

臨床研究に関する情報公開（一般向け）

「急性・慢性肝障害における肝再生および肝発癌に関わる分子メカニズムの解明」へ

ご協力をお願い

ー2002 年 7 月 1 日～2024 年 1 月 31 日までに

当院において肝悪性腫瘍・肝不全に対して外科的切除・肝移植、または診断目的に肝生検を受けられた方へー

研究機関名：三重大学医学部附属病院

研究責任者：消化器内科学 教授 中川 勇人

研究分担者：肝胆膵・移植外科学 教授 水野 修吾

消化器病センター 助教 藤原 直人

消化器・肝臓内科 医員 野瀬 賢治

消化器・肝臓内科 医員 川村 聡

病理部 准教授 今井 裕

腫瘍病理学 准教授 広川 佳史

個人情報管理者：消化器内科学講座 非常勤職員 栗田 圭子

1. 研究の概要

1) 研究の意義：原発性肝癌は全世界で 3 番目に多い癌関連死亡率の原因であり、そのうち 95%を肝細胞癌が占めます。また肝細胞癌の 80%以上は、B 型・C 型ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎、アルコール性肝炎など、慢性肝障害を基盤として発症することが知られています。慢性肝障害においては、持続する肝細胞死と肝再生の繰り返しにより遺伝子異常が蓄積し、最終的に発癌に至ると考えられていますが、その原因は解明されていません。一方で、肝再生不全の結果として生じる急性肝不全および慢性肝不全は、重症例では肝移植しか救命の方法がないきわめて治療困難な病態です。特に我が国では肝移植のドナーが限られているため、移植以外の新たな治療法の開発が急務です。すなわち、「肝再生」は肝不全および肝細胞癌の両病態をつなぐ重要なキーワードであり、その分子メカニズムを明らかにすることは両者の治療に大きく寄与する可能性があります。

わたしたちはこれまでにマウスモデルを用いた細胞系譜解析によって、肝再生・発癌の分子メカニズム解明を試みてきました。その結果、肝障害時には肝細胞のリプログラミングが生じることで再生に転じる一方で、慢性肝障害下ではそのリプログラミング状態が持続することによって、結果として発癌につながる可能性を見出しました。また肝細胞リプログラミングには、主に Notch 経路、Wnt 経路、そして腫瘍マーカーとしても知られている α フェトプロテイン(AFP)が重要な役割を果たしていることを突き止めました。そこで本研究では、同様の肝細胞リプログラミングがヒトでも生じているかについて、臨床

検体を用いて解析し、本所見のヒトへの応用可能性を検討します。

2) 研究の目的：肝胆膵・移植外科で外科的切除された肝組織、および消化器・肝臓内科で診断目的に施行された肝生検検体を用いて、これまでマウスモデルや in vitro モデルで同定された肝再生・発癌に関わる候補分子（Hes1, Sox9, HNF4a, Osteopontin, Glutamine synthetase, AFP など）や細胞老化に関わる分子（p16, IGFBP7 など）、炎症細胞の表面マーカー（CD3、CD8、CD4、FOXP3、CD11c、CD68 など）について免疫染色や in situ hybridization (ISH)や空間的トランスクリプトーム解析で 遺伝子発現量 (Visium 約 19,000 遺伝子、Xenium 約 5000 遺伝子)測定を行い、得られた知見のヒトへの応用可能性を検証する、単機関・後ろ向き観察研究です。

2. 研究の方法

1) 研究対象者： 2002 年 7 月 1 日～2024 年 1 月 31 日の間に三重大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科で診療した肝細胞癌、肝内胆管癌、転移性肝癌、肝不全のうち、手術加療・肝移植を施行した患者さん、および三重大学医学部附属病院消化器・肝臓内科で診療した急性・慢性肝障害のうち、診断目的で肝生検を施行した患者さん。

2) 研究期間：2024 年 4 月 9 日（許可日）より 2028 年 3 月 31 日まで

3) 研究方法：単機関共同の後ろ向き研究です。三重大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科において治療目的に切除された肝細胞癌の非癌部組織と肝移植時の摘出肝組織、および消化器・肝臓内科で肝障害の診断目的に行われた肝生検組織のパラフィンプロックを用いて、マウスモデルにおいて同定された肝再生・発癌に関わる候補分子（Notch 経路、Wnt 経路、AFP など）について免疫染色や ISH を行い、発現状況を解析します。正常対照群として、肝胆膵・移植外科において切除された転移性肝癌の非癌部組織を用います。

