

類洞内圧亢進をきたす慢性肝疾患患者における肝病態進展を予測する新規バイオマーカーの探索

1. 研究の対象

以下のいずれかに該当する患者さん

A. 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学において、「Fontan関連肝疾患の臨床経過の解明と新規バイオマーカーの探索」、「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するダクタスビル・アスナプレビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype2型C型慢性肝疾患に対するソホスブビル・リバビリン療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するパリタプレビル・オムビタスビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するエルバスビル・グラゾプレビル併用療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「C型慢性肝疾患に対するインターフェロン・フリー治療の治療効果ならびに安全性についての検討」、「B型慢性肝疾患症例における核酸アナログの治療効果」、「Fontan関連肝疾患の臨床経過の解明と新規バイオマーカーの探索」、「肝硬変患者における予後・肝疾患イベントに関連する因子と新規バイオマーカーの探索」、「核酸アナログ投与中のB型慢性肝疾患の治療経過に関する検討」、「消化器疾患患者に由来する余分血清の保管」に同意を頂き、かつ保存血清の二次利用に同意頂いて大阪大学大学院医学系研究科に血清保存している慢性肝疾患患者さん。

B. 東京大学医学系研究科消化器内科において、「肝臓疾患に関与する遺伝子とタンパク質の探索に関する研究」「小児肝線維性疾患の診断バイオマーカーの探索と臨床応用に資する研究」の研究計画書に同意頂いた慢性肝疾患患者さん。

C. 山口大学消化器内科にて2017年4月1日から研究許可日までにバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術(BRTO)を受けられた患者さん（オプアウトにより不同意の意思表示があった方を除く）。

2. 研究目的・方法

目的：慢性肝疾患は、慢性肝炎から肝硬変、肝癌へと病態が進行し、そこには肝細胞死に伴う炎症性サイトカイン、ケモカイン等が関与するといわれています。近年、治療薬の進

歩により、B型肝炎ではウイルスの制御が、C型肝炎ではウイルスの排除が可能となりました。治療薬によりウイルスがコントロールされ肝細胞死が抑制された慢性肝疾患患者さんにおいては、肝線維化あるいは肝発癌が抑制されるようになりました。しかし、肝硬変患者さんでは肝細胞死の指標であるALT値が正常化しても、肝線維化進展や肝発癌を認める症例が散見されます。このような患者さんでは、肝細胞死以外に肝病態が進展する機序の存在が考えられます。

肝硬変症は類洞内圧亢進を来す疾患であり、類洞内圧が亢進すると類洞内皮細胞、肝星細胞、クッパー細胞、肝細胞に圧負荷がかかります。圧負荷は細胞ストレスとなるため、類洞内圧が亢進した肝硬変患者さんでは、圧負荷が肝病態進展に寄与している可能性があります。

近年、Fontan手術により先天性心疾患患者さんの予後が改善した一方で、Fontan循環に伴う中心静脈圧上昇により、Fontan術後の遠隔期に肝線維化および肝発癌を来すFontan術後肝合併症（FALD）をきたすことが知られています。Fontan手術後5～10年の経過で、うつ血肝から肝硬変に進展し、中には肝癌を発症する患者さんがおられますが、FALD患者さんでは血液検査による肝機能検査は正常であることが多く、肝臓精査が遅れ、肝硬変・肝癌へ進展した状態で発見される場合があります。FALD患者さんでは、中心静脈圧上昇に伴う類洞内圧亢進が肝病態進展に関与している可能性があります。詳細は明らかではありません。

現在、類洞内圧測定は日常臨床において困難です。一方で、門脈圧測定として、肝静脈圧較差 (hepatic venous pressure gradient: HVPG) が海外では行われていますが、侵襲的検査であり本邦ではあまり測定されていません。近年、HVPGと超音波による肝静脈波形が相関しており、肝静脈波形が非侵襲的な門脈圧亢進症の診断法として注目されています。慢性肝疾患患者さんにおいて、類洞内圧を反映するバイオマーカーを同定することで、肝病態が進展している患者さんを囲い込み、予後改善に寄与する可能性があります。そこで本研究では、慢性肝疾患患者さんにおける血液から得られるタンパクおよび日常診療で行われる画像検査等を臨床情報と結びつけることで、類洞内圧亢進を予測する新規バイオマーカーの探索を行うことを目的とします。

