

2019年1月1日～2023年3月31日の間に 下記の腎疾患の診断法に関する研究にご参加頂いた方へ

— 新規腎臓病診断マーカーおよび予後規定因子の開発

～ 多施設共同前向き研究 Identification of novel biomarkers for screening,
diagnosis, and prediction of renal prognosis in kidney diseases - Multicenter
prospective study - (INSPIRE study)～ —

研究機関名 岡山大学病院

研究責任者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

職名：教授 氏名：和田 淳

福山市民病院研究責任者：福山市民病院 内科 職名：科長 氏名：大西章史

福山市民病院研究責任者：福山市民病院 内科 職名：科長 氏名：十倉健彦

「新規腎臓病診断マーカーおよび予後規定因子の開発」の研究にご賛同・ご参加頂き誠にありがとうございます。今回、研究課題名「尿中糖鎖プロファイリングによる腎疾患の診断法の開発」において二次利用を予定しており、ご説明いたします。

1. 説明の対象

2019年1月1日～2023年3月31日の間に「新規腎臓病診断マーカーおよび予後規定因子の開発」にご賛同・ご参加頂いた方

2. 「尿中糖鎖プロファイリングによる腎疾患の診断法の開発」の概要

(1) 研究の背景及び目的

ヒトの体を作っている細胞には、遺伝情報に基づいて作られた蛋白（タンパク）質だけでなく糖や脂質といった分子からできています。このなかでも糖が鎖のようにいくつも連なっている“糖鎖”は、蛋白質に結合して蛋白質のはたらきを助けており、糖蛋白質といえます。この糖蛋白質は腎臓の構造を保つうえで重要な働きを果たしています。また、慢性糸球体腎炎（慢性的に腎臓のメインの装置である糸球体という部分が侵されてくる病気）のうち最も頻度の高い病気は IgA 腎症であり、この病気の発症原因として糖鎖の異常が以前から知られています。難病であるループス腎炎や ANCA 関連血管炎においても糖鎖の異常が報告されています。ただ、糖鎖は構造が複雑であり、配列決定も困難であったことから、多くの方から頂いた検体における糖鎖の変化を検討することは困難でした。このほど新しくレクチンアレイという方法（糖鎖が結合するレクチンという蛋白質を用いて、レクチンへの糖鎖の結合の強さを数値化することで糖鎖の違いを調べる解析）で糖鎖構造の推定が可能となりました。これにより、我々は、2017年度に、岡山大学病院において2010年度から「血中・尿中・腎組織における糖鎖不全 IgA 検出による慢性腎臓病（IgA 腎症および他の腎症）の新規診断法の開発」に参加された患者さん、または2014年度から「血中、尿中、腎組織における、Semaphorin3A、TFF、5MedCyD、Klotho 検出による腎臓病（検尿異常、腎炎、腎機能障害）の新規診断法の開発」に参加された患者さんの尿を検査し、様々な腎臓病を鑑別（区別）できるような糖鎖を見つけて、その組み合わせなどによる新たな診断法を確立しました。

本研究では、この結果がより多くの施設の多数の患者さんにおいても当てはまるかを確認・検証することを目的としております。具体的には、岡山大学病院、岡山済生会総合病院、岡山医療センター、倉敷中央病院、

岡山赤十字病院、姫路赤十字病院、中国中央病院、広島市民病院、尾道市民病院、興生総合病院、愛媛県立中央病院、松山市民病院、三豊総合病院、香川県立中央病院、香川労災病院、高知医療センター、住友別子病院、福山市民病院の18施設において、尿所見異常や腎機能障害があると判断され腎生検が施行される患者さんの中で、腎臓病ごとに振り分けて、2017年度の結果により確立した診断法に当てはめ、診断能力を検証することを目的としております。

(2) 予想される医学上の貢献や研究の意義

上記で述べた新たな腎臓病の診断法や診断キットが確立すると、下記のような波及効果が期待できます。

1. 現在行っている腎臓病の最終的な診断方法である腎生検を行わずに腎臓病を診断できる。
2. 特に腎生検という侵襲的（体に負担のかかる）な検査を行うにあたりリスクの高い患者さんには、腎生検を施行せずに診断し治療に踏み切ることができるようになる。
3. 疾患によっては早期には尿所見が非常に軽い場合もあり、腎生検を施行せずに腎臓病の診断ができることで、定期的な外来受診の必要性を、説得力を持ってお伝えできたり、早期治療による完全寛解を目指すことができるようになります。
4. このような早期診断・早期治療へのプロセスが腎疾患による透析導入を減らすことにつながります。
5. レクチンシグナルと腎疾患の関連が証明されれば、糖鎖生物学に基づいた新たな病態の発見や治療法の開発へもつながります。

