

## 腎疾患におけるエピジェネティクス解析研究

### はじめに

神戸大学医学部附属病院小児科および共同研究機関では、ネフローゼ症候群、遺伝性腎炎、続発性を含めた急性および慢性腎炎、続発性を含めた急性および慢性腎障害、早産や低出生体重または若年発症に起因する慢性腎臓病、腎外傷、腎尿路形態異常の患者さんに関して以下の研究を行っています。内容については下記のとおりとなっております。

尚、この研究についてご質問等ございましたら、最後に記載しております[問い合わせ窓口]までご連絡ください。

### 1. 研究概要および利用目的

- ヒトの細胞は遺伝子やDNAという設計図により構成されており、それをもとに様々な臓器が形成されます。エピジェネティクス研究とは設計図である遺伝子やDNAに何らかの影響が加わることで、病気の発症やその分類および後遺症の有無や寿命に関連することを検証する研究で、様々な領域において発展しています。腎疾患においても障害を受けた腎臓細胞の修復や老化との間に、設計図である遺伝子やDNAへの影響の関与が示唆されております。さらにエピジェネティクス研究を用いることで、肉体や臓器年齢と実年齢との関係性を明らかにすることが可能となっております。一方で先天性腎疾患や遺伝性腎疾患、ネフローゼ症候群や急性および慢性腎炎、腎外傷や手術を要した腎泌尿器疾患などの後天性腎疾患及び早産や低出生体重または若年発症に伴う慢性腎臓病は、設計図である遺伝子やDNAへ何らかの影響が起こっていることが推定されるものの、その原因や機序は不明です。
- 様々な治療薬の開発に伴い、小児期発症腎疾患の予後は飛躍的な改善を遂げています。一方で、母体内で胎児が成長するにあたり、腎臓の形成過程に異常をきたす先天性腎尿路異常や遺伝性腎疾患といった一連の疾患は根本治療がなく、慢性的な腎臓の障害を有します。最終的には腎臓が機能しなくなる、末期腎不全の状態に至ります。加えて、様々な治療薬を駆使しても治療の反応性に乏しく慢性的な腎臓の障害へ進展する小児期発症腎炎及び腎症もいまだに存在しますが、その慢性的な腎臓機能障害の進展機序はいまだに病態解明に至っていません。これらの疾患群の原因や機序を解明することは、長期的な後遺症を減少させるだけでなく、医療にかかわる費用抑制の点からも必要不可欠と考えられます。近年、目覚ましく進展しているエピジェネティクス研究が、小児腎疾患に大きな影響をもたらすことが期待されています。

### 4. 研究期間

この研究は、研究機関の長による研究実施許可日から2029年3月31日まで行う予定です。

### 5. 研究に用いる試料・情報の種類

①発症時、腎症状再燃時、腎症状維持期、診療終了時の取得項目

試料から取得する項目

A. 腎組織、血液、尿、尿中落下細胞におけるDNA(最低10ng以上)またはRNA(最低10ng以上)

診療録から取得する項目(Aの検体が少なくとも1つある場合のみ取得)

B. 背景(発症時、腎症状再燃時、腎症状維持期、診療終了時のうち、初回に試料採取時に収集)

出生週数、出生身長、出生体重、合併疾患の有無、既往歴の有無、周産期イベントの有無(仮死、人工

呼吸器管理の有無)、家族歴の有無(腎疾患及び非腎疾患)、近親婚の有無

C. 疾患情報

身長、体重、血圧、併存疾患の有無、在宅酸素使用の有無、人工呼吸管理の有無、経口摂取の有無、経管栄養の有無、発達遅滞の有無

D. 血液検査結果

E. 白血球数、ヘモグロビン、血小板数、網赤血球数、総タンパク、アルブミン、BUN、Cr、尿酸、シスタチン C、 $\beta$ 2MG、Na、K、Cl、Ca、P、赤沈値、血液ガス(pH、pCO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub>、BE、AG)、IgG、IgA、IgM、IgE、C3、C4、CH50、抗核抗体、ds-DNA抗体(DNA抗体)、ss-A抗体、ss-B抗体、GBM抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、RNP抗体、TSH、fT4、鉄、フェリチン、TIBC、UIBC、iPTH、BNP、レニン、アルドステロン、ACTH、コルチゾール

F. 尿検査結果

pH、SG、蛋白定性、蛋白定量、潜血定性、赤血球沈査、変形赤血球有無、糖定性、白血球定性、白血球沈査、円柱沈査、クレアチニン、 $\beta$ 2MG、NAG、NGAL、Na、K、Cl、Ca、Index: %TRP、Selectivity index、FeNA、FeUN、FeK、TTKG

