

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科にて 肝細胞癌で手術を受けられた方およびそのご家族の方へ (特に、B型肝炎を背景とする肝細胞癌で手術を受けられた方およびそのご家族の方へ)

当院では国立国際医療研究センター（National Center for Global Health and Medicine.以下、NCGM） 肝炎・免疫研究センター ゲノム医科学プロジェクトの「B型肝炎に関する統合的臨床ゲノムデータベースの構築を目指す研究」（多施設共同研究）に参加しております。

この研究の対象者に該当する可能性がある方で、

○診療情報等を研究目的に利用または提出されることを希望されない場合

○研究への協力を希望されない場合、あるいは協力を途中でおやめになりたい場合は 2024年3月31日までに 末尾に記載の問い合わせ先までご連絡ください。

【研究課題】

B型肝炎に関する統合的臨床ゲノムデータベースの構築を目指す研究（審査番号2019350Ge）

【研究機関名及び本学の研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示すとおりです。

研究機関 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科
研究責任者 長谷川 潔（教授）
担当業務 生体試料・臨床情報の収集・匿名化

【共同研究機関】

主任研究機関 国立国際医療研究センター（National Center for Global Health and Medicine.以下、NCGM） 肝炎・免疫研究センター ゲノム医科学プロジェクト
研究責任者 溝上 雅史（プロジェクト長）
担当業務 生体試料・臨床情報の収集・ゲノム解析・データベース構築
そのほかの共同研究機関は別紙参照。

【研究期間】

承認日～2027年03月31日

本研究は長期にわたる研究を計画しています。記載の研究期間終了後も継続する場合は、研究期間延長の申請を行う予定です。

【対象となる方】

2019年9月25日～2021年8月20日の間に 当院肝胆膵外科で肝細胞癌に対して東京大学医学部附属病院肝胆膵外科で肝切除を行った方を対象とします。

【研究の目的・意義】

この研究は、あなたの組織（がん組織・非がん組織）と血液のゲノム情報を解析し、臨

床情報と共にデータベース化し、解析することで、B型肝炎や肝細胞がんの診断・治療・病気の経過の予測などに役立てることを目的とした研究です。

< 遺伝・遺伝子・ゲノム >

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち・体つきのほか、性格や病気にかかりやすいことなども含まれます。ヒトの体の状態は、遺伝による体質とともに生まれ育った環境にも影響を受けます（親から受け継いだ体質ですべてが決まるわけではありません）。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、3-4万個程度の遺伝子が働いていますが、体を構成する約60兆個にも及ぶ細胞一つ一つにすべての遺伝子が含まれ、その本体は「DNA」という物質です。遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの卵細胞は、分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第2の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

遺伝子の本体であるDNAという物質には、遺伝子としての役割を果たす部分と、それらの遺伝子を調節する部分、まだ役割がはっきりしていない部分などが含まれます。「ゲノム」とはDNA配列全体の情報のことを指し、「遺伝子」よりも広い意味を持っています。

< ゲノム・遺伝子と病気 >

非常に大事な役割を持つDNA配列（ゲノム情報）の変化はさまざまな病気の原因になります。体を構成する細胞でDNA配列の異常が起き、遺伝子の異常が起きると、異常をおこした細胞を中心に病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい「がん」がその代表的な病気ですが、この場合、生活習慣などの環境因子も発病に強く影響します。肺がんを例にとると、喫煙など生活習慣や老化、環境物質などが原因で、肺のある1つの細胞に重要な遺伝子の異常が発生し、さらにその他の遺伝子異常が重なるとその細胞はがん細胞に変化します。そのがん細胞が増加して肺がんが形成されると考えられています。一方、特定の遺伝子に関わらずDNA配列に、生まれつき異常がある場合、これを生殖細胞変異といい、その異常が子、孫へと伝わって病気が発生することがあります。これが遺伝性の疾患でがんの中にも稀ですが、遺伝性のがんが存在します。

これまでは遺伝子の異常について説明しましたが、これとは別に人は生まれつき遺伝子に他人との違いを持っています。人はそれぞれ顔かたち・体つきが異なるといった「個性」を持っています。これは顔・体を設計する遺伝子が人それぞれ生まれつき違うために生じるもので、この違いを遺伝子多型（SNPs）と呼んでいます。「個性」の中には太りやすい、病気になりやすいなどといった生まれながらの体質（遺伝素因）も含まれ、これらも生まれつきの遺伝子の違いすなわち遺伝子多型に基づくもので、この体質は遺伝する可能性があります。

