

＜シンポジウム 12—3＞神経疾患の臨床研究を目指したコンソーシアム

Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS)

熱田 直樹¹⁾ 祖父江 元²⁾

(臨床神経 2010;50:928-930)

Key words : 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 自然歴, ゲノム遺伝子, 予後因子, 電話調査

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) について, 近年の診療, ケアおよび福祉行政などにおける進歩, 取り巻く環境の変化はいちじるしいが, 病因の根本は未解明であり, 根本的治療法は開発できていない. このような状況を踏まえ, 以下の4点を目的としたプロジェクトを計画した.

1. 我が国の ALS 患者の前向き縦断的臨床像を明らかにし, 病像を捉え直す.
2. 前向き縦断的臨床情報と結び付いたゲノム遺伝子リソースを構築する.
3. ALS 患者の進行, 予後に関連する臨床的因子を明らかにする.
4. ALS 患者の発症, 進行, 予後に関連する遺伝子を明らかにする.

このプロジェクトは 2003 年 7 月に, 厚生労働科研費の神経変性疾患に関する調査研究班幹事会で発案され, プロトコルの検討を経て Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS) と名付けられ, 2006 年 2 月に症例登録が開始された. その概要を紹介する.

実施体制

各研究参加施設において, 文書でのインフォームドコンセントをえて症例を登録し, 臨床調査票および血液検体はすべて各施設内で連結可能匿名化をおこない, 名古屋大学内に設置した臨床データベースおよびゲノム遺伝子保存センターに保管する体制とした. Fig. 1 に示すように全国 19 施設で症例登録が進行中である. 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おこない, 日常生活活動度 (ADL) の評価は日本版 ALSFRS-R¹⁾ をもちいた. 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 カ月に一度, 臨床研究コーディネーター (CRC) から患者もしくはは

主介護者に対して電話インタビューによる調査をおこなった. 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. この経過観察体制を Fig. 2 に示す. 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おこなうべき配慮などに関する研修を実施した. 電話調査の整合性を 37 例の ALS 患者で検証した. 神経内科専門医の直接診察による ALSFRS-R スコアと CRC の電話調査によるスコアは級内相関係数 0.97 (95% CI : 0.94~0.98) と良好な一致を示し, 十分な信頼性を有することを確認した. 以上のようにして構築した臨床データベースとそれに結びつけられた匿名化された遺伝子検体は, 広く活用できるようにし, 本研究参加施設の中から組織した運営委員会において研究計画の審査, 管理をおこなうこととした.

進捗状況

2010 年 8 月までに 421 例の ALS 患者が登録され, 同数のゲノム遺伝子が保存されている. JaCALS 登録後 1 年以上経過した 284 例中 93% で予後が確認できており, 高率に予後を把握できるシステムを構築できた. 死亡もしくは人工呼吸器装着 (気管切開あり) をエンドポイントとして, 1 年後の予後予測因子を登録時情報から抽出した. ALS 患者の日常生活活動度指標として代表的な ALSFRS-R が満点 (48 点) から発症後に年あたり何点下がったかを示す値を Δ ALSFRS-R と定義し, 性別, 発症年齢, 発症部位 (球麻痺型, 上肢型, 下肢型), 登録時%予測肺活量 (%VC), 登録時 ALSFRS-R スコア, Δ ALSFRS-R を予測因子候補として, Cox 比例ハザードモデルをもちいてステップダウン法で解析した. 発症年齢 ($p = 0.013$), 登録時%VC ($p < 0.001$), Δ ALSFRS-R ($p < 0.001$) が有意な予後予測因子であることが示された.

JaCALS において蓄積された遺伝子リソースについて, 運営委員会での審査に基づき独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターにおけるゲノムワイド関連解析, 自治医科大学神経内科における既知の ALS 関連遺伝子異常スク

¹⁾名古屋大学医学部附属病院神経内科 [〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

²⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

(受付日 : 2010 年 5 月 22 日)

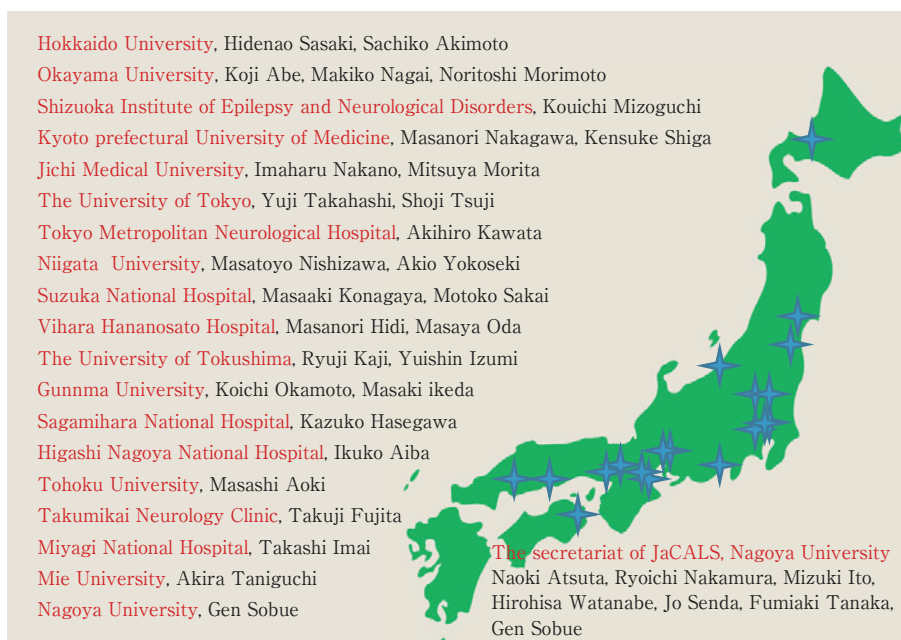


Fig. 1 The Participating Facilities of JaCALS.

