

課題番号 : 26指115
研究課題名 : 高度総合医療体制に基づく、心血管病の統合的なバイオバンクの整備とその活用
主任研究者名 : 廣井透雄
分担研究者名 : 加藤規弘

キーワード : バイオバンク、心血管病、データベース

研究成果 :

初年度は、循環器内科で実施する心臓カテーテル検査の症例を系統的に登録すべく、倫理審査の承認手続きに取り組み、当初予想した以上の時間を要したが、平成26年8月までにクリアした。

病名登録については、循環器領域でよく見られる病名を ICD10 に即して入力できるファイルメーカーのシステムを導入した。そして、効率的かつ正確な病名を入力するため、退院サマリーを活用することとした。収集する診療情報については、項目を定め、紙ベースで収集し、ファイルメーカープロに入力した。さらなる効率化を進めるため、iPad を利用した入力システムの開発を行い、ほぼ完成となった。

収集した検体の分注・管理（匿名化を含む）システム、バーコードを用いた出入庫管理システム、及びそれらに関連する機器を整備し、さらに、貴重な患者試料で実践する前段階として、モデル動物の血液を用いて、血清・血漿からの mRNA 抽出の適正化、DNA の抽出とそのメチル化分析に関する予備的検討を行った。

平成26年10月に、まず1ヶ月間、パイロットフェーズの収集作業を行い、関連業務が円滑に障害なく行われることを確認した後、11月からメインフェーズの収集作業に取りかかった。月あたり平均36人の、心臓カテーテル検査を受けた患者から血液検体を収集し、すべてDNA抽出するとともに、RNA抽出も進めている(平成27年3月末現在の収集検体数は181人)。すでに病名登録ができた136例の内訳は、1) 慢性心不全32例(24%)、2) 冠動脈疾患87例(64%)、3) 高血圧95例(70%)、4) 糖尿病54例(40%)、5) 脂質異常症90例(66%)、6) 心房細動9例(7%)、7) 末梢血管障害16例(12%)、8) 大動脈瘤6例(4%)であり、虚血性心疾患が半数以上をしめ、本研究の大きな目的である糖尿病合併例も40%とおおむね順調に収集ができていると思われる。

既存試料（以前の病院コホート研究での収集検体）のバイオバンクへの寄託については、その倫理手続き、特にバイオバンク側の受け入れ体制に関する議論がなかなか定まらなかったが、平成27年3月の倫理審査にて漸く基本方針が固まり、次年度に取り組んでいくこととなった。

データベースを利用した冠動脈疾患と糖尿病のバイオマーカー1,5-Anhydro-D-glucitol の関係についての研究成果と以前の病院コホート研究での収集検体等を活用した臨床遺伝学的研究成果を、学術誌に論文発表した。

Ikeda N, Hara H, Hiroi Y. **1,5-Anhydro-D-glucitol predicts coronary artery disease prevalence and complexity.** J Cardiol. 2014 Oct;64(4):297-301.

Takeuchi F *et al.* Heterogeneous effects of association between blood pressure loci and coronary artery disease in east Asian individuals. *Circ J.* 2015;79(4):830-8.

Subject No. : 26-115
Title : Establishment and utilization of cardiovascular biobank based on advanced comprehensive medical care system
Researchers : Yukio Hiroi, Norihiro Kato
Key word : Biobank, Cardiovascular disease, database
Abstract :

In the first year, in order to systematically register the cases undergoing cardiac catheterization in the department of Cardiovascular Medicine, efforts to approval procedure of ethical review was made. It took more time than we initially expected, finally it did in August 2014.

The Filemaker Pro system, which can be used in the context of common names listed in the cardiovascular disease field in ICD10, was adopted for the registration of disease names. Then, in order to enter accurate disease names efficiently, we decided to take advantage of the discharge summary. For medical information to be collected, it has established that an item was collected by paper-based and entered in FileMaker Pro. We ordered the input system development using iPad, which is almost completed.

The anonymization system, dispensing and management of specimen system, and data warehousing system with a bar code were established and the equipments associated with them were prepared.

As a stage prior to practicing with valuable patient samples, optimization of mRNA extracted from serum or plasma and a preliminary study on extraction and the DNA methylation analysis were performed using blood from an animal model.