がんはそのような人の生まれながらの体質と生活習慣などの影響（環境因子）が絡み合い、その結果生じた遺伝子異常が複雑に影響して生じると考えられています。

< ゲノム・遺伝子解析研究への協力について >

B型肝炎は、大人がB型肝炎ウイルスに感染して起こる一過性感染と、乳幼児期の母児感染などで起こる持続感染に大別されます。一過性感染によって起こる急性肝炎は、感染後1~6ヶ月の潜伏期間を経て症状が出現し、数週間で回復します。しかし急性肝炎を発症した人のうち1~2%の劇症肝炎という生命に危険がおよぶ状態になることもあ

ります。また、最近では欧米に多く認められているタイプのB型肝炎ウイルスが日本でも増加しており、それに伴いB型肝炎の慢性化が増加していることが報告されています。このタイプでは10%程度が慢性化し、その後慢性肝炎・肝硬変・肝がん等の原因となると考えられています。一方で持続感染においては、感染したウイルスが身体から排除されず6ヶ月以上にわたって肝臓の中に住みつくことで、一部の人は慢性肝炎を発症します。8~9割の患者さんでは肝臓の機能が安定した状態を保ちますが、1~2割は慢性肝炎に移行します。さらに一部の患者さんが肝硬変・肝がんに移行します。このように、B型肝炎ウイルスによる経過は人により大きくことなります。我々は、これらの病気の経過の違いをゲノム・遺伝子解析により明らかにすることで、有効な対策をとることができると考えています。

【研究の方法】

- ・これまでのカルテ上の記録および採取済みの検体を用いて行う研究であり、特に患者さんに新たにご負担いただくことはありません。
- ・手術で摘出したがん部・非がん部組織から、病理診断に影響のない範囲で、それぞれ少量(1cm角以内)の組織検体を採取させていただきます。
- ・頂いた検体(組織・血液)は個人情報をお伏せしたうえで、NCGMに送付いたします。
- ・また、後日、臨床情報(年齢、身長、体重、血液型、慢性肝炎診断日、初診日、肝細胞癌診断日、採血結果(感染症の採血結果を含む)、内服薬、肝炎治療歴、画像所見、病理所見、手術情報、予後情報)をNCGMに送付いたします。
- ・送付方法としては、郵送もしくは、研究者による運搬を予定しています。
- ・NCGMで組織・血液のゲノム情報を取得し、NCGMが共同研究施設と協力しながら解析を行います。また、臨床情報と共にデータベースを構築し、予後予測などの解析を行います。
- ・得られた解析結果を確認する目的で、追加でタンパク質などの代謝に関わる解析や、免疫組織化学染色などを追加で行うことがあります。

この研究は、東京大学医学部倫理委員会(および国立研究開発法人国立国際医療研究センター遺伝子解析研究に係る倫理委員会)の承認を受け、東京大学医学部附属病院長の許可を受けて実施するものです。

【個人情報の保護】

この研究に関わって収集される試料や情報・データ等は、外部に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。

収集した試料や情報・データ等は、NCGMに送られ解析・保存されますが、送付前に氏名・住所・生年月日等(本研究の内容と揃えてください)の個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにします(このことを匿名化といいます)。匿名化は東京大学医学部附属病院肝胆膵外科とNCGMで二重に行います。匿名化した情報・試料はNCGMの個人情報管理担当者の責任の下に厳重に保管されます。ただし、必要な場合には、当科においてこの符号を元の氏名等に戻す操作を行うこともできます。

この研究のためにご自分(あるいはご家族)のデータを使用してほしくない場合は主治医にお伝えいただくか、下記の問い合わせ先に2022年6月30日までにご連絡ください。研究に参加いただけない場合でも、将来にわたって不利益が生じることはありません。

ん。

ご連絡をいただかなかった場合、ご了承くださいましたものとさせていただきます。

研究の成果は、あなたの氏名等の個人情報明らかにしないようにした上で、学会発表や学術雑誌、国内及び海外のデータベース等で公表します（肝炎DS、MGenD、NBDC、AGDなど）。

収この研究において得られた試料や情報・データ等は匿名化して保管します。これらの試料や情報・データ等は、この研究以外の研究に使用される可能性もあります。その場合には改めて国立研究開発法人国立国際医療研究センター遺伝子解析研究に係る倫理委員会の承認を受け、あなたの同意を得るか、または情報公開により研究対象者となることを拒否する機会を設けます。

本研究終了後、将来の遺伝子解析に対する同意が得られた検体は、国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センターにて継続して保管されます。貴重なサンプルであるため保管期限は特に定めず、同意撤回がなされない限り保管を継続します。本研究で得られたデータ（臨床情報・ゲノム情報）は、データベース上に半永久的に保管されます。なお、将来、当該試料や情報・データ等を新たな研究に用いる場合や他の研究機関に提供する場合は、改めて国立研究開発法人国立国際医療研究センター遺伝子解析研究に係る倫理委員会の承認を受けた上で行います。

