

# 日本膜性増殖性糸球体腎炎/C3 腎症コホート研究

## 研究計画書 (ヒトゲノム・遺伝子解析研究)

研究責任者:

名古屋大学医学部附属病院腎不全システム治療学寄附講座

寄附講座准教授 水野 正司

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL:(052)744-2205/FAX:(052) 744-2209

mmizu@med.nagoya-u.ac.jp

研究事務局:

名古屋大学医学部附属病院腎不全システム治療学寄附講座

寄附講座准教授 水野 正司

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL:(052)744-2205/FAX:(052) 744-2209

mmizu@med.nagoya-u.ac.jp

平成 28 年 11 月 2 日 作成

Ver.1

## I 課題名

日本膜性増殖性糸球体腎炎コホート研究

Japan Membranoproliferative Glomerulonephritis / C3 Glomerulopathy Cohort Study  
(J-MPGN/C3-CS)

## II 研究組織

### 1 研究責任者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科腎不全システム治療学寄附講座  
寄附講座准教授 水野 正司

### 2 研究分担者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻病態内科腎臓内科  
教授 丸山 彰一

名古屋大学医学部附属病院腎臓内科  
准教授 坪井 直毅

名古屋大学医学部附属病院腎臓内科  
病院助教 勝野 敬之

名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育研究支援センター特任研究部門  
特任講師 加藤 佐和子

### 3 共同研究者（所属・職名・氏名）

旭川医科大学 中川 直樹

日本腎臓学会  
大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 猪阪 善隆

日本補体学会  
旭川医科大学医学部微生物学講座 若宮 伸隆  
大阪府立成人病センター研究所 井上 徳光  
信州大学医学部小児医学教室 日高 義彦

## III 研究等の概要

<研究の目的・意義・背景>

腎病理診断における膜性増殖性腎炎（Membranoproliferative Glomerulonephritis; MPGN）は、しばしば難治性ネフローゼ症候群を呈し、最終的に末期腎不全に陥ることを

経験する。特に原因不明な primary MPGN については、他のネフローゼ症候群の治療に抵抗を示し予後不良である。

近年、補体活性化の制御異常が、様々な疾患の発症・進展に関与していることがわかってきている。非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は血栓性微小血管症 (TMA) をきたす多彩な疾患を含み、高度の腎障害を合併するが、そのうち一部の症例では補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。Primary MPGN の中にも、その一部が C3 腎症として補体異常活性化が原因として注目されている。

C3 腎症の多くは、組織学的には MPGN の形をとることが多く、primary MPGN [type 1, type 3 と dense deposit disease (DDD)] の一部を占めていると考えられる。しかし、C3 腎症については、発生頻度、発症機序の詳細、診断方法、治療方法、予後などの点や、腎病理変化と補体異常との関連について不明な点が多い。特に日本での研究は少なく多くの点不明である。

そこで今回の研究では、日本腎臓学会難治性ネフローゼ症候群ワーキンググループ、日本補体学会と協力し、primary MPGN、特に補体活性化異常を伴う C3 腎症に注目しコホート研究を行うためのレジストリーシステムを立ち上げることになった。

本研究では、J-MPGN/C3-CS を構築し、日本における primary MPGN、特に補体関連疾患である C3 腎症の診断、発生頻度について調査するとともに、生体試料を収集し当疾患の機序解明を行うことを目的としている。

#### <研究の科学的合理性の根拠>

膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)、および C3 腎症は希少疾患であり、腎予後不良である。この疾患の原因を究明するためには、日本腎臓学会、日本補体学会が協力し、レジストリーシステムを構築し広く症例を集積する必要がある。また、これにより現在原因不明とされていた腎疾患、腎不全の病態が明らかになる可能性がある。

#### <研究の対象>

##### 1 研究対象者の選択基準

- ・本試験参加施設で腎生検を施行し、病理組織学的に膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)、および C3 腎症を含む類縁疾患に分類されるもの。
- ・文書による同意が得られた方。
- ・年齢、性別は問わない。

