

参考文献

1. Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver Int.* 28: 264-70. 2008
2. Temmerman F, Missiaen L, Bammens B, et al. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 34: 702-13. 2011
3. Ogawa K, Fukunaga K, Takeuchi T, Kawagishi N, Kudo M, Ohkohchi N. The status of polycystic liver disease in Japan: a questionnaire survey of patients. *Kanzo.* 52: 709-15. 2011
4. Gigot JF, Jadoul P, Que F, et al. Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management? *Ann Surg.* 225: 286-94. 1997
5. Pirenne J, Aerts R, Yoong K, et al. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Liver Transpl.* 7: 238-45. 2001
6. Everson GT, Taylor MR, Doctor RB. Polycystic disease of the liver. *Hepatology.* 40: 774-82. 2004
7. Que F, Nagorney DM, Gross JB, Jr., Torres VE. Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease. *Gastroenterology.* 108: 487-94. 1995
8. Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, Rosen CB, Nagorney DM. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg.* 250: 112-8. 2009
9. Chandok N. Polycystic liver disease: a clinical review. *Ann Hepatol.* 11: 819-26. 2012
10. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology.* 52: 2223-30. 2010
11. Aussilhou B, Doufle G, Hubert C, et al. Extended liver resection for polycystic liver disease can challenge liver transplantation. *Ann Surg.* 252: 735-43. 2010
12. Gigot JF, Hubert C, Banice R, Kendrick ML. Laparoscopic management of benign liver diseases: where are we? *HPB (Oxford).* 6: 197-212. 2004

13. Russell RT, Pinson CW. Surgical management of polycystic liver disease. *World J Gastroenterol.* 14;13: 5052-9. 2007
14. Martin IJ, McKinley AJ, Currie EJ, Holmes P, Garden OJ. Tailoring the management of nonparasitic liver cysts. *Ann Surg.* 228: 167-72. 1998
15. Koperna T, Vogl S, Satzinger U, Schulz F. Nonparasitic cysts of the liver: results and options of surgical treatment. *World J Surg.* 21: 850-4. 1997
16. Kabbej M, Sauvanet A, Chauveau D, Farges O, Belghiti J. Laparoscopic fenestration in polycystic liver disease. *Br J Surg.* 83: 1697-701. 1996
17. Farges O, Bismuth H. Fenestration in the management of polycystic liver disease. *World J Surg.* 19: 25-30. 1995
18. Erdogan D, van Delden OM, Rauws EA, et al. Results of percutaneous sclerotherapy and surgical treatment in patients with symptomatic simple liver cysts and polycystic liver disease. *World J Gastroenterol.* 14;13: 3095-100. 2007
19. Nakaoka R, Das K, Kudo M, Chung H, Innoue T. Percutaneous aspiration and ethanolamine oleate sclerotherapy for sustained resolution of symptomatic polycystic liver disease: an initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* 193: 1540-5. 2009
20. Soravia C, Mentha G, Giostra E, Morel P, Rohner A. Surgery for adult polycystic liver disease. *Surgery.* 117: 272-5. 1995
21. Vons C, Chauveau D, Martinod E, et al. [Liver resection in patients with polycystic liver disease]. *Gastroenterol Clin Biol.* 22: 50-4. 1998
22. Alves RC, Fonseca EA, Mattos CA, Abdalla S, Goncalves JE, Waisberg J. Predictive factors of early graft loss in living donor liver transplantation. *Arq Gastroenterol.* 49: 157-61. 2012
23. Jeon GS, Won JH, Wang HJ, Kim BW, Lee BM. Endovascular treatment of acute arterial complications after living-donor liver transplantation. *Clin Radiol.* 63: 1099-105. 2008
24. Jain A, Reyes J, Kashyap R, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg.* 232: 490-500. 2000
25. van Keimpema L, Nevens F, Adam R, et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver

- Transplant Registry study. *Transpl Int.* 24: 1239-45. 2011
26. Ubara Y, Takei R, Hoshino J, et al. Intravascular embolization therapy in a patient with an enlarged polycystic liver. *Am J Kidney Dis.* 43: 733-8. 2004
 27. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, et al. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 49: 744-52. 2007
 28. Gong AY, Tietz PS, Muff MA, et al. Somatostatin stimulates ductal bile absorption and inhibits ductal bile secretion in mice via SSTR2 on cholangiocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 284: C1205-14. 2003
 29. Banales JM, Masyuk TV, Gradilone SA, Masyuk AI, Medina JF, LaRusso NF. The cAMP effectors Epac and protein kinase a (PKA) are involved in the hepatic cystogenesis of an animal model of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hepatology.* 49: 160-74. 2009
 30. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol.* 21: 1052-61. 2010
 31. van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 137: 1661-8 e1-2. 2009
 32. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5: 783-9. 2010

