

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ウェルナー症候群：

診療の質および患者 QOL を向上する全国研究

研究分担者

竹本 稔 国際医療福祉大学医学部 糖尿病・代謝・内分泌内科 主任教授

葛谷雅文 名古屋大学・未来社会創造機構・教授

中神啓徳 大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授

窪田吉孝 国立大学法人千葉大学・大学院医学研究院・准教授

茂木精一郎 群馬大学・大学院医学系研究科・教授

谷口俊文 国立大学法人千葉大学・医学部附属病院・講師

谷口 晃 奈良県立医科大学・医学部・准教授

忍足俊幸 国立大学法人千葉大学・大学院医学研究院・特任教授

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）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。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も連携してきた。さらに診療ガイドラインの改定を行い、日本語版と英語版を作成し、英語版に関しては英文雑誌に掲載した。加えて、患者用リーフレットを作成した。本研究では、これら一連の研究を広く周知する目的で、学会におけるシンポジウムの企画・発表、研究成果の学会誌への掲載、そして我が国を代表する内科学の教科書に記載しウェルナー症候群の普及・啓蒙活動を行った。

A. 研究目的

早老症あるいは早期老化症候群（progeroid syndrome、premature aging syndromes）では暦年齢に比較して加齢現象が促進して観察される。特定の早老徴候が特定の臓器に誇張された形で観察されることより、部分的早老症候群（segmental progeroid syndrome）とも呼ばれる。代表的な疾患としてウェルナー症候群（以下 WS と略）や Hutchinson-Gilford 症候群が挙げられる。それぞれ原因遺伝子は同定されているが、早老機序は必ずしも明らかではなく、根本的な治療法開発

には至っていない。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 700～2,000 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。

本研究の目的はこれまでの研究をさらに発展させ WS の診療の質および患者 QOL 向上に貢献することである。

B. 研究方法

1. これまでの早老症に関する臨床的進歩、研究の普及・啓発活動

（倫理面への配慮）

本研究では個人情報を収集するため、個人情報保護法、文部科学省・厚生労働省・経済産業省：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、文部科学省・厚生労働省：疫学研究に関する倫理指針、厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針、経済産業省：情報システムの信頼性向上に関するガイドライン、民間部門における電子計算機処理に係る個人情報の保護に関するガイドラインなどを順守して研究計画の立案・遂行を行う。調査・研究の実施に際しては、各施設の倫理委員会に諮り、許可を申請する。患者の血液検体解析においては、事前に文書で本人に説明と同意を得ることとし、不参加の場合でも何らの不便・不都合とならないことを伝える。解析にあたっては患者のプライバシーに配慮し、臨床経過が個人と結びつかないようデータを管理した。

C. 研究結果

これまでの早老症に関する臨床的進歩、研究の普及・啓発活動をすべく以下のことを行った。

第 32 回日本老年学会総会・第 63 回日本老年医学学術集会のシンポジウム 1「早老症診療ならびに研究の進歩」（令和 3 年 6 月 11 日）において、1. 早老症の診療と研究の進歩：オーバービュー（横手幸太郎）、2. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients（大島 淳子）、3. ウェルナー症候群の診療ガイドライン 2020（竹本 稔）、4. 早老症ウェルナー症候群に関する臨床研究の歩み、そして希望 — ウェルナー症候群レジストリーから EMPOWER 試験まで —（越坂 理也）、コケイン症候群：診療ガイドライン策定と最近の話題（森脇 真一）、6. 小児期に発症

する RecQ ヘリカーゼ異常症（ブルーム症候群、ロスマンド・トムソン症候群）の本邦における実態調査（金子 英雄）、7. 超稀少遺伝性早老症 Hutchinsonson-Gilford 症候群：最新の知見（井原 健二）とそれぞれの早老症に関わる最新の知見に関して発表した。

また日本老年医学会雑誌（vol 58, (3) 2021 年 7 月）の「特集」早老症研究の最前線において、早老症：ヒト老化促進モデルとしての意義をもつ稀少難病（横手 幸太郎）、1. ウェルナー症候群の臨床（竹本 稔）、2. ウェルナー症候群の基礎研究（前澤 善朗）、3. ハッチンソン・ギルフォード早老症候群（井原 健二）、4. ロスマンド・トムソン症候群（金子 英雄）にて広く早老症に関して周知した。

