

## 京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科で行われている疫学研究、ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」の説明と協力をお願い

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」は、病気に関連した遺伝子を調べたり、病気の発症や薬の効き目の違いに関係があるかもしれない遺伝子を探したりすることで、その構造や機能を詳しく調べる研究です。これによって、病気の診断や、将来的には予防法や治療法の開発などに役立つものと考えられます。

### 【遺伝子とは】

「遺伝」とは、親の体質が子に伝わることを指します。体質には、顔かたちや体つきのほか、病気へのかかりやすさなどが含まれます。この「遺伝」を担っている物質が「遺伝子」で、その本体はDNAです。DNAはA, T, G, Cという4種類の塩基からなり、その塩基が並んでいくことで数万種類の遺伝子を構成しています。つまり、遺伝子は私たちヒトの設計図にあたりますが、これら遺伝情報を総称して「ゲノム」と呼んでいます。

### 【遺伝子と病気】

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質(遺伝素因)と、病原体や生活習慣などの影響(環境因子)の両者が組み合わさって起こります。遺伝素因が病気の発症に強く影響しているものもあれば、遺伝素因と環境因子の両者が複雑に絡み合って発症するもの(大多数の非アルコール性脂肪性肝疾患・非アルコール性脂肪性肝炎もそうです。)もあります。

また、疫学研究とは、ヒトの病気の原因・病態の解明および予防、治療の方法の確立を目的とする研究です。肝胆膵・移植外科では、過去の診療記録および診断・治療のために採取され、同意を得て保存している検体より得られた情報(前述のゲノム・遺伝子解析研究で得られた情報も含まれます)を利用して、遺伝子の異常と病気(非アルコール性脂肪性肝疾患・非アルコール性脂肪性肝炎)の原因とのつながりを解明しようとしています。

下記の研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の審査を受け、研究機関の長の許可を受けて実施しています。当院にすでに記録されている臨床情報をもとに行われるため、対象となる患者さんにあらたなご負担をおかけするわけではありません。また、研究結果は学会や学術雑誌に発表されることがありますが、患者さんのプライバシーは十分に尊重され、個人情報(お名前など)が外部に公表されることはありません。個人情報は連結可能な匿名化番号で管理いたします。対応表は全ての解析が終了するまで京都大学大学院医学研究科 外科(肝胆膵移植外科講座)で個人情報管理者が個人情報管理者のみが知るパスワードの設定された「対応表を保管しておくだけの、ネットワーク接続をしないコンピューター」上に保管管理いたします。論文化から10年以上保管し、その後にデータを適切に廃棄いたします。また、研究計画書および研究の方法に関する資料は他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲で入手閲覧可能です。

もし、下記の研究にご自身の臨床情報が使用されることに同意されない方は、下記メールアドレスにご連絡いただければ、解析対象から除外させていただきます。同意さ

れない場合でも診療上不利益を被ることはありません。また、一度同意された後でも撤回はいつでも可能です。下記研究に関して詳しい説明を御希望される場合、もしくは同意の撤回等を御希望の場合は、下記メールアドレスにお問合せいただくか、担当医にお尋ねください。

## 研究内容

### NAFLD/NASH 移植患者における遺伝的素因の解析

NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)は非飲酒者で肝炎ウイルス感染など他の要因がなく、肝臓に脂肪が蓄積する病気の総称です。日本国内に約 1,000~1,500 万人の患者さんが存在すると推定されています。NAFLD には良性の経過をたどる単純性脂肪肝と、肝細胞変性壊死、炎症性細胞浸潤、線維化を伴い予後不良の NASH (非アルコール性脂肪性肝炎)が存在し、NASH の一部は肝硬変に進展します。

近年、ウイルス性肝障害の減少により、NASH 患者さんにおける肝硬変が増加しています。それに伴って NASH 肝硬変に対する肝移植頻度も増加してきており、その術後再発に関しても問題となっています。

