

害として解析されるのかの設定もここで行われる。

また、診療ガイドラインでは疾患の疫学的背景、病態生理、などについて、解説を含める場合、クリニカルクエスチョンを設定することが一般的であった。クリニカルクエスチョンの形式は利用者に分かりやすく誤解を軽減する効果があると考えられるが、教科書的な記述にして、スコープの中に含めることも可能である。さらに、クリニカルクエスチョンの形式をとった場合でも、推奨が不要な場合もあり、クリニカルクエスチョンの設定時にそれらを明確にしておくべきである。

### システマティックレビュー

4~6の作業はシステマティックレビューチームが行う。まず、クリニカルクエスチョンに応じて、それぞれのアウトカムごとに包括的な文献集合を作成する。そのためには、PubMed、医学中央雑誌、必要に応じてEMbaseなど他のデータベースの検索を行う。論文のタイトルおよび抄録に基づいてクリニカルクエスチョンのP(opulation)、I(ntervention)/E(xposure), C(omparator), O(utcome)すなわちPICOまたはPECOとの一致性および研究デザインなどを評価しながら、一次選定を行う。

一次選定された文献の全文を入手しそれらに基づいて二次選定を行う。これらの選定過程は記録され、文献検索フローチャートとして記録される。

二次選定された論文は二次スクリーニング後の一覧表にまとめられる(図2)。従来のアブストラクトフォームに構造化抄録としてまとめる作業は不要である。

図2. 二次スクリーニング後の一覧表。

エビデンス評価はアウトカムごとにまず個別研究について行われる。その際には、個別研究用評価シートを用い、選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアスリスクのドメインの各項目について高(-2)、中/疑い(-1)、低(0)の3段階で評価する。さらに、クリニカルクエスチョンのPICOと研究のPICOの相違について非直接性として同じく3段階で評価する。ランダム化比較試験(Randomized controlled trial, RCT)と観察研究ではバイアスリスクのドメインは同じであるが、評価項目は異なり、それぞれの評価シートを用いる(図3、4)。

図3. RCT用評価シート(個別研究用)。

図4. 観察研究用評価シート。

RCT および観察研究で評価すべきバイアスリスクのドメインと項目は表 1 および表 2 に示す。

ドメイン	評価項目
選択バイアス	ランダム配列の生成
	割り付けの隠蔽(コンシールメント)
実行バイアス	参加者と医療提供者の盲検化
検出バイアス	アウトカム測定者の盲検化
症例減少バイアス	不完全アウトカムデータ/ITT解析
その他のバイアス	選択的アウトカム報告/早期試験中止/その他のバイアスの可能性

表 1. RCT のバイアスリスクドメインと項目。ITT: intention-to-treat.

ドメイン	評価項目
選択バイアス	比較される群間の : 背景因子の差
実行バイアス	: ケアの差
検出バイアス	: 不適切なアウトカム測定
症例減少バイアス	: 不完全なフォローアップ
その他のバイアス	不十分な交絡の調整
	その他のバイアス

表 2. 観察研究用のバイアスリスクのドメインと項目。

観察研究の場合、バイアスリスク以外に、量反応関係、効果減弱交絡、効果の大きさはエビデンスの強さを上昇させる因子として評価する。

バイアスリスクの各項目を評価したのち、研究ごとのバイアスリスク全体としての評価をまとめとして決定する。まとめは、高 (-2)、中 (-1)、低 (0) の 3 段階である。上昇要因、非直接性のまとめも同様に 3 段階とする。これらの評価のまとめは、エビデンス総体の評価項目へ転記する。

なお、各項目の評価はアウトカムへの影響を推定しながら、結果として効果あるいは効果指標にどのように影響したかを判断して決める。また、それぞれの項目がアウトカムへ及ぼす効果の程度

は、疾患、介入/要因曝露、アウトカムの組み合わせで異なるので、単なるスコアの加算や、一様の重みづけで判定することはできない。適切な評価のためには、ある程度の知識、スキル、経験が必要であり、機械的に判定することはできない。

個別研究の評価の後、アウトカムごとにまとめ、エビデンス総体の評価を行う。効果指標を定量的に統合可能な場合は、ここでメタアナリシスを行う。メタアナリシスの結果も踏まえ、エビデンス総体用評価シートを用いてエビデンス総体の評価を行う (図 5)。エビデンス総体の評価ではひとつのアウトカムについてのまとめが 1 行に記入される。

なお、RCT と観察研究は同じシートを用い、特に害のアウトカムのような場合、これらが混在する場合もありうる。一般的に、害のアウトカムの場合、特に死亡や後遺症を残すような重大な副作用の場合は、RCT だけでなく、観察研究も含めることが望まれ事は国際的な合意になりつつある。

評価シート\_エビデンス総体用

成人の急性虫歯痛において抗虫歯薬による疼痛抑制効果は外科的処置と比べ程度で異なるか?

研究群 A の疼痛軽減率

介入: 抗虫歯薬

対照: 虫歯治療

エビデンスの強さは RCT が "強(A)" からスタート、観察研究は弱 (C) からスタート。  
\* 強ドメインは "高(+2)", "中(-1)", "低(0)" の 3 段階  
\* エビデンスの強さは "強(A)", "中(B)", "弱(C)", "非常に弱(D)" の 4 段階  
\* 重要性的アウトカムの重要性的 (-1~1)

エビデンス総体	アウトカム	研究デザイン 研究種別	バイアス リスク	不精 確	非直 接性	その 上昇 要因	エビデンスの強さ(アウトカム)		効果 指標	効果 指標の 信頼区 間	エビ デンス の強 さ	注		
							研究群 A 部分 割合 (%)	研究群 B 部分 割合 (%)						
虫歯痛の軽減を伴わない虫歯 RCT/4	RCT/4	RCT/4	-	-	-	-	431	403	472	278	RR	0.64(0.55-0.74)	強(A)	虫歯薬による疼痛抑制効果は外科的処置と比べ程度で異なる。
							431	407	472	402	RR	0.85(0.7-1.03)	中(B)	虫歯薬による疼痛抑制効果は外科的処置と比べ程度で異なる。
							431		472		MD	0.29(-0.14-0.72)	弱(C)	虫歯薬による疼痛抑制効果は外科的処置と比べ程度で異なる。

図 5. エビデンス総体用評価シート。

エビデンス総体の評価では、バイアスリスク (のまとめ)、非一貫性、不精確、非直接性 (のまとめ)、その他 (出版バイアスなど) を評価する。

エビデンス総体の評価の結果は A(強)、B(中)、C(弱)、D(非常に弱) の 4 段階で表す。RCT の場合は、A から始め、不確実性に応じて強さを下げる。観察研究の場合は、C から始め、上昇要因などを考慮しながら、不確実性に応じて強さを上げる場合もありうる。エビデンス総体の評価でも、単純

にスコアを加算したり、一様の重みづけで判定することはしない。

以上述べた文献の選定からエビデンス評価までの過程は、2名でペアとなってい、意見が異なる場合には議論の上調整して一つの結論にまとめる。

システマティックレビューチームはエビデンス総体の評価の後、質的（あるいは定性的）システマティックレビューのまとめと、SR レポートを作成し、診療ガイドライン作成グループへ提出する。質的システマティックレビューでは臨床的文脈、バイアスリスク、非直接性などについてアウトカムごとにまとめる。