3. 「尿中糖鎖プロファイリングによる腎疾患の診断法の開発」の方法

(1) 研究対象者

この研究では、2020年7月1日～2023年3月31日の間に岡山大学病院、岡山済生会総合病院、岡山医療センター、倉敷中央病院、岡山赤十字病院、姫路赤十字病院、中国中央病院、広島市民病院、尾道市民病院、興生総合病院、愛媛県立中央病院、松山市民病院、三豊総合病院、香川県立中央病院、香川労災病院、高知医療センター、住友別子病院、福山市民病院の18施設において、尿所見異常や腎機能障害があると判断された上で腎生検を施行される患者さん（岡山大学では200名、福山市民病院では10名を予定）が対象となります。

なお、2019年1月1日～2023年3月31日までに岡山大学病院、岡山済生会総合病院、岡山医療センター、倉敷中央病院、岡山赤十字病院、姫路赤十字病院、中国中央病院、広島市民病院、尾道市民病院、興生総合病院、愛媛県立中央病院、松山市民病院、三豊総合病院、香川県立中央病院、香川労災病院、高知医療センター、住友別子病院、福山市民病院においてINSPIRE研究（研1810-032）に登録された患者さんのうち、腎生検を施行された方も同様に検討させていただきます。

(2) 研究期間

この研究は、2020年11月27日（倫理委員会承認後）～2024年3月31日の期間で実施されます。

(3) 研究方法（試料や情報の収集方法など）

この研究では、尿所見異常や腎機能障害があると判断された上で、腎生検を施行される患者さんの尿を用いて、上記のレクチンアレイというシステムにより尿中の糖鎖を測定します。具体的には、腎生検前に採取して保存していた尿中糖鎖のうち、13種類のレクチン（特定の糖鎖にのみ結合するタンパク質）に結合する糖鎖の量を測定します。また、腎生検および血液・尿検査等の検査結果や、処方された薬剤等の治療内容に関する情報を利用して頂きます。また、通常診療で必要な尿検体の残り10mLを研究用に保存させていただきます。腎生検で得られた組織は、通常の染色や電子顕微鏡による分析を行った後に腎臓病の最終診断をいたします。検査はあなたが今回の研究への参加を同意した後で行われます。ただし、これまでに行った日常の診療における検査結果などが利用できる場合はそれを利用していただくことがあります。

岡山大学病院以外の施設における登録症例の病理診断に関しては、各施設における光学顕微鏡所見、蛍光顕微鏡所見、電子顕微鏡所見を、匿名化（患者さんのお名前や住所などを特定できる情報を削除すること）した後、前者においてはプレパラートを岡山大学病院に送付後デジタルスキャン（バーチャルスライド化）し、後2者においては各施設において撮影しデータ化したものやレポートのデータをセキュリティ装置のついた媒体に入れ岡山大学病院に送付した上で、複数人の腎臓内科および腎病理医で評価し、腎臓病の診断を行います。腎病理組織所見や臨床情報は、患者さんを匿名化した後に、セキュリティシステムのついたパソコンで管理します。

○使用する試料

尿（10mL：診療に必要な検査の際に提供いただいた残り）

○使用する情報

・対象者背景：生年月日、性別、糖尿病の有無（糖尿病のみ、発症年齢/診断日）、身長、体重、BMI、腹囲、喫煙状況、飲酒状況、血圧、糖尿病網膜症の有無や程度（糖尿病のみ）、心血管・脳血管合併症の有無、肝疾患の有無（B型肝炎 / C型肝炎の既往感染・潜伏感染・治療歴も含む）、呼吸器疾患の有無、感染症の有無、自己免疫性疾患の有無

・通常臨床で行う血液検査項目：

血清クレアチニン、推定GFR(eGFR)、シスタチンC、尿素窒素、血糖、ヘモグロビンA1c、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、尿酸、血算、TP、Alb、T-Bil、AST、ALT、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、IgA、IgG、IgM、CH50、C3、C4、CRP、抗核抗体（蛍光抗体[FA]法）、P-ANCA(MPO-ANCA)、C-ANCA(PR3-ANCA)、GBM抗体(ANCA関連血管炎の場合)、HBV-DNA、HCV-RNA(それぞれB/C肝炎 既感染/感染の場合)、血清トランスフェリン