NAFLD /NASH の発症・進展には種々の因子が関係しており、遺伝的な素因も研究されてきています。感受性遺伝子の解析では、PNPLA3・TM6SF2 等を代表とする NAFLD/NASH 感受性遺伝子が同定されています。複数の遺伝子因子を組み合わせる NAFLD の発症リスクを推定するモデルも報告されています。

しかしながら、これら感受性遺伝子が NAFLD/NASH 移植患者さんにおいても関わって

いるかを研究したものではありません。

感受性遺伝子が明らかになれば、術後 NAFLD/NASH の再発を予測したり、再度の肝硬変への進展を予測することができると考えています。また、病気になりやすくなる遺伝子多型が見つければ診断がより確実になり、早期診断や場合によっては予防的措置を講じることができることもあります。

対象は、京大病院において 1981 年 3 月から 2020 年 7 月に肝移植手術を施行した肝移植症例レシipient 1962 症例・ドナー1962 症例です。その内、NAFLD/NASH 症例を抽出し、検討します。まず、手術で摘出した標本や肝生検の標本から DNA を抽出し、その中に含まれている遺伝子情報を解析します。また入院時に採取された血液から DNA を抽出し、その部分に含まれている遺伝子情報を解析します。また、すでに記録されている診療記録から、性別、年齢、身長、体重、BMI、手術歴、高血圧症・高脂血症や糖尿病などの代謝異常並存疾患の有無、飲酒・喫煙等の嗜好歴、術前後治療歴、血液生化学検査 (AST, ALT, T-bil, Alb, PT(INR)等)、血小板数、腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II, CEA, CA19-9 等)、肝炎ウイルスマーカー、ICG15 分値、Child-Pugh 分類、MELD Score、手術時間、出血量、輸血の有無、術後合併症の種類と程度、在院日数等の周術期成績、全生存期間、無再発生存期間、再発時の治療歴に関する情報を抽出し、これらの情報を合わせて解析を行います。

これらの研究は、すでに記録されている診療記録、および同意を得て保存している検体より得られた情報を利用して行うため、対象となる患者さんにあらたなご負担をお

かけすることはなく、また、患者さんのプライバシーは十分に尊重され、個人情報(お名前など)が外部に公表されることはありません。

#### 遺伝子解析結果をあなたにお知らせすることについて

現時点では今回の研究対象となる遺伝子情報は病気や健康状態等を評価するうえでの精度や確実性が十分ではなく、お知らせすることによりあなたや血縁者に精神的負担や誤解を与えるおそれがありますので、結果はお知らせいたしません。その一方で、研究の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合においては、個人情報の保護に関する法律、その他の法令、ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年3月23日制定)」に基づいて対応します。

#### 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の成果として特許権などの知的財産権が生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関、および研究者に属し、試料提供者であるあなたには属しません。

#### 遺伝子解析の費用について

この臨床研究は、公的研究費である学術研究助成基金助成金により実施します。また、本研究は、特定の企業からの資金提供を受けておりません。利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従

い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査して  
います。

このように当研究における遺伝子解析は研究費によって行われますので、検査にか  
かる費用をあなたが払う必要はありません。しかし、遺伝子解析の結果により、新  
たな検査や治療が必要となったときには、一般診療と同様の個人負担となります。

#### 研究責任者の氏名

実施責任者：石井 隆道 肝胆膵・移植外科 講師

分担研究者：田浦 康二郎 肝胆膵・移植外科 客員研究員

福光 剣 肝胆膵・移植外科 助教

小木曾 聡 肝胆膵・移植外科 助教

牧野 健太 肝胆膵・移植外科 大学院生

#### 当研究に関する問合せ先

京都大学 肝胆膵・移植外科 資料室

電話:075-751-4323 メール:shiryou@kuhp.kyoto-u.ac.jp

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

(TEL) 075-751-4748 E-mail:ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp