

研究目的 (臨床研究実施計画書P3)
本研究では、薬剤性肝障害の早期発見・病勢判断のための感度、特異度の高い新規バイオマーカーを探索することを目的とする。

対象者 (臨床研究実施計画書P4, 5)
患者群: 北里大学病院消化器内科および北里大学東病棟の消化器内科、消化器外科、精神神経科、整形外科、神経内科にて新たに薬剤性肝障害と診断された症例
対照群: 患者群に組み入れられた者と性別、年齢がマッチし、肝障害の既往がない健康ボランティアで、本研究への参加への意思があり、かつ本人が文書により同意した者

患者群の選択基準 (臨床研究実施計画書P4)
1) 薬剤性肝障害と診断された患者
<診断基準>
ALTが正常上限の2倍、もしくはALPが正常上限を超える症例で、新たに薬剤性肝障害が疑われた者
2) 本研究への参加の意思があり、文書による同意が得られた患者

患者群の除外基準 (臨床研究実施計画書P5)
1) 急性・慢性ウイルス肝炎、無症候性キャリア、アルコール性肝障害、過労性脂肪肝、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、胆石症、胆嚢炎、胆管炎、胆嚢癌などの疾患を有する者
2) DDW-J-2004スコア4点以下の者
3) 医師が本臨床研究の対象として不適格と判断した者

観測項目 (臨床研究実施計画書P4)

観測項目	検定・観察・評価項目
患者背景	性別、年齢、体高、血圧、身長、体重、飲酒歴(飲酒量)、喫煙歴(喫煙本数)、常用薬、既往歴、既往症、薬剤性肝障害の既往有無、アレルギー体質、海外渡航歴、薬剤性肝障害家族歴の有無
臨床症状	発熱、発疹、掻痒感、関節痛、全身倦怠感、黄疽、嘔吐、腹痛、食欲不振
薬歴	
薬剤性肝障害診断開始項目	診断日時、原因薬名、原因薬物投与開始日、原因薬物投与中止日
検査関連項目	最終食事時間、採血時間、採血時間、血液凍結保存開始時間、凍結保存開始時間、ALT or ALP上昇発症日、症状出現日時
血液検査	血液一般、白血球分類、血液生化学、IgM HA抗体、tIgE抗体、HCV抗体、IgM CMV抗体、IgM EB VCA抗体、IgG、IgM、ANA、AMA、DLST
尿検査	定性(糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血)、尿沈渣
メタボローム解析項目	イオン性代謝物、脂質代謝物
プロテオーム解析項目	約700種のタンパク質
C10MS/UCAMスコア	

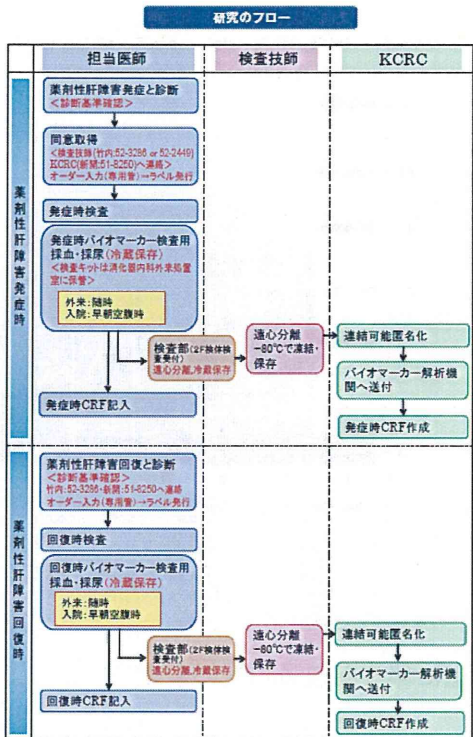


図3 薬物性肝障害症例登録のためのポケットメモ (裏面)

