

令和 2 年 5 月 7 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09292

研究課題名(和文) ウェルナー症候群の解析に基づくサルコペニア発症の分子機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of sarcopenia based on analysis of Werner syndrome

研究代表者

河村 治清 (Kawamura, Harukiyo)

千葉大学・大学院医学研究院・特任准教授

研究者番号：70527902

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Werner症候群(以下、WS)は、30歳台以降に白髪、脱毛、白内障や皮膚萎縮、糖尿病や動脈硬化などの老化徴候を早発し、心筋梗塞や癌を好発する遺伝性早老症である。WS患者は高頻度に強いサルコペニアを呈するため、本研究では、WS患者におけるサルコペニアのメカニズム解明を行った。WS患者から直接採取した脂肪組織の間葉系幹細胞、ならびに、WS疾患特異的iPS細胞を樹立し、間葉系幹細胞に分化誘導を試みた。すると、WS由来間葉系幹細胞や、WS-iPSC由来間葉系幹細胞や脂肪分化細胞が早期老化徴候を呈することがわかった。加えて、筋肉細胞への分化を今後予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニアは高齢者において転倒骨折、寝たきりやQOL低下の強いリスクである。本研究はヒト早老症の解析からヒトのサルコペニアの病態解明や治療開発に役立つ知見を得たいと考えており、サルコペニアの新たな治療戦略や治療薬開発への基盤となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Werner's syndrome (hereinafter, WS) is a hereditary progeria that prematurely causes aging signs such as gray hair, hair loss, cataracts and skin atrophy, diabetes and arteriosclerosis, and causes myocardial infarction and cancer after the age of 30. Since WS patients often exhibit strong sarcopenia, this study elucidated the mechanism of sarcopenia in WS patients. We established adipose tissue mesenchymal stem cells directly collected from WS patients. In addition, we established WS disease-specific iPSCs, and attempted to induce differentiation into mesenchymal stem cells. Then, it was found that WS-derived mesenchymal stem cells and WS-iPSC-derived mesenchymal stem cells exhibited signs of early senescence. In addition, differentiation into muscle cells is planned in the future.

研究分野：老化、糖尿病

キーワード：早老症 サルコペニア iPSC細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦は超高齢社会に突入し、今後も高齢者比率は増加の一途と見込まれている。このような背景の下、これからの医療・医学の大きな課題は、日常生活活動度(ADL)や生活の質(QOL)を保った高齢者の増加、「健康長寿」の達成である。この健康長寿を妨げる大きな要因の一つが、サルコペニアである。サルコペニアは加齢に伴う骨格筋の質ならびに量の低下と定義され、その進行は高齢者の身体活動能力を著しく低下させ、転倒、骨折リスクの増加や虚弱状態(Frailty; フレイル)を招く。一方で、加齢に伴って筋力と筋肉量が低下するメカニズムは未だ不明である。

Werner 症候群(以下、WS)は、30歳台以降に白髪、脱毛、白内障や皮膚萎縮、糖尿病や動脈硬化などの老化徴候を早発し、心筋梗塞や癌を好発する遺伝性早老症である。世界の症例報告の6割が日本からなされており、本邦に多い疾患と考えられている。1996年に原因として RECQ 型 DNA Helicase である *WRN* 遺伝子の変異が同定されたが、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。原因として、WSが希少疾患であり患者由来細胞を実験に供することが困難であること、*WRN*のノックアウトマウスが全く老化フェノタイプを呈さないことが、研究の障壁となってきた。近年、細胞老化やマウスを用いた老化モデルの研究の進歩がめざましいが、一方でヒトにおける老化は組織、臓器連関の複雑性からも、細胞やマウスと異なっていると考えられ、ヒト老化モデルの直接的な検討により貴重な知見が得られることが期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、WS患者におけるサルコペニアの発症メカニズムの解明を目的とする。WSにおいては比較的若年からサルコペニアを呈することが判明しているが、様々な代謝異常をきたすインスリン抵抗性との関連は不明であるため、この関連を臨床的に検討する。また、WS患者から疾患特異的 iPS 細胞を作成し、骨格筋へと分化させた際の遺伝子発現や細胞機能を検討する。加えて、iPS 細胞から、筋肉細胞に至る分化の前段階である間葉系幹細胞を誘導し、その表現型を検討する。

