

動画情報が利用しやすくなった状況を有効に利用するために、細胞培養を通じて多数の画像データや動画データを作成して、それらもデータベースとしてこの管理システムで管理するようになった。

しかし、ネットワークに接続したコンピュータにおいては、外部のハッカーの侵入などによるデータの破壊や流出などの恐れが高まっているため、対策が急務であった。コンピュータシステム全体としては細胞バンクが所属する国立医薬品食品衛生研究所全体としてのセキュリティーが向上しているが、独自にはもデータベースを管理するシステムを完全2重化するなどの対策を講じている。今年度よりほぼリアルタイムでデータをバックアップするシステムを構築し、万データベースが破壊されてもすぐに普及できる体制を確立した。基幹システムはウイルスなどの影響を受けにくいLINUXシステムを導入した。

以上のようにセキュリティーの向上は重要であるが、同時に蓄積した細胞に関する情報は可能な限り多くを国内外の研究に提供することも重要である。そのため、セキュリティーを確保しつつ情報を公開する方法について継続的に検討しているが、内部情報と外部提供用情報を厳密に分離することが現時点での結論である。

そこで、JCRB細胞バンクでは、外部研究者が参照するデータと、内部で実際に管理に使用しているデータベースを明確に区別した。細胞バンク内部で日常的に利用する培養細胞データベースは、ファイアーウォールで守られたサーバ内に構築し、細胞バンク職員のみしかアクセスすることが出来ない。但し現在はまだWindows2000でファイルサーバを構築しているため、近い将来これをLinuxに移行する予定である。外部利用者に提供するデータは、内部データから随時HTMLファイルに変換して、WEBサーバに転送して、これをWEBを通じて外部から参照できるようにした。

現在までのところ、外部からのいたずらや細胞バンクデータベースへの攻撃等は受けていない。

B. 培養ヒト細胞識別データベースシステムの構築

今年度は、昨年度までに得られてSTR-PCRデータベースが極めて有効であるという結果を得て、これまでWEB上で仮作成していたデータベースを、中核の細胞バンク管理システムの中に組み込んだ。

培養細胞に関連する他のデータ同様、STR-PCR実験により発生するデータを効率良く入力し、このデータを利用してヒト細胞を識別することが目的である。

データのフォーマットは0と1で表現され各プライマー（ローカス）ごとの桁数はプロメガ社によって決められている。これまで数百のサンプルを検査してきた限りでは、全てがこの桁数に収まっているので、収まらない場合は考慮しないことにした。その結果、次のようにプライマー名をフィールド名として、それぞれプロメガ社が指示した桁数を割り当てた。また、必要と思われる細胞番号、細胞名、培養ロット番号や対応する画像ファイルのファイル名を記載するフィールドなどを設けた。フィールド構造と、記録するデータの内容は表4に示した。

表4でDNAPROFILE(国際的表記)とした項目は、我々が記録した0、1で構成されるデータを国際的表記に変換して記録するフィールドである。実際、我々が使っている0、1での記述は比較計算用に使っているもので、論文への記述などには適さない。そこで、国際的にはD5S818:9,10のように、ローカス名の後ろにコロンを付けて検出されたピーク番号を直接記載する。そこで、このデータベースにも国際表記を記録するフィールドを作成し、0、1のデータを入力すると、プログラムが自動的に変換して国際表記を作成してDNAPROFILEフィールドに入力するようにした。データ登録の2重化を避ける措置である。また、ここに入力された国際表記のデータは、入力完了時に自動的に細胞のマスターデータベースにも転送され記録されるようにした。これも基本的にデータ登録の2重化をさげ、1度入力したデータを有効に利用する措置である。

また、このデータベースには、TOHROKU(公開可能可否)というフィールドを追加した。これはこのデータをHTML形式にして公開用のディレクトリに出力して良いか否かを選択するフラッグである。このフィールドを追加した理由は、このデータベースには生の実験データを収録することを目的としているため、1つの細胞の結果に疑問があれば何度も実験を繰り返すことになり、多数のデータが全て記録されることとなる。データの確実性を確認するためには必要なことであるが、通常は

全て同じ結果となるので煩雑になり、外部の研究者にとってはわずらわしいものとなる。そのため、このフィールドを使用して外部公開用に出力する必要があるか否かを制御することとしたのである。

その他、画像データは実験の1次データをデジタル化してファイルにしているため、そのファイル名を記録する。こうしておくことによって、必要な時に画像の情報を入力作業中に直接確認できるため、データへの疑問が生じた時の作業効率に貢献する。

このデータベースに蓄積したデータは、外部公開可としたデータについては必要な時に随時HTMLのフォーマットで出力できる。出力先は、細胞バンクホームページ中のCGI実行用のディレクトリで、細胞識別プログラムのデータファイルとして利用できる。このプログラムは既に昨年の当該報告書により報告した。

このプログラムによって、1つの細胞を指定し、このSTR-PCRのパターンを他の全ての細胞と比較検討することができる。現在までにデータベースに記録されている全データ数は670件であるが、識別用に出力するデータは約550件である。1999年より開始したSTR-PCR実験の結果は全てこのデータベースに記録しており、これによって既に述べたように25種類のクロスコンタミネーションの有無と、クロスコンタミネーションを起こした相手の細胞を特定することが出来た。

このデータベースは、細胞バンクで収集した標準的ヒト細胞の識別データを記録したものであるが、このようなデータベースは国内には他には無い。また、当バンクには国内で樹立された細胞が多数保存されているため、海外にも無い細胞に関するデータが多数蓄積されており価値は高いものと思われる。国内の研究者が新しい細胞を樹立する場合にこのデータベースを利用してクロスコンタミネーションの有無を確認すれば、大きな問題を省くことが可能になるであろう。今後、そのような比較作業を独自のサービスとして実施することも考えている。

