

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 早老症ウェルナー症候群の全国調査と症例登録システム構築によるエビデンスの創生  
(英語) Evidence creation through nationwide surveillance of the progeria syndrome Werner syndrome and establishment of case registration system

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学研究院 教授 横手 幸太郎  
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Professor, Koutaro Yokote

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

早老症ウェルナー症候群（WS）の診療に関わるクリニカルクエスチョンを高いレベルで解決し、診療ガイドラインの改訂に資する良質なエビデンス構築を目標として、全国調査と症例登録システム構築により、現在の日本における疾患プロフィール・自然歴・予後を把握、併行して実施する医師主導治験の結果等と合わせ、難治性疾患政策研究事業で既に作成したガイドラインの改訂に貢献、その普及と診療の質向上を通じて患者の予後改善と社会復帰の支援を行った。

#### (A) WS の症例登録システム構築と運営

これまでの調査ならびに国内外の難病登録システムを参考に、WS の症例登録用データシートを作成し、千葉大学医学部附属病院 臨床試験部の協力のもと、データマネージメントに携わる人員を含め、DATATRAK ONE を用いた症例登録システムを構築し、レジストリ基盤の整備を行った。また米国ワシントン大学で international registry を構築・運営している大島淳子教授を、千葉大学特任教授として招聘し、本レジストリの共同研究体制を拡充・整備した。

#### (B) WS の症例データ収集と解析

そして、厚生労働科学研究 難治性疾患等政策研究事業との連携により全国一次調査を実施、患者を発掘するとともに平成 21 年度に実施した前回の全国調査の結果も踏まえて WS 患者の一次情報を再度収集・更新するとともに、症例登録システムへの参加を依頼する郵送調査・案内の準備を進めた。次年度で各医療機関へ症例登録システムへの参加を依頼する。症例登録について、患者・家族会の協力も求めている。レジストリ登録同意取得の依頼とともに症例情報（更新もしくは新規）の一次調査、続いて二次調査を実施し、臨床症状・自然歴（発症から治療開始までの経過）、原因遺伝子の変異パターン、治療内容等の臨床疫学像を収集・登録する。採取同意を得られた症例については血液・遺伝子検体や皮膚切片などのサンプルも収集・登録する。症例集積後は初回登録データの横断解析を実施すると共に、1 年毎の追跡データの収集・登録を進める。その後の追跡データによる縦断解析も含めて得られたデータを、診療ガイドライン改訂（厚生労働科学研究難治性疾患政策研究事業により実施）のためのエビデンスとして活用する。

本研究の成果を通じて現在の日本における WS の疾患プロフィール・自然歴・予後を明らかにし、患者データの精度向上と有効活用、医療体制の整備を実現できる。現在、適切な診療を享受できていない患者を救い出すとともに、診療の質向上を通じて患者の予後改善と社会復帰を支援することができる。

In order to solve the clinical questions regarding with the adult progeria, Werner Syndrome (WS), and establish high-quality evidence that contributes to the revision of clinical practice guidelines of WS, we have had the nationwide survey and have established the WS registration system. By the survey and registration system, we could reveal the current disease profile, the natural history, and prognosis of WS in Japan. We also have a clinical trial for WS. Therefore, we will be able to contribute to the revision of the current clinical practice guidelines of WS, which was published based on the result of previous Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases. We are trying to improve the patient's prognosis and supported the patient's social reintegration, by the popularization and quality improvement of medical treatment for WS.

#### (A) Establishment and management of WS registration system

We prepared a data sheet for WS registration system, based on the previous survey and referring to domestic and international intractable disease registration systems. We have established WS registration system, used DATATRACK ONE (NTT DATA), supported by the Chiba University Clinical Research Center. We also have employed a data manager and developed a registry infrastructure. In addition, Professor Junko Oshima who is establishing and operating an international registry at Washington University in the United States was invited as Chief Professor at Chiba University to expand and improve the joint research system of this registry.

