

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

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 診断基準が作成された。

本研究は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（トランジション）の推進を行う。平成 30 年度には主に WS 診療ガイドラインの改訂、HGPS の難病指定承認、Rothmund-Thomson 症候群の現状把握のための全国調査が行われた。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」の予後改善を目指す。

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：改訂された診療ガイドラインの啓蒙普及運動の準備を行った。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））の研究推進を継続支援した。加えて令和元年度は患者と家族にWSの病態、生活上の注意、様々な合併症の詳細と留意点を周知するため患者・家族用リーフレットの作成を行ない、WS 遺伝子診断の保険適応化に向けた準備を開始した（分担研究 葛谷、竹本、谷口（俊）、茂木、忍足、前澤、越坂）。

HGPS 研究：Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（HGPS）：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とアジアにおける古典型HGPSの臨床像をもとに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。さらに指定難病登録のため厚生労働省難病対策課の指示により臨床調査個人票の策定など事務手続きをすすめ、2019年5月に指定難病に告示された。2019年夏から適用が開始されたとともに、HGPSの診断に不可欠なLMNA遺伝子検査は公益財団法人かずさDNA研究所の受託が決まった。このように検査法と診断基準が整備されたことを受け、2020年（令和2年）度診療報酬改定においてLMNA遺伝子検査が保険診療の遺伝学的検査（5,000点）に追加された。さらにまたHGPS患者家族と専門研究者・臨床医を結び付ける国際的NPO法人Progeria Research Foundation(PRF)が発行する患者向けハンドブック（The Progeria Handbook 2nd Edition）の日本語訳（プロジェクトア

ハンドブック第2版)を作成し、PRFに提供しホームページに公開された。現在、誰でも自由にダウンロード可能な形で供与されている(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。国調査で明らかとなった症例を対象に2次調査が行われ、88%に多型皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常を認める一方、RecQL4遺伝子変異は29%のみで陽性など我が国のRTSの特徴が明らかとなった(分担研究 金子)。

D. 考察

令和元年度も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、検証を行なってゆく。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))の研究推進を継続支援する。

最終年度には本研究成果を通じて、WS、HGPS、RTSの患者・家族の支援を強化し、さらに今後市民公開講座などを通じて国民へ啓発活動を行ってゆき、最終的に、小児から成人までの「早老症」の予後改善を目指してゆきたい。

F. 研究発表

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. (2019) 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. doi: 10.2169/internalmedicine.1816-18.
2. Fang EF, Hou Y, Lautrup S, Jensen MB, Yang B, SenGupta T, Caponio D, Khezri R, Demarest TG, Aman Y, Figueroa D, Morevati M, Lee HJ, Kato H, Kassahun H, Lee JH, Filippelli D, Okur MN, Mangerich A, Croteau DL, Maezawa Y, Lyssiotis CA, Tao J, Yokote K, Rusten TE, Mattson MP, Jasper H, Nilsen H, Bohr VA. (2019) NAD⁺ augmentation restores mitophagy and limits accelerated aging in Werner syndrome. *Nat Commun.*, 10(1):5284. doi: 10.1038/s41467-019-13172-8.
3. Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Fujimoto T, Kiyohara E, Hayashi M, Nakagawa Y, Ando H, Terabe Y, Takami Y, Yamamoto K, Takeya Y, Takemoto M, Ebihara T, Nakamura A, Nishikawa M, Yao XJ, Hanaoka H, Yokote K, Rakugi H. (2019) Investigator-initiated clinical study of a functional peptide, SR-0379, for limb ulcers of patients with

Werner syndrome as a pilot study. *Geriatr Gerontol Int.*, 19(11):1118-1123. doi: 10.1111/ggi.13782.

4. Fukaishi T, Minami I, Masuda S, Miyachi Y, Tsujimoto K, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshida M, Takahashi S, Kashimada K, Morio T, Kosaki K, Maezawa Y, Yokote K, Yoshimoto T, Yamada T. *Endocr J*. A case of generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome treated by leptin replacement with short and long-term monitoring of the metabolic and endocrine profiles. 2020 Feb 28;67(2):211-218. doi: 10.1507

2. 学会発表

1. 横手幸太郎 (2019) (特別講演) 早老症から学ぶ糖尿病と動脈硬化。第 197 回練馬区医師会学術部消化器懇話会、4 月 10 日、東京。
2. 横手幸太郎 (2019) (特別講演) Novel approaches to overcome rare diseases: preadipocyte-based gene therapy and iPS cells from progeroid syndrome. 第 19 回遺伝子・デリバリーシンポジウム、5 月 8 日、けやき会館。
3. 横手幸太郎 (2019) (シンポジスト) 早老症候群に合併する代謝異常。第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム 17、5 月 25 日、仙台。
4. 横手幸太郎 (2019) (特別講演) 早老症から学ぶ生活習慣病の治療。千葉県内科医会学術講演会、10 月 17 日、旭。
5. 横手幸太郎 (2019) (特別講演) 早老症から学ぶ糖尿病: 研究と診断の進歩。第 39 回内分泌セミナー特別講演会、11 月 21 日、名古屋。
6. 横手幸太郎 (2020) (シンポジスト) 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。AMED“老化メカニズムの解明・制御プロジェクト”第 3 回リトリートプログラム、1 月 28 日、熊本。

7. 横手幸太郎 (2020) (ポスター発表) 早老症ウエルナー症候群の症例登録システムの構築・運営に基づくデータ集積とエビデンスの創生。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 2019 年度合同成果報告会 難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 疾患克服への挑戦 2019、2 月 7 日、東京。

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