

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00524

研究課題名(和文) 多層的モデルの解析に基づく老化と関連疾患の分子病態解明

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular pathogenesis of aging and related diseases through analysis of multilayered models

研究代表者

横手 幸太郎 (Yokote, Koutaro)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：20312944

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,100,000円

研究成果の概要(和文)：代表的な遺伝的早老症であるWerner症候群は思春期以降に白髪、脱毛、両側白内障、糖尿病、動脈硬化性疾患、悪性腫瘍などを早発する。本研究では患者由来iPS細胞を樹立、CRISPR-Cas9によるゲノム編集を行って遺伝子修復を行った後、間葉系幹細胞に分化させ、網羅的解析によりエピゲノムの早期変化を来すことを見出した。更に、Werner症候群でこれまで存在しなかった霊長類モデルを創出するべく、コモンマーモセットにおけるWRN KOを行い、世界初のWRN KOマーモセットの作成に成功した。今後これらのモデルを用いて研究を進めることで、一般老化と共通する新たな老化機序の解明に繋がることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Werner症候群はWRN遺伝子の変異に伴い発症し、現時点では根本的な治療法が存在しない。患者は早発する種々の老化関連疾患や、本疾患特異的な症状である有痛性の難治性皮膚潰瘍に苦しんでいる。本研究を推進することで、Werner症候群に対する新たな治療開発へと繋がる可能性がある。また、本疾患は老化のモデル疾患とも考えられ、一般老化と共通するメカニズムの解明により、人類一般に資する発見へと繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Werner syndrome, a notable genetic premature aging disorder, triggers the early onset of symptoms such as graying hair, hair loss, bilateral cataracts, diabetes, atherosclerotic diseases, and malignant tumors after puberty. In this study, we generated patient-derived induced pluripotent stem cells (iPS cells), performed genome editing using CRISPR-Cas9 to repair the WRN gene, and then differentiated these cells into mesenchymal stem cells. Our analysis revealed that these cells undergo early epigenomic changes as demonstrated by multi-omics analysis. In addition, we developed a novel primate model for Werner syndrome by performing WRN knockout (KO) in common marmosets and successfully generated the world's first WRN KO marmoset. Future research using these models is expected to provide important insights into novel aging mechanisms common to general aging.

研究分野：老化

キーワード：早老症 老化 ウェルナー症候群 iPS細胞 マーモセット 細胞老化

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病やがんなどの疾患が、加齢とともに増加する機序はいまだ明らかでない。代表的な遺伝的早老症である Werner 症候群（以下、WS）では、思春期以降、白髪、脱毛、白内障、糖尿病、骨粗鬆症などの老化関連疾患を早発し、心筋梗塞や悪性腫瘍が死因となって平均年齢 50 歳代で死亡する。ヒトの老化における諸症状を早期に発症する事実から、WS は“ヒト老化のモデル疾患”と考えられるが、治療法は未確立である。WS では上記のような一般老化と共通する症候を呈する一方、皮膚の細胞老化に伴う難治性皮膚潰瘍を好発し、患者の予後悪化や QOL 低下に大きく関与している。原因遺伝子である WRN 遺伝子は RecQ 型 DNA ヘリカーゼファミリーに属し、DNA の修復や維持に関わることが明らかとなっているが、本遺伝子の変異が、細胞・個体レベルでの早期老化をもたらすメカニズムは多くの点で未解明である。その要因として、WS 患者由来の体細胞は、早期に細胞老化に至ることから、長期培養が困難であり、実験に供することが難しい点が挙げられる。更に、Wrn 遺伝子のノックアウトマウスはフェノタイプを示さず、好適な哺乳類モデルが未確立であることも、本疾患の研究の発展を妨げている。申請者らは、これまで、厚生労働省科学研究や AMED 研究により、日本国内における WS 診断基準の改訂や、疾患レジストリーの構築、世界初の WS 診療ガイドラインの策定などを行ってきた。これらの活動を通じて、本疾患の詳細な病態解析や、臨床検体の収集を行っており、本疾患の研究が、ヒトの一般老化の機序解明や予防法開発へとつながるものと考えている。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト老化を最もよく反映する早老症である WS に着目し、本疾患に特異的な iPS 細胞を用いて、WS における早老症発症メカニズムの解明を行うとともに、健常者における老化と共通する分子機構を明らかにする。また、WS 患者に特異的な症候である、難治性皮膚潰瘍に対する間葉系幹細胞を用いた病態解明を行う。さらに、好適な哺乳類モデルを有さない本疾患における世界初の霊長類モデルの作成を試みる。本研究により、WS の治療開発のみならず、一般のヒトにおける老化制御法の発見につながることを期待される。