5. 3D-FISH法による核内染色体テリトリー配置に関する研究(田辺秀之)

染色体は生命の設計図である遺伝子DNAを担う構造物として細胞核の中に存在することは現在

では自明である。染色体は分裂期にはじめて可視的になり姿を現し、顕微鏡下で観察できるようになる。この構造そのものは極めて興味深いもので多くの研究者によってこれまで研究されてきたし、細胞バンクで数多くの細胞をそろえることで比較研究の対象としやすくなるという環境が形成されてきた。しかし、分裂期を過ぎて間期に入ると、染色体構造物は姿を消しDNAはほ散離してばらばらになり、これまでは詳細に観察することは出来なかった。そのため、間期のDNAはあたかもスバゲッティーのように全てのDNAが絡まった状態で核の中に詰め込まれているという姿を多くの人は想像していた。

しかし、我々は染色体分析に利用していたFISH法を応用して、間期のDNAの状態を調査することはできないかと考えるようになった。田辺は1998年にThomas Cremerらの研究室に留学した際に、間期染色体分析の発想を身に付け帰国したが、細胞バンクにある多数の細胞を対象にこのような問題を検討することに強い興味を持ち、検討を始めた。

FISH(Fluorescence in situ hybridization)法は、目的とするDNAプローブを蛍光色素で検出できるよう標識し、スライドガラス上の染色体標本DNAと分子雑種(Hybridization)を作らせ、染色体上の遺伝子(DNAプローブ)の位置を蛍光顕微鏡下で視覚的に検出する方法である。特定の染色体全体のDNAをプローブとした場合は、その染色体全体を同一色で塗りつぶしたように観察されることから染色体ペインティング法と呼ばれている。また、5種類以上の蛍光色素を組み合わせることで、24種類のヒト全染色体を一度に識別するM-FISH法はSKY法といった高度な手法も開発され、細胞の品質管理に応用する試みを続けてきた。

これらは、1970年代に発展した分染法であるが、1980年代以降はFISH法の比重が高くなってきて、がん細胞における染色体異常の解明などに貢献してきたものであり、それはそのまま細胞バンクにおけるがん細胞の品質管理に適用できるのである。1990年代の終わりになると、このFISH法を間期の細胞核の分析に応用する試みが始まり、田辺は、この技術をいち早く取り入れることを試みることとなった。これにより染色体という構造

物が観察されない、G1、S、G2期における特定の染色体に対応するDNAの核内での配置を直接観察できるようになった。ヒト由来の細胞は試験管内で培養出来るようになることによって、染色体構造に異常が観察されるようになることから、この方法による検討に適した材料であるとも考えられた。そこで、将来のバンクの品質管理手法の発展として研究に取り組むこととなり、技術的なバックグラウンドを確立していた。

しかし、この研究技術はわが国ではまだ実際に行っている研究者の数は極めて限られており、ほとんど居ないのが実情であり、田辺はわが国において唯一この技術を持つ研究者に成長していたと言っても過言では無い。実は、これが遺伝学研究所の五条堀博士の目に止まることとなり、神奈川県、葉山に新設された総合研究大学院大学に生命科学研究科が新設された際に請われて助教授として転出することとなった。

なお、田辺は、当該細胞バンクにおいては、培養細胞の染色体分析を業務として実施し、時間をかけて多数のヒト培養細胞の染色体標本を画像化してデータベースに登録し、現在ホームページ上で公開している染色体写真を作成した。また、STR-PCR法により細胞の識別を実施しているが、同一細胞でもピークの消長が見られるという観察から、その現象が染色体の増減によるものであることを証明する研究を指導して結果を出した。

4. 倫理的課題の検討（増井徹）

2000年から2001年にかけて、ヒトゲノムプロジェクトの終結が近づき、その結果の影響の大きさに配慮して研究倫理に係わるガイドラインが作成された。それによって研究者の意識の中にも倫理的な問題に対する意識の高まりは広がっているものと思われる。

ヒトゲノムプロジェクトの次に注目されている研究分野はゲノム情報を基礎にしているタンパク質に関する課題であり、わが国でもプロテオーム研究として多くの研究者の興味の対象となりつつある。ゲノムの配列を基に様々な修飾を受けながら作られるたんぱく質の種類は非常に多いが、これまでは1つ1つのタンパク質の解析が時間をかけて行われてきた。ところが、ヒトゲノムプロジェクトが完了しようとしている現在、新たな研究方法の

導入が試みられており多数のタンパク質に投網をかけるように一気に解析しようという研究方法が考えられるようになってきた。

「オーム」を付けて呼ばれる研究分野は、対象とする研究領域を一網打尽に解析し、生物学的特性を総合的に捉えようとしたり、有効なタンパク質を発見しようというものである。この研究方法は、これまでの候補遺伝子や候補たんぱく質をベースにした個別タンパク質研究の手法とは異なり、個々のタンパク質を研究するための厳密な「理由付け」をしない点に特徴がある。個々の分子を調べるための理由を詮索せず、研究者の予想が裏切られることまでも織り込んだ21世紀型の新しい研究形態であろう。

