

早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究

横手幸太郎 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座 教授

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。

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

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 歳代でほぼ全例が死亡する重篤な小児疾患である。平成 25 年度に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している。このような背景の下、本事業ではエビデンスに基づく早老症の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成・改訂と普及を研究目的とした。

B. 研究方法

難治性疾患実用化研究において施行されている「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しつつ、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なった。

C. 研究結果

【WS に関して】

WS の診療に関わる、下肢潰瘍治療、2. 糖尿病、3. 脂質異常症、脂肪肝、4. サルコペニア、5 感染症、6. 骨粗しょう症といったクリニカルクエスチョンに対して過去 10 年間の WS に関する症例報告の文献データベースを作成し、システマックレビューを行い、診療ガイドラインを Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に基づいて改訂を行った。

(分担研究報告書参照)。

現在、診療ガイドライン全て英訳を行い、今後英文誌に報告予定である。解析結果の一部は英文誌に報告した(資料 1-4)。さらに重症度分類に関して、一部文言の改定を行った(資料 5)

【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、英文誌にも掲載された(資料 1-3)。重症度分類も作成され、今後学会の承認を受ける予定である(詳細は井原分担研究報告を参照)。

【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として難病医学研究財団の助成により 2019 年 2 月に千葉県木更津で国際シンポジウムを企画開催した。この国際会議はアジアで初めての、ウェルナー、ブルーム、ロスムンド・トムソンの RECQ ヘリカーゼ関連早老症候群を対象としたもので、総勢 135 名（うち 29 名が外国人）の参加を得た。海外からの 5 名を含む計 21 名の患者様、ご家族も参加され、研究者と患者の間に活発な交流がなされた。なお、本シンポジウムの様子は神戸新聞をはじめとする全国 11 紙で報道された。（資料 6）

D. 考察

WS に関しては、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。さらに難治性疾患実用化研究として推進されている早老症レジストリー研究と連携し、本研究においては診療ガイドライン、重症度分類を改訂した。

HGPS に関しては、平成 25 年度に施行した全国調査に基づき平成 29 年度には世界初の HGPS 診断基準が作成された。これらを真の患者予後改善につなげるために、研究の継続と新たな発展が必要不可欠と思われる。今後我々は、①WS 診療ガイドラインの普及啓蒙、②早老症レジストリー研究と連携した診療ガイドラインの検証、③その他の早老症研究（Rothmund-Thomson 症候群の現状把握、WS 類似疾患の診断基準作成）、④HGPS の診療ガイドライン作成、⑤ WS、HGPS の早期診断の実現と小児成人期移行医療の推進、さらに⑥本研究の成果をベースとして新規研究課題が採択された、AMED「再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム）」（課題名：早老症疾患特異的 iPS 細胞を用いた老化促進メカニズムの解明を目指す研究）および「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト／個体・臓器老化研究拠点」（課題名：早老症に立脚したヒト老化病態の解明とその制御への応用）の研究推進を支援してゆく。

かくして、本研究班では、内科医・外科医・小児科医・臨床研究専門家・基礎研究者の連携・融合による集学的な取り組みを通じ、小児から成人までの「早老症」の予後改善を今後も目指してゆきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1: 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.* 2017;38:7-15. doi: 10.1002/humu.23128. Epub 2016 Oct 7. Review. PubMed PMID:27667302; PubMed Central PMCID: PMC5237432.

2: Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Fujimoto T, Yamaoka T, Hayashi M, Kiyohara E, Ando H, Terabe Y, Takami Y, Yamamoto K, Takeya Y, Takemoto M, Koshizaka M, Ebihara T, Nakamura A, Nishikawa M, Yao XJ, Hanaoka H, Katayama I, Yokote K, Rakugi H. Physician-initiated clinical study of limb ulcers treated with a functional peptide, SR-0379: from discovery to a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *NPJ Aging Mech Dis.* 2018 Feb 13;4:2. doi: 10.1038/s41514-018-0021-7. eCollection 2018. PubMed PMID: 29449960; PubMed Central PMCID: PMC5809414.

3 Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet.* 2017;62:1031-1035. doi:10.1038/jhg.2017.90. Epub 2017 Sep 7. PubMed PMID: 28878338.

4: Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, Sakamoto K, Yamamoto M, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Kobayashi K, Yokote K. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging (Albany NY).* 2017;9:1738-1744. doi:10.18632/aging.101265. PubMed PMID: 28738022; PubMed Central PMCID: PMC5559172.

5: Mori S, Zhou H, Yamaga M, Takemoto M, Yokote K. Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:854-856. doi: 10.1111/ggi.12960. PubMed PMID: 28508498.

6: 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.* 2017;65:1853-1856. doi: 10.1111/jgs.14906. Epub 2017 Apr 10. PubMed PMID: 28394436.

2. 学会発表

- 1) Werner Syndrome Research in Japan: for the Patient and Aging Science, 口頭, 横手幸太郎, International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018, 2018/2/17, 国内.
- 2) 川野奈々江, 井原健二, 小崎里華, 松尾宗明, 竹本稔, 横手幸太郎 : Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の全国調査. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017. 4. 14. 東京.
- 1) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. 第 62 回日本人類遺伝学会学術集会. 2017. 11. 16. 神戸
- 3) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Hutchinson-Gilford progeria syndrome; national Japanese survey and analysis of Asian patients. 第 40 回日本小児遺伝学会学術集会. 2018. 1. 13. 東京.
- 4) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Established of a care system aimed at improving QOL of Patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome in Japan. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan
- 5) Takemoto M, Kubota Y, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Revision of the management guideline for Werner syndrome International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし