

## 総 括 研 究 報 告 書

課題番号：27-5

課題名：小児における薬理遺伝的情報に基づくワルファリン至適投与量設定基準の開発—多施設共同非介入観察型研究—

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター  
（所属・職名） 企画運営部 部長

（研究成果の要約）抗凝固薬のワルファリンはその至適投与量の個体差が遺伝子多型によって生じることが近年明らかとなった。成人領域では至適投与量設定基準が複数開発され、臨床応用されている。一方で小児分野においてはいまだ定まった見解は得られておらず、新たなエビデンスの創出が望まれている。本研究はCYP2C9とVKORC1の遺伝子多型は小児患者におけるワルファリン投与量に関連する主たる因子である事を主たる仮説とし、小児におけるワルファリン感受性関連遺伝子と至適投与量の関連を明らかにし、至適投与量設定基準を開発することを目標とした。昨年度、成育で研究実施システムを運用させ、今年度は他施設においても研究実施システムは問題なく稼働させることが出来た。平成29年3月31日現在で24施設に対して症例登録の仕組みを構築し、80検体の詳細な臨床情報が記載されたDNAと血漿を収集することが出来た。また世界各国の研究者と共同でワルファリンの遺伝薬理学的アプローチの有用性を検証する系統的レビュー・メタ解析を実施した。

## 1. 研究目的

本研究の目的は小児におけるワルファリン感受性関連遺伝子と至適投与量の関連を明らかにし、至適投与量設定基準を開発することである。

中村 常之	金沢医科大学
高月 晋一	東邦大学医療センター大森病院
小林 富男	群馬県立小児医療センター
山村健一郎	九州大学病院
鮎沢 衛	日本大学附属板橋病院
山岸 敬幸	慶應義塾大学病院
奥村 謙一	京都府立医科大学
深澤 隆治	日本医科大学付属病院
廣野 恵一	富山大学附属病院
村上 智明	千葉県立こども病院
豊野 学朋	秋田大学医学部附属病院
犬塚 亮	東京大学医学部附属病院
漢 伸彦	福岡市立こども病院・感染症センター
野村 裕一	鹿児島市立病院
上野健太郎	鹿児島大学病院

## 2. 研究組織

研究者	所属施設
小林 徹	国立成育医療研究センター
井上 永介	国立成育医療研究センター
小野 博	国立成育医療研究センター
長井 美樹	国立成育医療研究センター
栗山 猛	国立成育医療研究センター
鈴木 健夫	国立成育医療研究センター
永淵七奈子	国立成育医療研究センター
要 匡	国立成育医療研究センター
平塚 真弘	東北大学

大熊 喜彰 国立国際医療研究センター  
加藤 太一 名古屋大学医学部附属病院  
布施 茂登 NTT 東日本札幌病院  
武田 充人 北海道大学病院  
本村 秀樹 長崎医療センター  
藤原 優子 東京慈恵会医科大学  
若宮 卓也 横浜市立大学附属病院  
坂口 平馬 国立循環器病研究センター

### 3. 研究成果

本年度の研究は、研究実施システムを他施設でも問題なく稼働させること、施設登録数を20施設以上に拡大し症例登録を推進すること、国際共同研究を行うことであった。

#### 1) 他施設における研究実施システムの運営

平成28年度に国立成育医療研究センターとDNA抽出・検体収集委託先のエス・アール・エル社との間での検体授受が問題なく行えることを確認した。今年度は施設規模を拡大するため、他施設においても成育同様検体の収集が実施可能なシステムを構築する必要がある。

そこで、研究実施マニュアルを作成して各施設に配布することによって施設内の検体提出手順を標準化し、検体を提出したすべての施設で検体を問題なく収集する出来たことを確認した。また、臨床情報はFAXもしくは電子媒体での提出とし、こちらでも問題なく収集することが出来た。

#### 2) 施設拡大と症例登録の推進

本研究は検証的前方視的研究であり、480症例という小児循環器分野では未だかつてない規模の症例数を目標としている。そのため、単独の施設で研究を実施することは困難であり、日本全国の施設に協力をしていただく必要がある。そこで、多くの小児期発症心疾患患者の診療に当たっている大学病院・こども病院を中心に施設リクルートを行い、平成29年3月31日末日現在で24施設に研究参加申し込みをしていただき、そのうち15施設で倫理審査委員会の承認を得た。平成30年3月31日現在で80症例が登録された。

#### 3) 国際共同研究の実施

現在小児におけるワルファリン感受性関連遺伝子と至適投与量の関連を

検証するための系統的レビュー・メタ解析をThe Hospital for Sick Children (カナダ)、Institute of Cellular Medicine, Newcastle University (イギリス)、Monroe Carell Jr Children's Hospital (アメリカ)、Université Paris Descartes (フランス)、Uppsala University (スウェーデン)、University of British, Columbia (カナダ)、富山大学、横浜市立大学、静岡大学と共に行っている。VKORC1, CYP2C9, CYP4F2について検討を行い、VKORC1とCYP2C9の遺伝子多型がワルファリン至適投与量に関連していることを見いだした。一方でCYP4F2とワルファリン至適投与量との間に有意な関連を認めなかった(別紙3)。

### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針(平成26年11月25日一部改正、文部科学省・厚生労働省・経済産業省)及び人を対象とする医学系研究の倫理指針(平成26年12月22日、文部科学省・厚生労働省告示第3号)に従う。研究は、各機関の倫理審査委員会で審査・承認された後に各機関の長の許可を得て実施する。

担当医は、以下の事項について十分説明し、代諾者の自由意思による同意を文書で得る。また同意能力が十分でない患者本人に対しても、理解力に応じた説明を実施し、可能な限り同意を得る。

- 遺伝・遺伝子・遺伝子解析とは
- 遺伝子研究の意義と目的
- 研究への参加をお願いする理由
- 研究への協力は任意であること
- いつでも文書で同意を撤回でき、同意の撤回によって不利益は受けないこと
- 研究に参加していただいたお子さんの利益および不利益
- 解析の方法・期間
- 実施責任者の氏名・職名
- 遺伝子解析結果の開示について
- 個人情報保護の方法
- 解析期間中及び終了後の試料・診療情報等の保存・利用・廃棄の方針
- 将来行われるかもしれないワルファ

リン研究への参加・不参加について

研究成果は、匿名化された上で学会や論文等に公表されること

費用負担と知的財産権について

資金の調達方法

当該遺伝子解析に関する問合せ先

また、患者の個人情報に連結可能な匿名化を行う。臨床情報報告書内には患者を特定することが可能な個人情報を入力しない。参加各施設、研究事務局、データセンター、中央検査センター間における個人の識別はランダム発生による 6 桁の数値である匿名化番号を用いる。匿名化番

号の照合のため、担当医は匿名化番号照合用紙（別紙 4）に患者 ID、匿名化番号、性別、DNA 検体採取日時を記載する。匿名化番号照合用紙は筆記による原簿とし、キャビネットに鍵をかけて厳重に保管する。臨床情報報告書の作成、取扱いにおいてはプライバシーの秘密保持に配慮する。