

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・教授（代表）
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
渡邊 一久 名古屋大学・医学部附属病院・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収集のため、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。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 65 回日本糖尿病学会年次学術集会（5 月 14 日、神戸）において、シンポジウム “New perspectives on research for aging and metabolism” にて “Progeroid syndrome and insulin resistance”（加藤尚也、横手幸太郎）と題して講演した。第 33 回日本老年学会総会・第 64 回日本老年医学学術集会では、シンポジウム『「第 2 期老年医学推進 5 か年計画に向けて(2)老年医学会 次世代による未来への挑戦 座長、横手幸太郎」にて、「老化」を治療する ~早老症研究から見た抗老化医療の今後

の展望~』（加藤尚也）、また、YI 受賞者講演 「早老症ウエルナー症候群におけるメタボロミクスを介した老化機序解明および老化バイオマーカーの開発。」

（加藤尚也）として講演を行った（6 月 3 日）。第 95 回日本生化学会 シンポジウム「ダウン症から学ぶ多面的な病態生化学（11 月 11 日）では「遺伝性早老症ウエルナー症候群に見る老化のメカニズム」（前澤善朗）として、脳心血管抗加齢研究会シンポジウム「老化と遺伝性疾患」我が国の早老症の現状—12 月 2 日「Werner 症候群 Update -遺伝性早老症にみる細胞老化と疾病-」（前澤善朗）として講演した。

さらに、適切な診療の向上のため、患者会と連携し web 患者会に複数回にわたって参加、（横手幸太郎、前澤善朗、越坂理也、加藤尚也）患者の要望や、生活の制限について意見を交換した。また、ウエルナー症候群ハンドブックの英文化と、ウエルナー症候群ホームページの英文化を行った。加えて、ウエルナー症候群の診療経験のある医療機関より承諾を得て当該機関のリスト化を行い、患者の医療機関選定の際に役立てるべく、ホームページへ掲載予定である。また、ウエルナー症候群患者における悪性腫瘍サーベイランスのストラテジ案を作成した。

加えて、本研究より派生した 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、さらに、この知見は抗老化薬としても知られる mTORC1 の阻害剤であるラパマイシンによって改善することを見出し、論文が Aging 誌にて revise 中である。また 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を見出し、論文投稿準備中である。3) WS 患者 iPS 細胞由来間葉系幹細胞は、VEGF シグナルに関連するスプライシングの変化をきたしていることを見出し、第 64 回日本老年医学会で発表した。加えて、4) ウエルナー

症候群の MDS/AML は TP53 変異と関連することを報告した。また、5) ウェルナー症候群患者の寿命は 1991 年には 41 歳であったが、2016 年には 59 歳まで延伸していることを報告した。また、根本治療として開発中の、エクソンスキッピング法を用いた WRN 遺伝子の発現回復治療の開発に進捗が見られた。

加えて、難治性疾患実用化研究事業として推進されている早老症レジストリ研究においても、51 名の症例が登録され、横断解析で 10 年ほど前の報告と比べ、心筋梗塞、脳梗塞といった動脈硬化性疾患の減少を認めた。一方、3 年間の縦断的分析で、平均糸球体濾過率が 74.8mL/min/1.73m² から 63.4mL/min/1.73m² と急速な低下を示し、腎障害の進展、悪性新生物が平均発症年齢 49.7 歳と早期から観察され、3 年間の調査期間中にも患者の約 30%で観察され、主要な死因になっているなどの新規知見を得ている。

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に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をもとにして、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たが、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。

また、今回の解析では、WS 患者において動脈硬化性疾患が大きく減少し、主要な死因が悪性腫瘍となった。中でも、上皮性癌よりも、非上皮性肉腫が死因となることが多く、主要サーベイランスの方法構築が必要である。また、腎機能低下は一般老化と比較して十倍急速であることも判明し、今まで注目されていなかった WS の腎機能低下に今後注目していく必要がある。このような知見の発信、並びに英語化されたパンフレットやホームページを介して、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。