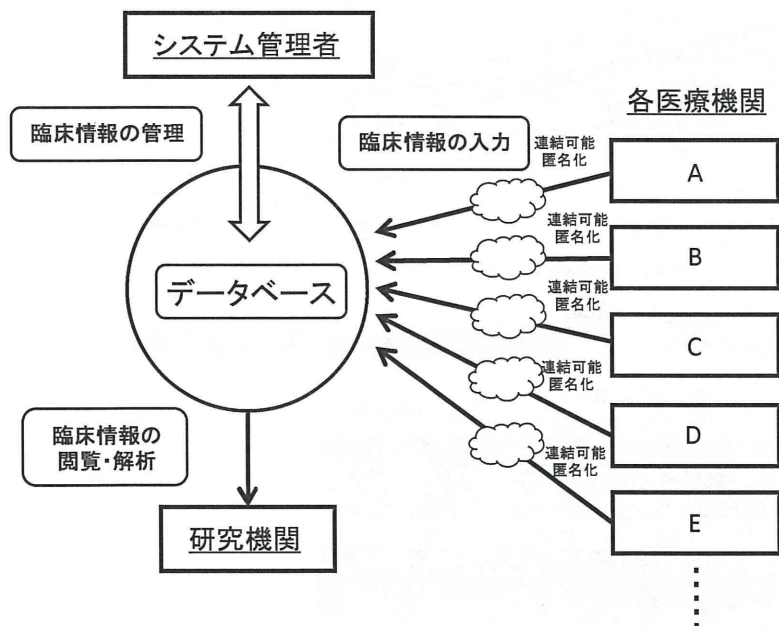


図4 臨床研究症例のオンラインデータベースの概念図

Decrease in high abundant low molecular weight proteins

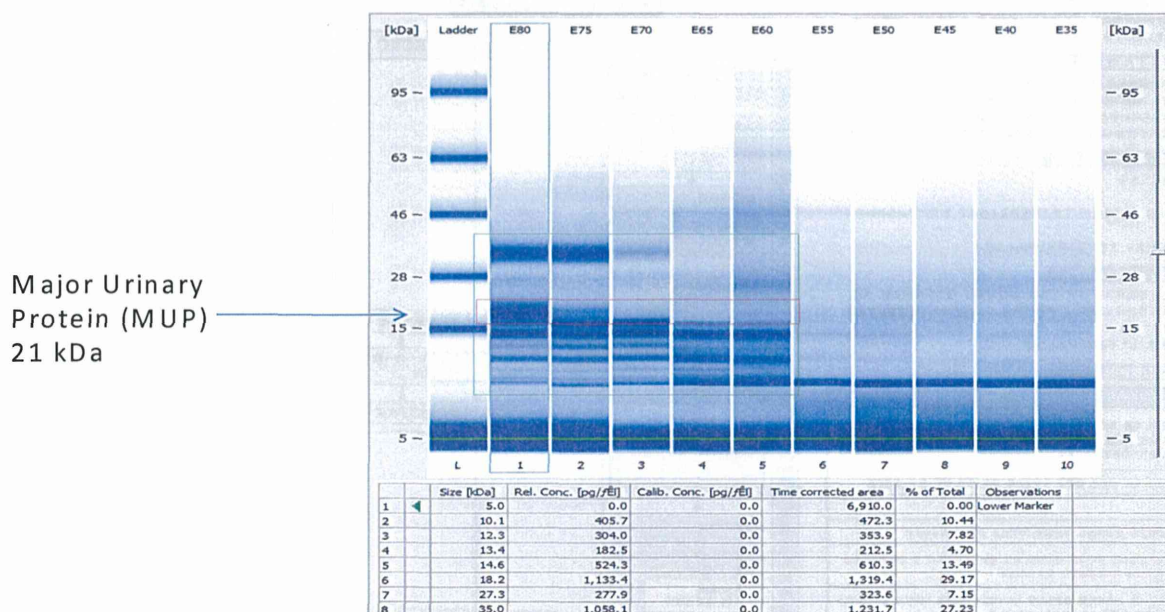


図5 エタノールの濃度変化に伴う回収蛋白質の変化

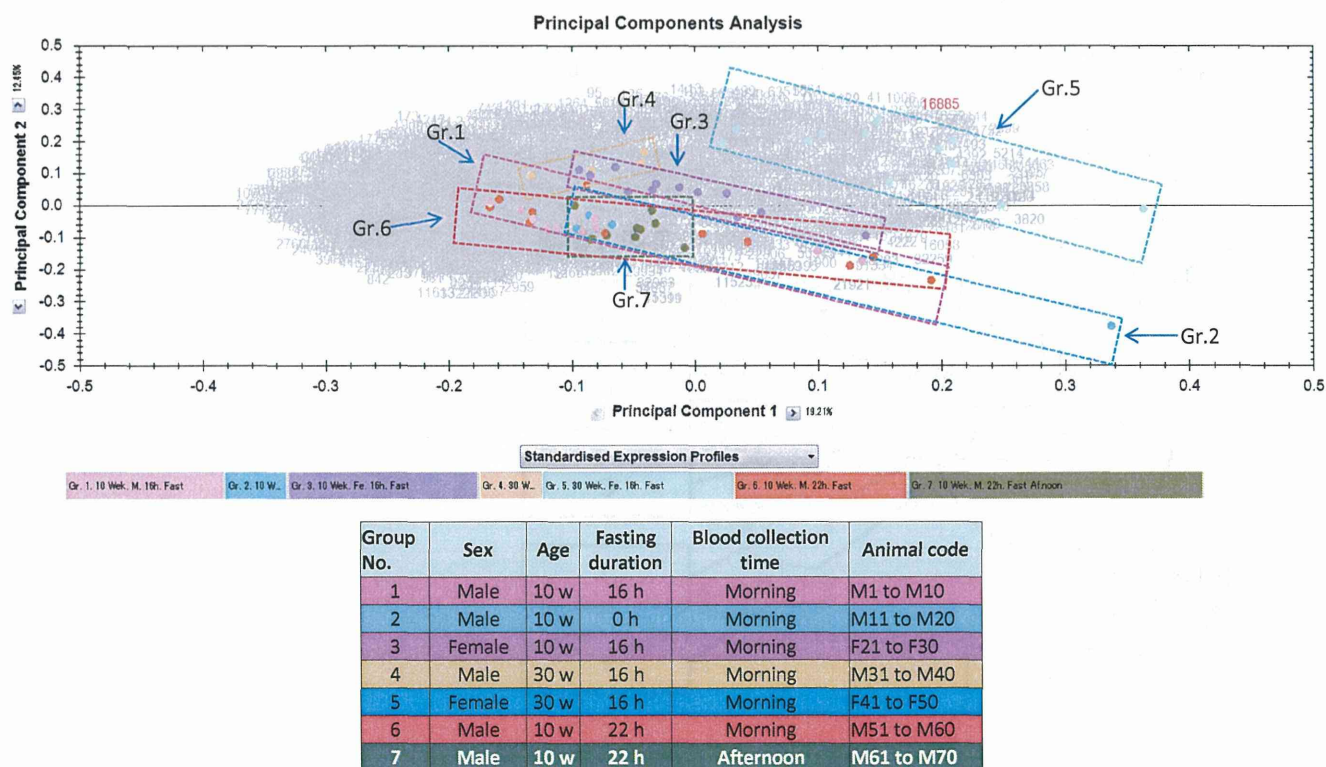


図6 ラット尿プロテオーム解析全データの主成分分析

