

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 筋萎縮性側索硬化症患者の疾患登録システムの研究開発
(英語) Development of registry system for patients with amyotrophic lateral sclerosis

研究開発担当者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授 祖父江 元
所属 役職 氏名：(英語) Nagoya University Graduate School of Medicine
Designated Professor, Gen Sobue

実施期間：平成 28 年 10 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 筋萎縮性側索硬化症患者の疾患登録システムの研究開発
開発課題名：(英語) Development of registry system for patients with amyotrophic lateral sclerosis

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授 祖父江 元
所属 役職 氏名：(英語) Nagoya University Graduate School of Medicine
Designated Professor, Gen Sobue

II. 成果の概要（総括研究報告）

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンが進行性に変性、脱落することを特徴とする代表的な神経難病であり、我が国の患者数は約1万人である。全身の筋力低下が進行して、平均3-4年で死亡もしくは永続的な人工呼吸を要する状態となる。治療法開発は喫緊の課題であるが、ALSをはじめとする神経変性疾患の病態抑止治療（disease-modifying therapy）の開発は難しく、これまで十分な成功例は無かった。しかし近年、各種技術の進歩により、ALSの病態に関連する遺伝子・分子が複数同定され、治療薬シーズが多数挙がってきている。高齢者人口の増加に伴い、ALSを含む神経変性疾患患者は顕著な増加基調にあることもあり、今後数十年にわたってALSをはじめとする神経変性疾患は創薬のアクティブなフロンティアになると予想される。

ALSなどの神経変性疾患に対するdisease-modifying therapyを開発するためには以下が必要である。

- ・ALS患者の臨床経過は個別の患者ごとに極めて多様である。限られた治験期間で病態抑止効果を検出するためには、予想される経過がある一定の幅におさまる群を抽出し、治験に組み入れる必要がある。
- ・治験による検証期間は様々な制約から、半年程度になることが多いが、自然経過はより長いことが一般的である。治療介入がより長期的な経過や予後に与える影響を検証できるようにする必要がある。
- ・ALSをはじめとする神経変性疾患は、栄養療法や換気補助療法など薬剤以外の治療介入が経過および予後に大きく影響を与える可能性がある。これらはランダム化試験や盲検化は困難であったり、不可能であったりするが、何らかの検証が必要である。神経疾患患者の動作を補助するロボットスーツなどの機器開発も、我が国が世界の先端を行く分野であるが、検証について同様の課題がある。

これらの課題を踏まえ、本研究では、ALSに対する臨床試験への組み入れや経過観察、介入の長期的な安全性や有効性の検証に寄与できる患者レジストリを構築することを目的とする。質の高い患者レジストリにより、臨床試験の対照群、製造販売後調査用として利活用可能とする。また、ランダム化比較試験が困難な治療介入について、多彩なリアルワールドエビデンスを創出できる基盤を提供する。今年度は以下の項目を実施した。

1. レジストリの業務フロー作成

研究開発代表者、研究開発分担者、CRCなどからなるプロジェクトチームを結成し、標準業務手順書として、各施設での医師の登録手順、データの匿名化の手順、業務委託先の管理手順、データクリーニングおよびコード化に関する基準・手順、レジストリのセキュリティに関する規定・手順、データバックアップ及びリカバリーに関する規定・手順、コンピューターシステムバリデーション計画・報告の手順、品質管理に関する計画・報告に関する手順、記録の保存手順、教育訓練に関する計画・記録の手順、倫理的な配慮がなされていることの記録の手順、データ利活用に関する規約・手順、事務局および各参加施設における従事者の管理・記録の手順、広報活動の管理・記録の手順、運営委員会の規約・管理・記録の手順、プロトコル・各種手順書・説明同意文書等の作成および改訂の管理・保存の手順を挙げ、整備を進めている。

2. 疾患登録システムのコンセプト定義と基本仕様策定

医薬品医療機器総合機構（PMDA）、厚生労働省およびAMEDとの協議のもと、疾患登録システムのコンセプト定義を進めた。研究開発責任者、研究開発分担者にシステム開発委託企業担当者、臨床研究コーディネーターを加えたプロジェクトチームを構成し、疾患登録システムのコンセプトおよび基本仕様定義書を作成した。

3. 疾患登録システムの機能・詳細設計、システム開発

疾患登録システムのコンセプト、基本仕様定義の策定と並行して、web 患者登録システムの機能・詳細設計を開始した。システム構築設計、運用・保守、信頼性設計、セキュリティ、拡張性、性能設計、アクセスコントロール、監査証跡、検索可能暗号化技術、スマートフォン対応、権限マスタ管理、ステータス管理、ユーザ個人情報登録管理、CRF 登録項目管理、ユーザ検索項目マスタ管理について詳細な基本設計書を作成した。平成 29 年度に設計書に基づいたシステム開発を行う。

4. CRC 業務手順の策定

標準業務手順書として、各施設訪問業務での CRC 手順、電話調査の手順、データの匿名化の手順、記録の保存手順、教育訓練に関する計画・記録の手順、広報活動の管理・記録の手順を作成することとし、その作成業務を開始した。

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating neurodegenerative disease characterized by progressive loss of upper and lower motor neurons. The mean overall survival time of ALS patients is 3 to 4 years, and there is no curative therapy for ALS. To facilitate development of therapies for ALS, identifying clinical factors and bio-markers for designing trials, efficient recruitment of patients into clinical trials for ALS and validation of long-term outcomes of new therapies are needed.

