

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01558

研究課題名(和文) 早老遺伝子の多角的解析に基づく老化と疾患の分子病態解明

研究課題名(英文) Elucidation of molecular pathology of aging and diseases based on multi-dimensional analysis of progeroid syndromes

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) 33,200,000円

研究成果の概要(和文)：ウェルナー症候群は本邦に多く、思春期以降に白髪、白内障、糖尿病、動脈硬化や悪性腫瘍などの老化関連疾患をきたす早老症である。本研究では様々な細胞や実験動物を用いてその病態解明に取り組み、今までにウェルナー症候群 iPS 細胞から間葉系幹細胞、脂肪、血管などに分化させると慢性炎症や早期老化徴候が認められること、Wrn KO マウスはヒトと異なり表現型を有さないが、同一ファミリーの遺伝子とのダブルノックアウトにより肥満、耐糖能異常を来たすことなどが判明した。この研究をさらに推進することで、一般老化と早老症に共通する機序の解明につながることを期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Werner 症候群は遺伝子病であり現時点で根本的な治療法がない。このため、本疾患の患者は早発する動脈硬化や、悪性腫瘍、極めて強い痛みを伴う難治性皮膚潰瘍に苦しんでいる。本研究により早期老化の機序が解明されれば、新規治療法開発につながる可能性がある。また、Werner 症候群の老化徴候は一般老化と共通点が多く、糖尿病や動脈硬化、癌など一般的な老化関連疾患のメカニズム解明にも資する知見が得られることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Werner syndrome is one of the progeroid syndromes that show gray hair, bilateral cataract, diabetes, arteriosclerosis and malignant tumors early after puberty. In this study, we tried to elucidate the pathological mechanism of Werner syndrome using various techniques.

Mesenchymal stem cells, adipocytes and blood vessel cells differentiated from Werner syndrome iPS cells show early aging symptoms. Wrn KO mice did not show any progeroid phenotype, but double knockout mice with another RecQ helicase of the same molecular family exhibit obesity and impaired glucose tolerance. These observation will shed new light on the molecular mechanism of Werner syndrome and general aging.

研究分野：糖尿病、代謝、内分泌、老年医学

キーワード：早老症 ウェルナー症候群 動脈硬化 マーモセット

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴って生活習慣病・がんなどの疾病が増加するメカニズムは未だ明らかでない。遺伝的早老症として知られる Werner 症候群 (以下、WS) は、思春期以降、白髪、脱毛、白内障、皮膚萎縮、糖尿病や動脈硬化など全身性に老化徴候を早発し、心筋梗塞や癌を好発、40 歳台で死亡する。“ヒトの老化モデル”と捉えられる一方、治療法は未確立である。これまで全世界で 1500 症例と希少だが、うち日本人患者が 6 割を占める。1996 年に原因として DNA ヘリケース (WRN) 遺伝子の変異が同定され、“老化を促進する遺伝子”として注目されたが、個体・細胞レベルで早老をきたすメカニズムの解明は国内外を通じて進んでいない。その理由の一つとして、WS の体細胞では細胞老化が促進するため、皮膚線維芽細胞を含め、長期の培養が困難であり、実験に供することが難しいという事実がある。また、WRN 遺伝子のノックアウトマウス (KO) が単独では症状を示さず、テロメラーゼを同時に欠損させた場合のみ早老症候をきたすなど、扱いやすい有用な動物モデルが未確立であることも、本疾患の研究を妨げている。近年、老化を標的とする研究が細胞・動物レベルで進んでいるが、「ヒト」で加齢が糖尿病や動脈硬化を増やすメカニズムは解明されていない。申請者らは厚生労働科学および AMED 研究により、WS の全国調査を実施、400 名弱の新規 WS 症例を見出し、WS 疾患レジストリーの構築と詳細な病態解析、臨床検体収集を開始している。