3. 研究の方法

1) WS 患者におけるサルコペニアの計測ならびにインスリン抵抗性の測定

WS患者を対象に、グルコースクランプ法を用いて正確なインスリン抵抗性の評価を行った。また、内臓脂肪面積の測定ならびに DEXA (Dual energy Xray absorptiometry)法により骨格筋量を計測、骨格筋指数を算出し、インスリン抵抗性との相関を解析した。また、患者脂肪組織から間葉系幹細胞を含む Stromal vascular fraction (SVF)ならびに脂肪前駆細胞を培養し、老化関連 Gal 染色や老化関連分泌因子(SASP)の発現解析を行った。

2) WS 患者からの疾患 iPS 細胞の樹立とその機能解析

WSは希少疾患であるため患者検体を得る機会が稀であることから、WSと non-WS患者の末梢血を採取し、末梢血幹細胞に Oct3/4, Sox2, Klf4, c-myc の山中4因子をセンダイウイルスベクターを用いて導入し、コロニーをピックアップすることで、安定培養可能な疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。この iPS 細胞から、骨格筋分化の中間段階として、間葉系幹細胞を分化誘導した。さらに、脂肪分化培地を用いて分化誘導を行い、上記の間葉系幹細胞や脂肪前駆細胞の表現型が再現されるか検討した。

4 . 研究成果

1) WS 患者におけるサルコペニアとインスリン抵抗性

当院に入院した WS 患者 5 名を対象に、グルコースクランプ法によるインスリン抵抗性の評価を行った。すると、5 人のうち 3 人が 100cm²以上の内臓脂肪蓄積を呈していた。インスリン注入率を 1.25 mU/kg/min とし、血糖値を 95 mg/dL に保つために必要なグルコース注入率 Glucose Infusion Rate (GIR)の平均は 3.58mg/kg/min であり、全例が強いインスリン抵抗性を示していた。一方、骨格筋指数を計測したところ、全例で低値であり、サルコペニアを呈していると考えられた。さらに GIR は内臓脂肪面積と負に相関したが、内臓脂肪面積を骨格筋指数で除した値とはさらに良い相関を示していた。すなわち内臓脂肪蓄積に加えて、骨格筋量の低下が WS におけるインスリン抵抗性を構成していると推察された。加えて、患者脂肪組織由来間葉系幹細胞、ならびに脂肪前駆細胞を用いて老化関連 Gal 染色を行ったところ、WS 群において陽性細胞の増加がみられていた。RealtimePCR を行うと、老化関連分泌現象の一つである IL1b の発現が野生型と比較して約 7 倍に増加していた。以上より、WS 患者の脂肪組織と間葉系幹細胞においては細胞老化が進行していることが示唆された。

2) WS 患者 iPS 細胞から誘導した間葉系幹細胞における細胞老化

今までに 7 名の 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発現し、増殖能が豊富であり、また、免疫不全マウスへの iPS 細胞の投与により奇形腫を形成し、消化管粘膜などの内胚葉、軟骨や骨などの中胚葉、神経などの外胚葉といった、3 系統の組織像を生じ多分化能を有していることが確認できた。すなわち、iPS 細胞へのリプログラミングは、WS 患者由来細胞であっても問題ないものと思われた。

一方、骨格筋分化への中間段階として間葉系幹細胞への分化誘導を行うと、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-MSC) において増加していることが判明した。さらに、網羅的な遺伝子解析の結果、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示唆された。

一方で、疾患 iPS 細胞を用いて筋肉細胞を分化させる試みは、未だ端緒についたところである。WS 患者由来 iPS 細胞を脂肪分化誘導したところ、P16、P21 などの細胞老化関連遺伝子と、炎症関連遺伝子である NF-KB の発現増加がみられ、患者由来脂肪組織の表現型と合致する結果であった。

まとめ

今までの知見から、WS の老化メカニズムにおいて慢性炎症の関与が示唆された。さらに、早老症細胞、早老症特異的 iPS 細胞を用いた研究により、老化のモデル作成を進めている。今後、Werner 症候群 iPS 細胞から筋肉細胞への分化系を確立することで、サルコペニアのメカニズム解明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13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 7件）

