

「情報公開文書」 (Web ページ掲載用)

課題名：非アルコール性脂肪肝疾患における栄養病態、体組成、身体機能と
歯周病に関する研究

1. 研究の対象

・2019年4月1日～2027年3月31日までに当院肝臓生活習慣病外来を受診した患者さんのうち、当院で行われている『慢性肝疾患患者における栄養病態、体組成、身体機能に関する調査』にご協力いただいた患者さん、および健常人ボランティア。

いずれも、口腔内診察、遺伝子多型解析用採血の前に改めて同意書を取得させていただきます。

・当院で行われている『肝硬変患者における栄養病態ならびに体組成の調査』にご協力いただいた肝硬変患者さん。(口腔内診察ならびに遺伝子体系解析用採血は行いません。)

2. 研究期間

2021年9月13日～2030年3月31日まで

3. 試料・情報の利用及び提供を開始する予定日

当院で試料・情報の利用を開始する予定日及び外部への提供を開始する予定日は以下の通りです。

利用開始(予定)日：2021年10月1日

提供開始(予定)日：2022年8月24日

4. 研究目的

慢性肝疾患患者の中でも、とりわけ非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) は、メタボリックシンドロームにおける肝臓の表現型であると言われていています。NAFLDのうち80～90%は長い経過をみても脂肪肝のまま、病気はほとんど進行しません。しかし、残りの10～20%の人は徐々に悪化して、肝硬変に進行したり、なかには肝がんを発症したりすることもあります。この脂肪肝から徐々に進行する肝臓病のことを「非アルコール性脂肪肝炎；nonalcoholic steatohepatitis から NASH」といいます。早期発見・早期治療が必要ですが、その予防法や治療法は確立されていないのが現状です。また、NAFLDの発症や進展に PNPLA3 遺伝子の変異が関与していると言われており、日本人の約20%がこの変異遺伝子型を持っているため、NAFLDの更なる解明に重要となります。

NAFLDの患者さんは、歯周病の主要な病原菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) に感染しているという報告が多数あります。歯周病の治療による *P.g* の除去や感染の予防が NAFLD や NASH の重症化の予防にも有効である可能性が示唆されています。

口腔内に定着した *P.g* を代表とする歯周病菌が様々な経路で血管内へ侵入すると、生体は歯周病菌に対する抗体を産生します。その抗体価(抗体の量)を調べることで歯周病の臨床症状がわかるという報告があります。NAFLDの患者さんの歯周病の状態を従来のように調べるだけでなく、歯周病菌の抗体価まで調べることで、歯周病と関連した NAFLD の予防法や治療法の確立できる可能性があります。そこで、本研究は、NAFLD と歯周病との関連性について評価することを目的に行います。

5. 研究方法

NAFLD 患者さんと、肥満と慢性肝疾患のない患者さんから得られた試料や情報を比較解析します。

自らの機関において保有する既存のあるいは、新規で取得する試料・情報のみを用いた当院単独の研究です。

6. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液（診察時に採取した血液の残余、遺伝子多型解析用に採取した血液）、唾液、歯肉溝浸出液

情報：年齢、性別、病歴、画像等

評価項目については以下の通りです。

- ・ 歯周病菌の血清抗体価
- ・ 血中遊離核酸
- ・ 歯肉溝浸出液もしくは唾液の成分分析（LPS-binding protein、サイトカイン等）
- ・ 歯周病検査値
- ・ 遺伝子多型（PNPLA3）※網羅的解析は行いません。
- ・ 食習慣と運動習慣に関する調査：Q & A 形式によるアンケートの実施（別紙参照）
- ・ 身体測定、体組成検査（InBody770、InBody S10、DXA 法）：身長、体重、体脂肪量、骨格筋量、内臓脂肪面積、骨密度、上腕および大腿周囲径、上腕皮下脂肪厚など
- ・ 筋力測定（BIODEXIII）：握力（左右）、下肢筋力（左右）などの各部位筋力
- ・ FibroScan502：肝脂肪化、肝硬度
- ・ Canon Aplio500：筋厚、筋弾性度および筋輝度
- ・ 血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸、LDL コレステロール、HDL コレステロール、尿酸、尿素窒素、血糖、HbA1c、白血球、赤血球、血色素量、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、insulin、AST、ALT、 γ -GTP、CPK、BNP、クレアチニン、総胆汁酸、アンモニア、分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比（BTR）、高感度 CRP、TNF- α 、IL-6、leptin、adiponectin、myostatin、LPS-binding protein、血中細胞外小胞（EV）中の抗酸化分子などの解析
- ・ 尿生化学検査：クレアチニン、N-titin fragment（筋損傷マーカー）
- ・ 間接熱量計（カロリーメータ）：安静時エネルギー代謝
- ・ スピードメーター装着：身体活動量

検体検査の測定項目は、LPS-binding protein、血中細胞外小胞（EV）中の抗酸化分子、高感度 CRP、サイトカイン（TNF- α 、IL-6、leptin、adiponectin、myostatin）と N-titin fragment を除き、すべて通常診療の範囲内で実施します。また、これらの項目はすべて保険収載されているものです。サイトカイン等の測定は残血清を用いて研究室にて実施します。追加採血は被験者の同意の上、新たに 5ml 採取させていただきます。スピードメーターの装着期間は、約 1 ヶ月間（次の外来受診時に回収）で、身体活動量を測定します。

歯周病菌の血清抗体価の測定は、広島大学病院口腔検査センターへ依頼する予定です。

7. 外部への試料・情報の提供

様々な種類の歯周病菌に対する血清抗体価の測定技術を持つ、広島大学病院口腔検査センターへ残血清 0.5ml を提供し測定を依頼します。これにより得られた血清抗体価のデータを当院で解析します。

試料は個人が特定できないよう氏名等を削除してから郵送します。

対応表は、当院の研究責任者が保管・管理します。

8. 外国にある者に対して試料・情報の提供する場合

該当なし。

9. 研究組織

・筑波大学附属病院：〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2-1-1
所属・担当者名：筑波大学医学医療系 顎口腔外科学
内田 文彦
Tel 029-853-3291（平日 9～17時）

・広島大学病院：〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
所属・担当者名：広島大学病院口腔検査センター・柴秀樹（口腔検査センター長／
歯髄生物学教授）
Tel：082-257-5555（代表）

10. 利益相反（企業等との利害関係）について

当院では、研究責任者のグループが公正性を保つことを目的に、情報公開文書において企業等との利害関係の開示を行っています。

使用する研究費は23K09148です。

外部との経済的な利益関係等によって、研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態を「利益相反」と言います。

本研究は、研究責任者のグループにより公正に行われます。本研究の利害関係については、現在のところありません。今後生じた場合には、所属機関において利益相反の管理を受けたうえで研究を継続し、本研究の企業等との利害関係について公正性を保ちます。

この研究の結果により特許権等が生じた場合は、その帰属先は研究機関及び研究者等になります。あなたには帰属しません。

11. 本研究への参加を希望されない場合

患者さんやご家族（ご遺族）が本研究への参加を希望されず、試料・情報の利用又は提供の停止を希望される場合は、下記の問い合わせ先へご連絡ください。すでに研究結果が公表されている場合など、ご希望に添えない場合もございます。

12. お問い合わせ先

本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ください。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ください。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さん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せんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

当院における照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

担当者の所属・氏名：筑波大学附属病院 歯科・口腔外科
住所：茨城県つくば市天久保 2-1-1
連絡先：029-853-3291（平日 9～17時）

当院の研究責任者：筑波大学附属病院 歯科・口腔外科 内田 文彦

研究代表者：同上