

## 運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者：石川 欽也<sup>2)</sup>、宇川 義一<sup>3)</sup>、吉良 潤一<sup>4)</sup>、桑原 聡<sup>5)</sup>、佐々木 秀直<sup>6)</sup>、  
祖父江 元<sup>7)</sup>、高嶋 博<sup>8)</sup>、瀧山 嘉久<sup>9)</sup>、辻 省次<sup>10)</sup>、中島 健二<sup>11)</sup>、西澤 正豊<sup>12)</sup>、  
吉田 邦広<sup>13)</sup>、水澤 英洋<sup>1)</sup>

所属<sup>1)</sup> 国立精神・神経医療研究センター病院、<sup>2)</sup> 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・  
健康人生推進センター、<sup>3)</sup> 福島県立医科大学神経内科学、<sup>4)</sup> 九州大学大学院医神経内科、  
<sup>5)</sup> 千葉大学医学部神経内科学、<sup>6)</sup> 北海道大学大学院神経内科学、<sup>7)</sup> 名古屋大学大学院神経  
内科学、<sup>8)</sup> 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学、<sup>9)</sup> 山梨大学医学部神経内科学、<sup>10)</sup> 東京  
大学医学部附属病院神経内科、<sup>11)</sup> 鳥取大学医学部脳神経内科学、<sup>12)</sup> 新潟大学脳研究所神  
経内科学、<sup>13)</sup> 信州大学医学部神経難病学講座神経分子遺伝学

### 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を整備した。3)多施設共同の遺伝子解析の体制を整備した。4)研究計画の施設内倫理申請を行い、承認を得た。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、脊髄小脳変性症(SCD)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。当施設ではすでにこれらの条件を充足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<sup>1)</sup>。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)

J-CAT の研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

## C. 研究結果

本年度は、クラウドサーバーを用いた Web 登録システムを構築した。本システムは独自の検索可能暗号化の手法により、VPN と同等の安全性を認証されている。前年度に考案した臨床情報・検査の登録項目を実装した。一方、多施設共同の遺伝子検査体制の整備を行った。遺伝形式と疾患頻度、検査の労力と費用を考慮した遺伝子検査の流れを構築した。SRL を介した検体ロジスティクスを整備した。また、J-CAT の研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

一方、効率よい遺伝子検査システムの構築には、疾患の分子疫学の解明が必要である。本年度は、前年度までの解析で病型確定例の少なかった 40 歳以下の発症例について、常染色体劣性遺伝性 SCD を中心に分子遺伝学的な解析を追加した。当施設の SCD 140 例中 40 歳以下発症例は 49 名であった。そのうち病型確定例は MJD/SCA3、DRPLA 各 7 名、SCA1、SCA2 各 1 名の計 16 名であった。病型未確定例のうち複数世代発症例が 4 例、同胞発症例が 3 例、孤発例が 24 例であった。臨床的に AOA2、AVED、AT が疑われた患者は含まれていなかった。同胞発症例と孤発例の計 27 例に対して、*APTX*、*SACS* 及び、未診断の運動失調症で変異頻度の高いことが最近報告された *SPG7*<sup>2)</sup> の全エクソンを直接塩基配列検査法で解析した。全体で、新規の同義性塩基置換を 4 個 (ホモ接合性 1 個、ヘテロ接合性 3 個) 既知の非同義性塩基置換を 6 個 (ホモ接合性 1 個、ヘテロ接合性 5 個) 既知の同義性塩基置換を 101 個 (ホモ接合性 5 個、ヘテロ接合性 96 個) 認めた。*SACS* 遺

伝子において、新規の複合ヘテロ接合性欠失変異を認め、病原性変異と考えられた。変異陽性例は、典型的な臨床経過及び画像所見を呈していた。他には明らかな病原性変異は認めなかった。

## D. 考察

今後、J-CAT については、前向き自然歴研究における評価項目の選定、Clinical research coordinator(CRC)による電話インタビューの体制を整え、実際の患者登録を開始する。遺伝子検査においては、若年発症例における本邦での分子疫学は、既報告と異なっている可能性が考えられた。*SACS* 遺伝子については、巨大な遺伝子であり解析には手間がかかること、今回の解析では非典型例における変異は認められなかったことから、遺伝子解析は特徴的な所見を呈した症例に限定するのが効率的と考えられた。また、exome-first approach の有効性が示唆された。

## 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。遺伝子解析の体制も構築している。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.
- 2). Pfeffer, G., Pyle, A., Griffin, H., Miller, J., Wilson, V., Turnbull, L., Fawcett, K., Sims, D., Eglon, G., Hadjivassiliou, M.,

Horvath, R., Németh, A. & Chinnery, P.F. **SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia.** *Neurology* 2015, 84, 1174-1176.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

### 1. 論文発表

1. Mitsui, J., Matsukawa, T., Sasaki, H., Yabe, I., Matsushima, M., Durr, A., Brice, A., Takashima, H., Kikuchi, A., Aoki, M., Ishiura, H., Yasuda, T., Date, H., Ahsan, B., Iwata, A., Goto, J., Ichikawa, Y., Nakahara, Y., Momose, Y., **Takahashi, Y.**, Hara, K., Kakita, A., Yamada, M., Takahashi, H., Onodera, O., Nishizawa, M., Watanabe, H., Ito, M., Sobue, G., Ishikawa, K., Mizusawa, H., Kanai, K., Hattori, T., Kuwabara, S., Arai, K., Koyano, S., Kuroiwa, Y., Hasegawa, K., Yuasa, T., Yasui, K., Nakashima, K., Ito, H., Izumi, Y., Kaji, R., Kato, T., Kusunoki, S., Osaki, Y., Horiuchi, M., Kondo, T., Murayama, S., Hattori, N., Yamamoto, M., Murata, M., Satake, W., Toda, T., Filla, A., Klockgether, T., Wullner, U., Nicholson, G., Gilman, S., Tanner, C.M., Kukull, W.A., Stern, M.B., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Masliah, E., Low, P.A., Sandroni, P., Ozelius, L.J., Foroud, T. & Tsuji, S. Variants associated with Gaucher disease in

multiple system atrophy. *Annals of clinical and translational neurology* 2015:2, 417-426.

2. Fujisawa, T., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Tsukamoto, Y., Tsuburaya, N., Tsubota, A., Takahashi, H., Naguro, I., **Takahashi, Y.**, Goto, J., Tsuji, S., Nishitoh, H., Homma, K. & Ichijo, H. A systematic immunoprecipitation approach reinforces the concept of common conformational alterations in amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. *Neurobiol Dis*, 2015:82, 478-486.

### 2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

Yuji Takahashi, Masahiro Kanai, Shoko Watanabe, Miho Murata. **Genetic aspects of sporadic spinocerebellar degeneration in the Japanese population.** American Society of Human Genetics 65th Annual Meeting, Baltimore, Maryland, USA, Oct. 6-10, 2015.

## 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