

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

分担研究報告書

H28年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性克服研究事業)政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究(もやもや病研究班)分担報告書：日本もやもやレジストリ構築に関して

北海道大学脳神経外科

数又 研

研究要旨

難治性克服研究政策研究事業、「もやもやの診断、治療に関する研究」分担研究、レジストリ構築に関して年度報告を行った。北海道大学脳神経外科と北海道大学臨床研究開発センターで構成されるワーキンググループにより、収集するデータ項目の選定、web登録システムの構築、倫理審査に必要な書類(研究計画書、患者同意書、研究申請書)の作成と手続きを行った。Web登録システムは完成し、倫理審査での承認後、患者登録が開始される。

A. 研究目的

本研究の目的は、希少な脳血管疾患もやもや病の日本国内で一元的なレジストリシステムを構築することである。主な目的は、多様なclinical phenotypeの自然歴を明らかにし、環境因子、遺伝的因子の発症、進行、転帰に関する関与を調べる新たな臨床研究を促進することが主な目的である。

平成26年5月30日に公示された新たな「難病患者に対する医療等に関する法律」は平成27年1月1日から施行が開始されたが難病に対する調査、研究に関し、データベースを作成し医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に活用できる体制を整備することが推奨されている。また、医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に関するいわゆる実用化研究において臨床研究を促進するため疾患レジストリの構築が重要視されて

いる。

現在、国内外を含め、もやもや病に関して質の高い臨床情報と連携した生体試料(血液、髄液等)バンキングを行っている組織はない。患者登録を国内で一元的に、病態解明のための基礎研究に要する血液サンプルを保管する生体試料バンキングと臨床情報を連結させることにより基礎研究の促進が図れると考えている。本レジストリ構築は、患者層別化により多施設共同研究が明らかにできなかったリスク分析などの科学的根拠を補完することが可能と思われる。最終的には、患者、患者支援者、医療関係者、行政の本疾患に対する知識を深めることに寄与し、質の高い疾患情報の提供につながることを期待される。

B. 研究方法

本研究の最終的な目的は、国内で統一されたもやもや病の疾患レジストリ構築であるが北海道大学が主な計画を立案している。初期における参加施設は、厚生労働省科学研究費補助金(難治性克服研究事業)政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究(もやもや病研究班)共同研究者を想定している。レジストリは無期限で経時的データ収集を行う。データ収集にあたり北海道大学臨床開発センターと北海道大学脳神経外科が共同で開発中のweb登録システムを利用して行う事を予定している。

(1) 研究の種類・デザイン

前向きおよび後ろ向き観察研究(臨床情報、既存試料および新たに取得する試料によるレジストリ研究)

(2) 対象者

もやもや病確定診断例及び本症が疑われるが厳密には診断基準を満たさない例、およびこれら患者の家族でスクリーニングのため医療機関を受診した者も対象にする。登録は医療施設に所属する医師により行われる。

(3) 生体試料の収集とその測定項目

①利用する試料

【採取する試料】(レジストリ登録患者のうち、さらに採取の同意が得られた患者より採取する)

患者血液、等

血液に関しては、末梢血最大 15ml より血漿、DNA 抽出用白血球を保存する。

検体試料の保管場所は北海道大学病院臨床研究開発センター研究開発推進部門生体試料管理室とする。

② 想定される測定項目

末梢血白血球中に含まれる whole genome または

exome sequence

ゲノム DNA 構造多型

疾患感受性遺伝子の遺伝子多型

ゲノム DNA における DNA メチル化プロファイル

末梢血で測定可能な microRNA プロファイル

核家族をもとにした候補領域のハプロタイプ解析

血漿中の候補遺伝子産物量

将来の技術革新により、これら以外の解析を行う可能性もある。

(3) 利用する研究対象者の診療情報

基本情報: 検体採取日と採取時年齢・性別・生年月日・出生地・既往歴・家族歴

疾患情報: 神経症状・転帰・実施手術名・治療内容

画像検査所見: CT・MRI・脳血管撮影・核医学検査(SPECT・PET)

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

長期観察を主な目的としているため本研究は終了時点を設定しない。

(5) 症例登録

研究責任者又は研究分担者(以下、研究担当者)は、研究責任者が保管する研究対象者識別コードリストに必要な事項を記載する。研究担当者は、研究対象者識別コード等の情報をEDC上に入力し、適格性の確認を受け、EDC上で登録作業を行う。登録後、EDCから登録番号が発番される。

C. 研究結果

2015年度は専門家からの意見収集、政策研究会議でのコンセンサス作成、研究概要の作成を行った。これを踏まえ、2015年10月～2016年7月の期間に北海道大学臨床研究開発センターとワーキンググループを編成してデータ項目選定を行った。

2016年8月、研究会議において共同研究

者、研究協力者とデータ項目に関する意見集約を行った。

2016年11月、集積データ項目の最終決定を行いWeb入力が可能なシステム構築の外部委託を行った。2017年3月、登録システムの試用版が完成した。今後、倫理申請が承認された段階で患者登録を開始する予定である。

また、倫理関係の整備等に関し2017年2月、北海道大学学内倫理委員会より求められた研究計画書、研究同意書の修正を行い提出、現在審査が行なわれている。

D. 考察

現在、実用化研究事業「もやもや病診療の質を高めるためのエビデンス構築を目指した包括的研究」の枠組みでレジストリの構築が行われている。本研究の主な目的は、a) レジストリ研究を行う事により、これまでに行った多施設共同研究では得られなかった診療に関する科学的根拠を補完する、b) 質の高い臨床情報と生体試料を連結し、病因解明、診断マーカー開発のための遺伝子解析研究を促進する、c) 初期病変に対する薬剤治療を視野に、薬剤治験に有用な情報開示を目指す、等である。しかし本疾患は比較的、患者数が多く（1万6千名以上）全数登録は現状では困難である。基幹施設からの医師による登録を募ること、生体試料バンキングは各施設で行い情報共有を図る事がより現実的と考えられる。レジストリ継続のためにはデータ収集の目的をより明確にする必要がある。特に、外科的治療の対象とならない病態へのアプローチを行う際にレジストリの作成は有効と思われる。長期的視点から研究方法がさらに進歩すると

予測し正確な臨床データと連結する生体試料を、患者のプライバシーを確実に保ちながら組織的に行う試みは他の脳神経外科領域の難治性疾患へのアプローチに有益な経験となると考えられる。

E. 結論

政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究、分担研究の平成28年度の活動を報告した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文

Proposal for a Prospective Registry for Moyamoya Disease in Japan. Kazumata K, Ito M, Uchino H, Nishihara H, Houkin K. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jan 6. doi: 10.2176/nmc.st.2016-0153.

数又 研、寶金清博 脳神経外科診療と難病行政 脳神経外科 45(5): 443-449, 2017

2. 学会発表

該当なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

