

肝細胞癌に対して生体肝移植術および術後再発病変に対して外科的切除を施行した症例における、
原発巣と再発巣でのタンパク質発現に関する多施設共同研究

1．観察研究について

当院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「観察研究」といいます。その一つとして、肝細胞癌に対して生体肝移植術を受けられた患者さんを対象として、各治療法の治療成績に与える因子に関する「観察研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2026年12月31日までです。

2．研究の目的や意義について

我が国において肝癌は癌死亡者数第5位であり、根治治療として主に肝切除術、局所療法、肝動脈化学塞栓術が選択されるが、ミラノ基準や Japan criteria(5-5-500)など一定の基準内で生体肝移植術も治療法として選択されます。肝移植術後は免疫抑制剤が導入・継続されるため、再発した場合の再発形式や治療選択肢が通常の肝細胞癌とは異なります。肝細胞癌に対する生体肝移植術後の再発病変に対する治療として外科的切除術の有用性が報告されているが、治療法として確立されたものは未だありません。近年、Vessels that encapsulate tumor cluster (VETC)と呼ばれる類洞様血管構造で囲まれる特殊な血管パターンを示す腫瘍サブタイプの存在が、肝細胞癌に対する肝切除術後および生体肝移植術後の予後不良因子であること、VETC 形成には mTOR-Ang2 シグナルが関連することが報告されています。また肝移植術後の免疫抑制剤として使用されている mTOR 阻害薬(エベロリムス)は肝細胞癌に対する生体肝移植術後の腫瘍進展を抑制することが報告されています。本研究の目的は、肝細胞癌に対して生体肝移植術を施行した症例を対象とし、原発巣における VETC と mTOR タンパク質発現の相関、および原発巣と再発巣でのタンパク質発現の相関を免疫組織化学染色および Western blot 法を用いて明らかにすることです。

< 論文等 >

Taketomi A, et al. Ann Surg Oncol. 2010 Sep;17(9):2283-9.

Itoh S, et al. Hepatology. 2020; 72(6): 1987-1999.

Kawasaki J, et al. Ann Surg Oncol. 2021 Dec;28(13):8186-8195.

3．研究の対象者について

九州大学病院、信州大学医学部附属病院、北海道大学病院で1990年1月1日から2022年12月31日の期間に肝細胞癌に対して生体肝移植を受けたレシピエント、および生体肝移植におけるドナーを対象とします。