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、今回明らかになった急速な腎機能低下と悪性腫瘍、特に間葉系腫瘍の高率な合併は今後の治療ストラテジーの改善のために重要な要素となると思われる。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, Koshizaka M, Kaneko H, Maezawa Y, Yokote K. Lifetime extension and the recent cause of death in Werner syndrome: a retrospective study from 2011 to 2020. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jun 13;17(1):226.
2. Kinoshita D, Kato H, Kaneko H, Ishikawa T, Teramoto N, Tsukagoshi A, Maeda Y, Minamizuka T, Hayashi A, Shoji M, Sawada D, Funayama S, Koshizaka M, Ogata H, Kubota Y, Mitsukawa N, Takemoto M, Yokote K, Maezawa Y. Case of

Werner syndrome with significant improvement of refractory skin ulcer despite fibroblast cellular senescence. *Case Reports Geriatr Gerontol Int.* 2023 Mar;23(3):239-241.

3. Nagai T, Yokouchi H, Miura G, Koshizaka M, Maezawa Y, Oshitari T, Yokote K, Baba T. Optical coherence tomography findings in three patients with Werner syndrome. *BMC Ophthalmol.* 2022 Nov 19;22(1):448.
4. Sugawara S, Okada R, Loo TM, Tanaka H, Miyata K, Chiba M, Kawasaki H, Katoh K, Kaji S, Maezawa Y, Yokote K, Nakayama M, Oshima M, Nagao K, Obuse C, Nagayama S, Takubo K, Nakanishi A, Kanemaki TM, Hara E, Takahashi A. RNaseH2A downregulation drives inflammatory gene expression via genomic DNA fragmentation in senescent and cancer cells. *Commun Biol.* 2022 Dec 28;5(1):1420.
5. Miller DE, Lee L, Galey M, Kandhaya-Pillai R, Tischkowitz M, Amalnath D, Vithlani A, Yokote K, Kato H, Maezawa Y, Takada-Watanabe A, Takemoto M, Martin GM, Eichler EE, Hisama FM, Oshima J. Targeted long-read sequencing identifies missing pathogenic variants in unsolved Werner syndrome cases. *J Med Genet.* 2022 May 9;59(11):1087-1094.

2. 学会発表

1. Progeroid syndrome and insulin resistance, 加藤尚也, 横手幸太郎, シンポジウム—New perspectives on research for aging and metabolism—, 第 65 回日本糖尿病学会学術集会, 2022.5.14,
2. ウェルナー症候群 41 例の 3 年間の経過報告, 前田祐香里, 越坂理也, 正司真弓, 前澤善朗, 横手幸太郎, 第 64 回日本老年医学会学術集会, 2022.6.3
3. 遺伝性早老症 Werner 症候群の脂肪組織における老化促進メカニズムの解明, 澤田大輔, 加藤尚也, 前澤善朗, 木下大輔, 船山真一郎, 金子ひ

より，南塚拓也，越坂理也，塩浜直，横手幸太郎，第 64 回日本老年医学会学術集会，2022.6.3

4. 「老化」を治療する ～早老症研究から見た抗老化医療の今後の展望～，加藤尚也，前澤善朗，横手幸太郎，第 64 回日本老年医学会学術集会，2022.6.3
5. 早老症ウエルナー症候群 iPS 細胞由来間葉系幹細胞の創傷治療における有用性，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 64 回日本老年医学会学術集会，2022.6.3
6. 小胞体ストレスが早老症ウエルナー症候群の老化促進に与える影響の解明，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 64 回日本老年医学会学術集会，2022.6.3
7. 早老症ウエルナー症候群におけるメタボロミクスを介した老化機序解明および老化バイオマーカーの開発，加藤尚也，第 64 回日本老年医学会学術集会，2022.6.3
8. 遺伝性早老症ウエルナー症候群に見る老化のメカニズム，前澤善朗，加藤尚也，横手幸太郎，シンポジウムーダウン症から学ぶ多面的な病態生化学ー，第 95 回日本生化学会，2022.11.11
9. Werner 症候群 Update ー遺伝性早老症にみる細胞老化と疾病，脳心血管抗加齢研究会シンポジウムー「老化と遺伝性疾患」我が国の早老症の現状ー，脳心血管抗加齢研究会第 19 回学術大会，2022.12. 2

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