Table 1 治療法別患者背景・集計結果

	嚢胞内容穿刺吸引 ・硬化療法	嚢胞開窓術	肝切除	肝移植
治療件数, n (%)	152 (54.1)	53 (18.9)	44 (15.7)	13 (4.6)
病型分類, n (%)				
I 型	88 (57.9)	24 (45.3)	17 (38.6)	0
II 型	45 (29.6)	22 (41.5)	23 (52.3)	3 (23.1)
III 型	15 (9.9)	5 (9.4)	3 (6.8)	8 (61.5)
PS, n (%)				
≤ 2	143 (94.1)	48 (90.6)	42 (95.5)	5 (38.5)
≥ 3	5 (3.3)	0	1 (2.3)	7 (53.8)
腎機能障害, n (%)	17 (11.2)	8 (15.1)	7 (15.9)	7 (53.9)
血清クレアチニン値異常	14 (9.2)	6 (11.3)	7 (15.9)	3 (23.1)
透析導入	3 (2.0)	2 (3.8)	0 (0)	4 (30.8)
症状, n (%)				
他覚症状あり	39 (25.7)	15 (28.3)	20 (45.5)	10 (76.9)
自覚症状のみ	107 (70.4)	38 (71.7)	23 (52.2)	2 (15.4)
合併症, n (%)	35 (23.0)	15 (28.3)	14 (31.8)	8 (61.5)
Clavien分類 \leq III a	33 (21.7)	14 (26.4)	10 (22.7)	6 (46.2)
Clavien分類 \geq III b	2 (1.3)	1 (1.9)	4 (9.1)	2 (15.4)
死亡	1 (0.7)	0	0	2 (15.4)

Fig. 1A 多発性肝嚢胞症 I 型の治療法別成績 (1)

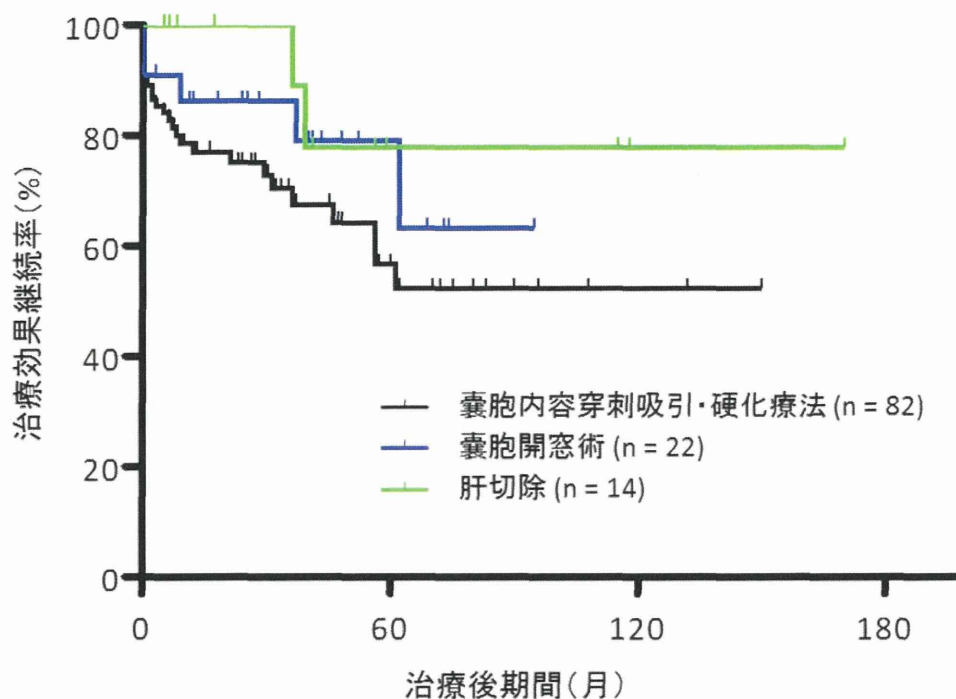


Fig. 1B 多発性肝嚢胞症 I 型の嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法における硬化剤別治療成績

