

ヒト組織の創薬研究資源化に関する研究

所 属 国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部
研 究 者 林 真

分担研究者

国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部	水沢 博
国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部	増井 徹
国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部	田辺 秀之
三菱化学生命科学研究所先端技術開発部門	岩下 新太郎
杏林大学臓器組織移植センター	田中秀治
東海大学医学部血液リウマチ内科	萩原政夫

要 旨

重要な創薬研究資源であるヒト組織について、提供・研究利用の倫理的問題、保存・搬送に関する技術的問題点の解決を目指す。ヒト組織のまた、それらの研究資源を用いた研究を実際に行って、創薬研究資源としての利用価値を検討した。

1. 目的

2000年改訂版の世界医師会ヘルシンキ宣言に代表されるように、ヒト資料（モノ（試料）と情報を含めて資料という）を用いた研究は創薬研究の中で重要な位置をしめている。欧米を中心にヒト資料を利用したゲノム創薬の動きはその激しさを増している。現状ではヒト資料に関する公的研究資源化について政府指針の中でも検討されていない。しかし、その重要性と体制整備は焦眉の急務である。本事業では、ヒト組織を主題とするので、ヒト組織（試料）にのみ検討を加える。以下の目的で本事業を遂行する。

- 1) 提供を受ける際の説明・承諾を得る段階の臨床家の負担と提供者の認知を高めるために何が必要であるかを検討して、包括同意の理論的問題と具体的対応策として、説明補助ビデオを製作する。
- 2) 組織移植用の皮膚を低コストにて保存・搬送する方法を開発し、評価する。
- 3) ヒト骨髄由来の樹状細胞（DC）を細胞治療用創薬資源として開発するために、その分化誘導と遺伝子導入法を開発、評価した。

2. 研究方法

1) 包括同意の検討と説明ビデオの製作

HS組織バンクの立上げの議論、我々独自の組織収集の試み、社会での議論、欧米での議論を元にして、公的研究資源の問題を検討し、どこに問題があるか、また、どのような具体的解決策があり得るかを研究する。また、問題点の中心にある包括同意の問題について検討し、ビデオ制作に生かす。

2) 皮膚組織の保存法の検討

日本熱傷学会スキンバンクマニュアルに準拠し、杏林大学医の倫理委員会の審査を受け、同種皮膚の研究応用の承諾を得た。凍結保存にはAATB（アメリカ組織移植学会）マニュアルに準拠したプログラムフリージング法にて-1℃/分の速度で凍結した。その後、商用施設において、30kGyのガンマ線照射をおこなった。

3) 樹状細胞（DC）への分化・増殖と抗原遺伝子導入法の開発

臍帯血細胞よりCD34陽性細胞を分離、HESS-5細胞と無血清培地、サイトカイン存在下で培養し、樹状細胞（DC）へと分化誘導した。GFP発現HIVベクターを分化誘導の0、3、6日目に導入し、Flowcytometryによって発現効率を比較した。患者由来DC細胞にメラノーマ抗原遺伝子を導入し、同

