

## 肝移植後慢性腎障害の早期診断に資するバイオマーカーの探索に関する研究

### 1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究について

九州大学病院では、病気に関係する遺伝子や薬の効き目に関係する遺伝子を見つけ出したり、遺伝子技術を取り入れた病気の検診のための技術開発を行ったりしています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」といいます。その一つとして、九州大学病院薬剤部では、現在肝移植の患者さんを対象として、免疫を抑える薬（免疫抑制薬）の解毒に関わる一部の代謝・還元酵素やトランスポーター（膜タンパク質の一種）の遺伝的多型・発現の情報に関する「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」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ヒトゲノム・遺伝子解析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、令和7年10月30日までです。

### 2. 研究の目的や意義について

腎臓の機能が悪くなると尿を生成することができなくなるため、害のある毒素などが体に蓄積し尿毒症が生じます。その結果、体液のコントロールができなくなり生体機能を維持できなくなる恐れがあります。特に腎機能が慢性的に低下していく病態を慢性腎臓病（CKD）といいます。そのまま腎機能が低下し続けると透析治療や腎臓移植が必要となり、患者さんの生活の質の低下につながってしまいます。

肝移植の患者さんは他の臓器移植の患者さんに比べ、CKDになる確率が高いことが知られています。その原因のひとつとして、移植後に拒絶抑制目的で飲み続ける免疫抑制薬（タクロリムス）が腎臓に炎症を引き起こしていることが原因であることが分かってきました。免疫抑制剤は一生飲み続けるお薬ですので中止することはできません。そのため、CKDに対する早期からの対策、予防が重要になります。

一般に、クレアチニンなど尿中へと排泄される不要代謝物を指標に、一人ひとりの腎機能を推し量ることがなされてきましたが、その指標の感度と特異性が低いことがわかってきました。最近では、様々な尿中のタンパク質が腎障害を見いだすための指標（バイオマーカーと呼びます）になるのではないか、という研究が進められています。また、タクロリムスの血中濃度が高いと腎障害が起きやすいことも明らかになっています。この研究では、患者さんの血液から取り出した薬物代謝酵素の遺伝子多型情報や尿中のタンパク質・代謝物を調べることで、肝移植後のCKDを予測するバイオマーカーを発見することを目的としています。将来的にはそれを用いてCKDの早期からの治療介入および重篤化予防が可能になると考えられます。

### 3. 研究の対象者について

この研究では、九州大学消化器・総合外科に肝移植治療を予定されて入院されている患

者さんまたは肝組織を提供していただくドナーの方の中で、通常診療の際に採血か検尿を必要とする方、それぞれ約40名を対象とさせていただきます。

貧血などにより、採血をすることで健康状態が悪化すると考えられる方は、この研究にご参加いただくことはできません。

その他に、下記の先行研究で得られた10組20名の方の試料・情報を使用します。

先行研究で得られた試料・情報

許可番号：588-06

課題名：臨床で有用性の高い薬剤性腎障害バイオマーカーの対策に関する研究

許可期間：平成31年4月12日から令和5年7月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成31年4月12日～許可日

許可番号：710-03

課題名：肝移植患者における免疫抑制剤の体内動態と薬効発現に関わる遺伝子群の探索に関する臨床研究

許可期間：平成29年3月8日～令和4年3月7日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成29年3月8日～許可日

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。

また、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。

#### 4. 研究の方法について

(肝移植をうけられる患者さん)

この研究への参加に同意いただきましたら、入院中は研究用として尿を20mL採取させていただきます。また外来通院中は通常診療で採取した尿の残余分(10mL)をこの研究のために使用させていただきます。血液につきましては、免疫抑制剤血中濃度測定用として採取された血液の残余分を使用します。

尿試料、血液試料を提供いただいた後は、タンパク質、代謝物の解析を行います。血液試料につきましては、DNAという物質を取り出して遺伝子解析を行います。調べる対象の遺伝子としては、薬物代謝酵素のチトクロムP450(CYP)3A5と補酵素のPOR28です。

(肝組織を提供するドナーの方)

この研究への参加に同意いただきますと、通常診療での採血に追加して、研究用試料として血液を2mL余分に採血させていただきます。その後DNAという物質を取り出して遺伝子解析を行います。調べる対象の遺伝子としては、薬物代謝酵素のチトクロムP450(CYP)3A5と補酵素のPOR28です。

これらの情報と腎機能の推移を照らし合わせて解析し、タクロリムスによって引き起こされる肝移植後のCKDを予測できる指標を見出し、将来の医療に役立てようと考えています。なお、子孫に受け継がれるような遺伝子解析は行いません。

〔取得する情報〕

年齢、性別、身長、体重、使用薬剤、薬物血中濃度、疾患名、尿検査データ（蛋白、アルブミン、クレアチニン）、血液検査結果（アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、CK、総コレステロール、CRP、推算糸球体ろ過量、Na、K、Ca、Mg、P、凝固因子、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数）

## 5. 研究に関する情報公開について

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。

## 6. 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。

本研究に関する必要な経費は文部科学省科学研究費補助金であり、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 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5774）

## 7. 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	九州大学病院薬剤部
（分野名等）	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 准教授・副薬剤部長 廣田 豪
研究分担者	病院 薬剤部・薬剤師・福田 未音
	病院 薬剤部・薬剤師・山本 奈々絵
	病院 薬剤部・薬剤師・土谷 祐一
	医学研究院 消化器・総合外科学分野・教授・吉住 朋晴

## 8. 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、事務局までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院薬剤部 薬剤師・福田 未音 連絡先：〔TEL〕 092-642-5930（内線 5930） 〔FAX〕 092-642-5937 メールアドレス：fukuda.mio.110@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	---

---