方法：「Fontan関連肝疾患の臨床経過の解明と新規バイオマーカーの探索」、

「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、
「Genotype2型C型慢性肝疾患に対するソホスブビル・リバビリン療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、
「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、
「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するパリタプレビル・オムビタスビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、
「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するエルバスビル・グラゾプレビル併用療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、

「C型慢性肝疾患に対するインターフェロン・フリー治療の治療効果ならびに安全性についての検討」、「B型慢性肝疾患症例における核酸アナログの治療効果」、「Fontan関連肝疾患の臨床経過の解明と新規バイオマーカーの探索」、「肝硬変患者における予後・肝疾患イベントに関連する因子と新規バイオマーカーの探索」、「核酸アナログ投与中のB型慢性肝疾患の治療経過に関する検討」、「消化器疾患患者に由来する余分血清の保管」において、大阪大学の慢性肝疾患患者さんの臨床情報は、個人情報加工され登録されています。また、「肝臓疾患に関与する遺伝子とタンパク質の探索に関する研究」「小児肝線維性疾患の診断バイオマーカーの探索と臨床応用に資する研究」において、東京大学の慢性肝疾患患者さんの臨床情報は、個人情報加工され登録されています。山口大学において、診療の過程で採取され検査終了後に残余となり適切に保管されている血液（血清）および診療情報を用います。本研究で使用する試料は、診療目的で採取された既存の残余試料であり、新たな採血や追加の医療行為は行いません。試料および診療情報は、個人が特定されないように番号などに置き換えて取り扱います。お名前などの個人情報と番号を結びつける情報は山口大学で厳重に管理され、研究を行う他の施設に提供されることはありません。

本研究では、大阪大学および東京大学において研究利用に同意をいただき保存されている血液（血清）と、山口大学において診療の過程で採取された残余血清を用い、各施設において適切に取得・管理された試料および情報を用いて診療情報とともに研究を行います。

1. 分担施設から代表施設への提供

各施設では、血清および診療情報を対応づけた上で、氏名などの個人を直接特定できる情報を削除し、代わりに識別番号を付与した状態で代表施設へ提供します。

なお、この識別番号と個人情報を結びつける対応表は各施設で厳重に管理し、代表施設には提供されません。

2. 代表施設における管理

代表施設では、提供された血清および診療情報をまとめて管理し、研究に使用します。

3. 分担施設で解析を行う場合

各施設で詳細な解析（プロテオーム解析やバイオマーカー測定など）を行う場合には、代表施設から必要な血清および情報を提供します。この際も、個人が特定できない状態（識別番号のみが付与された状態）で提供されます。

各代表・分担施設で網羅的なタンパク質濃度の測定や、着目する血清タンパク濃度などを測定します。臨床情報と合わせて、肝発癌、肝線維化診断、入院イベントの発生

および、生存に、測定したタンパク濃度などがバイオマーカーとして有用であるかを検討します。

本研究は倫理審査委員会の承認を受け、研究機関の長が許可した上で実施しています。

研究期間

2031 年 3 月 31 日まで

利用又は提供を開始する予定日：大阪大学および東京大学では 2024 年 6 月より実施、山口大学については 2026 年 6 月より実施

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：年齢、性別、病歴、血液検査結果、画像検査結果、予後・転帰等

試料：血液

4. 外部への試料・情報の提供

診療情報や試料は、患者さんが特定できないように処理した上で記録媒体や郵送等で共同研究機関に提供します。

5. 研究の資金源と利益相反について

この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構受託研究費を用いて実施します。

研究を行うときにその研究を行う組織あるいは個人（以下「研究者」という。）が特定の企業から研究費・資金などの提供を受けていると、その企業に有利となるように研究者が研究結果を改ざんあるいは解釈したり、また都合の悪い研究結果を無視するのではないかという疑いが生じます。（こうした状態を「利益相反」といいます。）

この研究における利益相反は、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による審査を受け、承認を得ています。我々はその審査結果に基づき、利益相反を適正に管理して研究を行います。

6. 研究組織

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 疋田隼人

東京大学医学系研究科消化器内科 中塚拓馬

山口大学医学系研究科消化器内科 石川剛

医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター・足立 淳

7. お問い合わせ先

本研究に関する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下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としますので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

＜山口大学医学部附属病院＞

住所：山口県宇部市南小串 1－1－1 電話番号：0836-22-2241

山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学 石川 剛

＜大阪大学医学部附属病院＞

住所：大阪府吹田市山田丘 2-2 電話番号：06-6879-3621

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 疋田隼人

研究責任者：

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 疋田隼人

研究代表者：

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 疋田隼人