

研究計画書

慢性腎臓病進行因子としての

ゲノム・臨床情報データベース統合解析（多施設共同研究）

川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

柏原 直樹

第1版 : 平成30年9月22日作成

試験責任者：柏原 直樹（川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学）

〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577

Tel: 086-462-1111 (内線: 27511)

e-mail: kashinao@med.kawasaki-m.ac.jp

I. 研究の背景

慢性腎臓病は末期腎不全の危険因子であるだけでなく、心血管疾患のリスクファクターであり、公衆衛生上の大きな問題である。慢性腎臓病の診療上の問題点の一つとして、進行予測が難しい点が挙げられる。腎疾患は遺伝要因及び環境要因の両者からなる多因子疾患であるため、両者からの解析が必要である。これまで、慢性腎臓病の危険因子を調べた遺伝学的研究は複数報告されているが、十分な臨床情報を用い、日本人の遺伝背景に特化した遺伝子多型を調べた研究は認められない。

II. 研究の目的

上記背景より本研究では、日本人の慢性腎臓病患者に対し、倫理申請番号 28 で申請されている SS-MIX2 ストレージを基盤としたデータベース構築システムである J-CKD-DB ないしその後継版となるデータベース構築システムを用い、精度と粒度の高い臨床情報を抽出し、その情報とゲノム情報を合わせて解析する多施設共同研究を行い、慢性腎臓病患者群の進行に連関するゲノム情報を同定することを目的とする。

III. 研究デザイン

多施設共同コホート研究

IV. 予定期間及び目標症例数

目標症例数 2000 人

研究期間は倫理委員会承認日より 2022 年 3 月 31 日までです。

V. 研究の対象者

1. 登録基準

既存ゲノムコホートで登録されている症例（各施設にて倫理申請及び変更予定）
新規で腎臓内科外来を受診しゲノム取得に同意を得られた患者

2. 除外基準

20 歳未満

VI. 研究の方法

本データベース（DB）では、調査年において、研究参加施設を受診し、登録基準に該当した患者を抽出する。電子カルテシステムから標準化された形式で出力された SS-MIX2 標準化ストレージから、登録基準該当患者の情報を抽出し、匿名化処理を施した上で、データセンターの DB に格納する。SS-MIX2 標準化ストレージは、病院情報システムで発生・送信される主要なデータを、標準的な形式・コード・構造で保存しているもの

である。

VII. 研究参加施設

柏原 直樹 川崎医科大学 教授 (データベース管理・研究統括)
南学 正臣 東京大学 教授 (ゲノムコホート管理・ゲノム情報取得)
山本 雅之 東北大学 医学系研究科 教授 (統合情報の解析、残余検体保管)
小柴 生造 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 教授 (統合情報の解析、残余検体保管)
成田 一衛 新潟大学教授 (ゲノムコホート管理・ゲノム情報取得)
和田 隆志 金沢大学教授 (ゲノムコホート管理・ゲノム情報取得)
柳田 素子 京都大学教授 (ゲノムコホート管理・ゲノム情報取得)

VIII. プライバシー保護に関する配慮 (匿名化の方法など)、インフォームド・コンセント、オプトアウト

DB 個人情報保護法に基づき、対象者の秘密保護に十分配慮する。

データは抽出する際に、ハッシュ値を生成して匿名化 ID を割り当て、個人が識別可能なデータは削除して匿名化を行った上で DB に格納する。また各医療機関に対し 4 桁のコードを設定し、コードのみを格納する。その対応表は、事務局で保管する。また、データを研究者に提供する場合は、研究目的に必要なデータのみを選択して提供する。研究課題の目的に応じて、提供するデータを選択することで、個人情報保護を徹底させる。

