

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・主任教授

前澤 善朗 千葉大学大学院・医学研究院・講師

加藤 尚也 千葉大学医学部附属病院・助教

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・准教授

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 歳後半で死亡し、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、患者会との連携のもと、患者のニーズにあった啓発、情報提供の資材をさらに作成している。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・啓発活動を行っている。

（倫理面への配慮）

本研究では個人情報収集するため、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

Werner 症候群に関する臨床的進歩、研究の普及・啓発活動をすべく、2023 年度は以下のことを行った。

第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会(2023. 5 月鹿児島)において、シンポジウム “糖尿病大血管合併症の最前線” にて「糖尿病と心腎連関」、と題

して講演し、ウェルナー症候群における動脈硬化について啓発した。また、同学会の一般演題において「早老症 Werner 症候群の皮下脂肪における老化促進病態の解明」、「Werner 症候群レジストリーを用いた糖尿病の有無における背景因子の検討」と題して発表した。IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023(2023 年 6 月横浜)では” Pathogenesis of subcutaneous lipodystrophy in Werner syndrome” として一般演題を発表した。また、第 65 回日本老年医学会学術集会においては、3 題の一般演題にて、いずれもウェルナー症候群の基礎研究、臨床研究を発表した。

また、7 月 9 日内科学会地方会では、「希少難病を見過ごさないための診療アプローチ」（司会：越坂理也、ディスカッサー：谷口俊文）において、「遺伝的早老症ウェルナー症候群」（前澤善朗）、「早老症の見過ごされやすい症状」（窪田吉孝）として講演し、広く一般内科医を対象として啓発を行った。

また、本研究に派生して採択された SICORP 戦略的国際共同プログラム（SICORP）日・北欧共同研究「健康長寿の促進に向けた新規老化関連因子の探索と老化予測システムの開発」のミーティングの環境として 2023. 9 月にオスロで行われた Norway-UK joint meeting on ageing and dementia. 2023 において、横手、加藤がシンポジストとして招聘され、講演した。また、ポスター演題を 3 題発表した。

加えて、2024 年 5 月の日本小児科学会において、「遺伝性早老症と Down 症候群」のセッションが予定され、ウェルナー症候群、ハッチンソンギルフォード症候群、ロズムンドトムソン症候群について本研究班の班員から、前澤、井原、松尾、金子がそれぞれ発表し、早老症の移行期医療のための重要な啓発の機会となる。

さらに、適切な医療の向上のため患者会と連携し、web 患者会に複数回に渡って参加、（横手幸太郎、前澤善朗、越坂理也、加藤尚也）患者からの要望や疑問を拝聴し、意見交換した。

このような患者会との連携から、下記の情報提供や資料の作成、並びに研究を行なった。まず、レジ

ストリや全国調査に協力いただいた施設と連携し、「ウェルナー症候群の診療経験のある医療機関」として、承諾を得てリスト化を行い、患者の医療機関選定の際に役立てるべくホームページに掲載した。また、患者会より要望のあった悪性腫瘍サーベイランス指針について論文化し、Geriatrics and Gerontology International (GGI) 誌に投稿中である。さらにウェルナー症候群患者は、発症から診断まで 16 年の時間差があることが、レジストリ研究から判明している。ウェルナー症候群は両側白内障を初期症状とすることが多いため、早期診断のための眼科医に対する普及啓発文書「ウェルナー症候群全国疫学調査事務局からのお知らせ～こんな患者さんいませんか～」を日本眼科学会雑誌に掲載した。また、若年のウェルナー症候群疑い症例における遺伝子診断の適応についても提言をまとめ、HP での公表と論文化を予定している。加えて、ウェルナー症候群患者の症候は、女性において男性よりも全ての症候が揃うのが遅いことがわかり、” Sex differences in symptom presentation and their impact on diagnostic accuracy in Werner syndrome” として、GGI に論文掲載された。