For these purposes, we are developing the registry system for ALS which enables real-time registration by web-based system. The system is compliant with the regulatory requirements of Japanese government for electric records and electric signatures of clinical studies. We are preparing standard operating procedures of the registry system meeting the Good Post-marketing Study Practice (GPSP) guideline. The telephone survey system designed for the registry will check the longitudinal score of the ALS Functional Rating Scale-revised and the prognosis of the registered patients every 3 months.

The clinical factors associated with progression and prognosis of ALS, which contribute to designing clinical trials, can be identified from the longitudinal clinical data. The large-scale patient registry will enable efficient recruitment of the patients with specific clinical phenotype. Post-marketing surveys and validation of long-term outcome and safety with new-therapies will be conducted using “the real-world data” in the registry. The patient registry will play a growing role in facilitating clinical trials for ALS.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 31 件）

1. Nakatsuji H, Araki A, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Inagaki T, Suzuki K, Banno H, Suga I, Okano H, Katsuno M, Sobue G. Correlation of insulin resistance and motor function in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol*. 2017, in press.
2. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. Marked Involvement of the Striatal Efferent System in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017, in press.
3. Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTL-like Phenotypes. *Cell Rep*. 2017, 18, 1118-1131.
4. Koike H, Kadoya M, Kaida KI, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Kato D, Ogata H, Yamasaki R, Matsukawa N, Kira JI, Katsuno M, Sobue G. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017, in press.
5. Koelman DL, Benkeser DC, Xu Y, Neo SX, Tan K, Katsuno M, Sobue G, Natsume J, Chahin S, Mar SS, Venkatesan A, Chitnis T, Hoganson GM, Yeshokumar AK, Barreras P, Majmudar B, Carone M, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis in China, Singapore and Japan: a comparison with the USA. *Eur J Neurol*. 2017, 2, 391-396
6. Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Inagaki T, Suzuki K, Kondo N, Kawai K, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Hirakawa A, Koike H, Halievski K, Jordan CL, Katsuno M, Sobue G. Decreased Peak Expiratory Flow Associated with Muscle Fiber-Type Switching in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *PLoS One*. 2016, 11, 0168846.
7. Suzuki M, Nakamura T, Hirayama M, Ueda M, Katsuno M, Sobue G. Cardiac parasympathetic dysfunction in the early phase of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2017, 264, 333-340
8. Kadoya M, Kaida K, Koike H, Takazaki H, Ogata H, Moriguchi K, Shimizu J, Nagata E, Takizawa S, Chiba A, Yamasaki R, Kira JI, Sobue G, Ikewaki K. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J Neuroimmunol*. 2016, 301:16-22.
9. Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, Araki K, Kato T, Nakamura T, Koike H, Takashima H, Hashiguchi A, Kohno Y, Kurashige T, Kuriyama M, Takiyama Y, Tsuchiya M, Kitagawa N, Kawamoto M, Yoshimura H, Suto Y, Nakayasu H, Uehara N, Sugiyama H, Takahashi M, Kokubun N, Konno T, Katsuno M, Tanaka F, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain*. 2016, 139(Pt 12), 3170-3186.

10. Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G. Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2016, 87, 2220-2229.
11. Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Doi H, Takumi T, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Hicks GG, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS acts as an aggregation-dependent modifier of polyglutamine disease model mice. *Sci Rep*. 2016, 6:35236.
12. Masuda M, Senda J, Watanabe H, Epifanio B, Tanaka Y, Imai K, Riku Y, Li Y, Nakamura R, Ito M, Ishigaki S, Atsuta N, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Naganawa S, Sobue G. Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016, 17, 571-579.
13. Iguchi Y, Eid L, Parent M, Soucy G, Bareil C, Riku Y, Kawai K, Takagi S, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G, Julien JP. Exosome secretion is a key pathway for clearance of pathological TDP-43. *Brain*. 2016, 139, 3187-3201.
14. Fujita K, Motoki K, Tagawa K, Chen X, Hama H, Nakajima K, Homma H, Tamura T, Watanabe H, Katsuno M, Matsumi C, Kajikawa M, Saito T, Saido T, Sobue G, Miyawaki A, Okazawa H. HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4-MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2016, 6:31895.
15. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group.. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016, 15, 1129-37.
16. Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K; ALS-FTD-Q-J Research Group.. Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). *J Neurol Sci*. 2016, 367:51-5.
17. Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, Hashizume A, Araki A, Yamada S, Inagaki T, Iida M, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Mano T, Hirakawa A, Adachi H, Watanabe H, Yamamoto M, Sobue G. Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016, 3, 537-46.
18. Nakashima H, Ohkawara B, Ishigaki S, Fukudome T, Ito K, Tsushima M, Konishi H, Okuno T, Yoshimura T, Ito M, Masuda A, Sobue G, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. R-spondin 2 promotes acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction via Lgr5. *Sci Rep*. 2016, 6, 28512.
19. Nakamura T, Suzuki M, Okada A, Suzuki J, Hasegawa S, Koike H, Hirayama M, Katsuno M, Sobue G. Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016, 9, 1417-21.