#### (B) Data collection and analysis of WS

We have conducted a nationwide primary survey to find patients who were not diagnosed, by collaboration with the National Health Labor Science Research Policy Research Project. We also have gathered and updated the primary information of WS patients, based on the results of the previous nationwide survey conducted in 2009. We have prepared for mail survey / guidance requesting participation in the WS registration system. We will ask each medical institution to participate in the WS registration system in the next year. We also cooperate with patients and family associations for the WS registration. We request to acquire informed consent and have first survey of case information and secondary survey, in which we collect the data of clinical symptoms / natural history (course from onset to treatment start), mutation pattern of the causative gene, and treatment contents. We also collect and register blood samples, gene specimens and skin slices for cases that agree to do. We will collect patients' data annually, in order to have cross-sectional analysis. We will utilize the data obtained including the longitudinal analysis by follow-up data as evidence for revision of WS clinical practice guidelines (conducted by the laboratory science research intractable disease policy research project).

We can clarify current disease profile, natural history and prognosis of WS in Japan through the results of this research and improve patient data accuracy and use effectively, and improve medical system for WS. We will be able to rescue patients who do not have appropriate medical treatment and support patient's prognosis improvement and reintegration by improving the quality of medical treatment.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 5 件)

1. Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, Koizumi N, Kitamoto T, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K. Recent Trends in *WRN* Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Apr 10. doi: 10.1111/jgs.14906.
2. Mitamura Y, Azuma S, Matsumoto D, Takada-Watanabe A, Takemoto M, Yokote K, Motoshita J, Oda Y, Furue M, Takeuchi S. Case of sarcomatoid carcinoma occurring in a patient with Werner syndrome. *J Dermatol*. 2016 Nov;43(11):1362-1364.
3. Ide S, Yamamoto M, Takemoto M, Fujimoto M, Ide K, Kobayashi K, Yokote K. Improved Glycemic Control and Vascular Function and Reduction of Abdominal Fat Accumulation with Liraglutide in a Case of Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Mar;64(3):687-8.
4. Takemoto M, Yamaga M, Furuichi Y, Yokote K. Astaxanthin Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Jun;63(6):1271-3.
5. Shimamoto A, Yokote K, Tahara H. Werner Syndrome-specific induced pluripotent stem cells: recovery of telomere function by reprogramming. *Front Genet*. 2015 Jan 29;6:10.
6. 竹本 稔、大西俊一郎、横手 幸太郎. 症候群 Werner syndrome (ウエルナー症候群), 日本臨床 巻 : 73 号 : 増刊号 6 ページ : 246-50, 2015 年 8 月 20 日
7. 林 愛子、竹本 稔、横手 幸太郎. 糖尿病を合併する見逃せない難治性代謝性疾患 Werner 症候群, 糖尿病 Vol. 58(2015) No. 8, 2015 年 8 月 30 日

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Werner Syndrome support networks, 口頭, Fuki Hisama/Koutaro Yokote/Junko Oshima, RecQ2016, Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle, WA, 2016/5/28-30, 国外.
2. Bloom's/RTS/Werner Syndromes in Depth, 口頭, Chris Cunniff/Lisa Wang/Fuki Hisama/Koutaro Yokote/Junko Oshima, RecQ2016, Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle, WA, 2016/5/28-30, 国外.
3. Revised diagnostic criteria for Japanese Werner Syndrome and new diagnostic criteria for Japanese Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, 口頭, Takameto M, Ihara K, Matsuo M, Kosaki R, Mori S, Kuzuya M, Tanaka Y, Yokote K. International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania. Chiang Mai, Thailand, 2015/10/19-22, 国外.
4. Sarcopenia in patients with Werner Syndrome, 口頭, Kuzuya M, International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania. Chiang Mai, Thailand, 2015/10/19-22, 国外.
5. A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner Syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population, 口頭, Mori S, Zhou H, Tanaka M, Sawabe M, Arai T, Muramatsu M, Mieno MN, Shinkai S,

Yamada Y, Miyachi M, Murakami H, Sanada K, Ito H, International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania. Chiang Mai, Thailand, 2015/10/19-22, 国外.

6. Establishment of induced pluripotent stem cells derived from progeroid syndrome, 口頭, Yokote K, International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania. Chiang Mai, Thailand, 2015/10/19-22, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 研究・近況報告, 横手幸太郎, 2016 年度ウェルナー症候群患者家族の会関東地区患者会, 2016/12/11, 国内.

(4) 特許出願

なし