

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

早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する全国研究

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）、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。

本研究は①WS 診断・診療ガイドラインの普及啓蒙と改訂、②その他の早老症研究（WS 類似疾患）、③HGPS、RTS の診療ガイドライン作成、④早老症の早期診断の実現と小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築、⑤早老症レジストリを運用し、指定難病患者データベースの構築とそのフォローアップを行う。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」の予後と QOL 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。②WS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・成人を一体的に研究・診療できる体制を構築する。③早老症レジストリーを運用して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」厚労科研「指定難病の普及・啓発にむけた統合研究」を支援する。④ウェルナー症候群レジストリーを運用し、引き続き患者登録及びフォローアップを行う。⑤ウェルナー症候群に対するニコチンアミド リボシドの安全性・有効性を検証するための前向き、単施設試験（責任研究者 千葉大学 横手幸太郎）を支援する。⑥本研究班において策定した診断基準に基づき、ウェルナー症候群患者の遺伝子診断を支援する。また、遺伝子診断の保険適応申請

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関連学会において診療ガイドラインの承認を得る、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・成人を一体的に研究・診療できる体制を構築する。これらの達成を目指し、本年度は、米国食品医薬品局（FDA）において2020年11月に承認されたファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブの国内HGPS患者への使用を目指して米国の製薬会社と国内代理店との協議を始めた。また厚生労働省の未承認薬委員会への申請も同時に行った。

その他の早老症：①RTS の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。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：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）、5. 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、ロスムンド・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 Hutchinson-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（資料 1）。

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. ロスムンド・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（資料 2）。

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（資料 3）。

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（資料 4）。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）（資料 5）。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くこと、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（資料 6）、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（資料 7）、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（資料 8）。（分担研究 葛谷、竹本、谷口（俊）、茂木、忍足、谷口（晃））。

HGPS 研究：（1）ロナファルニブの国内承認に向けた協議

Zokinvy™（ロナファルニブ）の国内承認に向け、米国 Eiger BioPharmaceuticals 社と日本代理店契約を交わした会社（A 社）と本班が WEB 会議を行い、今後の方向性を協議した。

第 1 回：2021 年 9 月 28 日（火） 第 2 回：2022 年 2 月 1 日（火）の Web 会議で具体的な方向性を協議した（追加資料 1）。

（2）ロナファルニブの未承認薬使用申請
厚生労働省の未承認薬委員会に承認申請書を提出した。（分担研究 井原、小崎、松尾）。

その他の早老症：ロスムンド・トムソン症候群は、多形皮膚萎縮症、骨格の異常を特徴とする常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患である。我々は 2010 年と 2020 年にロスムンド・トムソン症候群の全国調査を行った。今回、10 年間隔で実施した全国調査の結果を比較した。2010 年の調査では 10 症例、2020 年には 8 症例の登録があった。皮膚所見はほとんどすべての症例に認められた。骨の所見はそれぞれ 4 名に認められた。2020 年には RECQL4 遺伝子異常が 2 症例に認められた。RECQL4 遺伝子の異常を有する症例は、多形皮膚萎縮症と骨所見を示し、ロスムンド・トムソン症候群の典型的な症状を有していた。臨床症状に加え RECQL4 の遺伝子解析を行うことはロスムンド・トムソン症候群の正確な診断に重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、今回、世界初の 3 年間の縦断研究の成果を取りまとめ今後論文化する予定である。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、前述の結果を得てこれらについても論文化を予定している。

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。

HGPS

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。ハッチンソン・ギルフォード症候群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。2020 年度は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た (令和 3 年 1 月に公開)。さらに GeneReviews 日本語版に疾患情報を公開した。これらにより本疾患の情報を日本人が日本語で容易にアクセス可能になり、医療現場、学校、行政機関など幅広い利用が期待できる状況が整備された。一方、現時点で国内では確立した治療法はなく、老化に伴う症状に対する対症療法のみである。近年 Gタンパク質のファルネシル転移酵素 (FT) 阻害剤による臨床治験が海外で進行し、2020 年 11 月ファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブは、米国食品医薬品局 (FDA) に医薬品として承認された。ハッチンソン・ギルフォード症候群という超希少疾患に対する新しい治療薬の国内の患者に対する使用には様々な障壁がある。米国の製薬会社と国内代理店と医療者を連携する取り組みが必要である。本班では厚生労働省の未承認薬委員会への申請を同時に進めた。今後 HGPS の診断法と治療法を整理し診療ガイドライン作成を進めていく予定である。

F. 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稀少難病 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erview, 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. 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

3. 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

4. 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

5. 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)

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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)

11. 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)

12. 早老症診療ならびに研究の進歩: ハッチンソン・ギルフォード症候群. 井原健二 (Web 開催), 第 63 回日本老年医学会学術集会, 2021.6.11,

13. 早い発育と早い老化: 小児科医からの視点. 井原健二 (Web 開催) 第 74 回九州小児科学会. 2021. 6. 14

14. 早老症診療ならびに研究の進歩 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 (Web 開催), 第 63 回日本老年医学会学術集会, 2021.6.11

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