エビデンス総体およびその総括の評価から推奨作成まで

診療ガイドライン作成グループはシステマティックレビューチームからの報告を受け取り、アウトカムごとにエビデンス総体の評価をチェックし、アウトカム横断的にエビデンス総体の総括としての評価を上記のごとく4段階で決定する。アウトカム横断的にエビデンス総体の総括としての評価は推奨を支持するエビデンス全体の強さをひとつの値で表すものであり、各アウトカムの重要性和エビデンス総体のエビデンスの強さを考慮して決定する。

さらに、得られる益と想定される害の大きさから、益と害のバランスを判定し、患者・介護者の価値観と希望および負担、費用を考慮して推奨を決定する。

エビデンスの強さとそれによって証明された効果がもたらす益の大きさは必ずしも、同じではない。推奨は益と害のバランスで決める必要があり、従来のようにエビデンスレベルが高ければ推奨

も強くするという方法はとらない。

推奨の強さは“強い”、“弱い”の2段階で、行う方向と行わない方向の2方向である。

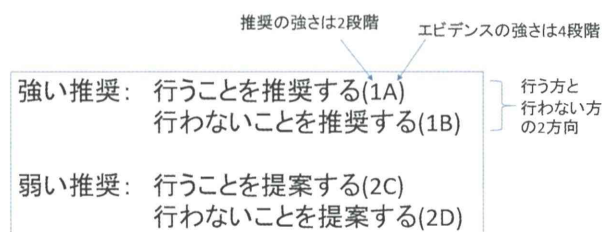


図6. 推奨のグレード。

図6に示すように、推奨の強さは1、2の2段階、エビデンスの強さはA、B、C、Dの4段階で表示する。

推奨の決定にあたっては、あらかじめ合意形成の方法について取り決めておくべきである。投票による場合、たとえば70%以上の賛成で決定するなどである。

患者・介護者の価値観や希望が推奨の強さの重要な決定要因になる場合もある。スコープのドラフト、診療ガイドラインのドラフトを公開してパブリックコメントを募集する、患者団体の代表者に診療ガイドライン作成グループに参加してもらうなどの方法が対処法のひとつであろう。

## 利益相反(COI)

- **開示**: 委員およびその家族のCPGIに関連する組織・個人からの経済的、非経済的支援・便宜
  - CPG作成グループ委員候補の時点
  - CPG作成グループ決定後
- 委員に選定された場合、CPGIに関連するCOIに抵触する活動(投資、販売促進、顧問など)の中止。
- COIに抵触する委員を委員長/副委員長にしない。
- COIに抵触する委員は少数派となるよう構成する。
- 資金提供者は影響力を行使しない。

CPG作成過程、特に推奨決定において特定の組織・個人の利益を優先することが行われない。

図7. 利益相反の取り扱い。

最後に、利益相反への対処法はさまざまなレベルのものが提案されているが、現状ではそれを開示することが最低限求められるであろう（図 7）。

#### D. 考察

診療ガイドライン作成は科学である部分と科学として成立させるのが難しい部分とが含まれる。システマティックレビューは科学として成立しうる部分であり、IOM の報告書では、システマティックレビューを科学研究として位置付けている。一方、益と害の判定は価値観が含まれてくるため、科学として成立させるのが難しい部分である。

しかし我が国の診療ガイドラインは日々患者に接している疾患専門家の臨床家が中心となって作成しており、益と害の判定においても適切な判断ができることが期待され、世界でも最高レベルの診療ガイドラインが作成されるであろうことに確信を持つことができるであろう。

#### E. 結論

診療ガイドライン作成の要点は以下のごとくである。

1. 臨床的文脈に位置づけられた、臨床課題から作成されたクリニカルクエスチョンに基づいて作成される。
2. システマティックレビューによりアウトカムごとのエビデンス総体の評価により、エビデンスの強さが判定される。
3. エビデンスの強さと益と害、負担、費用、患者・介護者の価値観、希望に基づいて推奨の強さが決められる。

#### F. 文献

---

<sup>1</sup> Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (<http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>)

<sup>2</sup> <http://publications.nice.org.uk/the-guidelines-manual-pmg6>

<sup>3</sup> Clinical Practice Guideline We Can Trust (<http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>)

<sup>4</sup> Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews”(<http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=318&pageaction=displayproduct>)

<sup>5</sup> Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Review (<http://www.iom.edu/Reports/2011/Finding-What-Works-in-Health-Care-Standards-for-Systematic-Reviews/Standards.aspx>)

<sup>6</sup> <http://minds.jcqh.c.or.jp>

## PSP の MRI 診断の精度向上に向けて

佐々木真理<sup>1)</sup>、伊藤賢司<sup>1)</sup>、大塚千久美<sup>2)</sup>

1) 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

2) 岩手医科大学内科学講座神経内科・老年学分野

### 研究要旨

神経変性疾患の鑑別診断のために MRI を用いた種々の判定法が試みられている。定量解析法としては、萎縮の評価に voxel-based morphometry (VBM)が、鉄沈着の評価に susceptibility-weighted imaging (SWI)が、神経線維変性評価に diffusion-weighted imaging (DWI), diffusion tensor imaging (DTI)が用いられているが、疾患早期においては必ずしも十分な診断能を達成できていない。進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy, PSP)の MRI 診断の精度向上には、cerebrospinal fluid (CSF)-VBM, tensor-based morphometry (TBM), quantitative susceptibility mapping (QSM), diffusion kurtosis imaging (DKI), neuromelanin imaging (NMI)などが有望であり、なかでも DKI 自動解析は早期 PSP の診断精度向上に寄与することが期待できる。

### A. 研究目的

神経変性疾患における MRI 画像診断は補助診断ツールとしての役割に甘んじてきたが、近年の高磁場化や高性能化によって、早期診断・治療戦略決定・薬効評価のバイオマーカーとして期待されつつある。

パーキンソニズムを呈する変性疾患では、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP)における中脳被蓋や上小脳脚の萎縮、多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) の MSA-P における被殻外側部の萎縮や線状異常信号、MSA-C における橋の萎縮・十字状異常信号と小脳・中小脳脚の萎縮が有名だが、これらの所見は早期ではしばしば不明瞭であり、より鋭敏かつ客観的な指標が望まれている。

近年、画像統計解析による萎縮の評価、磁化率イメージングによる鉄沈着の評価、拡散イメージングによる神経線維変性評価が神経変性疾患の早期診断に応用されているが、いずれも技術的課題を有している。画像統計解析では voxel-based morphometry (VBM)が広く行われているが、基底核・脳幹

領域においては灰白質抽出や解剖学的標準化の精度が十分とはいえない。磁化率イメージングでは、磁化率強調画像 (susceptibility weighted imaging, SWI)が注目されているが、位相空間の双極子効果や過度の位相補正のため、精度や定量性に問題が生じる。拡散イメージングでは拡散強調画像 (diffusion weighted imaging, DWI)や拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging, DTI)が広く用いられているが、細胞間隙が極端に狭く複雑な神経線維構造を有する脳実質の軽微な変化に対しガウス分布を前提とした 1 階/2 階テンソル解析で迫ることは難しい。

上記の課題を解決するため、我々は①脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF)オブジェクトを用いた VBM (CSF-VBM)と tensor based morphometry (TBM)、②定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping, QSM)、③拡散尖度画像 (diffusion kurtosis imaging, DKI)、④神経メラニン画像 (neuromelanin imaging, NMI)を開発し、PSP を含む神経変性疾患の早期鑑別診断法の確立を試みた。

## B. 研究方法

### ①CSF-VBM, TBM

VBM8 と VBM Toolbox 8 を用いて CSF オブジェクトを自動抽出し、解剖学的標準化後に ROI を適用する CBF-VBM 自動解析ワークフローを確立した。本手法を脳実質の変形・萎縮・信号変化が顕著である特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)患者に応用し、disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH)の検出能を検討した[1,2]。

