

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)  
代表研究報告書

早老症の医療水準や QOL 向上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 内分泌代謝・血液・老年内科学 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。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、平成 29 年度には診療ガイドライン、重症度分類を改訂した。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され、平成 29 年度には世界初の HGPS 診断基準と重症度分類が作成された。令和元年 5 月に指定難病追加の告示予定で、令和元年夏から適用が開始される見込みである。

さらに Rothmund-Thomson 症候群（RTS）の現状把握を目的に全国調査が行われ、5 名の各定例と 5 名の疑い例を明らかにした。今後予定されてる二次調査によって RTS の現状が明らかになることが期待される。

今後も本研究班では、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ゆく。

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。本研究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

及を行い、早老症の医療水準と QOL 向上を目的とする。

B. 研究方法

WS研究：①都道府県難病診療連携拠点病院を中心とした、難病医療支援センター、関連学会やナショナルセンター等と連携して診断基準や診療ガイドラインを啓蒙普及する。②関連学会において改訂版 重症度分類の承認を得る、③WSの早期診断のための情報を収集するとともに、小

児科と内科の連携により小児成人期以降医療の体制を整える。④早老症レジストリーと協力して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)」「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」を支援する。

**HGPS研究:** ①診療ガイドラインの作成へ向け、エビデンス収集を開始する。②関連学会において重症度分類の承認を得る、③患者・家族会の設立を支援する。④小児科と内科の連携により小児成人期以降医療の体制を整える。

**その他の早老症:** ①RTS の我が国における現状把握のための全国研究を行う。②WS 全国疫学調査の結果をもとに、aWS や WS 類似疾患の情報を収集する。

### C. 研究結果

**WS 研究:** 診療ガイドラインの啓蒙普及を前に、2012年に作成された診療ガイドラインをさらに平成31年3月までに発表された論文に基づいて改訂作業が行われた。それぞれ分担報告報告書を参照: 脂質異常症・脂肪肝(塚本)、サルコペニア(葛谷)、糖代謝異常(竹本)、感染症(谷口(俊))、皮膚科的治療(茂木)、皮膚潰瘍(窪田)、アキレス腱石灰化(谷口(晃))、眼病変と治療(忍足)。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、本研究の成果(症例情報)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(研究開発代表者))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(研究開発分担者))の研究推進も支援した。

**WS** の難治性皮膚潰瘍に対する新規抗菌・創傷修復ペプチドの臨床試験に適格性のある患者を紹介、エントリーを支援も行った(分担研究、中神)

**HGPS 研究:** 平成24~29年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」(研究代表者:横手幸太郎)により国内のHGPS症例について全国調査が行われ、我が国で6名の患者が新規に同定された。さらに論文報告されたHGPS症例を検索し、アジアにおける古典型HGPSの臨床像が明らかとなり、HGPS診断基準策定を行い、日本小児遺伝学会理事会で診断基準の承認を受けた。平成30年度は、本疾患の亜分類を整理し指定難病登録のため準備と申請を行った。2019年2月に指定難病に追加する事が内示された。それを受けて厚生労働省難病対策課の指示により臨床調査個人票を策定した。2019年5月に指定難病追加の告示予定で、2019年夏から適用が開始される見込みである。(分担研究 井原、小崎、松尾)

**その他の早老症:** RTS の我が国における現状把握のための小児科専門医研修施設(495施設)、皮膚科専門医研修施設(658施設)に調査用紙が送付され、アンケート調査を実施した。その結果、5例の確定例と5例の疑い例が明らかとなった。今後予定されている二次調査によって現在のRTS臨床的特徴が明らかになることが期待される。(分担研究 金子)

### D. 考察

平成30年度はほぼ研究計画に沿って研究が行

われた。本研究組織は、全国各地域の大学や国立研究センターに在籍する分担研究者と研究協力者によって構成される。これらのメンバーが **Werner 症候群 (WS)** と **Hutchinson-Gilford Progeria 症候群 (HGPS)** に加えて、その他の早老症 (**Rothmund-Thomson 症候群 (RTS)**)、**Atypical WS (aWS)** などの症例集積を継続的に実施するとともに、主要なエビデンスを収集、相互に協調しつつ診断基準や診療ガイドラインの作成・改訂や重症度分類の作成、検証を行なっていく。また、臨床研究中核病院である千葉大学医学部附属病院の臨床試験部に設置された「早老症レジストリー」事務局において症例の登録とフォローアップを継続する。さらに本研究の成果(症例情報)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(研究開発代表者))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(研究開発分担者))の研究推進を支援する。併せて **HGPS** の患者・家族会設立と **WS** の同会活動支援を継続させていく予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1: Matsumoto N, Ohta Y, Deguchi K, Kishida M, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, Oshima J, Abe K. Characteristic Clinical Features of Werner Syndrome with a Novel Compound Heterozygous WRN Mutation c.1720+1G>A Plus c.3139-1G>C. Intern Med. 2019 Apr

1;58(7):1033-1036.

2: Maezawa Y, Kato H, Takemoto M, Watanabe A, Koshizaka M, Ishikawa T, Sargolzaeiaval F, Kuzuya M, Wakabayashi H, Kusaka T, Yokote K, Oshima J. Biallelic WRN Mutations in Newly Identified Japanese Werner Syndrome Patients. Mol Syndromol. 2018 Jul;9(4):214-218.

3: 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.

## 2. 学会発表

### 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