さらに、ウェルナー症候群の改定した診断基準とハッチンソン・ギルフォード早老症候群の診断基準を我が国の代表的な内科学の教科書である朝倉書店 内科学 第 12 版に掲載した。また、Journal of atherosclerosis and thrombosis 誌に “Atherosclerosis and cardiovascular diseases in Progeroid syndrome”（加藤尚也、前澤善朗）として、ウェルナー症候群とハッチンソン・ギルフォード症候群における動脈硬化とその特徴、分子機序についての総説を発表した。さらに、新しく出版された老化の教科書「生物の寿命延長」（エヌ・ティー・エス出版）にウェルナー症候群の臨床像と分子機構について掲載した（前澤善朗、加藤尚也、越坂理也、横手幸太郎）。また英語の包括的な老化学の教科書である、Aging Mechanisms II: Longevity, Metabolism, and Brain Aging（edited by Nozomu Mori, Springer 2021）にもウェルナー症候群の臨床像と分子機構について掲載発表し、広く疾患の周知と早期発見への啓蒙活動としている。

加えて、今までに蓄積した 3 年間のレジストリデータの横断的、縦断的解析を行った。現在、41 名の WS 患者が登録されている。WS の主要徴候は 9 割以上、下肢潰瘍を 7 割の症例に認めた。糖尿病、脂質異常症は 7 割、高血圧症は 4 割に認めた。悪性腫瘍の平均発症年齢は 50.7 歳であり、30 代から発症し、3 年間の調査期間中に約 25% の症例にみられた。上皮性と非上

皮性腫瘍の割合は 1:1 であった。腎機能については、Cre を用いた eGFR は Cystatin C による eGFR と比較して 25 mL/min/1.73m² 程度高値となっており、WS 患者においては eGFR_{cys} と eGFR_{cre} に乖離を認め eGFR_{cys} による評価の有用性が示唆された。縦断的解析による初年時と 3 年後の eGFR の解析では、健常人の加齢に伴う平均的な腎機能低下速度と比較して急速な低下が見られた。また 3 年間の死亡は 7 例で、平均死亡年齢は 56.7 歳、うち 6 例は悪性腫瘍が死因であった。

また、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））との連携研究において 1) WS 患者脂肪組織由来間葉系幹細胞は早期老化と老化関連分泌現象（senescence associated secretary phenotype）による炎症所見を示し、脂肪分化能が減少すること、2) WS 患者由来皮膚線維芽細胞は早期老化所見を示し、この背景として小胞体ストレスの亢進が関与すること、3) WS 患者 iPS 細胞由来間葉系幹細胞は、創傷治癒能が野生型よりも劣っており、VEGF シグナルの変化がこれに関与していること、を第 25 回アディポサイエンスシンポジウムならびに第 63 回日本老年医学会で発表した。加えて、4) ウェルナー症候群の線維芽細胞は体幹と末梢で表現系が異なり、末梢では脂肪分化が減弱し骨化しやすいこと、5) ウェルナー症候群 iPS 細胞の、クリスパーを用いた遺伝子修復株、7) WS 患者の皮下組織石灰化はリンパ管の老化と関連すること、8) ウェルナー症候群の MDS/AML は TP53 変異と関連することを報告した。

D. 考察

2009 年 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患研究事業では、我が国における WS の現状を調査すべく、2009 年年 9 月には一次アンケート調査を、2009 年 10 月には一次アンケートで明らかとなった症例対する二次アンケート調査を行った。そしてこれらの調査で明らかとなった臨床的特徴もとにして、診断基準の改訂が行われた。2012 年 2 月 19 日には東京国際フォーラ

ムにて「遺伝性早老症ウェルナー症候群のこれまでの研究の歩みとこらからの展望」とのタイトルで研究報告会が行われたが、この会では患者・家族の会も同時に行われ、その当時の最新の研究成果を研究者のみならず患者・家族会でも共有した。この年には我が国におけるウェルナー症候群の臨床経験をもとにして世界で初めて「ウェルナー症候群の診療ガイドライン 2012 年版」が発表された。2015 年には WS の重症度分類を作成し発表した。そして、2015 年 7 月 1 日、WS は指定難病に選定された。

