

## 難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および 治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究

主任研究者 木村 円<sup>1)</sup>

### 研究要旨

希少な難治性筋疾患について、正確な診断に基づく臨床情報を収集し、疫学・自然歴を解明し、新規治療開発を目指した治験・臨床研究の実施を円滑にするとともに、国の施策への貢献を目的とした全国規模のレジストリーを構築する。国際的な協調のもと、国立精神・神経医療研究センターにおいて神経筋疾患患者情報登録 Remudy を運用してきたノウハウを活用し、セキュリティに優れたウェブ登録システムにより、特に要望が大きい疾患群の疾患レジストリーを構築し臨床研究基盤整備を推進する。

### A. 研究目的

希少な難治性筋疾患の疾患レジストリーを構築し、疫学・自然歴の収集および治療開発を促進する。特に、臨床試験の対象になるべき軽症患者が参加でき、精度の高い詳細な疫学データを収集・解析し、患者の QOL 向上や政策に活用しうる基礎的知見の集積と将来的な臨床開発に寄与する登録体制の整備モデルを示し、新・難病対策事業における登録制度が抱える課題を補完するとともに有益な情報を提供し、難治性疾患全般の研究の進展と政策に寄与することを目的とする。

### B. 研究方法

研究計画: 本研究は観察研究である。

対象は、希少な難治性筋疾患のカテゴリーに含まれかつ遺伝子解析などの方法により診断が確定したミオトニー症候群、ディスファリノパチー、先天性ミオパチー、先天性筋無力症候群等の患者で、インフォームド・コンセントにより参加に同意したものを対象とする。登録項目は Remudy のフォームを参考にして調整し、臨床情報・遺伝情報の確認の体制、アウトプットなどを、専門家と相談しながら進める。

登録方法: 研究に関する情報を Remudy、共同研究者の施設のホームページなど、及び専門の学会(日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経治療学会)等を通じ公開する。インフォームド・コンセントに同意し、登録を希望する患者本人が、原則として医師に受診したうえで必要事項を確認し、ウェブ登録システムを経由して登録する。依頼者自身が初期登録を行うとシステムから ID とパスワード(PW)を通知され、以後はこの ID と PW によって入力を行う。必要に応じ登録用紙を準備し、患者情報登録事務局へ書留により郵送する。登録情報は、個人情報(氏名、住所、生年月日、e-mail アドレスなど)と臨床情報(遺伝子解析など診断に関する情報、進行度に応じて変化する臨床情報)であり、連結可能匿名化され、独立して管理される。個人情報は情報セキュリティを強化した個人情報サーバに、連結可能匿名化された臨床情報はセキュリティに優れたクラウドサーバー(日立製作所「匿名バンクサービス」)で保守管理され、常時バックアップされる。登録データは原則として 1 年に 1 回定期的に更新とし、登録情報に変更が生じた際は適宜更新を行う。また遺伝子変異が判明していないなど登録条件に満たない登録を希望する患者の場合は仮登録とし、遺伝子変異が判明するなど診断が確定した時点で登録の手続きを進める。その際、必要に応じ遺伝子解析等を請け負う施設と連携して患者への便宜を図る。また登録者および協力する医療機関等向けに研究・医療に関する情報提供を継続して行う。

研究結果の公表は、集団として連結不可能匿名化された解析結果のみとする。学術論文、プレスリリース、ウェブサイトを通じて行う。研究利用目的の情報開示依頼については、登録情報利用及び情報提供審査委員会において公平な審査を行った上で、研究対象者個人が特定できないように完全に匿名化した情報のみを提供する。国際的なグローバルレジストリー等と共同で情報提供を