九州大学病院：250例、信州大学医学部附属病：25例、北海道大学病院：25例

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

(1) 同意を取得して研究を行うことができないため、本研究に関する情報をホームページ上で公開します。

(2) 以下に記載した試料・情報を用います。

【レシピエント】

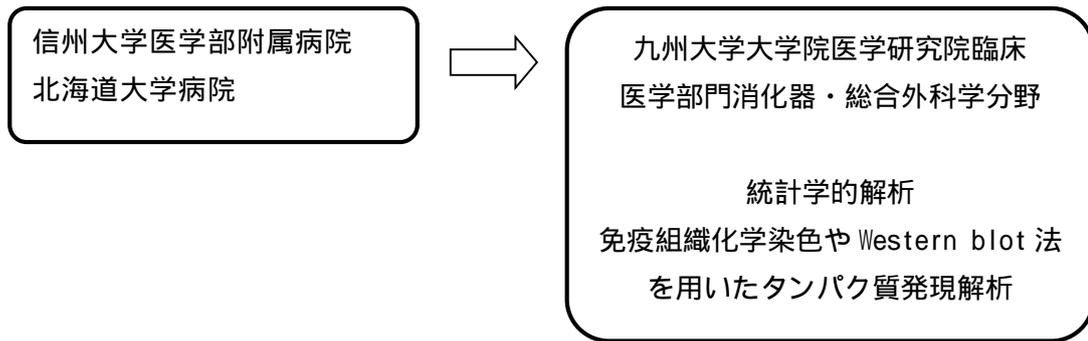
年齢、性別、身長・体重・BMI、血液型、Performance status、術前から直近外来受診日までの血液検査データ(HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体、HBV-DNA、HCV 抗体、HCV-RNA、HCV ジェノタイプ、HTLV-1 抗体、血算(赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、リンパ球分画、血小板数)、総ビリルビン、AST、ALT、GGT、ALP、LDH、総コレステロール、CRP、PT、APTT、AT 活性、ICG15 分値、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、総タンパク、アルブミン、M2BPGi、AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-₂、CEA、CA19-9、自己免疫疾患マーカー)、アルコール歴、喫煙歴、食道静脈瘤の有無、手術歴、既往歴、術前治療の有無と内容、糖尿病の有無、高血圧の有無、抗凝固剤および抗血小板薬の有無、各治療前の抗ウイルス療法の有無と治療効果の有無、術前から直近外来受診日までの画像所見(CT、MRI、PET-CT)、Child-Pugh 分類、肝障害度、MELD score、ALBI スコア・Grade、炎症マーカー、栄養マーカー、骨格筋量、BCLC 分類、手術所見(手術術式、術中所見、輸血量、手術時間、肝阻血時間、切除肝重量、脾摘の有無)、術後成績(術後合併症の有無と内容、入院日数、在院日数、術後早期の再入院の有無)、腫瘍の肉眼分類・個数・径・局在、腫瘍の病理学的所見(分化度、脈管浸潤の有無、肝線維化の程度、脂肪肝の程度)、免疫組織化学染色・Western blot 法を用いた腫瘍におけるタンパク質発現(CD34(VETC)、mTOR、Ang2)、免疫抑制剤の種類と用量、術後拒絶の有無、生体肝移植術後再発の有無・再発形式・再発までの期間・生存年数・転帰、術後再発病変に対する治療内容、再発病変の肉眼分類・個数・径・局在、再発病変の病理学的所見(分化度、脈管浸潤の有無、肝硬変の有無、脂肪肝の有無)、免疫組織化学染色・Western blot 法を用いた再発病変におけるタンパク質発現(CD34(VETC)、mTOR、Ang2)、再発病変に対する治療後の再再発の有無・再再発形式・再再発までの期間・生存年数・死亡の有無

【ドナー】

年齢、性別、身長、体重、BMI、血液型、生活歴、感染症の有無、既往歴、血液検査データ(血算、血球分画、総蛋白、アルブミン、ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、₂-GTP、AMY、コレステロール、中性脂肪、尿酸値、血糖値、Na、K、Cl、Ca、P、CRP、CEA、CA19-9、AFP、M2BPGi、PIVKA₂、PT、APTT、D-dimer、HBV 関連検査、HCV 関連検査、HTLV-1 検査結果)、画像所見(CT、MRI、PET-CT)、標準肝容積、手術所見(手術術式、術中所見、術中輸血の有無、手術時間、肝阻血時間、切除肝重量)、GV/SLV、GRWR、術後成績(術後合併症の有無と内容、入院日数、在院日数、術後早期の再入院の有無)

(3) 各共同研究機関において診療上保管している患者情報は、匿名化の上、ファイルにPWをかけてメールで九州大学大学院医学研究院臨床医学部門消化器・総合外科学分野に送付します。試料に関しては、匿名化の上、郵送にて九州大学大学院医学研究院臨床医学部門消化器・総合外科学分野に送付します。免疫組織化学染色や Western blot 法を用いたタンパク質発現解析を施行し、腫瘍の再発や患者の予後に与える影響を統計学的に解析します。

生体肝移植術を施行した患者の匿名化された情報および試料



5．個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野教授・吉住朋晴の責任の下、厳重な管理を行います。ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

6．試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られた研究対象者の病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野教授・吉住朋晴の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野教授・吉住朋晴責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7．利益相反について

九州大学(または北海道大学病院)では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。一方で、産学連携

を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。本研究に必要な経費は部局運営費であり、研究遂行にあたっては特別な利益相反状態にありません。利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

8．研究に関する情報の開示について

この研究に参加して下さった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

9．研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野
研究責任者	九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 講師 伊藤 心二
研究分担者	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野 教授 小田義直 九州大学大学院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 助教 吉屋 匠平 九州大学大学院医学系学府 消化器・総合外科学大学院生 利田 賢哉

10．相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 講師 伊藤 心二 連絡先：〔TEL〕092-642-5466（内線 5466） 〔FAX〕092-642-5482 メールアドレス： itoh.shinji.453@m.kyushu-u.ac.jp
当院の担当 医師 (相談窓口)	担当者：北海道大学病院 消化器外科 I 助教 後藤 了一 連絡先：〔TEL〕011-706-5927 〔FAX〕011-706-7064 責任者：北海道大学大学院医学研究院 外科系部門 外科学分野 消化器外科学教室 I 教授 武富 紹信