この新しい研究方法は、古典的な研究の世界とは相当に異なった様相となるので、従来型の人体由来研究資源の研究利用の枠組みで捉えることには困難が伴うように感じるものである。特に、ヒト材料のインフォームドコンセントが、基本的に実験の目的を明示して得るよう指導されているが、プロテオーム研究のような手法で研究を行うことはこれまであまり考えられてきていなかったもので、過去に得られたインフォームドコンセントがこの場合に適応可能であるのかどうか、厳密には再検討が必要なのではないかとも考えられるのである。このことは、一般市民が研究に参加することに対する意思決定の位置づけと、研究主体の責任の範囲というものが従来どおりで良いかどうかという問題でもあるように見える。そこで、我々は、細胞バンクを「人の生物学としての医学」という生命科学の研究基盤を構成する「人体資料(試料)バンク」とあらためて捉え、社会の中における「ヒト研究資料」の「研究利用」として新たな考察を加えなければならないのではないかと考えたい。

この2-3年間の議論を通じて、倫理という言葉には思わぬ魔力があるように感じるに至った。その一つは「倫理」という日本語を使うと、あたかも自己の正当性が裏付けられたかのような錯覚をもたらすという点である。勿論、本来の意味において、この領域に倫理問題は存在する。それも指針の作成や議論を経ても、やはり本質的な点には手が付いていないのではないかと思うのである。この点は誤解していただきたくない。しかし、「倫理的取り扱い」という言葉が指針に使われたとたんに、

それを遵守していることを理由に何をやっても許されるような気分がしてくるようにより研究者が感じるのと同時に、一般の社会の中にも研究者の至らぬ部分を「非倫理的だ」と言い切ることで研究者に考える余裕を与えぬまま自己批判を要求する風潮を生んでいるように思うのである。

細胞バンクのようにヒトに由来する資料を継続的に取り扱う組織においては、研究者の研究倫理に対する意識の高まりと同時に、一般市民がどのように考えているかということが気になる点であり、ガイドラインが作成されたことをもってよしとすることなく、継続的に情報の収集を行い幅広く多くの人々と議論を行い、社会のコンセンサスを得る努力を行うことが重要だと考えるものである。

分担研究者の増井は、JCRB 細胞バンクの職員として、数年前より公的研究資源としてのヒト材料の取扱について主に英国を中心に資料を収集し分析を進めている。わが国は英国とは異なる国であることは自明で、英国のやり方を踏襲するつもりは無いが、研究が国際的な広がりを持つものである以上、海外の事例も考慮に入れながらこの問題を考えておくことは重要であると考え、ケーススタディーとして英国を取り上げている。

a. ゲノム研究とプロテオーム研究の位置づけ

ヒトのゲノム情報が明らかになったことで、人を対象とした研究は新しい段階を迎えたと言われる。個人のゲノム型は受精時に決まり、その後一生変化しない。この不変性は分類指標としての優れた性質である。そこで、ゲノム情報を物差しとして(注目した遺伝子群の型による分類)人をグループ化し、同じグループ内での遺伝的背景は均一であると仮定し、異なったグループ間での比較を行うという考え方がゲノム研究の基本にある。そして、刻々と変化する人の表現形情報(生活習慣、病歴、環境情報など)をデータベース化し、遺伝子型で分類したグループと比較検討するのである。

この研究手法は、研究者が実験動物を開発するときに利用した戦略であるが、動物の場合は近親交配を繰り返して遺伝的背景を均一にし、人工的にコントロールした環境で飼育することで、実験の再現性を高めてきた。

しかし、特別に護られるべき存在である人の場

合には、実験動物のようなことはできない。そこで、多数の市民の参加を得て、ゲノム型を集団的に解析してグループ化し、さらに、生活習慣や環境情報をデータベース化し、さらに似たパターンの人たちを選びだしてグループ化し、というベースを作って個々の比較研究を実施することになる。

ゲノム情報に基づいて人をグループ化し、プロテオーム研究がゲノム情報に基づいていることを考えると、たんぱく質情報はゲノム情報とヒトの総合的情報の中間に位置するものであることが浮かび上がってくるが、その情報とゲノム情報は密接に連動していることも読み取れる。

現在の三省ヒトゲノム・遺伝子研究指針では、たんぱく質や mRNA の発現解析はゲノム研究に含まれていない。しかし、たんぱく質の解析の精度が上がってくると(そして精確さの達成なしでは、この研究は成功しないのだが)、遺伝的に異常なものも数多く検出されるようになるであろう。また、人集団を用いたプロテオーム解析においても、先に述べたように、ゲノム情報による人のグループ化を導入する必然性があるなら、これらの2つの問題を考えるだけでも、ゲノム研究の一形態としてプロテオーム研究を位置づけることが重要である。英国のゲノム研究指針では、たんぱく質、mRNA など全て遺伝する形質に関わる指標を解析する研究をゲノム研究に含めている。日本の指針の定義が狭くなっているのが現状である。

b. プロテオーム研究用資料について一概観

プロテオーム研究に利用される資料は、ヒトの体に由来するたんぱく質を含む全てのものである。人の全身を構成する細胞は全て同じゲノム組成をもつ60兆個の細胞からなり、約250種の細胞種に分類される。それら全て、またそれらの作り出す体液の全てが、研究対象となる。

ゲノム解析が可能であると予想される理由は、人類はゲノムの99.9%を共有し0.1%が固有な情報の組み合わせであるが、この0.1%の違いを文字情報に置き換えるなら辞書2冊分にもものぼる膨大なものとなるためであるとされる。これが理由で、人類という固有の種が構成されると同時に、一人一人が異なる性質になる多様性が存在するのである。ゲノム情報が個人間でまったく異なっていたり、完全に同一であるならヒトの存在意味も解析

する意味もだいぶ変わってくるであろう。

これをたんぱく質について考えてみると、自分の血液検査結果をみても、検査ごとにかんがいのばらつきのあることに気付く。ましてや、他人との比較となると変化は非常に大きいし直接的な関連は無い。従って、測定方法が一定であったとしても膨大なデータを一定のルールに基づいて整理しなければ、異常値とか、正常値とか言われる判断を下すことは出来ないのである。

