

試料・情報利用研究計画書(概要)					
審査委員会 受付番号	2019-1017	利用形態	共同研究	利用する 試料・情報	対象:日本人多層オミックス参照パネル(Jmorp)中、特定の尿毒症物質が測定された対象者(トリメチルアミン-N-オキシド:2411例、フェニル硫酸:2416例、パラクレシル硫酸、インドキシル硫酸:2417例) 試料:なし 情報:基本情報、検体検査情報(血液・尿)、メタボローム情報
主たる研究機関	東北メディカル・メガバンク機構			分担 研究機関	医工学研究科
研究題目	コホートオミックス解析から得られた尿毒症物質と臨床情報の統合解析による糖尿病性腎症予後予測マーカーの検証			研究期間	2020年2月～2021年3月
実施責任者	菊地 晃一	所属	東北メディカル・メガバンク機構		職位 助教
研究目的と意義	<p>これまでヒト腎臓特異的尿毒素排泄トランスポーターSLCO4C1を世界に先駆けて単離し、SLCO4C1を腎臓近位尿管に特異的に発現するトランスジェニック(Tg)ラットを作製し腎不全にするとTgラットでは高血圧、心肥大、腎臓の炎症が軽減し体外に有毒な物質を排出する重要な機構を担うことを明らかにしてきた。</p> <p>Tgラットを糖尿病にして表現型を検討したところ、Tgラットではコントロール群と比較し尿蛋白量が有意に減少し糸球体基底膜肥厚やポドサイトの消失など糖尿病性腎臓病(DKD)の特徴的所見が著明に改善していた。網羅的メタボローム解析法を用いて血中代謝物を比較検討した結果、DKD発症の原因物質としてPSを同定した。糖尿病モデル動物でフェニル硫酸(PS)は糸球体基底膜とポドサイト障害を起こしアルブミン尿を惹起することを明らかにした。生体内でPSは100%腸内細菌が産生するフェノールが肝臓で代謝されて出来ることから腸内細菌の産生酵素(チロシンフェノールリアーゼ:TPL)や腸内細菌叢をコントロールすることで血中PS濃度を下げると尿中アルブミンが減少し腎機能が改善するというこれまでにないDKDの治療概念を明らかにした。</p> <p>更に一連の動物実験で得られた知見をもとに、糖尿病患者コホート(U-CARE study, n=362)を用いてヒトでのPSとDKDの発症・進展との関連を解析したところ、PSは腎症進展マーカーの1つであるアルブミン尿とベースラインで有意に相関し、かつ2年後のアルブミン尿増悪の唯一の予測因子であり、PSがDKDの新規発症予測マーカーとなる可能性を明らかにした。</p> <p>しかしながら、先行研究は糖尿病罹患患者検体から得られた小規模な後ろ向きコホートデータであるため、PSあるいは尿毒症物質の腎疾患バイオマーカーとしての有用性評価には、更なる大規模且つ前向きコホート研究で得られた情報を用いた解析が必須である。</p> <p>日本人多層オミックス参照パネル(jMorp)に掲載されている2,000検体以上の尿毒症物質の定量値とコホート研究で得られた生体情報を統合解析に活用することにより、糖尿病性腎症を含む腎疾患発症予防に資するバイオマーカーを創出することを目的とします。</p>				
研究計画概要	<p>①尿毒症物質(TMAO、フェニル硫酸、パラクレシル硫酸、インドキシル硫酸)の濃度が糖尿病性腎症や腎疾患の発症進展に関与すると報告されている臨床情報(年齢、性別、eGFR、アルブミン尿、蛋白尿、BMI、血圧、血糖値、HbA1c、AST、ALT、T-Cho、HDL、中性脂肪、尿酸値)のそれぞれがどのような相関を有するかを検証する。特に先行研究の糖尿病患者コホートの解析で得られたフェニル硫酸とアルブミン尿の有意な相関が、より症例数が多い本研究でも確認されるかを先行研究で行った統計手法を踏襲して検証する。</p> <p>②具体的な統計解析としてはSapiro-Wilk検定、分散拡大因子(variance inflation factors: VIF)、Spearman検定、重回帰分析を用いて①に挙げた臨床情報と各尿毒症物質との相関を検証する。</p>				
期待される成果	ToMMoメタボローム解析から得られたPSを含む尿毒症物質情報と腎機能に関連する基礎情報あるいは臨床情報を統合解析することは、腎疾患バイオマーカーの高精度な評価や新規開発、次世代医療に必要な腎疾患の早期診断・早期予防バイオマーカー開発に資することから、今後の次世代医療技術開発や創薬に大きく貢献することが期待される。				
これまでの倫理 審査等の経過	2020年2月 東北メディカル・メガバンク機構倫理委員会承認				
倫理面、セキュリ ティー面への配慮	ヒトを対象とする医学系研究の倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針、ToMMoセキュリティポリシーの他、別途締結する研究契約を遵守して研究を遂行します。情報は、高度なセキュリティが担保されたスーパーコンピュータ内で管理・解析を行います。				
その他特記事項	大学運営資金				
* 公開日	令和2年3月13日				