

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~

についてのご説明

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
岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座	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 保健管理センター	助教	樋口 千草
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	医員	渡邊 真由
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	客員研究員	三瀬 広記
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	医員	山口 哲志
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	大学院生	上野 麻美
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	大学院生	神野 文香
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	医員	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	准教授	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/邑久光明園	医長	片山 晶博
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

～はじめに～

今回参加をお願いする「臨床研究」は実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。本研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るためのいわゆる「治験」ではありません。

本研究は、糖尿病患者さんにおいて糖尿病腎症を中心とした三大合併症などの新規予後バイオマーカーを同定し、新規治療につなげることを目的としており、本書はその内容について説明したものです。

この研究についてご理解・ご賛同いただける場合は、研究の対象者として研究にご参加くださいますようお願い申し上げます。

この研究に参加されない場合でも、参加された場合と同様の治療を受けることもできます。また、この研究に参加されなくても不利益を受けることは一切ありませんのでご安心ください。も

し、おわかりになりにくいことがありましたら、どうぞ遠慮なく担当者にお尋ねください。

目次

1. 当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けていること
2. 研究機関の名称、研究責任者氏名（共同研究機関の名称、研究責任者名）
3. 研究の目的、意義
 - （1）研究の背景および目的
 - （2）予想される医学上の貢献や研究の意義
4. 研究の方法、期間
 - （1）方法
 - （2）研究期間
 - （3）研究対象者（研究対象者として選定された理由）
 - （4）研究実施場所
 - （5）この研究を中止させていただく場合があること
5. 研究への参加により生じる利益並びに不利益、負担及び予測されるリスク
6. 研究への参加同意と同意撤回
7. 研究への参加に同意しないことまたは同意を撤回することによって不利益な扱いを受けないこと
8. 研究に関する情報公開の方法
9. 研究計画書及び研究の方法に関する資料の入手または閲覧
10. 個人情報の取扱い
11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
12. 研究資金及び利益相反
13. 研究に関する相談について
14. 経済的負担、謝礼について

15. この研究に参加しない場合の他の治療方法
16. 研究終了後の対応
17. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する取扱い
18. 健康被害に対する補償について
19. 試料・情報の二次利用、他の研究機関への提供について
20. 知的財産権の帰属について

<問い合わせ等の連絡先>

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

岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話番号：086-235-7235

Fax：086-222-5214

1. 当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けていること

臨床研究の内容は、研究に参加される方の権利を守るため、研究を実施することの適否について以下に示す倫理委員会にて審査され、承認された後に研究を開始することになっています。今回の臨床研究につきましても、既にその審議を受け、承認を得ています。また、岡山大学病院長と岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長の許可を得ています。

* 臨床研究審査専門委員会

- (1) 名称：岡山大学医療系部局生命倫理審査委員会臨床研究審査専門委員会
- (2) 設置者の名称：岡山大学病院長、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長
- (3) 所在地：岡山県岡山市北区鹿田町二丁目5番1号
- (4) 調査・審議の内容：研究計画書の科学的・倫理的側面からの審査、臨床

研究継続時の審査

この倫理委員会の手順書、委員の名簿などは、倫理委員会のホームページにおいて一般に公開しており、自由に閲覧することができます。

<http://www.hsc.okayama-u.ac.jp/ethics/rk/index.html>

2. 研究実施体制について

【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

【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	講師	中司 敦子

腎臓・糖尿病・内分泌内科		
岡山大学学術研究院医歯薬学域	教授	内田 治仁
CKD・CVD 地域連携包括医療学講座		
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 保健管理センター	助教	樋口 千草
岡山大学病院		
腎臓・糖尿病・内分泌内科	医員	渡邊 真由
岡山大学学術研究院医歯薬学域		
	客員研究員	三瀬 広記
腎・免疫・内分泌代謝内科学		
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	医員	山口 哲志
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	大学院生	上野 麻美
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	大学院生	神野 文香
岡山大学病院		
腎臓・糖尿病・内分泌内科	医員	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	准教授	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/邑久光明園	医長	片山 晶博
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
心臓病センター神原病院 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

【外部解析および測定機関】

グライコテクニカ社 専務取締役 山田 雅雄
医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発支援センター 木村友則センター長
株式会社 LSI メディエンス
株式会社 SRL

【研究事務局】

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

3. 研究の目的、意義

(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や研究の意義

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。

4. 研究の方法、期間

(1) 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、非糖尿病の健診参加者における尿中バイオマーカーとの比較も行います。

今回、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日および2021年3月1日～2021年9月30日の研究用試料を用いずに研究は継続いたします。

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日および2021年3月1日～2021年9月30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。

—使用する試料—

この研究において、血液および尿検体は番号で臨床情報と連結できる対応表を作成し、その後外部の共同研究機関（株式会社グライコテクニカ[神奈川県横浜市]）に送付して、レクチンアレイ解析（糖鎖の違いの検査）を行い、医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発支援センターに送付して、D体・L体アミノ酸の測定を行います。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。