・通常臨床で行う尿検査項目

随時尿中の検尿所見(定性・沈査)、尿蛋白、尿アルブミン、尿クレアチニン、尿NAG、尿β2-MG、尿L-FABP、尿IV型コラーゲン、尿IgG、尿トランスフェリン

24時間蓄尿中の尿量、尿蛋白、尿アルブミン、尿クレアチニン、24時間クレアチニンクリアランス、尿NAG、尿β2-MG、尿Na、尿K、尿Cl、尿Mg、尿UN

・研究目的の尿検査項目（上記の尿10mLを使用します）

腎生検前に採取した尿の残余検体を用いてレクチンアレイ解析(グライコテクニカ社)を行い、13種類のレクチン(ACA, GSL-I-A4, GSL-II, MAH, SBA, WGA, HPA, BPL, STL, ABA, PNA, TJA-II, PHA-L)に結合する糖鎖シグナル強度を測定します。

・治療に関するデータ：降圧薬、脂質異常症治療薬、糖尿病治療薬、尿酸治療薬、免疫抑制剤の有無および種類などの治療薬に関するすべての情報

・腎生検病理所見

(4) 外部への試料・情報の提供

糖鎖の違いを調べるレクチンアレイの解析を行うため、グライコテクニカ社（神奈川県横浜市）にその業務を委託します。グライコテクニカ社に患者さんの尿検体を送付する際には、患者さんの氏名などの情報がわからない状態にして送付します。

(5) 試料・情報の保存

既にご賛同頂いているINSPIRE研究の内容に従って試料・情報は保存してまいります。本研究に参加頂くにあたって追加の検体を頂く予定はございません。

(6) 個人情報の取扱い

尿、血液、組織あるいはカルテから抽出したデータの管理はコード番号等で行い、患者さんの氏名などの情報が外部に漏れることがないように十分留意します。また、患者さんのプライバシー保護についても細心の注意を払います。ただし、必要な場合に個人を識別できるように、原則として患者さんの氏名などの情報とコード番号の対応表を残しています。この対応表は、当科医局に設置されセキュリティのかかったコンピューターの中で管理します。同様に、外部解析および測定機関であるグライコテクニカ社での尿レクチン解析のために尿検体を送付しますが、患者さんの氏名などの情報がわからないような形にして送付します。

(7) 研究に関する情報公開の方法

この研究結果の開示は、患者さんが希望される場合にのみ行います。患者さんの同意により、ご家族等（父母、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人）を交えてお知らせすることもできます。内容についてわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。腎生検の中心的な結果は1～2週で出ますが、最終的な結果が出るのに数ヶ月を要することもあります。

研究の実施に先立ち、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN）に事前登録をし（登録番号：UMIN000040811）、研究終了後は成績を公表いたします。また、この研究は患者さんのデータを個人情報がわからない形にして、学会や論文、ホームページ等で発表しますので、ご了解ください。

また、この研究で得られた結果は、腎疾患の新たな診断方法、診断キットとして認めてもらうための申請資料として、国（厚生労働省および関係機関）へ提出することがあります。その場合、研究に関するあなたの診療内容や検査結果が、製薬会社など、厚生労働省や海外当局（日本以外の国で、厚生労働省のように診断キットの使用についての承認・許可を司る機関）に伝達・提供されます。しかし、あなたの名前や住所などの個人を特定できる情報は公表されませんので、あなたのプライバシーは厳格に守られます。

この研究計画の変更について分からない点がございましたら、遠慮なく下記の問い合わせ・連絡先までご連絡下さい。今回の変更を受けて、あなたの試料・情報が研究に使用されることについて、あなたもしくは代諾者の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、2023年4月30日までの間に下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様に不利益が生じることはありません。

<研究に関する問い合わせ・連絡先>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

腎・免疫・内分泌代謝内科学 医局 大西 康博

住所：〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1

電話番号：086-235-7235（平日月～金 8:30～17:15）

Fax： 086-222-5214

<福山市民病院連絡先>

福山市民病院 内科 大西章史

住所：〒721-8511 広島県福山市蔵王町五丁目23番1号

電話番号：084-941-5151（平日 8:30～17:15）