

## 研究課題：

分子生物学的手法を用いた胆道閉鎖症の病態解明及び治療に関する包括的研究

### 1. 研究の目的

胆道閉鎖症は、約 1 万人に 1 人に認められる乳児期に認められる胆道が閉塞する疾患で、その原因について自己免疫疾患説、ウイルス感染説、ductal plate malformation 説などがありますが、未だ解明に至っていません。本研究の目的は、1.本疾患の背景遺伝子を明らかにすること、2.ウイルス感染の可能性について、特に臍帯を用いることで胎児期感染について調査すること、3.胆管の発生面からアプローチし、本疾患の発症時期・病態・早期発見について明らかにすることです。

特に胆道閉鎖症の生存率向上と肝移植回避には早期診断治療が重要です。現在改定中のガイドラインでは、生後 30 日以内の肝門部空腸吻合術が推奨されますが、主観的な便色での判断では、生後 60 日以内に手術を受けられる患儿ですら全体の約 40%に過ぎず、非侵襲なバイオマーカーによる客観的なスクリーニング法の開発が喫緊の課題です。そこで、胆道閉鎖症を感度 98%、特異度 95%でスクリーニング可能なバイオマーカー候補として注目されている血清 matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) を用いたスクリーニング検査法の確立を目指します。胆道閉鎖症患儿および健常児の、過去に採取された新生児マススクリーニングの保存濾紙血中の MMP-7 値を既存の ELISA 法と新規の液体クロマトグラフィー質量分析計 (LC/MS) 法を用いて定量します。基準値を設定しスクリーニング検査としての有効性を検証することで実用化を目指します。

### 2. 研究の方法

患者様および血縁者より得られた検体（新生児マススクリーニング、及び、拡大新生児スクリーニングの濾紙血を含む血液）を採取後、遺伝子解析、ウイルス感染の解析を行います。血液から DNA を抽出し SNP 解析・ゲノム配列解析、血液生化学検査を行い、早期発見のマーカーや検査機器の開発を行います。

今回は、濾紙血から得られた MMP-7 値を既存の ELISA 法および新規測定法である LC/MS 法で測定します。基準値を再設定し、スクリーニング検査としての有効性を検証します。本研究では、2021 年 1 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日までに、当院で治療を行った胆道閉鎖症症例の新生児マススクリーニング濾紙血を共同研究施設の名古屋大学医学部附属病院に提供し、解析、検証

を行います。また、診療録、画像所見、検査所見、手術記載などを後方視的に調査し、以下の項目に関するデータを集積します。性別、身長や体重、胆道閉鎖症の病型、術式、術中術後経過、移植の有無、血液検査所見、画像検査所見、病理所見、生存の有無です。

個人情報を含むデータはカルテから転記した時点で匿名化します。研究データを保管するパソコンやHDDにはパスワードロックをかけ、盗難、持ち出し、損壊を防止するための対策を講じます。紙媒体は当科の個人情報責任管理者（出家亨一）が鍵のかかるロッカー内に保管します。

### 3. 研究期間

2024年7月（病院長の許可を得られた日）から2027年3月31日までです。

### 4. 研究に用いる資料・情報の種類

患者様および血縁者より得られた検体（新生児マススクリーニング、及び、拡大新生児スクリーニングの濾紙血を含む血液）です。また、カルテの記載から、診療録、画像所見、検査所見、手術記載などを調べまとめます。情報の種類については、2「研究の方法」に記載の通りです。

### 5. 外部への資料・情報の提供、研究成果の公表

他機関に情報を提供する際には、個人情報が変わらないように匿名化し、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、研究責任者が保管・管理します。この研究で得られた結果は、医学雑誌などに公表されることがありますが、患者様の名前など個人情報は一切分からないようにしますので、プライバシーは守られます。また、この研究で得られたデータが本研究の目的以外に使用されることはありません。

### 6. 研究組織

研究機関：地方独立行政法人埼玉県立病院機構 埼玉県立小児医療センター  
研究責任者：外科 医長 出家亨一

代表研究機関 名古屋大学医学部附属病院小児外科  
研究責任者：病院助教 牧田智（研究代表者）

### 7. お問い合わせ先・研究への参加を希望しない場合の連絡先

研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。また、資料・情報が当該研究に用いられることについて患者様もしくは患者様の代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としますので、2024年12月31日までに下記の連絡先へお申出ください。その場合でも患者様に不利益が生じることはありません。

地方独立行政法人埼玉県立病院機構  
埼玉県立小児医療センター  
医事担当（代表 048-601-2200）