

既存試料、臨床情報を用いた網羅的遺伝子発現解析、数理的アプローチ、機械学習を組み合わせた新規解析手法による肝疾患の病態解明

## 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、九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科では、現在急性肝障害、慢性肝疾患、肝細胞癌の患者さんを対象として、網羅的遺伝子発現解析、数理的アプローチ、機械学習を組み合わせた新規解析手法による肝疾患の病態解明に関する「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、2028年3月31日までです。

## 2. 研究の目的や意義について

肝疾患は種々の原因によって引き起こされますが未だその病態には不明な点が多いです。急性肝障害においてはウイルス・自己免疫疾患・代謝障害などさまざまな原因により発症し多くは自然に終息しますが、約1-3%の患者さんは著しい肝機能の低下と意識障害を特徴とする急性肝不全へと進行し、その救命率は約30%程度です。慢性肝疾患においては肝生検という検査が診断の判断材料で肝臓臨床において欠かせない検査ですが、肝生検まで行っても、その原因が特定できない症例が存在します。また近年有病率が急激に増加している非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）はその詳細なメカニズムについては不明な点が多く、現在でも治療の基本は食事・運動療法であり有効な薬物治療は存在しません。更に肝細胞癌は慢性肝疾患を背景に発症するという特徴がありますが、慢性肝障害から発癌につながる分子機序については未だ不明な点が多いです。このように急性肝障害、慢性肝障害、肝癌は連続的な病態で共通した分子メカニズムが関与している可能性が想定されますが従来のPCR法を主とする遺伝子発現解析や従来の統計手法を用いたアプローチでは未だ未解明な点が多く残っています。近年の遺伝子発現解析やビッグデータの解析手法の進歩から遺伝子発現解析においては簡便、安価な手法で網羅的な遺伝子の発現を解析することが可能となり、ビッグデータについては機械学習や数理モデルを用いたアプローチによりこれまでの手法では得られなかった新たな知見の発見が相次いでいます。

当科ではこれまで肝疾患の病態解明のため様々な肝疾患に対する肝生検や血液検査を行い、肝組織検体や血液検体を保存しており、また日常臨床では多数の症例経験を蓄積しています。これらの当科で保存している貴重な臨床検体、経験症例を最新の知見に基づいて再解析し網羅的遺伝子発現解析や機械学習、数理モデルによるアプローチといった最新の解析手法によって解析することでこれまで得られていない新たな知見を発見することが本研究の目的です。

今回九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科では急性／慢性肝障害、肝癌の病態を解明することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことで急性、慢性肝障害に共通する普遍的な生命現象の解明や肝発癌の新たな発癌メカニズムの解明といった従来の手法では得られなかった新たな知見を発見し肝疾患の病態解明、治療法の創出に繋がる基盤的知見が得られることが期待できます。

### 3. 研究の対象者について

九州大学病院肝臓科において2009年1月1日から研究許可日までに肝細胞癌、慢性肝疾患、急性肝障害の診断で診療を行った患者さん、200名(全て九州大学の症例、うち100例は以下の先行研究から取得する症例)を対象にします。

また、この研究ではこれまで当院で蓄積した検体を利用するために、下記の先行研究に参加した方の組織と診療情報も解析に利用させていただく予定です。

許可番号：2020-691

課題名：肝細胞癌の発癌、再発、予後に関わる因子の検討

許可期間：2021年2月10日～2025年11月1日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2021年2月10日～研究許可日

先行研究で得られた試料・情報の利用

許可番号：22325-00

課題名：切除不能な肝細胞癌に対する分子標的薬の使用実態調査

許可期間：2023年3月13日～2026年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2018年11月14日～研究許可日

先行研究で得られた試料・情報の利用

許可番号：2021-71

課題名：日常診療で得られた肝生検組織を用いた非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)における代謝異常の評価

許可期間：2021年5月31日～2024年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2018年1月16日～研究許可日

先行研究で得られた試料・情報の利用

許可番号：22283-01

課題名：血液データ解析による、肝微小循環が急性肝障害に与える影響の検討

許可期間：2023年8月1日～2027年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2017年2月28日～研究許可日

先行研究で得られた試料・情報の利用

許可番号：21023-00

課題名：日常診療で得られた肝生検組織を用いた遺伝子発現の検討

許可期間：2021年9月22日～2026年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2021年9月22日～研究許可日

先行研究で得られた試料・情報の利用

許可番号：23148-00

課題名：わが国に終える体組成・体脂肪分布に対する疾患及び背景因子の関連性についての探索的検討

許可期間：2023年7月28日～2028年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2017年4月17日～研究許可日

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。

#### ① 基本情報

入院日、生年月、年齢、性別、身長、体重(体重歴)、BMI、腹囲、握力、血圧、疾患名、病歴に関する情報(生活歴、既往歴、現病歴、合併症、併用治療薬)、意識レベル、肝性脳症のレベル、肝生検所見