We started to collect the samples from October 2014, we were able to collect 181 samples until March 2015. Already the disease names registered for 136 cases include; 1) chronic heart failure 32 cases (24 %), 2) coronary artery disease 87 cases (64%) , 3) hypertension 95 cases (70 %) , 4) diabetes mellitus 54 cases (40%) , 5) dyslipidemia 90 cases (66 %) , 6) atrial fibrillation 9 cases (7 %) , 7) peripheral vascular disease 16 cases (12 %) , 8) aortic aneurysm 6 cases (4%). Ischemic heart disease accounted for more than half. The diabetes mellitus cases are a major target of the present study and it is 40%, resulting in steady collection.

For deposit to the biobank of existing sample (specimen collected in the previous hospital cohort study), ethical review of March 2015 finally showed basic policy, it will be dealt with in the next fiscal year.

We published two papers using formerly collected data and blood samples as follows.

1. Ikeda N, Hara H, Hiroi Y. **1,5-Anhydro-D-glucitol predicts coronary artery disease prevalence and complexity.** *J Cardiol.* 2014 Oct;64(4):297-301.

2. Takeuchi F *et al.* Heterogeneous effects of association between blood pressure loci and coronary artery disease in east Asian individuals. *Circ J.* 2015;79(4):830-8.

Researchers には、分担研究者を記載する。

(26指115)「高度総合医療体制に基づく、心血管病の統合的な臨床開発研究基盤の構築とその活用」

【研究目的】複合病態/合併症として、安全かつ効率的に心血管病のケアを行うという観点からの診断・治療方法の開発を主目的とし、多段階の臨床試験を実施可能な『臨床情報データベースの整備・構築』と、科学的検証や新規診断マーカーの開発等に用いる『バイオリソースの収集』を行う。

【計画年度】3年研究の2年目

【実施体制】

主任研究者: 廣井透雄

分担研究者: 加藤規弘

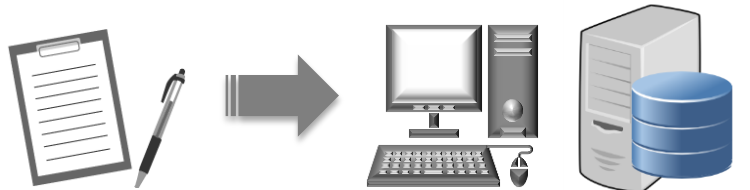
【研究成果】

1. 実際に使用しやすい効率的な病名入力システムの運用を開始した。
2. 問診、検査データ、既往歴、内服薬など付随医療情報の収集項目を選定し、File Maker Proにて、その格納用ファイルを作成した。
3. iPadによる医療情報入力システムを完成させた。
4. 試料の分注・管理(匿名化)システム、バーコード管理システムを整備・構築した
5. 倫理委員会の承認をえた昨年10月中旬から試料収集を開始し、月に3、43、46、20、37、32、27、22例と約7ヶ月で230例と試料収集は順調に進んでいる。
6. 病名登録を終えた136例について、病名別に頻度を集計した。
7. 試料の血漿・血清からのmRNA抽出、DNA抽出を行った。
8. センターのバイオバンクに試料の一部を寄託する手続きのため、再度、倫理審査申請を行った。

【今後の計画】『臨床情報データベースの整備・構築』と、科学的検証や新規診断マーカーの開発等に用いる『バイオリソースの収集』を推進し、miRNAなどの一次的解析を行う。

研究の概要

臨床情報データベースの整備・構築



患者医療情報

診療科用研究DB

File makerによる格納

正確な診療情報の集積(iPad)
(問診、検査結果、既往歴、内服薬など)

バイオリソースの収集

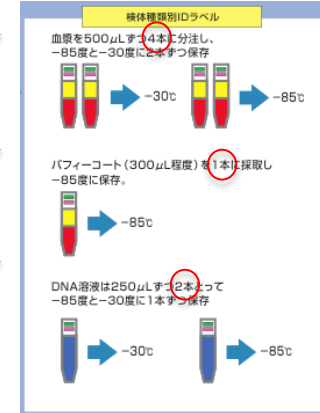
1検体から9本のtube (4種のラベル)へ分注

遠心分離後、分注

DNA自動抽出機へ



RNA手動抽出へ +2本
(まとめて大量処理)