2 時点間の画像に対し線形・非線形変換による形態合わせを行い、テンソル計算にて変形フィールドを求め、局所の縮小・膨張率を算出した後に ROI を適用する TBM 自動解析ワークフローを確立した。本手法を iNPH 患者の術前後の画像に応用し、DESH の軽微な変化の検出を試みた。

### ②QSM

T2\*WI の magnitude 画像と I/Q phase 画像からスパース性を利用した逐次近似法(L1-Norm regularization)によって各画素の磁化率  $\chi$  を推定するソフトウェアを独自に開発した。

早期 Parkinson 病(Parkinson's disease, PD), MSA, PSP を対象に 3 Tesla MRI による T2\*WI を撮像し、本ソフトウェアによって QSM 画像を算出したのち、FSL と JHU Atlas を用いて各種灰白質構造の鉄濃度の自動計測を行い、その鑑別診断能を検討した。

### ③DKI

複数の b 値・MPG 方向の元画像から 4 階テンソル計算を行って種々の DKI マップを算出するソフトウェアを独自に開発した。また、b 値・MPG 方向・SN 比の最適な組み合わせを網羅的に検討し、b=1000/2500, MPG=20, NEX=4 (撮像時間 12 分)において高い精度を担保できることを明らかにした。

早期 PD, MSA, PSP を対象に、本手法を用いて 3 Tesla MRI による種々の DKI/DTI 画像(mean

kurtosis, MK; fractional anisotropy, FA; mean diffusivity, MD)を算出し、FSL と JHU Atlas 等を用いて各種灰白質・白質構造の定量値を自動計測し、その鑑別診断能を検討した。

### ④NMI

独自に確立した 3 Tesla MRI による高解像度 FSE T1WI 法 NMI を用いて、早期 PD, MSA, PSP を撮像し、本手法における黒質緻密部(substantia nigra pars compacta, SNc)および青斑核(locus ceruleus, LC)の神経メラニン由来信号の計測を行い、その早期診断能を検討した[3,4]。

(倫理面への配慮)

全ての研究において本学倫理委員会の承認を得、患者・ボランティアからインフォームドコンセントを取得した。画像解析の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分な配慮を行った。

## C. 研究結果

### ①CSF-VBM, TBM

CSF-VBM によって、iNPH 患者の DESH 変化を正確に自動検出でき、健常者や Alzheimer 病患者と極めて高い感度・特異度で鑑別可能であることを見出した[1]。また、異なる MRI 装置やコホートでも同様の結果が得られることを確認し、本手法の汎用性を証明した[2]。

TBM によって、シャント術後の DESH のわずかな軽減を高い感度・特異度で検出することができた。

これらの手法は PSP などの変性疾患における脳幹・小脳の軽微な萎縮の検出に応用可能と考えられた。

### ②QSM

QSM 自動解析によって、早期 PSP 患者における被殻全体の鉄含有量増加、早期 MSA-P 患者における被殻後部の鉄含有量増加を検出することが可能であった。本手法は PSP 早期診断の一助となることが予想された。

### ③DKI

DKI 自動解析によって、中脳被蓋の萎縮が明らかでない早期 PSP 患者において、淡蒼球・黒質・赤核・中脳被蓋・上小脳脚の MK 値の有意な低下を認めた。MSA 患者では橋横線維、中小脳脚の MK 値の有意な低下を認めた。これらの変化は FA 値、MD 値の変化よりも明瞭であった。さらに、独自に考案した DKI parkinsonism index を算出すると、PSP, PD, MSA を極めて高い感度・特異度で識別することができた。本指標は PSP 早期診断のバイオマーカーとして有望と考えられた。

### ④NMI

NMI 定量解析によって、早期 PD 患者では SNc, LC の信号低下を、早期 MSA 患者では SNc のみの信号低下を認め、早期 PSP 患者では有意な信号低下を認めなかった。Receiver operating characteristic (ROC)解析によって、PSP と他疾患とを SNc は高い感度で、LC は高い特異度で鑑別可能であることを明らかにした。

### D. 考察

我々は、種々の先端的 MRI 画像と自動定量解析法を駆使することで、PSP 患者と PD 患者、MSA 患者を早期から高い精度で鑑別可能であることを初めて明らかにした。特に DKI は、構造画像で変化を認めない例においても高い感度・特異度で PSP 患者を識別可能であり、超早期診断や治療介入の適応基準として有望と考えられた。

一方で、今回の解析法はいずれも難易度が高く、ソフトウェアも独自開発であり、汎用的な手法とは言い難い。今後、我々が既に立ち上げた脳画像情報処理クラウドプラットフォームである Medical Imaging Cloud Communication and Knowledge System (MICCS)にこれらの解析法をアプリケーションとして実装し、広く公開することを検討していきたい。

なお、今回は PSP との鑑別が重要視されている皮質基底核変性症(corticobasal degeneration, CBD)などのタウオパチーや transactivation response DNA-binding protein with a molecular weight of 43 (TDP-43) プロテノパチーとの比較検討は行わなかったが、今回提唱した手法(なかでも DKI 自動解析)は、これらの疾患との早期鑑別にも威力を発揮することが期待される。

### E. 結論

種々の先進的 MRI 解析法を用いることで、PSP の早期診断能や識別能の向上が期待でき、特に DKI 自動解析による指標は、早期診断・治療戦略決定・薬効評価などのバイオマーカーとして有望と考えられた。

### F. 文献

1. Yamashita F, et al. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 52:381-386, 2010
2. Yamashita F, et al. Voxel-based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neuroimaging* 24:359-365, 2013
3. Ohtsuka C, et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neurosci Lett* 541:93-98, 2013
4. Ohtsuka C, et al. Differentiation of early-stage parkinsonisms using neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging. *Parkinsonism Relat Disord* 20:755-760, 2014

## 精神科の立場から見た PSP・CBS

報告者氏名 横田 修<sup>1,2)</sup>

1)きのこエスポール病院 精神科, 2)岡山大学大学院 精神神経病態学

### 研究要旨

CBD と PSP 剖検例の臨床像が多様な事は良く知られている。40 才以降に精神疾患を初発した 52 剖検例を標準化された神経病理学的手法で検討すると、CBD 病理は 4 例(7.7%)、PSP 病理は 2 例(3.8%)に認められた。CBD4 例の臨床像は人格変化 2 例、うつ病 1 例、統合失調症様幻覚妄想状態 1 例であった。精神症状や行動異常で初発し少なくとも中期までは運動障害を欠いた CBD4 例は、皮質基底核症候群や Richardson 症候群といった運動障害で初発した CBD5 例よりも、黒質とルイ体の神経細胞脱落は有意に軽かった。

### A.研究目的

歴史的には皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)は、左右差があり四肢に目立つパーキンソニズム、肢節運動失行などで特徴づけられる臨床像が中核群であると考えられてきた。同様に進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP)は、体幹優位で左右差の目立たないパーキンソニズム、頸部後屈、著明な姿勢反射障害、易転倒性が中核症状と考えられてきた。しかしながら、最近の臨床病理学的研究では、CBD と PSP の剖検例の臨床像は、従来考えられてきたよりも臨床像は多様であり、更に、これらの二疾患の臨床像は互いに大きく重複する事が明らかにされている。そのため、現時点では、生前の臨床特徴から、その患者が CBD と PSP のいずれを病理学的に有するのかを予測することは不可能であると考えられている<sup>1)</sup>。これら二つの病理学的疾患単位の呈しうる臨床表現としては、Richardson 症候群、皮質基底核症候群(corticobasal syndrome)、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia: FTD)、進行性失語(progressive aphasia: PA)、発語失行、原発性側索硬化症<sup>2)</sup>、パーキンソン病様の L-dopa

