

治験を見据えたアレキサンダー病の臨床分類

分担研究者 吉田誠克 JCHO 神戸中央病院 脳神経内科

研究要旨

アレキサンダー病（Alexander disease; ALXDRD）においては、核酸医薬を用いた遺伝子治療の国際治験が始まっている。しかし、発症年齢は乳児から成人まで幅広く、臨床表現型は多彩であるため、臨床分類が統一されていないという臨床治験の遂行上の欠点がある。本研究では、これまでに提唱されている 3 種類の臨床分類の有用性を、*GFAP* 遺伝子変異陽性の 20 症例を題材に比較検討することにより、将来を見据えた臨床治験の円滑な遂行に貢献する分類法を確立することを目指した。

A. 研究目的

アレキサンダー病（Alexander disease; ALXDRD）においては、① *glial fibrillary acidic protein (GFAP)* 遺伝子が唯一知られている原因遺伝子である、② *GFAP null mouse* は軽微な臨床表現型しか示さない、③ *GFAP* の過剰発現レベルと疾患の重症度に相関がある、ことが明らかにされている。この知見をもとに、*GFAP* mRNA を治療標的として開発されたアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた国際臨床治験が進行中である。治験の遂行にあたっては、当然ながら ALXDRD の診断が必須であり、本治験においても「ALXDRD の診断に合致する臨床表現型と MRI 画像」および「*GFAP* 遺伝子変異の証明」が、key inclusion criteria とされている。しかし、ALXDRD は乳児から成人まで幅広い年齢で発症し、多様な臨床症状を示すことが知られている。これまで主

に 3 つの臨床分類が提唱されているが、どの分類が治験に最適なのか検討されていない。本研究では、今後の臨床治験の円滑な遂行に貢献することを目的として、これまでに提唱されている臨床分類の有用性の比較検討を行った。

B. 研究方法

Global Leukodystrophy Initiative (GLIA) の ALXDRD Workgroup において検討をすすめた。*GFAP* 遺伝子変異陽性の 20 症例を題材に、次の 4 種類の情報を記載したシートを用意した：①臨床症状のみ、②臨床症状と年齢、③MRI のみ、④臨床症状、年齢および MRI。それぞれのシートに対して、workgroup のメンバーそれぞれが、以下の各臨床病型に臨床分類を行った。臨床分類は、1) 発症年齢に基づいた分類（2 歳未満（乳児型）、2 歳以上－12 歳未満（若

年型), 12 歳以上 (成人型)), 2) Prust らの分類 (Type I, Type II), 3) 吉田らの分類 (大脳優位型, 延髄・脊髄優位型, 中間型) を用いた. 各症例において, 4 種類の情報が一致する確率を各臨床分類に対して検討する.

C. 研究結果

報告書作成時点で, workgroup 内で解析中である.

D. 考察

発症年齢による臨床分類は, 原因遺伝子が報告される以前から使用されており, 最も浸透している. 一方で, 乳児型を典型と位置づけており, 若年型および成人型の概念が非常にあいまいである. Prust らの分類は, 既報告と自験例を含めた多数例に対して統計学的手法を用いて 2 型に分類し, 特徴的な臨床所見と画像所見を記載した. しかし, 対象となった症例は乳児期～若年期であったため, 若年以降の発症である Type II の概念がやはりあいまいなままであった. また, 2 型分類であるために, 両者の特徴を示す症例の分類が困難となることが懸念される. 吉田らの分類は, 日本での全国調査をもとに臨床症状と MRI 所見から 3 つの病型に分類した. この分類の利点は, 成人期発症の症例が数多く含まれていたため, 乳児期発症の大脳優位型と成人期以降発症の延髄脊髄優位型と明確に病型

を定義できたことである. さらに, 中間型を定義することにより, 両者の特徴をもつ症例の分類が可能である. 一方で, 日本人患者のみを対象とした調査に基づいた分類のため, 世界基準になりうるか懸念があった.

E. 結論

ALXDRD は罹患率 370 万に 1 人の超希少疾患でありながら, その臨床表現型は多様であり, 臨床病型の確立は難問である. しかし, 将来の臨床治験においては必須の課題であり, 本研究においてその課題が克服されることが望まれる.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 吉田誠克. アレキサンダー病にみられる異常GFAP. 京府医大誌 131:133-139, 2022

2. 学会発表

1) 吉田誠克、水田依久子、安田怜、水野敏樹. Alexander 病疑い症例に対する GFAP- ϵ アイソフォームの遺伝子解析. 第 63 回日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 19 日; 東京.

H. 知的所有権の取得状況

なし