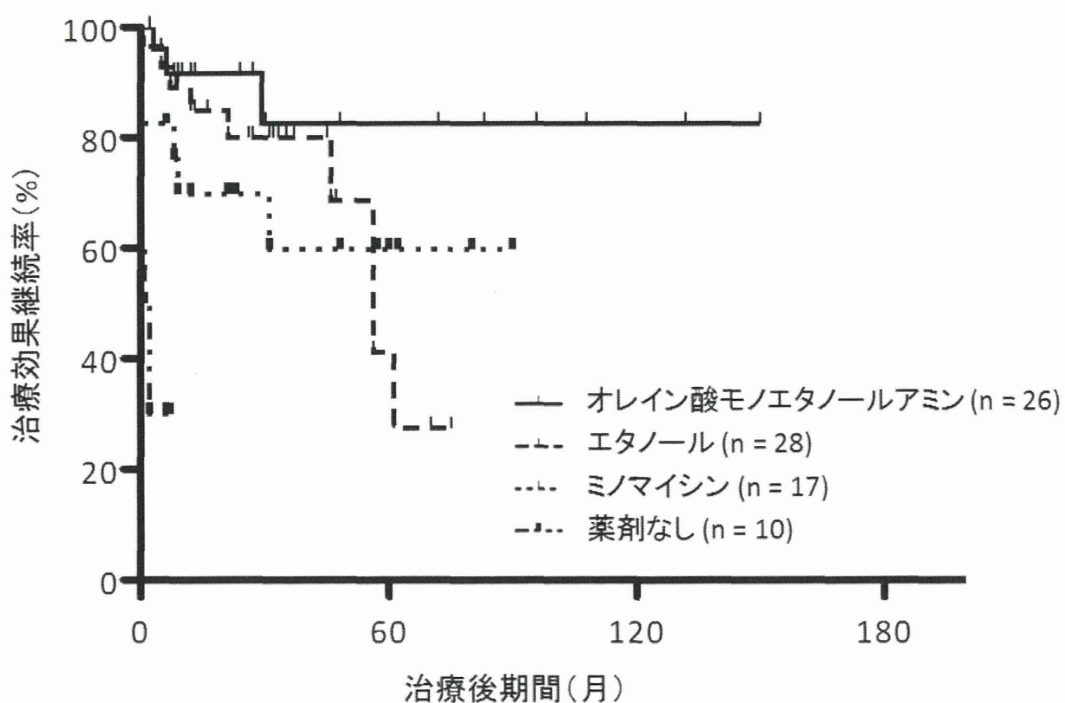
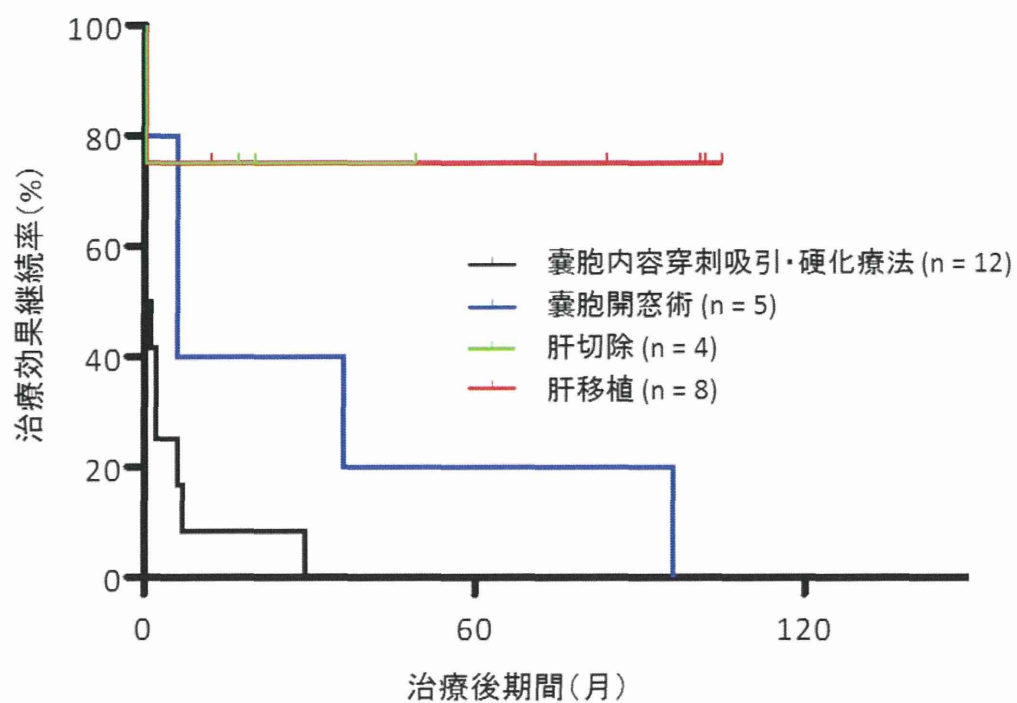


Fig. 3 多発性肝嚢胞症 III 型の治療法別成績



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築」
分担研究報告書

多発肝のう胞症試料バンクの構築と収集試料を利用した免疫組織化学的解析

研究分担者 野口 雅之 筑波大学 医学医療系 診断病理 教授
研究協力者 加野 准子 筑波大学 医学医療系 診断病理 講師

研究要旨

平成 22, 23 年度の当該事業において難治性良性肝疾患である多発肝のう胞症(Polycystic Liver Disease, PLD)を対象に、病因解明や効果的な治療法を確立するための調査や研究を効率よく積極的に行うことができるように患者の臨床情報や手術検体などの試料（組織）を収集する PLD 試料バンクを構築した。全国の肝疾患を専門とする医療施設の中で PLD の切除もしくは移植を行った 4 施設より 12 症例の試料を収集・保存することができた。当該事業で実施した PLD 患者の実態調査をもとに、肝切除などの治療を実施した医療施設に対して PLD 試料のバンキングへの協力を依頼し、試料を追加した。さらに既存試料だけでなく、現在治療を受けている患者に対してもインフォームドコンセントを行い、治療や検査で採取したのう胞内溶液や血液を収集・保存した。最終的に 7 施設より 18 症例、22 検体を収集することができた。収集した試料について、PLD との関連が報告されている各種のマーカーの発現を免疫組織化学染色で調べた。多発のう胞腎(Polycystic Kidny Disease, PKD)を伴わない PLD の原因遺伝子と考えられている PRKCSH 及び SEC63 に対する抗体の免疫染色では陰性症例が数例認められ、これらの症例に遺伝子変異が生じている可能性が示唆された。