ゲノム情報に関しては以下の通りである。

ゲノム解析は(株)東芝に依頼し、ジャポニカアレイ® ジェノタイピングサービスを用いて SNP 解析を行う。この検体は匿名化を行い、(株)東芝に依頼する。このゲノム解析情報を以下ジェノタイピング情報と呼称し、施設内匿名化 ID が付与され、匿名化室に院内 ID との対応表 (以下対応表 A) が保管される。また、電子カルテ (SS-MIX2) からの患者情報抽出を用いたデータベース(J-CKD-DB あるいはその後継となるデータベース)で抽出されたデータから、当該患者情報を同定し、データベースから切り離したファイルを作成する(以下データベース情報: 匿名化 ID としての Object ID が付与され、各施設において適切な場所に院内 ID との対応表 B が保管されている)。このデータ作成時に、一時的に匿名化 ID と院内 ID の対応表 A のコピー⁵を作成し、当該患者情報を同定のため、対応表 A のコピーに記録されている院内 ID に対応するデータベース情報の Object ID を対応表 B から得る。次にデータベース情報の当該 Object ID を対応表 A の対応する匿名化 ID に付け替え、本研究参加者のデータベース情報に匿名化 ID が付与されたデータシートを作成する。匿名化 ID と院内 ID の対応表 A のコピーについては、ID の付け替え後に適切に破棄を行い保存は行わない。

また、同意文書取得時に、血圧、既往歴、家族歴、生活習慣などの情報を取得する。こ

これらのジェノタイピング情報(匿名化 ID を付与)、データベース情報(この時点で匿名化 ID を付与)、および生活習慣情報の 3 つの情報を連結する。ここまでの資料・試料の流れを資料 X として添付する。この情報は単一のデータシートに保存され、パスワード保護を行った上で、HHD に格納し、郵便・宅急便あるいは手渡しなどの方法で東北メディカル・メガバンクに輸送し、解析に供する。供した情報は、東北メディカル・メガバンクのスーパーコンピュータの UnitB (情報分譲区画)に格納され、2018 年時点で全国 20 か所に設置され、入室に個人認証が必要となるシンクライアントのみでアクセスが可能となる。この区画において解析を受け、腎機能低下速度と関連の深い遺伝子多型を抽出する。ジャポニカアレイの結果は東北メディカル・メガバンクにて imputation を受け、当院に HHD で返送される(この結果の研究参加者個人へのフィードバックは行わない)。

IX. 他の DB との連結

国内では多くの臨床 DB、レジストリーの構築が進められており、これらと統合化しての利用を想定している。しかし、疾患領域を越えた DB の相互利用、連結については、どのような場合に許容され、いかなる方法で可能であるのか等、社会的、倫理的、技術的側面から議論する必要がある、これらが成熟された後に連結を考える方針である。

X. 費用負担および謝礼

本研究は通常の診療で生じた情報のみを用いた研究であることから、患者に対して新たに負担を強いることはない。また、研究参加に対する謝礼も行われない。

XI. 研究資金と利益相反

本研究の運営は、日本医療研究開発機構 平成 30 年度ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業で採択された、研究開発課題名：「精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立」より捻出、その資金で賄われる。この費用に係る利益相反については、川崎医科大学ホームページにて情報開示を行う。

XII. 研究の中止・中断

本研究進行中に本研究の中止・中断または本研究実施計画書等の変更を余儀なくされた場合は、研究責任医師は速やかにその内容及び理由を全ての研究分担医師及び医療機関の長に連絡する。また、研究責任医師は、当該情報について速やかに医療機関の長、倫理委員会に計画変更申請をする。

XIII. 研究結果の報告・公表

本研究の終了時、その結果を川崎医科大学・同附属病院倫理委員会に文書にて報告する。

また、解析結果は論文としてピアレビューにて審査される医学誌に公表する予定である。結果の開示を希望する研究対象者には、担当医より結果を口頭もしくは文書で伝える。しかし個人の遺伝子情報の同定は困難のため、研究結果の開示に留まる。

XIV. 研究組織

研究責任者：川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学 主任教授 柏原 直樹

役割：立案、倫理委員会申請、研究実施および統括、データ解析、論文作成を担当する。

研究分担者：

長洲 一（川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学講師）

板野 精之（川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学臨床助教）

神田 英一郎（川崎医科大学 学長付 特任教授）

片岡 浩巳（川崎医療福祉大学 医療情報学科教授）

三上 史哲（川崎医療福祉大学 医療情報学科講師）

役割：研究実施、データ解析、論文作成を担当する。

事務局

川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学教室

担当 長洲 一

Mail: hajimenagasu@kms-ndh.com

TEL: 086-462-1111