

大規模 ALS 患者前向きコホートの構築

研究分担者 渡辺 宏久

名古屋大学脳とこころの研究センター 特任教授

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、平均 3 年で死に至る代表的な神経難病である。我々は ALS 患者の大規模前向きコホート（JaCALS：Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research）を立ち上げ、全国 30 施設が参加し、既に孤発性 ALS 患者 905 例の前向き臨床情報、DNA、B cell line を蓄積している。この 3 点が結び付けられた大規模リソースは世界的にも類を見ない。この研究リソースを用いて、ALS の進行、予後に関連する臨床的因子、遺伝子多型の解析が行われ、新規の家族性 ALS 原因遺伝子の孤発例における検証や、他の神経変性疾患関連遺伝子の検証が行われるなど、多彩な活用がなされている。

A. 研究目的

ALS は成人発症の神経変性疾患であり、進行性に全身の骨格筋萎縮をきたし、発症から平均 3 - 4 年で死亡または永続的な人工呼吸器装着に至る。根治的治療法は存在しない。

標準的医療・介護福祉体制を確立し、治療介入研究を推進するためには、ALS の縦断像・横断像を明らかにし、患者の予後等に関与する因子を解明する体制づくりが必須である。また新規治療法開発研究促進のためには、良質の自然歴情報と結びついた遺伝子情報の蓄積が必要である。得られる臨床情報は臨床現場での患者への説明や診療方針決定のための貴重な基礎資料となり、診療の質向上に寄与できる。また治験計画策定・推進、医療・福祉行政の施策策定にあたって必須の情報となる。千例規模の患者ゲノム遺伝子解析は難病とされる神経変性疾患の病態解明に寄与し得る。

本研究は神経変性疾患に関する調査研究班（神経変性班）をベースに多施設共同 ALS 患

者コホート（JaCALS）を構築し、前向き縦断的臨床情報、DNA、B cell line を蓄積し、これらを基に病態関連遺伝子を同定し、その遺伝子型を持つ患者由来の iPS 細胞ライブラリーを構築して、病態的意義の検証、治療薬スクリーニング体制の整備を行うことを目的とする。

B. 研究方法

研究の対象は神経内科医が ALS と診断し本人に告知した患者とした。医師による臨床評価は、病型、初発症状、肺活量、神経所見、各処置の導入時期などにつき行い、ADL の評価は日本版 ALSFRS-R を用いた。経管栄養導入や呼吸器装着などの病気の進行を示す重要なイベント（エンドポイント）および ALSFRS-R について、3 ヶ月に一度、臨床研究コーディネーター（CRC）から患者もしくは主介護者に対して電話インタビューによる調査を行った。CRC には、研究の概要、関連する倫理指針、研究実施手順、既知の ALS 臨床像、患者および介護

者に対して行うべき配慮等に関する研修を実施した。電話調査は信頼性検証済み (BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2011) のシステムを用いて行った。各実施医療機関において文書による同意の得られた患者から採血を行い、連結可能匿名化を行った後、外部委託施設に送付し、DNA 抽出および B-cell line 化を行った。処理された検体はゲノム DNA 保存センターにて保管した。ALS に罹患しておらず、患者と血縁関係ではなく、文書での同意が得られた人について採血を行い正常対照 (コントロール) 検体とし、連結不可能匿名化の状態で DNA および B-cell line の形で保存した。

神経変性班および国立病院機構に属する施設の中から研究委員会を組織し、委員会の管理の下で研究プロジェクトを審査し、広く活用できる体制を整えた。

倫理面への配慮

すべての研究参加者には十分な説明を行い、文書にて同意を取った。臨床情報、遺伝子検体について、参加施設内での匿名化および中央事務局での匿名化を行い、二重に匿名化された形で解析に供する形とした。研究参加は自由意志であり、同意はいつでも撤回可能とした。研究計画は、症例登録を行っている全施設で施設倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

全国 30 施設で患者登録システムの構築を行い、症例登録を進めた。2014 年 1 月末の時点で、ALS 患者 905 例の登録ができており、前向き臨床像の調査を行った。また、合わせてゲノム DNA、B-cell line の保存がなされている。正常対照は 277 例の登録を行い、連結不可能匿名化された状態でゲノム DNA、B-cell line の保存がなされている。

