

慢性肝疾患と腸内細菌叢との関連を探索する研究

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科では、現在肝細胞癌の患者さんを対象として、慢性肝疾患と腸内細菌叢との関連を調べる「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2028 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

腸内細菌が作り出す物質は門脈を介して肝臓に到達し、これらが肝硬変や肝性脳症、肝細胞癌などの慢性肝疾患の病態に関与していることが明らかになってきました。そして、腸内細菌の種類や、腸内細菌によって産生された代謝産物を調べることで、発病の予測や予防、治療に役立つ可能性があると考えております。これら肝疾患と腸内細菌の関連を明らかにする目的で、登録された患者さんの診療記録や検査データなどを使用させていただきたいと思っております。

3. 研究の対象者について

この研究では、九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科において、下記の先行研究に参加した方 100 名の組織と診療情報を利用させていただく予定です。

許可番号： 23282

課題名：肝疾患に対する肝切除における治療成績の研究

許可期間：2023 年 6 月 12 日～2029 年 1 月 31 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2023 年 6 月 12 日～2028 年 3 月 31 日

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、九州大学からは保管されている肝組織の余剰検体を大阪公立大学医学研究科 肝胆膵病態内科学へ提供いたします。詳しい解析の結果と取得した情報の関係性を分析し、慢性肝疾患と腸内細菌叢との関連を明らかにします。

[取得する情報]

○問診：

背景因子（年齢、性別、身長、体重）、既往歴、内服歴、家族歴、嗜好（飲酒・喫煙）歴、輸血歴等

○血液検査：

血算 (WBC, Hb, Plt), 生化学 (AST, ALT, γ -GT, ALP, T-Bil, D-Bil, BUN, Cre, TP, Alb, Na, K, Cl, 胆汁酸, アンモニア), 凝固能 (PT, APTT), 線維化マーカー (IV型コラーゲン, ヒアルロン酸, Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体), 腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II), 肝炎ウイルス測定 (HBs 抗原, HBc 抗体, HCV 抗体など), 免疫 (IgG, IgM, 抗核抗体, 抗ミトコンドリア抗体など)

○画像検査：

腹部超音波検査, エラストグラフィ (超音波を用いて非侵襲的に肝弾性を測定できる装置), CT, MRI.

○組織解析：

肝細胞癌の病理型 (steatohepatic HCC の有無) 確認、免疫組織染色、フローサイトメトリー解析、組織上、組織構成細胞での mRNA 遺伝子発現解析

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

研究対象者の肝組織は、大阪公立大学医学研究科 肝胆膵病態内科学へ宅急便にて送付し、詳しい解析を行う予定です。情報は、エクセルに入力し、本学のファイル共有システム (proself) を利用し、大阪公立大学医学研究科 肝胆膵病態内科学 講師 藤井 英樹先生へメール送付します。

また、大阪公立大学および九州大学で収集した情報、検体は共同研究機関に提供され、各機関で下記の解析等を行います。

血清/血漿サンプルを用いたメタボローム解析を実施します。国立遺伝学研究所 生命情報研究センターにて、腸内細菌由来 DNA を用いたメタゲノム解析を実施します。神奈川県立産業技術総合研究所にて、難培養性細菌の分離・培養を行います。筑波大学大学院生命環境科学研究所にて、無菌・ノトバイオートマウス実験を行います。大阪大学 微生物病研究所にて、腸内細菌 DNA による細菌プロファイル分析を行います。北海道大学 大学院生命科学院、特定国立研究開発法人理化学研究所にて、数理モデル構築を行います。社会法人愛仁会高槻病院 病理診断科にて、肝細胞癌の病理型を検討します。なお、DNA 抽出・シーケンシングは株式会社ビケンバイオミクスに業務委託します。また、東京科学大学 難治疾患研究所 計算システム生物学にて解析パイプラインの構築を行います。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって

入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 教授・吉住朋晴の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

研究対象者の病理組織、測定結果、カルテの情報を大阪公立大学へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

7. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた研究対象者の病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 教授・吉住朋晴の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 同分野教授・吉住朋晴の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、部局等運営費でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は部局等運営費であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 准教授 伊藤心二	
研究分担者		
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	① 大阪公立大学医学研究科肝胆膵病態内科学／講師 藤井 英樹	研究代表者
	② 大阪大学 微生物病研究所 環境応答研究部門 遺伝子 生物学分野／教授 原 英二	腸内細菌 DNA による 細菌プロファイル分 析
	③ 慶應義塾大学 先端生命科学研究所／特任准教授 福田真嗣	血清/血漿サンプル を用いたメタボロー ム解析
	④ 国立遺伝学研究所生命情報研究センター／特任教授 豊田 敦	腸内細菌由来 DNA を 用いたメタゲノム解 析
	⑤ 北海道大学 大学院生命科学院 生命科学専攻 生命融 合科学コース／特任講師 中岡 慎治	数理モデル構築、腸 内細菌由来 DNA によ る細菌プロファイル 分析

	⑥ 特定国立研究開発法人理化学研究所 統合情報開発室 ／開発研究員 鈴木 健大 ⑦ 地方独立行政法人 神奈川県立産業技術総合研究所／ 中藤 学 ⑧ 筑波大学大学院生命環境科学研究所／尾花 望 ⑨ 社会法人愛仁会高槻病院 病理診断科／主任部長 伊倉 義弘 ⑩ <u>東京科学大学 難治疾患研究所 計算システム生物</u> <u>学／教授 島村徹平</u>	同上 難培養性細菌の分離・培養 無菌・ノトバイオ トマウス実験 肝細胞癌の病理型を 検討 <u>解析パイプラインの</u> <u>構築</u>
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称：株式会社ビケンバイオミクス 所在地：大阪府茨木市下穂積 2-1-25 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。 定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が 遵守されているかどうか確認する。	DNA 抽出・シーケンシング
	提供する試料等：便検体	

1 4. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 <u>准教授 伊藤心二</u> 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：itoh.shinji.453@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長