##### 2 除外基準

- ・2次性の MPGN であることが明らかなもの。

##### 3 目標症例数

目標症例数は設定しない。

#### 設定根拠

膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)、および C3 腎症は希少疾患であり、日本において発症する膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)、C3 腎症の可能な限り多数の登録を目指すレジストリーであるため。

#### 4 取得する試料・情報

##### A. 人体から取得される試料

###### ■血液材料

利用目的：分離した血清、血漿より以下の補体活性化産物等蛋白の測定を行う。  
白血球成分から DNA を抽出し遺伝子解析を行う。

- 補体活性化産物、関連自己抗体 (sC5b-9, C3, C4, C3a, C5a, H 因子、プロパジン、C3 nephritic factor, 抗 C3 関連抗体、抗 H 因子抗体、抗プロパジン抗体) 等の測定

\* 将来、本研究目的でさらに検査項目が追加される可能性があるが、その際には改めて倫理委員会の承認を得る予定である。

採血量：10 mL/例

採血回数：登録時に検体提出を行う。その後必要に応じて（補体活性化産物蛋白の異常が確認され、経時的変化を見る時など）追加採血が行われることがあるが、2回/年を超えない。

採血方法：診療上採血が必要な際に、通常の採血法にて採取する。

侵襲性の有無とその理由：侵襲性はない。

###### ■その他（尿）

利用目的：上記補体活性化産物等、尿中蛋白の測定

数量：10 mL/例

採取回数：登録時に検体提出を行う。その後必要に応じて（補体活性化産物蛋白の異常が確認され、経時的変化を見る時など）追加採尿が行われることがあるが、2回/年を超えない。

採取方法：自然尿を提出していただく。

侵襲性の有無とその理由：侵襲性はない。

- ・ 上記材料の採取期間 試験承認日～ 2020 年 12 月 31 日
- ・ 試料の保管場所 大学院医学系研究科腎不全システム治療学寄附講座

- ・新規採取試料

## B. 収集する診療情報等

### ■カルテから転記する項目

#### 1) 患者背景

- a. 性別、年齢
- b. 家族歴、既往歴、合併症
- c. 治療内容

#### 2) 臨床所見および検査

- a. 腎生検（腎組織所見）
- b. 体格、身体所見
- c. 尿所見 随時尿：沈査、定性、定量（蛋白濃度、生化学、電解質など）、蓄尿：尿量、定量（蛋白濃度、生化学、電解質など）
- d. 血液検査 末梢血、生化学、免疫学的検査、血液ガス分析
- e. 画像診断

#### 3) 評価項目

- a. 透析導入、死亡（死因）入院率

- ・上記診療情報等の収集期間 試験承認日～ 2020年 12月 31日
- ・診療情報等の保管場所 大学院医学系研究科腎不全システム治療学寄附講座

## C. 対象とする遺伝子名

補体関連遺伝子（72 遺伝子）、凝固・線溶系関連遺伝子（43 遺伝子）

別紙1の通り

\*日本補体学会にて進められている「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の包括的登録と治療指針確立」研究にて解析されている遺伝子に準ずる。

\*遺伝子解析を行わず、症例登録のみ、症例登録、血液・尿中蛋白測定のみで共同研究機関として参加する場合も可能とする。

### <研究期間>

実施承認日から5年間

### <研究方法>

#### 1 研究方法

多施設共同の中央登録による前方向コホート研究

登録方法

- 1) 研究分担施設は、各施設の倫理委員会に研究計画実施の承認を得る。
- 2) 承認がえられたら研究事務局へ承認証の写しを提出する。プロトコールの承認を事務局で確認した後に、登録が可能となる。

<連絡先>名古屋大学医学部附属病院腎不全システム治療学寄附講座 水野正司

(FAX:(052) 744-2209、mail: [mmizu@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:mmizu@med.nagoya-u.ac.jp))