3. 研究の方法

(1) WS 患者 iPS 細胞由来間葉系幹細胞の解析

WS 患者 7 名および健常者 6 名の末梢血 CD34 陽性細胞にセンダイウイルスを用いて山中 4 因子 (OCT4, SOX2, KLF4, MYC) を強制発現させ、WS-iPS 細胞を作成した。また、日本人 WS 患者に最も多い変異である変異 4 (c.3139-1G>C) を対象として、CRISPR-Cas9 を用いた WRN 遺伝子編集技術を開発し、変異 4 を両アレルに有する WS-iPS 細胞を対象に、ゲノム編集を行った。これらの細胞を間葉系幹細胞 (MSC) に分化させ、長期培養、老化フェノタイプ解析、トランスクリプトーム解析、メチローム解析を行い、WRN 変異がもたらす早期老化機序を網羅的に解析した。

(2) 早老症皮膚潰瘍・褥瘡モデルを用いた MSC の効果

上記の方法で得た MSC を用いて、難治性皮膚潰瘍の治癒過程における効能を検証した。具体的には難治性皮膚潰瘍のモデルマウス (DM-SCID マウス) に MSC を注射し、創傷治癒の改善効果を検討した。

(3) マーモセットを用いた早期老化モデル動物の作成

代表的な霊長類モデル生物であるコモンマーモセットの受精卵に対して、ゲノム編集法 TALEN を用いた WRN 遺伝子のノックアウトを行い、世界初の WRN KO マーモセットの作成を行った。経時的な外観・体重のモニタリング、採血・採尿、CT 検査等を行い、WS と共通する早老症フェノタイプが発現するか否かを検討した。更に、WRN KO マーモセットから皮膚線維芽細胞を樹立し、長期培養、各種細胞老化フェノタイプ解析、トランスクリプトーム解析を行い、ヒト WS 検体との比較を行った。

4. 研究成果

(1) WS 患者 iPS 細胞由来間葉系幹細胞の解析

WS では内臓脂肪蓄積、皮下脂肪の萎縮、サルコペニア、骨粗鬆症を高率に合併する。さらに、悪性腫瘍の中でも上皮性腫瘍（いわゆる癌）と比較して、肉腫や血液腫瘍などの非上皮性腫瘍の頻度が高いことが特徴である。これらの症状は主に間葉系組織に生じることから我々は、患者末梢血から疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、間葉系幹細胞へと分化させ、その早期細胞老化フェノタイプの詳細な解析を行った。その結果、WS-iPS 細胞由来間葉系幹細胞は健常者 iPS 細胞由来間葉系幹細胞と比較して早期の細胞増殖停止、p16, p21 等の細胞老化マーカーの早期高発現、テロメア長の早期短縮、老化関連炎症因子（IL6 等の SASP）の高発現を認めた。更に WRN 変異 4 を有する WS-iPS 細胞を CRISPR-Cas9 を用いたゲノム編集法で修復して得た間葉系幹細胞においては、これらの早期細胞老化フェノタイプが消失していた。この WS-MSC と WRN 修復 WS-MSC を用いて各継代においてトランスクリプトーム解析を行った結果、細胞老化に伴う RNA 発現プロファイルは、WS-MSC では早期に変化する一方、修復 WS-MSC ではそれが遅延することが明らかとなった。次にこれらの検体を用いてエピゲノム解析を行った結果、WS-MSC においては、老化に関連するエピゲノムがコントロール細胞と比較して顕著に変動していることが明らかとなった。この結果は、WS におけるエピゲノムの老化が加速していることを示唆しており、WS の早期老化抑制にエピゲノムをターゲットにした検証が必要であることが考えられる。