2. 研究の目的

本研究では、老化症状が促進し、糖尿病やがんを高率に合併する遺伝的早老症 WS に着目、原因遺伝子である WRN ヘリケースの機能異常が加齢変化や疾病を生じる機序をヒト間葉系幹細胞や遺伝子改変動物モデルの解析、患者ゲノムのエクソーム解析などから明らかにする。まず、我々が既に樹立した患者由来 iPS 細胞を *in vitro* で間葉系幹細胞へ分化させ、各組織への誘導過程における老化と転写・エピゲノム変化を解析する。さらに、新規 WRN ノックアウトマウスの解析から、個体の老化が糖尿病や悪性腫瘍、骨粗鬆症などをもたらす機序を解明する。そして、患者のゲノム解析により、WRN 遺伝子と協調的に働き、老化形質を左右する遺伝子の同定を試みる。加えて、WRN 遺伝子を欠損した老化促進マーマウスモデルを作成し、ヒトに近い霊長類における老化解析を可能とする。このような研究により“早老症”と“健常者の老化”に共通する疾患の分子機序を世界で初めて明らかにする。

3. 研究の方法

1) WS 患者 iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞分化における加齢性変化のメカニズム :

WS は早老症と呼ばれるものの、全身すべての臓器に症状が見られる訳ではなく、早老症状やがん化は間葉系の細胞に限局するため、ヒト間葉系細胞の老化メカニズム解明に最適なモデルである。これまで我々は WS 患者の体細胞から iPS 細胞を樹立し (PLoS One, 2014; Front Genet, 2015) ここから間葉系幹細胞の誘導に成功した (未発表)。さらに現在、脂肪細胞や血管壁細胞への分化系を確立した。これら細胞の老化過程に伴う遺伝子発現変化を RNA シークエンスで網羅的に解析し、新規老化関連遺伝子の候補を同定している。WS はサルコペニア (加齢性筋萎縮症) や動脈硬化、内臓脂肪型肥満を好発するため、特に筋芽細胞、血管内皮細胞、脂肪細胞の老化に着目して実験を行なっている。

2) ヒト早老症のモデルマウスを用いた加齢関連疾患の病態 :

これまでに樹立した WRN/Tert ダブル KO マウスを初めとする数系統の WS マウスモデルを用い、野生型マウスとの比較から、通常餌・高脂肪餌飼育下における体脂肪組成や耐糖能・インスリン感受性を評価する。さらに、肝・筋・脂肪・骨・血管組織の病理学的解析や蛋白・遺伝子発現解析を通じて、糖尿病、動脈硬化、骨粗鬆症の発症機序や皮膚再生能の低下の原因を解明する。

3) WS 患者ゲノムのエクソーム解析 :

以前、申請者らのグループは、WS 患者は高齢者に多い骨髄異形成症候群 (MDS) を含む、造血器腫瘍を生じやすい (Onishi S et al. Acta Diabetol 2012) ことを報告した。WRN 遺伝子に加えて、他の遺伝子変異を来たした場合に、MDS の発症にいたると想定される。そこで、AMED 研究費で確立した WS 疾患レジストリー情報を用い、血液疾患を有する

患者ならびに有さない患者の末梢血ゲノムサンプルから NGS でエクソーム解析を実施し、WS における発癌機構を明らかにする。

4) マーモセットを用いた WS 動物モデルの作成:

WRN のノックアウトマウスは表現型を呈さないため、ゲノム編集技術 TALEN を用いて、WRN 遺伝子を欠損させたマーモセットを作成、ヒトに近い霊長類を用いた WS の疾患モデルを作成する。

4. 研究成果

1) WS 患者 iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞分化における加齢性変化のメカニズム:

