

既存試料・情報を用いる研究についての情報公開

本学では、医学系研究に協力して下さる方々（以下研究対象者）の利益と安全を守り、安心して研究に参加していただくように心がけております。こちらに記載されている研究については、研究・診療等により収集・保存された既存試料・情報を用いる研究で、直接研究対象者からインフォームド・コンセントを取得することが困難であるため、情報公開をさせていただきます。

こちらの文書は研究対象者の皆様に、情報公開をするとともに、可能な限り研究参加を拒否または同意撤回の機会を保障する為のものになります。

なお、研究参加を拒否または同意撤回されても一切の不利益はないことを明記させていただきます。

| | |
|--|---------------------------------|
| 受付番号 | (倫理) 第 3005 号 |
| 研究課題 | 肝疾患関連バイオマーカーの臨床的有用性評価 |
| 本研究の実施体制 | |
| 研究責任者 | |
| 田中 靖人 | 熊本大学大学院生命科学研究部 消化器内科学講座 教授 |
| 学内研究分担者 | |
| 渡邊 丈久 | 熊本大学大学院生命科学研究部 消化器内科学講座 助教 |
| 飯尾 悦子 | 熊本大学病院 地域医療連携ネットワーク実践学寄附講座 特任助教 |
| 共同研究機関の研究担当者 | |
| (検体収集) | |
| 名古屋市立大学 消化器代謝内科 副部長 松浦健太郎 | |
| 名古屋市立大学 臨床検査部 部長 井上貴子 | |
| 名古屋市立大学 消化器代謝内科 病院助教 鈴木孝典 | |
| (検体の解析) | |
| 富士レビオ株式会社 金子敦 | |
| 富士レビオ株式会社 青柳克己 | |
| 富士レビオ株式会社 宮本和慶 | |
| 本研究の目的及び意義 | |
| 肝疾患患者で一番の予後規定因子は肝発癌ですが、肝線維化が進展するほど発癌リスクが高まります。また肝硬変そのものも予後に関わります。今回臨床検体を用いて、新たに開発した肝疾患関連バイオマーカー測定試薬 2 種類の臨床的有用性を検討します。 | |

研究 A：肝細胞癌の治療は進歩していますが、治療後の再発率が依然高いことが問題とされており治療後の経過観察および再発後の治療戦略が長期生存に重要です。2021 年版肝癌治療ガイドラインでは、肝切除後・窄刺局所療法後、初発時の超高危険群に対するサーベイランスと同様に、腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察が推奨されています。しかし現状、肝切除後・窄刺局所療法後の再発リスクを予測するマーカーについてエビデンスレベルの高い論文は存在しません。グリピカン 3 (GPC3) は、細胞膜表面上に存在する約 60kDa の糖タンパク質で、グリコシルフォスファチジルイノシトール (GPI) アンカーにより細胞膜に結合する膜タンパクですが、同時に血中に分泌される分泌タンパクでもあり、GPC3 は肝癌の血清および組織学的マーカーとしての可能性を期待されています。GPC3 は健常人や肝炎患者の血清中には検出されませんが、約半数の肝癌患者で血中 GPC3 が有意に増加することが報告されています。一方で、肝癌のない肝硬変患者では 5%しか血中 GPC3 の上昇を認めません。そこで、臨床検体を用いて、肝細胞癌のモニタリングマーカーとしてのルミパルスグリピカン-3 およびルミパルスプレストグリピカン-3 の臨床的有用性を検討します。

