

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的研究班（分担）研究報告書

JaCALS および FTLD-J の

現状と今後の展望について

研究分担者 祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科、愛知医科大学

共同研究者 熱田直樹^{1, 4}、中村亮一¹、藤内玄規¹、梶田道人^{1, 2}、
渡辺宏久³、勝野雅央¹

1. 名古屋大学脳神経内科、2. 名古屋大学脳とこころの研究センター、
3. 藤田医科大学脳神経内科、4. 愛知医科大学

研究要旨

【目的】我が国における筋萎縮性側索硬化症（ALS：amyotrophic lateral sclerosis）の経過、予後を明らかにし、発症、進行、予後に関わる因子の探索同定を目的として、多施設共同 ALS レジストリを構築、拡大、運用を行った。

前頭側頭型認知症（FTD：Frontotemporal Dementia）は精神症状、言語症状、運動症状など多彩な症状を呈する一方で、特徴的な物忘れを呈しない例も多く、診断が困難な例や認知症と診断されていない例も存在する。本邦を含む東アジア圏と欧米にて家族歴の頻度や背景となる遺伝子変異が大きく異なることが報告されており、治療に向けた研究を開始するに当たり、本邦における FTD の特徴を明らかにする必要がある。

【方法】我が国の 32 施設が参加して多施設共同 ALS 患者レジストリ JaCALS の構築、運用を行った。神経内科施設と精神科施設から構成された前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究体制（FTLD-J）を構築し症例の蓄積を進めた。

【結果および考察】JaCALS について、令和 3 年 2 月末時点で 1946 例の患者登録を行った。蓄積した遺伝子検体を活用した大規模ゲノムワイド関連関連解析を行い、新規の ALS 関連遺伝子として *ACSL5* を同定した。

FTLD-J について、144 例の FTD（bvFTD80 例、SD64 例）が登録された。運動ニューロン障害を合併した 11 例は bvFTD8 例、SD3 例であった。生体試料に関しては血漿および DNA は臨床データが未着のものも含めて 166 例収集された。

【結論】JaCALS に蓄積された臨床情報、ゲノム情報基盤を利活用し、ALS の関連遺伝子、分子の探索同定、病態解明に寄与することができる。本邦における FTD の臨床像および遺伝背景の検討を行い、治療方法検討の基礎的なデータとして活用できる。

A. 研究目的

我が国の ALS 患者の自然歴を前向きに明らかにし、予後と進行に影響を及ぼす臨床的、遺伝的因子や発症に関与する因子を明らかにすることを目的として多施設共同 ALS 患者レジスト

リ JaCALS の構築、運用を行った。

FTD は精神症状、言語症状、運動症状など多彩な症状を呈する一方で、特徴的な物忘れを呈しない例も多く、診断が困難な例や認知症と診断されていない例も存在する。本邦を含む東ア

ジア圏と欧米にて家族歴の頻度や背景となる遺伝子変異が大きく異なることが報告されており、治療に向けた研究を開始するに当たり、本邦における FTD の特徴を明らかにすることが重要である。神経内科施設と精神科施設から構成された前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究体制 (FTLD-J) を構築し症例の蓄積を進めた。

B.研究方法

多施設共同 ALS 患者レジストリ JaCALS について、登録にあたっては、全例で文書によるインフォームドコンセントを取得し、臨床調査票や血液検体はすべて登録施設内で匿名化を行った。通常の静脈採血で得られた血液を外部委託施設 (SRL) において DNA 抽出および B-cell line 作成を行い、検体保存センターに送付し、保存している。医師による臨床評価は、病型、初発症状、肺活量、各種神経所見、重症度、各処置の導入時期などにつき行い、日常生活活動度 (ADL) の評価は日本版 ALSFRS-R を用いている。ALSFRS-R は代表的な ALS 疾患特異的重症度スケールであり、多くの臨床試験で評価項目として用いられている。臨床調査票の回収は訪問 CRC が行い、訪問時に調査票の不備について確認し、必要に応じて担当医に確認、修正している。規約に基づき運営委員会を組織し、蓄積された検体の研究活用について、管理する体制としている。

経管栄養導入や呼吸器装着などの病気の進行を示す重要なイベントおよび ALSFRS-R について、3 ヶ月に一度、臨床研究コーディネーター (CRC) から患者もしくは主介護者に対して電話インタビューによる調査を実施している。ALS 患者の多くは、大学病院などの基幹病院で診断された後、自宅近くの病院に通院したり、ADL 低下のために往診のみになるなど、通院先を変えていくことが多い。そのため、全体の経過を最初に登録した施設のみで追跡・把握する