反応性の左右差のある振戦・固縮、pure akinesia and gait failure (PAGF)、小脳失調などが知られている。

このような神経心理学的、神経学的な臨床表現の多様性のために、PSP 患者や CBD 患者は様々な診療科を受診する可能性があると考えられる。本稿では、40 才より高齢で何らかの精神疾患を初発し、経過の少なくとも中期までは認知症を欠き、最終的に精神科病院で死亡した剖検シリーズにおける、病理学的 CBD および PSP 症例の疫学的、臨床病理学的特徴を呈示する。

### B.研究方法

40 才以上で初発した精神疾患患者 45 剖検例を対象とした。臨床診断の内訳は、統合失調症等の精神病性障害 23 例(平均発症年齢 63.3±12.9 才、平均死亡年齢 75.1±7.5 才)、うつ病 11 例(平均発症年齢 62.3±8.8 才、平均死亡年齢 68.3±7.2 才)、人格変化 6 例(平均発症年齢 68.3±10.9 才、平均死亡年齢 70.7±11.0 才)、不安障害および心気症 3 例(平均発症年齢 65.7±9.2 才、平均死亡年齢 73.0±3.0 才)、双極性障害 2 例(平均発症年齢 68.0±0.0 才、平均



死亡年齢 78.5±4.9 才)であった。以上の 45 剖検例以外に、経過中の臨床情報が不十分だが 40 才以上の精神障害であった事は確認できた 7 剖検例を一部の検討に使用した。

以上の症例の臨床特徴を利用可能な全ての記録を用いて後方視的に検討した。臨床診断は二人の精神科医によって ICD-10 に基づいて後方視的に確認された。統合失調症や精神病性障害群の症例には、元々の診断名が初老期精神病、遅発性統合失調症、老年期精神病であった症例が含まれていた。

神経病理学的評価は標準化された手順に基づいて行われた。神経細胞脱落は H&E, KB 染色標本を用いて 4 段階(なし, 軽度, 中等度, 高度)に半定量評価した。神経原線維変化はリン酸化特異的抗タウ抗体(AT8)による染色標本を用い Braak NFT stage で 7 段階評価した(stage 0-VI)。老人斑は抗 A $\beta$  抗体(12B2)による染色標本を用いて Braak A $\beta$  stage で 4 段階評価した(stage 0, A, B, C)。AD 診断は NIA 診断基準第 1 版で評価した。レビー小体病(Lewy body disease: LBD)の組織学的亜型はリン酸化特異的抗  $\alpha$  シヌクレイン抗体(psyn#64)による染色標本を用いて DLB consensus guideline 第 3 版で分類した。嗜銀顆粒病(argyrophilic grain disease: AGD)は Gallyas 銀染色標本を用いて Saito stage で評価した。PSP の診断は AT8 染色と Gallyas 銀染色で陽性となる tufted astrocyte の存在を必須とし、神経原線維変化の分布が NINDS 診断基準を満たすものとした。CBD の診断は AT8 染色と Gallyas 銀染色で陽性となる astrocytic plaque の存在を必須とし AT8 染色で神経原線維変化の分布が矛盾しないものとした。TDP-43 陽性病理の分布はリン酸化特異的抗 TDP-43 抗体(pS409/410-2)による染色標本を用いて扁桃核, 内嗅野皮質, 海馬, 側頭葉, 前頭葉, 舌下神経核を評価した。血管病変はラクナや大梗塞の数で 4 段階に半定量分類した。

次に、精神症状や行動異常で初発し少なくとも中期まで運動障害を欠いていた CBD 症例(CBD-NM 群)の臨床病理特徴を明らかにするため、何らかの

運動障害で初発した CBD5 例(CBD-M 群)を対照として比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は岡山大学, 南岡山医療センター, 東京都精神医学総合研究所(現 東京都医学総合研究所), 東京都健康長寿医療センターの各倫理委員会の承認を得て行われた。

### C. 研究結果

40 才以上で何らかの精神疾患を発症し少なくとも経過の中期までは認知症を欠いていた 52 剖検例中, CBD 病理は 4 例(7.7%), PSP 病理は 2 例(3.8%)に認められた<sup>3)</sup>。精神疾患の診断が後方視的に確認できた 45 剖検例における背景病理の頻度を図 1 に示した。

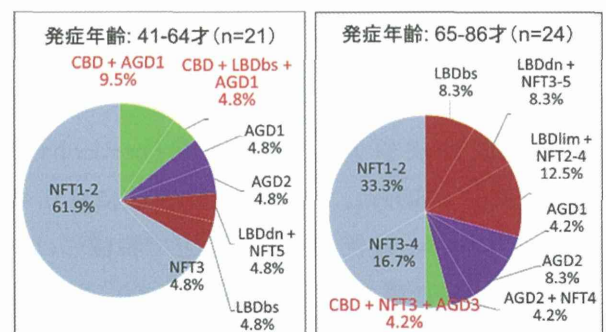


図 1. 40 才以上で精神疾患を発症し少なくとも経過中期まで認知症を欠いていた 45 剖検例における発症年齢と病理(臨床情報が十分な症例のみでグラフを作成)

65 才未満発症の症例における CBD の頻度は 14.4%, 65 才以上発症の症例群では 4%であった<sup>3)</sup>。臨床情報不十分のため除外した 7 例の中に PSP2 例が含まれていた。死亡年齢をマッチさせた健常対照 71 剖検例においては CBD 病理や PSP 病理を有していた症例はなかった<sup>3)</sup>。また、病理学的にアルツハイマー病と診断された症例はなかった<sup>3)</sup>。

CBD 病理を有していた 4 症例の臨床診断分布を図 2 に示した。CBD 病理は臨床診断が人格変化, うつ病, 統合失調症および精神病性障害の症例に認

められたが、神経症および心気症、双極性障害の症例には認められなかった<sup>3)</sup>。PSP 病理は臨床診断が老年期精神障害と診断されていた 2 症例で認められた(この PSP2 例は臨床情報不足のためグラフには含まなかった)。

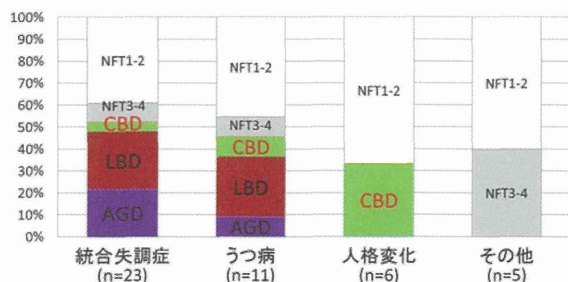


図 2. 40 才以上で精神疾患を発症し少なくとも経過中期まで認知症を欠いていた 45 剖検例における臨床診断と病理

病理学区的に CBD の臨床診断の分布を見ると、人格変化が最も多く、次いでうつ病、統合失調症状態の患者にも認めた<sup>3)</sup>。40 才以降に統合失調症を呈す患者が、CBD、AGD、LBD のいずれかを有するリスクは健常対照 71 例と比し 4.4 倍有意に高かった(オッズ比 4.4. 95%CI, 1.6-12.1)であった<sup>3)</sup>。