加えて、本研究より派生して採択された、下記のプログラムについても進捗が見られている。前述の SICORP 戦略的国際共同プログラムでは、ウェルナー症候群患者を対象に、老化を反映する代謝産物の同定と、老化予測システムのモデル化を行った。また、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（研究開発代表者横手幸太郎）と連携し、根本治療として、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昨年度に引き続き取り組んでいる。また、ウェルナー症候群の病態解明基礎研究にも取り組み、その脂肪組織の慢性炎症について、Senescence-associated inflammation and inhibition of adipogenesis in subcutaneous fat in Werner syndrome として Aging 誌に発表した。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 54 名の症

例が登録されている。横断解析動脈硬化性疾患の減少、腎機能の低下、悪性新生物の早期発症といった知見を得て Renal dysfunction, malignant neoplasms, atherosclerotic cardiovascular diseases, and sarcopenia as key outcomes observed in a three-year follow-up study using the Werner Syndrome Registry として Aging 誌に発表した。また、潰瘍を有する患者と有さない患者の比較を行い、ピオグリタゾンの使用が潰瘍の軽減に有用である可能性などの新規知見を得ている。

また、Werner 症候群レジストリおよび科学研究費補助金挑戦的研究・萌芽（日本学術振興会）の「老化モデル疾患を対象とした NAD 前駆体による革新的治療および老化抑制機序の検討」と連携し、臨床試験を通じた新たな治療法の開発のため、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 Prospective, single-center, cross-over trial to verify safety and effectiveness of nicotinamide riboside for patients with Werner syndrome (EMPOWER 試験) を支援している。

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に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ってきており、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。興味深いことに、近年のレジストリー解析において、ピオグリタゾン内服中の患者は潰瘍が少ないことがわかり、今後治療薬選択において考慮すべき要素となる可能性がある。

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。

さらに、今回は診療経験のある医療機関の HP への掲載、悪性腫瘍サーベイランス指針の提唱、眼科学会への啓発、そして若年者 WS に対する遺伝子診断の指針案の策定を行っており、それぞれ患者側、医療者側に役立つ指針となると考える。

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。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、このために今回の眼科学会への啓発と、若年者に対する遺伝子診断の指針は、重要な指針となると思われる。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. Maeda Y, Koshizaka M, Shoji M, Kaneko H, Kato H, Maezawa Y, Kawashima J, Yoshinaga K, Ishikawa M, Sekiguchi A, Motegi S, Nakagami H, Yamada Y, Tsukamoto S, Taniguchi A, Sugimoto K, Takami Y, Shoda Y, Hashimoto K, Yoshimura T, Kogure A, Suzuki D, Okubo N, Yoshida T, Watanabe K, Kuzuya M, Takemoto M, Oshima J, Yokote K. Renal dysfunction, malignant neoplasms, atherosclerotic cardiovascular diseases, and sarcopenia as key outcomes observed in a three-year follow-up study using the Werner Syndrome Registry. *Aging (Albany NY)*. 2023. 1;15(9):3273-3294.
2. Sawada D, Kato H, Kaneko H, Kinoshita D, Funayama S, Minamizuka T, Takasaki A, Igarashi K, Koshizaka M, Takada-Watanabe A, Nakamura R, Aono K, Yamaguchi A, Teramoto N, Maeda Y, Ohno T, Hayashi A, Ide K, Ide S, Shoji M, Kitamoto T, Endo Y, Ogata H, Kubota Y, Mitsukawa N, Iwama A, Ouchi Y, Takayama N, Eto K, Fujii K, Takatani T, Shiohama T, Hamada H, Maezawa Y, Yokote K. Senescence-associated inflammation and inhibition of adipogenesis in subcutaneous fat in Werner syndrome. *Aging (Albany NY)*. 2023. 15(19):9948-9964.
3. Kaneko H, Maezawa Y, Tsukagoshi-Yamaguchi A, Koshizaka M,

Takada-Watanabe A, Nakamura R, Funayama S, Aono K, Teramoto N, Sawada D, Maeda Y, Minamizuka T, Hayashi A, Ide K, Ide S, Shoji M, Kitamoto T, Takemoto M, Kato H, Yokote K. Sex differences in symptom presentation and their impact on diagnostic accuracy in Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int*. 2024 Jan;24(1):161-167.