DNA、epigenome、リンパ球のmRNA
血清中のmiRNAの収集

研究基盤の整備

第1〜2年度の課題

開発研究

疾患関連バイオマーカーの探索

積極的な介入によるバイオマーカーの変化を調べ、ハイリスク患者の同定(診断)に活用

臨床応用研究

臨床的有用性の検証

新たなバイオマーカーによる大規模コホート研究の実施

課題番号 : 26指115

研究課題名 : 高度総合医療体制に基づく、心血管病の統合的な臨床開発研究データベース等の整備とその活用

主任研究者名 : 廣井透雄

分担研究者名 : 加藤規弘

キーワード : バイオバンク、心血管病、データベース

研究成果 :

本研究課題は、大きく『臨床情報データベースの整備・構築』と『バイオリソースの収集』の2つの柱から成る。その達成目標は、

- ① 基礎疾患横断的で精度の高い臨床情報をデータベース化すること
- ② 患者間での複合病態の違い、同一人での病期の推移を識別するための、経時的且つ大規模なバイオリソース（主に血液）を収集すること
- ③ 臨床情報と収集した血液由来試料を用いて一次的な解析を行うこと

の3つである。当分担研究では、これら3項目中の2つ（第1、2項）に取り組んでいる。

初年度は、循環器内科で実施する心臓カテーテル検査の症例を系統的に登録すべく、倫理審査の承認手続きに取り組み、当初予想した以上の時間を要したが、平成26年8月までにクリアした。病名登録については、循環器領域でよく見られる病名をICD10に即して入力できるファイルメーカーのシステムを導入した。そして、効率的かつ正確な病名を入力するため、退院サマリーを活用することとした。収集する診療情報については、項目を定め、紙ベースで収集し、ファイルメーカープロに入力した。さらなる効率化を進めるため、iPadを利用した入力システムの開発を行い、ほぼ完成となった。

平成26年10月より試料収集を開始し、平成27年3月までで181名を収集することができた。すでに病名登録ができた136例の内訳は、1) 慢性心不全32例(24%)、2) 冠動脈疾患87例(64%)、3) 高血圧95例(70%)、4) 糖尿病54例(40%)、5) 脂質異常症90例(66%)、6) 心房細動9例(7%)、7) 末梢血管障害16例(12%)、8) 大動脈瘤6例(4%)であり、虚血性心疾患が半数以上をしめ、本研究の大きな目的である糖尿病合併例も40%とおおむね順調に収集ができていると思われる。2年目以降はさらにカテーテル以外の患者についても、稀な疾患の場合は特に積極的に収集していく予定である。

センターのバイオバンク事業への貢献として、当研究からの情報、試料の寄託を検討していたが、センターのバイオバンク側の環境を整えてもらうのと同時に、本研究側でも情報、試料の一部の寄託について再度倫理審査を受けるための準備を行った。循環器内科では原則として紹介医へ返すことを積極的に推進しているため、すでに39%が当院には通院していないため、再同意を得る事が困難である。次年度にはセンターへのバイオバンクへの再同意がなくても、他からの要請に対し当研究が主体性を維持し、共同研究という形で改めて倫理審査をうければ、センターへのバイオバンク寄託が可能となりそうである。

データベースを利用した冠動脈疾患と糖尿病のバイオマーカー1,5-Anhydro-D-glucitolの関係についての研究成果を学術誌に論文発表した。

Ikeda N, Hara H, Hiroi Y. **1,5-Anhydro-D-glucitol predicts coronary artery disease prevalence and complexity.** J Cardiol. 2014 Oct;64(4):297-301.

課題番号 : 26指115

研究課題名 : 高度総合医療体制に基づく、心血管病の統合的なバイオバンクの整備とその活用

主任研究者名 : 廣井透雄

分担研究者名 : 加藤規弘

キーワード : バイオバンク、心血管病、データベース

研究成果 :

当センターの高度総合医療体制を基にして、糖尿病、HIV 感染症等の合併症対策の観点より、統合的な臨床開発研究を推進するための基盤としてバイオバンクを整備・構築する。心臓カテーテル検査等の症例を系統的且つ経時的に登録し、臨床情報と生体試料を収集する。それらを活用して、連携する医療機関と共にアウトカム研究を推進し、新規診断マーカー開発等のために血液由来試料 (RNA 含む) の解析を行うことを目指す。