研究 B：肝炎ウイルスの持続感染やアルコールの過剰摂取、非アルコール性脂肪肝炎等の原因により肝線維化が引き起こされます。慢性肝障害によって肝臓では持続的な炎症と線維化が生じ、最終的には肝硬変に至ります。肝線維化の進行の程度を診断することは治療適応、予後予測において重要となります。肝線維化の診断は肝生検による病理組織診断がゴールドスタンダードですが、非侵襲的な評価方法が求められています。IV型コラーゲンは基底膜の構成成分であり、IV型コラーゲン・7S はIV型コラーゲンのN末端ペプチド 7 S ドメインで、蛋白分解酵素の影響を受けにくいいため血中では安定性が高いと言われています。肝線維化によって基底膜構成成分が沈着し、一部が血中に漏出することから、IV型コラーゲン・7S は肝線維化の比較的早期から血中に増加します。IV型コラーゲン 7S は線維化の血中バイオマーカーのひとつであり、近年、CLEIA 法測定試薬が開発され、従来法の RIA 試薬と比較して低値の測定再現性が向上したことにより、軽度の線維化ステージにおける切り分けが向上、早期診断に有利となりました。本研究では、肝線維化診断におけるIV型コラーゲン 7S 測定試薬の有用性を検討します。

研究の方法

新たに開発された肝疾患関連バイオマーカー測定試薬の臨床的有用性を検討するために、熊本大学 消化器内科及び名古屋市立大学で包括同意および先進第 1094 号(課題名：慢性肝疾患におけるバイオマーカーの探索およびその臨床的有用性についての検討)に対し同意を頂き保存している血液、および熊本大学病院バイオバンクに保存している血液を用います。

研究 A：

- ① 肝細胞癌のモニタリングマーカーとしての臨床的有用性を検討するために、治療前後の肝細胞癌患者様のシリーズ検体を用いて GPC3 を測定します。
- ② 肝疾患以外の疾患症例に対する反応性の評価を行います。GPC3 の肝細胞癌の診断能における特異性を評価するため、肝臓以外の癌患者様および良性疾患患者様、健常者の方の検体を用いて、

GPC3 の他疾患への交差反応性を検証します。

研究 B：肝線維化の非侵襲的な評価のために、IV型コラーゲン 7S の CLEIA 法測定試薬の反応性を。対照試薬(日常臨床現場で診断に利用されている RIA 試薬)と比較します。

- ① B、C 型ウイルス性肝炎およびアルコール性肝障害、非アルコール性肝障害における疾患分類間の IV 型コラーゲン 7S 値を比較します。
- ② 肝生検による線維化ステージ分類が実施されている検体、または画像診断による肝硬度が測定されている検体について、線維化ステージ、肝硬度と IV 型コラーゲン 7S 値の関係性について評価を行います。また既存マーカーとの比較検討も行います。

測定は富士レビオ社で行います。

研究期間

2024 年 7 月 11 日～2025 年 12 月 31 日

試料・情報の取得期間

2010 年 4 月 1 日より～2024 年 12 月 31 日

研究に利用する試料・情報

熊本大学、名古屋市立大学および共同研究機関に外来通院もしくはご入院の患者様において、包括同意および熊本大学先進第 1094 号(課題名：慢性肝疾患におけるバイオマーカーの探索およびその臨床的有用性についての検討)に対し同意を頂き保存している血液、および熊本大学病院バイオバンクに保存している血液を使用します。

研究 A：

1)肝細胞癌と診断され、切除手術治療を受けた肝細胞癌患者様で、再発および非再発の各 5 例以上のシリーズ検体 (術後 3 年以上経過した患者様)：熊本大学病院消化器内科検体、名古屋市立大学病院消化器代謝内科検体を使用します。

2)[肝細胞癌以外の癌患者様]：肝内胆管癌、肝外胆管癌、膵癌、食道癌、胃癌、大腸癌、腎癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫 各 10 例：熊本大学病院消化器内科検体、熊本大学病院バイオバンク検体を使用

3)[肝臓以外の良性疾患患者様]：慢性腎不全、炎症性腸疾患、急性膵炎、各 10 例以上 (各 20 例を予定)：熊本大学病院消化器内科検体、熊本大学病院バイオバンク検体を使用