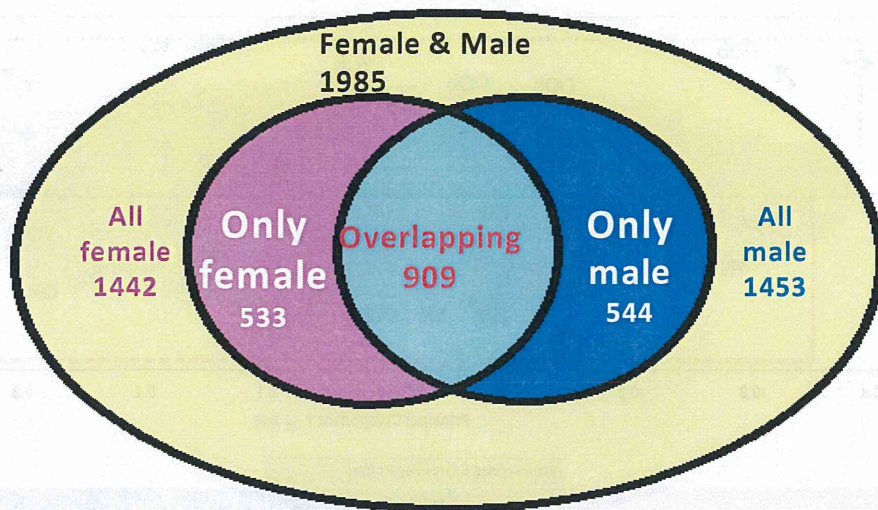


図7 ラット雄および雌にて同定された蛋白質とその重なり

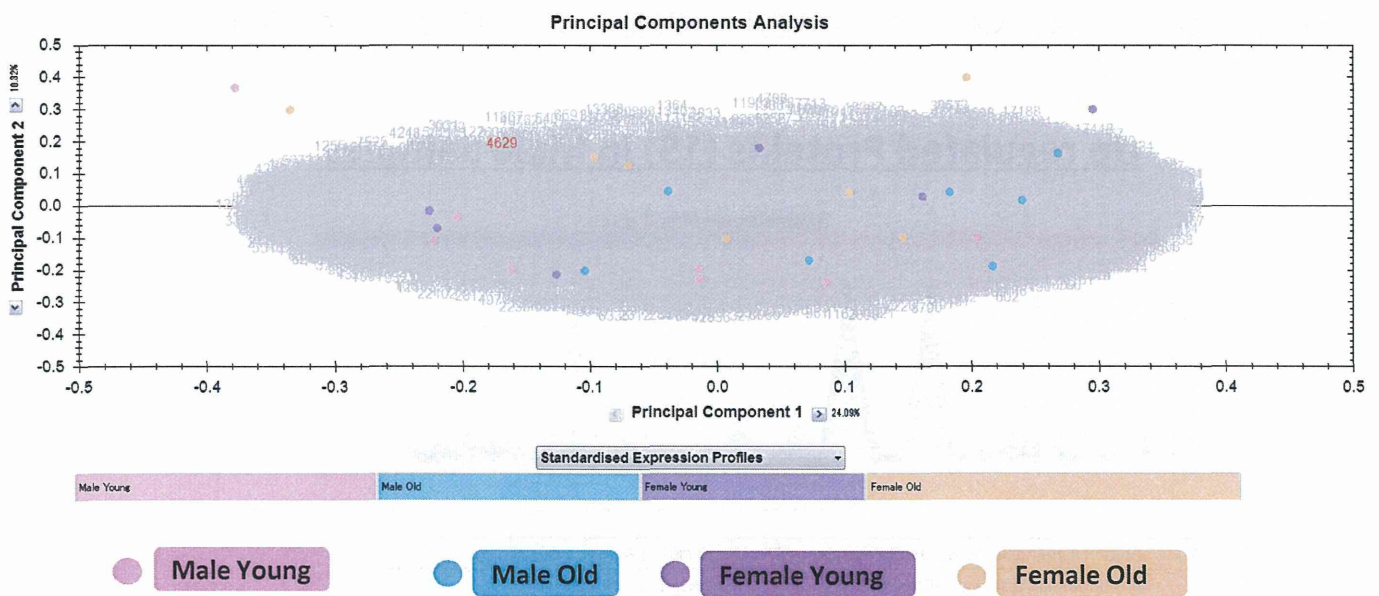


図8 健常白人尿サンプルプロテオーム解析データの主成分分析

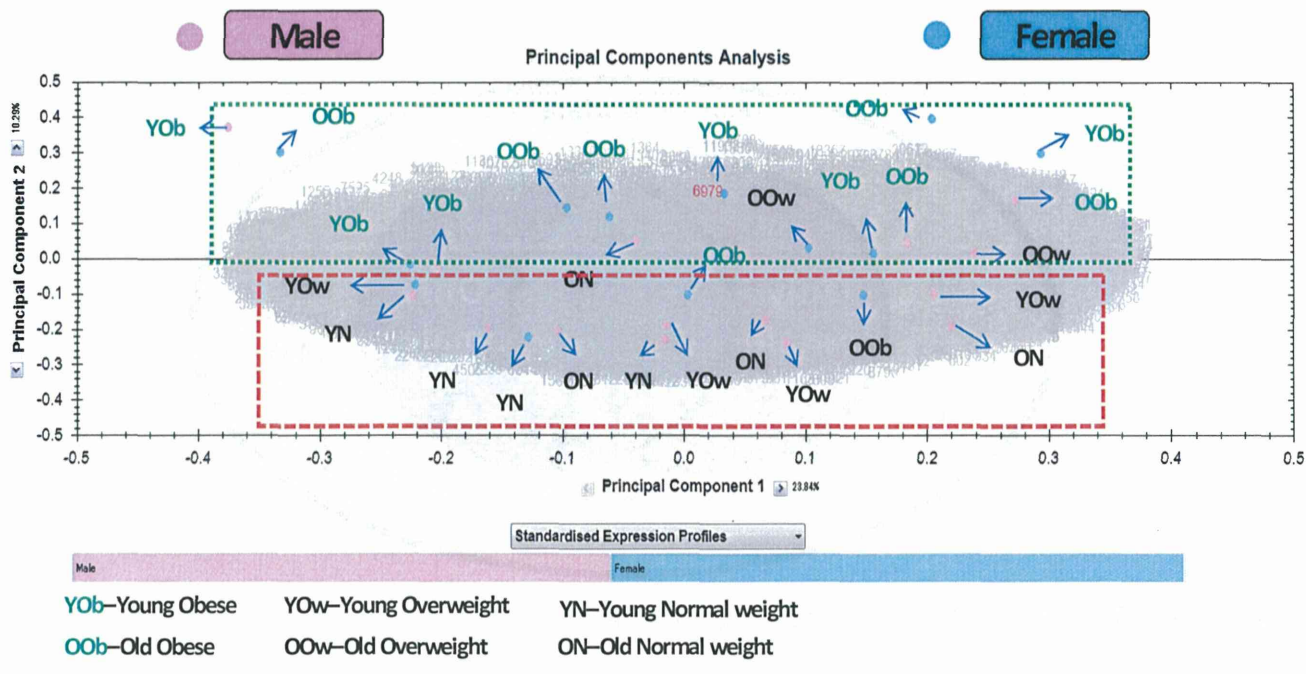


図9 肥満度による健常白人尿サンプルプロテオーム解析データの主成分分析結果の評価

Up regulated Proteins (15) in Male Samples



図10 健常白人尿中の男性特異的な蛋白質

