

2012 年 4 月 1 日～2013 年 3 月 31 日の間に 臨床研究「糖尿病性腎症の糖鎖プロファイリングによる新規バイオ マーカーの同定」に参加された方へ

—「糖鎖プロファイリングによる糖尿病合併症における新規バイオマーカーの同定

～Urinary biomarker for continuous and rapid progression of diabetic nephropathy

(U-CARE) Study～」へご協力をお願い—

研究機関名 岡山大学病院

研究機関長 前田嘉信

研究責任者 岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学

教授 和田 淳

本学研究分担者

所属	職名	氏名
岡山大学病院 新医療研究開発センター	教授	四方 賢一
岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学	准教授	江口 潤
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	講師	中司 敦子
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学	准教授	内田 治仁
岡山大学病院 新医療研究開発センター	助教	宮本 聡
岡山大学学術研究院医歯薬学域慢性腎不全総合治療学講座	助教	大西 康博
岡山大学病院 保健管理センター	准教授	樋口 千草
岡山大学医学部 腎・免疫・内分泌代謝内科学	客員研究員	三瀬 広記
岡山大学医学部 腎・免疫・内分泌代謝内科学	客員研究員	山口 哲志
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	医員（大学院 生）	上野 麻美
岡山大学病院 ダイバーシティ推進センター	医員（医師支援 枠）	神野 文香
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	医員（大学院 生）	大井 祐貴子
岡山大学学術研究院医歯薬学域 泌尿器病態学	教授	荒木 元朗

他施設研究分担者

所属	職名	氏名
独立行政法人 国立病院機構岡山医療センター 糖尿病・代謝内科	医長	肥田 和之

独立行政法人 国立病院機構岡山医療センター 糖尿病・代謝内科	医師	片山 晶博
独立行政法人 国立病院機構岡山医療センター 糖尿病・代謝内科/ 邑久光明園	内科医長	渡邊 真由
岡山済生会総合病院 糖尿病センター	センター長	中塔 辰明
岡山済生会総合病院 糖尿病センター	副センター長	利根 淳仁
岡山済生会総合病院 糖尿病センター	医長	勅使川原 早苗
倉敷中央病院 糖尿病内科	主任部長	亀井 信二
倉敷中央病院 糖尿病内科	部長	村上 和敏
心臓病センター榊原病院 糖尿病内科	内科部長	清水 一紀
布上内科医院	院長	布上 朋和
岡山赤十字病院 総合内科	総合内科部長	藤原 隆行
岡山赤十字病院 総合内科	健診部顧問	宮下 雄博
岡山市立市民病院 糖尿病センター	センター長	安藤 晋一郎
岡山県南部健康づくりセンター	センター長	関 明穂

1. 研究の概要

1) 研究の背景および目的

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います。最近、糖尿病の成り立ちや糖尿病性腎症の進行にこの“糖鎖”の異常が関連しているという報告が多くなされています。

糖鎖の特徴として構造が複雑であること、配列決定が困難なことなどの理由で多くの方について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で糖鎖構造の推定が可能となりました。本研究では、この方法を用いて H24 年度に「糖尿病性腎症の糖鎖プロファイリングによる新規バイオマーカーの同定」に参加された糖尿病患者さんの血液や尿を検査させていただき、糖尿病で現れる特徴的な糖鎖の異常を調べたいと考えています。そして、その異常が糖尿病合併症やその進展にどう関連しているかを調べるのがこの研究の目的です。また、これまでに報告されている血中および尿中のバイオマーカーとの比較も行うことも目的としています。

2) 予想される医学上の貢献及び研究の意義

上記で述べたバイオマーカーが発見されると、1. 糖尿病性腎症の進行の危険度が高い患者さま（ハイリスク患者）をより厳格に治療する（個別治療とかテーラーメイド医療と言います）ことが可能になり医療費の節減につながります。2. ハイリスク患者を選択することにより、糖尿病性腎症の治療薬の治験や開発がより少ない症例数とより短い期間で可能となります。3. 糖尿病性腎症ハイリスク患者の治療を早期に行えることで透析療法を回避し、心血管病の予防と死亡率の低下につながることができます。4. 糖尿病による全身的な合併症を糖鎖異常の是正によって治療する方法が開発されます。本研究によってこのような波及効果が期待できます。

2. 研究の方法

1) 研究対象者

2012 年 4 月～2013 年 3 月 31 日の間(平成 24 年度)に岡山大学病院を含む 8 施設の病院(他：岡山医療センター、岡山済生会病院、倉敷中央病院、榑原病院、津山中央病院、岡山赤十字病院、岡山市市民病院)において、「糖尿病性腎症の糖鎖プロファイリングによる新規バイオマーカーの同定」の研究に同意を得られ、血液・尿検査を施行し得た糖尿病患者さんを対象としています。また、糖尿病患者さんの対照として、H28 年度の岡山県南部健康づくりセンターで職員健診を受け本研究への参加に同意された方のうち、非糖尿病患者の人(健常者①)や岡山大学病院で腎移植のドナーまたはドナー候補となった人(健常者②)にも参加していただきます。また、この研究は岡山大学病院、腎・免疫・内分泌代謝内科学主幹のもと上記の 8 施設と布上内科医院の 9 施設で実施されます。研究開始時、津山中央病院に通院中の患者さんの一部が現在布上内科医院に通院中であり、これらの患者さんの観察を継続するため、布上内科医院が加わっております。

