

受付番号： 2022-1-115

課題名：高血圧・糖尿病・腎機能障害患者、脳虚血患者、癌と慢性虚血・炎症性疾患患者と健常者における血中・尿中・便中・唾液中の各種代謝体・核酸・フェノール誘導体の測定と メタゲノム解析

## 1. 研究の対象

- ・ 東北大学病院腎高血圧内分泌科、小児科、消化器内科、総合外科、消化器外科、乳腺外科、泌尿器科、大崎市民病院鹿島台分院に通院する高血圧・糖尿病・腎機能障害患者、脳外科に脳虚血で通院する患者の血液と尿・糞便・唾液
- ・ 虎の門病院分院腎センター、広島大学循環器科ならびに仙台医療センターの血液と尿・糞便・唾液(2022年3月まで収集分)
- ・ 一般公募で集められた健常者の血液と尿・糞便・唾液
- ・ JCHO 仙台病院で倫理審査承認(2014-4:腎疾患における末梢血単核球 (の寄与に関する研究) を受けて採血される JCHO 仙台病院に通院する腎疾患患者の検体の血液と尿・糞便・唾液 JCHO 仙台病院で既に同意を得て採血されている検体(2022年3月まで収集分)
- ・ 腎高血圧内分泌科で倫理審査承認(受付番号 2011-449:糖尿病例における尿中 TGF-beta 排泄量、尿中 angiotensin と血中 cyclophilin A 濃度の関連の検討)を得て採血された糖尿病症例の血液・尿の追加測定
- ・ 京都大学腎臓内科で採取されている血液・糞便と乳汁(2022年3月まで収集分)
- ・ 東北大学小児科に通院する自閉症患者、注意欠陥・多動性障害(ADHD)患者、学習障害患者、関西医科大学小児科(2022年3月まで収集分)に通院する自閉症患者の血液・尿・糞便・唾液
- ・ 新松戸病院にて採血した血液(受付番号 2010-236-1)(2022年3月まで収集分)
- ・ 川島病院(2022年3月まで収集分)、岩切病院で臨床経過中に採取した血液・尿・糞便・唾液・腹膜透析液
- ・ 金沢大学腎臓内科で収集された患者の血液と尿・糞便・唾液(2022年3月まで収集分)
- ・ 岡山大学腎臓・免疫・内分泌代謝内科で収集された患者の血液と尿
- ・ 気仙沼市立病院で収集された患者の血液と尿・糞便・唾液
- ・ 藤田保健衛生大学腎臓内科で収集された患者の血液と尿・糞便・唾液(2022年3月まで収集分)
- ・ 獨協医科大学埼玉医療センターで収集された患者の血液と尿・糞便・唾液

- ・ 年齢 20 歳以上
- ・ 本人が研究の目的・内容を理解し、自由意志による文書同意が可能である患者
- ・ 寿泉堂総合病院泌尿器科で同院の倫理委員会承認のもと収集された患者皮膚の皮膚中の代謝物(2022年3月まで収集分)
- ・ ハーバード大学ジョスリン糖尿病センターで集められた糖尿病患者の血液
- ・ 長崎大学腎臓内科で採取された腎不全患者の血液と腹膜透析液(2022年3月まで収集分)

## 2. 研究期間

2013年7月～2027年3月

## 3. 研究目的

高血圧・糖尿病・腎機能障害、癌と慢性虚血・炎症性疾患時における臓器障害・臓器虚血の程度を早期に検出する方法は現在無く、その確立と臨床への導入による早期診断と介入が必要である。今まで我々は核酸の構成成分の 1-Methyladenosine を測定したが、血中にはそのほかの核酸、キサンチン誘導体、フェノール誘導体など多くの代謝物、修飾核酸とその類縁体が存在している。更に尿毒素やフェノール類は腸内細菌で作られる事が明らかとなっていることから唾液や便中のメタボローム測定とメタゲノム解析・メタトランスクリプトーム解析による産生細菌の同定はそれら疾患の病態解明と治療法開発に欠かせない。