Up regulated Proteins (34) in Female Samples

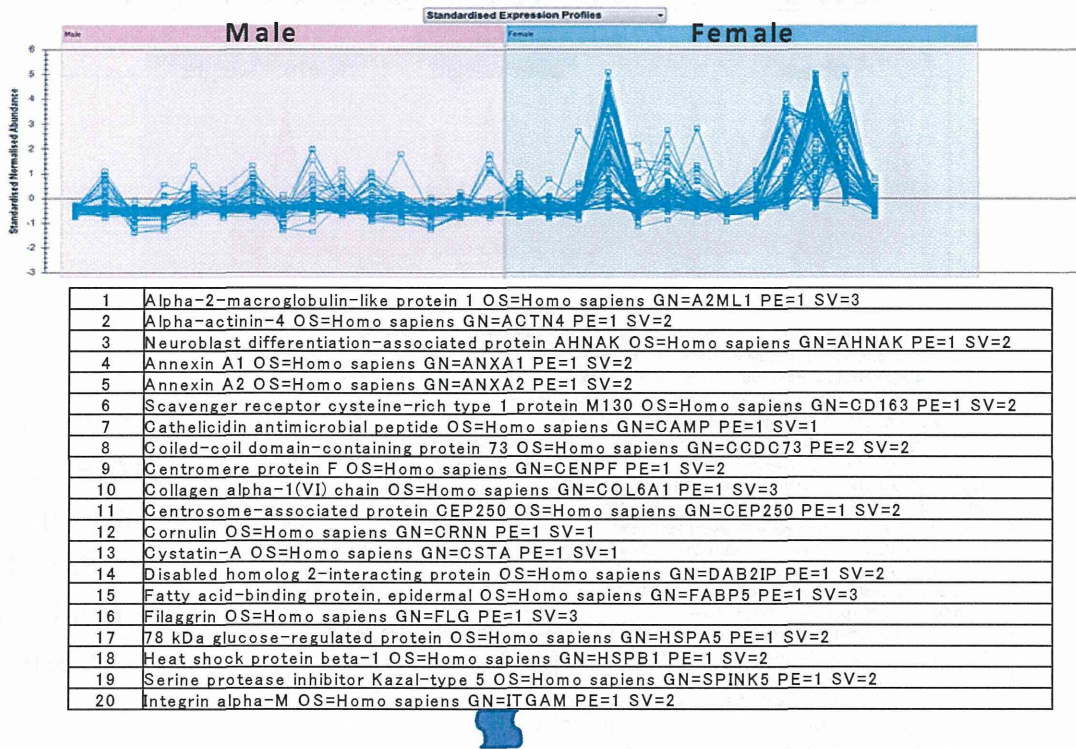
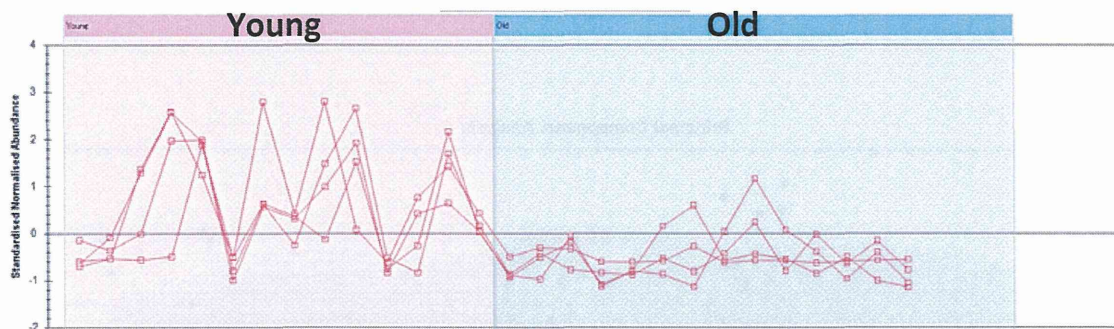


図 11 健康白人尿中の女性特異的な蛋白質



Protein expression pattern between young and old human were similar and fewer peptides/proteins could be related to.

1	CD59 glycoprotein
2	Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2
3	Multimerin-1 OS=Homo sapiens
4	Sulfhydryl oxidase 1

図 12 健康白人尿中の年齢差特異的な蛋白質

Up Regulated Proteins (~ 460) in Obese Samples

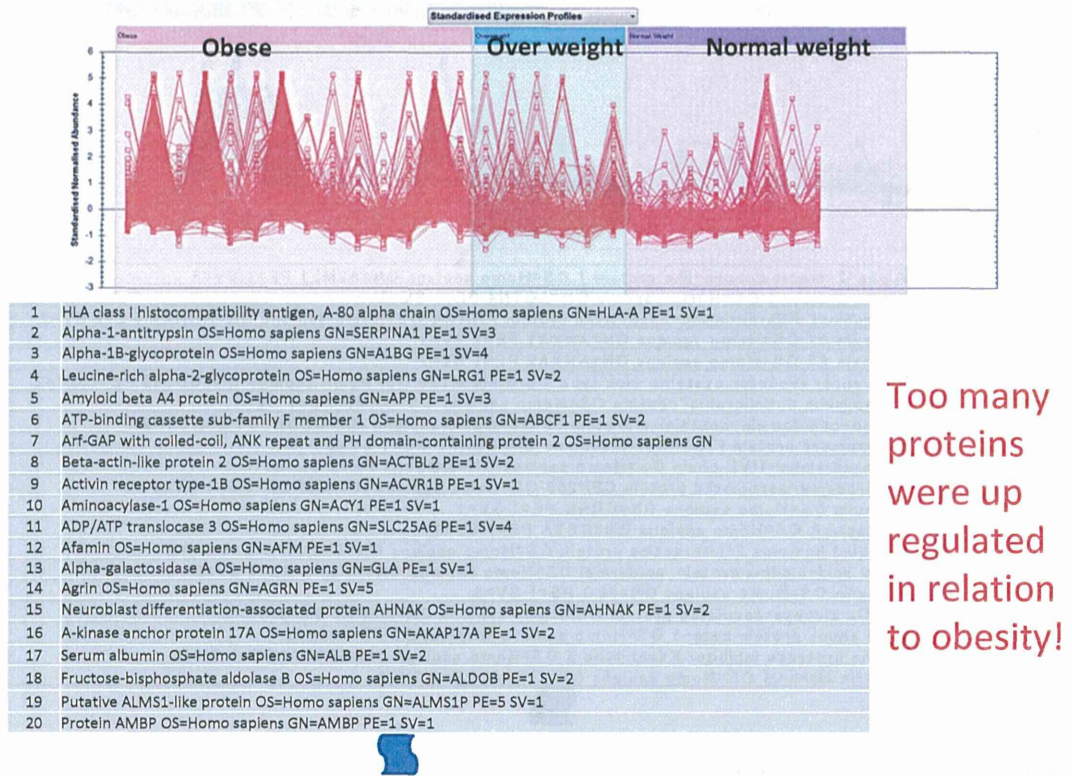


図 13 健常白人尿中の肥満度特異的蛋白質

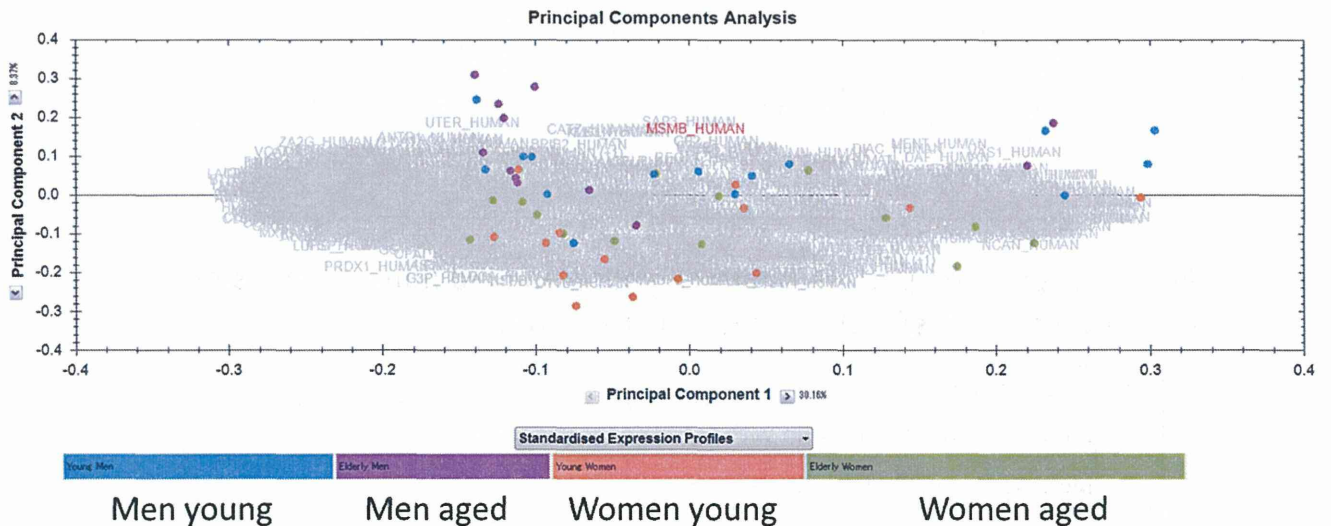


