

平成 26 年 2 月 25 日

九州大学大学院医学研究院長 殿

医学研究院 消化器・総合外科学分野

教授 前原喜彦

印

下記について、審査を申請します。

記

申請の種類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規		
1. 研究課題名	HLA-DP 上の一塩基多型と B 型肝炎ワクチンの効果に関する検討		
継続研究の場合	許可番号: 、 、 、		
2. 研究実施場所	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野		
3. 研究者等	所属 分野等 職 氏名	認定番号	役割
研究責任者	医学研究院 消化器・総合外科学 教授 ○前原喜彦	511	収集
研究担当者	准教授 調 憲	1530	収集
〃	講師 吉住朋晴	251	収集
〃	助教 池上 徹	1008	収集
実務担当者	吉住朋晴 内線 5463 メールアドレス yosizumi@surg2.med.kyushu-u.ac.jp		
4. 個人情報管理者	九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター長 田中雅夫		
5. 共同研究施設	共同研究者所属施設名 分野等 職 氏名	役割	
	東京大学医学系研究科人類遺伝学分野 教授 徳永勝士	解析	
	国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター・センター長 溝上雅史	収集	
本学の役割	<input type="checkbox"/> 遺伝子解析 <input checked="" type="checkbox"/> 試料・情報の収集		
6. 研究期間(予定)	許可日 から 平成 28 年 12 月 31 日		
7. 研究資金	<input checked="" type="checkbox"/> 公的資金 <input type="checkbox"/> 民間からの資金 (資金名: ) 利益相反について( <input type="checkbox"/> 有り <input checked="" type="checkbox"/> 無し)		

## 8. 研究の意義、目的

B 型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性症例に対する肝移植及び B 型肝炎コア抗体(HBcAb)陽性ドナーからの肝臓を用いた肝移植は、核酸アナログ内服と抗 B 型肝炎免疫グロブリン(HBIG)静注により、肝移植後 B 型肝炎再感染の予防が可能であり、肝移植後の生存率は著しく改善した(Cholongitas E, et al. Am J Transplant. 2013;13: 353-62)。しかし、核酸アナログと HBIG は定期的・継続的な内服及び注射が必要であり、中止をした際には、B 型肝炎に再感染することが知られている。B 型肝炎(HB)ワクチン投与による能動免疫、つまり B 型肝炎表面抗体(HBsAb)の増加が得られれば、HBIG (4万円/1000 単位)の投与は不要となり、医療経済的な効果も大である。しかし、当科における経験では、HB ワクチン投与後に能動免疫が得られ HBsAb 陽性となる症例は約 50%で、B 型肝炎の能動免疫獲得に寄与する因子は未だ不明である。

一方、最近 HLA-DP 上の一塩基多型(SNP)が慢性 B 型肝炎の感染と関連があるとの報告がなされた。通常、B 型肝炎ウイルスに感染した個体は、急性肝炎を呈した後に、HBsAg は血液中から自然排除され、HBsAb を産生する。しかし、ある SNP を持つ個体では、感染が慢性化し、HBsAg の自然排除と HBsAb の獲得が得られない(Kamatani Y et al. Nat Genet 2009; 41:591-5)。この研究から、ある SNP の個体では、HB ワクチン投与後の HBsAb の産生が期待できない可能性があることが推測される。

本研究では、これまでに当科で HB ワクチン投与を行い、能動免疫を獲得したか否か、効果が明らかな症例を用い、HLA-DP 上の SNP と HB ワクチンの効果の相関について検討する。当科で生体肝移植を施行した症例中、術前から HBsAb 陽性の症例及び HBsAg 陽性かつ HBsAb 陰性の症例で HB ワクチン投与を受けていない症例も対照とする。

## 9. 研究の種類

生殖細胞系列変異又は多型

体細胞変異※  遺伝子発現※  たんぱく質の構造・機能※

※研究の目的が子孫に受け継がれ得るゲノム又は遺伝子に関する情報を明らかにすることであれば対象。それ以外でも指針に準拠

その他( 体細胞の多型 )

## 10. 試料・情報の種類

(1)これから本学で取得  有り  無し (有りの場合は同意書・同意説明文書を添付)

(2)既存試料・情報の利用  有り  無し (再同意を得る場合は同意書・同意説明文書を添付)

## 11. 試料・情報の提供者の選択あるいは対象

移植前 HBsAg 陽性で生体肝移植を施行されたレシピエント、あるいは HBcAb 陽性ドナーの肝臓を用いて生体肝移植を施行されたレシピエントで、移植後 HB ワクチンを投与し、HBsAb の上昇が得られた症例(HB ワクチン有効例)を対象とする。対照は、移植後 HB ワクチンを投与するも HBsAb 上昇が得られなかった症例(HB ワクチン無効例)、術前から HBsAb 陽性で HB ワクチン非投与の症例、術前 HBsAg 陽性かつ HBsAb 陰性で HB ワクチン非投与の症例である。