従って、多くのヒトの資料を一定のルールに則って解析しようとするれば、資料の採取や保存、処理に関する精度管理が要請されるとともに、母集団を階層化するための情報として、多様な個人に由来する多くの情報が重要となる。さらに、個人の健康な時期と、病気で社会生活が阻害されているような時期、治療期の変化、そして回復した時期など、遺伝的に同じ個体の様々な時期の資料を利用した比較研究計画も必要となろう。

このような比較研究は、コホート研究という多数のヒト集団を追跡調査すること以外では不可能であろう。将来的には、必ず必要となる研究計画であり、その実施のための研究基盤が整備される必要がある。英国の大規模コホート研究であるUKBiobankでは、このような研究を通じての人体サンプルの採取を可能にする枠組みが考えられている。

こうした考え方とは別の考え方もありうるだろう。例えば、サンプル数を大量に集めれば、同じ個人を時期で比べる必要はなくなるという考え方や、健康状態と病気の状態を比べることのできる個人へのリンクを確保した資料収集の設計をするという考え方などである。現実問題としては、前者の研究成果を基礎として後者の研究計画を立てるという方策が考えやすいように見える。

c. プロテオーム研究の資料について—品質管理

ゲノム研究とプロテオーム研究との最も大きな違いは、資料の品質管理にあると思われる。ここでは、研究資料のモノとしての側面と情報としての側面と2つの側面から考えることにする。

生物の体に由来する組織（これを物と呼ぶことにする）は、通常体内に存在しているもので、体外へ取り出した瞬間から変化を始める。変化の主な要因はタンパク質にありDNAには無い。これが、た

んぱく質研究の難問である。タンパク質を研究しようと思えば何らかの方法を使って安定化させる必要があることとなる。しかし、たんぱく質ごとに安定化の条件は異なる。さらに、解析に利用できるように資料を処理する過程でのロス等の変化やそれら処理への感受性の変化も存在し、たんぱく質によっても異なる。

このような問題に対してはいくつもの対応方法や戦略があり得る。例えば血液検査の指標を開発したいのであれば、日常診療で利用できる簡便な処理に対応できなければ、医療の現場へ載せることはできない。普及が望めなければ、研究成果の還元もできない。一方で、創薬ターゲットの探索として、体内に近い状態で解析したい場合には、サンプルの採取の段階からそれなりの工夫をしなければならぬ。たんぱく質の広範囲な解析をする場合の難しさがこのあたりに出てくるかもしれない。

ゲノム研究ではDNAという極めて安定な分子を対象としていたために取り扱いが極めて容易であったことを考えると、たんぱく質の多様性を考慮した研究では、その収集や保存の方法もこれから開拓する必要があるものとなり、あらためてその難しさを研究者に強く認識させるのである。

すなわち、資料の収集を始める前に、かなり多くの基礎的な事象の検討がなされ、それがプロトコールという形で協力する機関の間で標準化されることが重要となるのである。先ず集めて、その後で処理を考えるという、ゲノム研究で用いられるような方法は、タンパク質には不十分となることが懸念される。そして、此处は、科学の問題と倫理の問題とが手に手を携えて考えることができる領域でもあると我々は予想している。というのは、採取資料が科学的に最大限に利用されることなしには、研究参加者の参加の意思を尊重することが困難となるからである。

質的な検討と同時に、資料の「取り間違い」の問題も存在する。厚生労働省細胞バンク(JERB)では、ヒトのDNAプロファイリング方法を用いて、培養細胞の取り間違いに関する検討を行っている。そして、ホームページ(<http://cellbank.nihs.go.jp/>)に公開しているように、かなりの割合での取り違い、クロスコンタミネーションを検出した。そして、ヒトの資料であれば、この方法が使える可能性がある。DNAを用いる方法ではあるが、資料に微量

でもDNAが含まれていれば、検出できる方法である。

この方法は、人の試料に関しては最も優れた管理システムとなりうる。しかし、日本の現状では、それを使った品質管理を多くの生きている人に対応して行い、データベースの一つの情報として利用することには、困難が伴う。海外のゲノム研究やゲノム情報の検討文書には必ず含まれている法医学的な、警察の捜査に使える試料としてのゲノム試料、ゲノム情報について、日本の報告書では検討をされていない。この問題は、将来的には大きな問題となりうる。

d. 計画を立てることの意義：UK Biobankの実例

増井、は英国でのUKBiobankの計画プロセスを調査研究している。英国のこの計画は、公的研究資源として英国国民45歳から69歳、50万人について、生活習慣情報、病歴情報、健康情報とDNA解析用試料を収集し、20年から30年の間追跡調査しようとする計画である。バンクの本体は研究をせずに、研究資源を収集整理し追跡調査を行うのである。それによって収集された生活習慣等の情報とDNA解析の結果得られた情報を合わせて研究者や企業へ提供するのである。DNA試料は直接研究者等へ出すことはせず、科学的評価と倫理審査を経た計画にあるDNA解析情報を、バンクが管理して病歴情報などと共に提供するという。

この方法のメリットは、1)全ての情報を収集して研究基盤として他の研究者に提供する体制を作り易い。例えば、一旦試料を渡してしまうと、その後の使い道についてのコントロールも、あるいは、データのフィードバックも難しくなる。2)DNAを血液から採取するので、貴重なサンプルを無駄にすることが無い。