図 14 健常日本人尿中より同定された蛋白質の発現情報に基づく全サンプルの主成分分析

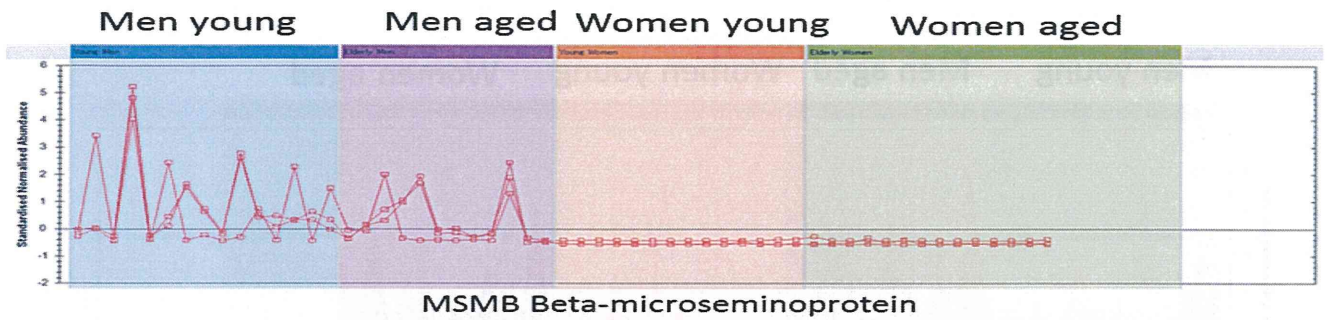


図 15 健常日本人尿において男性特異的な発現を示す蛋白質の例

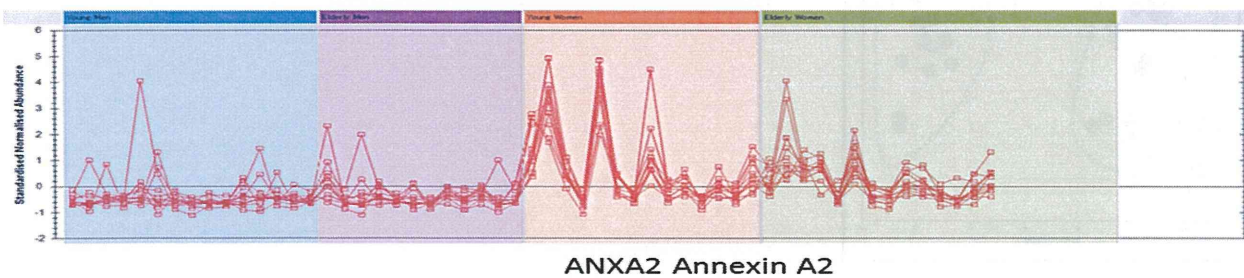
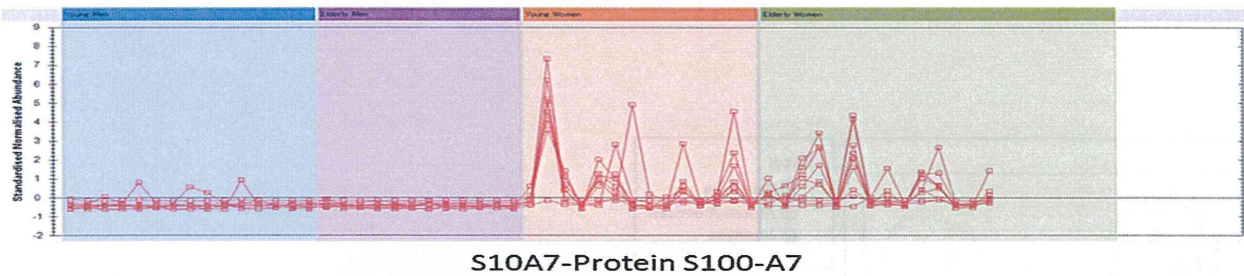
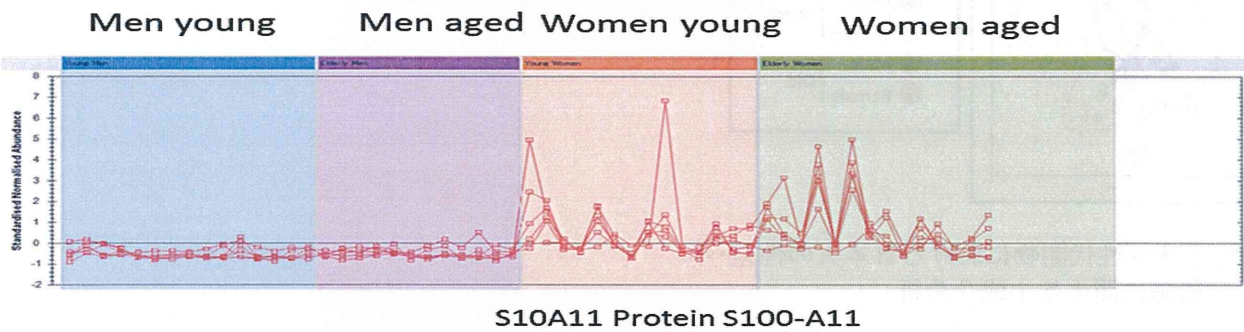
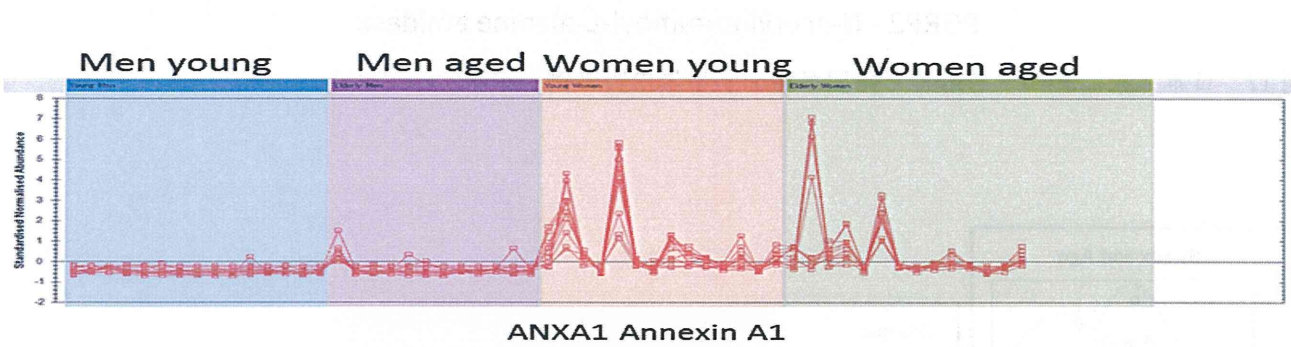