その後、2016 年には 2 回目の全国調査が施行され、2020 年にはレジストリー研究の一部が報告されている。また大阪大学の中神らは創修復作用と抗菌活性の両方の特性をもつ SR-0379 液を難治性潰瘍に対する外用薬として開発し、この薬剤の効果が WS においても検証された。その結果、SR-0379 はプラセボに対して有意に潰瘍サイズを縮小（22.9% vs. 0.1%）させたことが報告されている。今後のウェルナー症候群の難治性潰瘍治療に貢献することを期待したい。また最近の WS の臨床的特徴を検討すべく、2009 年の全国 2 次調査の結果と、2020 年のレジストリー研究の結果が比較検討された。その結果、難治性皮膚科潰瘍、狭心症、心筋梗塞、悪性腫瘍の併存率が減少していることが報告されている。狭心症、心筋梗塞に関しては診断を受けた症例の脂質、血圧、血糖管理の成果が奏功している可能性がある。内服薬の比較でもスタチンは両年ともに 65%以上に、ARB は 42.1%、35.3%処方されていた。血糖降下薬に関しては両年で使用トレンドが異なってきているが、SGLT2 阻害剤、GLP-1 受容体作動薬といった一般の糖尿病患者において心血管イベント抑制作用が報告されている薬剤も登場してきており、WS における適応やその効果に関して今後の解析が必要と思われる。下肢潰瘍や悪性腫瘍の併存率が近年減少している理由は不明であるも、今後も注意深い経過観察が必要と思われる。さらに今回作成された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。WS 患者向けのリーフレットも作成した。今回、学会、学会誌を通じて WS の普及・啓発活動を行ったが、今後も

継続して周知してゆく予定である。

E. 結論

一般的に老化を進行させる要因として遺伝因子と環境因子が挙げられるが、WS においては遺伝要因がその早老機序に関与することは疑いの余地はない。一方、WS 患者の平均寿命は以前の報告に比し延長しており、WS をより早期に診断し、より早期から合併する代謝性疾患や下肢潰瘍の管理を行うことは寿命延長や QOL の向上の観点から意義は大きい。WS は日本に多いとはいえ、推定 2000 症例であり、希少疾患である。教科書的に、アメリカでは 8000 種類の希少疾患に 300 万人罹患しており、適切な診断までに平均で 7.6 年かかり、多くの不必要な検査がなされること、診断までに 8 人の医師（4 人の家庭医と 4 人の専門医）を受診し 2~3 の異なった診断をされると記載がある。WS の発症年齢が 26.1 ± 9.5 年であるのに対し、診断年齢は 42.5 ± 8.6 年と報告されており、適切な診断まで実に 16 年の歳月を要している。このギャップを埋めることは喫緊の課題といえよう。また本研究班ではウェルナー症候群に限らず、Hutchinson-Gilford 症候群や Rothmund-Thomson 症候群の臨床研究が行われている。2018 年 2 月 16 日~18 日には、千葉県のかずさアカデミアパークにて「国際シンポジウム・早老症と関連疾患 2018」が開催され多くの臨床医、研究者による意見交換が行われた。このような活動を通じて早老症全体の ADL、QOL の向上や予後が改善することを今後も期待したい。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato H, Maezawa Y. Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases in Progeroid Syndromes. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Sep 11.
2. Kato H, Maezawa Y, Ouchi Y, ... Yokote K. Generation of disease-specific and CRISPR/Cas9-mediated gene-corrected iPS cells from a

patient with adult progeria Werner syndrome. *Stem Cell Res.* 2021 May;53:102360.