## ② 臨床検査

血液学的検査：赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板

血液生化学検査：総蛋白、Alb、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH、BUN、Cre、CHE、尿酸、T-Bil、D-Bil、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Fe、フェリチン、UIBC、脂肪酸分画、CRP、アンモニア、補体値（C3、C4、CH50）、AFP、PIVKaII、IV型コラーゲン、IV型コラーゲン7S、ヒアルロン酸、PIIIP、総胆汁酸、亜鉛、銅、ACE、セルロプラスミン、M2BPGi、シスタチンC、BNP

凝固線溶検査：アンチトロンビン III 活性、プロトロンビン時間（PT%、INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT、秒）、FDP、Dダイマー、トロンビン-アンチトロンビン複合体（TAT）、プラスミン- $\alpha$ 2プラスミンインヒビター複合体（PIC）、von Willebrand 因子活性

ウイルス学的・免疫学的検査：HBs 抗原、HBs 抗体、IgM-HBc 抗体、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV-DNA、IgM-HA 抗体、HCV 抗体、HCV-RNA、IgA-HEV 抗体、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、IgG、IgM、IgA、IgE  
内分泌学的検査（該当患者のみ）：血糖値、HbA1c、グリコアルブミン、IRI、CPR、コルチゾール、GH、ソマトメジンC、TSH、FT4、アルドステロン、レニン活性、テストステロン、FSH、LH、エストラジオール、PRL、尿蛋白量

## ③ 画像データ

腹部超音波画像データ、超音波エラストグラフィデータ、ファイブロスキャンによる肝硬度データ、腹部CT画像データ、腹部造影MRI画像データ、InBody770による体組成測定、DUALSCANによる体組成測定、心臓超音波検査、心臓カテーテル検査

## ④ 治療内容、治療経過、予後

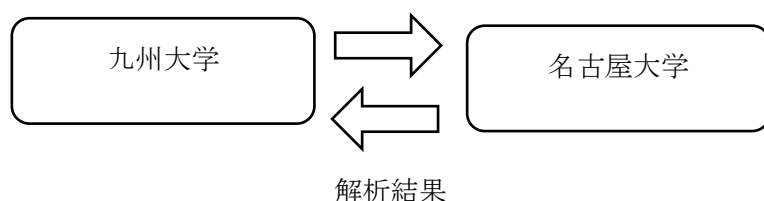
また、取得した臨床情報、検査結果については最新の知見に基づいて九州大学で再解析を行います。検体があるものについては保管されている肝生検組織検体、血液検体を用いて、定量的RT-PCR、次世代シーケンサという方法で網羅的な遺伝子発現を測定（RNAシーケンス）します。次世代シーケンサによる遺伝子発現データの取得は外部委託機関（九州プロサーチ）にて行います。肝生検組織については上記の実験や九州大学病態制御内科学で肝疾患の病態解明目的に行う動物モデルを用いた基礎的研究、NCBI GEOで公開されている公共データを用いた解析によって病態に関与が推察される分子が同定された場合は免疫染色を追加して確認を行います。

共同研究機関での解析を要するものについては取得した臨床情報、遺伝子発現解析結果を九州大学にて個人情報加工し、共同研究機関の名古屋大学大学院理学研究科理学専攻異分野融合生物学的研究室へ郵送し数理的アプローチにより病態形成や予後の予測に関する解析を行います。情報は電子媒体に入力した情報を郵送で共同研究機関に送付します。

以上により、肝細胞癌、急性肝障害、慢性管疾患の病態形成の分子生物学的機序を明らかにします。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。

### 【他機関との情報のやり取り】

個人情報の匿名化された情報



## 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、参加を時に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

研究対象者の血液や病理組織、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病態制御内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病態制御内科学分野・教授・小川 佳宏の責任の下、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。

研究対象者の測定結果、カルテの情報を名古屋大学大学院理学研究科理学専攻異分野融合生物学研究室へ郵送する際には、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血液や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病態制御内科学分野において同分野教授・小川 佳宏の責任の下、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病態制御内科学分野において同分野教授・小川 佳宏の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

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研究院病態制御内科学の講座寄付金でまかなわれます。

## 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研究院病態制御内科学の講座寄付金であり、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開示について

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。

また、この研究で得られた解析結果(網羅的遺伝子発現解析の結果)やその基となるデータを公共のデータベースに公開予定です。

### 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。

### 1.3. 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・膵臓・胆道内科 九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学分野	
研究責任者	九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学分野・教授 小川 佳宏	
研究分担者	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 田中正剛 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教  合谷 孟 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 学術研究員 井本 効志 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 医員 堀内 敦史 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 医員 黒坂 一輝	
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
	名古屋大学大学院理学研究科理学専攻異分野融合生物学研究室 教授・岩見 真吾(名古屋大学大学院理学研究科長 寺崎 一郎)	解析
業務委託先	企業名等：九州プロサーチ 所在地：福岡県福岡市西区九大新町4	

### 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 担当者：九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 合谷 孟  
 (相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5282  
 〔FAX〕 092-642-5287  
 メールアドレス：goya.takeshi.120@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