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 該当する
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 2018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 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 該当する
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 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 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 Shoji M, Takemoto M, Kobayashi K, Shoji T, Mori S, Sagara JI, Kurosawa H, Hirayama Y, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K	4. 巻 8
2. 論文標題 Serum podocalyxin levels correlate with carotid intima media thickness, implicating its role as a novel biomarker for atherosclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18647-6	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 Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Takemoto M, Tokuyama Y, Saito T, Yokote K	4. 巻 9
2. 論文標題 Continuous glucose monitoring reveals hypoglycemia risk in elderly patients with type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 69-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12676	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, Kato H, Takemoto M et al	4. 巻 0
2. 論文標題 Confirmation of Biallelic WRN Mutations in Newly Identified Japanese Werner Syndrome Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Syndromology	6. 最初と最後の頁 0
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 Fang Evandro F., Croteau Deborah L., Maezawa Yoshiro, Rusten Tor Erik, Mattson Mark P., Jasper Heinrich, Nilsen Hilde, Bohr Vilhelm A	4. 巻 10
2. 論文標題 NAD+ augmentation restores mitophagy and limits accelerated aging in Werner syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-019-13172-8	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 該当する

1. 著者名 Fukaishi Takahiro, Minami Isao, Masuda Seizaburo, Miyachi Yasutaka, Tsujimoto Kazutaka, Izumiya Hajime, Hashimoto Koshi, Yoshida Masayuki, Takahashi Sayako, Kashimada Kenichi, Morio Tomohiro, Kosaki Kenjiro, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro, Yoshimoto Takanobu, Yamada Tetsuya	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome treated by leptin replacement with short and long-term monitoring of the metabolic and endocrine profiles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 211-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0226	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 Sakamoto Kenichi, Furuichi Yasuro, Yamamoto Masashi, Takahashi Megumi, Akimoto Yoshihiro, Ishikawa Takahiro, Shimizu Takahiko, Fujimoto Masanori, Takada Watanabe Aki, Hayashi Aiko, Mita Yoshitaka, Manabe Yasuko, Fujii Nobuharu L, Ishibashi Ryoichi, Maezawa Yoshiro, Betsholtz Christer, Yokote Koutaro, Takemoto Minoru	4. 巻 20
2. 論文標題 R3hdml regulates satellite cell proliferation and differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	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) 10.15252/embr.201947957	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 該当する