この計画は、1999年の6月に計画の立案に対して予算が付き、2001年4月にその実施が宣言され、現在実施の準備段階にあるという。すでに5年ほど経っているが、悠々と準備をしているように見える。当初、本格実施は2002年とされていたが、最新の報告では、2005年からと延期されたようであり、2005年も本格実施はあやしそうだとのことであるが、予算の執行システムが、計画を練る時間を許すようになっているので時間をかけて実施に向けた検討が出来るのだということである。この点

は、単年度主義を取る日本の助成金のシステムと大きく異なる点である。

市民を巻き込む大規模な研究における「計画」は極めて重要な意味を持つであろう、特に、市民の体由来する資料を提供してもらうのだから、慎重に扱うべき個人の情報を研究利用するという事業の計画は、慎重に慎重を重ねることが重要なのではないかと考えられるからである。研究を開始した後で不都合なことが起きたり、事故がおきたりする可能性が十分にあるのだが、それで計画が瓦解するようでは困るのである。日本では、一旦始まった研究計画はよっぽどのことが無い限り中止にはしないし、1年である程度の成果を出すことが要求される。従って、本来時間をかけて考えたいことで、合意を得なければならないような場合にも時間をかけて解決することが出来ないのである。

昨年の6月に広島で発生したゲノムコホート研究の一旦停止の問題は、大きな波紋を起した。いろいろな問題があるが、研究実施者からのみ考えても、インターネット社会の中で、不安は一瞬に広がるという問題や、倫理審査委員会の審査を経たことが、問題の発生によって無意味になってしまうことなど、本質的な部分で多くの困難が起こることがわかった。広島の場合には、いろいろな事情が重なり、研究参加者に大きな不安を与えたことが問題であった。情報のセキュリティに大きな穴が開いた格好になってしまったのである。

英国のHGC(人類遺伝学諮問委員会)委員長のケネディーの提案は印象的である。ケネディーによれば、ゲノム研究に関する経験が教えるものは、次のとおりであるという。

- 1) 遺伝子に関する知識を持たない人々は不安を持たずに承諾を与える。
- 2) 遺伝子に関する知識を少し得ると不安を持つ。
- 3) 不安を抱えながらも問題に対してある限界を越えるとゲノム研究をサポートすることができる。

日本においては、ゲノム研究も、ましてやプロテオーム研究も、その基礎となる知識が普及していない。この状態で研究計画を開始する大きなリスクは、研究参加者の気軽な研究参加の後に来る可能性がある点であろう。研究計画は手順に則って説明されるので、参加者はあまりよくわからなくても、主治医の進めでもあるからと承諾をする。そ

して、その後に研究の内容について知識を求めようになる。そして、不安を感じても一旦承諾したのだからいまさら拒否はできないと思いながら、病院に通うと患者の待合室ではいろいろな情報が行きかっているという情景はすぐに思い浮かぶのである。そうした場合に適切な対応ができないと、不安な情報のみが一人歩きを始めて研究全体が不信の対象となり、不満が医師にぶつけられることになってしまうであろう。

そのような動きは、医療不信、一般的健康知識(誤ったものを含まれる)への不信というようなものへと育っていき、電子メールなどを通じて増幅される場合もある。しかし、わが国では、大規模研究計画の中でWebを使った情報の提供や、適切な対応を取れるようにとする、基礎的社会研究を重ねているという話は聞かない。英国では、多額の費用と使い、聞き取り調査による質的研究を行い、その上で量的研究を行っている。また、医学・生物学に関連する研究助成機関は、意見を得るための市民をグループとして組織して、問題点をいち早く捉えるための努力をしている。こうした差が、将来わが国で失敗したものが英国では成功するという結果を招かないと良いと思うのである。

e. 現在の研究倫理と問題点

現状では論じた問題点には限りがある。重要な点は、高度情報化社会に向かって、わが国でも情報の公開が進んでいることに関連する。この中で、生命科学的研究およびそれを担う研究者が社会的に信用を得るといふことの意義が大変に重要になりつつあるということであろう。これが、今後の生命科学的研究の推進には不可欠となる。

わが国でも生命科学的研究を推進するために、研究者が守らなければならないとされる倫理指針が作られた。しかし、問題は、指針に合致しているかどうかという基準だけでは満たされない問題があるのではないだろうかという点である。個々の研究計画については、通常事前に「世に問う」という姿勢はわが国には無い考え方である。研究者はもっと市民に直接語りかける必要があるのではないかということの意味している。これは、今の日本の研究助成の体制ではなかなか難しいように思う。先日、米国学士院の医学院から来日したコリガン氏の病院では「To Error is Human ; 人は間違ふも

の」であることを前提とした姿勢を持っていると言う。現在の日本のシステムでは、誤りはあってはならないこととされる。あってはならない可能性を計画の段階で論じると、その計画は杜撰という非難を受けるであろう。

特に、倫理問題の恐ろしい点は、「倫理」という言葉が、弁明を受け入れない断固とした正しさとして響く点にある。「安全は科学で語れるが、安心は？」という話を聞く。これまでの研究倫理の検討を通じて、研究者の中に倫理指針を満たすことが重要であるという姿勢は培われて、かなり浸透してきたが、それだけでは、倫理問題を指針で振り払うことはできるが、社会の信頼を育てていくことは難しいように思うのである。この問題の重さには、先に述べた英国をはじめ多くの国々が現在悶絶をしているのである。

我々の仕事(細胞バンク)はヒトの体に由来する組織を培養して保存し、それを多くの研究者に提供することである。この仕事において研究資源は多くの研究者に利用されて初めて価値が認められるのである。1つの研究資料が多くの創造力に満ちたより多くの研究者に利用されて初めて人類に貢献できるという思想に基づいている。そして、その中には当初予測していなかった研究にも利用されることが期待されているのである。