20. Ohya K, Koike H, Hashimoto R, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Intraepidermal nerve fibre density in POEMS (Crow-Fukase) syndrome and the correlation with sural nerve pathology. *J Neurol Sci*. 2016, 365, 207-11.
21. Xu Y, Halievski K, Henley C, Atchison WD, Katsuno M, Adachi H, Sobue G, Breedlove SM, Jordan CL. Defects in Neuromuscular Transmission May Underlie Motor Dysfunction in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *J Neurosci*. 2016, 36, 5094-106.
22. Shahrizaila N, Sobue G, Kuwabara S, Kim SH, Birks C, Fan DS, Bae JS, Hu CJ, Gourie-Devi M, Noto Y, Shibuya K, Goh KJ, Kaji R, Tsai CP, Cui L, Talman P, Henderson RD, Vucic S, Kiernan MC. Amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron syndromes in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016, 87, 821-30.
23. Yokoi D, Atsuta N, Watanabe H, Nakamura R, Hirakawa A, Ito M, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Oda M, Abe K, Mizoguchi K, Kano O, Kuwabara S, Kaji R, Sobue G; JaCALS.. Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2016, 263, 1129-36.
24. Ding Y, Adachi H, Katsuno M, Sahashi K, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H, Sobue G. BIIB021, a synthetic Hsp90 inhibitor, induces mutant ataxin-1 degradation through the activation of heat shock factor 1. *Neuroscience*. 2016, 327, 20-31.
25. Bott LC, Badders NM, Chen KL, Harmison GG, Bautista E, Shih CC, Katsuno M, Sobue G, Taylor JP, Dantuma NP, Fischbeck KH, Rinaldi C. A small-molecule Nrf1 and Nrf2 activator mitigates polyglutamine toxicity in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2016, 25, 1979-1989.
26. Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, Nakamura R, Nakatochi M, Ishigaki S, Iida A, Ikegawa S, Kubo M, Yokoi D, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Kanai K, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Kawata A, Aoki M, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016, 87, 851-8.
27. Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging*. 2016, 39, 219.e1-8.
28. Nishiyama A, Niihori T, Warita H, Izumi R, Akiyama T, Kato M, Suzuki N, Aoki Y & Aoki M. Comprehensive targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2017, 53, 194.e1-8.
29. Aizawa H, Hideyama T, Yamashita T, Kimura T, Suzuki N, Aoki M & Kwak S. Deficient RNA-editing enzyme ADAR2 in an amyotrophic lateral sclerosis patient with a FUS(P525L) mutation. *J Clin Neurosci* 2016, 32, 128-129.

30. Akiyama T, Warita H, Kato M, Nishiyama A, Izumi R, Ikeda C, Kamada M, Suzuki N & Aoki M. Genotype-phenotype relationships in familial amyotrophic lateral sclerosis with FUS/TLS mutations in Japan. *Muscle Nerve* 2016, 54, 398-404.
31. Nordin A, Akimoto C, Wuolikainen A, Nordin F, Alstermark H, Forsberg K, Baumann P, Pinto S, de Carvalho M, Hübers A-M, Ludolph A, Weishaupt J, Meyer T, Grehl T, Schweikert K, Weber M, Burkhardt C, Neuwirth C, Holmøy T, Morita M, Tysnes O-B, Benatar M, Wu J, Lange D, Bisgård C, Asgari N, Tarvainen I, Brännström T, Andersen PM. Sequence variations in C9orf72 downstream of the hexanucleotide repeat region and its effect on repeat-prime PCR interpretation: A large multinational screening study *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18(3-4):256-264

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 神経難病の治療研究の現状と将来展望 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)と筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治験・レジストリ研究から、口頭、祖父江 元，日本臨床試験学会第8回学術集会総会，2017/1/28，国内
2. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症の病態解明・治療法探索のための効率的解析システムの開発，口頭、祖父江 元，【疾患 iPS】慶應拠点運営会議 2017/2/2，国内
3. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症の病態解明・治療法探索のための効率的解析システムの開発，口頭、祖父江 元，疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究成果発表会 2017/2/24，国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 脳の老化と認知症予防，祖父江 元，脳とこころの研究センター 市民公開講座『名古屋大学における脳とこころの病気の研究最前線』，2017/1/29，国内

(4) 特許出願

特記なし。