(2) 早老症皮膚潰瘍・褥瘡モデルを用いた MSC の効果と機序解明

WS では体幹における内臓脂肪が蓄積する一方、四肢の皮下脂肪が萎縮する。肘や踵の皮下に疼痛を伴う石灰化を好発し、約 7 割の患者で難治性皮膚潰瘍となり、2 割程度の患者で下肢切断を余儀なくされる。近年、MSC の局所投与が皮膚潰瘍の治療に有効であったとする報告が散見されることから、我々は、マウスを用いた難治性皮膚潰瘍モデルを作成し、WS-MSC を局所注射することで、WS-MSC の創傷治癒能を検討した。その結果、WS-MSC では健常 MSC に比較して有意に創傷治癒能が低下していた。また、WS-MSC の培養上清におけるプロテオーム解析では、血管新生に関わる因子が WS-MSC で有意に変化していた。更に検討を進めると、この血管新生に際して、その阻害作用を有する物質の異常が、フェノタイプの変化に関与していることが示唆された。更には若年から高齢の健常者における体液中でも同異常に関連した老化に伴う変化が示唆され、WS-MSC の解析を通じて、一般老化に共通する老化機序を新たに見出した。

(3) マーモセットを用いた早期老化モデル動物の作成

上述の通り、WS では好適な哺乳類モデルが存在しない。Wrm ノックアウトマウスは WS で見られる早老フェノタイプを呈さず、テロメアを伸長させる作用を持つテロメララーゼを構成する遺伝子である Terc と Wrm とのダブルノックアウトマウスでは、数世代を経た後に

一部のマウスでは早老症候を呈することが報告されているものの、再現性に乏しく、扱いが難しいという難点がある。汎用できる哺乳類モデルが存在しないことが WS の研究を妨げる要因となっていたが、近年本邦を中心として霊長類モデル動物であるコモンマーモセットの遺伝子操作を行った報告が複数なされていることから、コモンマーモセットの WRN ノックアウトによる世界初の WS 霊長類モデルの作成を試みた。まずマーモセット WRN 遺伝子に対してゲノム編集法 TALEN を用いたノックアウト系を確立した。これをマーモセット受精卵にインジェクションすることにより、WRN ノックアウトマーモセットの作成を行った。作成効率は低かったものの、WRN 遺伝子がノックアウトされた産仔を得ることが可能となった。WS では思春期以降に種々の早老症状を発現するため、WRN KO マーモセットにおいても生殖可能年齢以降に早老症状が出現するものと期待されるが、現在のところ早期の代謝異常を示唆する所見が得られており、今後のフェノタイプを注意深く観察する予定である。また、WRN KO マーモセットから樹立した皮膚線維芽細胞では野生型と比較して早期細胞老化や細胞老化マーカーの高発現、テロメアの早期短縮など、ヒト WS 線維芽細胞と同様のフェノタイプを示すことが明らかとなった。更にはトランスクリプトーム解析において、ヒトと同様のパスウェイに変化を示すことが判明している。Wrn KO マウス由来の線維芽細胞は細胞老化フェノタイプを示さないため、今後 WRN KO マーモセットにおいてマウスで見られなかった早老フェノタイプが示されるものと期待される。

