

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者 高橋 祐二、水澤 英洋¹⁾、

研究協力者 佐々木 秀直²⁾、西澤 正豊³⁾、中島 健二⁴⁾、祖父江 元⁵⁾、

辻 省次⁶⁾、吉良 潤一⁷⁾、桑原 聡⁸⁾、瀧山 嘉久⁹⁾、高嶋 博¹⁰⁾、

吉田 邦広¹¹⁾、宇川 義一¹²⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院, 2) 北海道大学大学院神経内科学, 3) 新潟大学脳研究所神経内科学, 4) 鳥取大学医学部脳神経内科学, 5) 名古屋大学大学院神経内科学, 6) 東京大学医学部附属病院神経内科, 7) 九州大学大学院医神経内科, 8) 千葉大学医学部神経内科学, 9) 山梨大学医学部神経内科学, 10) 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学, 11) 信州大学医学部神経難病学講座神経分子遺伝学, 12) 福島県立医科大学神経内科学

研究要旨

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT を構築し、必要な臨床情報を伴う患者登録、遺伝子検査による診断精度の向上、重要な病型の前向き自然歴研究、遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を行う。1)クラウドサーバーを用いた Web 登録システムを構築した。2) 生体試料のロジスティックスを整備し、頻度の高い疾患についての遺伝子検査態勢を施設内に構築した。3) 既報の自然歴研究を参考にして、前向き自然歴研究のための調査項目を選定し、CRC による電話インタビューを活用した定期評価の態勢を整備した。次年度以降は、本年度の成果を土台にして、J-CAT の構築を完了し、患者登録を開始する予定である。J-CAT は、運動失調症の疫学解明、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症を対象に、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録 2) 遺伝子検査による診断精度の向上 3) 重要な病型の前向き自然歴研究 4) 遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究 を達成するための患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築することを目的としている。

B. 研究方法

患者登録システムの構築においては、詳細な臨床情報の登録と更新、個人情報保護、グローバルレジストリーとの連結可能性、継続した運営などが重要である。当施設ではす

にこれらの条件を満たした筋疾患の症例登録システム Remudy が 2009 年より稼働している(1)。J-CAT の構築においてもこのシステムを応用する。1)クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システム、2)SRL を活用した遺伝子検査検体ロジスティックス、3)各検査施設と連携した脊髄小脳変性症の遺伝子検査体制、4)Clinical research coordinator (CRC) による電話インタビューを組み込んだ前向き自然歴調査体制、の構築を行う。研究期間内に患者登録を推進し、研究目的を達成する。

(倫理面への配慮)

本年度の研究はシステム構築が主体であり、倫理面での問題は生じない。遺伝子検査

についてはサンプルの匿名化を行いプライバシーに配慮した。

C. 研究結果

患者登録システムの構築については、J-CAT の患者登録時に収集すべき臨床情報・検査項目をリストアップし、日立ソリューションズと共同で、クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムを構築した。このシステムは、個人情報と連結可能匿名化された臨床情報を別々のクラウドサーバーで管理することにより、個人情報に対するセキュリティ対策を特に強化したシステムである。

遺伝子検査態勢については、SRL を介した検体ロジスティックスを整備した。さらに、頻度の高い脊髄小脳変性症に関しては施設内での検査を可能にした。SCA1, SCA2, MJD, SCA6, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, DRPLA の遺伝子検査体制を構築した。遺伝子検査を行った SCD 133 例において、複数世代発症例 61 例中 44 例(72.1%) (MJD 13 例、SCA31 13 例、DRPLA 11 例、SCA6 5 例、SCA1 1 例、SCA2 1 例)、同胞発症例 13 例中 7 例(53.8%)(SCA6 4 例、SCA31 3 例)、孤発例 59 例中 5 例(8.5%)(SCA6 2 例、DRPLA 2 例、SCA31 1 例)に遺伝性 SCD の病因遺伝子変異を同定した。孤発性皮質性小脳失調症(CCA)にも一定の割合で家族性 SCD が認められることを裏付ける結果であった。

