

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19437

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Innovative treatment and study of aging suppression mechanism with NAD precursors for aging model disease

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） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：ウェルナー症候群患者を対象とし二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験を行った。無作為に割付られ、ニコチンアミドリボシド（NR）1000mgまたはプラセボを26週間内服した。26週後にもう一方の群に移行し、もう一方の薬剤をさらに26週間投与した。主要評価項目は安全性、副次的評価項目は、NAD値、皮膚潰瘍、心足首血管指数（CAVI）など。NR投与中に重篤な有害事象はなかった。NAD値は、0.07 unit, vs 0.00 unit, $P < 0.05$ とNR投与中に有意に上昇。CAVIは右-0.4 vs 0.9, 左-0.5 vs 0.7, $P < 0.05$ とNR投与中に有意に改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ウェルナー症候群（WS）患者に対するニコチンアミドリボシド（NR）による治療は、重篤な有害事象を発生せず、心足首血管指数（CAVI）の結果から動脈硬化の有意な改善を示した。NRはWS患者の動脈硬化予防に有用な治療法である可能性がある。また、このことから、ウェルナー症候群患者のみならず、一般成人や老人における動脈硬化進展予防の可能性も検討しうると考える。

研究成果の概要（英文）：Werner syndrome (WS) is a rare hereditary progeroid syndrome. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)+ may play a key role in WS disease pathogenesis and NAD+ supplementation may improve the pathogenesis of WS and other age-related diseases. We conducted a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled trial on patients diagnosed with WS to evaluate the safety and efficacy of NAD+ precursors, Nicotinamide riboside (NR). NR 1,000 mg or placebo were self-administered for 26 weeks and then the patients were crossed over into the opposite arm, and the other capsule was administered for another 26 weeks. The primary endpoint was the safety of NR. The secondary endpoints were NAD+ levels in plasma, number and size of skin ulcers, cardio-ankle vascular index (CAVI), and others. No serious adverse event was observed during NR treatment. The CAVI improved, and the heel pad thinning tended to be slower. Therefore, NR may be beneficial for preventing atherosclerosis in those patients.

研究分野：糖尿病・代謝・内分泌内科学

キーワード：ウェルナー症候群 遺伝的早老症 NAD ニコチンアミドリボシド 動脈硬化 下肢潰瘍 CAVI 二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ウェルナー症候群は思春期以降に発症し、悪性腫瘍や動脈硬化性疾患を発症しやすい遺伝的早老症であり、老化のモデル疾患であるとされている。根本治療法は未確立のため、難治性皮膚潰瘍、サルコペニアなどにより、QOL が低下する。本疾患患者を対象に、抗老化物質ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) の前駆体を用いた臨床試験を行い、老化抑制効果を明らかにする。健康長寿の実現と加齢関連疾患の制御が喫緊の課題であり、その病態解明は重要な意義を持つ。その機序を分子レベルで解明することを通じ、NAD が関連する老化機構を解明し、一般の加齢関連疾患の治療法開発につながる知見を得る。

2. 研究の目的

わが国に多いウェルナー症候群は思春期以降に発症し、悪性腫瘍や動脈硬化性疾患を発症しやすい遺伝的早老症である。希少疾患であり、老化のモデル疾患であるとされている。根本治療法は未確立のため、難治性皮膚潰瘍により感染や下肢切断を高率に併発し、サルコペニアなども必発であり、QOL が低下する。ウェルナー症候群患者を対象に、抗老化物質 Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) の前駆体を投与する臨床試験を行い、老化の抑制効果と機序を明らかにする。超高齢社会を迎えたわが国において、健康長寿の実現と加齢関連疾患の制御が喫緊の課題であり、その病態解明は重要な意義を持つと考えられる。その機序を分子レベルで解明することを通じて、NAD が関連する老化機構を解明し、一般の加齢関連疾患の治療法開発につながる知見を得る。

3. 研究の方法

<WS 患者に対する NAD 前駆体の投与> 臨床研究パート；はじめに老化モデル疾患である WS を対象に、2 種類の抗老化物質 NAD 前駆体 Nicotinamide riboside (NR) および Nicotinamide mononucleotide (NMN) をプラセボ対照とした 2 つの二重盲検ランダム化試験を行い、NAD 前駆体補充療法の有効性を検討する。実薬ないしプラセボ投与開始後 26 週でクロスオーバーし 52 週時に評価項目として、皮膚潰瘍の大きさ、サルコペニア、WS の徴候、糖脂質代謝、リポ蛋白粒子プロファイル、内臓脂肪面積、インスリン抵抗性、脂肪肝、動脈硬化、炎症反応、尿蛋白や腎機能を評価し、試験薬投与前後の変化を実薬とプラセボとで比較検討する。

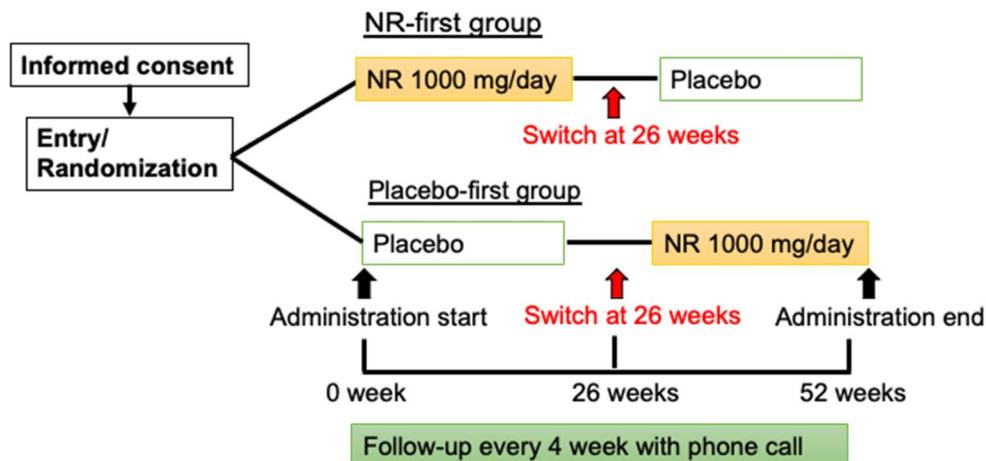
WS と診断された患者を対象とし二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験を行った。患者は試験群またはプラセボ群に無作為に割付られ、試験群では NR1000mg、プラセボ群ではプラセボカプセルを 1 日 1 回 26 週間内服した。26 週後に患者はもう一方の群に移行し、もう一方の薬剤がさらに 26 週間投与された。主要評価項目は試験薬の安全性、副次的評価項目は、NAD 値、皮膚潰瘍の数と大きさ、血液検査、サルコペニア、ヒールパッド厚、心足首血管指数 (CAVI)、足関節上腕血圧指数とした。

A phase I/II clinical trial to evaluate safety and efficacy of nicotinamide riboside in patients with Werner syndrome

Randomized placebo-controlled double-blind cross-over study

EMPOWER study

jRCTs031190141



Endpoints

Safety, grip strength, gait speed, skeletal muscle volume, insulin resistance, vascular stiffness, insulin resistance, NAD⁺ concentration in the whole blood, etc.

4. 研究成果

NR 投与中に重篤な有害事象は認められなかった。 NAD 値は、 0.07 ± 0.06 unit, vs 0.00 ± 0.02 unit, $P < 0.05$ と NR 投与中に有意に上昇した。さらに、CAVI は右 -0.4 ± 0.9 vs 0.9 ± 0.8 , 左 -0.5 ± 0.9 vs 0.7 ± 0.7 , $P < 0.05$ と NR 投与中に有意に改善し、ヒールパッド厚の減少も緩やかになる傾向が示された。

	N	NR administration period		Placebo administration period		P value
		Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	
NAD (unit)	6	0.07 ± 0.06	0.10 (0.04, 0.10)	-0.00 ± 0.02	0.00 (-0.02, 0.00)	0.0452
WBC (/μL)	6	250 ± 979	300 (-400, 1100)	550 ± 1211	250 (-100, 800)	0.4273
RBC (/μL)	6	6.67 ± 21.13	4.00 (-4.00, 24.00)	3.83 ± 33.65	-3.50 (-18.00, 7.00)	0.8325
Hb (g/dL)	6	0.32 ± 0.40	0.50 (0.10, 0.60)	0.00 ± 0.96	-0.10 (-0.40, 0.30)	0.4791
Hct (%)	6	1.05 ± 1.47	1.75 (0.10, 2.10)	0.70 ± 2.81	0.35 (-1.40, 1.50)	0.7985
Plt (/μL)	6	-0.20 ± 1.69	0.15 (-1.80, 1.20)	0.30 ± 2.26	-0.20 (-1.10, 1.20)	0.6969
CRP (mg/dL)	6	-0.062 ± 0.185	-0.01 (-0.03, 0.04)	-0.042 ± 0.098	-0.01 (-0.10, 0.02)	0.8194
AST (U/L)	6	10.83 ± 23.54	11.50 (-3.00, 31.00)	-3.67 ± 19.34	0.00 (-3.00, 8.00)	0.0612
ALT (U/L)	6	21.00 ± 39.67	15.00 (-9.00, 51.00)	3.67 ± 28.33	1.00 (-8.00, 16.00)	0.0971
γGTP (U/L)	6	75.00 ± 141.28	3.00 (-20.00, 238.00)	20.83 ± 52.63	5.00 (-9.00, 60.00)	0.2227
T-bil (mg/dL)	6	0.00 ± 0.06	0.000 (0.00, 0.00)	-0.05 ± 0.15	-0.050 (-0.20, 0.00)	0.4150
C-Bil (mg/dL)	6	0.02 ± 0.04	0.000 (0.00, 0.00)	0.00 ± 0.06	0.000 (0.00, 0.00)	0.3632
Alb (g/dL)	6	0.12 ± 0.27	0.000 (-0.10, 0.30)	0.17 ± 0.29	0.300 (-0.10, 0.40)	0.6952

