

HLAの一塩基多型及びアレル配列と肝移植後B型肝炎ワクチンの効果

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。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「観察研究」といいます。その一つとして、九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科では、現在B型肝炎ワクチン接種後の患者さんを対象として、遺伝子と肝移植後B型肝炎ワクチンの効果に関する「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、2025年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

B型肝炎ウイルスを原因とした急性肝不全、進行した肝がんや肝硬変に対する治療法は肝移植に限られています。肝移植では健康な肝臓を移植するにもかかわらず、肝炎の再発予防を行わないと、B型肝炎ウイルスは移植直後から再度感染し、免疫抑制剤を内服されている事から移植後高率にB型肝炎の再発を来します。また、B型肝炎に以前感染されたことのあるドナーからB型肝炎ではないレシピエントへの肝移植でも、B型肝炎感染予防を行わなかった場合、高率にB型肝炎感染を来すため、感染予防が必要です。現在では核酸アナログ製剤内服と免疫グロブリンの点滴投与により再発の制御が可能ですが、これらのお薬をやめることができるのが理想的と考えられます。肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科ではB型肝炎ワクチンの投与によるお薬の中止を試みてきました。しかし、効果があるのは約50%の患者さんで、効果がない患者さんの原因は不明でした。最近、ヒト白血球抗原(HLA)の遺伝子の変異あるいは遺伝子の型とB型肝炎ワクチンの効果に関する論文が出ています。

そこで、今回肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科では、肝移植後B型肝炎ワクチンを接種済みの患者さんを対象にヒト白血球抗原(HLA)の遺伝子の変異あるいは遺伝子の型とB型肝炎ワクチンの効果の関係を解明することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことで今後B型肝炎ワクチンを接種する予定の患者さんの効果予測が可能となります。

3. 研究の対象者について

九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科で、下記の先行研究に参加した16名の方を対象とします。本研究全体では、B型肝炎関連が原因で肝移植を施行され、HBVワクチンを投与された患者さん計43名(内訳：新たに参加頂く方27名、先行研究に参加頂いた方16名)を対象とさせていただきます。

許可番号：2019-354

課題名：生体肝移植におけるグラフトの機能評価方法

許可期間：2019年10月17日～2024年7月31日まで

本研究に使用する試料・情報の取得期間：1989年1月1日から2019年7月31日まで

この研究ではヒト白血球抗原(HLA)の遺伝子の変異あるいは遺伝子の型の解析を行うために、HBVワクチンを投与された患者さんの血液と診療情報を、解析に利用させていただく予定です。先行研究に参加頂いた方は、保管されている血液を使用いたしますので、新たな血液採取は行いません。

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、「3. 研究の対象者について」に記載の先行研究において既に採取し、保管されている血液を利用し、次世代シーケンサーを用いて HLA の遺伝子配列を決定します。

測定結果と取得した情報の関係性を分析し、HBV ワクチンと HLA の一塩基多型とアレル配列の関係を明らかにします。

[取得する情報]

ドナー情報

ドナー背景（年齢、性別、血液型、HBc 抗体、HBs 抗体）

レシピエント情報

- ① レシピエント背景（年齢、性別、血液型、身長、体重、原疾患、血液データ、B型肝炎感染歴）
- ② 手術と免疫抑制法に関する情報
- ③ B型肝炎の再発予防法、B型肝炎ワクチン投与回数と効果

国立国際医療研究センターへあなたの血液から得た DNA を匿名化した後に、郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液、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。

研究対象者の血液から得た DNA を国立国際医療研究センターへ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

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あなたの血液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、九州大学医学研究院消化器・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。

7. 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ヒト白血球抗原(HLA)の遺伝子の変異あるいは遺伝子の型の検査費用(財源AMED)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)

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	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野 教授 吉住朋晴	
研究分担者	九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 講師 原田 昇 九州大学別府病院 外科 助教 戸島剛男	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割

	国立国際医療研究センター ゲノム医化学プロジェクト プロジェクト長 溝上雅史	データ解析
--	---	-------

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 担当者：九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野 教授 吉住朋晴
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466
〔FAX〕 092-642-5482
メールアドレス：yoshizumi.tomoharu.717@m.kyushu-u.ac.jp