本研究では WS-iPS 細胞の樹立、間葉系幹細胞への分化とそのフェノタイプ解析を行い、一般老化と共通する新たな分子機序を見出した。更には世界初の WRN KO マーモセットの創出に成功した。今後はこれらのモデルを活用し、WS の治療開発のみならず、一般老化に応用可能な老化制御法の確立へと繋げていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 33件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Takeuchi Masahiro, Kaneko Hiyori, Koshizaka Masaya, Mimura Naoya, Kuzuya Masafumi, Sakaida Emiko, Takemoto Minoru, Shiraiishi Yuichi, Miyano Satoru, Ogawa Seishi, Iwama Atsushi, Sanada Masashi, Yokote Koutaro	4. 巻 -
2. 論文標題 A high prevalence of myeloid malignancies in progeria with Werner syndrome is associated with p53 insufficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2022.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeda Kenji, Ono Hiraku, Ishikawa Ko, Ohno Tomohiro, Kumagai Jin, Ochiai Hidetoshi, Matumoto Ai, Yokoh Hidetaka, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro	4. 巻 9
2. 論文標題 Central administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors increases food intake involving adenosine monophosphate-activated protein kinase phosphorylation in the lateral hypothalamus in healthy rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e002104 ~ e002104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-002104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Ouchi Yasuo, Takayama Naoya, Sone Masamitsu, Sone Kanako, Takada-Watanabe Aki, Tsujimura Kyoko, Koshizaka Masaya, Nagasawa Sayaka, Saitoh Hisako, Ohtaka Manami, Nakanishi Mahito, Tahara Hidetoshi, Shimamoto Akira, Iwama Atsushi, Eto Koji, Yokote Koutaro	4. 巻 53
2. 論文標題 Generation of disease-specific and CRISPR/Cas9-mediated gene-corrected iPS cells from a patient with adult progeria Werner syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102360 ~ 102360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102360	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokote Koutaro, Yamashita Shizuya, Arai Hidenori, Araki Eiichi, Matsushita Mitsunori, Nojima Toshiaki, Suganami Hideki, Ishibashi Shun	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of pemafibrate on glucose metabolism markers and liver function tests in patients with hypertriglyceridemia: a pooled analysis of six phase 2 and phase 3 randomized double blind placebo controlled clinical trials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-021-01291-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases in Progeroid Syndromes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 439 ~ 447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishiwata Kazuki, Suzuki Sawako, Igarashi Katsushi, Ruike Yutaro, Naito Kumiko, Ishida Akiko, Deguchi-Horiuchi Hanna, Fujimoto Masanori, Koide Hisashi, Imamura Yusuke, Sakamoto Shinichi, Ichikawa Tomohiko, Ikeda Jun-ichiro, Yokote Koutaro	4. 巻 185
2. 論文標題 Characteristics of benign adrenocortical adenomas with 18F-FDG PET accumulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 155 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EJE-20-1459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saiki Atsuhito, Yamaguchi Takashi, Sasaki Akira, Naitoh Takeshi, Matsubara Hisahiro, Yokote Koutaro, Okazumi Shinichi, Ugi Satoshi, Yamamoto Hiroshi, Ohta Masayuki, Ishigaki Yasushi, Kasama Kazunori, Seki Yosuke, Tsujino Motoyoshi, Shirai Kohji, Miyazaki Yasuhiro, Masaki Takayuki, Nagayama Daiji, Tatsuno Ichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Background characteristics and diabetes remission after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients with type 2 diabetes stratified by BMI: subgroup analysis of J-SMART	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 303 ~ 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00487-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ji Qiuhe, Ji Linong, Mu Yiming, Zhao Jiajun, Zinman Bernard, Wanner Christoph, George Jyothis T., Zwiener Isabella, Ueki Kohjiro, Yokote Koutaro, Ogawa Wataru, Johansen Odd Erik	4. 巻 23
2. 論文標題 Effect of empagliflozin on cardiorenal outcomes and mortality according to body mass index: A subgroup analysis of the <sc>EMPA REG OUTCOME</sc> trial with a focus on Asia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1886 ~ 1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.14415	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Ouchi Yasuo, Takayama Naoya, Sone Masamitsu, Sone Kanako, Takada-Watanabe Aki, Tsujimura Kyoko, Koshizaka Masaya, Nagasawa Sayaka, Saitoh Hisako, Ohtaka Manami, Nakanishi Mahito, Tahara Hidetoshi, Shimamoto Akira, Iwama Atsushi, Eto Koji, Yokote Koutaro	4. 巻 53
2. 論文標題 Generation of disease-specific and CRISPR/Cas9-mediated gene-corrected iPS cells from a patient with adult progeria Werner syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102360 ~ 102360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102360	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokote Koutaro, Suzuki Ryo, Gouda Maki, Iijima Hiroaki, Yamazaki Akiko, Inagaki Masaya	4. 巻 12
2. 論文標題 Association between glycemc control and cardiovascular events in older Japanese adults with diabetes mellitus: An analysis of the Japanese medical administrative database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 2036 ~ 2045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Takayama Naoya, Ouchi Yasuo, Kaneko Hiyori, Kinoshita Daisuke, Takada-Watanabe Aki, Oshima Motohiko, Koshizaka Masaya, Ogata Hideyuki, Kubota Yoshitaka, Mitsukawa Nobuyuki, Eto Koji, Iwama Atsushi, Yokote Koutaro	4. 巻 13