なお研究データを統計データとしてまとめたものについてはお問い合わせがあれば開示いたしますので下記までご連絡ください。

本研究の結果として特許権等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及び研究従事者等に属し、研究対象者はこの特許権等を持ちません。また、その特許権等に基づき経済的利益が生じる可能性があります、これについての権利も持ちません。

なお、本研究に関して、開示すべき利益相反関係はありません。

遺伝子解析研究に必要な費用は、検体提供者が負担するものではありません。令和5年度日本医療研究開発機構研究費「空間オミクス解析による肝発がんのメカニズム解明を目指した研究」（代表：西田奈央）、令和5年度日本医療研究開発機構研究費「先進技術を用いたB型肝炎病態の微小環境の解明と治療手法の開発」（代表：杉山真也）、令和4年度日本医療研究開発機構研究費「長鎖シーケンスを用いたB型肝炎組織、肝癌組織における転写産物の全長解明」（代表：藤本明洋）、令和4年度日本医療研究開発機構研究費「B型肝炎の個別化医療を目指した臨床ゲノム解析に関する研究と肝炎データストレージの利活用」（代表：徳永勝士）、令和4年度日本医療研究開発機構研究費「B型肝炎ウイルスの排除を可能とするゲノム編集治療の実用化に向けた包括的な研究」（代表：溝上雅史）、令和3年度科学研究費助成事業 科学研究費補助金基盤研究（C）「B型肝炎細胞癌ドライバー変異の高感度検出系の開発およびPRSモデルの構築」（代表：西田奈央）、平成31年度日本医療研究開発機構研究費「B型肝炎ウイルスおよびヒトゲノムの解析に基づくクリニカルシーケンスに向けた研究」（代表：徳永勝士）、令和2年度日本医療研究開発機構研究費「肝疾患予防に向けたPolygenic Risk Score（PRS）による肝疾患発症の予測モデル構築」（代表：西田奈央）、令和2年度日本医療研究開発機構研究費「血清・肝組織の網羅的グライコミクス等による、肝線維化の病態を効率的に評価・予測するバイオマーカーの探索」（代表：坂本直哉）、平成28年度日本医療研究開発機構研究費『B型肝炎に関する統合的臨床ゲノムデータベースの構築を目指す研究』（代表：溝上雅史）、平成30年度日本医療研究開発機構研究費『B型肝炎再活性化の発生病序の解明と費用対効果に優れた予防法の開発』（代表：溝上雅史）、平成27年度厚

生労働科学研究費補助金『B型肝炎ウイルス再活性化に關与するウイルス・宿主要因の解明に基づく予防対策法の確立を目指す研究』(研究代表者：溝上雅史) 平成26年度厚生労働科学研究委託費『ゲノム網羅的解析によるB型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規診断法の開発』(代表：徳永勝士)に關わる多施設共同研究、国際医療研究開発費(疾病一般)『HLA遺伝子によるHBV関連疾患の発症機序解明を目指す研究(28指1302 HLA研究)』(代表：西田奈央) 国際医療研究開発費(疾病一般)『肝疾患診療拠点病院と連携したB型肝炎の病態進展に關連するウイルスと宿主要因の解析(26指108)』(代表：杉山真也) 国際医療研究開発費(重点研究分野)『臨床ゲノム解析によるB型肝炎関連病態に關わる宿主因子の同定を目指す研究(30指2007)』(代表：西田奈央) 国際医療研究開発費(疾病研究分野)『個別ゲノム・多層オミックス解析によるB型肝炎由来肝発がんの機序解明(19A1017)』(代表：西田奈央) 平成31年度日本医療研究開発機構研究費「B型肝炎ウイルスおよびヒトゲノムの解析に基づくクリニカルシーケンスに向けた研究」(代表：徳永勝士) 平成31年度日本医療研究開発機構研究費「肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究とその応用のための基盤的开发」(代表：村松正道)の一環として行われ、これらの研究費で賄われます。

尚、あなたへの謝金はございません。

この研究について、わからないことや聞きたいこと、何か心配なことがありましたら、お気軽に下記の連絡先までお問い合わせください。

2023年10月

【問い合わせ先】

連絡担当者：千代田 武大

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科

Tel: 03-3815-5411 (内線37130) Fax: 03-5684-3989

e-mail: CHIYODAT-SUR@h.u-tokyo.ac.jp

<http://www.u-tokyo-hbp-transplant-surgery.jp/index.html>