

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究協力
～J-CATの進捗状況について～

研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

研究要旨：「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（政策班）」への研究協力について、現時点での進捗状況について報告する。運動失調症政策班では、脊髄小脳変性症患者を対象に、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調査、4)遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とした患者登録システムである Japan consortium of Ataxias (J-CAT)を進めている。2017年1月より患者登録が開始され、2018年11月時点までで719例が登録され、そのうちゲノムDNA 482検体、解析結果報告済み323例となっている。今年度は、日本神経学会と運動失調症政策班の監修で、『脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018』が刊行され、その中に遺伝子検査先としてJ-CATの記載があることも登録件数の増加に影響していると考えられる。遺伝型の未診断例の登録が中心であることから、脊髄小脳変性症の頻度分布の検討は難しいものの、今後重要な病型についての予後調査の検討が進んでおり、今後も継続的な支援を行う予定である。

A．研究目的

本研究班においては、研究分担者・研究協力者を臨床班に疫学リエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することを目的の一つとしている。現在、協力している「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（以下、運動失調症政策班）」における進捗状況について報告する。

B．研究方法

Japan consortium of Ataxias (J-CAT)は、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調査、遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とする全国患者登録研究である。既に筋疾患を対象としてクラウドサーバーを用いたWeb患者登録システムが構築されており¹⁾、このシステムを用いて2016年11月より登録が開始されている。患者本人あるいは主治医がWeb上で登録を行い、主治医が診断、検査結果、SARA score等の臨床情報を登録する。登録医療機関に対して採血キットが送付さ

れ、採血後に国立精神・神経医療研究センターで遺伝子検査が行われる。また、重要な病型についてはSARA scoreによる運動失調症状の進展や生命予後についての自然歴も検討されている。

（倫理面への配慮）

J-CATに関しては、文部科学省・厚生労働省の「人を対照とする医学研究に関する倫理指針」に基づき、十分な倫理的配慮を行う方針である。本年度、既に国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得て行われている。

C．研究結果

2016年11月より患者登録がスタートし、その後順調に登録数は増加している。2018年12月時点では719例が登録され、そのうちゲノムDNA 482検体、解析結果報告済み323例となっている。登録患者の内訳は、男性52%、女性48%で、登録患者の年代としては50-60歳が最も多く、一般的な年齢分布となっている。遺伝型スクリーニングの内訳としては、

SCA31 が 12.9%、SCA6 が 12%、MJD が 10.3%、DRPLA が 2.9%の順に多く、Unknown が 57.9%となっていた。疫学的には 2/3 が孤発性、1/3 が遺伝性であるが、登録患者においては孤発性：遺伝性がおよそ 1:2 であり、逆転している結果となっていた。

D．考察

患者登録数が順調に伸びている理由としては、第一に学会や患者会を通じて登録に関する周知を行っていること、第二に 2018 年 5 月に日本神経学会と運動失調政策班の監修で『脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018』²⁾が発刊されており、Clinical Question 4-13 として、「脊髄小脳変性症、痙性対麻痺の遺伝学的検査はどこで実施しているか」が設定され、脊髄小脳変性症の患者登録・遺伝子検査・自然歴調査 J-CAT、痙性対麻痺の系統的全国調査・ゲノム解析 JASPAC において、多施設共同研究による遺伝子検査体制が整備されている。遺伝子検査サービスを行っている検査会社もあるとの記載があり、これを見て登録が進んでいる可能性も考えられる。

また、疫学的には 2/3 が孤発性、1/3 が遺伝性であるが、登録患者においては孤発性：遺伝性がおよそ 1:2 であり、逆転している結果となっていた理由として、上記のようにガイドラインにおいても遺伝学的診断未確定例に J-CAT への登録を進めていることから、遺伝性の頻度が高くなっていると考えられる。現在の登録の状況では、こうしたバイアスの影響があることから、頻度分布の検討は難しいと考えられる。

SCA31 のような重要な病型について、自然歴調査が検討されており、遺伝型未確定例について検査で確定された対象に加えて、すでに確定されている症例も積極的に登録することにより、比較的大規模な患者コホートが設定できると考えられる。アウトカムは SARA score や全死因死亡が考えられるが、SARA score は神経内科専門医によって行われる運動失調検査に基づくものであり、介護施設への入居や一般内科医による診察となるとアウトカムデータの収集が困難になることから、電話での聞き取りも可能な ADL 調査等も含めて現在検討中である。

E．結論

J-CAT は、遺伝型の未診断例の登録が中心であることから、脊髄小脳変性症の頻度分布の検討は難しいものの、今後 SCA31 といった重要な病型についての予後調査の検討部会が設置されたことから、今後も引き続き協力を行っていく。

参考文献

- 1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 60.
- 2) 「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン」作成委員会編. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018. 南江堂, 東京, 2018.

F．研究発表

- 1．論文発表
なし
- 2．学会発表
なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G．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