2. 論文標題 Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 4946 ~ 4961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.202696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wilding John P.H., Batterham Rachel L., Calanna Salvatore, Davies Melanie, Van Gaal Luc F., Lingvay Ildiko, McGowan Barbara M., Rosenstock Julio, Tran Marie T.D., Wadden Thomas A., Wharton Sean, Yokote Koutaro, Zeuthen Niels, Kushner Robert F.	4. 巻 384
2. 論文標題 Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 989 ~ 1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2032183	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Koshizaka M, Maezawa Y, Maeda Y, Shoji M, Kato H, Kaneko H, Ishikawa T, Kinoshita D, Kobayashi K, Kawashima J, Sekiguchi A, Motegi S, Nakagami H, Yamada Y, Tsukamoto S, Taniguchi A, Sugimoto K, Shoda Y, Hashimoto K, Yoshimura T, Suzuki D, Kuzuya M, Takemoto M, Yokote K	4. 巻 12
2. 論文標題 Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 24940 ~ 24956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.202441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Akira, Tanaka Yasuhito, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Tsukamoto Kazuhisa, Mori Seijiro, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020 8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 163 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsukamoto Kazuhisa, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 133 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14095	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takatsuna Yoko, Ishibashi Ryoichi, Tatsumi Tomoaki, Koshizaka Masaya, Baba Takayuki, Yamamoto Shuichi, Yokote Koutaro	4. 巻 2020
2. 論文標題 Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Improve Chronic Diabetic Macular Edema	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Ophthalmological Medicine	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/8867079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Yoshitaka, Takemoto Minoru, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non surgical and surgical treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 153~159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Tsukamoto Kazuhisa, Mori Seijiro, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 142~145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuzuya Masafumi, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei Ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 139~141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori Seijiro, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 4. Osteoporosis associated with Werner syndrome W	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 146 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motegi Sei ichiro, Takemoto Minoru, Taniguchi Toshibumi, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: Dermatological treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 160 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Toshibumi, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 5. Infection associated with Werner syndrome W	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 150 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takemoto Minoru, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Preface to Management guideline for Werner syndrome 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 131 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koshizaka Masaya, Ishikawa Ko, Ishibashi Ryoichi, Takahashi Sho, Sakamoto Kenichi, Yokoh Hidetaka, Baba Yusuke, Ide Shintaro, Ide Kana, Ishikawa Takahiro, Onishi Shunichiro, Kobayashi Kazuki, Takemoto Minoru, Horikoshi Takuro, Shimofusa Ryota, Maezawa Yoshio, Yokote Koutaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 183 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-020-00949-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Reina, Akasaki Kyota, Horita Masataka, Yonezawa Makoto, Asakura Hiroki, Kanamori Takehiro, Maezawa Yoshio, Koshizaka Masaya, Yokote Koutaro, Kurita Seiichiro	4. 巻 67
2. 論文標題 Evaluation of glucose tolerance and effect of dietary management on increased visceral fat in a patient with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1239 ~ 1246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Yokote K	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type2 diabetes mellitus: Subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME V study)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 200 ~ 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13340	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Yukari, Koshizaka Masaya, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 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	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 3273 ~ 3294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.204681	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada-Shiba Mariko, Arai Hidenori, Ohmura Hirotohi, Okazaki Hiroaki, Sugiyama Daisuke, Tada Hayato, Dobashi Kazushige, Matsuki Kota, Minamino Tetsuo, Yamashita Shizuya, Yokote Koutaro	4. 巻 30
2. 論文標題 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adult Familial Hypercholesterolemia 2022	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 558 ~ 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.CR005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Daisuke, Kato Hisaya, Kaneko Hiyori, Ishikawa Takahiro, Teramoto Naoya, Tsukagoshi Ayano, Maeda Yukari, Minamizuka Takuya, Hayashi Aiko, Shoji Mayumi, Sawada Daisuke, Funayama Shinichiro, Koshizaka Masaya, Ogata Hideyuki, Kubota Yoshitaka, Mitsukawa Nobuyuki, Takemoto Minoru, Yokote Koutaro, Maezawa Yoshiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Case of Werner syndrome with significant improvement of refractory skin ulcer despite fibroblast cellular senescence	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 239 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14546	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitagawa Yuka, Amemiya Ayumi, Ogata Hideyuki, Koshizaka Masaya, Shoji Mayumi, Maezawa Yoshiro, Akita Shinsuke, Mitsukawa Nobuyuki, Yokote Koutaro	4. 巻 23
