

観察研究のご説明

肝細胞の増殖、分化に関わる因子および大量培養システム構築の検討

この説明文書は、あなたにこの研究の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思に基づいて、この研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。

この説明文書をお読みになり、**担当医師**からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの研究に参加するかどうかを決めてください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。また、不明な点があれば、どんなことでも気軽に質問してください。

1. 観察研究について

九州大学病院では、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「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院消化器・総合外科/肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科では、肝切除術を受けられた患者さんを対象として、肝細胞を単離し、実験に使用する「臨床研究」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、**2028年3月31日**までです。

2. 研究の目的や意義について

末期肝不全の唯一の根治治療は肝移植であるが、ドナー不足、移植後の免疫抑制剤使用の必要性が問題となります。患者さん自身の細胞より大量に肝細胞を培養し、細胞移植できれば、これらの問題を解決できる可能性があります。さらに、薬物代謝などの研究分野で大きく貢献できることが予想されます。肝細胞は肝障害時や肝切除後に増殖することが知られていますが、それらを増殖させることは容易ではなく、肝細胞を大量培養することは現時点でできません。当研究室では、これまでに免疫不全ラットに正常肝細胞、iPS細胞由来肝細胞(iPS-Heps)を細胞移植することで、ラット肝臓内で増殖させることに成功しています。しかし、肝硬変や高齢の患者さんより抽出した肝細胞がラット肝臓内で増殖するかどうかはわかっていません。今回の研究の目的は、ラット肝臓に手術で採取した肝臓の余剰な部分から肝細胞を取り出し、肝細胞を移植し、ラット肝臓での増殖率を正常肝、硬変肝、高齢肝と比較すること、移植後の増殖率に差が出る要因を明らかにすることです。さらに、ラットへの肝細胞移植後の肝臓よりヒト由来肝細胞を抽出し、移植前の肝細胞と比較することで、肝機能を回復させる機能を有するか明らかにします。今回の研究では、手術で摘出した組織の余剰な部分を使用しますので、研究のために、新たに組織を採取することはありません。

<論文等>

1. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 25; 126:663-76
2. Zhu S, Rezvani M, Harbell J, et al. Mouse liver repopulation with hepatocytes generated from human fibroblasts. *Nature* 2014; 508(7494):93-7.
3. Si-Tayeb K, Noto FK, Nagaoka M, et al. Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells. *Hepatology* 2010; 51(1):297-305.
4. Shafritz DA, Ebrahimkhani MR, Oertel M. Therapeutic Cell Repopulation of the Liver: From Fetal Rat

Cells to Synthetic Human Tissues. Cells. 2023;12:529

3. 研究の対象者について

承認日から2028年3月31日までに九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科に入院または外来通院されている患者さんで、肝切除術を受けられる方100名を対象とさせていただきます。

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

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、肝切除時に切除された組織より、余剰肝組織を10g採取します。採取した組織から肝細胞を単離し、ラット肝へ移植し増殖率を測定いたします。その後、増殖率の差を生じさせる因子を解明いたします。

〔取得する情報〕

年齢、性別、身長、体重、BMI、家族歴、血液型、手術歴、既往歴、投薬状況、Performance Status、飲酒歴、食道静脈瘤の有無、術前治療の有無、高血圧症の有無、糖尿病の有無、術前治療の有無と内容、抗血小板薬や抗凝固薬の有無、糖尿病薬の使用の有無、術前から直近までの血液検査結果【血算(赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、MCV、Hct、リンパ球分画)、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、AMY、BUN、クレアチニン値、ICG15 分値、総コレステロール、中性脂肪、尿酸値、血糖値、Na、K、Ca、PT、APTT、M2BPGi、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体、HBV-DNA、HCV 抗体、HCV-RNA、HCV ジェノタイプ、HTLV-I 抗体、CEA、CA19-9、PIVAK、AFP、AFP-L3 分画】、筋肉量、組織 HU 値、臨床学的予後(全生存率、無再発生存率)、術前から直近外来受診日までの画像所見(CT、MRI、PET-CT)、脾臓体積、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、脾臓容積)、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、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)

5. 研究に関する利益と予測される負担や不利益について

あなたがこの研究に参加することにより直接受ける利益は特にありません。また、予測される負担や不利益は特にありません。

6. 健康被害が発生した場合の対応について

この研究では、あなたに通常の治療に使用のお薬以外のお薬を使ったり、特別な医療機器による検査をしたりすることはありませんので、健康被害が発生することはないと考えられることから、特別な補償制度はありません。

7. 経済的な負担や謝礼について

あなたに通常の治療費以外に新たな負担を求めることはありません。
また、あなたに謝礼をお渡しすることはありません。

8. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

また、いったん同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。同意を撤回された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。

その場合は、研究用に採取した血液やその血液を調べた結果などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

9. 個人情報の取扱いについて

あなたの血液や病理組織、カルテの情報をこの研究に使用する際には、あなた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。あなた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 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、あなた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 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。

10. 研究により得られた結果等の説明について 本研究において、肝臓検体から判明した情報は、あなたの健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性が十分ではないため、説明に応じるとあなたやあなたのご家族に精神的負担を与え、誤解を招く恐れがあります。そのため、研究結果の説明には応じられません。

11. 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あなたの肝組織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 消化器・総合外科学分野において同分野教授 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あなた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 消化器・総合外科学分野において同分野教授 吉住 朋晴の責任の下、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あなたの試料や情報は、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、あなたの同意がいただけるならば、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おります。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。

1 2. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、省庁等の公的研究費・科学研究費等でまかなわれます。

1 3. 利益相反について

九州大学では、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ことがあります。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。

本研究に関する必要な経費は省庁等の公的研究費・科学研究費等であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

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)

1 4. 研究に関する情報公開の方法について

この研究に参加してくだ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、どうぞお申し出ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

1 5. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

1 6. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって

対応します。

17. 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	九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野	
研究責任者	九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 診療准教授 伊藤 心二	
研究分担者	九州大学病院 別府病院外科 特別教員 武石一樹 九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 医員 伊勢田 憲史 九州大学大学院医学系学府 消化器・総合外科学大学院生 中山 湧貴 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 九州大学大学院医学系学府 消化器・総合外科学大学院生 石川 琢磨	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
業務委託先	企業名等： 所在地：	

18. 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 担当者：
(相談窓口) 九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 診療准教授 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

同意取消依頼書

九州大学病院長 殿

私は、観察研究である「肝細胞の増殖、分化に関わる因子および大量培養システム構築の検討」への協力の同意を取消し、試料(肝組織)の使用および保存について以下のように中止したいので通知いたします。

＜該当する項目に○印をつけてください。署名した後、主治医に渡してください。未成年者でも自署していただければ、同意の取消ができます。＞

1. () 試料(肝組織)を使用することを中止する。
2. () 試料(肝組織)及び解析データの保存を中止する。

年 月 日

試料または情報の提供者氏名： _____

(〒) _____ 住所： _____

同意取消依頼者氏名： _____ 印 _____ (続柄 _____)

(〒) _____ 住所： _____

電話： _____

※この同意取消しの依頼ができる方は、「本人」「代諾者」「遺族」でありますので、続柄についてはこのいずれかを記入してください。

※すでに研究結果が論文などで公表されていた時には、完全に廃棄することができない場合があることをご留意ください。