

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発と改訂、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発普及する。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：

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、「希少難病を見逃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）、「早老症の見逃されやすい症状」（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」のミーティングの一環として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、ロズモ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。また、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發文書「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。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」と連携し、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。

HGPS 研究：

ファルネシル化酵素阻害剤Zokinvy™ (lonafarnib: ロナファルニブ) の国内承認に向けて、国内代理店を通してPMDA及び厚生労働省へ各種申請を進めた結果、令和5年度末に承認された。さらに令和6年度の春には、保険診療としての治療開始が可能となった。また、国内承認後に速やかにロナファルニブを全国の患者に届けるため、新たに全国調査を行い、最新の日本人患者の疫学情報と臨床的特徴を明らかにした。以上の結果から、遺伝性早老症HGPSに対する治療薬ロナファルニブの厚労省承認を受け国内での治療が可能となり、さらにHGPSおよびZMPSTE24遺伝子異常症の患者の把握により速やかな治療開始に貢献した。

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潜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い本邦での特徴を報告した。本邦での患者数は2010年10症例、2020年8症例であった。ロスムンド・トムソン症候群は極めて稀な疾患であるためロスムンド・トムソン症候群の早期診断・早期治療介入を可能とするには、診療ガイドラインの策定が必要である。そこで、我々は全国調査によ

る本邦の特徴を参考にした上でロスムンド・トムソン症候群の診療ガイドラインを作成した。作成した診療ガイドラインは日本小児遺伝学会の学会承認を得ることができた。さらに、医療関係者以外にロスムンド・トムソン症候群の理解を深めてもらうために、市民公開講座を開催し、患者会創設に繋げた。また、患者会と協力し疾患のリーフレットを作成した。これらの研究活動により、ロスムンド・トムソン症候群の認知度が高まり、適確な診断がなされ、多職種による定期的なフォローが早期から行われることにより患者のQOLの向上、生命予後の改善が期待される。

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、検証を行い、さらにこれらを基盤として、より詳細な病態解明研究を行っている。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、WSレジストリとして2本目の論文を出版した。今後、長期的に臨床経過が詳細に観察され、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）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）、SICORP戦略的国際共同プログラム（SICORP）日・北欧共同研究、など、多くの研究を支援し、2023年度で4本の英語論文出版を得ている。

本研究においては患者の声に耳を傾けることを重視し、WS患者会との連携から、患者向けパンフレットの作成や、悪性腫瘍スクリーニング指針の策定などを行いまた、patient public involvement (PPI)のプログラムであるRUDY JAPNとの連携へと新たな展開を試みている。HGPS, RTSにおいてもこれまでも患者向けハンドブックの日本語訳の作成や、患者会の組織など、患者ニーズに耳を傾けながら、研究を発展させてきた。このような活動から得られた診療

の指針は、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。

HGPSは初の治療薬であるロナファルニブに期待が集まっている。2024年5月に国内承認され、今回の全国調査の結果が、適応症例に新薬が届くために重要な情報となった。また、国内においてもHGPSの患者さんが正しくピックアップされ、ロナファルニブの恩恵を受けることが期待される。また、新規にZMPSTE24遺伝子異常症がHGPSの診断基準に改定追加されることから、このような患者についても把握が行われた意義は大きいと思われる。

また、RTSについても市民公開講座、患者会創設、リーフレットの作成など、幅広く活動している。作成したRTSガイドラインは日本小児遺伝学会の学会承認を得ており、普及啓発活動を展開している。患者との対話を重視し連携しつつ、診断基準の改定まで到達しており、本疾患は希少で臨床像の把握も困難であることから、このような活動と資料は本邦におけるRTS患者のために、またRTSに取り組む臨床医にとっても重要な貴重な情報源となっていると思われる。

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と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaneko H, Kawase C, Seki J, Ikawa Y, Yachie A, Funato M. Intellectual disability and abnormal cortical neuron phenotypes in patients with Bloom syndrome. *J Hum Genet.* 2023 May;68(5):321-327
2. 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.
3. 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.

4. 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. 前澤善朗「“糖尿病大血管合併症の最前線”にて「糖尿病と心腎連関」シンポジウム。第66回日本糖尿病学会年次学術集会 2023.5月鹿児島
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 井原健二：遺伝性早老症の最新の知見. 第143回 日本小児科学会山口地方会. 2023.12.15

4. ハッチンソン・ギルフォード症候群 :
GeneReviews 日本語版
<http://grj.umin.jp/grj/hgps.htm>

5. ロズムンド・トムソン症候群
https://www.m.chiba-u.jp/dept/clin-cellbiol/files/6715/9763/8690/rothmund_thomson.pdf

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

3. ホームページ等

1. ウェルナー症候群日本語HP
<https://www.m.chiba-u.jp/dept/clin-cellbiol/werner/>

2. ウェルナー症候群英語HP
<https://www.m.chiba-u.jp/dept/clin-cellbiol/werner/wernersyndrome/>

3. ハッチンソン・ギルフォード症候群：日本語ホームページ
<http://square.umin.ac.jp/hgps/>