A. 研究目的

PLD は難治性良性肝疾患であり、のう胞の増加や巨大化のために圧迫症状や腹囲の増大が生じ、長期にわたって生活に支障をきたすため、時として肝移植を必要とする。国内外における報告は症例報告が数編あるのみであり、本疾患についての病態の詳細は明らかにならず、有効な治療法も確立していない。まれな疾患であるために研究や調査のための試料（組織、血液等）や情報の入手が困難である。PLD の実態を把握して治療方針を定めるためにも患者基本情報や治療のために採取した組織や血液等を利用して研究を進める必要がある。そこで、平成 22, 23 年度難治性疾患克服研究事業において、PLD の情報・組織バンクを構築することを目的として、全国の医療機関を対象にしたアンケート調査と既存組織の収集を行った。国内 4 施設の医療機関において、12 症例の PLD 既存組織があることが分かり、これらの施設より組織提供及び研究協力への承諾を得た。筑波大学で手術検体の収集・管理を行っているつくばヒト組織バイオバンクのシステムを活用して構築した PLD 試料バンクで

協力施設から提供された PLD 組織をバンキングした。今年度は、さらに多くの PLD 試料を収集して総合的かつ詳細に調査・研究を行い、診断および治療方針を決定する上で重要な項目を明確にすることを目的とする。

B. 研究方法

1. PLD 試料の収集

平成 22 年度に行った PLD 患者数調査（一次調査）の結果に基づき、現在患者を診ている 164 施設に対して治療法や経過等の詳細を把握するための二次調査を行った。調査結果より、PLD 既存試料を保管している医療施設に試料提供の協力を依頼した。さらに PLD の診断・治療に必要な研究を効率的に進めることができるように血液やのう胞液も含めた PLD 試料の収集とその品質の解析を行い、PLD 試料バンクの充実を図った。

2. PLD 試料を用いた免疫組織化学染色

PLD 試料バンク保存したホルマリン固定パラフィン包埋 (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded: FFPE) 薄切切片を用いて、のう胞液中の分泌やのう胞の形成や増大への関与が示唆されている腫瘍マーカー及びエストロゲン受容体について免疫組織化学染色を行った。さらに PKD を伴わない PLD の原因遺伝子と考えられている PRKCSH 及び SEC63 に対する抗体を用いた免疫組織化学染色も並行して行い、局在や発現レベルを解析した。使用した抗体と反応条件は Table 1 に示した。染色は自動染色装置（ニチレイバイオサイエンス ヒストステイナー48A）を使用した。一次抗体の希釈には Dako REAL 抗体希釈液 (Dako S2022)、内因性パーオキシダーゼのブロッキングには Dako REAL パーオキシダーゼブロッキング試薬 (Dako S2023)、二次抗体は EnVision+DulLink (Dako K4061) を用いた。

（倫理面への配慮）

試料の研究利用に対して同意が得られた既存試料を連結不可能匿名化して、収集・管理した。研究用に試料を収集・管理することに関しては、前年度までの当該研究において、既に筑波大学内の倫理委員会において承認が得られていた。既存試料に加え、のう胞内溶液と血液の収集・管理を行うことについても筑波大学内の倫理委員会に諮り、了承が得られた。本研究の遂行においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守した。

C. 研究結果

1. PLD 試料の収集

これまでに PLD の治療を行い、既存試料が保管されている 7 施設より 18 症例（22 検体）の試料を収集した。そのうち 19 検体はホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 薄切切片であり、2 検体はのう胞液、1 検体は血液であった (Table 2)。穿刺吸引で回収したのう胞液と血液検査の残りの血液については、新たに作成した説明文書及び同意書を用いてインフォームド

コンセントを行った（参考資料 1）。また、免疫組織化学染色のコントロールとして 2000 年から 2010 年までの間に筑波大学附属病院において病理解剖を行った症例の中で肝のう胞と診断された 13 症例の FFPE 薄切切片を収集した (Table 3)。

2. PLD 試料を用いた免疫組織化学染色

PLD との関連が報告されているマーカーを用いて免疫組織化学染色を行った。全症例の染色結果を Table 4 に示した。海外の症例で PLD 患者に遺伝子変異が認められている PRKCSH と SEC63 に対する免疫組織化学染色の陽性例及び陰性例を Figure 1 に示した。

D. 考察

PLD 患者の詳細を把握するために行った二次調査の結果、各施設で行われた治療法が明らかになり、これまでに PLD 試料の提供を受けた協力施設以外にも既存試料を保管している施設が存在することが分かった。これらの施設に試料提供の協力を依頼して、あらたに 3 施設より 6 症例の試料を PLD 試料バンクに追加することができた。今年度は保存試料を利用した研究を遂行して、PLD の治療ガイドラインを作成する上で基盤となる情報を得ることを目的とした。PLD 試料の形態学的解析では、胆管と類似したのう胞を形成する細胞を観察することができた。しかし、これらの細胞においてのう胞の形成や増大への関与が示唆されている女性ホルモン及び腫瘍関連のマーカーの発現は認められなかった。海外で PLD 患者に遺伝子変異が報告されている PRKCSH 及び SEC63 は、遺伝子変異とタンパク発現の関連が明らかになっていない。特に SEC63 においては遺伝子変異をもつ症例でもタンパクの発現低下が確認されていない。本研究では行った免疫組織化学染色では、数症例で SEC63 陰性像が確認された。これらの症例について遺伝子変異の有無を解析することで変異によるタンパク発現異常が起こるか否か明らかにすることができ、PLD の原因となる遺伝子学的な異常を同定できる可能性が示唆された。

