

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

運動失調症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。2019年3月時点で936例の登録が得られ、381例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了した。遺伝子解析の結果は、SCA6: 48例(13%)、SCA31: 47例(12%)、MJD/SCA3: 40例(10%)、DRPLA: 10例(2.6%)、SCA1: 5例(1.3%)、SCA2: 4例(1%)、SCA8: 3例、HD 2例、SCA36: 1例、病原性変異未同定: 221例(58%)であった。病原性変異未同定の症例のうち、家族歴陽性例・若年発症例 159例においては全エクソーム解析を施行した。孤発例 121例から登録情報を活用して IDCA の候補症例 19例を抽出した。

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、診断精度向上・分子疫学解明・新規病因遺伝子同定を目指す。さらに、SCA31、IDCAなどを代表とする重要な病型の前向き自然歴調査研究を推進していく。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症を対象に、クラウドサーバーを活用した患者登録システム J-CAT (Japan Consortium of ATaxias) 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と分子疫学の解明、3) 重要な病型の前向き自然歴研究、4) 病原性変異未同定例における新規原因遺伝子同定を中心とした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

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT (Japan Consortium of ATaxias) を構築した。1) クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システム、2) 専任業者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 (SCD) の遺伝子検査体制 を確立し患者登録を推進した。DNA・Cell line リソース収集を推進した。ホームページ (HP) を開設し広報を推進した。

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, HD)のスクリーニングを行った。その結果を検体受領後4ヶ月以内に主治医に報告した。変異陰性症例については家族歴陽性例・若年発症例を中心として、全エクソーム解析(WES)を含めた追加解析を行った。

代表的な病型については研究分科会を構成して、J-CATの登録情報を活用した前向き自然歴調査研究の準備を行った。J-CAT登録症例からIDCAの診断基準を満たす症例を抽出した。

(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

2019年3月31日現在、全国から合計936名の登録が得られた。700検体のDNA・Cell lineリソース収集を達成した。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。HPは13779ユーザー、36070ページビューを達成した。

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た。381例において一次スクリーニングが完了した。turn around time(登録から一次解析結果返却まで)は4ヶ月以内を達成した。遺伝子解析の結果は、SCA6: 48例(13%)、SCA31: 47例(12%)、MJD/SCA3: 40例(10%)、DRPLA: 10例(2.6%)、SCA1: 5例(1.3%)、SCA2: 4例(1%)、SCA8: 3例、HD 2例、SCA36: 1例、病原性変異未同定: 221例(58%)であった。これら病原性変異未同定221症例のうち、家族歴陽性例・若年発症例を中心に、159症例に対しては、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業と連携し、WESを施行した。

J-CATの登録情報を活用してIDCAの診断基準を満たす症例を抽出した。孤発性SCD 121例中、自律神経障害あり(45例)、脳幹萎縮あり(51例)遺伝子変異あり(6例、SCA6: 3例、SCA31: 2例、MJD/SCA3: 1例)を除いた19例(15%)がIDCAの候補症例と考えられた。

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。すでにSCA31、IDCA、SCA1の研究体制が構築され、個別の研究費が獲得できれば直ちに研究を開始できる。IDCAについては実際に調査研究が進んでいる。今後はDRPLAなど他の病型についても体制構築を進める。

一方で、一次スクリーニングを行った遺伝性SCDの35%は病原性変異未同定であった。これは従来報告と比較しても多い数字である。理由として、既にスクリーニングを行って陰性だった症例の登録、若年性において常染色体劣性遺伝性SCDが含まれている可能性、などが考えられた。今後WESのデータ解析を完了することにより、既知の遺伝性SCD症例の切り分けが進み、より精緻な分子疫学が解明される。さらに、新規原因遺伝子が同定される可能性もある。

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達成する。さらに、J-CATを活用して重要な病型の前向き自然歴調査研究を推進していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *Journal of the neurological sciences* 2018;384:30-35.

2. 学会発表

Shinji Oda, Yuji Saitoh, Shoko Watanabe, Yuji Takahashi, Hidehiro Mizusawa, Japan Consortium of Ataxias. Availability of J-CAT for Nation-Wide Prospective Cohort Studies of Spinocerebellar Degeneration. 59th Annual Meeting of the Japan Society of Neurology. Sapporo, Japan, May 23-26, 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし