成を主導した金子英雄先生が分担研究者として研究組織に加入した。平成29年 3 月に開催した第 2 回

班会議において今後の研究方針に関して話し合った。

【国際シンポジウム-RECQ2019-】

これまでの研究成果の国内外への発信や早老症に関する啓蒙、国内外の老化研究者との意見交換を目的に 2019 年 2 月に千葉県木更津で国際シンポジウムを企画している。国内外の早老症に関わる医師・研究者ならびに患者とその家族が集結する予定である。

D. 考察

早老症は全身性に老化徴候が早発・進展する疾患の総称である。代表例として知られる WS と HGPS はいずれも希少であり、治療法はもとより患者の実態も不明である。このうち WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する常染色体劣性疾患で、日本の推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割が日本人と我が国に多い。原因遺伝子が 1994 年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や悪性腫瘍、糖尿病のため、生命の危機または死を免れても重篤な後遺症に苦しむ。平成 21~25 年度の厚生労働科学研究により、我々は WS の診断基準改定と治療指針を完成し、平成 26 年度の政策研究事業では WS 重症度分類を作成した。今後、真に患者の予後改善へ結びつけるため、このガイドラインの検証と改訂を続ける必要がある。一方の HGPS は、乳児期に発症し、ほとんどの症例が 10 歳代で心筋梗塞により死亡する難病である。

「アシュリー」という女兒が日本の TV 番組でも取り上げられ、本疾患が認知されるようになった。800 万人に一人と極めて希

な疾患だが、平成 25 年度の調査により、全国で 6 名の患児が見い出された。HGPS の診断基準と診療指針の確立は、その予後改善の第一歩として不可欠であり、本研究ではそれぞれの到達目標に達するために着実に成果を上げている。

E. 結論

小児から成人までの「早老症」の予後改善を目指して研究を推進している。

F. 研究発表

2016 年 5 月 28 日～30 日 国際シンポジウム RECQ2016 Werner Syndromes in Depth

1. 論文発表

- Recent Trends in WRN Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome. Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, Koizumi N, Kitamoto T, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K. *J Am Geriatr Soc*. 2017
- Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, Koizumi N, Kitamoto T, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K. Recent trends in WRN gene mutation patterns in individuals with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc*, *in press*
- Ide K, Baba Y, Takemoto M, Koide H, Ide S, Yamaga M, Kobayashi K, Yokote K. Case of Werner syndrome complicated by adrenal insufficiency due to hypothalamic dysfunction. *Geriatr Gerontol Int* 17:346-347, 2017.
- Yokote K, Chanprasert S, Lee L, Eirich K, Takemoto M, Watanabe A, Koizumi N, Lessel D, Mori T, Hisama FM, Ladd PD, Angle B, Baris H, Cefle K, Palanduz S, Ozturk S, Chateau A, Deguchi K, Easwar TK, Federico A, Fox A, Grebe TA, Hay B, Nampoothiri S, Seiter K, Streeten E, Piña-Aguilar RE, Poke G, Poot M, Posmyk R, Martin GM, Kubisch C, Schindler D, Oshima J. WRN Mutation Update: Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects. *Hum Mutat* 38:7-15, 2017.
- Endo Y, Yokote K, Nakayama T. The obesity-related pathology and Th17 cells. *Cell Mol Life Sci* 74:1231-1245, 2017.
- Angela M, Endo Y, Asou HK, Yamamoto T, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, Nakayama T. Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated inductions of PPAR γ directs early activation of T cells. *Nat Commun* 7:13683, 2016.
- Mitamura Y, Azuma S, Matsumoto D, Takada-Watanabe A, Takemoto M, Yokote K, Motoshita J, Oda Y, Furue M, Takeuchi S. Case of sarcomatoid carcinoma occurring in a patient with Werner syndrome. *J Dermatol* 43:1362-1364, 2016.
- Yokote K, Terauchi Y, Nakamura I, Sugamori H. Real-world evidence for the safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER): final results of a post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother* 17:1995-2003, 2016.
- Ishibashi R, Takemoto M, Akimoto Y, Ishikawa T, He P, Maezawa Y, Sakamoto K, Tsurutani Y, Ide S, Ide K, Kawamura H, Kobayashi K, Tokuyama H, Tryggvason K, Betsholtz C, Yokote K. A novel podocyte gene, semaphorin 3G, protects glomerular podocyte from lipopolysaccharide-induced inflammation. *Sci Rep* 6:25955, 2016.
- Ide S, Yamamoto M, Takemoto M, Fujimoto M, Ide K, Kobayashi K, Yokote K. Improved Glycemic Control and Vascular Function and Reduction of Abdominal Fat Accumulation with Liraglutide in a Case of Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc* 64:687-688, 2016.
- Zhang C, van der Voort D, Shi H, Zhang R, Qing Y, Hiraoka S, Takemoto M, Yokote K, Moxon JV, Norman P, Rittié L, Kuivaniemi H, Atkins GB, Gerson SL, Shi GP, Golledge J, Dong N, Perbal B, Prosdocimo DA, Lin Z. Matricellular protein CCN3 mitigates abdominal aortic aneurysm. *J Clin Invest* 126:1282-1299, 2016.
- Sakuma I, Higuchi S, Fujimoto M, Takiguchi T, Nakayama A, Tamura A,

Kohno T, Komai E, Shiga A, Nagano H, Hashimoto N, Suzuki S, Mayama T, Koide H, Ono K, Sasano H, Tatsuno I, Yokote K, Tanaka T. Cushing Syndrome Due to ACTH-Secreting Pheochromocytoma, Aggravated by Glucocorticoid-Driven Positive-Feedback Loop. **J Clin Endocrinol Metab** 101:841-846, 2016.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべきことなし。