

平成13年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

## 公共的な研究利用ヒト組織バンクシステム構築の検討

所 属 自治医科大学分子病態治療研究センター臓器置換研究部  
研究者 小林 英司

### 分担研究者

- |                           |       |
|---------------------------|-------|
| (1) 自治医科大学小児外科・移植外科       | 河原崎秀雄 |
| (2) 京都大学大学院法学研究科          | 位田 隆一 |
| (3) 京都大学医学部移植免疫学講座        | 田中 紘一 |
| (4) 昭和大学医学部第二薬理学教室        | 安原 一  |
| (5) 聖マリアンナ医科大学薬理学教室       | 小林 真一 |
| (6) 国立成育医療センター研究所移植・外科研究部 | 絵野沢 伸 |
| (7) H A B協議会附属霊長類機能研究所    | 佐藤 哲男 |

### 要 旨

手術時に摘出される臓器・組織を公共的バンクへ提供するシステムについて倫理的・技術的検討を行った。初年度は一般市民へのアンケートによるヒト組織の研究利用における問題点の抽出及び大学病院における研究のための説明と同意の過程の見直しを行った。

#### 1. 研究目的

安全な薬を世に出すために新薬の開発段階においてヒト組織を用いた試験研究を行うことは非常に重要で、創薬に関する諸指針でもこのことが推奨されている。欧米では非営利（NPO）機関の主導のもと、脳死体を含む死体から移植不適合の臓器・組織を研究用として採取し、製薬企業や大学の研究者へ分譲を行うシステムが確立している。この役割を担うべくヒューマンサイエンス研究資源バンク（HSRRB）がヒト組織バンク事業の展開を決めたことは時宜を得たものといえる。しかしながら、本邦では脳死体からの臓器・組織を研究に供することは法律で禁止され、研究資源としてのヒト組織は手術摘出検体がふさわしいとされている。そこで、HSRRBへのヒト組織は手術を行う医療機関からの提供に頼らざるを得ない。医療機関における説明と同意（インフォームドコンセント、以下IC）は基本的に医療行為を対象としたもので、あくまでも本人の利益を前提になされる。一方、ヒト組織バンクへの手術摘出検体の提供は本人への医療行為とは全く別のもので、よりよい薬の開発あるいは医学・生物学の発展という公共の利益を目的とする。この後者のICの在り方や、手術の適正性の保証、研究データと個人情報保護のバランスなど、提供に際して検討すべき課題は非常に多い。また、摘出検体を創薬

研究に利用しうる形態へ処理する方法や保存方法について技術的な検討も必要である。当班ではこれらの倫理的・技術的検討をもとに、公共的バンクを中心としたヒト組織の研究利用システムの構築を目的とする。

## 2. 研究方法

**【手術摘出検体の研究利用に関するIC成立過程に関する検討】**創薬研究で最も必要とされるヒト正常肝組織を、転移性肝ガンの手術摘出検体から得ることを想定したシナリオを作成した。これら資料一式とHSRRB紹介パンフレットを、一般市民から募った35名の研究協力者（以下一般協力者）に配布し、内容やIC過程に関する疑問や改善点の洗い出しを依頼した。寄せられたコメントを元に一般協力者と班員が討議を行い、IC過程の改良を行った。この改良後のIC過程をNPO法人薫陶塾提供による模擬患者に対して行い検証した。

**【大学病院における手術摘出検体の研究利用に関するICの再検討と環境整備】**現在行われている研究利用に関するICをバンク事業への検体提供を視野に入れた形に再検討した。また、検体の匿名化ソフト（三井情報開発）の運用の予備検討を行った。

**【肝組織の処理・保存法の検討】**米国NPO機関NDR Iより輸入した脳死ドナーからの移植不適合肝およびブタ肝を用い保存法の検討を行った。肝組織を10-20gのブロックに細切し、液体窒素で凍結、-80℃で一定期間保存後解凍しマイクロソーム画分を分離し薬物代謝活性を測定した。

## 3. 研究成果

**【手術摘出検体の研究利用に関するIC成立過程に関する検討（小林英司、位田、絵野沢）】**当班で作成した転移性肝ガン患者に対する手術摘出検体のバンク提供に関するシナリオと説明書、同意書に関して、送付した35名中23名から回答を得た。シナリオ等の内容の是非は別として、我々の目的や問いかけについての理解度は主観的な自己採点ではあるが50点から100点の範囲で平均84点であった。しかしながら「概ね理解できるが考えれば考えるほど難しい」という反応も多かった。

具体的には、字句の難解さや文言の違和感（シナリオ中5件、説明書・同意書中22件、HSRRB紹介パンフレット中8件）、説明をわかりやすくするために文章だけに頼らず図や模型を使うべき（3通）、病気で自分や家族のことで頭がいっぱいの手術直前の人に話すのは酷でないか（5通）、手術後のICはだめか、匿名化の意味がわかりにくいあるいは過程が不透明である（4通）、DNAまで調べるとしたら連結不可能匿名化でも不快に思う人がいるのでは、ヒューマンサイエンスと言われてもよくわからない、バンクというものが理解できない等非常に多くの指摘を受けた。さらに、透明性の確保や成果公表の具体的方法の明示（3通）を求める意見があった。また、ヒト組織利用研究の重要性やバンクについてマスコミを通じて広く宣伝すべきであるとの提言があった。

以上のコメントを取り入れた改良IC過程を、転移性肝ガンの手術を想定した模擬患者を用いて検証した。研究の説明は治療とは切り離すべきという我々の意向で、主治医ではない医師が説明役になるという設定にしたが、模擬患者の関心は専ら病状についてであり、研究内容についての相互理解は十分と

は言えなかった。しかしながら、医師と患者の関係を研究の説明という接点を通じて築き上げることも可能との感触を得た。説明者はひとりという固定観念を捨てカウンセラーが同席するといった方法も検討すべきとの意見が出た。

**【大学病院における手術摘出検体の研究利用に関するICの再検討と環境整備（小林真一、安原一、小林英司）】** 大学病院の使命として、診療と並んで教育や研究がある。従来より研究への協力を依頼するための説明はなされてきたが、諾否の自由意思の保証や説明の充足度は十分とは言えなかった。さらに組織バンクへの提供に際しては、組織の研究利用は大学内に留まらず、バンクを通じて種々の立場にある研究者が多様な目的にヒト組織を使うことを説明し了解を得なくてはならない。患者との間にICが成立しヒト組織の研究利用に同意が得られた場合に、研究用試料が分離されるまで病理学的確定診断などいくつかの段階が踏まれる。このような日常的診療行為が研究利用のために僅かでも影響されることは絶対に避けねばならない。これらの点を考慮して新しい形のIC過程を構築した。

分担研究者小林（聖マリアンナ医科大学薬理学）は学内の研究利用と公共バンクへの提供について2本立てで同意を確認する方法を外科と構築し、ヒト組織提供の一連の過程と書式について倫理委員会の承認を得た。小林は治験コーディネータに説明書の推敲を依頼し、徹底して言葉使いを平易なものとした。また、患者が抱く「研究に同意すると過剰に摘出されるのでは」との不安を少しでも解消するため、手術担当外科医が直筆で摘出臓器や部位を図示する欄を設けた。さらに研究に関する説明は外科医とは別の機会にコーディネータも行い、理解を増し不安を軽減することとした。