3. Kato H, Maezawa Y, Nishijima D, Koshizaka M, Takemoto M, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Iwama A, Sanada M, Yokote K. A high prevalence of myeloid malignancies in progeria with Werner syndrome is associated with p53 insufficiency. *Exp Hematol.* 2022 Feb 28:S0301-472
4. Ogata H, Akita S, Ikehara S, Azuma K, Yamaguchi T, Maimaiti M, Maezawa Y, Kubota Y, Yokote K, Mitsukawa N, Ikehara Y. Calcification in Werner syndrome associated with lymphatic vessels aging. *Aging (Albany NY).* 2021 Dec 27;13(24):25717-25728. doi: 10.18632/aging.203789.
5. 横手幸太郎 早老症: ヒト老化促進モデルとしての意義をもつ希少難病 日本老年医学会雑誌 58(3), 395, 2021
6. 竹本稔 ウェルナー症候群の臨床 日本老年医学会雑誌 58(3), 396-401, 2021
7. 前澤善朗 ウェルナー症候群の基礎研究 日本老年医学会雑誌 58(3), 402-408, 2021

2. 学会発表

1. 早老症の診療と研究の進歩: オーバービュー, 横手幸太郎 (Web 学会シンポジスト), 第 63 回日本老年医学会学術集会, 2021. 6. 11,
2. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients, 大島 淳子, 第 63 回日本老年医学会学術集会, 2021. 6. 11,
3. ウェルナー症候群の診療ガイドライン 2020, 竹本稔, , 第 63 回日本老年医学会学術集会, 2021. 6. 11,
4. 早老症ウェルナー症候群に関する臨床研究の歩み、そして希望 —ウェルナー症候群レジストリーから EMPOWER 試験まで—, 越坂 理也, 第 63 回日本老年医学会学術集会, 2021. 6. 11,
5. 早老症ウェルナー症候群皮膚線維芽細胞は体幹と足部で異なる表現型を示す. 加藤 尚也, 前澤 善朗, 高山 直也, 大内 靖夫, 緒方 英之, 窪田 吉孝, 三川 信之, 江藤 浩之, 岩間 厚志, 横手 幸太郎. 第 63 回 日本老年医学会学術集会 2021 年 6 月

6. 早老症ウェルナー症候群 iPS 細胞由来間葉系幹細胞の創傷治癒における有用性. 船山真一郎, 加藤尚也, 前澤善朗, 高山直也, 大内靖夫, 岩間厚志, 江藤浩之, 横手幸太郎. 第 63 回 日本老年医学会学術集会 2021 年 6 月

7. メチオニン制限は早老症ウェルナー症候群線維芽細胞の老化と小胞体ストレスを抑制する. 金子ひより, 加藤尚也, 前澤善朗, 大内靖夫, 高山直也, 岩間厚志, 江藤浩之, 横手幸太郎. 第 63 回 日本老年医学会学術集会 2021 年 6 月

8. 早老症から考えるヒトの老化と動脈硬化, 横手幸太郎 (Web 特別講演), 第 4 回横浜西部 conference, 2021. 10. 5, 千葉 (横浜)

9. 肥満と加齢に立脚した糖尿病合併症の研究, 横手幸太郎 (Web 学会受賞講演), 第 36 回日本糖尿病合併症学会 Expert Investigator Award, 2021. 10. 8

10. Deciphering the pathogenesis of accelerated aging in Werner syndrome. Kato H. 7th Geriatric Innovation Forum 2022 年 1 月 22 日 National Center for Geriatrics and Gerontology, The Japan Geriatrics Society. WINC AICHI, Nagoya. Oral

11. Stem cell therapy for skin regeneration using mesenchymal stem cells derived from adult progeria Werner syndrome iPS cells. Funayama S. CiRA 2022 International Symposium 2022.2.16-17, Online, poster

12. Elucidation of the mechanism of accelerated aging in adipose tissue of progeria Werner syndrome, Sawada D, Kato H, Maezawa Y., Yokote K. The 25th Adiposcience Symposium, 2022.2.11, Osaka, poster

13. 前澤善朗 遺伝性早老症ウェルナー症候群と iPS 細胞 シンポジウム 3 疾患モデルとしての iPS 細胞の未来 第 63 回日本小児神経学会学術集会 5 月 27 日 (招待講演)

14. Yoshiro Maezawa “Diabetic Complications and Aging Related Genes” “Diabetes New Horizon for basic research on diabetic complications, 19th International symposium on atherosclerosis Kyoto, 10 月 25 日 (招待講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し