2. 学会発表

1. 青野和人、越坂理也、金子ひより、前田祐香里、加藤尚也、正司真弓、前澤善朗、横手幸太郎 Werner 症候群レジストリを用いた糖尿病の有無における背景因子の検討. 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2023.5.13
2. Hiyori Kaneko, Hisaya Kato, Yoshiro Maezawa, Yasuo Ouchi, Naoya Takayama, Atsushi Iwama, Koji Eto, Koutaro Yokote. Role of endoplasmic reticulum stress on accelerated aging in the progeroid Werner syndrome. (ポスター) IAGG 2023.6.14
3. 澤田大輔、加藤尚也、金子ひより、木下大輔、船山真一郎、青野和人、南塚拓也、越坂理也、前澤善朗、横手幸太郎 遺伝性早老症 Werner 症候群の皮下脂肪萎縮の病態解明. 第 65 回日本老年医学会学術集会, 2023.6.16
4. 青野和人、越坂理也、金子ひより、前田祐香里、加藤尚也、正司真弓、前澤善朗、横手幸太郎 早老症 Werner 症候群レジストリを用いた糖尿病の有無における背景因子の検討. 第 65 回日本老年医学会学術集会, 2023.6.16
5. 金子ひより、前澤善朗、塚越彩乃、青野和人、船山真一郎、澤田大輔、加藤尚也、越坂理也、横手幸太郎 ウェルナー症候群の症状呈示における性差と診断精度への影響. 第 65 回日本老年医学会学術集会, 2023.6.16
6. Hisaya Kato. Recent Advances in Werner Syndrome Research. (オーラル) The NYO3 5th NO-Age/AD meeting and the 1st

Norway-UK joint meeting on ageing and dementia. 2023.9.18-19

7. Shinichiro Funayama, Hisaya Kato, Hiyori Kaneko, Yasuo Ouchi, Naoya Takayama, Atsushi Iwama, Koji Eto, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote. Aberrant splicing in mesenchymal stem cells derived from the progeroid Werner syndrome iPS cells results in impaired wound healing ability via increased expression of soluble FLT1. (ポスター) The NYO3 5th NO-Age/AD meeting and the 1st Norway-UK joint meeting on ageing and dementia. 2023.9.18-19, オスロ
8. Kazuto Aono, Hisaya Kato, Masaya Koshizaka, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote. Patients with Werner syndrome on pioglitazone have less frequent skin ulcers. (ポスター) The NYO3 5th NO-Age/AD meeting and the 1st Norway-UK joint meeting on ageing and dementia. 2023.9.18-19, オスロ
9. Daisuke Sawada, Yoshiro Maezawa, Hisaya Kato, Hiyori Kaneko, Daisuke Kinoshita, Shinichiro Funayama, Takuya Minamizuka, Kazuto Aono, Masaya Koshizaka, Kotaro Yokote. Pathogenesis of subcutaneous lipodystrophy in Werner Syndrome. (ポスター) The NYO3 5th NO-Age/AD meeting and the 1st Norway-UK joint meeting on ageing and dementia. 2023.9.18-19, オスロ
10. Hiyori Kaneko, Hisaya Kato, Yoshiro Maezawa, Yasuo Ouchi, Naoya Takayama, Atsushi Iwama, Koji Eto, Koutaro Yokote. Role of endoplasmic reticulum stress on accelerated aging in the progeroid Werner syndrome. (ポスター) The NYO3 5th NO-Age/AD meeting and the 1st Norway-UK joint meeting on ageing and dementia. 2023.9.18-19, オスロ

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