G. 腎組織結果

光学顕微鏡(糸球体病変、糸球体数、糸球体長径、糸球体面積、尿細管間質病変)  
蛍光抗体(IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q、Fibrinogen、IgGサブクラス、その他特殊染色)  
電子顕微鏡

H. 画像検査結果(腎泌尿器およびそれ以外の臓器を対象としたものも含む)

超音波検査、レントゲン検査、CT検査、MRI検査、RI検査、造影検査、カテーテル検査

I. 生理検査結果

心電図検査、呼吸機能検査、神経電導速度検査、視力検査、聴力検査

J. 発達検査結果

年齢に応じた発達検査(新版K式など)

K. 自覚症状、他臓器の所見

自覚症状 咳嗽、鼻汁、嘔吐、下痢、痛み、しびれ、違和感、温痛覚異常、倦怠感  
他覚症状 頭頸部、胸部、腹部、四肢、咽頭口腔、関節、眼所見  
眼科外来での眼評価  
耳鼻科外来での耳機能評価

L. 薬剤投与詳細

薬剤名、投与経路、用量

既存情報あるいは試料の利用又は提供を開始する予定日

2025年5月12日から行う予定です。

## 6. 研究機関

- ・神戸大学医学部附属病院 小児科 石森真吾 (研究代表者)
- ・兵庫県立はりま姫路総合医療センター 小児科 忍頂寺 毅史(研究責任者)
- ・加古川中央市民病院 小児科 藤村順也(研究責任者)
- ・愛仁会高槻病院 小児科 石河慎也(研究責任者)

自機関の機関の長の氏名 加古川中央市民病院長:平田 健一

## 7. 外部への試料・情報の提供

3項に記載した項目を、共同研究機関から郵送にて神戸大学医学部附属病院 小児科へ提供します。

## 8. 個人情報の管理方法

プライバシーの保護に配慮するため、患者さんの試料や情報は直ちに識別することができないよう、対応表を作成して管理します。収集された情報や記録は、インターネットに接続していない外部記憶装置に記録し、神戸大学大学院医学研究科 内科系講座 小児科学分野研究室の鍵のかかる保管庫に保管します。

## 9. 試料・情報等の保存・管理責任者

加古川中央市民病院 小児科 研究責任者:藤村 順也

## 10. 研究へのデータ提供による利益・不利益

利益・・・本研究は日常診療下及び既に保管された試料の提供を受ける研究であり、直接の利益は生じません。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性があります。

不利益・・・既に保管された試料を用いる場合には、特に不利益は生じません。

## 11. 研究終了後のデータの取り扱いについて

患者さんよりご提供いただきました試料や情報は、研究期間中は神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野/神戸大学医学部附属病院 小児科において厳重に保管いたします。ご提供いただいた試料や情報が今後の医学の発展に伴って、他の病気の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があり、将来そのような研究に使用することがあるため、研究終了後も引き続き神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野/神戸大学医学部附属病院 小児科で厳重に保管させていただきます。(保管期間は最長で10年間です。)

なお、保存した試料や情報を用いて新たな研究を行う際は、医学倫理委員会の承認を得た後、情報公開文書を作成し、以下のウェブサイト公開する予定です。

・ホームページアドレス:<https://www.hosp.kobe-u.ac.jp/soudan/research.html>

ただし、患者さんが本研究に関するデータ使用の取り止めをご希望された場合には、希望のご連絡があった時点で本研究に関わる情報は復元不可能な状態で破棄(データの削除、印刷物はシュレッダー等で処理)いたします。

## 12. 研究成果の公表について

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合には、患者さんを特定できる情報は利用しません。

## 13. 研究へのデータ使用の取り止めについて

いつでも可能です。取りやめを希望されたからといって、何ら不利益を受けることはありませんので、データを本研究に用いられたくない場合には、下記の[問い合わせ窓口]までご連絡ください。取り止めに希望されたとき、それ以降、患者さんのデータを本研究に用いることはありません。しかしながら、取り止めに希望されたときにすでにデータがコード化されていたり、研究成果が論文などで公表されていた場合には、患者さんのデータを廃棄できない場合もあります。

## 14. 研究に関する利益相反について

本研究及び本研究に参画する研究者につきまして、開示すべき利益相反(COI ※)関係にある企業・団体はありません。

※研究における利益相反(COI(シーオーアイ):Conflict of Interest)とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態」を指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、研究の結果を特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要があり、そのために利害関係を管理することが定められています。

## 15. 問い合わせ窓口

この研究についてのご質問だけでなく、患者さんのデータが本研究に用いられているかどうかをお知りになりたい場合や、ご自身のデータの使用を望まれない場合など、この研究に関することは、どうぞ下記の窓口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。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先

加古川中央市民病院 小児科 担当者:藤村 順也

〒675-8611

TEL:079-451-5500

FAX:079-451-5548

受付時間: 9:00 - 17:00 (土日祝日はのぞく)