本研究課題は、大きく『臨床情報データベースの整備・構築』と『バイオリソースの収集』の2つの柱から成る。その達成目標は、

- ① 基礎疾患横断的で精度の高い臨床情報をデータベース化すること
- ② 患者間での複合病態の違い、同一人での病期の推移を識別するための、経時的且つ大規模なバイオリソース (主に血液) を収集すること
- ③ 臨床情報と収集した血液由来試料を用いて一次的な解析を行うこと

の3つである。当分担研究では、これら3項目中の2つ (第2、3項) に取り組む。

初年度は、循環器内科で実施する心臓カテーテル検査の症例を系統的に登録すべく、倫理審査の承認手続きに取り組み、当初予想した以上の時間を要したが、平成26年8月までにクリアした。そして、収集した検体の分注・管理 (匿名化を含む) システム、バーコードを用いた出入庫管理システム、及びそれらに関連する機器を整備し、さらに、貴重な患者試料で実践する前段階として、モデル動物の血液を用いて、血清・血漿からの mRNA 抽出の適正化、DNA の抽出とそのメチル化分析に関する予備的検討を行った。平成26年10月に、まず1ヶ月間、パイロットフェーズの収集作業を行い、関連業務が円滑に障害なく行われることを確認した後、11月からメインフェーズの収集作業に取りかかった。月あたり平均36人の、心臓カテーテル検査を受けた患者から血液検体を収集し、すべて DNA 抽出するとともに、RNA 抽出も進めている (平成27年3月末現在の収集検体数は181人)。既存試料 (以前の病院コホート研究での収集検体) のバイオバンクへの寄託については、その倫理手続き、特にバイオバンク側の受け入れ体制に関する議論がなかなか定まらなかったが、平成27年3月の倫理審査にて漸く基本方針が固まり、次年度に取り組んでいくこととなった。以前の病院コホート研究での収集検体等を活用した臨床遺伝学的研究の成果を、学術誌に論文発表した。

Takeuchi F *et al.* Heterogeneous effects of association between blood pressure loci and coronary artery disease in east Asian individuals. *Circ J.* 2015;79(4):830-8.

《要旨》東アジア人において見いだされた、血圧の主要感受性遺伝子座が冠動脈疾患とも遺伝的関連を示すか、及びその機序として **pleiotropy** (多面性) が関わるかを、日本人、韓国人を含む大規模な **case-control study** で検証した。相当な割合の血圧感受性遺伝子座は、冠動脈疾患と有意な遺伝的関連を示すが、病因として逆向きの遺伝的効果を示す (一見、疫学的な知見と矛盾する) ものも存在することを、本研究は初めて報告した。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：26指115

研究課題名：高度総合医療体制に基づく、心血管病の統合的なバイオバンクの整備とその活用

主任研究者名：廣井透雄

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
1,5-Anhydro-D-glucitol predicts coronary artery disease prevalence and complexity.	Nobutaka Ikeda, Hisao Hara, Yukio Hiroi	J Cardiol.	Vol. 64 (No. 4)	2014
Heterogeneous effects of association between blood pressure loci and coronary artery disease in east Asian individuals.	Takeuchi F, Isono M, Yamamoto K, Yokota M, Akiyama K, Katsuya T, Kim HS, Park JE, Jang Y, Lee JY; AGEN Consortium, Lee JY, Kato N.	Circ. J	Vol. 79 (No. 4)	2015

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Predictive value of 1,5-anhydro-d-glucitol for prevalence of coronary artery disease in non-diabetic adults	Nobutaka Ikeda, Hisao Hara, Yukio Hiroi	ヨーロッパ心臓病学会	バルセロナ	2014年8月
1,5-anhydro-d-glucitolによる非糖尿病患者における冠動脈病変予測能の検討	Nobutaka Ikeda, Hisao Hara, Yukio Hiroi	日本心臓病学会	仙台	2014年9月
Predictive values of HemoglobinA1c and 1,5-Anhydro-d-glucitol for the SYNTAX score and prevalence of coronary artery disease.	Nobutaka Ikeda, Hisao Hara, Yukio Hiroi	The 18th International Vascular Biology Meeting	京都	2014年4月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者)(共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。