

日本もやもやレジストリ構築の進捗状況

研究分担者 寶金 清博、数又 研、佐藤 典宏

北海道大学 脳神経外科

研究要旨

難治性疾患政策研究事業「もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）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。本研究の主目的は、病期進行に関する環境因子等のリスク解析であり、複数の因子による層別化と縦断的な前向き臨床データ登録を可能にしている。しかし、現在、多施設からの登録は進捗しておらず協力体制を阻む根本的課題への取り組みが必要である。

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(難治性疾患政策研究事業)もやもや病の診断、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

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。

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。

(4) 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)

(5) 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。

(6) 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

平成 27 年 10 月～平成 28 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。

平成 28 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¹。

平成 28 年 11 月、集積データ項目の最終決定を行い Web 入力可能なシステム構築の外部委託を行った。平成 29 年 3 月、登録システムの試用版が完成した。平成 29 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。他施設患者を含め令和 2 年 3 月末の時点で、127 名の患者が登録された。内訳は、北海道大学 125 名、富山大学 2 名、慶應義塾大学 4 名である。

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。

もやもや病に関しては、発症よりも病期の進行を的確に予測する事の方が患者、医師にとって恩恵が大きい。特に関与が推測されるウイルス感染、甲状腺機能異常、貧血、血液凝固を促進する薬剤等、対応が可能なリスク因子の評価はこれまでに行われていない。また、ゲノム・エピゲノムマーカーの役割についての検証は未だ不十分である。データベースの層別化により group based analysis でリスク因子を明らかにする事、また、それらが patient based の予測に使えるか検証を行っていく事がレジストリ

研究の最終的な目標である。無症候の脳血管撮影(MRA)による変化も捉えられるようにすること、或いは長期間の前向きデータ集積なども重要な点である^{1,2}。

片側から両側へ移行する患者は約 30%存在する。この進行に、RNF213 が関係することがわかっている。しかし、日本におけるもやもや病患者には少なくとも 80%程度に RNF213 の変異が存在する。従って、大多数の患者での patient based の予測は困難である。また、同側の初期病変の進行や後大脳動脈の変化は片側から両側への変化よりさらに少ないことが経験的に予想される。有効な解析に必要な症例数の集積にはさらに困難を伴う事が予測される。また、入力やデータの信頼性を担保するためのデータクリーニングに必要な人手の確保に課題がある。

最近、国立保健医療科学院との共同研究により、2500 名の臨床個人調査票のデータを使用した疫学研究を行った³。比較的簡便に得る事ができる clinical data から数年以内の ADL 悪化に関する因子が明らかになった。小児では高次脳機能障害、成人では脳梗塞が ADL 悪化に関係していた。このように、ゲノム、エピゲノムデータ等の血液マーカーに限らなくても患者のマネジメント、医療関係者への啓蒙、福祉制度への情報提供に貢献できる研究は十分可能である。しかし医療助成を目的とした臨床個人調査票を利用する研究では軽症例が解析から脱落しやすい。より全体像を反映するデータベース構築は、医学研究や医療政策等の発展に寄与する。

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あまり行われておらず、他の難治性病態へのアプローチにも応用可能な貴重な経験となると考えられる。

E . 結論

難治性疾患政策研究事業「もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)の診断、治療に関する研究」分担研究の令和元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

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

2. 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

3. Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y. Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):1973-1980.

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