一患者由来メラノーマ CTL と混合培養し、IFN- γ の発現量を ELISA によって測定した。

3. 研究成果

1) 包括同意の検討と説明ビデオの製作

この分野は未整理未検討の部分が大きい。その大きな理由は、医療の分野で発達し、あらゆる局面で利用されている「IC・倫理問題」という言葉のもつ脅迫的強さにあるように思われる。英語の「Ethics」は広く議論されて定まってくる暫定的現実ルールを支えるものであるという性質を持つように思われる。しかし、日本語の「倫理」はうむを言わせぬ強制的なものとして捉えられ、議論に載らないものという性質を持つように思われる。今から4年前の黒川委員会の議事録を読むと、すでにICがヒト組織の研究利用についての標準的な手続であり、それなしには研究論文を発表はできないという前提で議論が行なわれている。しかし、最近なされた日本病理学会の調査では、生検や手術材料を教育・研究に使用することに関する書面による承諾について27.5%が承諾を得、41.2%が承諾を得る方向で検討中であり、21.6%が承諾を得ていないという結果が得られている (http://jsparkinki.dent.osaka-u.ac.jp/com_work/gyoumu/moku.html)。また、今年度おこなわれた昭和大学薬学部安原一先生の学内調査でも、同様の数字がでていいる。4年前のICに関する議論がこのような建前論になったのは、目の前にあるヒト組織は自分達のものであり、有効に利用するのが使命であると考えてきた医学研究者たちが「IC・倫理」という言葉で迫られたときの一種後ろめたさを表現しているように思われる。それまで外部からこのように迫られた経験のない研究者側は、「咄嗟の反応として建前論」で指針に関する議論をせざるを得なかった。さらに、研究者側は都合のよい部分では現状追認を得ようという努力を怠らなかつた。これらが、結びついて現在の指針の系列は策定されてきたと考えられる。このような歴史は、掛け替えのない研究資源なのだからコスト（敬意・労力とそれを可能にする資金）払ってヒト組織を利用するという、根本的な姿勢を研究者に植え付けるものではない。医学・生物学の進歩は急速であり、思いもかけない状況が生まれてくる。その中で、建前論ではなく研究者を支える基礎的姿勢を育てていく必要があると考えられる。

ヒト組織の公的研究資源化では提供されたヒト組織が保存され、提供時点では未知のあるいは予想もされなかつた将来の研究に利用されるという問題がある。この状況はヒト組織の研究資源化に不可欠の問題であるにも拘らず、従来の医療分野でのICの考えにそぐわないと批判の多いところである。医療でのICにおける説明は、患者の判断をサポートするために具体的、限定的であることが重要であるとされる。しかし、公的研究資源バンクにとって必要な包括同意は、説明自体が抽象的であり、拡散的であるという性質をもつ。包括同意のこの問題を解決するための折衷案として、現状で考えられているのは具体的研究計画を例示して、研究利用の範囲を理解して頂くことで包括同意を可能にしようとする方策である。今回我々が制作した説明ビデオにおいてもこの方策が採用されている。しかし、以下で論じるようにこれは、暫定的な方策として採用された側面をもつことは断っておきたい。

欧米のヒト資料提供において、「医学研究のために」という包括的同意が採られるときがある。そして、包括同意の担保は専門家集団の自律と倫理審査委員会と情報公開という社会の監視機能によって担保されている。

市民・患者・提供者に医学・生物学研究というものの本来的性質を理解していただき、提供者の尊厳を尊重するという必須の条件の下に、「研究のために」という包括同意を頂く必要がある。説明が大切といつても、相手を遠ざけるような説明や説明態度が横行しているのが現状であるように思われる。そして、研究が市民と関係ない研究者だけの領域であるという意識が育つことは、この分野の発達を阻害する大きな存在となる。ビデオ制作の過程で、言葉の選び方一つにしても、大きな問題があることを実感した。

現状のように、入り口では、予想される具体的研究計画を説明することによって自己決定に沿ったICを得て提供していただき。新しい状況になったから、そこではICの取り直し、それが無理だったので倫理審査委員会の審査でという「究極の代諾」へということでは、今後のヒト組織を用いた研究を支えていくことはできない。そもそも、連結不可能匿名化され、バンクに登録された資料に関するICを再度行なうとしても、提供者を特定できない。このような公的バンクを通じたヒト組織の研究利用の構造を考えたときに、研究利用する側の提供者に対する倫理的責任が重いことが理解される。

そこで以下の二つの戦略が必要であると考え。一つ目は先に述べた研究者集団の中に社会の信用を得るための自己統括能力を育てていくこと。これは、ヒト組織は掛け替えのない研究資源であるから、コスト（敬意・労力とそれを可能にする資金）を払って利用環境を整備して社会の認知を受けるのだという意思を専門家の中に育てることである。二つ目は社会・市民の側も医学・生物学研究についての理解を通じて、新しい視座と活動を育てていく必要があるように思われる。患者自らが今受ける医療が医学研究の歴史の中でどのような位置にあるかを理解することが必須である。その一端を担うと考えられるのが、次に述べる包括説明用のビデオ制作である。

これまでの実情を見るとヒト組織提供の説明段階は専門家からの視点に立って行なわれた。そのために、市民が必要とする情報を届けることができず、訳のわからない説明を延々と受けるというようなことも起こった。そこで、提供にかかわる患者の理解を助ける情報を提供する体制を整えることが必要となる。

ビデオや説明文書の制作は重要な戦略的位置を占める。今回は、番組制作の専門家や、倫理、法律、患者関係の専門家と議論を重ね、基本的コンセプトを形成した。それは、現在の医療と将来の医療の接点としての患者の位置を理解していただくことである。すなわち、患者はそれまでの医学生物学研究所を生かした治療を今受けると同時に、次の世代の医療を支える立場でもあるということである。

ビデオにあたって、スクリプトの作成のための言葉選びは、NHK エデュケーショナルのプロデューサーの経験と知識が必須の役割を果たした。いろいろなところで、研究者による説明ビデオ制作の試みがあると聞くが、伝えることの専門家、番組制作の専門家の協力なしには、研究者の独り善がりになってしまい、市民に伝わるものではなくなることは留意すべきである。

これまでの説明手法は将来の研究利用を具体的に説明することが主であった。本事業では説明の視点は、提供者が医療消費者として恩恵を受けているその状況を理解することに重点をおいている点で、ユニークである。

2) 皮膚組織の保存法の開発

このガンマ線照射皮膚を臨床使用し、実際の生着効果を検討した。ガンマ線照射皮膚は、重度の熱傷患者にもよく生着し、長くて3週間～1ヶ月密着し被覆材としての十分な効果を認めた。また、皮膚に有在する細菌、ウイルスは一切認めなかった。今年の検討では、本年度はガンマ線を用いた同種皮膚が、常温で長期保存が可能となり、残存細菌、ウイルスを認めることなく安全にヒトに用いることが可能となった。

3) 樹状細胞 (DC) への分化・増殖と抗原遺伝子導入法の開発

DC への誘導培養開始3日目に遺伝子導入を試みた場合が、最も高い導入遺伝子の発現を認めた (GFP 陽性細胞が 4.4%、0 又は 6 日目では約 1.0%)。これは細胞の食食能力又は DNA 合成期の細胞頻度と相関していた。遺伝子を導入された DC は MART-1 特異的 CTL によって殺傷された。一方非導入 DC は全く殺傷されず、導入遺伝子が機能的に発現していることが明らかとなった。臍帯血 CD34 陽性細胞由来 DC にレンチベクターウイルスを用いることによって、高い効率で遺伝子導入が可能となった。

4. 考察

1) 包括同意の検討と説明ビデオの製作

ヒト組織提供の説明段階は患者にとっても、臨床医にとっても大きな負担がかかる。この負担の軽減と説明の質を保つことは、今後のヒト組織の創薬研究資源化のために不可欠である。承諾のための説明段階がバラつき、説明を受けた側が、自分達に関係のない活動として研究を理解することは、ヒト組織の創薬資源化を阻むと考えられる。ビデオや説明文書の作成は、市民と研究者をつなぐ体制の不備を部分的に補い、患者にとってより身近なものとして研究を理解して頂くために、長期的視野にたって重要な戦略的位置を占める。

これまでの説明手法は将来の研究利用を具体的に説明することが主であったのに比較して、本事業では、提供者が医療消費者として恩恵を受けているその状況を理解することに重点をおいている点でユニークである。

2) 今年の検討では、本年度はガンマ線を用いた同種皮膚が、常温で長期保存が可能となり、残存細菌、ウイルスを認めることなく安全にヒトに用いることが可能となった。

3) 臍帯血 CD34 陽性細胞由来 DC にレンチベクターウイルスを用いることによって、高い効率で遺伝子導入が可能となった。

5. まとめ

政府が設定しているヒト組織・細胞の研究利用の枠組みを生かしつつ、補い、創薬研究資源を充実させるためには、社会の理解と協力をえる方策を立て、戦略的動きをしなければならないと同時に、創薬資源の質と量を経済的に見合う形で確保する必要がある。ヒト組織が掛け替えのない研究資源であり、それらによって支えられる医学・生物学研究なしには、診療の進歩がないことを一般市民に理解していただくことが必要である。研究者の側も、コスト（敬意、労力とそれを可能にする資金）を払ってヒト組織の利用環境を整備する覚悟が必要である。

本事業は、倫理・法・社会的検討から提供現場への働きかけと、提供された組織の保存法の開発、研究利用と多岐にわたり、「科学と倫理」の両側面から創薬資源の開発を考える際に重要な活動である。

6. 研究発表

増井徹、高田容子。(2003) ゲノム研究の倫理的、法的、社会的側面—新しいゲノム研究は病歴など個人情報利用の枠組みなしには成り立たない。薬学雑誌 123:107-119.