- 3) 本試験参加施設で腎生検を施行し、病理組織学的に膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)、および C3 腎症を含む類縁疾患に分類された方で、コホートへの同意を取得する。
  - a 適格患者が発生する度に登録を行う。登録時に症例の個人情報 は連結可能匿名化する。
  - b 生物検体の提供の同意が得られた患者については血液、尿を採取し、名古屋大学へ送付する。
  - c 血液、尿の補体関連蛋白の異常 (活性異常、制御因子異常等) が確認された患者は、補体関連遺伝子 (72 遺伝子)、凝固・線溶系関連遺伝子 (43 遺伝子) の遺伝子変異について解析を行う。
- 4) その後半年ごと、登録例の臨床情報を追跡データとして登録する。研究事務局は収集されたデータを解析し公表する。

## 2 業務の委託

- なし
- あり (遺伝子解析: ファルコバイオシステムズ (株))

### <使用する研究費>

本研究体制の確立の為、一般社団法人日本補体学会が、委託研究費、共同研究費として集めた資金を使用する。

### <共同研究機関>

患者登録を行う各医療施設 (共同研究機関) は、各施設の倫理委員会に研究実施計画の承認を得る。

### <外部委託>

遺伝子解析: ファルコバイオシステムズ (株) 解析責任者: 森木甲子郎

各施設内で連結可能匿名化され名古屋大学医学部附属病院腎不全システム治療学寄附講座に送付された検体は、名古屋大学医学部附属病院腎不全システム治療学寄附講座に保管される。

遺伝子解析が必要な症例は、ファルコバイオシステムズに送付し、遺伝子解析を行う。

#### IV 研究の実施場所

- 1) 患者登録は、腎生検が行われた各医療機関（共同研究機関）。
- 2) 尿、血液の蛋白の解析は名古屋大学。
- 3) 遺伝子解析はファルコバイオシステムズに委託。
- 4) コホート研究全体は名古屋大学。

#### V 実施に際しての倫理的配慮について

##### V-1 <インフォームド・コンセントについて>

倫理委員会によって承認された説明文書による説明を行い、文書による同意を得る。

##### 研究実施についての情報公開を行う

##### 同意取得時には特定できない研究（データおよび検体の二次利用）

本研究に登録されたデータは、日本補体学会が行っているコホート研究のデータと連結し、解析を行う可能性がある。

さらに、本研究に登録されたデータおよび検体は本研究終了後も保存され、現在特定されていない新たな研究に用いられる可能性がある。将来の研究に使用される可能性については、説明文書に記載されており同意を得る。

本研究に登録されたデータおよび尿検体を新たな研究に用いる場合には、その目的が本研究に関連があると判断され、改めて本学医学倫理審査委員会の承認を得た上で実施することとする。なお、その際には、本院の院内掲示やホームページ上の掲示により研究内容を広く世間に公表するが、患者より改めて同意を得ることはしない。

##### V-2 <個人情報の取り扱いについて>

###### 1 個人情報保護の具体的方法

連結可能匿名化を登録施設にて行う。

連結表は各施設の倫理委員会の指示に合わせて保管する。

書面は施錠できる棚に保管し、データを保管するパソコンにはパスワードロックをかけ、盗難、持ち出し、損壊を防止するための対策を講じる。

###### 2 個人情報管理者

氏名：石本卓嗣

資格：医師

個人情報管理補助者

氏名：浅野直子

資格：臨床検査技師

#### V-3 <同意の撤回>

いつでも主治医に申し出ることによって、同意を撤回することが出来る。研究途中での同意の撤回の申し出があった場合は、試料・資料を廃棄する。しかし、すでにデータベース化されてしまい報告されている場合など撤回できないケースがあることは事前に説明書に明記されている。

#### V-4 <対象者が未成年又は成人でも十分な判断力がないと考えられる場合への対処方法>

- A 下記特例を対象にしない。
- B 未成年者
- C 十分な判断力がない成年者
- D 意識のない成年者
- E 病名に対する配慮が必要な成年者
- F その他 ( )