一方、分担研究者安原（昭和大学医学部第二薬理学）は、外科、病理との話し合いで、IC成立は医師-患者間のコミュニケーションの良否に依存することが多く、従って、患者は大学内の研究への提供には比較的寛容であるが外部バンクへの直接提供は説明しにくいとの考えに至った。そこで、大学での研究に関する説明を行った後に余剰物が出れば公共バンクに出すというシステムを構築した。また、手術による過剰摘出の懸念に対処するため、術後診断における病理医の客観的な判断の存在をIC過程で明示した。これに伴い、手術室から病理診断への迅速な移行体制を確立し、診断に不要な部分を研究試料として有効利用できるよう、外科、病理、薬理相互のコミュニケーション体制を確立した。さらに個人情報保護は学内で2度匿名化処理を行うこととした。通常、臨床において手術摘出検体は診療録に記載された番号で管理される。しかしながら、この番号だけでは患者の特定が容易であるため、研究用試料には病理科によって別の番号が新たに付けられ、研究室に渡されることとした。

匿名化作業については主任研究者小林英司が三井情報開発（株）作成の研究管理基本システムSNP2000の匿名化サブシステムSCTSを用いて自治医科大学の研究検体の匿名化を行った。本システムはいわゆるミレニアムプロジェクトのヒト検体データを取り扱う統合ソフトであり、大学における通常の研究の試料管理には若干の修正を要した。また、ソフトの機能を十分発揮するためには使用者側の体制も整備する必要があることがわかった。特に管理者の負担は大きく、半年間の実働時間を算定すると大学の技官クラスの常勤補助者が最低一名は必要であることがわかった。

**【肝組織の処理・保存法の検討（佐藤）】** 薬物代謝活性（CYP活性）を指標にして、肝組織の保存環境及び各CYP分子種の保存に対する感受性を検討した。その結果、酵素活性に限れば冷蔵より冷凍保

存が優れていた。分子種別では180日間の冷凍保存により、CYP3A4、2C9、2C19が初期値の20-30%にまで活性低下したが、CYP2E1、2D6は50-60%に低下したに留まった。

#### 4. 考察

欧米のヒト組織ソースは移植不適合臓器である。我が国の脳死移植受入れの遅れは、それに付随するヒト組織利用研究の生命倫理問題の検討の遅れももたらしたといえる。現在、我が国のヒト試料提供は、脳死者からでなく治療を受ける患者からなされる。従って、提供者への利益の最大化とリスクの最小化に努めなくてはならない。本年度から開始された本研究班では、上記を踏まえ患者であるヒト組織提供者を入口として最も重視すべき部分と位置付けた。さらに提供者への真の「インフォームド・コンセント」を具現化するために、一般市民の協力を仰ぐこととした。ヒト組織を用いた研究の礎となる国の指針は昨年3月にようやく示されたところであり、まだまだ実務に則したものになっていない。本研究班は、患者とその家族、医療従事者、研究者が相互にその存在を認め合い、公共の福祉の理念の基に医学の発展をめざす体制の確立に貢献したいと考えている。

#### 5. まとめ

手術時に摘出される臓器・組織を公共的バンクへ提供するシステムについて倫理的・技術的検討を行った。初年度は一般市民へのアンケートによるヒト組織の研究利用における問題点の抽出及び大学病院における研究のための説明と同意の過程の見直しを行った。

手術摘出検体の研究利用に関するIC成立過程に関する検討では転移性肝ガン患者に対する手術摘出検体のバンク提供に関するシナリオと説明書、同意書に関して一般協力者の意見を聞き、改良を行った後に模擬患者を用いて検証した。

大学病院における手術摘出検体の研究利用に関するICの再検討と環境整備では、分担研究者がそれぞれの環境に適したシステムを外科、病理との検討会を通じて構築した。さらに研究検体の匿名化の試行を行った。

肝組織の処理・保存法の検討では薬物代謝活性(CYP活性)を指標にして、肝組織の保存環境及び各CYP分子種の保存に対する感受性を検討した。その結果、酵素活性に限れば冷蔵より冷凍保存が優れていた。しかし、CYP分子種の中には保存による活性低下が著しいものがあることがわかった。

