

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 :

2年目に当たる本年度も前年度に引き続き、循環器内科で実施する心臓カテーテル検査を中心に症例登録を行った。病名登録については、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し、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ている。データ登録に関してはiPadを利用した入力システムを完成し、さらなる効率化を行った。

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390名を収集することができた。すでに病名登録ができた390例の内訳は、1)慢性心不全85例(21.8%)、2)冠動脈疾患220例(56.4%)、3)高血圧276例(70.8%)、4)糖尿病145例(37.2%)、5)脂質異常症224例(57.5%)、6)心房細動44例(11.3%)、7)末梢血管障害35例(9.0%)、8)大動脈瘤11例(2.8%)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37.2%とおおむね順調に収集ができていると思われる。

すでに収集された試料からはDNAとRNAの抽出が終了している。

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、すでに多くの患者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。本年度は、個別診療科主導研究である本研究での収集試料の一部をバイオバンクに寄託することに関する、当センター倫理審査委員会での承認が得られた。今後、寄託に係る実務手続き(検体ID番号の突き合わせなど)の検討へと進む見通しとなった。

データベースを利用した冠動脈疾患と非糖尿病患者における1,5-Anhydro-D-glucitol(1,5AG)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. Ability of 1,5-Anhydro-D-glucitol values to predict coronary artery disease in a non-diabetic population. *Int Heart J.* 2015;55(6):587-91.

《要旨》1,5AGは低値であると重症の糖尿病であることを示すバイオマーカーであるが、ヘモグロビンA1c(HbA1c)が正常な非糖尿病患者においても1,5AGが低値であると冠動脈病変が存在する確率が高いことを提示した。

Kato N *et al.* Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet.* 2015 Nov;47(11):1282-93.

《要旨》複数の祖先集団、すなわち東アジア系、ヨーロッパ系、南アジア系の集団、最大320,251人を対象に、血圧に係る形質についてのゲノムワイド関連解析および再現解析を行った。その結果、12の新たな座位に、血圧との関連を示すバリエーションを見つけた。これら12領域のセンチネルSNPからは、変異が生じた遺伝子が血管平滑筋機能や腎機能に関与する遺伝子であることが判明し、また、血圧調節においてDNAメチル化が役割を果たすことを示す新たな証拠を提示した。

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 second year, we registered the cases undergoing cardiac catheterization in the department of Cardiovascular Medicine. For disease name registration, in order to enter the efficient and accurate name of the disease, it has introduced a file maker of systems that can be entered in line with the ICD10. For the data registration the input system using iPad was completed and it was more efficient than before..

We started to collect the samples from October 2014, we were able to collect 390 samples until March 2016. Already the disease names registered for 390 cases include; 1) chronic heart failure 85 cases (21.8 %), 2) coronary artery disease 220 cases (56.4%) , 3) hypertension 276 cases (70.8 %) , 4) diabetes mellitus 145 cases (37.2%) , 5) dyslipidemia 224 cases (57.5 %) , 6) atrial fibrillation 44 cases (11.3 %) , 7) peripheral vascular disease 35 cases (9.0 %) , 8) aortic aneurysm 11 cases (2.8%). Ischemic heart disease accounted for more than half. The diabetes mellitus cases are a major target of the present study and it is 37%, resulting in steady collection.

The extraction of DNA and RNA from already collected sample has been completed.

For deposit to the NCGM biobank of existing sample, ethical review of March 2015 finally showed basic policy. We can deposit our samples in this study to NCGM biobank and other researchers can use in the collaboration manner after ethical review of the research project by the ethical committee.

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

1. Ikeda, N., Hara, H., Hiroi, Y. Ability of 1,5-Anhydro-D-glucitol values to predict coronary artery disease in a non-diabetic population. *Int Heart J.* 2015;55(6):587-91.
2. Kato N *et al.* Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet.* 2015 Nov;47(11):1282-93.

## (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. 倫理審査委員会: 収集した医療情報と試料をセンターのバイオバンクに寄託するため、バイオバンク側の準備を整えてもらい、倫理審査委員会に改めて申請し、試料配布希望者が当科と共同研究を行うことを条件に許可され、再同意を取り直さない(又は取り直せない)個別研究からバイオバンクへの寄託の道筋を当施設で最初に確立した。
2. 試料として年度末までに390例を収集した(年間心臓カテーテル検査約1000件の約3割)。
3. 医療情報として、退院サマリーから病名、検査データ、身長、体重、血圧、薬剤情報を約300例登録した。
4. DNA、RNAを390検体抽出した。
5. データベース、過去の病院コホート研究の試料を利用した論文を2報発表した (Ikeda N *et al.* Int Heart J. 2015.55.587-91. Kato N *et al.* Nat Genet. 2015.47.1282-93.)

