

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者 高橋祐二¹⁾、石川欽也²⁾、宇川義一³⁾、吉良潤一⁴⁾、桑原 聡⁵⁾、佐々木秀直⁶⁾、勝野雅央⁷⁾、高嶋 博⁸⁾、瀧山嘉久⁹⁾、辻 省次¹⁰⁾、花島律子¹¹⁾、小野寺理¹²⁾、吉田邦広¹³⁾、阿部康二¹⁴⁾、池田佳生¹⁵⁾、水澤英洋¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター、2) 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、3) 福島県立医科大学神経内科学、4) 九州大学大学院医神経内科、5) 千葉大学医学部神経内科学、6) 北海道大学大学院神経内科学、7) 名古屋大学大学院神経内科学、8) 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学、9) 山梨大学医学部神経内科学、10) 東京大学医学部附属病院神経内科、11) 鳥取大学医学部脳神経内科学、12) 新潟大学脳研究所神経内科学、13) 信州大学医学部神経難病学講座神経分子遺伝学、14) 岡山大学医学部神経内科学、15) 群馬大学医学部神経内科学

研究要旨

脊髄小脳変性症(SCD)を対象とした患者登録システム J-CAT を構築し、臨床情報の収集、遺伝子検査による病型確定、病型別の前向き自然歴調査、新規原因遺伝子探索を行った。2018年3月時点で438例の登録が得られ、218例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了した。全体の40%で病型が確定した。病原性変異未同定の家系の一部は、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業と連携し、全エクソーム解析を開始した。

このように J-CAT は発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度の向上・分子疫学の解明・新規病因遺伝子の探索を目指す。さらに、SCA31 を代表とする重要な病型の前向き自然歴調査体制を整備していく。

A. 研究目的

本研究では、脊髄小脳変性症(SCD)を対象に、患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築し、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。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、の構築を行った。研究期間内に患者登録を推進した。実際にシステム稼働後に寄せられた要望に対応して、より登録・臨床情報入力が簡便にかつ正確に行われるよう、システム改修を行った。

登録された症例に関しては、全例において頻度の高い疾患(SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, SCA36, DRPLA)のスクリーニングを行った。その結果を検体提出後3ヶ月以内に主治医に報告する。変異陰性症例については全エクソーム解析を含めた追加解析に進んだ。

(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

2018年3月現在、全国43都道府県163施設から合計438名の登録が得られた。特に年度後半は、月40名前後の登録がコンスタントに得られている。登録患者の男女比はほぼ1:1、全体の2/3が家族性であった。発症年齢は50代、ついで40代が多かったが、30歳以下の若年発症例も全体の15%程度を占めていた。SARA scoreは15点以下が全体の60%以上を占め、比較的軽症の段階からの登録が達成できていると考えられた。

登録した症例に対しては、一次解析としてトリプレットリピート病及びSCA31の遺伝子検査を行い結果を返却している。現在のところ218例において一次スクリーニングが完了している。turn around time(登録から一次解析結果返却まで)は3ヶ月以内を達成している。遺伝子解析の結果は、SCA6: 30例(14%)、SCA31:24例(11%)、MJD/SCA3: 18例(8%)、DRPLA:7例(3%)、SCA1: 3例(1%)、SCA2: 2例(1%)、SCA36: 2例、SCA8: 1例、病原性変異未同定:132例(60%)であった。これら病原性変異未同定の家系のうち、30家系に対しては、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業と連携し、全エクソーム解析を開始した。

D. 考察

遺伝子解析を進めた結果、病型が確定された患者の登録数も増えてきている。代表的な病型については研究分科会を構成して、登録情報を活用した前向き自然歴調査を推進する必要がある。その為の基礎データとして、担当医師の協力の下に、各登録患者の年次データをアップデートしていく予定である。

E. 結論

J-CATは発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度の向上・分子疫学の解明・新規病因遺伝子の探索を目指す。さらに、SCA31、本研究班において疾患概念を提唱したIDCA (Idiopathic Cerebellar Ataxia)を代表とする重要な病型の前向き自然歴調査体制を整備していく。そのために、

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を整備する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

Yuka Hama, Masahiro Kanai, Shoko Watanabe, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, Jun Yoshimura, Koichiro Doi, Shinichi Morishita, Shoji Tsuji, Miho Murata, Yuji Takahashi. A stratified approach for mutational analysis delineates molecular epidemiology of early-onset SCD in the Japanese population. The 69th American Academy of Neurology Annual Meeting Boston, USA (2017)

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