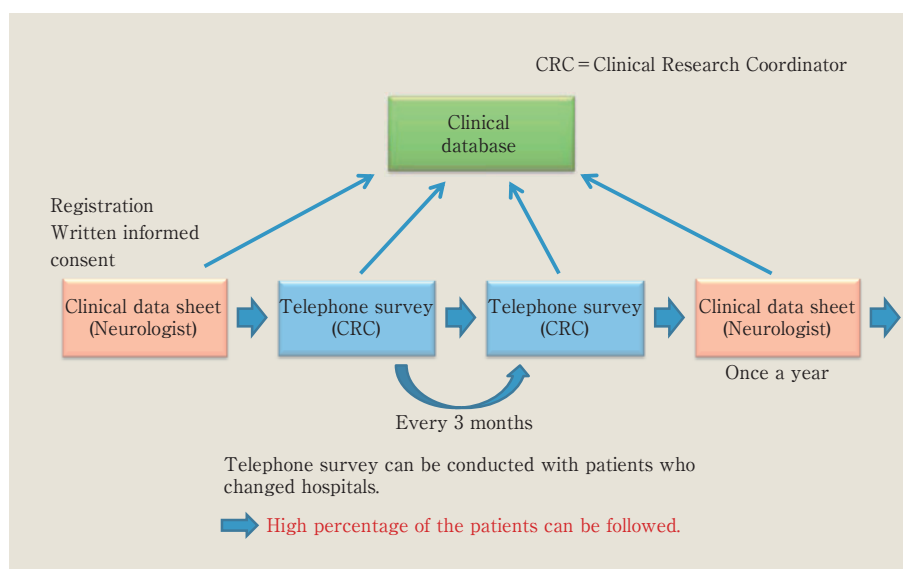


Fig. 2 Follow-up system.

リーニング、徳島大学医学部神経内科における新規 ALS 関連遺伝子候補のバリデーションの3つのプロジェクトに匿名化された ALS 患者 DNA を提供し、共同研究を推進した。これらのうちゲノムワイド関連解析では新規の ALS 関連遺伝子多型候補が抽出された。

考 察

ALS 患者の長期縦断自然歴把握システムを構築した。CRC からの電話による予後把握システムにより、臨床現場の負担

を増やすことなく経時的な情報収集が可能となり、聞き取り調査結果を主治医にもフィードバックすることで日常臨床の充実も図るという双方向性の診療・研究体制を確立した。一般に ALS 患者は、大学病院など地域の総合病院に当初は通院していても、症状の進行にともなって自宅に近い病院や診療所で診療を受けるようになるなど、転医していく例が多い。電話調査システムにより、転医による脱落例を最小限にして長期予後を把握できる点でも、有用なシステムであると考えられる。

前向き臨床情報をベースに予後予測因子に関与する因子の

抽出ができており、臨床現場への直接の貢献のみならず、治験デザイン策定などの貴重な基礎情報を発信できる。また、前向き臨床像に匿名化された遺伝子リソースを結びつけており、疾病の発症のみならず、進行、臨床病型、予後など従来とはことなる視点から遺伝子多型との相関をしらべることのできる基盤が整備された。今後長きにわたり、我が国発の研究を支える資源となりうる。

症例登録は継続中であり、これからさらに多くの症例からの臨床情報と遺伝子検体をもとに、ALSの発症、進行、予後に関連する臨床的因子、遺伝子を明らかにしていく方針である。とくに病像に影響を与える分子の解明は、治療法開発の大

きな手掛かりとなることが期待される。

今回われわれが構築したシステムは、多くの神経変性疾患に応用可能である。多様な前向き臨床情報とリンクした大規模遺伝子リソースは、神経変性疾患分野では我が国で十分な整備されたことが無く、重要なモデルとなりうる。

文 献

- 1) 大橋靖雄, 田代邦雄, 糸山泰人ら. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の日常生活における機能評価尺度日本版改訂 ALS Functional Rating Scale の検討. 脳神経 2001;53:346-355.

Abstract

Japanese consortium for amyotrophic lateral sclerosis research (JaCALS)

Naoki Atsuta, M.D.¹⁾ and Gen Sobue, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya University Hospital

²⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

To investigate the longitudinal course of Japanese patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), we constructed a multicenter registration and follow-up system called Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS). Genomic DNA samples of ALS patients were stored and linked to the clinical information. We designed a telephone survey system using a clinical research coordinator (CRC) to check the score of the ALS Functional Rating Scale-R (ALSFRRS-R) and the prognosis every 3 months. In January 2006, we began registering ALS patients, and, at present, 19 neurology facilities are participating in the JaCALS. Currently, 421 Japanese ALS patients are registered. The longitudinal courses and prognoses of 93% of the 284 patients over a year from registration have been recorded in this system. In collaboration with the RIKEN Center for Genomic Medicine, genome-wide association studies (GWAS) for ALS susceptibility genes were conducted using 981 ALS samples from the JaCALS and BioBank Japan. Novel associated genes were identified, and replication studies are underway.

JaCALS has established an efficient registration and follow-up system with genomic DNA resources of ALS patients, and will contribute to identify ALS-associated genes and to promote clinical researches.

(Clin Neurol 2010;50:928-930)

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), natural history, genomic gene, prognostic factor, telephone survey