## II 既存試料・情報を使用する場合(必要事項の記入、該当箇所にマーク)

### (1)症例数: 40 症例

1) 調査対象群(HB ワクチン有効例): 10 症例

2) 対照群 1(HB ワクチン無効例): 10 症例

3) 対照群 2(HBsAb 陽性かつ HB ワクチン非投与例): 10 症例

4) 対照群 3(HBsAg 陽性かつ HBsAb 陰性かつ HB ワクチン非投与例): 10 症例

### (2) 同意の種類と匿名化の有無

3) 診療行為で採取・保存した試料(残存検体等)又は情報を使用  
(残存試料の保存の同意を得たものを含む)

保存時期	平成12年2月12日から平成25年12月31日
保存場所	消化器・総合外科 研究棟

(3) 現時点でヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する同意が得られていない場合の対応について

3) あらためて同意を取得するのが困難である。

(診療等にて保存した試料の場合)

↓ 3)に該当する場合にのみ記入

困難な理由	すでに肝癌再発などの、他の原因により亡くした症例が含まれるため。
匿名化の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 連結不可能匿名化にて使用 <input type="checkbox"/> 連結可能匿名化にて使用 <p style="color: red;">※提供者若しくは代諾者からの同意が得られない場合で、試料等を連結可能匿名化で使用する場合は、その合理性について委員会にて審議されますのでその理由を記入</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 100px;">理由:</div> <p style="text-align: center;">※下記(4)に記入</p>

## 12. 研究の方法

- \* 同意取得から試料等採取、匿名化、データ解析に至るまでの具体的研究方法を時系列で箇条書きにすること。
- \* 多施設共同研究の場合は、各施設が担う役割分担についても分かり易く記入すること。特に、各施設間で試料・情報の授受を行う場合は、試料・情報の流れを記入すること。また、情報の授受は FAX、メール等誤送信の可能性のある手段は用いないことが望ましい。
- \* 必要に応じ、図表等を入れて分かり易く記入すること。
- \* 九州大学病院が保有する業務関連データ(患者さんの診療データを含む。)を研究に利用する場合は、メディカル・インフォメーションセンターに相談すること(<http://www.hosp.kyushu-u.ac.jp/app/modules/insideinfo/#menu6>)。

匿名化された既存試料を使い以下の要領で HLA-DP の遺伝子多型の解析を行う。

- 1) 消化器・総合外科研究棟にて臨床用に採血後、余剰となりストックされていた末梢血より、ゲノムDNAを抽出した検体を、随時、国立国際医療研究センターへ搬送する。  
国立医療センターに集積後、東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野へ搬送する。
- 2) HLA-DPB1 上の rs9277535 と HLA-DPA1 上の rs3077 の塩基配列の同定を行い、これを HB ワクチンの効果、ワクチン非投与例では HBsAb の有無と比較する。

## 13. 予測される結果について

慢性 B 型肝炎での研究では、HLA-DPB1 上の rs9277535 が GG、HLA-DPA1 上の rs3077 が CC の症例で、慢性化(HBs 抗体産生なし)の可能性が高い事が報告されている。このため、この塩基配列の症例では、B 型肝炎ワクチン投与の効果がないこと、ワクチン非投与例では HBsAg 陽性かつ HBsAb 陰性であることが予想される。

14. インフォームド・コンセントのための手続及び方法 インフォームド・コンセントを得る場合  
該当せず。

15. 代諾者の選定に関する事項  
該当せず。

**16. 予測される危険**

本研究の過程において新たに試料・情報を採取しないため、健康被害を与えるような危険はない。  
遺伝子解析を行う前に個人情報については連結不可能匿名化するので、万一、遺伝情報の漏漏が起こった場合でも、被害が個人に及ぶことは考えられない。

**17. 個人情報の保護の方法**

連結不可能匿名化し、対応表を破棄する。

**18. 試料・情報(遺伝情報)の安全管理及び廃棄の方法**

提供を受けた試料・情報は、次の方法で研究責任者の下で保管され、遺伝子解析研究に使用する。

【試料】施錠可能なフリーザーで管理する。鍵は、研究責任者が保管する。

【情報】情報電子媒体はネットワークに接続されていないパソコンで管理する。

紙媒体は施錠可能な金庫にて保管する。

廃棄については、本研究終了と同時に試料、紙媒体は焼却し、データは削除する。検体は、連結不可能匿名化され、東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野へ搬送される。解析に使用された検体は、同施設にて廃棄される。

**19. 本研究以外での試料・情報の利用について**

利用しない。

**20. 遺伝情報の開示について(下記のいずれかをチェックすること)**

連結不可能匿名化しているので、遺伝情報の開示は行えない。

**21. 遺伝カウンセリングについて**

連結不可能匿名化するので、遺伝カウンセリングの申し出には応じることができない。