E. 結論

- 1) PLD 試料バンクにおいて、全国 7 施設の医療機関より血液やのう胞液を含む 22 検体の試料を収集することができた。
- 2) 収集した試料を用いた形態学的解析では、胆管と類似したのう胞を形成する細胞集団が観察できた。
- 3) 免疫組織化学染色において、のう胞の形成や増大への関与が示唆されている女性ホルモン及び腫瘍関連のマーカーの発現は認められなかった。
- 4) 海外で PLD 患者に遺伝子変異が報告されている PRKCSH 及び SEC63 に対する免疫組織化学染色では、タンパク発現異常を生じている可能性のある症例が複数認められた。
- 5) PRKCSH 及び SEC63 の遺伝子変異とタンパク発現についての関連性を明確にするためにより多くの試料をバンキングして解析を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table 1 使用した抗体の種類

抗体 (クローン)	会社、カタログ No.	濃度	賦活化
CK19 (RCK108)	Dako、M0888	1:50	CB, 105°C, 10min
CEA (COL-1)	ニチレイバイオサイエンス、 413121	希釈済抗体	CB, 105°C, 10min
ER (SP1)	ロシユ、518107925	希釈済抗体	CB, 105°C, 10min
PgR (1E2)	ロシユ、518102333	希釈済抗体	CB, 105°C, 10min
Bcl-2 (124)	Dako、M0887	1:200	CB, 105°C, 10min
PRKCSH	Santa cruz、sc-10774	1:400	TE, 105°C, 10min
SEC63	Santa cruz、sc-12328	1:40	TE, 105°C, 10min

一次抗体の反応は全て室温で 30 分行った。CB はクエン酸バッファー(pH 6.0), TE は Tris-EDTA バッファー(pH 9.0)を示す。

Table 2 PLD 試料バンクに収集した検体

検体	性別	治療法	PKD	種類	備考
PLD 1	女	切除	有り	FFPE 切片	
PLD 2	女	移植	有り	FFPE 切片	
PLD 3	女	移植	無し	FFPE 切片	
PLD 4	女	移植	無し	FFPE 切片	PLD3 と同一症例
PLD 5	男	移植 (死亡)	無し	FFPE 切片	
PLD 6	男	移植 (死亡)	無し	FFPE 切片	PLD5 と同一症例
PLD 7	女	移植	無し	FFPE 切片	
PLD 8	女	移植 (死亡)	無し	FFPE 切片	
PLD 9	女	移植	有り	FFPE 切片	
PLD 10	女	移植	有り	FFPE 切片	
PLD 11	女	移植 (死亡)	有り	FFPE 切片	
PLD 12	女	移植	有り	FFPE 切片	
PLD 13	女	移植	有り	FFPE 切片	
PLD 14	女	移植	有り	FFPE 切片	
PLD 15	女	切除	無し	FFPE 切片	
PLD 16	女	切除	無し	FFPE 切片	PLD15 と同一症例
PLD 17	女	穿刺吸引	無し	のう胞液	
PLD 18	男	穿刺吸引	有り	のう胞液	
PLD 19	男	穿刺吸引	有り	血液	
PLD 20	女	開窓術	無し	FFPE 切片	
PLD 21	男	開窓術	無し	FFPE 切片	
PLD 22	女	1)開窓術 2)切除	無し	FFPE 切片	

検体の保管には筑波大学内に設置されたつくばヒト組織バイオバンクの検体管理システムを利用した。ホルマリン固定パラフィン包埋(Formalin-Fixed Paraffin-Embedded: FFPE)切片は 4℃、のう胞液及び血液は-80℃で保管した。

Table 3 免疫染色のコントロールに使用した肝のう胞（単発）の剖検症例

検体	主診断
LC-1	不明
LC-2	子宮頸癌
LC-3	不明
LC-4	三重癌（膀胱癌、前立腺癌、肺癌）
LC-5	混合性結合組織病
LC-6	間質性肺炎
LC-7	多重癌（卵巣癌、肺癌、甲状腺乳頭癌、乳癌）
LC-8	胎児水頭症
LC-9	肺癌
LC-10	悪性リンパ腫
LC-11	ALS
LC-12	肺炎
LC-13	重複悪性腫瘍（悪性リンパ腫、食道癌、サイトメガロウイルス感染症）