しかし、研究倫理のガイドラインの作成やその後の議論を通じて明らかになったことは、研究を倫理的に実施する前提に資料提供者の人権擁護を第一に掲げて、研究の内容を具体的に説明して了解をうること、これがインフォームドコンセントの実施であるとの見解が多くの人々によって主張されたことであつた。

もし、この主張が全面的に倫理的であるとされると、ヒト資料を収集する細胞バンクという事業は次のような形態をとることが求められるようになる。

つまり、細胞を収集する段階で、提供者に対して「バンクに保存する」ことについての説明は可能であり同意を得ることも可能であろう。しかし、そこから提供される研究者が誰であるかはその時点では不明であり実験の内容は説明できない。今までは、それでよかったが、実験の具体的な内容を説明することが最も重要なことであるなら、細胞の利用者が利用をリクエストをするたびに、実験の目

的について提供者に説明しなければならないのである。

さて、問題はこれが現実に実行可能であるかという問題である。現在、JCRB細胞バンクは月間200種類程度の依頼があり、提供している。その1つ1つが異なる研究課題に利用されるのである。もし、この1つ1つの研究課題について提供者に説明をしなければならぬとすると、毎月バンクの職員は200名の提供者とコンタクトを取り、説明に出向かなければならぬのである。月25日が労働日数とすれば毎日8名強の元に説明に出向いて個々の細胞がどのような研究に利用されるかという説明をすることになるのである。

D. 考察

以上述べたように、細胞バンクの運営に関連する研究課題は多岐にわたる。細胞バンクでは、研究資源である培養細胞を分担研究者から年間50種を目標に寄託を受け収集している。分担研究者の役割はそれぞれの研究を通じて新しい細胞を作り出すことであり、マスターバンクとして機能している我々は、それらの細胞が正しいかどうかについていくつかの角度から検討を加えて確認することである。勿論、分担研究者以外からの細胞の寄託依頼も年間数件ある。いずれの場合も寄託された細胞については、①動物種が正しいか否か、②マイコプラズマ、真菌、細菌の汚染が無いかどうか、③ヒト由来細胞の場合は、他のヒト細胞が混入しているかどうか、について調査するのが我々マスターバンクの重要な仕事である。このような業務を実施しつつ細胞バンクに所属する職員としてどのような研究が可能か否かという問題は常に大きな問題として我々の頭の中にあるが、業務から遠く離れた研究課題というものを設定することには大変強い躊躇を覚える。

つまり、上記検査は通常ルーチン作業として実施されているものであるが、それぞれ実験を伴い、その実施に最も長い時間をかけるようにしている。これは当該バンクから分譲する細胞の質を高度に維持し研究に役立つような細胞バンクを目指す限り譲ることが出来ない点である。

このような環境下での研究を考えると、バンクの事業の実施とかけ離れた研究課題を設定することは大変危険な賭けをすることに等しい。ひとた

び新しい研究課題を設定すれば、その実施自体がバンク事業の運営と異なる新たな目的を持ち、研究費に見合う結果を出すことが要求されることとなる。従って、場合によっては研究の実行が優先される場合すらありうることであろう。細胞バンクの中にそのような研究を優先する集団とバンク事業を遂行する集団が存在できるほどに職員の数が十分に居るのであればそれは大変良い環境となると思われるが、実際には公務員の数は限られており、両者ともに立派な仕事を遂行できるほどにはなかなか至らないのが現状であり、主任研究者の能力の不足を大いに痛感するものである。

しかし、そのような困難な状況あるとは言え、業務の遂行と研究の遂行は求められていることは認識している。そこで、我々が採用した研究は、バンク事業の遂行そのものの中から洗われてくる数々の疑問を研究課題として設定することであった。

その1つが細胞の汚染に関連する課題で、日々の汚染検査それ自身を重要な研究の課題と位置付けることにしている。特に、稀にとは言え、我々が遭遇したことの無いような汚染微生物に遭遇する場面があるということである。過去には、収集した培養細胞からBVDや口蹄疫ウイルスのDNA断片を検出したことがあった。今年も、長年汚染であるか否か決めかねる状況があったKasumi細胞を分担研究者に送付して電顕などを駆使して詳細に調査した結果、ゆっくりと増殖するシュードモナス属の細菌であることが明らかになった。

また、細胞が他の細胞と置き換わってしまうクロスカルチャーコンタミネーションも焦眉の課題として長年効率良い検出方法の検討などを研究課題として実施してきた。今年度は、本文で記したように、これまで3-4年実施してきた実験結果を総合して収集した細胞の約5%に誤りがあることを確定した。

さらに、この実験結果は、ヒト細胞識別データベースとして記録することによって、これからの細胞の利用に役立つデータベースが構築されたが、このデータベースの構築も重要な研究の1つとして位置付けている。データベースの特徴は、様々なデータをコンピュータで管理することによって、大量の情報の中から必要な情報を迅速に抽出して利用できる点であり、それは細胞バンクの利用者

に対して提供されるものである。そのためのシステムの構築は業務ではなく、研究課題であると位置付けている。

さらに、最近になってヒト遺伝子資源が持つ個人情報が大きな問題として浮上することになり、ヒト由来の材料を扱うには様々なガイドラインをクリアする必要があるが出てきた。当該細胞バンクに対しては多くの研究者はヒト由来の細胞を研究資源として整備することを要望しており、我々もそれに答えるべくヒト細胞を多数収集する努力を行っている。そして、このヒトに由来する研究資源は研究倫理を問われる中核的な研究資源であり、我々はそれを多数の研究者に分譲する中核的な位置に居ることとなる。ここで、ガイドラインに則って事業を実施していれば良いという態度も1つの方法ではあるが、多数の研究資源を多くの研究者に提供することを目的とした組織にあつては、個人の研究者の取扱を目的としたガイドラインでは判断できない部分があり、この点について問題点を明らかにして、ガイドラインの作成等に提言をおこなえるだけの力量をつける必要があると考えたのである。そこで、職員一人をそのための研究に充てることとした。

