

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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：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。

診療の向上のため、患者会と日常的に連携しweb 患者会継続的に参加、（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ている。患者より疾患啓発やサポート事項について色々なご意見があり、患者用パンフレット（ウェルナー症候群ハンドブック）の英文化、ウェルナー症候群ホームページの英文化、各医療施設より承諾を得てウェルナー症候群の診療経験のある医療機関のリスト化とホームページへの掲載を行った。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指針を作成、論文化し、**Geriatrics and Gerontology International(GGI)**誌に投稿中である。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。さらに**WS**の初発症状は両側白内障であることが多く早期発見の鍵となることから、**WS**の普及啓發文書「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、本研究班において行った全国調査や遺伝子診断時の研究並びに連携しているAMED難治性疾患実用化研究事業「早老症ウェルナー症候群レジストリに基づく長期経年データ蓄積によるエビデンスの創生および診療への発展」においても、進展が見られた。まず、WSの予後調査を行い、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が判明し、Orphanet J Rare Dis誌に論文掲載された。また、個別化医療へ向けて、ウェルナー症候群患者で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、GGIに論文掲載された。また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、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腎障害の進展が急速であること、悪性新生物が早期から観察され、特に間葉系肉腫が主要な死因になっているといった新規知見を得て、Aging誌に報告した。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、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炎症所見を呈し、脂肪分化能が低下すること、2) 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こと、3) 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、4) 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、5) ウェルナー症候群のMDS/AMLはTP53変

異と関連することをそれぞれ論文報告した。

また、WS患者由来皮膚線維芽細胞は早期老化所見を示し、小胞体ストレスの亢進が関与すること、WS患者iPS細胞由来間葉系幹細胞は、創傷治癒能が低く、スプライシングの変化がこれに関与していること、をそれぞれ学会報告している。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も進捗が見られている。

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（EMPOWER）を支援している。

これらの成果をもとに主な機会として、令和3年6月第32回日本老年学会総会・第63回日本老年医学学会シンポジウムにおいて「早老症診療ならびに研究の進歩」、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」、2023年内科学会地方会では、教育講演「希少難病を見逃さないための診療アプローチ」、2022年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」、にて早老症を主題とするシンポジウムを行い、それぞれ複数の班員が登壇して啓発活動を行った。加えてこれら以外にも、日本老年医学会、日本糖尿病学会、日本生化学会、などの招聘シンポジスト（5題）、一般演題（20題）において発表する機会を得ている。また、班員の加藤尚也（千葉大学助教）は、第33回日本老年学会総会・第64回日本老年医学学会シンポジウムにおいて若手研究者賞を受賞し、本研究により若手育成の機会も得られている。また、日本老年医学会雑誌、複数の老化に関する教科書に

も寄稿する機会を得た。

以上のような成果により、WS の診療の向上、疾患啓発に貢献した。

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))、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」の研究推進を継続支援してきた。

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 との連携も行なっている。HGPS, RTS においても、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、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. 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
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 井原健二：ハッチンソン・ギルフォード早老症候群. 日本老年医学会雑誌 58(3), 409-412, 2021
17. 井原健二：早老症って何？小児科診療 Up-to-Date. 50, 42-45, 2021
18. 井原健二：遺伝病と遺伝相談：近未来の小児科のあり方. 小児科(臨時増刊号)63(13), 1506-1512, 2022
19. 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

20. Okada Y, Funato M, Takeda S, Kaneko H. Duchenne muscular dystrophy diagnosis using fibroblast-derived myotube cells. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15151. doi: 10.1111/ped.15151.
 21. Kaneko H, Takemoto M, Murakami H, Ihara K, Kosaki R, Motegi SI, Taniguchi A, Matsuo M, Yamazaki N, Nishigori C, Takita J, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K. Rothmund-Thomson syndrome investigated by two nationwide surveys in Japan. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15120. doi: 10.1111/ped.15120.
 22. Funato M, Uehara T, Okada Y, Kaneko H, Kosaki K. Cohesinopathy presenting with microtia, facial palsy, and hearing loss caused by STAG1 pathogenic variant. *Congenit Anom (Kyoto).* 2022 62:82-83.
 23. Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H. Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures. *Epilepsia Open.* 2022 7:85-97.
 24. 金子英雄 Good症候群(免疫不全症を伴う胸腺腫) 別冊日本臨牀「血液症候群(第3版)II」2023年10月 pp309-314
 25. 金子英雄 ブルーム(Bloom)症候群 別冊日本臨牀「血液症候群(第3版)II」2023年10月 pp304-308.
 26. 金子英雄 ロスマンド・トムソン症候群 日本老年学会雑誌 2021 58:413-416
2. 学会発表
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(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 2021.6
 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, 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
13. 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(Web 開催), 第63回日本老年医学会学術集会, 2021.6.11
14. 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,
15. 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
16. 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
17. 「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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 井原健二：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。第 63 回
日本老年医学会学術集会。2021.6.11、名古屋
市（WEB 開催）
34. 井原健二：早い発育と早い老化：小児科医か
らの視点。第 74 回九州小児科学会。
2021.11.14、那覇市（WEB 開催）
35. 井原健二：ゲノム医療に向けた遺伝カウンセ
リングと医療倫理。第 26 回 東北小児成長
フォーラム。2022.1.27、仙台市（WEB 開催）
36. 井原健二：小児内分泌医の視点で「早い成熟」
と「早い老化」を考えてみよう。第 9 回 中
国四国若手内分泌の会。2022.5.14、岡山市
37. 井原健二：遺伝性小児内分泌疾患の診断。第
95 回日本内分泌学会学術総会。2022.6.2、別
府市
38. 井原健二：遺伝性早老症ハッチンソンギルフ
ォード症候群の新規治療薬 lonafarnib：国内承
認に向けた取組み。第 18 回脳心血管抗加齢

研究会. 2022.12.2、大阪市

39. 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、宇部市
40. Hiroaki Murakami, Tatsuya Sakashita, Yumi Enomoto, Atsushi Imamura, Hideo Kaneko, and Kenji Kurosawa.
Nanopore long-read sequencing analysis of a three-way translocation t(9;17;20) in a patient with multiple congenital anomalies and developmental delay.
Human Genetics Asia 2023 (第68回 日本人類遺伝学会) 都市センターホテル(砂防会館別館、全国都市会館、東京) Oct 11-14 2023
41. Hiroaki Murakami, Yumi Enomoto, Tatsuya Sakashita, Tatsuro Kumaki, Noriko Aida, Atsushi Imamura, Kenji Kurosawa, Hideo Kaneko.
Nanopore long-read sequencing analysis in patients with congenital malformations and balanced chromosomal abnormalities
ASHG annual meeting 2023 Walter E. Washington Convention Center (Washington DC) Nov. 1-5, 2023
42. 村上博昭、小林桜子、水野朋紀、湯澤壮太郎、阪下達哉、小林瑛美子、松波邦洋、桑原秀次、所訓子、松隈英治、今村淳、金子英雄: 先天異常症候群の保険収載遺伝学的検査に対する当院の取り組み. 日本小児科学会(第125回)(2022.4.15-17 郡山市)
43. 村上博昭、熊木達郎、榎本友美、阪下達哉、寺澤厚志、今村淳、黒澤健司、金子英雄
STAG1を含むde novoの3q22.1q22.3欠失を有する、重度成長発達遅滞、多発奇形の男児例。
日本人類遺伝学会 (第67回) 2022.12.14-17

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/>

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