JaCALS 参加施設を以下に示す。

東北大学	加藤昌昭	青木正志
新潟大学	石原智彦	西澤正豊
自治医科大学	森田光哉	
東京都立神経病院	川田明広	中野今治
静岡てんかん神経医療センター	小尾智一	
東名古屋病院	饗場郁子	
名古屋大学	祖父江元	
ビハーラ花の里病院	日地正典	織田雅也
	和泉唯信	
順天堂大学	富山弘幸	大垣光太郎
	服部信孝	
徳島大学	和泉唯信	梶龍兒
鈴鹿病院	酒井素子	小長谷正明
拓海会神経内科クリニック	藤田拓司	
群馬大学	藤田行雄	池田佳生
静岡富士病院	溝口功一	
宮城病院	今井尚志	
岡山大学	山下徹、阿部康二	
国立精神神経センター	村田美穂	
京都府立医科大学	能登祐一	中川正法
三重大学	谷口彰	
相模原病院	長谷川一子	
東京大学	石浦浩之	辻省次
京都大学	山下博史	高橋良輔
鳥取大学	渡辺保裕	中島健二
山梨大学	長坂高村	瀧山嘉久
東京病院	中村美恵	
北海道大学	加納崇裕	佐々木秀直
東邦大学大森病院	狩野修	
千葉大学	澁谷和幹	桑原聡
九州大学	林信太郎	吉良潤一
東京医科大学	相澤仁志	

登録した ALS 患者について、現在のところ 90% 以上で予後の観察ができています。前向きに臨床経過を調査している JaCALS では、生存のみでなく多彩な日常生活活動度の予後を把握することが可能である。

JaCALS において蓄積されたゲノム遺伝子

等のリソースを用いて、本研究期間内に ALS および他の神経変性疾患の様々な関連遺伝子について解析が行われた。新規家族性 ALS 原因遺伝子 ERBB4 変異の検証 (*Am J Hum Genet* 2013) 多系統萎縮症関連遺伝子の検証 (*N Engl J Med* 2013) Idiopathic basal ganglia calcification 原因遺伝子検証 (*Neurology* 2014) TFG 遺伝子変異のスクリーニング (in preparation) の実績がある。

D. 考察

ALS に対して、効率の良い長期縦断自然歴把握システムを構築できている。CRC からの電話による予後把握システムにより、臨床現場の負担を増やすことなく経時的な情報収集が可能となり、聞き取り調査を主治医にフィードバックすることで日常臨床の充実も図るという双方向性の診療・研究体制を確立した。また転医による脱落例を最小限にして長期予後を把握できる点でも、有用なシステムであると考えられる。

前向き臨床情報をベースに予後予測因子、運動機能・非運動機能に関与する因子の抽出ができており、多彩な解析が実施可能である。臨床現場への直接の貢献のみならず、治験デザイン策定などの貴重な基礎情報を発信できる。

また、大規模に蓄積された患者遺伝子リソースは、新規に見いだされた疾患関連遺伝子変異の検証など多彩な研究に貢献できる。

今回我々が構築したシステムは、多くの神経変性疾患に応用可能である。多様な前向きの臨床情報とリンクした大規模遺伝子リソースは、神経変性疾患分野では我が国で十分に整備されたことが無く、重要なモデルとなりうる。

E. 結論

ALS に対して優れた長期縦断自然歴把握システムを構築した。この情報を元に多彩な解析が可能であり、診療、福祉、介護、行政の現場、

施策策定、治験など臨床研究のデザイン構築に活用できる貴重な情報発信が行える。

前向き臨床像に匿名化された遺伝子リソースを結びつけており、疾病の発症のみならず、進行、臨床病型、予後など従来とは異なる視点から遺伝子多型との相関を調べることの出来る基盤が整備された。今後長きにわたり、我が国発の研究を支える資源となりうる。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Iguchi Y, Masuda M, Senda J, Ishigaki S, Udagawa T, Sobue G. Lower motor neurons are commonly involved in TDP-43-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. **JAMA Neurology** . 2014;71:172-9.

Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Izumi Y, Morita M, Ogaki K, Taniguchi A, Aiba I, Mizoguchi K, Okamoto K, Hasegawa K, Aoki M, Kawata A, Abe K, Oda M, Konagaya M, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2013;84: 1365-71.

Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, Takagi S, Ishigaki S, Ikenaka K, Kawai K, Watanabe H, Yamanaka K, Takahashi R, Misawa H, Sasaki S, Tanaka F, Sobue G. Loss of TDP-43 causes age-dependent progressive motor neuron degeneration. **Brain**. 2013;136:1371-82.

Multiple-System Atrophy Research

Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2013;369: 233-44.

Kondo N, Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H, Ishigaki S, Fujioka Y, Watanabe H, Tanaka F, Nakai A, Sobue G. Heat shock factor-1 influences pathological lesion distribution of polyglutamine-induced neurodegeneration. *Nat Commun*. 2013;4:1405.

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得 特記なし。
- 2.実用新案登録 特記なし。
- 3.その他 特記なし。