

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

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 700～2000 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（トランジッション）の推進を行う。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）、Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（以下 HGPS と略）や Rothmund-Thomson 症候群（以下 RTS 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 歳半ばで死亡し、国内推定患者数は約 700～2,000 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診断基準改

訂と世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度、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。平成 29 年度には診療ガイドライン、重症度分類を改訂し、令和 2 年には診療ガイドラインを英文誌に公表した。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、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、令和元年 4 月指定難病

に指定された。RTS は特徴的な皮膚所見が乳児期から認められ骨格異常や癌腫を合併する。平成 30 年に施行した全国調査により 10 名の患者を同定し、診断基準を改定した。さらに早老症の実態を明らかにすべく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てきた。これらの研究を推進し、早老症の医療水準や患者 QOL 向上に貢献することを本研究の目的とする。

## 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。②RTS の全国疫学調査の結果をもとに診断基準を改定する。

## C. 研究結果

**WS 研究：**2012 年に発表した日本語版の診療ガイドラインに 1996 年から 2020 年までの臨床論文のシステマティックレビューや最新の治療経験を加えて、1. 脂質異常症、脂肪肝 2. サルコペニア 3. 糖尿病 4. 骨粗鬆症 5. 感染症 6. 皮膚潰瘍（皮膚科治療） 7. 下肢潰瘍（形成外科治療） 8. アキレス腱の石灰化の項目に関してより実臨床に即した診療ガイドライン（management guideline 2020）を作成し英文で発表した。この診療ガイドラインを用いることにより、日本国内のみならず世界中の WS の治療が標準化され、患者の生命予後や QOL 向上に寄与することを期待したい。さらに、「ウェルナー症候群ハンドブック～ウェルナー症候群の皆さんと家族、医療者のためのガイド～」を作成し、1. ウェルナー症候群とは、2. 生活で気をつけること、3. 糖尿病、4. 脂質異常症、5. 感染症、7. 目の病気、8. サルコペニアと骨粗しょう症、9. 足の潰瘍（治りにくいキズ）、10. 腫瘍の 10 項目に関して平易な言葉で解説した。（分担研究 葛谷、竹本、谷口（俊）、茂木、忍足、谷口（晃））。

**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 研究所が受託し保険外検査としての運用が始まった。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 法人である 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（プロジェリアハンドブック第2版）を作成し、PRF に提供しホームページに公開された。これまでの診療情報を統合し、広く日本社会に発信するため日本語のホームページを作成し令和3年1月に公開した。さらに GeneReviews 日本語版に疾患情報を日本語で公開した。（分担研究 井原、小崎、松尾）。

**その他の早老症：**全国の小児科専門医研修施設、日本皮膚科学会認定研修施設に一次調査を送付し、回答のあった確定例・疑い例8例を臨床的に RTS と考え二次調査を行った。記載のない1例除き、7例に多型皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状認めた。骨症状は3例で認めた。骨肉腫で2例が死亡していた。白内障は2例に認められた。発達遅滞は4例に認め比較的頻度が高かった。RECQL4 遺伝子は7例に検索されていたが、異常があったのは2例のみであった。重症度は、死亡から無症状まで幅広く分布していた。以上より、本邦における RTS の実態が明らかになった。RECQL4 遺伝子異常の存在しない症例も多く、新規病因遺伝子の探索並びに、診断基準の検討が必要であると考えられた。（分担研究 金子）。

#### D. 考察

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 WS、HGPS、RTS の症例集積を継続的に実施し、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、検証が行われた。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が継続進行中であり今後、長期的に臨床経過が詳細に観察され、現代の早老症患者の自然史が明らかになることが期待される。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してきた。

とくに HGPS、WS は患者・家族用の資材が作成され、患者の日常生活における QOL 向上に貢献するものと思われる。今後も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. 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.
  4. 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.
  5. 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.
  6. 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.
  7. 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
  8. Kato H, Maezawa Y, Takayama N, Ouchi Y, Kaneko H, Kinoshita D, Takada-Watanabe A, Oshima M, Koshizaka M, Ogata H, Kubota Y, Mitsukawa N, Eto K, Iwama A, Yokote K. Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome. *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb 24;13(4):4946-4961. doi:

