

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。

**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。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 「早老症ウェ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 ウェ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、ウェルナー症候群ハンドブックの英文化と、ウェルナー症候群ホームページの英文化を行った。加えて、ウェ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、ウェ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ー案を作成した。

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。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  $74.8\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  から  $63.4\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  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。

**HGPS 研究** :HGPS患者を対象にFDAが承認した治療薬 Zokinvy™ (lonafarnib)の日本導入の可能性を探っている。我々は全国的な疫学調査と複数の会議を通じて、HGPSの現状と患者数を一次調査した。全国の医療機関へのアンケート調査の結果、現時点で約50症例のHGPS、HGPS疑い患者、それ以外のラミノパチー患者の診療経験が報告された。今後二次調査により全症例を重複なく把握するとともに詳細な臨床情報を収集する予定である。

**その他の早老症**：①ロスムンド・トムソン症候群診療ガイドラインの作成

本邦での全国調査とPubMedで得られた文献情報をもとにして、クリニカルクエスションを作成した。班会議での意見をもとに修正を加えた。修正したものをガイドライン案として日本小児遺伝学会に学会承認の申請をした。

②ロスムンド・トムソン症候群市民公開講座の開催：2022年11月25日（金）にZoomを用いたWeb形式で開催した。

## 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」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、論文をPublishした。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））の研究を支援しこれらについても、前述の結果を得てこれらについても論文を予定しており、一部はrevise中である。

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ニファルニブは、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, 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, シンポジウムーNew perspectives on research for aging and metabolismー, 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. 早老症ウェルナー症候群 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ェ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. 早老症ウェ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. 遺伝性早老症ウェ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
- ## 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