—使用する情報—

この研究に使用する情報として、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、および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）、経過や予後等

（2）研究期間

倫理委員会承認後～2029年3月31日

（3）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。

（4）研究実施の名称と場所

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。なお、糖鎖（様々な糖のつながりによってできる化合物）の違いを調べるレクチンアレイの解析（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）については、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。フェノール誘導体の測定については、LSIメディエンスにその業務を委託し、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日に新たに採取するの血液・尿検体は株式会社

SRL に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。グライコテクニカ社、LSI メディエンス、SRL に患者さんの血液または尿検体を送付する際には、患者さんの個人情報からわからない状態にして送付します。

(5) この研究を中止させていただく場合があること

研究責任者または研究分担者が、個々の患者について研究継続が不可能と判断した場合や患者さんによる同意の撤回があった場合には、当該研究対象者についての研究を中止します。その際は、必要に応じて中止の理由を患者さんに説明いたします。また、中止後の患者さんの治療については、患者さんの不利益とならないよう、誠意を持って対応いたします。

5. 研究への参加により生じる利益並びに不利益、負担及び予測されるリスク

この研究に参加することによって、患者さんに直接的な利益は生じません。また、この研究の中で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日の採血に同意された人は、採血回数は増えませんが、採血量が20ml 増えるという負担が生じます。

6. 研究への参加同意と同意撤回

この研究についてご理解いただき、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日の採血・採尿に同意していただける場合は別紙「同意書」に署名をお願いします。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日の採血・採尿への同意はいただけませんが、本研究への参加は継続される場合は同意書も同意撤回書も必要ありません。本研究への参加を撤回される場合は別紙「同意撤回書」に署名の上、担当医師にお伝えください。また、一度同意された場合でも、いつでも撤回することができます。

7. 研究への参加に同意しないことまたは同意を撤回することによって不利益な扱いを受けないこと

同意されなかったり、同意を撤回されたりしても、それによって診療上不利になることは決してありません。

8. 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。なお、本研究は、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）に登録をしております（登録番号：UMIN000011525）、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か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、ご了承ください。

9. 研究に関する情報公開の方法

患者さんのご希望があれば、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、この研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができますので、お申し出ください。

10. 個人情報の取扱い

血液や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個人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個人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。外部解析および測定機関であるグライコテクニカ社やLSIメディエンスでの血液・尿検体の解析のために、これらの検体を送付しますが、患者さんの個人情報がわからないような形にして送付します。

11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

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、研究終了後は個人情報に十分注意して廃棄いたします。また、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日に採取した血液や尿は半永久的に岡大バイオバンクで保管します。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研究倫理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。

12. 研究資金及び利益相反

本研究は腎・免疫・内分泌代謝内科学教室の奨学寄付金および、AMED 循環器疾患・糖尿病等生活

習慣病対策実用化研究事業、ICTを活用した Diabetic Kidney Disease の成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築の分担研究費（課題管理番号：18ek0210095h0002）を使用し行います。この研究に関して利害関係が想定される企業等で研究責任者や分担者あるいはその家族が活動して収入を得ているようなことはありません。利益相反の審査は岡山大学利益相反マネジメント委員会が行っております。

13. 研究に関する相談について

この研究についてわからないことがあった場合には、遠慮なく前述(4 ページ)の「問い合わせ等の連絡先」にお問い合わせください。相談窓口責任者は、腎・免疫・内分泌代謝内科学の三瀬広記と新医療研究開発センターの片山晶博で、平日の日中（8：30～17：15）にお問い合わせください。

14. 経済的負担、謝礼について

本研究への参加に伴う謝礼や交通費の支給などはないことをご了承ください

15. この研究に参加しない場合の他の治療方法

この研究に参加した場合と参加しない場合で、患者さんの病気に対する治療法や今後の診療に変わりはありません。

16. 研究終了後の対応

研究終了後の対応については、通常の診療を行います。

17. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する取扱い

この研究に参加され、患者さんの健康に関する重要な知見が得られた場合や、偶発的に発見したことが患者さんにとって医学上重大な問題が起こることがわかった場合など、重要な知見が得られた場合には、お知らせすることがあります。

18. 健康被害に対する補償について

本研究の参加によって新たに加わる負担は、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日の採血に同意された方における採血の際に採血量が増量することのみです。従って、健康被害に対する補償は準備しておりません。

19. 試料・情報の二次利用、他の研究機関への提供について

将来的に、今回の研究で得られた試料や情報を医学研究に用いる場合、改めて研究計画書を提出し、臨床研究審査専門委員会で承認が得られた後に、同意を得るか、または情報公開により研究対象となることを拒否できる機会を設けます。具体的には、H24-26年度または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日に通常診療で採取する血液・尿検体の残余を用いてバイオマーカーを再評価する可能性があります。

20. 知的財産権の帰属について

私たちはこの研究によって特許を得る可能性があります。ただし、その権利は岡山大学に帰属します。患者さんには帰属しません。