1. 著者名 Koshizaka Masaya, Ishikawa Ko, Ishibashi Ryoichi, Maezawa Yoshiro, Nagashima Kengo, Sato Yasunori, Takemoto Minoru, Newby Laura Kristin, Yokote Koutaro, On Behalf of the PRIME V Study Group	4. 巻 21
2. 論文標題 Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open label, blinded endpoint, randomized controlled study (PRIME V study)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1990-1995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.13750	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31件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 前澤善朗
2. 発表標題 Symposium 3: Seeking for a common culprit of vascular complications in diabetes. Roles of the bHLH Transcription Factor Tcf21 in Kidney, Heart and Blood Vessels in Health and Diabetes
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ikeda K, Maezawa Y, Horie T, Fujioka Y, Sakai J
2. 発表標題 English Symposium 1 Topics in Atherosclerosis & Dyslipidemia (Basic) : Roles of The bHLH Transcription Factor Tcf21 in Cardiorenal Syndrome
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前澤善朗
2. 発表標題 Roles of the bHLH Transcription Factor Tcf21 in Cardiorenal Syndrome
3. 学会等名 日中動脈硬化国際研究会
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	ピ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	早老症ウェ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	石川崇広、越坂理也、前澤善朗、竹本稔、徳山芳治、斉藤俊弘、横手幸太郎
2. 発表標題	CGMを用いた高齢2型糖尿病患者における低血糖リスク因子の解析
3. 学会等名	第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 山賀政弥、竹本稔、前澤善朗、越坂理也、石川崇広、正司真弓、加藤尚也、山本雅、横手幸太郎
2. 発表標題 Werner症候群における日常生活機能と生活の質をもたらす要因の検討
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 越坂理也、石川崇広、前澤善朗、竹本稔、横手幸太郎
2. 発表標題 持続血糖測定を用いた高齢者2型糖尿病患者における低血糖リスク因子の解明
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 加藤尚也、前澤善朗、竹本稔、島本顕、田原栄俊、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
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 落合英俊、前田祐香里、南塚拓也、武田健治、馬場雄介、山本雅、石川崇広、越坂理也、前澤善朗、林秀樹、横手幸太郎
2. 発表標題 肥満外科手術により糖尿病の改善をみた3症例
3. 学会等名 第55回日本糖尿病学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺本直弥、石川崇広、南塚拓也、前田祐香里、馬場雄介、山本雅、加藤尚也、越坂理也、前澤善朗、横手幸太郎
2. 発表標題 ピ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症候群による糖尿病の一例
3. 学会等名 第55回日本糖尿病学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 加藤 尚也、前澤 善朗、竹本 稔、嶋本 顕、田原 栄俊、横手 幸太郎
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 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 患者由来iPS細胞により早期老化および腫瘍形成表現型を再現できたWerner症候群の一例
3. 学会等名 第67回日本老年医学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koutaro Yokote
2. 発表標題 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 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 corticotrophic hormone deficiency, Poster
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 Aiko Hayashi, Minoru Takemoto, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote
2 . 発表標題 Abnormal fat tissue distribution contributes to glucose dysmetabolism in Werner syndrome patients or Cockayne syndrome patient with diabetes
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 Masashi Yamamoto, Masanori Fujimoto, Shintaro Ide, Hiromi Inoue, Ko Ishikawa, Kazuki Kobayashi, Minoru Takemoto and Koutaro Yokote
2 . 発表標題 A case Of Werner syndrome with diabetes mellitus in which Liraglutide was effective for improvement of glycemic control
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 Yoshiro Maezawa, Hisaya Kato, Minoru Takemoto, Aki Watanabe, Masaya Koshizaka, Takahiro Ishikawa, Forough Sargolzaeiav, Masafumi Kuzuya, Hiroshi Wakabayashi, Koutaro Yokote
2 . 発表標題 Confirmation of Biallelic WRN Mutations in Newly Identified Japanese Werner Syndrome Patients
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 Shuichi Shibuya, Kinue Iizuka, Koutaro Yokote and Takahiko Shimizu
2 . 発表標題 Generation of novel Werner syndrome model mice- Wrn/Recq15 double deficient mice-
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 Hisaya Kato, Yoshiro Maezawa, Yasuo Ouchi, Naoyo Takayama, Masamitsu Sone, Takahiro Ishikawa, Masaya Koshizaka, Katsunori Fujii, Atsushi Iwama, Koji Eto, Akira Shimamoto, Hidetoshi Tahara, Koutaro Yokote
2 . 発表標題 Recapitulation of premature senescence and tumor predisposition phenotype in Werner syndrome specific iPSCs
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 Shunichiro Ohnishi, Masaki Fujimoto, Yuya Tsurutani, Masaya Koshizaka, Takahiro Ishikawa, Minoru Takemoto, Koutaro Yokote
2 . 発表標題 Diabetes patients with Japanese Werner syndrome exhibit high incidence of cancer
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 Masaya Koshizaka, Kazuki Kobayashi, Takahiro Ishikawa, Yoshiro Maezawa, Minoru Takemoto, Koutaro Yokote
2 . 発表標題 Evidence creation through nationwide surveyance of the progeria syndrome, Werner syndrome and establishment of a case registration system- Werner syndrome Nationwide system and Registry- Poster
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 Minoru Takemoto, Yoshitaka Kubota, Seijiro Mori, Kazuhisa Tsukamoto, Masafumi Kuzuya and Koutaro Yokote
2. 発表標題 Revision of the Management guideline for Werner syndrome
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 前澤善朗
2. 発表標題 高齢者糖尿病の包括的管理
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 前澤善朗、越坂 理也、石川 耕、石橋 亮一、石川崇広、横手幸太郎
2. 発表標題 高齢2型糖尿病患者の内臓脂肪に対するイブラグリフロジンの効果
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 前澤善朗
2. 発表標題 認知機能低下の予防、進行防止のための血糖コントロール
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 前澤善朗、林愛子、越坂理也、徳山宏丈、林秀樹、横手幸太郎
2. 発表標題 肥満外科手術後のリポ蛋白プロファイルの解析
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Yoshiro Maezawa
2. 発表標題 PROGEROID SYNDROME AS A HUMAN MODEL OF ACCELERATED AGING: FROM PATIENT REGISTRY TO INDUCIBLE PLURIPOTENT STEM CELLS
3. 学会等名 the 11th IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 南塚拓也、前澤善朗、馬場雄介、横手幸太郎
2. 発表標題 転写因子Tcf21の内臓脂肪蓄積における役割
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 木下大輔、寺本直弥、金子ひより、加藤尚也、高崎敦史、五十嵐活志、越坂理也、前澤善朗、横手幸太郎
2. 発表標題 遺伝性早老症Werner症候群における内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性の解析
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会
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)	