これまでに、WS 患者の線維芽細胞ならびに野生型線維芽細胞を培養し、その表現型を比較検討した。すると、WS 線維芽細胞は細胞の増殖速度が低下しており、老化関連 beta Gal 染色陽性で、P16 などの老化マーカーの発現増加が見られていた。遺伝子発現の解析を行うと、慢性炎症に関連する経路の活性化が認められ、WS 線維芽細胞は慢性炎症を背景に細胞老化を来していることと推察された。さらに、WS 患者から iPS 細胞の樹立を行ない、間葉系幹細胞、脂肪、血管などに分化させる系を確立した。WS 特異的 iPS 細胞は NANOG などの未分化マーカーを高発現し、nude mouse へ移植するとテラトーマ（奇形腫）を形成し、内胚葉、中胚葉、外胚葉の 3 系統の組織像を生じ多分化能を有していることが判明した。さらに、間葉系幹細胞への分化誘導の結果、老化関連 beta Gal 染色、DNA damage 指標である H2AX が、WS-iPS 細胞由来の間葉系幹細胞（WS-MS C）において増加していた。さらに老化関連分泌因子を含む炎症経路の活性化や、Ca 代謝系、細胞外マトリクス産生などの経路が、WS 間葉系幹細胞の老化に関与していることが想定されている。このような慢性炎症が、動脈硬化や皮膚潰瘍を促進している可能性が想定される。

2) ヒト早老症のモデルマウスを用いた加齢関連疾患の病態:

WS の原因遺伝子である Wrn の欠損マウスはヒトと異なり明らかな老化徴候を呈さない。一方で RECQ へリケースは WRN 以外のファミリー遺伝子が存在し、これらの機能が相補的である可能性がある。そこで、RecQ へリケースのうち単独では早老症をきたさない、Recql5 ノックアウトマウスとの交配により、Wrn ノックアウトマウスの老化表現型が増強されるか否かを検討した。すると、WRN/Recql5 のダブルノックアウトマウスは野生型と比較して体重が増えやすく、加齢に伴っておこるメタボリックシンドロームのモデル病態である可能性が示唆された。また、培養細胞で Wrn と Recql5 を同時にノックダウンすると SA-beta Gal 陽性細胞の増加など、細胞老化の徴候が認められることも判明した。以上より、Wrn KO マウスを使用し老化徴候の一部を再現することに成功している。このマウスをモデルとして使用することで、健常者の老化と早老症に共通する分子機序の解明につながることを期待される。

3) WS 患者ゲノムのエクソーム解析:

本研究において、WS に合併した骨髄異形成症候群（MDS）ならびに MDS から急性白血病を発症した症例（MDS/AML）各 1 例の計 2 例の全エクソン解析を行ったところ、2 例ともに複雑な染色体異常を認めた。一方で、明らかな血液異常を認めない WS 患者 9 例（平均 49.8 歳）の末梢血を全エクソン解析ならびに骨髄系腫瘍の標的遺伝子を網羅したターゲットシーケンスにより解析したが、有意な遺伝子変異は認められなかった。近年、MDS 発症に先行して、エピゲノムを制御する遺伝子の変異を伴うクローナル造血が高頻度に認められることが報告されているが、このような発症様式は WS では必ずしもドミナントでないことが示唆される。

4) マーモセットを用いた早期老化モデル動物の作成:

マウスで表現形が観察されない原因として、ヒトとのゲノムの違いならびに寿命の相違が示唆されている。そこで遺伝子編集技術である TALEN を用いた Wrn ノックアウトマーモセットの作成を試行中である。今までに、Wrn 遺伝子のエクソン 2 ならびに 3 をターゲットとする TALEN を作成、野生型マーモセットの割球に注入、ゲノム解析により、Wrn 遺伝子

の欠損をもたらすことに成功している。ここまで Talen の動作確認は終了し、現在 Talen のマーマセット受精卵への打ち込み、母親マーマセットの妊娠を試みているところである。

