

脂肪肝関連肝不全における遺伝子多型(PNPLA3, MBOAT7, HSD17B13)、肝転写因子 (HNF4A, HNF1A, FOXA1, FOXA2, FOXA3, CEBPA) の検討

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、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院第二外科では、脂肪肝関連肝不全で肝移植を受けられた患者さん(レシピエント)、肝臓を提供された患者さん(ドナー)および脂肪肝関連肝癌の患者さんを対象として、遺伝子多型(PNPLA3, MBOAT7, HSD17B13)、肝転写因子(HNF4A, HNF1A, FOXA1, FOXA2, FOXA3, CEBPA, AMIGO2)に関する「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、2029 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

日本における脂肪肝の有病率は約 30%とされます。脂肪肝による肝障害が進行すると肝硬変・肝癌、最終的には肝不全を来します。脂肪肝の危険因子として、PNPLA3 や MBOAT7 の遺伝子変異が報告されました。一方、HSD17B13 の遺伝子変異は脂肪肝のリスクを低下させることが報告されました。脂肪肝関連肝不全に対する有効な治療として肝移植がありますが、移植後に脂肪肝が再発する場合があります。移植後の脂肪肝再発について、レシピエント、ドナーの遺伝子多型がどのように関与しているかについては明らかになっていません。肝不全において、肝転写因子の発現が低下していることがわかっていますが、先の遺伝子多型との関連については明らかになっていません。

本研究では、脂肪肝関連肝不全に対する肝移植症例におけるレシピエント、ドナーの遺伝子多型の意義を検討します。また、これらの遺伝子多型と肝転写因子との関連を検討します。本研究によって、脂肪肝関連肝不全に対する肝移植後の脂肪肝再発のリスク評価が可能になることが期待されます。さらには複数のドナー候補がいる場合に遺伝子多型がドナー選考の一助になる可能性があります。また、肝転写因子との関連から脂肪肝関連肝不全の分子機構を解明し、新しい治療の開発につなげることを目的とします。

3. 研究の対象者について

2004 年 1 月 1 日から 2024 年 7 月 31 日までに九州大学病院第二外科で脂肪肝(非アルコール性脂肪性肝炎およびアルコール性肝障害)関連肝不全に対して肝移植を行ったレシピエントおよびそのドナーの各 150 名、および肝切除を受けた患者 180 名(うち患者群 150 名、対照群 30 名)を対象とします。

また、この研究では下記の先行研究に参加した 100 名の方の組織と診療情報も、解析に利用させていただきます。

許可番号：792

課題名：脂肪肝関連肝不全における遺伝子多型 (PNPLA3, MBOAT7, HSD17B13)

肝転写因子 (HNF4A, HNF1A, FOXA1, FOXA2, FOXA3, CEBPA) の検討

許可期間：2019 年 06 月 28 日 ～ 2024 年 03 月 31 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2019 年 06 月 28 日 ～ 2024 年 03 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、肝移植症例においては診断に用いた余剰分の組織を用いて、摘出標本、DNA、RNA を抽出し、冷凍保存の状態で航空便にて米国ピッツバーグ大学に輸送します。輸送後にピッツバーグ大学にてパラフィン包埋切片を作成します。

匿名化された情報・試料をピッツバーグ大学に郵送し、ピッツバーグ大学にて、genotyping という方法で遺伝子多型を解析し、術後の脂肪肝の発生との相関を評価します。また、定量的 PCR、免疫組織化学染色にて肝転写因子の発現を評価し、遺伝子多型との相関を評価します。米国ピッツバーグ大学に送られた試料は 5 年間同施設にて保存されます。

肝切除症例に関しては、診断に用いた余剰分の組織を用いて、摘出標本、DNA、RNA を抽出し、当科で遺伝子多型の解析を行います。

[取得する情報]

レシピエント臨床情報：年齢、性別、身長、体重、糖尿病の有無、飲酒歴、Child-Pugh score, MELD score、移植後免疫抑制療法の内容、術後脂肪肝の再発の有無

ドナー臨床情報：年齢、性別、身長、体重、糖尿病の有無、飲酒歴、術前・術後脂肪肝の有無

肝切除症例臨床情報：年齢、性別、身長、体重、糖尿病の有無、飲酒歴、Child-Pugh score, 術後脂肪肝の再発の有無、生存期間

レシピエント血液検査結果(総コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、クレアチニン) ドナー血液検査結果(総コレステロール、中性脂肪)

肝切除血液検査結果(総コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、アルブミン、総蛋白、プロトロンビン時間、クレアチニン、AST、ALT、血小板数、フェリチン、UIBC)

レシピエント・ドナー病理組織検査結果(脂肪肝、炎症、線維化の程度)

肝切除病理組織検査結果(脂肪肝、炎症、線維化の程度、癌の浸潤・分化度)

肝移植症例においては、ピッツバーグ大学へ研究対象者の DNA1 μ g、RNA1 μ g、パラフィン包埋切片 1 個を郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。

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. 研究への参加とその撤回について

この研究に参加して下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、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。

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、カルテの情報をピッツバーグ大学医学部病理学講座へ郵送する際には、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。

①当該外国の名称：アメリカ合衆国ペンシルバニア州

②適切かつ合理的な方法により得られた当該外国における個人情報の保護に関する制度に関する情報
(参考：<https://bja.ojp.gov/program/it/privacy-civil-liberties/authorities/statutes/1285>)

③当該者が講ずる個人情報の保護のための措置に関する情報

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・総合外科学分野において同分野教授・吉住 朋晴の責任の下、もしくは共同で研究を行う米国ピッツバーグ大学に 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・総合外科学分野において同分野教授・吉住 朋晴の責任の下、もしくは共同で研究を行う米国ピッツバーグ大学に 10 年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

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、九州大学大学院医学系研究院 消化器・総合外科学分野の部局等運営経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九州大学大学院医学系研究院 消化器・総合外科学分野の部局等運営経費にて負担し、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	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科
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 教授 吉住 朋晴

研究分担者	九州大学病院別府病院 外科 特別教員 武石一樹 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 中山湧貴 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 石川琢磨	
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
	ピッツバーグ大学医学部病理学講座 教授 Alejandro Soto-Gutierrez	解析 試料・情報 の収集

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：九州大学病院別府病院 外科 特別教員 武石一樹 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466) 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：takeishi.kazuki.963@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 中村 雅史