

## 肝不全における肝細胞分化転写因子の発現の検討

### ・はじめに

急性肝不全や非代償性肝硬変などの末期肝不全(肝機能が著しく低下し、生命が維持できない状態)の治療としては肝移植が普及しており、その成績は比較的良好です。しかし、我が国では脳死ドナー不足が深刻であり生体部分肝移植が行われておりますが、ドナーの肝臓の容量不足や脂肪肝などのために移植を断念せざるを得ない場合もあります。したがって、肝移植に代わる肝不全に対する新しい治療法の開発が必要であると考えられます。

最近になり動物実験にて肝細胞に分化する際に必要な因子である  $\text{HNF4}\alpha$  というたんぱく質の発現が、肝不全状態で著しく低下していることがわかりました。この肝細胞に低下している  $\text{HNF4}\alpha$  の遺伝子を導入し、たんぱく質の量を戻すと、肝機能が改善することが報告されました。しかし、人の肝不全ではこの肝細胞に分化する際に必要な因子の発現量についてはわかっていません。人の肝不全において、これらの因子が低下していることがわかれば、それを治療の標的とする新たな肝不全の治療が開発される可能性が高いと考え、この研究を考案いたしました。

### 目的

肝不全患者さんの肝細胞分化転写因子(肝細胞に分化するために必要な因子)の発現量を調べ、肝機能と転写因子の発現量との関係を明らかにすることです。

### ・対象

九州大学病院 消化器・総合外科(第2外科)において、平成20年1月1日～平成26年12月31日の期間に肝不全に対して生体肝移植術を受けた患者さんもしくは肝癌に対して肝切除を受けた患者さんを対象とします。

目標症例	非代償性肝硬変症例	100例
	急性肝不全症例	30例
	慢性肝炎症例	30例
	正常肝症例	30例

対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。

### ・研究内容

九州大学病院 消化器・総合外科で肝移植もしくは肝切除された患者さんの通常臨床の診断に用いられる凍結組織の残余検体と残余パラフィン包埋組織切片を用いて、組織中の肝細胞分化転写因子である  $\text{HNF4}\alpha$ 、 $\text{Foxa1}$ 、 $\text{Foxa2}$ 、 $\text{Foxa3}$  の発現量を調べます。この結果と患者さんの肝硬変の程度と比較し、それらの

関係を調べます。具体的な研究内容としては、九州大学 消化器・総合外科にて肝不全で肝移植もしくは肝臓で切除を行った患者さんの年齢、性別、術前の血液検査値(総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、プロトロンビン活性、血小板数、ウイルス感染の既往)、肝臓の線維化の程度の臨床情報を収集します。また、既に通常臨床の診断に用いられる凍結組織の残余検体と残余パラフィン包埋組織切片を用いて研究します。集められた検体およびデータには研究用の ID を割り付け、連結不可能匿名化にします。連結不可能匿名化後、データおよび検体はピッツバーグ大学医学部病理学講座に送付し、組織中の肝細胞分化転写因子 HNF4 $\alpha$ 、Foxa1、Foxa2、Foxa3 の mRNA を定量 PCR にて測定します。また、免疫組織化学染色にて肝細胞分化転写因子 HNF4 $\alpha$ 、Foxa1、Foxa2、Foxa3 の発現量を測定します。これらの発現量と術前肝機能との関係を解析します。

この研究を行うことで患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。

#### ・研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧

研究計画書および研究の方法に関する資料は九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科にて保管しておりますので、閲覧を希望される場合は、当研究機関に請求すると、いつでも閲覧することができます。

#### ・個人情報の管理について

個人情報漏洩を防ぐため、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野においては、個人を特定できる情報を削除し、データの数字化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者が個人情報を閲覧することができないようにしております。共同研究を行う共同研究施設には臨床情報および研究に用いる組織は連結不可能匿名化した後にピッツバーグ大学医学部病理学講座助教 Alejandro Soto-Gutierrez へてに郵送されます。したがって、個人が特定できない状況で研究が行われます。

また、本研究の実施過程及びその結果の公表（学会や論文等）の際には、患者さんを特定できる情報は一切含まれません。

本研究において得られたデータは、ピッツバーグ大学医学部病理学講座において、同分野助教 Alejandro Soto-Gutierrez の責任の下、研究期間終了後 10 年間保存した後、登録番号等を消去し、廃棄します。

#### ・個人情報の開示に係る手続きについて

今回の研究は個人が特定できる情報を削除し、連結不可能匿名化後に研究を行うため、匿名化後は個人を特定することはできません。したがって、個人情報

報の開示はできません。

#### ・データの二次利用について

データを将来別の研究に二次利用する可能性があります。その際には倫理委員会に再申請し、承認を得ます。

#### ・研究期間

研究を行う期間は承認日より平成 32 年 3 月 31 日まで

#### ・医学上の貢献

本研究により被験者となった患者さんが直接受けることができる利益はありませんが、将来研究成果によって肝不全の新たな治療法の確立に貢献できる可能性が高いと考えます。

#### ・研究機関

研究機関：九州大学大学院医学研究院

研究機関の長：九州大学大学院医学研究院長 住本英樹

研究責任者：九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野  
教授 前原 喜彦

研究分担者：九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野  
准教授 調 憲(研究計画書作成担当者)

共同研究施設：

九州大学大学院医学系学府形態機能病理学分野 教授 小田 義直

九州大学大学院医学系学府携帯機能病理学分野 大学院生 王 歆林

主たる研究施設

ピッツバーグ大学医学部病理学教室 助教 Alejandro Soto-Gutierrez

ピッツバーグ大学医学部病理学教室 共同研究員 武石 一樹

#### ・連絡先

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

Tel : 092-642-5479 (消化器・総合外科外来) (平日 8:30~17:00)

092-642-5473 (消化器・総合外科病棟) (夜間・休日)

担当：調 憲