そこで本研究は虚血がその病態の基本と考えられる高血圧・糖尿病・腎機能障害、癌と慢性虚血・炎症性疾患時における核酸、キサンチン誘導体、フェノール誘導体類の測定を行い、健常者と比較することでその病態解明と治療方法の開発を多施設共同で研究することを目的とする。

## 4. 研究方法

東北大学病院腎高血圧内分泌科、小児科、虎ノ門分院腎センター、広島大学循環器科に通院する高血圧・糖尿病・腎機能障害患者(150名)、仙台医療センターならびに脳外科に脳虚血で通院する患者(50名)と健常者(150名)、東北大学病院消化器内科、総合外科、消化器外科、乳腺外科に通院する食道炎(50名)、食道癌(50名)、胃癌(50名)、動脈瘤疾患(50名)、肝癌(50名)、胆嚢癌(50名)、膵癌(50名)、肝炎(50名)、胆嚢胆管炎(50名)、膵炎(50名)大腸癌(50名)・炎症性腸疾患(50名)、乳腺炎(50名)、乳癌(50名)、泌尿器科通院する腎癌(50名)、腎炎(50名)、膀胱炎(50名)患者、JCHO仙台病院で倫理審査承認(2014-4:腎疾患における末梢血単核球の寄与に関する研究)のもと採血されるJCHO仙台病院に通院する腎疾患患者さん(500名)、気仙沼市立病院(50名)、大崎市民病院鹿島台分院(100名)に通院する患者さんから血清10mL、尿10mL、糞便1g、唾液3mLを採取し、腎高血圧内分泌科で倫理審査承認(受付番号2011-449:糖尿病例における尿中TGF-beta排泄量、尿中angiotensinと血中cyclophilinA濃度の関連の検討)と

同意を得て採血された糖尿病症例(200名)は血液と尿の解析を、またJCHO仙台病院で既に同意を得て既に採血された検体(100名)、京都大学腎臓内科で採取されている検体(10名)、東北大学小児科に通院する自閉症患者、注意欠陥・多動性障害(ADHD)患者、学習障害患者、関西医科大学小児科に通院する自閉症患者(50名)の血液・尿・糞便・唾液、新松戸病院にて既に採血された血液(50名、受付番号2010-236-1)、金沢大学腎臓内科で収集された患者血液と尿、糞便・唾液(100名)、岡山大学腎臓・免疫・内分泌代謝内科で収集された患者血液と尿(737名)、藤田保健衛生大学腎臓内科で収集された患者血液と尿・糞便・唾液(100名)、川島病院・岩切病院で採取された血液・尿・糞便・唾液・腹膜透析液(100名)、寿泉堂総合病院泌尿器科で収集された患者皮膚(50名)、ハーバード大学ジョスリン糖尿病センターで集められた糖尿病患者(600名)血液、長崎大学腎臓内科で採取された腎不全患者の血液と腹膜透析液(200名)、**獨協医科大学埼玉医療センターで集められた収集された患者の血液と尿・糞便・唾液(90名)**の

血中の核酸(1-Methyladenosine、pseudouridine、5-methylcytidine、Cytidine、3-Methylcytidine、Adenosine、Inosine、3-Methyluridine、6-Methyladenosine、N2-Methylguanosine、N2,N2-Dimethylguanosine、5-Hydroxymethyl-2'-deoxyuridine、8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine、2-methylguanosine、2,2-dimethylguanosine、6-ethyladenosine、1-methylinosine、1-methylguanosine、2-methylguanosine、7-methylguanosine、N-acetylalanine、N-acetyl serine、N-acetylthreonine、N6-acetylserine、N6-carbamoylthreonyladenosine、tyrosine sulfate、C-glycosyltryptophan等)とmicroRNAを含むRNA類、キサンチン誘導体(アデニン、グアニン、シトシン、チアミン、キサンチンヒポキサンチン等)、フェノール誘導体(チロシン、フェニルアラニン、インドキシル硫酸、パラクレゾール、フェニル硫酸等)、胆汁酸類、ステロイドホルモン類等をLC/MSで精密定量測定、ミトコンドリア機能使用としてのGDF15、FGF21のELISA測定し臨床データとの相関性を検討する。また病状変化時、内服治療の前後でも同様に採血・採尿し測定・検討を行う。