なお、JCRB 細胞バンクでの継続的な調査結果から培養細胞の発生する様々な問題点が浮かび上がってきたが、これらをどのように研究者に伝えるかは極めて重要な課題である。論文として科学雑誌に投稿することは重要な点であるが、目的が特化している科学雑誌は必ずしも多くの研究者が読むとは限らない。そこで、本年度日本組織培養学会からの依頼にこたえて、書籍として出版することにした(細胞培養なるほどQ&A)。

F. 結論

当該細胞バンクが設立された1985年当時と比べると、生物系研究資源に対する理解は高まった。文部科学省では、培養細胞だけでなく、様々な研究資源を対象にした支援が整備されている。特に研究費をやりくりしての維持では無く業務費がつけられたことは大きな意義がある。これまでのように研究の片手間で資源を維持するという考え方から資源を維持管理するための専門家集団を構築へと転換しつつあるのであろう。今後、研究資源の管理が1つの研究分野と認知されるようになるのでは

ないだろうか。その中には、培養細胞学、品質管理学、情報管理学、研究倫理学、などの項目が含まれることとなるであろう。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 許南浩編、(書籍)細胞培養なるほどQ&A 羊土社(JCRB 細胞バンク協力)、2004年
2. 増井 徹、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、2003年
3. 増井 徹、英国バイオバンクの意味するもの、ジュリスト、1247、29-36、2003年
4. Hideyuki Tanabe, Stefan Mueller, Michaela Neusser, Johann von Hase, Enzo Calcagno, Marion Cremer, Irina Solovei, Christoph Cremer, and Thomas Cremer : Evolutionary conservation of chromosome territory arrangements in cell nuclei from higher primates. Proc Natl Acad Sci USA 99 : 4424-4429 (2002).
5. Hideyuki Tanabe, Felix A. Habermann, Irina Solovei, Marion Cremer, Thomas Cremer: Non-random radial arrangements of in terphase chromosome territories: evolutionary considerations and functional implications. Mutat Res 504 : 37-45 (2002).
6. Masamitsu Honma, Satoshi Tadokoro, Hiroko Sakamoto, Hideyuki Tanabe, Masanobu Sugimoto, Yasuhiro Furuichi, Takamoto Satoh, Toshio Sofuni, Makoto Goto, Makoto Hayashi : Chromosomal instability in B-lymphoblastoid cell lines from Werner and Bloom syndrome patients. Mutat Res 520 : 15-24 (2002).
7. 田辺秀之 : 染色体テリトリー : 間期核における染色体の核内配置と核高次構造に関する最近の研究 . 環境変異原研究 25 : 11-22 (2003).
8. 田辺秀之 : 3D-FISH法による染色体テリトリーの核内配置イメージング . 生体の科学 55 : 82-89 (2004).

2. 学会発表

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

厚生省労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

現在及び近未来の研究動向調査とそれに応じた細胞収集基本方針の策定に関する研究

分担研究者 許 南浩 岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授
(日本組織培養学会会長)

研究要旨

細胞バンクのあるべき姿を明らかにし、それに基づいて長期的な運営方針を決定するためには、資料の収集、保存、活用を任務とする幅広い活動（図書館、博物館、文書館を含む）をカバーする総合資料学（仮称）を「学」として構築し、その中に細胞バンク活動を位置づける必要があることを示した。同時に、総合資料学領域の先行分野に比して、細胞バンク（学）のもつ特徴を考察し、その要素の概略を検討した。

A. 研究目的

日本の細胞バンクは、米国 ATCC などと比べると時代的には遅くなったにせよ、その重要性の認識が国内でも徐々に広まり、公的な支援を受けて順調に発展してきた。JCRB 細胞バンク、理研バイオリソースセンターを中心に、多数の細胞株を研究用に供給すると共に、細胞の品質管理技術の開発、培養技術や細胞の品質管理法の教育など、貴重な役割を果たしている。

一方、近年、細胞だけではなく、遺伝子や各種の動植物をバイオリソースとしてとらえ、その収集・保存に相当の公的支援が行われるようになった。但し、これは米国に端を発した知的所有権囲い込み運動に対する反応として出発した面があって、基本方針や長期的な見通しは必ずしも明らかではない。

細胞バンク発足当初の社会の認識は、汎用される細胞を集めて研究の利便のために研究者に供給すればよいというものであったように見受けられる。これは小さな卸売り店のようなもので、生産者から商品を受け入れて限られた期間保存し、消費者に売るだけ、従って連絡業務の他は小さな倉庫とその管理機構を持てばよいことになる。ここでは、扱う商品は基本的に流れている（フロー）。一方、最近活発化した動植物のバイオリソースバン

クでは、扱う対象を今すぐに使うことよりも、保存し将来の研究に備えるという面（ストック）に重点が置かれている。細胞バンクの扱う細胞はフローでよいのであろうか？この異なる2つの潮流は合理的な根拠をもつのであろうか？各種のバイオリソースバンクは本質的にどのような共通点と相違があるのだろうか？このような問は、細胞バンクの運営方針を決定する上で、非常に重要な意味を持っている。そうした検討を通じて、細胞バンクを含めたバイオリソースバンクがそれぞれ一体どのような存在なのか、どのような機能を果たすべきかということが体系的に明確化されるであろうし、その基盤に立ってはじめて長期的な基本方針が示されるからである。