- 10.18632/aging.202696.
9. Ishikawa T, Takemoto M, Akimoto Y, Takada-Watanabe A, Yan K, Sakamoto K, Maezawa Y, Suguro M, He L, Tryggvason K, Betsholtz C, Yokote K. A novel podocyte protein, R3h domain containing-like, inhibits TGF- $\beta$ -induced p38 MAPK and regulates the structure of podocytes and glomerular basement membrane. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Feb 23. doi: 10.1007/s00109-021-02050-w.
  10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989. doi:10.1056/NEJMoa2032183.
  11. Koshizaka M, Maezawa Y, Maeda Y, Shoji M, Kato H, Kaneko H, Ishikawa T, Kinoshita D, Kobayashi K, Kawashima J, Sekiguchi A, Motegi SI, Nakagami H, Yamada Y, Tsukamoto S, Taniguchi A, Sugimoto K, Shoda Y, Hashimoto K, Yoshimura T, Suzuki D, Kuzuya M, Takemoto M, Yokote K. Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan. *Aging (Albany NY)*. 2020 Dec 29;12(24):24940-24956. doi: 10.18632/aging.202441.
  12. Taniguchi A, Tanaka Y, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Mori S, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020 8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):163-165. doi: 10.1111/ggi.14084.
  13. Tsukamoto K, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):133-138. doi: 10.1111/ggi.14095.
  14. Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):153-159. doi: 10.1111/ggi.14096.
  15. Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Mori S, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):142-145. doi:10.1111/ggi.14083.
  16. Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M,

- Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):139-141. doi:10.1111/ggi.14076.
17. Mori S, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 4. Osteoporosis associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):146-149. doi: 10.1111/ggi.14078.
18. Motegi SI, Takemoto M, Taniguchi T, Kubota Y, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: Dermatological treatment. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):160-162. doi: 10.1111/ggi.14077.
19. Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 5. Infection associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):150-152. doi:10.1111/ggi.14073.
20. Takemoto M, Yokote K. Preface to Management guideline for Werner syndrome 2020. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):131-132. doi: 10.1111/ggi.14074.
21. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Takahashi S, Sakamoto K, Yokoh H, Baba Y, Ide S, Ide K, Ishikawa T, Onishi S, Kobayashi K, Takemoto M, Horikoshi T, Shimofusa R, Maezawa Y, Yokote K. Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study. *Diabetes Ther.* 2021 Jan;12(1):183-196. doi:10.1007/s13300-020-00949-0.
22. Yamashita S, Masuda D, Akishita M, Arai H, Asada Y, Dobashi K, Egashira K, Harada-Shiba M, Hirata K, Ishibashi S, Kajinami K, Kinoshita M, Kozaki K, Kuzuya M, Ogura M, Okamura T, Sato K, Shimano H, Tsukamoto K, Yokode M, Yokote K, Yoshida M. Guidelines on the Clinical Evaluation of Medicinal Products for Treatment of Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2020 Nov 1;27(11):1246-1254. doi: 10.5551/jat.CR004.
23. Yamamoto R, Akasaki K, Horita M, Yonezawa M, Asakura H, Kanamori T, Maezawa Y, Koshizaka M, Yokote K, Kurita S. Evaluation of glucose tolerance and effect of dietary management on increased visceral fat in a patient with Werner syndrome. *Endocr J.* 2020 Dec 28;67(12):1239-1246. doi:10.1507/endocrj.EJ20-0304.
24. Minamizuka T, Kobayashi J, Tada H, Miyashita K, Koshizaka M, Maezawa Y, Ono H, Yokote K. Detailed analysis of lipolytic enzymes in a Japanese woman of familial lipoprotein lipase deficiency -

Effects of pemafibrate treatment. Clin Chim Acta. 2020 Nov;510:216-219. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.031.

25. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Maezawa Y, Sakamoto K, Uchida D, Nakamura S, Yamaga M, Yokoh H, Kobayashi A, Onishi S, Kobayashi K, Ogino J, Hashimoto N, Tokuyama H, Shimada F, Ohara E, Ishikawa T, Shoji M, Ide S, Ide K, Baba Y, Hattori A, Kitamoto T, Horikoshi T, Shimofusa R, Takahashi S, Nagashima K, Sato Y, Takemoto M, Newby LK, Yokote K: PRIME-V study group. Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME-V study). J Diabetes Investig. 2021 Feb;12(2):200-206. doi: 10.1111/jdi.13340.
26. Ishibashi R, Takatsuna Y, Koshizaka M, Tatsumi T, Takahashi S, Nagashima K, Asaumi N, Arai M, Shimada F, Tachibana K, Watanabe Y, Ishikawa K, Hoshino A, Yamamoto K, Kubota-Taniai M, Mayama T, Yamamoto S, Yokote K. Safety and Efficacy of Ranibizumab and Luseogliflozin Combination Therapy in Patients with Diabetic Macular Edema: Protocol for a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. Diabetes Ther. 2020 Aug;11(8):1891-1905. doi: 10.1007/s13300-020-00854-6.
27. Yokote K, Niwa K, Hakoda T, Oh F, Kajimoto Y, Fukui T, Kim H, Noda Y,

Lundström T, Yajima T. Short-Term Efficacy (at 12 Weeks) and Long-Term Safety (up to 52 Weeks) of Omega-3 Free Fatty Acids (AZD0585) for the Treatment of Japanese Patients With Dyslipidemia - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study. Circ J. 2020 May 25;84(6):994-1003. doi:10.1253/circj.CJ-19-0358.

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

なし