次に精神症状や行動異常で初発し運動障害を経過中期まで欠いていた CBD 4 剖検例(CBD-NM 群: 平均発症年齢 59.5 ± 16.4 才, 平均死亡年齢 66.3 ± 12.6 才)と、何らかの運動障害で初発した CBD 5 剖検例(CBD-M 群: 平均発症年齢 56.4 ± 9.9 才, 平均死亡年齢 60.0 ± 9.1 才)の病理学特徴を検討した<sup>4)</sup>。CBD-M 群の初発症状は右手の手指振戦、右手の使用困難感、動作緩慢、転倒で、臨床分類は CBD-RS 3 例, CBD-CBS 2 例であった<sup>4)</sup>。一方、CBD-NM 群の初発症状は自己中心的行動、無関心、易怒性などで、臨床分類は CBD-FTD 2 例, 分類不能が 2 例であった<sup>4)</sup>。罹病期間は CBD-M と CBD-NM 二群間で有意差がなかった(2-18 年 v.s. 2-6 年)。このため、運動障害に関する臨床特徴の差は罹病期間の長短では説明できないと考えられた<sup>4)</sup>。

臨床診断	精神症状・行動症状初発				運動障害初発				
	症例1 ピック病	症例2 ピック病	症例3 老年期精神病	症例4 統合失調症	症例5 PSP	症例6 失語を伴う AD	症例7 CBD	症例8 PSP	症例9 PSP
臨床病理分類	CBD-FTD	CBD-FTD	分類不能	分類不能	CBD-RS	CBD-CBS	CBD-CBS	CBD-RS	CBD-RS
発症-死亡初期症状	58-60 自己中心	58-62 無関心	81-85 易怒性 幻視	41-58 無関心 引きこもり	55-58 右手振戦	62-66 動作緩慢	65-67 右手使用困難	60-65 動作緩慢 転倒	40-45 転倒 発語減少
固縮/振戦	-/-	-/-	-/+	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
歩行障害/転倒	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	+/+	+/+	+/+
全経過中									
固縮/振戦	-/-	-/-	+/-	-/-	+/+	+/-	+/-	-/-	+/-
眼球運動障害	-	-	nd	-	+	+	+	+	+
腱反射亢進/Ba	+/nd	-/-	+/+	-/nd	-/-	-/nd	+/+	-/nd	-/-
左右差	-	-	+	-	+	+	+	+	-
認知症	-	+	+	+	+	+	+	+	+
精神症状	脱抑制 常同・多幸	脱抑制 常同	易怒性 幻視	幻聴		抑うつ	易怒性	抑うつ	脱抑制 常同・抑うつ
嗜銀顆粒 stage	1	1	3	1	1	3	1	1	2

表 1. 精神症状・行動障害初発の CBD 剖検例 (CBD-NM 群)と運動障害初発の CBD-M 群の臨床特徴

次に CBD-NM 群と CBD-M 群の二群間で神経細胞脱落およびタウ病理の程度を比較した。結果を図 3 に示した。神経細胞脱落はルイ体と黒質で CBD-NM 群の方が CBD-M 群より有意に軽度であった<sup>4)</sup>。一方、タウ病理は二群間で有意な差のある部位はなかった<sup>4)</sup>。

### 精神行動症状 v.s. 運動障害初発群の神経細胞脱落の比較

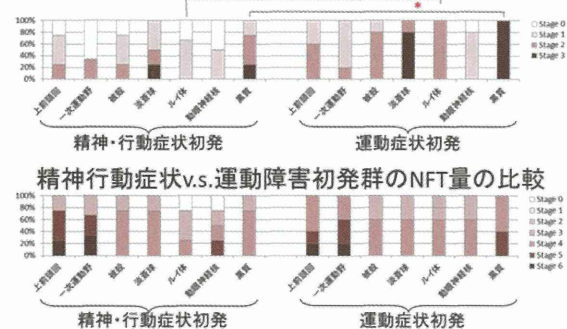


図 3. CBD-NM 群(上左, 下左)と CBD-M 群(上右, 下右)の病変比較。神経細胞脱落は上段、タウ病理は下段にしめした。

CBD-NM 群の症例 4 の組織学的所見を説明すると、タウ病理としての神経原線維変化は CBD の病変分布として矛盾ない範囲に認められた<sup>3)</sup>。しかし神経原線維変化の量は通常の CBD 症例と比して少なかった。CBD の診断的なグリア病変である astrocytic plaque も一次運動野周辺の皮質と被殻に認められた。Astrocytic plaque は Gallyas 銀染色標本において認められたが、AT8 染色標本上でより多く認められた。一般的には、CBD では被殻、淡蒼球、黒質、前頭葉

皮質といった部位で明らかな神経細胞脱落を認めるが、本例ではこれらの部位では神経細胞が良く保たれ、グリアの反応も軽度であった。つまり本例は、CBDと矛盾しないタウ病理の分布を認めるものの、その程度は軽く、それに一致して組織変性も軽いという病理学的特徴を有していた。これは本例が呈した、死亡直前まで明らかなパーキンソニズムを欠き、歩行も介助なしで可能であったという臨床経過と矛盾しないと考えられた<sup>3)</sup>。

#### D. 考察

CBDは65才未満発症の精神疾患症例の方が、65才以上発症の例に比べて病理を有する頻度が高い可能性があった。CBD 剖検例の精神科的臨床像は人格変化が良く知られるが、うつ病や統合失調症様幻覚妄想状態も呈する事が明らかとなった。精神症状や行動障害で初発する CBD 症例の神経細胞脱落は、運動障害で初発する例よりも軽い傾向があり、特に黒質とルイ体では有意に軽度であった。我々の検討ではタウ蓄積の程度はこの二群間で有意差がなかったが、これは検討した症例数の少なさや、病変が経過途中で十分高度化してしまい以後の変化が乏しくなるという統計学上の天井効果で説明される可能性が考えられた。

#### E. 結論

病理学的 CBD 症例のうち、精神医学的分野の臨床像を呈する症例の頻度、臨床特徴、病理学的特徴を呈示した。

#### F. 文献

1. Dickson DW et al.: Curr Opin Neurol, 23, 394-400, 2010
2. Nagao S et al.: J Neurol Sci, 323: 147-153, 2012

3. Nagao S, et al: Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 264:317-331, 2014
4. Ikeda C et al.: Psychogeriatrics (in press)