具体的な対処方法：

- インフォームド・アセントを取得する。
- 保護者・代諾者の署名入りの同意書を保管する。

代諾者の選択方針：親権者

#### V-5 <情報公開遺伝子解析結果の方法>

蛋白質学的ならびに遺伝子学的検査の結果は、事務局から、各医療機関の主治医に連絡する。蛋白質学的検査の結果は主治医より、各施設で参加者に説明される。

遺伝子解析については、現在、本疾患に特異度が高く、遺伝病として取り扱う十分なデータが存在しない。また、現在疑いのある変異も今後本疾患と関係が無くなる可能性もある。この様にあくまで研究レベルの調査であるため、試験参加者が自ら結果の開示を求めない限り、個々に説明は行わない。

ただし、自身の結果につき求められた場合は解析結果を開示する。また、自らの意思で開示を求められた場合にも参考データである旨を伝える。

#### V-6 <遺伝カウンセリング>

本研究の遺伝子解析結果は、原則、遺伝子提供者個人には開示しない。しかし、自らの



希望により開示した場合、必要に応じて、当該担当者（名古屋大学の場合は、腎臓内科の遺伝子カウンセリング担当者）が、遺伝カウンセリングを行う。

#### V-7 <地域及び集団への影響>

あり

なし

#### V-8 <謝礼・手当>

試験参加にともなう謝礼や手当等はない

#### V-9 <費用負担>

研究目的で実施する検査について、患者負担は発生しない。

#### VI 既存試料・情報の利用

利用しない

#### VII 期待される研究成果あるいは予測される利益

期待される研究成果：膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）、および C3 腎症の病因病態が明らかになり、有効な治療法が開発される。

研究対象者が得られると期待される利益について：この研究の参加にて直接得られる具体的な利益は期待されない。今後の治療法開発のための社会的貢献のため。

#### VIII 予測される危険と不利益とそれに対する配慮・補償

##### VIII-1 <研究等によって対象者に生じうる危険と不快に対する具体的配慮>

採血のため血管穿刺を行うが、研究用の血液は診療上必要な時に同時に採取されるため、心理的・身体的負担は極めて少ない。

##### VIII-2 <対象者に健康被害が生じた場合の補償の有無及び具体的な措置>

採血のため血管穿刺を行うが、研究用の血液は診療上必要な時に同時に採取され、万一健康被害が生じたとしても保険診療の範囲で適切に対処する。

#### IX 研究終了後の試料・情報等の取扱い

保管する。

ア 試料・情報の名称：血液（DNA、血清）、尿、臨床データ

イ 試料・情報の保管場所及び保管方法：名古屋大学附属病院腎不全システム治療学寄

## 附講座

- ウ 試料・情報の管理責任者：水野正司
- エ 研究対象者等から得た同意の内容：将来にわたって試料・情報を解析する可能性については、設営文書に記載し同意を得る。
- オ 保管期間：研究終了より5年間（将来の研究によっては、倫理委員会の承認をへてさらに延長もある。）
- カ 使用方法：その目的が本研究に関連があると判断される観察研究に使用される可能性がある。

匿名化の方法（「廃棄する。」を選択した場合は、削除すること。）

- 連結可能匿名化（理由：臨床情報と照合する可能性があるため）

バンクへの提供の有無（「廃棄する。」を選択した場合は、削除すること。）

なし

## X モニタリング・監査

### 1 モニタリング

- 実施しない

### 2 監査

- 実施しない

## X I 利益相反

本研究には、企業等との利益相反、特許申請等の利害関係にある団体等は存在しない。本試験を統括・運営・データ解析を行う大学院医学系研究科腎不全システム治療学寄附講座は、製薬会社 Baxter 社がスポンサーとなっている。しかし、本研究は、観察研究であり、本研究のデータ収集、検体管理、データ解析、報文化などのプロセスにおいて、その企業とは独立した研究実施体制を確立している。このような体制により特定の企業に有利な結果が恣意的に誘導されたり、被験者の権利、利益が損なわれたりすることはない。

## X II 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

名古屋大学医学部附属病院腎不全システム治療学寄附講座 ・ 腎臓内科

寄附講座准教授 水野 正司

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL: (052) 744-2205 / FAX: (052) 744-2209

mmizu@med.nagoya-u.ac.jp