#### 6. 研究発表

<口頭発表>

- (1) 小林英司：先端医療と社会の調和。広島大学医学部学内講演会，広島，平成14年1月22日。
- (2) 小林英司：再生医療における課題－ヒト組織の研究利用。第5回再生医療研究会，広島，平成14年2月15日。
- (3) 水田耕一，河原崎秀雄，菱川修司，山内 仁，小林英司，菅原寧彦，幕内雅敏：肝移植患者における免疫抑制剤感受性の検討。第37回日本移植学会総会，東京，平成13年12月15-16日。

- (4) Enosawa S, Suzuki S, Amemiya H, Tsuchihashi N, Kawashiro N, Utsugi S, Takamura M, Matsumura T. : Study of public human tissue resource bank for research purposes -An attempt to establish a surgically removed tonsil tissue bank at National Children's Hospital-. The 6th Congress of the International Society for Organ Sharing, 7/25-27, 2001, Nagoya.
- (5) 絵野沢 伸：ヒト組織バンクの構築 扁桃バンク試行からの倫理的問題克服への提言 . 理研 BRC 細胞開発銀行連携研究フォーラム (特別講演), 平成 14 年 2 月 28 日.

<論文発表>

- (1) 小林英司：先端医療と社会の調和－先端医科学に従事する者はもう少し社会に目を向けて－. Organ Biology (in press)
- (2) 水田耕一, 河原崎秀雄, 菱川修司, 山内 仁, 遠田 博, 杉本孝一：小児生体肝移植例におけるネオラル C2 モニタリングの経験. 今日の移植 14 : 755-57, 2001.
- (3) 絵野沢 伸, 鈴木盛一, 雨宮 浩, 土橋信明, 川城信子, 宇都木 伸, 高村政範, 松村外志張：公共的な研究用ヒト組織バンク設立のための検討. 国立小児病院における摘出ヒト扁桃リンパ組織バンク構築の試み. 寄せられたコメントに対する返答. 組織培養研究 20 ; 19-26, 2001.
- (4) Enosawa, S., Suzuki, S., Amemiya, H., Tsuchihashi, N., Kawashiro, N., Utsugi, S., Takamura, M., Matsumura, T. : Study of public human tissue resource bank for research purposes -An attempt to establish a surgically removed tonsil tissue bank at National Children's Hospital-. Transplant Proc (in press)
- (5) Suzuki, S., Kurata, N., Nishimura, Y., Yasuhara, H., and Satoh, T. : Effects of imidazole antimycotics on the liver microsomal cytochrome P450 isoforms in rats: Comparison of *in vitro* and *ex vivo* studies. Eur. j. Drug Metab. Pharmacokinet. 25, 151-126 (2000).
- (6) Kudo, S., Umehara, K., Hosokawa, M., Miyamoto, G., Chiba, K., and Satoh, T. : Phenacetin deacetylase activity in human liver microsomes: Distribution, Kinetics, and chemical inhibition and stimulation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 294, 80-88 (2000)
- (7) Emoto, C., Yamazaki, H., Iketaki, H., Yamasaki, S., Satoh, T., Shimizu, R., Suzuki, S., Shimada, N., Nakajima, M., and Yokoi, T. : Cooperativity of  $\alpha$ -naphthoflavone in cytochrome P450 3A-dependent drug oxidation activities in hepatic and intestinal microsomes from mice and humans. Xenobiotica 31, 265-275 (2001)
- (8) Hiroyuki, Hichiya., Chie, Takemi., Daisuke, Suzuki., Shigeko, Yamamoto., Kazuo, Asaoka., Satoshi, Suzuki., Tetsuo, Satoh., Sumio, Shinoda., Hiroyuki, Kataoka., and Shizuo, Narimatsu. : Complementary DNA cloning and characterization of cytochrome P450 2D29 from Japanese monkey liver. Biochem. Pharmacol (in press)

7. 知的所有権の取得状況

なし

---

平成13年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究  
重点研究報告書

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

平成14年9月10日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社