

作成日 2023 年 4 月 10 日
(最終更新日 2023 年 6 月 15 日)

「情報公開文書」 (Web ページ掲載用)

受付番号 : 2023-1-1139

課題名 : 家族性 ALS 治療即応型レジストリ (J-FAST) とサロゲートマーカーに関する前向き観察研究

1. 研究の対象

199 年から 2023 年の間に当院で筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の遺伝子診断を受けた患者さん「筋萎縮性側索硬化症および類縁疾患における遺伝子解析」研究に参加された患者さん特に家族歴を有するもの。また、孤発性に見える症例であっても

- ・ 40 歳以下の比較的若年発症
- ・ 封入体性ミオパチーや骨 Paget 病、前頭側頭型認知症を合併する例
- ・ 脳神経障害を伴う例

など非典型的な臨床表現型を呈する方

2. 研究期間

2023 年 6 月 (倫理委員会承認後) ~2028 年 3 月

3. 研究目的

この研究では ALS の患者さんを対象として、運動ニューロン病を起こす遺伝子として知られている遺伝子を網羅的に解析することを目的としています。ただ、それでもこうした遺伝子の変化が認められないこともあり新しい原因遺伝子の可能性が示唆されます。その場合には、全ゲノムを解析対象とし、新しい原因遺伝子を明らかにすることを研究の目的としております。

ALS の発症や進行に関連する遺伝的背景や生体由来の臨床的な指標 (バイオマーカー) がわかれば、臨床試験に役立ち、新しい治療法開発にむすびつくと考えられます。また血液から多能性幹細胞 (iPS 細胞) を樹立することで、病態を明らかにすることが出来る可能性があります。

ALS は原因不明で有効な治療法がないため、新たな遺伝子変異を明らかにすることは運動ニューロン変性の病因・病態解明につながり、将来的な治療法開発への端緒ともなりえますので、大きな意義がある研究と考えています。

4. 研究方法

治療即応レジストリについて

ALS の遺伝子治療対象症例の選択のため、治験即応型レジストリの整備と迅速な遺伝子診断体制の強化により臨床病型・予後を明らかにすること、さらには治療効果判定に用いることのできる病態バイオマーカーを含めた自然歴の蓄積を行います。各施設から Electronic Data Capture(EDC)で入力可能なシステムを構築する。家族性 ALS 患者を迅速にリストアップし、経時的な病状の変化を把握する“Japan Familial ALS Trial-ready registry; J-FAST”を確立する予定です。年度ごとに経過を追います。

レジストリ構築

主要評価項目として改訂版 ALS 機能評価尺度 (ALS Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R) を使用します。副次的評価項目として、神経学的所見 (認知機能、性格変化、筋萎縮・筋力低下の分布・程度、上位および下位運動ニューロン障害の分布)、栄養状態、呼吸機能、嚥下機能、電気生理学的所見、人工呼吸器使用、薬剤使用、死亡の有無、死因を含め評価します。さらに遺伝情報、ニューロフィラメント軽鎖などの対象患者選定・治療効果判定に有用なバイオマーカーの経時的推移、画像情報についても収集しレジストリに統合して解析します。

次世代シーケンサー治療標的遺伝子のエクソーム解析：既に知られている運動ニューロン病関連遺伝子について、次世代シーケンサーにて配列解析を行います。原則として全ゲノムを対象として解析します。エクソーム解析では罹患者についてエクソンキャプチャー法を用いて抽出した全エクソン領域を、次世代シーケンサーにて配列解析します。家系内の非罹患者を解析する場合、罹患者と比較することで疾患に関連した変異のみを抽出することができます。解析結果の確認のため、変異の見られたものの一部ではキャピラリーシーケンスを行います。必要に応じて以下のアレイ CGH や連鎖解析を行い、照合することで候補遺伝子を絞り込みます。リピート病の可能性も考慮し、repeat-primed PCR も活用します。

健常対照者・家系内未発症者についても、登録時の検査項目で遺伝子解析など、診療外の研究として実施する“選択基準判断のための検査の実施”を行うこととなります。

バイオマーカー研究

研究分担の各施設において保管していた血清・血漿・脳脊髄液を東北大学に移送し、バイオマーカー候補分子について測定する予定です。可能な症例に関しては、経時的な変化についても評価します。J-FAST レジストリ情報と紐づけて、遺伝子型・進行速度・臨床所見などとの相関解析を行います。申請時点以降に報告された新規病態関連分子についても視野に入れていきます。

前頭側頭葉機能低下への進展予測指標探索

研究分担の各施設において保管していた臨床情報・画像データを東北大学に移送し、臨床経過と照らし合わせて前頭側頭葉機能低下発症との関連性について解析し、遺伝子型・進行速度との相関解析も行います。

iPS 細胞樹立について

ES 細胞に匹敵する多分化能を有する人工多能性幹細胞 [iPS (induced pluripotent stem) 細胞] の作成を行います。本研究では侵襲性の低い方法として血球・尿等の皮膚以外の体細胞 (尿由来細胞など) を用い、患者由来 iPS 細胞を樹立する予定です。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：病歴、治療歴、副作用等の発生状況、カルテ番号 等

試料：血液、髄液、尿

6. 外部への試料・情報の提供

試料・情報は個人が特定できないよう匿名化し、記録媒体、郵送、電子的配信等により共同研究機関、業務委託先等へ提供します。

対応表は、各機関の研究責任者が保管・管理します。

7. 研究組織

代表研究機関: 東北大学 研究代表者: 青木正志

①機関名: 東京大学

責任者職名・氏名: 教授・戸田達史

役割: 試料・情報取得、遺伝子解析

②機関名: 愛知医科大学

責任者職名・氏名: 准教授・熱田直樹

役割: 試料・情報取得、遺伝子解析

③機関名: 東邦大学

責任者職名・氏名: 教授・狩野修

役割: 試料・情報取得

④機関名: 滋賀医科大学

責任者職名・氏名: 教授・漆谷真

役割: 試料・情報取得

⑤機関名: 徳島大学

責任者職名・氏名: 教授・和泉唯信

役割: 試料・情報取得

⑥機関名: 慶應義塾大学

責任者職名・氏名:教授・岡野栄之

役割:iPS細胞樹立

【業務委託先】

機関名:マクロジェン・ジャパン

担当業務:遺伝子解析

8. 利益相反（企業等との利害関係）について

東北大学では、研究責任者のグループが公正性を保つことを目的に、説明文書において企業等との利害関係の開示を行っています。

使用する研究費は日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業（研究代表者：青木正志教授、研究課題名「遺伝子治療時代の ALS 治験即応型レジストリ整備とサロゲートマーカーの探索」）です。本研究は、研究責任者のグループにより公正に行われます。本研究における企業等との利害関係については、現在のところありません。今後生じた場合には、所属機関において利益相反の管理を受けたうえで研究を継続し、本研究の企業等との利害関係についての公正性を保ちます。

9. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究代表者/研究責任者：

研究機関名 東北大学

所属部局 大学院医学系研究科

氏名 青木正志

職名 教授

連絡先 022-717-7189

研究事務局：研究機関名 東北大学

所属部局 病院

氏名 鈴木直輝

職名 助教

連絡先 022-717-7189

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先：「9. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

- 1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

- 2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口へ提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

- ①研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③法令に違反することとなる場合