図 16 健常日本人尿において女性特異的な発現を示す蛋白質の例

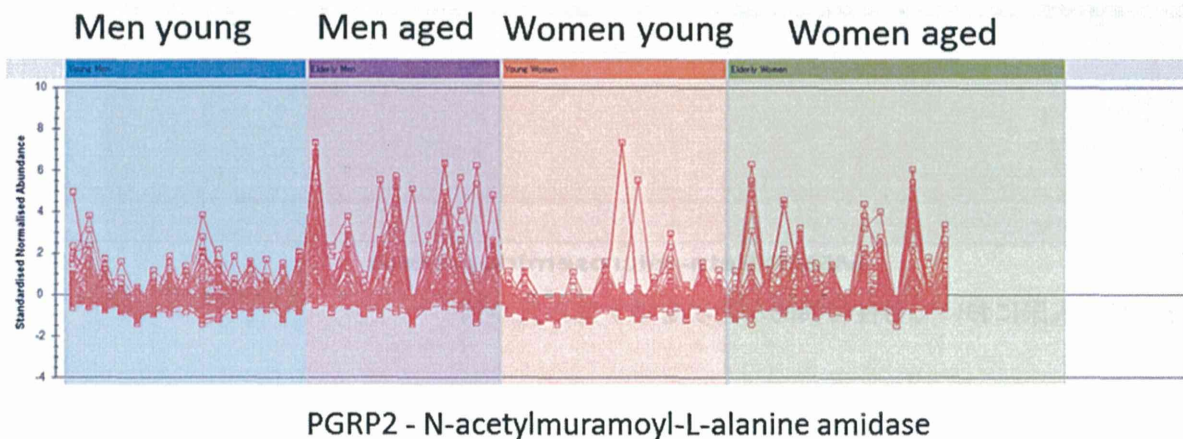


図 17 日本人尿において高齢者で発現が増加する蛋白質の例

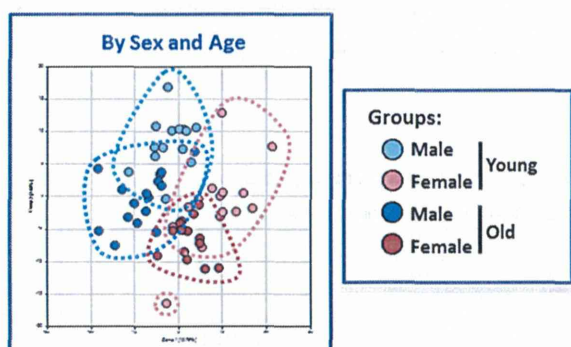


図 18 イオン性代謝物における日本人の性差・年齢差に関する主成分分析

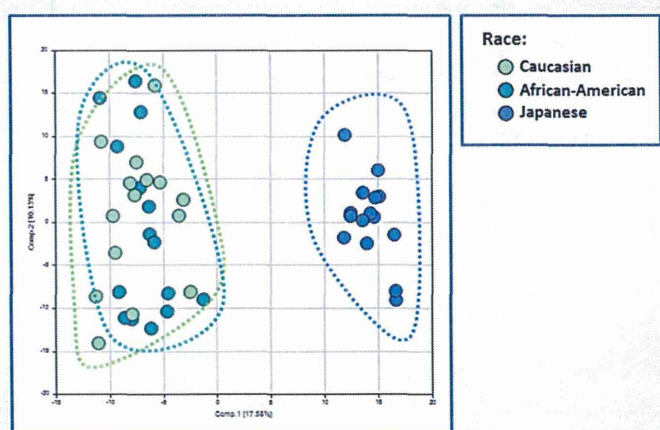


図 19 イオン性代謝物における人種差に関する主成分分析