まとめ

今までに早老症細胞、早老症特異的 iPS 細胞を用いた研究により、老化のモデル作成ならびに、慢性炎症を軸とする老化メカニズムの解明を展開している。今後、Werner 症候群由来老化モデルをさらに活用し、早老症と一般老化に共通するメカニズムが解明されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Kim J, Toda T, Watanabe K, Shibuya S, Ozawa Y, Izuo N, Cho S, Seo DB, Yokote K, Shimizu T	4. 巻 139
2. 論文標題 Syringaresinol Reverses Age-Related Skin Atrophy by Suppressing FoxO3a-Mediated Matrix Metalloproteinase-2 Activation in Copper/Zinc Superoxide Dismutase-Deficient Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 648-655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2018.10.012	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 Matsumoto N, Ohta Y, Deguchi K, Kishida M, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, Oshima J, Abe K	4. 巻 58
2. 論文標題 Characteristic Clinical Features of Werner Syndrome with a Novel Compound Heterozygous WRN Mutation c.1720+1G>A Plus c.3139-1G>C	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1033-1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine	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 Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, Akasaka T, Daida H, Yokote K	4. 巻 -
2. 論文標題 Achieving LDL cholesterol target levels <1.81 mmol/L may provide extra cardiovascular protection in patients at high risk: Exploratory analysis of the Standard Versus Intensive Statin Therapy for Patients with Hypercholesterolaemia and Diabetic Retinopathy study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Obes Metab	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) 10.1111/dom.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 Ide S, Finer G, Maezawa Y, Onay T, Souma T, Scott R, Ide K, Akimoto Y, Li C, Ye M, Zhao X, Baba Y, Minamizuka T, Jin J, Takemoto M, Yokote K, Quaggin SE	4. 巻 29
2. 論文標題 Transcription Factor 21 Is Required for Branching Morphogenesis and Regulates the Gdnf-Axis in Kidney Development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol	6. 最初と最後の頁 2795-2808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2017121278	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 Maezawa Y, Kato H, Takemoto M, Watanabe A, Koshizaka M, Ishikawa T, Sargolzaeiaval F, Kuzuya M, Wakabayashi H, Kusaka T, Yokote K, Oshima J	4. 巻 9
2. 論文標題 Biallelic WRN Mutations in Newly Identified Japanese Werner Syndrome Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Syndromol	6. 最初と最後の頁 214-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489055	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 Oshima J, Kato H, Maezawa Y, Yokote K	4. 巻 173
2. 論文標題 RECQ helicase disease and related progeroid syndromes: RECQ2018 meeting	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mech Ageing Dev	6. 最初と最後の頁 80-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mad.2018.05.002	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 Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Fujimoto T, Yamaoka T, Hayashi M, Kiyohara E, Ando H, Terabe Y, Takami Y, Yamamoto K, Takeya Y, Takemoto M, Koshizaka M, Ebihara T, Nakamura A, Nishikawa M, Yao XJ, Hanaoka H, Katayama I, Yokote K, Rakugi H	4. 巻 4
2. 論文標題 Physician-initiated clinical study of limb ulcers treated with a functional peptide, SR-0379: from discovery to a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NPJ Aging Mech Dis	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41514-018-0021-7	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 Ide K, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Ishikawa T, Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K	4. 巻 17
2. 論文標題 N-3 polyunsaturated fatty acids improve lipoprotein particle size and concentration in Japanese patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a pilot study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lipids Health Dis	6. 最初と最後の頁 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12944-018-0706-8	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 Masuda I, Koike M, Nakashima S, Mizutani Y, Ozawa Y, Watanabe K, Sawada Y, Sugiyama H, Sugimoto A, Nojiri H, Sashihara K, Yokote K, Shimizu T	4. 巻 8
2. 論文標題 Apple procyanidins promote mitochondrial biogenesis and proteoglycan biosynthesis in chondrocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25348-1	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 Ishibashi R, Takemoto M, Tsurutani Y, Kuroda M, Ogawa M, Wakabayashi H, Uesugi N, Nagata M, Imai N, Hattori A, Sakamoto K, Kitamoto T, Maezawa Y, Narita I, Hiroi S, Furuta A, Miida T, Yokote K	4. 巻 12