増井徹 (2003) 人のことはヒトでという時代の中で—ゲノムコホート研究の役割 (I) News Cast (日本がん疫学研究会) 72:1-2.

増井徹。(2003) 新しいゲノム研究は個人の病歴を保護し利用できる社会基盤の上に育つ。Medical Tribune 2003年1月2日号:74.

増井徹。(2003) 今、医学研究を支える人体由来のモノと情報。法学セミナー578:58-63.

増井徹。(2002) 人のことはヒトでという時代の中で。臨床評価 30:71-82.

増井徹。(2002) 医学研究と個人情報保護。毎日新聞 2002年8月26日日刊:5.

増井徹 (2003) ゲノム研究と薬学の倫理 第123回日本薬学会1、204.

Masui, T. (2003) On the characterization of consent required by medical research. International Symposium on "Patients' right to self-determination and informed consent". 2003. February 15. Kumamoto. P67-68.

増井徹 (2002) 次世代医療を支えるヒト組織・病歴等のバンク構築。臨床外科学会大会:194.

増井徹、高田容子、田辺秀之、水澤博 (2002) 科学の性質に注目した人体由来資料の研究利用。人体利用・商品化をめぐる生命倫理と人間の尊厳。生命倫理学会大会:37.

増井徹、高田容子、林真、田辺秀之、水澤博 (2002) ヒト組織・細胞の公共性のある研究用バンク提供における拒否の意思決定を支えるプロセスの設計。第61回癌学会総会記事:196.

秦宏樹、増井徹 (2002) 再生医療を支えるもの—考え方と現実と私たちの研究者にできること。組織培養研究 21:30-31.

増井徹 (2002) 臓器移植法の改定とヒト組織の研究利用:ヒト組織の分類。日本実験動物代替法学会大会:29.

増井徹 (2002) 人体由来の「もの」と「情報」の研究利用を支える枠組み—科学的、倫理的、社会的問題について。日本環境変異原学会、MMS研究会41回大会、52-57.

後藤英昭、田中秀治、島崎修次他 (2002) Gannma allo skin の作成とその使用経験:第28回日本熱傷学会総会

田中秀治、鈴木智絵、青木大、島崎修次他 (2002) 皮膚移植の臨床成績と長期保存 第23回日本炎症・再生医学回、炎症・再生 22(4):352.

田中秀治、島崎修次他 (2002) 熱傷におけるクリニカルパス 第5回日本臨床救急医学会総会、日本臨床救急医学会誌 5:166.

田中秀治、島崎修次、榊聖樹、和田貴子他 (2002) スキンバンクの臨床効果、第28回日本熱傷学会総会 34.

田中秀治、高見佳宏、島崎修次、和田貴子他 (2002) 同種無細胞真皮マトリックスの適応とその特性 第11回日本熱傷学会関東地方会 1:形成外科

高見佳宏、田中秀治、和田貴子、島崎修次他（2002）表皮細胞と線維芽細胞からなる混合培養細胞シートの創傷治癒における効果 第28回日本熱傷学会総会

田中秀治（2002）凍結同種皮膚での重症熱傷患者の救命率の向上 Medical Tribune

田中秀治、島崎修次（2003）同種皮膚移植の現状について 成人病を生活習慣病 33（1）：87-91.

島崎修次、北村惣一郎、田中秀治他（2002）ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン 日本組織移植学会雑誌1：35-44.

北村惣一郎、島崎修次、糸満盛憲、田中秀治他（2002）ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン 日本組織移植学会雑誌1：45-49.

7、知的所有権の取得状況

なし