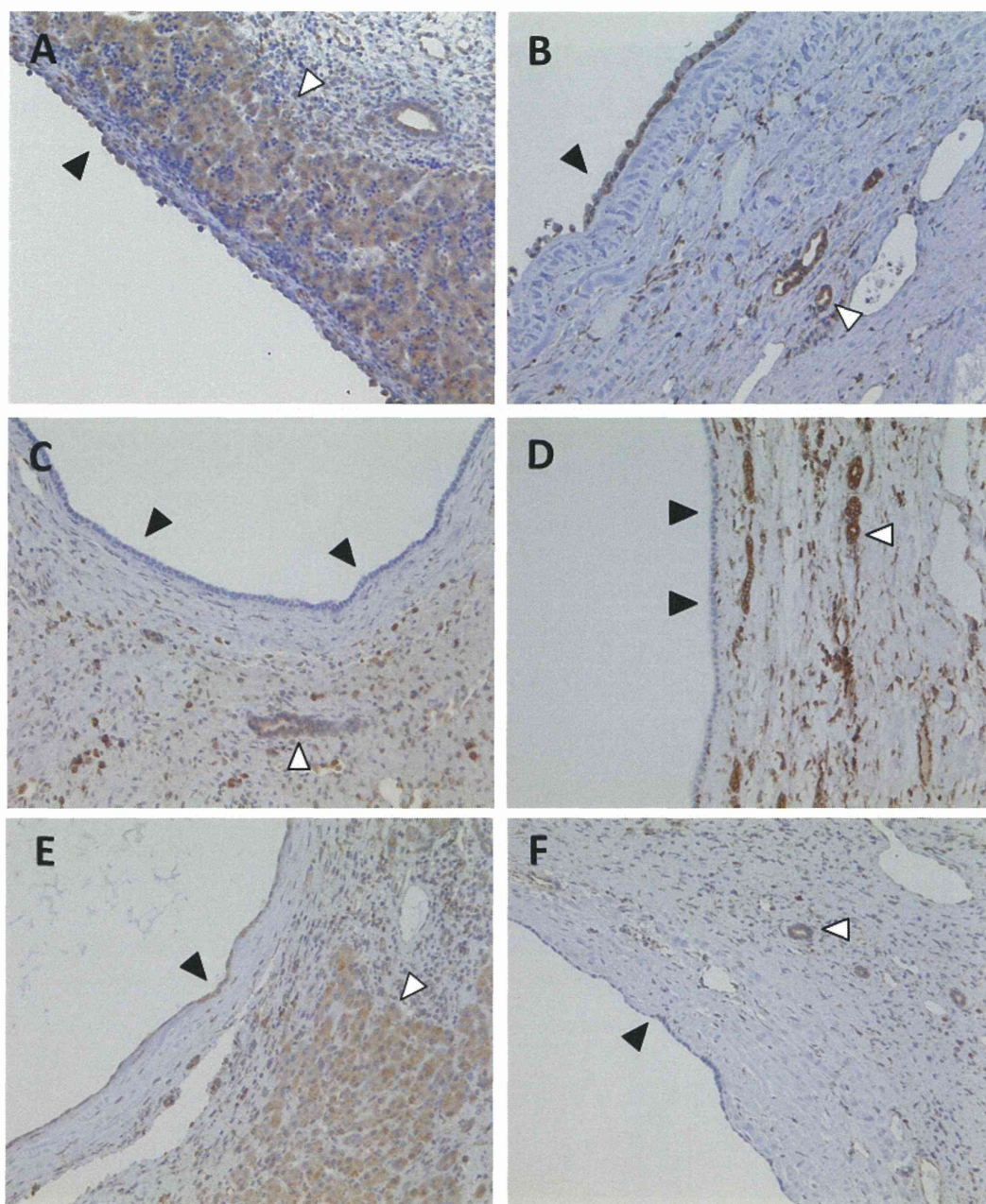
検体は全て FFPE 切片で, PLD のコントロールとして単発の肝のう胞が認められた症例を選択した。これらの症例は昨年度の当該研究で PCR のコントロールとして用いた。

Table 4 PLD 試料バンクに収集した検体の免疫染色

検体	抗体						
	CK19	CEA	ER	PgR	Bcl-2	PRKCSH	SEC63
PLD 1	+	-	-	-	-	+	+
PLD 2	+	-	-	-	-	+	+
PLD 3	+	-	-	-	-	+	+
PLD 4	+	-	-	-	-	+	+
PLD 5	+	-	-	-	-	+	+
PLD 6	+	-	-	-	-	+	+
PLD 7	+	-	-	-	-	+	+
PLD 8	+	-	-	-	-	+	+
PLD 9	+	-	-	-	-	-	+
PLD 10	+	-	-	-	-	+	+
PLD 11	+	-	-	-	-	+	+
PLD 12	+	-	-	-	-	+	+
PLD 13	+	-	-	-	-	+	+
PLD 14	+	-	-	-	-	+	+
PLD 15	+	-	-	-	-	-	-
PLD 16	+	-	-	-	-	+/-	+/-
PLD 20	-	-	-	-	-	+	-
PLD 21	+	-	-	-	-	+	-
PLD 22	+	-	-	-	-	+	-