4)[健常者]：10 例 熊本大学病院バイオバンク検体を使用

研究 B：

以下の 1)-4)に関して、熊本大学病院消化器内科検体を使用します。

1) [B 型ウイルス性肝炎]：B 型慢性肝炎、B 型肝硬変 各 20 例

2) [C 型ウイルス性肝炎]：C 型慢性肝炎、C 型肝硬変 各 20 例

3) [アルコール性肝障害]：アルコール性脂肪肝、アルコール性肝炎、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変 各 20 例

4) [非アルコール性脂肪性肝疾患 (MAFLD)]：非アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎 各

20 例

・診療記録（電子カルテ）および健康診断記録より得られる臨床データ

→一般血液検査、臨床像、画像検査結果、などと対比して統計学的な解析を行います。

個人情報の取扱い

本研究において、当科で保管されている検体またはバイオバンク検体は匿名化し管理され、個人のプライバシーが侵害されることのないよう十分に配慮しています。またデータはインターネットに接続されない熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学教室、名古屋市立大学臨床検査部のコンピューターに保管し、データにパスワードを設定し、接触できる者を制限しています。また、各施設において登録時点で個人が特定される内容(氏名、ID など)に関しては除外し匿名化しております。連結の為の情報は各施設責任者の下で保管、管理されています。試料・情報の提供先機関では個人が識別されません。

本研究については、その研究成果を論文等により公開されますが、氏名を明らかにすることは一切なく、公開内容には個人のプライバシーに関わることは含みません。また患者様には、研究の結果や得られた知的所有権に権利はございません。

研究成果に関する情報の開示・報告・閲覧の方法

研究対象となった患者様が成果の開示を求める場合は、研究事務局にご連絡を頂くことで書面にて対応いたします。また、重大な偶発的所見が得られた際には、研究対象となった患者様もしくはそのご家族、血縁者の方にご連絡差し上げることがございます。

利益相反について

本研究は富士レビオ社との共同研究であり、臨床研究が企業の利益のためになされるのではないかと、研究についての説明が公正におこなわれないのではないかとといった疑問が、患者様や一般の方に生じる可能性があります。そのためヘルシンキ宣言では、「臨床研究においては、被験者に対して、資金源や起こりうる利害の衝突（利益相反）について十分な説明がなされなければならない」と定めています。これに対応して、熊本大学では、「熊本大学利益相反ポリシー」が定められました。本臨床研究はこれらの指針に基づいて実施されます。

本研究は、国から交付される研究費（運営費交付金）と富士レビオ社との共同研究費によって行われる予定ですが、本臨床研究に携わる全研究者によって公正に費用を使って研究が行われます。本研究の利害関係の公正性については、熊本大学大学院生命科学研究部等医学系研究利益相反委員会の承認を得ております。今後も、当該研究経過を熊本大学大学院生命科学研究部長に報告すること等により、利害関係の公正性を保ちます。

本研究参加へのお断りの申し出について

本研究へご協力いただけない場合には、原則として研究結果の公表前であれば、理由の有無にかかわらず本研究参加をお断りいただくことができます。本研究への協力を望まれない場合は、本研究に関する問い合わせ先へご遠慮なくお申し出ください。なお、本研究の参加をお断りになった場合でも、患者様が不利益をうけることは一切ありません。対象となる患者様で、本研究に関して不明な点がある場合、あるいは血清や付随する血液データの利用に同意されない場合には、以下にご連絡いただき

たいと思います。なお、本研究は当大学の「人を対象とする生命科学・医学系研究疫学・一般部門倫理委員会」の承認を得ております。また、この研究への参加をお断りになった場合にも、将来にわたって当科における診療・治療において不利益を被ることはございませんので、ご安心下さい。

本研究に関する問い合わせ

名古屋市立大学病院 消化器代謝内科：松浦 健太郎

住所：〒467-8602 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

電話：052-853-8191 FAX：052-853-8192

<研究代表施設>

連絡先：熊本大学医学部附属病院消化器内科 渡邊 丈久、飯尾 悦子

住所：〒860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1

電話：096-373-5150 FAX：096-371-0582