今回、2019 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 31 日に新たに研究用の採血・採尿にご協力いただける人には、新たに同意を得て研究を継続しますが、この採血・採尿にご協力いただけない人または同意取得が困難な人も、本研究に対する同意撤回がなければ 2019 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 31 日の研究用試料を用いずに研究は継続いたします。

2) 研究期間

倫理委員会承認日～2029 年 3 月 31 日

3) 研究方法

平成 24 年度に岡山大学病院を含む上述の 8 施設の病院で、「糖尿病性腎症の糖鎖プロファイリングによる新規バイオマーカーの同定」の研究に同意を得られ、血液・尿検査を施行し得た糖尿病患者さんにおいて、H24-26 年度の間と 2019 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 31 日および 2021 年 3 月 1 日～2021 年 9 月 30 日に採取した血液・尿検体を用いて血中および尿中の糖鎖の違いやバイオマーカー候補を測定します。そして、これらと糖尿病合併症や糖尿病合併症の進展との関連を調べ、糖尿病合併症および進展を予測する真のバイオマーカーを調べます。また、糖尿病患者さんと健常人で尿バイオマーカーに違いがあるかを検討するため、非糖尿病の健常者①または②における尿中バイオマーカーとの比較も行います。

2019 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 31 日に採取する血液は、通常診療で必要とされるものの他に、将来的な研究も含めた研究用に約 20ml 多くなりますが、基本的に採血の回数は増えません。採血手技に関しては通常危険性はないと考えられますが、その時の体調にも十分配慮して採血します。また、2019 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 31 日には、通常診療に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。この他、平成 30 年度に行うはずであった観察対象期間は、2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日でなく、研究用の採血や採尿の準備の関係で観察日を 2019 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 31 日としましたので、その次の観察は 2019 年 10 月 1 日～2020 年 3 月 31 日とします。

4) 使用する試料

この研究では、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させていただきます。血液および尿検体は番号で臨床情報と連結できる形にした後、匿名化(患者さんのお名前や住所などを特定できる個人情報を削除すること)し、その後外部の共同研究機関(プレシジョン・シ

ステム・サイエンス株式会社）に送付して、レクチンアレイ解析（糖鎖の違いの検査）を行ったり、外部の測定機関（株式会社 LSI メディエンス）に送付しバイオマーカー候補である血中及び尿中のインドキシル硫酸、p-クレシル硫酸、フェニル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシド(TMAO)、2-アミノアジピン酸の測定を行う他、株式会社 SRL に血液・尿検体を送付して尿アルブミンや血清クレアチニンなどの測定を行います。個人情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

5) 使用する情報

この研究に使用する情報として、カルテから以下の情報を抽出し使用させていただきますが、あなたの個人情報には削除し、個人情報とは無関係の番号を付けて、個人情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

- 年齢、性別、推定糖尿病罹病期間、身長、体重、BMI、腹囲、血圧、糖尿病網膜症の有無や程度、心血管合併症の有無、脂肪肝の有無
- 血液検査
血清クレアチニン、推定 GFR(eGFR)、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、AST、ALT、これまでに報告されている血中バイオマーカー（血清中 Fetuin-A、血清 TNFR1、血清 TNFR2、血漿 KIM-1、血清および血漿中フェノール誘導体[インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸、フェニル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシド(TMAO)]、血清および血漿中 2-アミノアジピン酸、D 体・L 体アミノ酸、血清および血漿中 ACE2 など）
- 尿検査
尿アルブミン、尿クレアチニン、これまでに報告されている尿中バイオマーカー（Fetuin-A、L-FABP、NGAL、KIM-1、MCP-1、フェノール誘導体[インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸、フェニル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシド(TMAO)]、2-アミノアジピン酸、D 体・L 体アミノ酸、ACE2 など）
- 眼底所見
- 治療に関するデータ
糖尿病治療薬、降圧薬、脂質異常症治療薬、尿酸治療薬の有無および種類など
- 予後に関するデータ
透析導入日、糖尿病網膜症の程度（眼底検査所見と日付）心血管イベント（発症日、内容）、最終確認日（死亡日、死因）

6) 試料・情報の保存、二次利用

本研究で採取した血液や尿のうち H24-26 年度に採取したものは岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学の医局にて保管し、H30 年度に採取した血液や尿は半永久的に岡大バイオバンクで保管し、その後は個人情報に十分注意して廃棄させていただきます。カルテから抽出したデータ等は研究終了後 5 年間保管後にコンピューターから削除し、また紙媒体として残っている患者情報はシュレッダーにて裁断します。保管する血液や尿は新たな研究を行う際の貴重な試料として利用させていただきたいと思っております。新たな研究を行う際には本学臨床研究審査専門委員会の承認を得た後、改めて患者さんの同意を得ます。ただし、この研究に参加する同意を撤回された場合、カルテ等から抽出したデータ、血液や尿を廃棄する意向を確認し、意向に応じて廃棄します。意向がない場合のこれら情報、検体を保存する理由は、これらの情報が未来の通常臨床に役立つ可能性がある

るからです。なお、新たな研究を行う際、今回の研究で得られた試料・情報を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、新たに倫理委員会に審査を依頼し、患者さんの同意を得るか、または情報公開により研究対象者となることを拒否できる機会を設けます。

7) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についてお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。

この研究はあなたのデータを個人情報とわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。また、あなたの試料・情報が研究に使用されることについてご了承いただけない場合には研究対象としませんので、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。

＜問い合わせ・連絡先＞

岡山済生会総合病院 糖尿病センター 糖尿病センター長

氏名：中塔 辰明

電話番号：086-252-2211（大代表）（平日：8 時 30 分～17 時 15 分）

ファックス：086-252-7375（大代表）