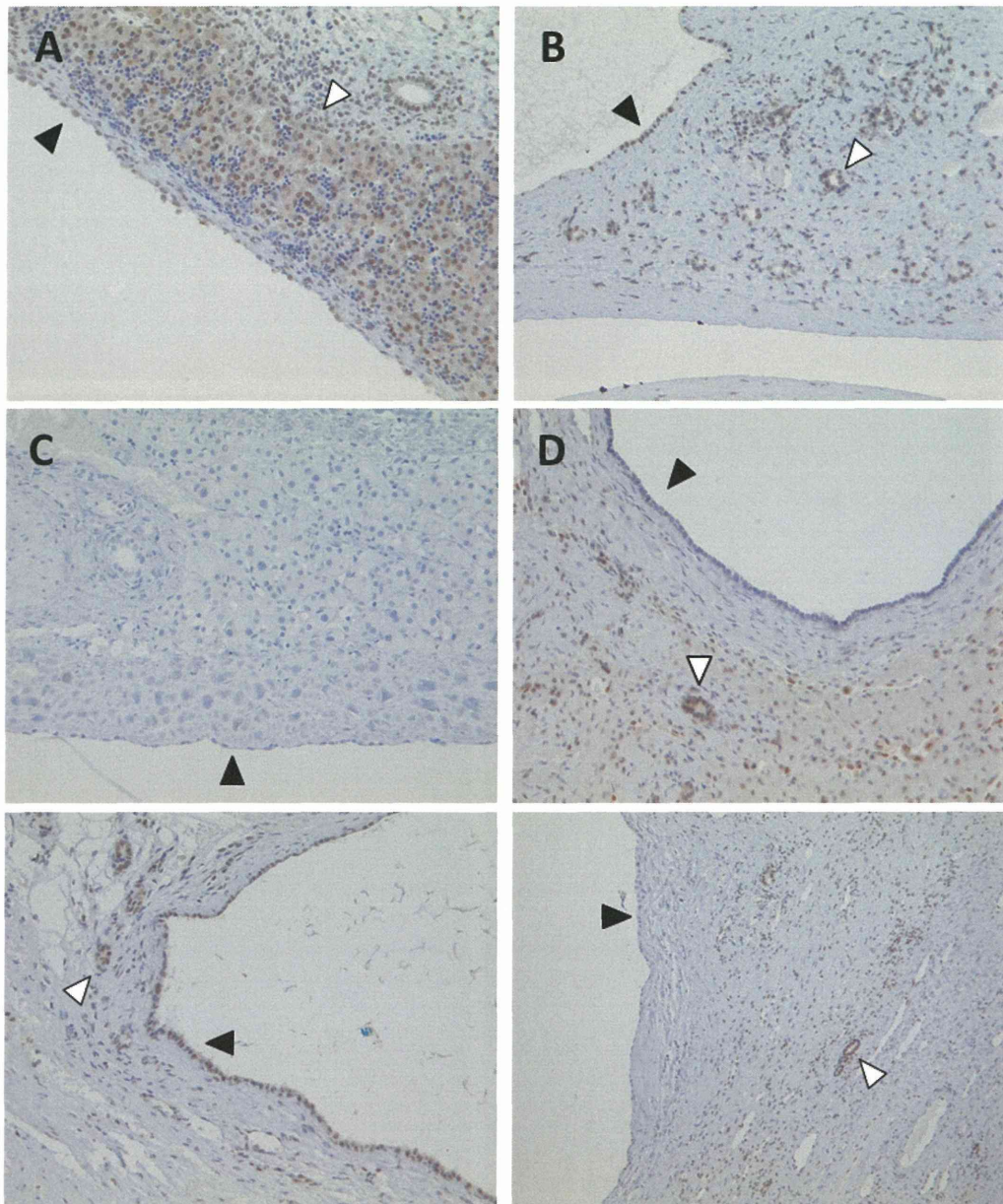
免疫染色の評価は、のう胞を形成している細胞の染色性で評価した。+は陽性症例、-は陰性症例を示し、+/-は同一切片上に陽性部と陰性部が混在している症例を示した。

Figure 1 抗 PRKCSH 抗体を用いた PLD 試料の免疫染色



- A: コントロール症例(LC-8)、のう胞壁(▼)及び肝細胞(▽)は共に陽性
B: PLD 症例(PLD 1)、のう胞壁(▼)及び胆管細胞(▽)は共に陽性
C: PLD 症例(PLD 9)、のう胞壁(▼)は陰性であるが胆管細胞(▽)は陽性
D: PLD 症例(PLD 15)、のう胞壁(▼)は陰性であるが胆管細胞(▽)は陽性
E: PLD 症例(PLD 16)、のう胞壁(▼)及び細胞(▽)は共に陽性
F: PLD 症例(PLD 16)、E と同一症例だがのう胞壁に陰性細胞が認められる(▼)、胆管(▽)や肝細胞は陽性

Figure 2 抗 SEC63 抗体を用いた PLD 試料の免疫染色



- A: コントロール症例(LC-8)、のう胞壁(▼)及び肝細胞(▽)は共に陽性
B: PLD 症例(PLD 1)、のう胞壁(▼)及び胆管細胞(▽)は共に陽性
C: PLD 症例(PLD 20)、のう胞壁(▼)は陰性であるが胆管や肝細胞も陰性
D: PLD 症例(PLD 15)、のう胞壁(▼)は陰性であるが胆管細胞(▽)は陽性
E: PLD 症例(PLD 16)、のう胞壁(▼)及び細胞(▽)は共に陽性
F: PLD 症例(PLD 16)、E と同一症例だがのう胞壁に陰性細胞が認められる(▼)、
胆管(▽)や肝細胞は陽性