2. 論文標題 Quality of life in Werner syndrome and associated subjective foot/ankle symptoms: A cross sectional survey	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 188 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misawa Tomoka, Hitomi Kazuhiro, Miyata Kenichi, Tanaka Yoko, Fujii Risa, Chiba Masatomo, Loo Tze Mun, Hanyu Aki, Kawasaki Hiroko, Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro, Nakamura Asako J., Ueda Koji, Yaegashi Nobuo, Takahashi Akiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Identification of Novel Senescent Markers in Small Extracellular Vesicles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2421 ~ 2421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24032421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Das Pradhan Aruna, Glynn Robert J., et al.	4. 巻 387
2. 論文標題 Triglyceride Lowering with Pemaibrate to Reduce Cardiovascular Risk	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1923 ~ 1934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2210645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miller Danny E., Lee Lin, Galey Miranda, Kandhaya-Pillai Renuka, Tischkowitz Marc, Amalnath Deepak, Vithlani Avadh, Yokote Koutaro, Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Takada-Watanabe Aki, Takemoto Minoru, Martin George M., Eichler Evan E., Hisama Fuki M., Oshima Junko	4. 巻 59
2. 論文標題 Targeted long-read sequencing identifies missing pathogenic variants in unsolved Werner syndrome cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2022-108485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 24件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 超高齢化社会の糖尿病治療戦略
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 早老症の診療と研究の進歩
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 postコロナ時代の医療者の就労環境を考える
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 脂質異常症の診断と治療Update
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 新たな治療標的としての高TG血症～SPPARM の意義を考える～。
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 高齢糖尿病患者における血管合併症とその管理
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 超高齢社会における糖尿病診療を考える
3. 学会等名 WEBライブセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 Withコロナ時代の高齢者糖尿病診療を考える
3. 学会等名 Diabetes Online Symposium 2020 糖尿病と感染症セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 脂質異常症の治療Update
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会 シンポジウム2（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 糖尿病治療強化の重要性～DPP-4阻害薬に加える治療の選択とは～
3. 学会等名 Astellas Medical Net 糖尿病WEBシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 高齢者糖尿病治療のポイントと最近の話題
3. 学会等名 DiaMond Seminar in 鹿行（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 超高齢/コロナ社会の生活習慣病管理
3. 学会等名 高血圧Web Seminar (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 高齢者糖尿病治療のポイントと経口血糖降下薬の適正使用
3. 学会等名 第55回糖尿病学の進歩 共催セミナー1 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 合併症予防を目指す糖尿病治療戦略
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 ランチョンセミナー4 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 超高齢社会の糖尿病治療戦略
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 コーヒーブレイクセミナー4 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 糖尿病患者の動脈硬化予防・治療戦略
3. 学会等名 令和4年度愛知県糖尿病対策推進会議 学術講演 2023年3月11日 招待有り（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 糖尿病合併肥満症の現状と対策
3. 学会等名 第57回糖尿病学の進歩 2023年2月17日 招待有り（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 肥満に合併する健康障害としての2型糖尿病と高血圧の管理
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会 2022年12月3日 招待有り（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 太っていると何が悪いの？内臓脂肪がもたらすもの
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会・日本肥満症予防協会共催 市民公開講座 2022年12月3日 招待有り（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 合併症を見据えた糖尿病診療
3. 学会等名 第96回日本糖尿病学会中部地方会 2022年11月19日 招待有り(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 健康寿命の延伸と栄養
3. 学会等名 第44回日本臨床栄養学会総会・第43回日本臨床栄養協会総会・第20回大連合大会 教育講演 2022年10月9日 招待有り(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 高齢者糖尿病におけるSGLT2阻害薬について
3. 学会等名 第35回日本臨床内科医学会 2022年9月19日 招待有り(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 肥満を克服する2型糖尿病の治療
3. 学会等名 第35回日本臨床内科医学会 教育講演 2022年9月19日 招待有り(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 早老症の多角的解析に基づく老化と疾患の病態解明
3. 学会等名 千葉大学国際高等研究基幹 (IAAR) キックオフシンポジウム 2022年7月27日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 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
3. 学会等名 令和4年度AMED疾患iPSプログラム・研究開発交流会 (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) 2022年7月14日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤尚也, 前澤善朗, 横手幸太郎
2. 発表標題 Progeroid syndrome and insulin resistance
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会 2022年5月14日 招待有り (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 老化の評価方法	発明者 国立大学法人千葉大学	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-097552	取得年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 アンチセンスオリゴマー	発明者 国立大学法人千葉大学	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-81389	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小野 啓 (Ono Hiraku) (10570616)	千葉大学・大学院医学研究院・准教授 (12501)	
研究分担者	鈴木 佐和子 (Suzuki Sawako) (60400892)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	
研究分担者	前澤 善朗 (Maezawa Yoshiro) (80436443)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	
研究分担者	黒滝 陽子 (Kurotaki Yoko) (80771229)	公益財団法人実験動物中央研究所・マーモセット基盤技術センター・室長 (72611)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関