

「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 2019 年度進捗状況について ～

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（運動失調症政策班）」への研究協力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。2016年11月より患者登録が開始され、2019年10月25日時点までで1,278例（男性668例、女性610例）が登録されている。そのうちゲノムDNA761検体が解析済みで、339検体で既知の遺伝型が確認され、SCA31、SCA6、MJDの割合が高い結果となっている。

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、現在研究班において特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の自然歴研究がスタートし、J-CAT登録症例からも対象に組み込まれることになっており、予後解明としての研究手法やデータ分析上の注意点などの助言等の協力を行っている。

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）」では、2019年度はJ-CAT登録症例データを活用する自然歴研究もスタートしていることから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。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、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。

疫学リエゾンとしては、2015年より運動失調症政策班に参画し、特に自然歴研究におけるデータ収集上の課題についての情報提供や分析方法の提案などの支援を行っている。

（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「人を対象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。

疫学リエゾンとしての参画・支援に関しては特に倫理的な問題は発生しない。

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。2019年10月25日時点までで1,278例（男性668例、

女性 610 例) が登録されている。そのうちゲノム DNA761 検体が解析済みで、422 検体 (55.5%) が既知の遺伝型は陰性、339 検体 (44.5%) で既知の遺伝型が確認されている。339 検体の遺伝型の内訳としては、SCA31 が 32.7% (761 検体中の 14.6%)、SCA6 が 30.4% (13.5%)、MJD が 20.4% (9.1%)、DRPLA が 6.8% (3.0%) の順に多く、Unknown が 57.9% となっていた。

脊髄小脳変性症の 3 分の 2 は孤発性であり、孤発性のうちの 65% は多系統萎縮症で、残り 35% は小脳症状のみの臨床診断で皮質小脳萎縮症 (CCA) と診断されていた。CCA には一部初期の多系統萎縮症や家族歴の明らかでない SCA6 や SCA31、橋本脳症の小脳型などが含まれている可能性を考えると、孤発性の 12-17% が純粋な孤発性 CCA であると考えられている。近年、本臨床像を特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia: IDCA) と呼び、本研究班において診断基準案が策定されている。必須項目と除外項目からなり、必須項目全てと除外項目全てを満たすものを probable、必須項目全てと除外項目の一部を満たす者を possible と判定する基準である。今年度運動失調症政策班において、この診断基準に基づく IDCA の頻度や臨床像、自然歴を明らかにする研究が立案されスタートした。

#### D. 考察

J-CAT における登録症例は 2016 年より開始され、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018<sup>1)</sup> の発刊により遺伝子型未診断例の診断確定が J-CAT に登録することで可能と広く周知されたこともあり、2019 年まで累積登録症例は順調に増加してきている。全国規模で脊髄小脳変性症の診断精度向上への貢献をしており、診断確定例の臨床情報の蓄積、診断未確定例のリソースも集積されている。今後の J-CAT 活用の可能性として、前向き自然歴調査、新規病因遺伝子探索研究が検討されている。

IDCA のレジストリと自然歴研究が立案されスタートした。新しい基準においては既知の遺伝型を除外することとなっており、現状は全ての医療機関において遺伝型の確定ができる訳ではなく、正確な診断が行われた症例を効率良く登録することは難しいと考えられるが、J-CAT においては既知の遺伝型の判定を行うことができるため、J-CAT 登録例から

IDCA の抽出が可能となる。一方で、がん登録の際の stage migration と同様の考え方で、これまで臨床診断で孤発性 CCA と判断していた病態の予後と比較して、より精度高く診断された IDCA との予後は異なる可能性があり、診断精度の向上に伴う見かけ上の予後改善効果などが見られる可能性も考えられることから、結果の判断には注意が必要である。自然歴研究を行う上では、多施設から登録された J-CAT 症例において運動失調評価スケールである SARA score を定期的に測定する必要があるが、欠測値が発生する可能性も十分考えられる。アウトカムデータの収集において欠損が発生しにくくなるような工夫ともし発生した場合でも欠測値を補完する統計手法などの応用も必要になる可能性が考えられた。

#### E. 結論

J-CAT の登録症例は順調に増加しており、登録症例を対象とする自然歴研究も開始され、研究プラットフォームとしての意義も大きい。疫学リエゾンとして支援を行うことで、今後の研究のさらなる発展が期待できると考えられる。

#### 参考文献

1) 「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

#### 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