

日本もやもやレジストリ構築の進捗状況

北海道大学 脳神経外科

数又 研、寶金清博

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 Web 登録システムは完成し、患者登録が開始された。現在、他施設登録の準備、難病プラットフォームにおけるデータシェアに関する倫理申請手続きなどを進めている。しかし、研究目的、参加規模に関する根本的課題は解消されておらず継続した取り組みが必要な状況である。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、既存の多施設共同研究でカバーしきれない様々な臨床型を同時に縦断的に観察し、病状の進行に関わる病態の解明、リスク層別化、及び適確な治療指針を確立する事にある。

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特に重要視されている。

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化し、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病態に関するゲノム研究の促進が図れる。本レジストリは臨床表現型のみならず神経放射線画像、ゲノム情報を元にした中間表現型により multiple な層別化解析を可能としている。したがって、現在行なわれている、厳密なクライテリアにより集積された患者群から導かれた多施設共同研究により得られた臨床エビデンス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

もやもや病の疾患レジストリ構築は北海道大学脳神経外科がシステム構築を行い、同

施設の臨床研究開発センターにおいてデータの管理を行っている。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)共同研究者及び多施設共同研究への参加歴のある全国の主要脳神経外科施設を想定している。データ収集は縦断的に行い、臨床症状の悪化や主幹動脈病変の進行に関わるデータの収集を行う。

(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を含む研究参加施設内である。

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、研究班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。2017年11月、北海道大学の学内倫理申請が承認され、患者登録が開始された。他施設患者を含め2019年3月末の時点で、100名の患者が登録された。

また、現在、日本医療研究開発機構(AMED)では包括的遺伝子解析の研究基盤としての難病プラットフォームの構築によるデータシェアを推進している。本研究班も積極的な関与が好ましく、現在データシェアに関する標準的枠組みを共有するために研究計画書を修正し中央倫理審査委員会に審査を依頼している。

D. 考察

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、クリニカルトライアルの適正を評価するために必要な情報を収集する、等である。本疾患は比較的、患者数が多く(1万6千名以上)悉皆登録は非現実的である。基幹施設からの医師による登録を募り、既に多施設臨床研究に参加した事のある施設から精度の高い臨床情報を集積することでより精緻な層別化が可能となると考えられる。

生体試料の収集は各参加施設において行い、データの所在をカタログ化する。これには血液検体のみならず次世代シーケンサー

のより re-sequencing を行ったファイルなども含まれる。

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。研究方法は今後、さらに進歩すると予測されるが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脳神経外科領域では初の試みであり、他の難治性病態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30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