	N	NR administration period		Placebo administration period		P value
		Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	
Grip strength, right (kg)	6	-0.6 ± 2.3	-0.5 (-2.5, 1.4)	-1.2 ± 2.7	-0.4 (-0.8, -0.1)	0.5628
Walking speed (m/s)	5	0.0 ± 0.2	-0.0 (-0.1, 0.1)	-0.0 ± 0.2	-0.0 (-0.1, 0.0)	0.5841
Visceral fat area (cm ²)	6	-18.3 ± 47.9	5.4 (-44.5, 8.8)	-0.5 ± 48.4	17.5 (-8.9, 22.6)	0.2705
Skeletal Mass Index	6	0.0 ± 0.1	-0.0 (-0.0, 0.1)	0.0 ± 0.3	-0.1 (-0.2, 0.2)	0.6714
Heel pad thickness, right (mm)	6	-0.2 ± 1.2	-0.5 (-1.0, 0.4)	-0.7 ± 0.9	-0.8 (-1.4, -0.1)	0.2727
left (mm)	6	0.1 ± 1.6	0.8 (-0.8, 1.2)	-0.7 ± 2.1	-0.2 (-0.6, 0.4)	0.0595
CAVI, right	6	-0.4 ± 0.9	-0.5 (-1.0, -0.2)	0.9 ± 0.8	0.8 (0.3, 1.1)	0.0418
left	6	-0.5 ± 0.9	-0.6 (-1.1, -0.3)	0.7 ± 0.7	0.7 (0.1, 0.8)	0.0463
ABI, right	6	-0.1 ± 0.1	-0.1 (-0.2, -0.0)	0.1 ± 0.1	0.1 (-0.0, 0.1)	0.0181
left	6	-0.1 ± 0.1	-0.1 (-0.2, 0.0)	0.0 ± 0.1	0.0 (-0.1, 0.1)	0.1446
SBP (mmHg)	6	4.5 ± 20.8	-4.0 (-9.0, 13.0)	1.7 ± 13.8	-2.0 (-3.0, 2.0)	0.5858
DBP (mmHg)	6	3.0 ± 12.7	4.0 (-8.0, 8.0)	6.0 ± 10.5	2.0 (0.0, 11.0)	0.5366

WS 患者に対する NR 治療は、重篤な有害事象を発生せずに、CAVI の結果から動脈硬化の有意な改善を示した。NR は WS 患者の動脈硬化予防に有用な治療法である可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 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.	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 Geriatr Gerontol Int.	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 Y, Amemiya A, Ogata H, Koshizaka M, Shoji M, Maezawa Y, Akita S, Mitsukawa N, Yokote K.	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 Geriatr Gerontol Int.	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 Nagai T, Yokouchi H, Miura G, Koshizaka M, Maezawa Y, Oshitari T, Yokote K, Baba T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Optical coherence tomography findings in three patients with Werner syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-022-02660-z.	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 H, Koshizaka M, Kaneko H, Maezawa Y, Yokote K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Lifetime extension and the recent cause of death in Werner syndrome: a retrospective study from 2011 to 2020	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orphanet J Rare Dis.	6. 最初と最後の頁 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-022-02383-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 H, Maezawa Y, Nishijima D, Iwamoto E, Takeda J, Kanamori T, Yamaga M, Mishina T, Takeda Y, Izumi S, Hino Y, Nishi H, Ishiko J, Takeuchi M, Kaneko H, Koshizaka M, Mimura N, Kuzuya M, Sakaida E, Takemoto M, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Iwama A, Sanada M, Yokote K.	4. 巻 109
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 Exp Hematol.	6. 最初と最後の頁 11-17
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前田祐香里, 越坂理也, 正司真弓, 前澤善 朗, 横手幸太郎
2. 発表標題 ウェルナー症候群 41 例の 3 年間の経過報告
3. 学会等名 第 64 回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第 64 回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022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療における有用性
3. 学会等名 第 64 回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022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 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
3. 学会等名 第 64 回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 越坂理也
2. 発表標題 早老症ウェルナー症候群に関する臨床研究の歩み, そして希望- ウェルナー症候群レジストリからEMPOWER試験まで-
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ウェルナー症候群の予後改善に向けた取り組みのご紹介 https://www.m.chiba-u.jp/dept/clin-cellbiol/werner/#item12</p>

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	越坂 理也 (Koshizaka Masaya) (30466700)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	前澤 善朗 (Maezawa Yoshiro) (80436443)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	

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