2. 論文標題 Immune-mediated acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: A case report and literature review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Lipidol	6. 最初と最後の頁 888-897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2018.05.002	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 Nagano H, Hashimoto N, Nakayama A, Suzuki S, Miyabayashi Y, Yamato A, Higuchi S, Fujimoto M, Sakuma I, Beppu M, Yokoyama M, Suzuki Y, Sugano S, Ikeda K, Tatsuno I, Manabe I, Yokote K, Inoue S, Tanaka T	4. 巻 115
2. 論文標題 p53-inducible DPYSL4 associates with mitochondrial supercomplexes and regulates energy metabolism in adipocytes and cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 8370-8375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1804243115	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 Maezawa Y, Yokote K	4. 巻 10
2. 論文標題 Human glomerular transcriptome of diabetic kidneys: Can the podocyte cytoskeleton be a therapeutic target?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 224-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12951	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 Mori Seijiro, Zhou Heying, Yamaga Masaya, Takemoto Minoru, Yokote Koutaro	4. 巻 17
2. 論文標題 Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 854 ~ 856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.12960	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 Yamaga Masaya, Takemoto Minoru, Shoji Mayumi, Sakamoto Kenichi, Yamamoto Masashi, Ishikawa Takahiro, Koshizaka Masaya, Maezawa Yoshiro, Kobayashi Kazuki, Yokote Koutaro	4. 巻 9
2. 論文標題 Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 1738-1744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101265	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 Yamaga Masaya, Takemoto Minoru, Takada-Watanabe Aki, Koizumi Naoko, Kitamoto Takumi, Sakamoto Kenichi, Ishikawa Takahiro, Koshizaka Masaya, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro	4. 巻 65
2. 論文標題 Recent Trends in WRN Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American Geriatrics Society	6. 最初と最後の頁 1853 ~ 1856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgs.14906	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 Sato-Kawano Nanae, Takemoto Minoru, Okabe Emiko, Yokote Koutaro, Matsuo Muneaki, Kosaki Rika, Ihara Kenji	4. 巻 62
2. 論文標題 The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson?Gilford progeria syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/jhg.2017.90	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 Hattori Akiko, Takemoto Minoru, Tokuyama Hirotake, Koshizaka Masaya, Yokote Koutaro	4. 巻 126
2. 論文標題 Sitagliptin but not alpha glucosidase inhibitor reduced the serum soluble CD163, a marker for activated macrophage, in individuals with type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 138 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2017.02.010	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 Masaya, Ishikawa Ko, Ishikawa Takahiro, Kobayashi Kazuki, Takemoto Minoru, Horikoshi Takuro, Shimofusa Ryota, Takahashi Sho, Nagashima Kengo, Sato Yasunori, Tatsuno Ichiro, Terano Takashi, Hashimoto Naotake, Kuribayashi Nobuichi, Uchida Daigaku, Yokote Koutaro	4. 巻 7
2. 論文標題 Efficacy and safety of ipragliflozin and metformin for visceral fat reduction in patients with type 2 diabetes receiving treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japan: a study protocol for a prospective, multicentre, blinded-endpoint phase IV randomised controlled trial (PRIME-V study)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e015766 ~ e015766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2016-015766	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 Izuo Naotaka, Kasahara Chihiro, Murakami Kazuma, Kume Toshiaki, Maeda Masahiro, Irie Kazuhiro, Yokote Koutaro, Shimizu Takahiko	4. 巻 7
2. 論文標題 A Toxic Conformer of A _β 42 with a Turn at 22?23 is a Novel Therapeutic Target for Alzheimer's Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11671-6	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, Ohno Mikiko, Chen Po-Min, Nishi Eiichiro, Ono Koh, Kimura Takeshi, Machida Toshio, Takizawa Hirotake, Kashiwado Koichi, Shimada Hideaki, Ito Masaaki, Goto Ken-Ichiro, Iwase Katsuro, Ashino Hiromi, Taira Akiko, Arita Emiko, Takiguchi Masaki, Hiwasa Takaki et al	4. 巻 9