## 5. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液、尿、糞便、唾液、腹膜透析液、乳汁、皮膚

情報：カルテ情報

## 6. 外部への試料・情報の提供

測定の一部を LSI メディエンスに業務委託するが、サンプルは連結可能匿名化され LSI メディエンスには個人特定は出来ないように配慮する。また検体は LSI メディエンスに宅急便で送付、あるいは大学病院検査部にくる LSI メディエンス社員が回収する。

一部糞便・唾液サンプルのメタゲノム解析、メタトランスクリプトーム解析は患者

データが連結可能匿名化されたのち外注会社（タカラ、生物技研、マクロジェン）、あるいは慶応大学生命科学研究所に委託する。**解析時に感染症（B型肝炎、C型肝炎、HIVなど）について検査をする可能性がある。**

本研究のうち東北大学で収集するサンプルを用いたメタゲノム解析、メタトランスクリプトーム解析、メタボローム解析の一部をアステラス製薬と本学が締結した共同研究契約（TACT）にもとづき受け入れた研究費を財源に実施する。外注は生物技研に依頼する。得られた情報は匿名化された形でアステラス製薬と共有される可能性がある。過去に得られたサンプルに関しては**感染症検査の追加など追加項目について**再同意が取れる場合は同意をとり**（感染症検査のみ追加の同意書も準備）**、死亡や転院などで東北大学に通院が中断したことにより本研究に同意が得られない場合はオプトアウトにてデータを取得する。

## 7. 研究組織

代表：東北大学、阿部高明

共同研究先： 岡山大学腎臓・内分泌膠原病内科 和田淳、三瀬広記

岩切病院 尾形佳昭

慶応大学生命科学研究所 福田慎嗣

気仙沼市立病院 横田憲一

大崎市民病院鹿島台分院 古謝 進

ハーバード大学ジョスリン糖尿病センター Andrzej S. Krolewski

アステラス製薬株式会社 戸村裕一

**獨協医科大学埼玉医療センター 橋本 貢士**

## 8. お問い合わせ先

本研究に関する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。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方に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出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。ただしすでに解析が終了し解析データと統合された結果についてはご希望に添えない場合があります。また、結果を公表した後は、情報、結果を廃棄することができませんのでご了承ください。

(本学では、研究責任者のグループが公正性を保つことを目的に、情報公開文書において企業等との利害関係の開示を行っています。)

本研究は、運営費交付金、科学研究費、寄附金及びアステラス製薬(株)との共同研究契約に基づき受け入れた研究費を財源に実施します。本研究は、研究責任者のグループにより公正に行われます。本研究における企業等との利害関係に追加・変更が生じた場合はその都度、東北大学利益相反マネジメント委員会へ申告し審査を受けることにより、本研究の企業等と利害関係についての公正性を保ちます。

**照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：**

阿部高明（研究責任者）

東北大学病院腎高血圧内分泌科

郵便番号980-8574

宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

TEL：022-717-7163，FAX：022-717-7168

e-mail：takaabe@med.tohoku.ac.jp

**研究代表者：**

阿部高明

東北大学病院腎高血圧内分泌科

郵便番号980-8574

宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

TEL：022-717-7163，FAX：022-717-7168

e-mail：takaabe@med.tohoku.ac.jp

**◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先**

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先：「8. お問い合わせ先」

**※注意事項**

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 第9章第20の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

**◆個人情報の開示等に関する手続**

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求

することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口に提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 第9章第20の2(1)>

- ① 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ② 研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③ 法令に違反することとなる場合