## 2014年度 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班【班会議プログラム】

<< 12月19日(金)【1日目】 >>

時間	番号	演 題 名	演 者 (敬称略)	研究分担者 研究協力者 (敬称略)
10:00		研究代表者挨拶・報告	中島 健二	
10:15		神経変性疾患全体	座長:青木正志	
	1	稀少疾患に関する疫学研究の方法と応用	土井由利子	土井由利子
	2	クリニカルシーケンシングへの応用と課題	辻 省次	辻 省次
	3	ブレインバンクネットワーク構築	村山 繁雄	村山 繁雄
11:00		ALS、SMA、PLS、SBMA (1)	座長:佐々木秀直	
	4	家族性ALSにおける遺伝子解析	加藤 昌昭	青木 正志
	5	臨床情報・生体試料の収集と解析 ALS	叶内 匡	横田 隆徳
	6	臨床情報・生体試料の収集と解析: 脊髄性筋萎縮症(SMA)	久保 祐二	齊藤加代子
11:45		特別講演 1 疾病対策挨拶・講演: 難病施策の変化と今後の展開(仮題)	座長:中島健二 松倉 遊 先生	
12:15~12:55		昼食 (事務連絡)		
12:55		ALS、SMA、PLS、SBMA (2)	座長:小野寺理	
	7	ALS 医療ニーズと地域医療資源調査	小早川優子	吉良 潤一
	8	ALS前向きコホート研究(JaCALS): 臨床情報・ゲノム生体試料収集と解析	祖父江 元	祖父江 元
	9	筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症におけるALS-FTD-Q調査研究	渡辺 保裕	渡辺 保裕
	10	原発性側索硬化症 Primary lateral sclerosis (PLS) の疾患独立性と臨床像	森田 光哉	森田 光哉
14:00		PSP、CBD(1)	座長:饗場郁子	
	11	JALPAC研究の進捗状況について	瀧川 洋史	中島 健二
	12	当科におけるJALPACへの取り組みに関して	山下 徹	阿部 康二
	13	小脳性運動失調を主徴とする進行性核上性麻痺(PSP-C)の臨床像と臨床診断基準案の作成	下畑 享良	小野寺 理
14:45		コーヒーブレイク		
15:15		PSP、CBD(2)	座長:長谷川一子	
	14	PSP、CBDの連続病理解剖例の解析による疾患スペクトラムの実態把握 -病理学的鑑別疾患 Globular glial tauopathy-	吉田 真理	吉田 真理
	15	わが国におけるCBD診断基準の検証~多施設共同研究の提案~	饗場 郁子	饗場 郁子
15:45		ジストニア		
	16	Japan Dystonia Consortium の構築	瓦井 俊孝	梶 龍児
16:00		脊髄空洞症、CMT、紀伊ALS/PDC	座長:森田光哉	
	17	家族性脊髄空洞症の疫学調査(第一報)	矢部 一郎	佐々木秀直
	18	Charcot-Marie-Tooth Patient Registry(CMTPR)システム構築	中川 正法	中川 正法
	19	紀伊ALS/PDC臨床情報収集、療養手引き作成	小久保康昌	小久保康昌
16:45		特別講演 2 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班への提言(仮題)	座長:祖父江元 葛原 茂樹 先生	
17:30		終了予定		

班会議の発表は、質疑も含めて15分(発表10分、質疑5分)をお願いいたします。

## 2014年度 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班【班会議プログラム】

<< 12月20日(土)【2日目】 >>

時間	番号	演 題 名	演 者 (敬称略)	研究分担者 研究協力者 (敬称略)
9:00		HD、Chorea-Acanthocytosis	座長:服部信孝	
	20	ハンチントン病GL作成	長谷川一子	長谷川一子
	21	有棘赤血球舞蹈病診断ガイドラインの作成に向けて	佐野 輝	佐野 輝
	22	HD疫学調査、臨床情報の収集	長谷川一子	長谷川一子
	23	HD進行に及ぼす病態修飾因子(後天的要因)	長谷川一子	長谷川一子
10:00		NBIAの臨床情報収集、療養マニュアルの作成・PD関連	座長:野元正弘	
	24	新たに変異確定されたSENDAとatypical neuroferritinopathy	遠藤 浩信	戸田 達史
	25	NBIAの診療GLおよび療養の手引きの作成	長谷川一子	長谷川一子
10:30		PD(1)		
	26	パーキンソン病(PD)療養の手引きの改訂	高橋 良輔	高橋 良輔
10:45		コーヒーブレイク		
11:15		PD(2)	座長:高橋良輔	
	27	進行期パーキンソン病の通院・診療状況調査	小中 邦	望月 秀樹
	28	SWEDDsの全国調査	村田 美穂	村田 美穂
	29	パーキンソン病症例の自動車運転についての調査	安藤 利奈	野元 正弘
	30	パーキンソン病の自然史	波田野 琢	服部 信孝
12:15~13:00		昼食	座長:中島健二	
13:00~13:15		日本神経学会診療ガイドライン作成・改訂の動向	祖父江 元	
13:15		FTLD	座長:吉田真理	
	31	前頭側頭葉変性症の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) の構築	祖父江 元	祖父江 元
	32	前頭側頭葉変性症の診断基準と重症度分類の作成	祖父江 元	祖父江 元
	33	前頭側頭葉変性症の療養の手引き作成に向けて	祖父江 元	祖父江 元
13:45		特別講演 3	座長:中島健二	
		保健医療科学院:政策研究・医療研究開発機構研究の進捗状況と今後の展開 (仮題)	武村 真治 先生	
14:15		研究代表者挨拶	中島 健二	
14:30		終了予定		

班会議の発表は、質疑も含めて15分(発表10分、質疑5分)をお願いいたします。

## Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

## ALS 前向きコホート研究（JaCALS）：臨床情報・ゲノム生体試料収集と解析

祖父江 元<sup>1)</sup>

熱田直樹<sup>1)</sup>、横井大知<sup>1)</sup>、渡辺はづき<sup>1)</sup>、中村亮一<sup>1)</sup>、渡辺宏久<sup>1)</sup>、伊藤瑞規<sup>1)</sup>

JaCALS

1) 名古屋大学神経内科

### 研究要旨

ALS 患者の前向き臨床情報、ゲノム遺伝子、不死化細胞、生体試料を蓄積する多施設共同コホート JaCALS は 30 施設が参加し、1007 例の ALS 患者登録を行った。今年度、重症度スケール ALSFRS-R の低下と生存期間のそれぞれに影響する因子を Joint modelling を用いて解析し、両因子は発症年齢のみが共通し他は異なることを示した。また孤発性 ALS において、発症年齢が高いほど球麻痺発症の割合が多く、生存期間および球筋の機能廃絶までの期間が短いことを示した。難治性疾患実用化研究班との連携により、孤発性 ALS 患者のうち急速に進行する群と関連する遺伝子多型を見出した。生体試料と結び付けられた疾患コホートは病像、病態に関わる臨床因子、遺伝子を明らかにすることにより、診療の向上、病態解明・治療開発研究に大きく寄与する。

### A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は平均 3-4 年で死亡もしくは永続的な人工呼吸器装着が必要となる代表的な神経難病であるが、根治的治療法は未だに開発されていない。その診療、ケアの向上、病態解明・治療法開発研究の推進は喫緊の課題であり、多面的なアプローチが必要である。ALS 克服の研究推進のために多施設共同 ALS 疾患コホート JaCALS を以下の目的で構築した。

- ①筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の前向き縦断的自然歴を把握する。
- ②ALS 患者の臨床像、進行、予後の多様性に関する臨床的因子を探索する。
- ③前向き自然歴情報とリンクした ALS 患者大規模遺伝子リソースを構築する。
- ④ALS 患者の発症、臨床像、進行、予後の多様性に関する遺伝的因子を探索する。
- ⑤診断、予後、進行の指標となりうるバイオマーカーを明らかにする。
- ⑥病態解析や治療薬探索に資するための患者由来細胞を用いた研究を推進する。

### B.研究方法

神経変性疾患に関する調査研究班をベースに ALS 前向きコホート JaCALS を立ち上げ、2006 年から登録を進めてきた。JaCALS 参加施設において ALS と診断された例について、文書によるインフォームドコンセントを得て登録を行った。登録時および 1 年おきに神経内科医師による臨床評価を行った。また、信頼性検証済み(BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2011)のシステムにより、臨床研究コーディネーター（CRC）による電話調査を 3 カ月おきに実施し、代表的な ALS 重症度スケールである ALSFRS-R 日本版スコアおよび侵襲的処置の有無などの予後情報を調査した。登録時に静脈採血を行い、血液検体から DNA 抽出および EB ウイルスを用いた B-cell line 作製を行った。臨床情報および血液検体は参加施設外に出る際には匿名化され、研究統括施設（名古屋大学）に送付された。参加施設をベースに JaCALS 運営委員会を組織し、検体は運営委員会の管理のもとで解析研究に供する形とした。患者の配偶者など患者と血縁が無く、文書でのインフォームドコンセントが得られた人からも静脈採