2. 論文標題 Association of serum levels of antibodies against MMP1, CBX1, and CBX5 with transient ischemic attack and cerebral infarction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5600-5613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.23789	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, Rakugi Hiromi et al	4. 巻 4
2. 論文標題 Physician-initiated clinical study of limb ulcers treated with a functional peptide, SR-0379: from discovery to a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 npj Aging and Mechanisms of Disease	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41514-018-0021-7	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 横手幸太郎、木下大輔、小倉正恒	4. 巻 160
2. 論文標題 座談会 脂質異常症治療のポイントと今後の展望～家族性高コレステロール血症を含めて～	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 742～754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 井出真太郎、前澤善朗、横手幸太郎	4. 巻 2
2. 論文標題 PCSK9阻害薬の臨床応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes Frontier	6. 最初と最後の頁 139～146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 越坂理也、横手幸太郎	4. 巻 66
2. 論文標題 ウェルナー症候群の特徴と診療の実際	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 新薬と臨床	6. 最初と最後の頁 96～102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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37件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Yokote K
2. 発表標題 Human model of accelerated aging and atherosclerosis
3. 学会等名 18th International symposium on atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yokote K
2. 発表標題 Overview of clinical trials with a SPPARM in patients with dyslipidaemia: Japanese and European experience
3. 学会等名 International Atherosclerosis Society Joint Symposium : The Selective Peroxisome Proliferator - Activated Receptor Alpha Modulator (SPPARM) Concept (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koshizaka M, Yokote K, Ishibashi R, Maezawa Y, Sakamoto K, Yokoh H, Onishi S, Kobayashi K, Tokuyama H, Ishikawa T, Shoji M, Ide S, Ide K, Baba Y, Horikoshi T, Shimofusa R, Takahashi S, Nagashima K, Sato Y, Takemoto M, On behalf of the PRIME-V study group
2. 発表標題 Comparing the Effects of Ipragliflozin and Metformin on Visceral Fat Reduction in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Sitagliptin - A Prospective, Multicenter, Blinded-Endpoint, Randomized Controlled Study in Japan (PRIME-V Study)
3. 学会等名 the American Diabetes Association's 78th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koshizaka M, Yokote K, Ishikawa K, Ishibashi R, Yoko H, Sakamoto K, Ishikawa T, Maezawa Y, Takemoto M, PRIME-V Study Group Chiba University Hospital, Chiba Japan
2. 発表標題 Comparison of ipragliflozin and metformin for visceral fat reduction in elderly patients with type 2 diabetes: a prospective, blinded-endpoint, randomised controlled study
3. 学会等名 European Association for the Study of Diabetes 54th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	寺本直弥, 南塚拓也, 前田祐香里, 馬場雄介, 山本雅, 加藤尚也, 石川崇広, 越坂理也, 前澤善朗, 横手幸太郎
2. 発表標題	ビオグリタゾンから安全にメトホルミンに切り替え得たWerner症候群の1例
3. 学会等名	第115回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	越坂理也, 石川崇広, 加藤尚也, 前澤善朗, 竹本稔, 横手幸太郎
2. 発表標題	早老症ウエルナー症候群の全国疫学調査およびレジストリ構築によるエビデンスの創生
3. 学会等名	第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	木下大輔, 金子ひより, 加藤尚也, 石川崇広, 越坂理也, 前澤善朗, 緒方英之, 窪田吉孝, 三川信之, 横手幸太郎
2. 発表標題	細胞老化を認めたにも関わらず、難治性皮膚潰瘍を著明に改善し得たWerner症候群の1例
3. 学会等名	日本老年医学会関東甲信越地方会第68回大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	横手幸太郎
2. 発表標題	ヒトの老化促進病態としての早老症ウエルナー症候群：研究と診療の進歩
3. 学会等名	第39回日本基礎老化学会シンポジウム 栄養・代謝シグナルと老化制御機構の接点
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 (特別講演) 早老症から学ぶ糖尿病と動脈硬化
3. 学会等名 第69回兵庫県糖尿病懇話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 (特別講演) 早老症研究から学ぶ糖尿病治療
3. 学会等名 第3回内分泌・糖尿病TUNE-UPセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 (講演) 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
3. 学会等名 AMED老化メカニズムの解明・制御プロジェクト第二回リトリート
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 (講演) 早老症から学ぶ老化と生活習慣病
3. 学会等名 愛媛大学医学部附属病院先端医療創生センター主催セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 (講演) 早老症ウェルナー症候群の診療と研究