前向き自然歴調査については、運動失調症におけるこれまでの自然歴調査研究を分析した。評価期間としては 2 年~5 年、評価頻度は 6 ヶ月~1 年毎、代表的な調査項目は SARA であった。さらに、プリオン病の自然歴研究の経験を生かし、電話インタビューに適した調査内容について検討した。以上から、定期評価としては CRC による電話インタビューを 6 ヶ月毎、医師による定期診察を 1 年毎とし、電話調査項目としては重症度分類(mRS +

呼吸機能 + 食事・栄養機能)及び Barthel index、診察による評価は SARA、UMSARS が妥当であると考えられた。

D. 考察

患者登録システムの構築においては、必要な臨床情報をできるだけ幅広く集めるという網羅性と、登録時の負担を軽減し登録を推進するための簡便性とのバランスが検討課題である。Web 登録による入力 of 簡便化のメリットを最大限活用して、必要な臨床情報を確実に収集できるようシステムをブラッシュアップしていく。

遺伝子検査においては、頻度の高い反復配列伸長による疾患以外の脊髄小脳変性症、特に常染色体劣性遺伝性の疾患に関する、持続可能な遺伝子検査システムの構築が課題であり、次世代シーケンサーの効率的な活用が重要であると考えられる。

E. 結論

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT の実現に向けて着実に準備が進んでいる。J-CAT は、運動失調症の疫学研究、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。

[参考文献]

(1). Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet journal of rare diseases. 2013;8:60.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Shimazaki, H., Honda, J., Naoi, T., Namekawa, M., Nakano, I., Yazaki, M., Nakamura, K., Yoshida, K., Ikeda, S.I., Ishiura, H., Fukuda, Y., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S. & Takiyama, Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(9), 1024-1028, 2014.
2. Ishiura, H., Takahashi, Y., Hayashi, T., Saito, K., Furuya, H., Watanabe, M., Murata, M., Suzuki, M., Sugiura, A., Sawai, S., Shibuya, K., Ueda, N., Ichikawa, Y., Kanazawa, I., Goto, J. & Tsuji, S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 59, 163-172, 2014.
3. Doi, K., Monjo, T., Hoang, P.H., Yoshimura, J., Yurino, H., Mitsui, J., Ishiura, H., Takahashi, Y., Ichikawa, Y., Goto, J., Tsuji, S. & Morishita, S. Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing. *Bioinformatics* 30, 815-822, 2014.

2. 学会発表

1. Takahashi, Y., Shioya, A., Murayama, S., Murata, M., and Saito, Y.: Immunohistochemical analysis of ErbB4 in the spinal cord of sporadic

ALS patients. 25th international symposium on ALS/MND . Brussels, Belgium: 2014/12/05 – 2014/12/07

2. Takahashi, Y., Fukuda, Y., Yoshimura, J., Higasa, K., Doi, K., Ishiura, H., Mitsui, J., Date, H., Ahsan, B., Matsukawa, T., Ichikawa, Y., Morishita, S., Goto, J., and Tsuji, S.: Mutations in *ERBB4* that disrupt the NRG-ErbB4 pathway cause autosomal dominant familial ALS type 19 . American Academy of Neurology . Philadelphia, USA: 2014/4/26 – 2014/5/3

3. 高橋祐二、福田陽子、豊田敦、日笠幸一郎、吉村淳、Kari Kurppa、森豊浩代子、Veronique V. Belzil、石浦浩之、三井純、JaCALS、祖父江元、西澤正豊、野元正弘、Klaus Elenius、⁷⁾Guy A. Rouleau、藤山秋佐夫、森下真一、後藤順、辻省次:筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子 *ERBB4* (ALS19)の同定. 第55回日本神経学会学術大会 . 福岡 2014/5/21-2014/5/24

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。