患者の皆様への説明文書

この説明文書は、「多発肝のう胞症に対する治療ガイドラインと試料バンクの構築」へのご協力（試料提供）をお願いするために、当該調査について説明したものです。この研究への協力をお断りになられても、何ら不利益を受けることはありません。

(1)多発肝のう胞症について

多発肝のう胞症は、肝臓内にのう胞（液体の貯留した袋）が多数形成される希少な疾患です。のう胞が増加、巨大化するために圧迫症状や腹囲の増大が生じ、長期にわたって生活に支障をきたします。時として肝移植が必要になる疾患ですが、原因は不明で効果的な治療法が確立されていません。まれな疾患であるために研究や調査のための試料や情報を入手することが困難で、患者数や発症頻度、治療効果などの実態が把握されていません。最近、オランダやノルウェーの多発肝のう胞症患者に PRKCSH と sec63 という 2 つの遺伝子に変異（DNA の塩基配列変化）が起こっていることが報告されました。つまり、先天的にこの遺伝子に変異を持っていると多発肝のう胞症にかかりやすいと考えられます。日本人の多発肝のう胞症患者については、遺伝子解析が行われていないため、海外で報告されているような遺伝子変異があるのか、または日本人特有の変異があるのかわかっていません。

(2)研究計画と方法

前述した 2 つの遺伝子について他国の患者で報告されているような変異があるかを調べます。この研究へのご協力に同意していただいた場合、試料は筑波大学医学医療系に提出されて、研究利用されます（担当者及び連絡先は、問い合わせ先をご参照下さい）。方法は、次の三段階の過程で行います。

- ①治療のために吸引したのう胞内溶液(10ml 程度)または検査で採血をする時に追加で研究用に採血させていただく血液（5ml 程度）より DNA を抽出します。
- ②抽出した DNA を鋳型として、PCR という方法で遺伝子を増幅します。
- ③増幅した遺伝子を DNA シークエンサーという装置を用いて DNA の塩基配列を調べます。

(3)研究に参加した場合の利益、不利益

この研究に参加した場合、患者の皆さんに直接の利益はありません。しかし、研究成果により、多発肝のう胞症の特徴が明らかになると、発症の原因解明や新たな診断・治療法の開発が期待できます。有効な治療法が確立していない多発肝のう胞症の治療ガイドラインが作成されることで、患者や家族の社会生活機能や精神的健康の向上によい影響を与えることができます。また、日常診療の範囲内で採血を行う可能性がありますが、この時に健康被害が生じた場合は、研究担当者が誠意を持って対処し、適切な医療を提供いたします。

(4)費用の負担、謝礼

この研究に参加した場合の費用の負担はありませんが、交通費や謝金などの謝礼もありません。

(5)個人情報の保護について

この研究では、提供していただいたのう胞内溶液または血液に情報管理責任者（筑波大学医学医療系 竹内朋代）が個人情報と無関係な番号を付けて管理します。研究を行う際もこの番号で行います。情報管理責任者が個人情報と新たにつけた番号の対応表を厳重に管理します。

(6)調査結果の公表

この研究は、報告書の冊子として印刷されて厚生労働省に提出します。報告書には、個人を特定するような情報は一切掲載されません。なお、調査結果の一部が医学雑誌、学会などに発表されることがありますが、個人を特定するような情報は一切発表されません。

(7)試料（のう胞内溶液、血液）の保存、廃棄について

研究終了後の試料は、同意をしていただける場合は、筑波大学附属病院内の研究用試料の収集施設（組織バンクと呼ばれています）で保管させていただきます。試料を組織バンクで保管する際には、(5)に記載した個人情報と無関係な番号（新たにつけた番号）のみで管理されます。組織バンクにおける保管については患者の皆さんの自由意志で、同意されない場合も不利益を受けることはありません。組織バンクにおける保管に同意されない場合は、研究担当者が責任を持って試料の廃棄を行います。

(8)同意の撤回について

この研究への参加を同意した後でも、試料が研究に使用される前であればいつでも撤回することができます。ただし、試料が研究に利用された場合はその成果を取り下げることはできません。また、研究終了後の試料が組織バンクで保管された場合も同意を撤回することができません。

(9)問い合わせ先

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1 筑波大学医学医療系

「多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築」研究班

大河内信弘、竹内朋代

電話/Fax : 029-859-3715

(説明者記入欄)

「多発肝のう胞症に対する治療ガイドラインと試料バンクの構築」へのご協力（試料提供）について、書面および口頭により説明を行いました。

平成 年 月 日

説明者所属：

氏名（自署）：

試料提供についての同意書

殿

私は、「多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築」の研究について、十分な説明を受けました。(説明を受けた項目にレ印を付けて下さい)

- (1)多発肝のう胞症について
- (2)研究計画と方法
- (3)研究に参加した場合の利益、不利益
- (4)費用の負担、謝礼
- (5)個人情報の保護について
- (6)調査結果の公表
- (7)試料（のう胞内溶液、血液）の保存、廃棄について
- (8)同意の撤回について
- (9)問い合わせ先

また、試料提供に同意しなくても何ら不利益を受けないことも確認した上で、試料提供に同意します。

平成 年 月 日

氏 名 _____ 印

自筆署名または記名押印