ことは難しいことから、問診型のプロトコールを作成し、これを用いて CRC が一定の手順で電話調査を行うシステム (BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 63:491-496, 2011) を確立した。登録した施設での診療が継続されている患者については、医師による臨床評価を一年に一回実施するものとした。CRC には、研究の概要、関連する倫理指針、研究実施手順、既知の ALS 臨床像、患者および介護者に対して行うべき配慮等に関する研修を実施している。

FTLD-J について、behavioral variant FTD (bvFTD) および semantic dementia (SD) を対象として、文書でのインフォームドコンセントのもと臨床情報と生体試料の収集を行った。臨床情報としては、患者背景/症状/重症度: FTLD-J 臨床情報調査シート、精神神経徴候/ADL 評価: Cambridge Behavioral Inventory、介護者負担: Zarit 介護者負担尺度・介護状況調査シート、高次脳機能検査: ACE-R (施行が困難な例は MMSE・語想起)、FAB、WAB について収集した。生体試料は血漿/ゲノム DNA および脳脊髄液の収集を行った。

C.研究結果

JaCALS について、令和 3 年 2 月末時点で 1946 例の患者登録を行った。JaCALS の孤発性 ALS 患者 1173 例と東北メディカルメガバンクのコントロール 8925 例の SNPs を用いたゲノムワイド関連解析を実施し、さらにヨーロッパのデータを加えたメタ解析と、Biobank Japan および中国のデータを用いたバリデーションを行い、*ACSL5* を新規 ALS 関連遺伝子として同定した。さらに gene-based analysis を行うことにより、*ACSL5* に加え、*ERGIC1*, *RAPGEF5*, *FNBP1*, *ATXN3* が有意に ALS と関連することが示された。

FTLD-J について、144 例の FTD (bvFTD80 例、SD64 例) が登録された。運動ニューロン障害を合併した 11 例は bvFTD8 例、SD3 例であ

った。発症年齢は FTD 全体では 62.8 歳、bvFTD 62.6 歳、SD 62.3 歳であり、特定疾患の申請上限年齢を下回っていたが、高齢発症例が 30% 近く存在した。登録時罹病期間は FTD 全体で 5.2 年、bvFTD 4.8 歳、SD 5.9 年であった。初発症状は、bvFTD では行動障害、SD では言語障害が中心であったが、bvFTD、SD いずれにおいても記憶障害にて発症する症例が存在した。評価時まで認められた症状として、SD の半数程度に行動障害が出現していた。認知機能検査ではいずれの評価項目についても SD において高度な低下を認め、特に長期例で顕著であった。介護者による神経徴候評価である CBI では記憶や見当識障害のスコアが高く、不安・焦燥感・幻覚・妄想は認められにくかった。常同性や意欲低下は SD においても認められた。ZBI 総点は bvFTD と SD にて有意差は認められず、SD でも高値となることが示された。

生体試料に関しては血漿および DNA は臨床データが未着のものも含めて 166 例収集されている。

D. 考察

今年度 ALS 関連遺伝子として見出された *ACSL-5* は、以前に JaCALS と Biobank Japan の検体を中心に見出され 2011 年に発表した *ZNF512B* 以来、JaCALS からの 2 つ目の ALS 関連遺伝子である。我々の発表直後にイギリスを中心としたグループからも ALS と *ACSL5* との関連を示す論文 (Iacoangeli et al, *Cell Rep*, 2020) が出され、結果が確認された。

FTLD-J の解析から、特定疾患の重症度基準や mRS は疾患の特徴を反映し、FTD の評価に有効であることが示唆されたが、一方で 3 項目がいずれも軽度 (2 以下) である症例が 1/4 程度存在することも明らかとなった。

E. 結論

JaCALS に蓄積された臨床情報、ゲノム情報

基盤を引き続き利活用し、ALS 患者に対する診療の向上、治療開発に寄与する。

FTLD-J は本邦における FTD の臨床像および遺伝背景の検討に寄与し、治療方法検討の基礎的なデータとしての利活用が可能である。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

The neural network basis of altered decision-making in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Imai K, Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Tanaka Y, Kato T, Kawabata K, Riku Y, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Bagarinao E, Katahira K, Ohira H, Katsuno M, Sobue G. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2115-2126.

A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including *ACSL5*, associated with amyotrophic lateral sclerosis.

Nakamura R, Misawa K, Tohnai G, Nakatochi M, Furuhashi S, Atsuta N, Hayashi N, Yokoi D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K, Hashimoto R, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Okada Y, Ishihara T, Onodera O, Nakashima K, Kaji R, Kamatani Y, Ikegawa S, Momozawa Y, Kubo M, Ishida N, Minegishi N, Nagasaki M, Sobue G. *Commun Biol*. 2020;3(1):526.

H. 知的所有権の取得状況

特記なし。