1) 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター

行う場合も同様の手続きをとる。

1. NCNP に、登録事務に関する調整、各疾患群での登録の進捗マネージメント、国際登録との調整等の役割をになう中央登録事務局を整備する。疾患毎に専門家、学会、患者支援団体、国際的な登録との調整、運営委員会・事務局の準備、倫理申請、登録項目と登録システムの設定を行う。準備が整った疾患から、患者・支援団体への情報提供と実際の登録を開始する。
2. ミオトニー症候群(目標:500名・H26年に開始:高橋正紀(研究協力者・古谷博和、中森雅之、松村剛、高田博仁)、松浦徹)の登録を開始。必要に応じて情報提供と情報開示を行う。
3. ディスファリノパチー(目標:200名・H27~28年度に開始:青木正志(研究協力者・鈴木直輝)、森まどか、木村円(研究協力者・林由起子))
4. 先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー・目標:200名・H27~28年度に開始、コラーゲンVI異常症・目標:100名・H27~28年度に開始):石山昭彦(研究協力者・西野一三、小牧宏文、林由起子)、大澤裕)
5. 先天性筋無力症候群(目標:100名・H27~28年度に開始:大野欽司(研究協力者・小牧宏文)、森まどか、山下賢)の登録を開始。必要に応じて情報提供と情報開示を行う。
6. 登録情報の更新、必要に応じて情報提供と情報開示、および登録情報の解析と評価を順次行う。  
(倫理面への配慮)
- 1) インフォームド・コンセントの方法とその説明事項(研究等の対象者に理解を求め同意を得る方法)  
本研究は観察研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」及び「臨床研究に関する倫理指針」をふまえて行われる。当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を、独立行政法人国立精神・神経医療研究センター及び神経筋疾患患者情報登録 Remudy、分担・協力研究者のウェブページなどに情報公開を行う。遺伝子解析の結果を含む情報を登録することについてのインフォームド・コンセントと同意を得ることを必須とするとともに、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるよう十分に配慮する。また分担研究者・研究協力者の施設において遺伝子解析を実施する場合においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」をふまえ、当該施設における倫理審査を受けた上で実施するものとする。
- 2) 研究等の対象とする個人の人権擁護(プライバシーの保護など)

対象患者は、自らの意思に基づき本研究に参加し、参加することに同意しなくても、また同意後にその同意を撤回しても、そのために患者が通常の診療に関して不利益を被ることはない。登録情報の公開、研究成果の発表にあたっては患者個人を同定できる情報は公開されず、プライバシーは完全に保護される。

- 3) 研究等によって生じる個人の安全性・不利益に対する配慮  
患者情報の収集に関する研究であり、患者自身に対する危険性は発生しない。取り扱う情報は、遺伝子解析の結果を含む個人情報であり個人情報管理については十分な配慮を行う。
- 4) 被験者への結果説明  
患者登録に当たっての、患者からの問い合わせに関しては、患者情報登録事務局に相談窓口を設置し、登録に当たり適切な助言を行う。また、患者からの登録情報の公開依頼があった時には、速やかに知らせることとする。問い合わせ先(対応窓口:住所〒187-8551東京都小平市小川東町4丁目1番1号 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター TMC 神経・筋疾患患者登録 Remudy 患者情報登録事務局 電話番号 042-346-2309)についても掲示する。また各施設に事務局を置く場合も同様の対応とする。

## C. 研究結果

中央登録事務局:NCNP TMC 臨床研究支援部 (Remudy 患者情報登録部門、平成26年12月~)に設置。中央登録事務局整備のため事務助手1名の採用をNCNPに申請中。登録事務局の支援業務は国立精神・神経医療研究センター研究開発費による Remudy 事務局のメンバーが代行して実施中。

- 1) ミオトニー症候群について、代表的な筋強直性ジストロフィー登録(DMPK, ZNF9に遺伝子変異を有するもの)を、平成26年度厚生労働科学研究委託費(障害者対策総合事業)「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」(研究代表者 松村剛・国立病院機構 刀根山病院)と協調して、H26年10月2日より大阪大学神経内科を事務局(分担研究者・高橋政紀講師)として開始。2016年2月29日現在、登録依頼者は417名となった。また登録された臨床情報の解析を開始した。また
- 2) ディスファリノパチー登録(東北大学):現在計画および関係者との調整を行った(分担研究者・青木正志 東北大学教授)。国際共同自然歴研究に関連する登録との連携を視野に入れるために情報共有を行った。

また患者支援団体の主催する講演会において研究報告を行った。

- 3) 先天性筋無力症候群登録:現在計画および関係者との調整を行った(大野欽司名古屋大学教授)。国際協調を見据えてヨーロッパにおける同疾患登録のエキスパートと、登録項目を含めて意見交換を行った。本邦の症例数は少数であり、先天性筋疾患登録としてまとめた形を検討した。
- 4) 先天性ミオパチー登録(石山昭彦国立精神・神経医療研究センター病院医師):米国の先天性筋疾患全体の登録を行う CMDIR など関係する登録内容との調整を行った。先天性筋無力症候群を包含し、先行する福山型先天性筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなど登録が稼働中のタイプを除く形での登録が検討された。現在、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会で審査中である。

H27年2月4日に研究班会議を開催し、本研究を実際に実施する際の問題点を議論した。特に、登録項目の設定にかかる専門家・研究者、患者及び支援団体、情報の利用者たる製薬企業の開発関係者間の調整、遺伝子解析にかかるコストとマンパワー、実際の臨床研究での利用に関する考え方などが、ディスカッションの焦点となった。また、一方で計画中のディスファリノパチー登録(東北大学)、先天性筋疾患登録(国立精神・神経医療研究センター)等の準備についても意見交換を行った。

#### D. 考察

研究初年度から開始したミオトニー症候群の中で代表的な筋強直性ジストロフィー登録(*DMPK*, *ZNF9* に遺伝子変異を有するもの)は順調に進められている。大阪大学の事務局を充実させ、一方で、中央登録事務局を設置しNCNP TMCを、限られたリソースを活かして、運用している。また、最新のICT技術を活かしたウェブ登録システムは、マンパワーとコストの増大を抑制しつつ、ニーズに対応する方法として検討され、筋ジストロフィー登録に応用され現在テスト中である。ウェブ登録システムを用いた疾患拡充の方法は、筋強直性ジストロフィー登録にも適用の準備を進めており、十分な検討とブラッシュアップのちほかの希少疾患群にも応用されると考えている。

また、H27年から施行された新しい「難病の患者に対する医療等に関する法律による指定難病」の進捗状況を確認しつつ、本研究で行う登録システム構築が新しい指定難病の登録システムに対して貢献出来るような体制構築が望ましい。本研究で進めるシステムは、治験・臨床試

験のフィージビリティスタディおよびクルートに関わる登録者への情報提供を行うことを目的としており、精確な遺伝子・臨床情報を登録し、かつ発症初期の軽症患者の参加が予想されている。これを進め臨床試験の実施、新薬の開発につなげることで情報の精度や全例登録をすすめることの重要性を提言してきた。指定難病登録の現状はシステム開発を見直しており、我々の取り組みが新しいシステム開発に有用な情報を提供できている。将来的には一つのシステムに統合されることが望ましい。喫緊の課題である臨床開発を加速させ革新的医療技術を創出し、医療分野の成長戦略を実現するためには最先端のICTシステムを活かした方法の拡充が重要である。

#### E. 結論

ミオトニー症候群の代表として筋強直性ジストロフィー登録を開始し、ディスファリノパチー登録、先天性筋無力症候群登録、先天性ミオパチー登録についても着実に準備を進めつつ、他の候補疾患についての検討も行っている。指定難病登録との将来的な統合を見据えつつ、現実問題として近づいてくる臨床開発を促進するレジストリーシステムを提案している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, Dawkins H, Lamont L, Roy AJ, Chamova T, Guergueltcheva V, Chan S, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Wang J, Barisic N, Brabec P, Lahdetie J, Walter MC, Schreiber-Katz O, Karcagi V, Garami M, Viswanathan V, Bayat F, Buccella F, **Kimura E**, Koeks Z, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Kostera-Pruszczyk A, Zimowski J, Santos R, Neagu E, Artemieva S, Rasic VM, Vojinovic D, Posada M, Bloetzer C, Jeannet PY, Joncourt F, Diaz-Manera J, Gallardo E, Karaduman AA, Topaloglu H, El Sherif R, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS, Peay HL, Bellgard MI, Kirschner J, Flanigan KM, Straub V, Bushby K, Verschuuren J, Aartsma-Rus A, Beroud C, Lochmuller H. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum mutation*, 36(4):395-402, 2015.

- 2) Nishikawa A, Mori-Yoshimura M, Segawa K, Hayashi YK, Takahashi T, Saito Y, Nonaka I, Krahn M, Levy N, Shimizu J, **Kimura E**, Goto J, Yonemoto N, Aoki M, Nishino I, Oya Y, Murata M: Respiratory and cardiac function in Japanese patients with dysferlinopathy. *Muscle & nerve*, 53(3):394-401, 2016.

## 2. 学会発表

- 1) **木村 円**, 中村治雅, 三橋里美, 森まどか, 竹内芙実, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: DMD/BMD のナショナルレジストリー – Remudy が進める臨床研究基盤の整備状況 Remudy, as an infrastructure for clinical research - The national registry of DMD/BMD in Japan, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015/5/20-23(21), 朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター), 新潟
- 2) 高橋正紀, 高田博仁, 尾方克久, 久留 聡, 高橋俊明, 木村 隆, 中森雅之, 松浦 徹, 石垣景子, 小牧宏文, 望月秀樹, 川井 充, 武田伸一, 松村 剛  
**木村 円**: ナショナルレジストリー運用の新しいスタイルの確立 - 筋強直性ジストロフィー, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015/5/20-23(20), 朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター), 新潟
- 3) Takahashi PM, Matsumura T, Nakamori M, Takada H, Kuru S, Ogata K, Ishigaki K, Komaki H, Kawai M, Takeda S, **Kimura E**: The Japanese registry for myotonic dystrophy: collaboration between a national center, a national hospital network, and an academic institute, International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting, 2015/6/8-12, Campus des cordeliers Paris, France

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