血を行い、DNA 抽出および B-cell line 作製を行いコントロール検体とした。コントロールは連結不可能匿名化した。今年度新たに血漿、血清、髄液保存体制整備、モニタリングへの対応、臨床試験エントリーサポート体制構築、神経病理との連携体制構築、幹細胞研究への細胞提供推進を行っている。

(倫理面への配慮)

研究参加全施設で倫理委員会の承認を受け、患者および正常コントロール登録にあたっては文書での同意を取得した。

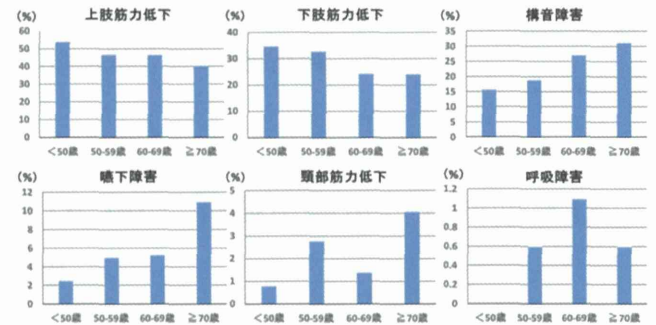
### C.研究結果

2014 年 12 月末現在で、ALS 患者 1007 例、コントロール 306 例を登録した。

2012 年 12 月までに JaCALS に登録された孤発性 ALS 患者 539 例のうち、遺伝子異常を認め、登録時に発症から 5 年以上経過している例、データが不十分な例を除外し、451 例を解析対象として、経時的な ALSFRS-R 低下に影響する因子と生存期間（発症から死亡もしくは永続的人工呼吸器装着までの期間）に影響する因子を Joint Modelling を用いて解析した。ALSFRS-R 低下へ影響する因子に、高齢発症、女性、初発症状に上肢筋力低下、下肢筋力低下、球麻痺を有することが抽出された( $p<0.0001$ 、 $p=0.019$ 、 $p=0.010$ 、 $p=0.0008$ 、 $p=0.005$ )。生存期間へ影響する因子には、高齢発症、初発症状に頸部筋力低下を有すること、上肢の近位筋優位の筋力低下、リルゾール内服無しが抽出された( $p<0.0001$ 、 $p=0.018$ 、 $p=0.010$ 、 $p=0.030$ )。

2014 年 5 月までに JaCALS に登録された孤発性で既知の遺伝子異常がなく、改訂 El Escorial 診断基準で possible 以上を満たす 753 例について、発症年齢が病像に与える影響を解析した。

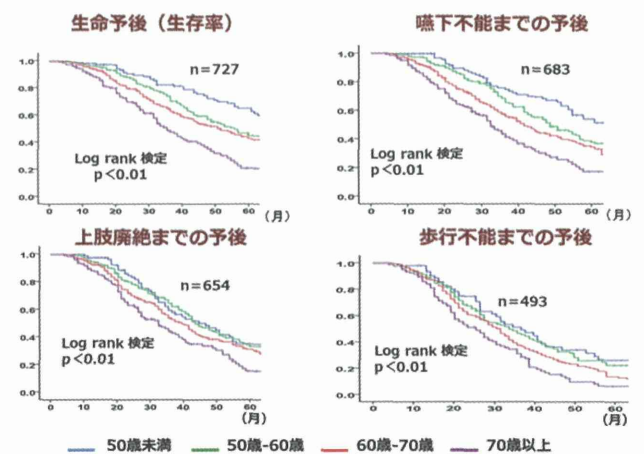
図 1 発症時の症状と発症年齢



発症年齢が高齢になるほど、初発時に四肢筋力低下がある割合が下がり、球麻痺症状、頸部筋力低下がある割合が上がる。

図 1 に示すように高齢であるほど球麻痺発症の割合が高いことが示された。また、発症年齢ごとの生命予後、機能予後の違いを以下に示す。

図 2 発症年齢ごとの生命予後、機能予後



発症年齢が高齢になるほど、生命予後や嚥下機能など球筋の機能予後が不良である。四肢機能も高齢発症のほうが機能予後が悪い傾向があるが、年代ごとの差が小さい。

難治性疾患実用化研究孤発性 ALS 患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究班との連携により、極めて多彩な孤発性 ALS 患者の機能スケール低下パターンを群分けし、ゲノムワイド遺伝子多型データとの関連解析により、急速に進行する群と強く相関する遺伝子多型、遺伝子を見出した。JaCALS における不死化細胞の



蓄積をもとに特定の遺伝子多型をもつ患者由来の iPS 細胞を作成し、病態解析、治療薬スクリーニングにつなげるプロジェクトを進めている。

#### D. 考察

ALSFRS-R の低下と生存期間のそれぞれに影響する因子を Joint modelling を用いて初めて報告した。両因子は発症年齢のみが共通し。他は異なっていた。この違いはこれまで十分に認識されておらず、診療や臨床試験のデザインにおいて重要な情報であると考えられた。

孤発性 ALS において、発症年齢が高いほど球麻痺発症の割合が多く、生存期間および球筋の機能廃絶までの期間が短いことが示された。一方で四肢機能廃絶までの期間は発症年齢ごとの違いが小さいことが示された。発症年齢は孤発性 ALS の病像、経過に影響を与える重要な因子であり、その背景をさらに検討する必要がある。

JaCALS において蓄積されたゲノム遺伝子検体を用いて、これまでに孤発性 ALS 関連遺伝子多型同定(*Hum Mol Genet* 2011)家族性 ALS 原因遺伝子の孤発例での頻度(*Neurobiol Aging* 2012, *Neurol Res Int* 2011)、家族性 ALS 新規遺伝子検証(*Am J Hum Genet* 2013, 2012)、ALS 予後因子同定(*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013)、他の変性疾患関連遺伝子検証 (*N Engl J Med* 2013, *Neurology* 2014) の実績がある。引き続き、難治性疾患実用化研究班など病態解析を担当する研究班との連携により、ALS の治療法開発につながる研究を支える貴重なリソースとなる。蓄積されている不活化細胞から iPS 細胞を作成する技術が連携する慶應大学生理学岡野研究室にて開発されており、特定の臨床像や遺伝子多型を持つ患者由来の幹細胞を用いることにより、病態解析研究が推進されることが期待される。

#### E. 結論

登録症例数は順調に伸びており、JaCALS の研究リソースは世界的な規模に育ちつつある。生体

試料と結び付けられた前向き疾患コホートは病像、病態に関わる臨床因子、遺伝子を明らかにすることにより、診療の向上、病態解明・治療開発研究に大きく寄与する。治験のシーズ探索、治験デザイン、治験リクルートサポートを通じて創薬に寄与する。生体試料、細胞提供を通じて、多彩なゲノム解析、幹細胞研究を支える基盤となる。

#### <JaCALS 参加施設>

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	
ビハール花の里病院	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
	金井数明	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 小早川優子 吉良潤一  
東京医科大学 相澤仁志

## F.健康危険情報

特記なし。

## G.研究発表

### 1. 論文発表

Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014 [Epub ahead of print]

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 Neuron Involvement in TAR DNA-Binding Protein of 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71:172-9.

Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, Tatsumi S, Iwasaki Y, Mimuro M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Nakamura R, Koike H, Sobue G. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open.* 2014; 4:e005213

Iida M, Katsuno M, Nakatsuji H, Adachi H, Kondo N, Miyazaki Y, Tohnai G, Ikenaka K,

Watanabe H, Yamamoto M, Kishida K, Sobue G. Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors. *Hum Mol Genet.* 2014 [Epub ahead of print]

Araki A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Hashizume A, Mano T, Hijikata Y, Nakatsuji H, Watanabe H, Yamamoto M, Makiyama T, Ohno S, Fukuyama M, Morimoto S, Horie M, Sobue G. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology.* 2014; 82:1813-21

Tohnai G, Adachi H, Katsuno M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Nakatsuji H, Qiang Q, Ding Y, Watanabe H, Yamamoto M, Ohtsuka K, Sobue G. Paeoniflorin eliminates a mutant AR via NF-YA-dependent proteolysis in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2014; 23:3552-65

### 2.学会発表

Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients The 25th international symposium on ALS/MND Brussels, Belgium, 2014.12

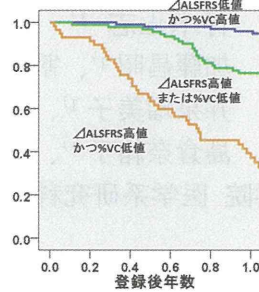
## H.知的所有権の取得状況

特記なし。

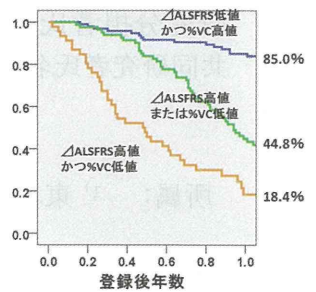
# ALS前向きコホート研究 臨床情報・ゲノム生体試料収集と解析

- 多施設共同ALS患者コホート
- 前向き臨床像を把握
- 遺伝子、不死化細胞リソースを蓄積
- 全国30施設が参加
- ALS患者987例、コントロール300例登録  
登録継続中

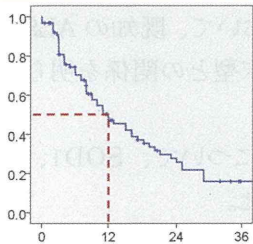
肺活量とALSFRS-R低下率の組み合わせで、予後を高率に予測  
登録～死亡もしくはTPPV導入



登録～発語不能

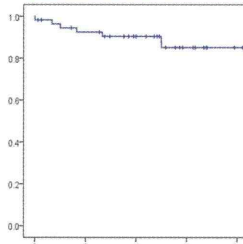


NPPV導入～死亡もしくはTPPV  
期間の中央値は12.0ヶ月



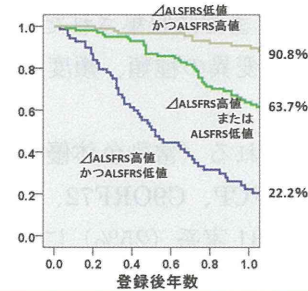
NPPV導入から死亡もしくはTPPV導入までの期間(月)

TPPV導入後の  
2年生存率 85.0%

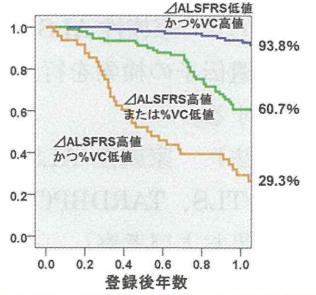


months from TPPV introduction

登録～上肢機能廃絶



登録～嚥下不能



NPPV: 非侵襲的陽圧換気  
TPPV: 気管切開+呼吸器

本前向きコホートから我が国発の多彩な臨床的エビデンスを発信

ゲノムリソースは  
多彩な研究解析の  
基盤となっている

理化学研究所ゲノム医科学研究センター (中村祐輔、池川志郎、飯田有俊)  
大規模SNPs解析 ゲノムワイド関連解析 *Hum Mol Genet* 2011, *Neurobiol Aging* 2011  
自治医科大学神経内科 (森田光哉、中野今治)  
SOD1等、既知の家族性ALS原因遺伝子異常 網羅的解析 *Neurol Res Int* 2011  
東京大学神経内科 (高橋祐二、辻省次)  
新規家族性ALS遺伝子 検証 *Am J Hum Genet* 2013

順天堂大学(大垣光太郎、富山弘幸、服部信孝)  
C9ORF72遺伝子 解析 *Neurobiol Aging* 2012  
東京大学神経内科 (辻省次)  
多系統萎縮症関連遺伝子の検証 *N Engl J Med* 2013  
東京大学神経内科 (辻省次)  
Idiopathic basal ganglia calcification原因遺伝子検証 *Neurology* 2014

## 家族性 ALS における遺伝子解析

研究分担者氏名： 青木正志<sup>1)</sup>  
共同研究者氏名： 加藤昌昭<sup>1)</sup>、割田 仁<sup>1)</sup>、鈴木直輝<sup>1)</sup>、  
井泉瑠美子<sup>1)</sup>、西山亜由美<sup>1)</sup>、  
島倉奈緒子<sup>1)</sup>、安藤里紗<sup>1)</sup>

所属：<sup>1)</sup> 東北大学大学院 医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

### 研究要旨

〔目的〕 家族性 ALS としてこれまでに収集された DNA 検体および新規患者検体において、既知の ALS 関連遺伝子の検索を行い、遺伝子変異の種類、頻度を検討する。また、遺伝子型と臨床型との関係を明らかにする。

〔方法〕 家族性 ALS と考えられる（常染色体優性遺伝形式が疑われる）125 家系について、SOD1、FUS/TLS、TARDBP(TDP-43)、VCP、C9ORF72、PFN1 について遺伝子解析を行った。

〔結果および考察〕 その結果、31 家系（25%）に SOD1 遺伝子変異を、12 家系（9%）に FUS/TLS 遺伝子変異、1 家系（1%）に TDP-43 遺伝子変異を認めた。

SOD1 遺伝子変異としては、下位運動ニューロン優位、下肢発症が多い H46R、L126S 変異が複数家系に認められ、それ以外にも様々な臨床型を呈する変異が認められた。FUS/TLS 遺伝子変異は若年発症で進行が速く、上肢や頸部からの発症例が多い特徴がある。

〔結論〕 家族性 ALS の遺伝子解析を行った。今後も継続的な解析と、今後新たな検体の収集、解析手段の確立が重要である。

### A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS) は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり、その5~10%に原因として遺伝子異常が報告されている。家族性 ALS としてこれまでに収集された DNA 検体および新規患者検体において、既知の ALS 関連遺伝子の検索を行い、遺伝子変異の種類、頻度を検討する。また、遺伝子型と臨床型との関係を明らかにする。

### B.研究方法

当科にて 1991 年から家族性 ALS の遺伝子検体を収集しており、2014 年 12 月現在までに 125 家系の遺伝子検体を集積している。

この 125 家系について、SOD1、FUS/TLS、TARDBP(TDP-43)、VCP、C9ORF72、PFN1、

について遺伝子解析を行った。

（倫理面への配慮）

すべての遺伝子操作は東北大学 DNA 組換え実験指針に従い、個人を同定できない形で発表し、個人情報には鍵のかかる戸棚に保管、DNA は連結可能匿名化で保存している。東北大学倫理委員会の承認を受けている。

### C.研究結果

家族性 ALS と考えられる（常染色体優性遺伝形式が疑われる）125 家系中 31 家系（25%）に SOD1 遺伝子変異を、12 家系（9%）に FUS/TLS 遺伝子変異、1 家系（1%）に TDP-43 遺伝子変異を認めた。

SOD1 遺伝子変異は、31 家系 16 変異が同定さ