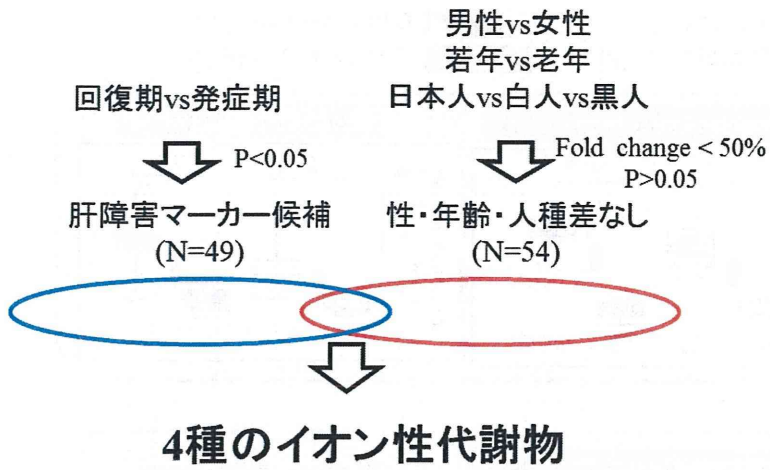


図20 イオン性代謝物の肝障害バイオマーカー候補の絞り込み

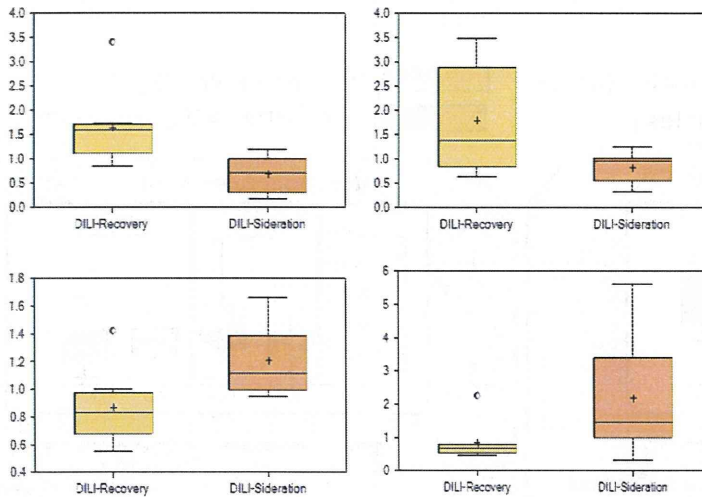


図21 選ばれたイオン性代謝物の肝障害バイオマーカー候補

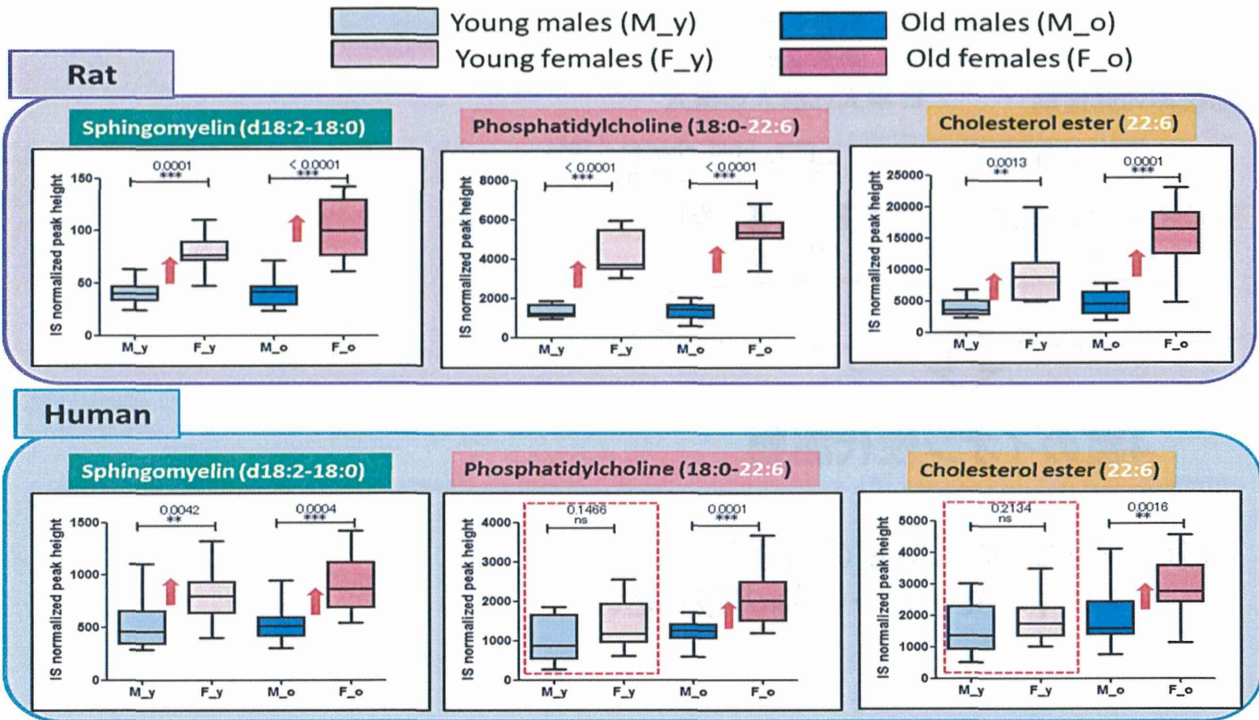


図22 ラット及び白人血漿中において性差を認めた脂質代謝物の比較

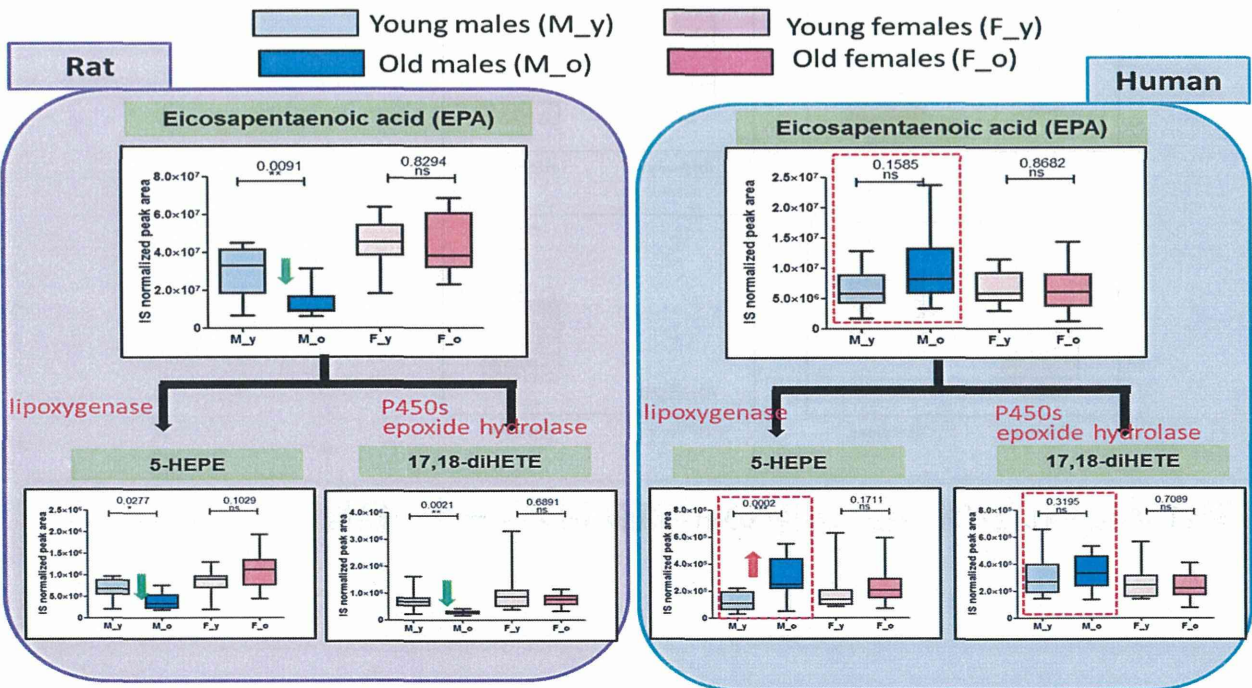


図23 ラット及び白人血漿中において年齢差を認めた脂質代謝物の比較