4) 使用する試料の項目：パラフィン包埋された原発性・転移性肝癌の切除検体、摘出肝、肝生検検体。

5) 使用する情報の項目：

患者背景 （性別、年齢、身長、体重、パフォーマンスステータス）

既往歴(背景肝も含めて)

病期

治療内容

血液検査データ

病理組織所見

再発の有無、予後（生存日数）

6) 利用又は提供を開始する予定日：2024 年 4 月 9 日（許可日）より

7) 情報の保存：

研究対象者の個人情報（個人情報）を特定できないように加工を行い、その個人情報を復元できる情報（いわゆる対応表）は個人情報管理者が保管します。個人情報を特定できないように加工した情報は電子情報として保存します。この研究で得られたデータは適切に保管し、研究終了後5年または研究発表後5年のいずれか遅い日まで保管した後、個人情報が特定できないまま廃棄します。

また、保管される既存試料・情報を新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を倫理審査委員会に付議し、承認されてから利用します。また、その際は情報公開文書を作成し、当院のホームページ「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する情報公開」(<https://mie.bvits.com/rinri/publish.aspx>)で公開したうえで、研究対象者が研究参加を拒否する機会を保障します。他機関の研究者に既存試料・情報を提供する場合は、対応表は提供せず、個人の識別ができないよう措置を行います。提供先が外国の研究機関や外国企業の場合には、その国でのプライバシー保護規定が定められていることを確認した上で、患者さん個人を特定できる情報を含まない形にして提供します。

また、近年、データの正確性を見るために、論文の出版社からデータの提出を求められることがあります。また、全世界の研究者が、論文のデータにアクセスできるようにし、研究を行うことがあります（データシェアリングといいます。）。両者とも、個人を特定できなくした情報しか提供しませんので、これにより個人を特定されることはありません。

なお、後述のように取得したパラフィン包埋された切除肝臓検体から薄切した未染色スライドを作成し、郵送にて米国のFox Chase Cancer Centerに提供する可能性があります。

8) 情報の保護：

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守します。また、関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を漏らすことはありません。試料・情報の管理の責任者は研究責任者です。

9) 倫理審査：

三重大学医学部附属病院または医学部・医学系研究科内で行われる全ての臨床研究は、研究に参加される方の人権や安全性の保護および科学性について問題がないかを三重大学医学部附属病院 医学系研究倫理審査委員会では審査され、その意見をもとに病院長または研究科長が許可したもののみ実施されます。本研究は、三重大学医学部附属病院 医学系研究倫理審査委員会において審査を受け、病院長または研究科長の許可を得ております。

10) 研究資金源及び利益相反：

この研究では、消化器・肝臓内科の奨学寄附金(企業以外)を使用します。本研究を行うにあたり、研究責任者および研究担当者は、所属機関の利益相反委員会等に必要事項を申告し、審査を受け、承認を得ています。

11) 研究計画書および個人情報の開示：

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計

画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についてお分かりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。この研究はあなたのデータを個人情報がわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。

12) 研究への使用を希望されない場合：

あなたの試料・情報が 研究に使用されることについてご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様 に不利益が生じることはありません。あなたが研究を拒否された場合、これまで取得したデータは全て削除します。ただし、解析中もしくは論文執筆中のデータ、また、既に学会や論文で発表されたデータについては、削除できないことがありますことをご了承ください。拒否される場合は、お早めにご連絡をお願い致します。

13) 本研究のため、米国の Fox Chase Cancer Center へ試料・情報を提供する可能性があります。

肝臓の再生に関わる遺伝子やその役割を明らかにする研究に用いるため、遺伝子の抗体を用いて染色を行います。しかし、目的遺伝子の染色が当院で困難な場合には、対象者のパラフィン包埋された切除肝臓検体から薄切した未染色スライドを作成し、目的遺伝子の染色が可能な米国の Fox Chase Cancer Center に郵送します。このスライドには病理検体番号のみ記載されており、研究対象者の個人情報（名前、性別、年齢、ID）は記載されておらず、このスライドからは個人情報が漏れないようになっております。

米国における個人情報の保護に関する制度に関する情報については、以下をご参照下さい。

https://www.ppc.go.jp/files/pdf/USA_report.pdf

また、Fox Chase Cancer Center が講ずる個人情報の保護のための措置については、別紙をご参照下さい。

<問い合わせ・連絡先>

担当者：三重大学医学部附属病院 消化器病センター 助教 藤原 直人

所在地：〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

電話：059-231-9238（平日：9 時 30 分～17 時 00 分）