3. 学会等名 第51回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー 老化のメカニズムを知り、加齢性疾患の新たな創薬の可能性を探る!
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五十嵐活志, 前澤善朗, 金子ひより, 高崎敦史, 木下大輔, 石川崇広, 横尾英孝, 永野秀和, 越坂理也, 横手幸太郎
2. 発表標題 15. 正常血糖クランプ法でインスリン抵抗性が確認されたウェルナー症候群の2例
3. 学会等名 日本糖尿病学会第56回関東甲信越地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 高齢者糖尿病の薬物治療と包括的管理, 口頭
3. 学会等名 第34回日本臨床内科医会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 32. Werner Syndrome Research in Japan: For the Patient and Aging Science.
3. 学会等名 International symposium on RECQ Helicases and Related Diseases 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤尚也、前澤善朗、大内靖夫、石川崇広、越坂理也、岩間厚志、江藤浩之、横手幸太郎
2. 発表標題 ウェルナー症候群患者由来iPS細胞の間葉系幹細胞への分化誘導およびその老化表現型、口頭
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yusuke Baba, Kana Ide, Kazuki Kobayashi, Yohsiro Maezawa, Minoru Takemoto, Tomoaki Tanaka, and Koutaro Yokote
2. 発表標題 A case of Werner syndrome with isolated corticotropin hormone deficiency, Poster
3. 学会等名 International symposium on RECQ Helicases and Related Diseases 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 19.Werner Syndrome Research in Japan: for the Patient and Aging Science, 口頭
3. 学会等名 International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 早老症から学ぶ糖尿病と動脈硬化
3. 学会等名 第197回練馬区医師会学術部消化器懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 高齢2型糖尿病患者の薬物治療と包括的管理～最近のエビデンスをふまえて～
3. 学会等名 第36回日本臨床内科医会総会 ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 Novel approaches to overcome rare diseases: preadipocyte-based gene therapy and iPS cells from progeroid syndrome.
3. 学会等名 第19回遺伝子・デリバリーシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 日本人におけるDPP-4阻害薬の次の一手を考える
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー24 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 早老症候群に合併する代謝異常
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム17 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 Progeroid syndrome as a model of accelerated human aging.
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム23 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 動脈硬化予防のための脂質異常症治療Update
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会 ランチョンセミナー1 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 動脈硬化リスクとしての高TG血症とSPPARM の可能性
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会 スポンサーードシンポジウム3 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 最新エビデンスに基づく脂質管理のすすめ
3. 学会等名 第70回日本老年医学会 関東甲信越地方会 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 2型糖尿病治療の新たな選択肢
3. 学会等名 2019 EASD Japan Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 動脈硬化の視点から血糖降下薬を考える
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会 シンポジウム1 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 高齢者糖尿病の薬物治療と包括的管理 - インスリンの考え方を含めて
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会・第25回日本糖尿病眼学会総会 共催イブニングセミナー2 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 早老症から学ぶ生活習慣病の治療
3. 学会等名 千葉県内科医会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 健康長寿社会と肥満
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会 JASSO会長講演（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横尾英孝、横手幸太郎、越坂理也、武田健治、前田祐香里、石川耕、小野啓、佐藤泰憲、浅原哲子、下村伊一郎、龍野一郎、津下一代、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 肥満症に対する多施設共同減量介入研究（SLIM-TARGET研究）の展開
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会 シンポジウム4
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Aiko Hayashi, Yoshiro Maezawa, Yukari Maeda, Koshizaka Masaya, Aya Kitahara, Hiraku Ono, Hideki Hayashi, Koutaro Yokote
2. 発表標題 Change in body composition and improvement of glucose metabolism after bariatric surgery.
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会 Japan Korea Taiwan (JKT) Joint Symposium 肥満治療の未来
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 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
3. 学会等名 AMED “老化メカニズムの解明・制御プロジェクト” 第3回リトリートプログラム（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横手幸太郎
2. 発表標題 早老症ウェルナー症候群の症例登録システムの構築・運営に基づくデータ集積とエビデンスの創生
3. 学会等名 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 2019年度合同成果報告会 難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 疾患克服への挑戦 2019
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	竹本 稔 (Takemoto Minoru) (60447307)	千葉大学・大学院医学研究院・特任教授 (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	清水 孝彦 (Shimizu Takahiko) (40301791)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	