【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』をさらに推進し、miRNAなどの一次的解析を行う。

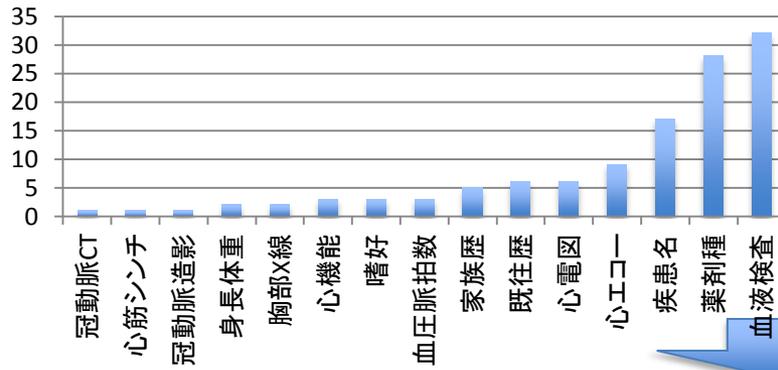
# 研究の概要

## 臨床情報データベースの整備・構築

### 正確な診療情報の集積

(問診、検査結果、既往歴、内服薬など)  
アンケートだけでは収集できないような119項目もの  
情報を収集し、390例で既に電子化登録済み

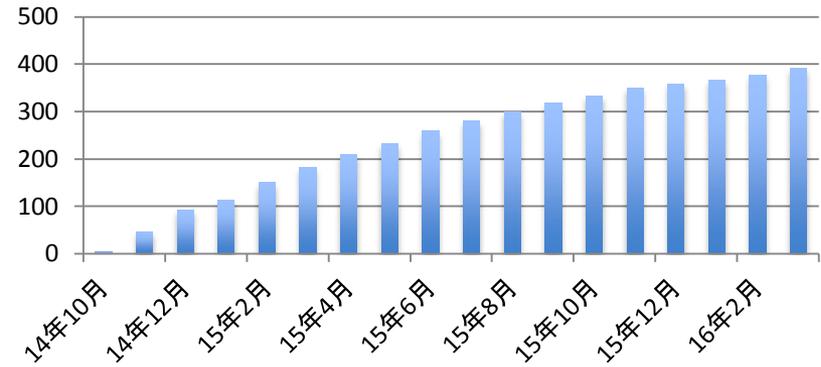
### 入力項目数



## バイオリソースの収集

DNA、メチル化解析用DNA、リンパ球の  
mRNA

血清中のmiRNAの収集(318例)



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

観血的治療や食事介入に伴うバイオマーカーの差異を調べ、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 : 廣井透雄

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。

2年目に当たる本年度も、前年度に引き続き、循環器内科で実施する心臓カテーテル検査を中心に症例登録を行った。病名登録については、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し、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ている。データ登録に関してはiPadを利用した入力システムを完成し、さらなる効率化を行った。

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390名を収集することができた。すでに病名登録ができた390例の内訳は、1) 慢性心不全85例 (21.8%)、2) 冠動脈疾患220例 (56.4%)、3) 高血圧276例 (70.8%)、4) 糖尿病145例 (37.2%)、5) 脂質異常症224例 (57.5%)、6) 心房細動44例 (11.3%)、7) 末梢血管障害35例 (9.0%)、8) 大動脈瘤11例 (2.8%)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37.2%とおおむね順調に収集ができていていると思われる。3年目以降もさらにカテーテル以外の患者についても、心室細動など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、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、すでに多くの患者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。本年度には、本研究の新規試料に関しては、センターのバイオバンクへの再同意がなくても、他の研究機関からの要請に対し循環器内科が主体性を維持し、共同研究という形で改めて倫理審査をうければ良いこととなり、センターのバイオバンクへの寄託が可能となった。

データベースを利用した冠動脈疾患と非糖尿病患者における1,5-Anhydro-D-glucitol (1,5AG)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. Ability of 1,5-Anhydro-D-glucitol values to predict coronary artery disease in a non-diabetic population. *Int Heart J.* 2015;55(6):587-91.

《要旨》1,5AGは低値であると重症の糖尿病であることを示すバイオマーカーであるが、ヘモグロビンA1c (HbA1c)が正常な非糖尿病患者においても1,5AGが低値であると冠動脈病変が存在する確率が高いことを提示した。

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。

2年目に当たる本年度も、前年度に引き続き、循環器内科で実施する心臓カテーテル検査の症例登録を行った。本年度は、月あたり平均17.4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28年3月末現在の収集検体数は390人）。個別研究で収集した試料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、今後、寄託に係る実務手続き（検体ID番号の突き合わせなど）の検討へと進む見通しとなった。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。

Kato N *et al.* Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet.* 2015 Nov;47(11):1282-93.

《要旨》複数の祖先集団、すなわち東アジア系、ヨーロッパ系、南アジア系の集団、最大320,251人を対象に、血圧に係る形質についてのゲノムワイド関連解析および再現解析を行った。その結果、12の新たな座位に、血圧との関連を示すバリエーションを見つけた。これら12領域のセンチネルSNPからは、変異が生じた遺伝子が血管平滑筋機能や腎機能に関与する遺伝子であることが判明し、また、血圧調節においてDNAメチル化が役割を果たすことを示す新たな証拠を提示した。