

試料・情報利用研究計画書(概要)				
研究番号	2024-1031	利用形態	共同研究	
研究題目	慢性腎臓病における早期介入のための腎機能低下関連遺伝子及び環境因子の探索および予測評価指標の確立		研究期間	2024年12月～2026年3月
主たる研究機関	東北大学東北メディカル・メガバンク機構	責任者氏名・職	木下 賢吾	教授
分担研究機関	東北大学大学院医学系研究科	責任者氏名・職	田中 哲洋	教授
研究目的と意義	<p>慢性腎臓病(CKD)は糖尿病による高血糖、高血圧、脂質異常、自己免疫異常等の何らかの原因により腎機能の低下が3ヶ月以上持続する腎障害であり、国内患者数は約1,300万人に上る。CKDは進行性であり末期腎不全まで進行した場合、腎臓移植ないし人工透析が必要であることから、進行リスクがある症例に対して早期の治療介入が推奨される。腎機能のサロゲートマーカーとしては血清クレアチニンから年齢、性別をもとに算出された推定糸球体濾過量(eGFR)が汎用され、腎臓学会からは6ヶ月以上間隔を空けた2時点以上のeGFRによるCKD進行のリスク評価が啓蒙されている。</p> <p>腎機能の遺伝率は44%と遺伝因子が大きい一方、CKDの50%から70%は前述のような高血糖や高血圧による機能低下が原因と考えられている。このため、食事や生活習慣等の環境因子も大きく、多くの疫学研究が行われてきた。しかしながら、民族集団により食塩の高血圧への感受性が異なる等、遺伝因子と環境因子を独立に考慮した研究では見落とされてきた因子の存在が予想され、遺伝子・環境相互作用を考慮した関連因子の探索により発症および予後の高精度な予測が期待される。また、慢性腎炎の代表的疾患であるIgA腎症は自己免疫疾患であることからMHCとの関連が報告されており、糖尿病性腎症の場合も高血糖による糸球体の毛細血管の損傷だけでなくマクロファージを主体とする炎症細胞浸潤により組織が損傷されることから、CKDの進行には免疫系に関わる遺伝因子の影響も大きいと考えられる。</p> <p>こうした背景のもとeGFRをはじめとした腎機能およびその年低下量を対象として高血圧合併症例や糖尿病合併症例における層別化も考慮した遺伝因子、環境因子の探索を行う。また、個人情報排した統計量の共有により台北医学大学Wei-Chiao Chang教授の研究グループを通じて台湾バイオバンクのデータとの相互検証やメタ解析を行う。</p>			
研究計画概要	<p>CKD患者の大部分は非専門家により診療されるが、2時点以上のeGFR低下速度の評価でなく単点のeGFRで評価されることも多く、治療機会を逃していることが懸念される。本研究では、まず、治療介入のための症例スクリーニングを目的として、年齢ごとの単点のeGFRからの簡便なCKDの進行評価指標の確立を行う。具体的にはTMMコホートデータから年齢ごとの単点のeGFRと年齢・性別から年eGFR低下率について比較検討を行う。eGFR+年齢が100を下回る症例は期待寿命内に末期腎不全となる可能性が高いとされるが、比較検討を通してより高い精度な指標を確立することで専門医への紹介・治療介入の促進を実現する。高血圧合併症例・糖尿病合併症例に層別化した場合においても比較検討を行うことで、合併症がある場合も考慮したCKD進行評価指標の確立も合わせて行う。</p> <p>続いて遺伝因子・環境因子を考慮したより精緻なCKD進行予測を目的として、TMMコホートデータを対象に血液検査情報(血清クレアチニン、シスタチンC、BUN)から得られた腎機能に対して、レアバリエーション、HLA遺伝子を対象とした関連解析から新規関連因子の探索を行う。腎機能の年低下量に対しても通常のSNP、レアバリエーション、HLA遺伝子を対象とした関連解析から新規関連因子の探索を行う。これらの関連解析において高血圧合併症例・糖尿病合併症例による層別化も考慮する予定である。また、レアバリエーション解析等でシーケンズデータを用いる場合、50Kレボジトリないしそれより少ない検体数のレボジトリデータを用いる予定である。解析結果については必要に応じて個人情報を排した統計量として台北医科大学と相互共有することで、台湾バイオバンクのデータとの相互検証やメタ解析を行う。本研究により同定された遺伝因子、環境因子と既存の腎機能関連解析研究結果から腎機能及びその年低下率の予測手法を開発し、台湾バイオバンクのデータとの相互検証を行う。</p>			
利用試料・情報	対象: 地域住民コホートおよび三世代コホート参加者 約15万人(SNPアレイデータ利用時)、約5万人(シーケンズデータ利用時) 試料: なし 情報: SNPアレイデータ、シーケンズデータ、基本情報、血液検査データ、アンケート情報			
期待される成果	遺伝因子については単点のeGFRを対象としたゲノムワイド関連解析研究が多く行われているが、レアバリエーションやMHC上のHLA遺伝子を対象とした関連解析によりさらなる遺伝因子の捕捉が期待される。また台湾は人工透析患者の人口割合が世界一であり、本研究により遺伝因子・環境因子・合併症を考慮したCKDの進行予測を確立することで日本、台湾双方における末期腎不全への進行抑制に貢献する。			
倫理審査等の経過	2024年10月 東北大学大学院医学系研究科倫理委員会 (課題名: 東北メディカルメガバンク地域住民コホートデータ並びに三世代コホート調査を利用した日焼けの形質、腎機能及びアレルギー因子関連遺伝子領域の国際共同研究)			
倫理面、セキュリティー面の配慮	・物理的安全管理(データは、東北メディカルメガバンク内のスーパーコンピュータ内で解析し、解析が終了した統計データのみを持ち出し申請を経て外部に持ち出す) ・技術的安全管理(データ管理は東北メディカルメガバンクの規定に従う) ・組織的安全管理(個人情報の取扱の制限と権限は、東北メディカルメガバンクの規定に従う) ・人的安全管理(定期的に教育を受ける)			
その他特記事項	この研究は科学研究費助成事業及び間接経費により実施します。			
(事務局使用欄) * 公開日	令和7年2月3日			
* 東北メディカル・メガバンク計画に協力された方で、本研究に関するご質問等がある方、本研究に限って試料・情報の利用を希望されない方は、下記までご連絡下さい。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下さい。				
岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構 019-651-5110(5508/5509)				