現実の社会の中で何かを実現する上では様々な制約を受けるが、それとは少し離れて、あるべき姿を体系的に整理し考察する「学」が長期的・基本的な方針を見定めるのに大きな意義を持つことは、実社会の法律の制定・運用と法学の関係の例を挙げるまでもなく、明らかであると言えよう。細胞バンクも、「学」としての大系を構築し、それに基づいて運営の方針を考えるという姿勢が必要である。細胞バンク学は広く総合資料学（仮称）の大系の一部として位置づけられるべきである。本研究は、3年間をかけて、図書館（情報）学、博物館学に学び

つつ、総合資料学の概要を構築してその中で細胞バンクの位置づけ、細胞バンクのあるべき姿、運営方針を考察しようというものである。同時に、生命科学の動向を調査すると共に自ら研究を推進する中で、どのような細胞が研究に必要なか、新しく必要な細胞を調製・樹立するためにどのような技術開発を行うべきかを明らかにし、運営の基本方針と照らして、細胞収集の具体的方針を提言する。

初年度は、総合資料学の枠組みを設定し、細胞バンク学をその中に位置づけることを主要な課題とする。

B. 研究方法

総合資料学領域の先行分野である図書館(情報)学、博物館学関係の資料を収集し、その共通点と特性を探った。同時に、細胞をめぐる研究を概括しその本質を考察すると共に、細胞バンクの歴史と現状を考慮して、総合資料学の範疇に入る他の分野との異同を検討した。

生命科学を実際に推進し、新しい細胞を調製・樹立することに関しては、遺伝性疾患をもつヒト皮膚組織より組織を採取し、初代培養を行った。増殖が安定した時点で細胞を凍結保存すると共に、遺伝子導入による株化を試みた。本年度はこの項目に関する報告は行わないので、詳細は省略する。

(倫理面への配慮)

ヒト組織の入手にあたっては、研究計画を岡山大学大学院医歯学総合研究科の倫理審査委員会に提出してその承認を受け、患者からは文書によるインフォームドコンセントを得て初めて組織の提供を受けた。

C. 研究成果と考察

1. 総合資料学とその概要

1) 総合資料学とその存立基盤

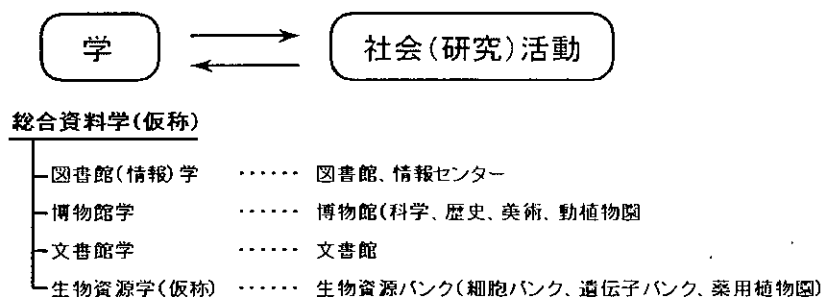
総合資料学とは、「人類の知的活動にとって有用な資料を収集し、保存・管理し、活用するために必要な事柄を体系的に研究し、実践するものである」と定義する。しかし、これは現状では成立していない。私見で、総合資料学として統合された方がよいと思われる分野の活動に、図書館、博物館、文書館、生物資源バンクがある(図1)。前二者に関わることは学として成立し(図1, 書館学、博物館学)、系統的な教育が行われて資格(司書、学芸員)も取得できる体制になっているが、後二者はその段階にはほど遠く、全体を統合した大系はできていない。

資料を収集、管理し、活用することは、社会のもつ記憶装置の一つと言ってもよい。どのような知的活動も、何らかの記憶装置を伴わなければ成立し得ない。人類の知的資産が加速度的に増大し多様化・複雑化している状況からすれば、社会的記憶装置の重要性は今後急速に高まるであろう。記憶装置は、情報の保存だけではなく、情報を書き込み、必要な情報を効率よく読み出すことのできる機能が必須である。

社会的記憶装置の重要な点は規模だけではなく、専門的に行われるため、情報の書き込み、読み出しの効率がよいということと、人々が記憶装置を共有するという点にある。資料が個人の所有下に置かれれば、限られた人しか利用できない。社会的機関に保管されて幅広い人が利用可能になれば、その資料を使った知的活動が飛躍的に促進されるのである。

このような社会的記憶装置のあり方を体系的に研究し、よりよい記憶装置を開発するのが総合資

図1 総合資料学(仮称)と対応する社会活動



科学である。従って、人類の知的活動が急速に拡大しつつある状況を考えると、近い将来、幅広い分野で知的活動を支える基盤的な学問になると考えられる。

上記の知的活動と記憶装置の関係を逆の観点からとらえることもできる。広い意味での知的活動の中心を占めるのはむしろ記憶の充実過程であって、狭義の知的活動とは記憶を充実・発展させそれを基盤にして社会を進歩させることにありとも言える。どのような創造的活動も、記憶装置に組み込まれなければ存在したことになるのである。ここでは記憶装置が広義の知的活動の中心であって、上記の狭義の知的活動とは記憶装置の統合的な発展のために個々のプロセスを実践している存在に過ぎない。例えば、細胞生物学の中心は細胞バンクが担っており、各大学の細胞生物学研究者は細胞バンクが統合した姿で現出している細胞生物学のごく一部の進歩のために下働きをしている存在と見ることでできる状況が、近い将来生まれるとも言えるのである。

2) 総合資料学の現状

総合資料学に関係する活動としては、以下の分野が既に広く実践され社会的に認知されている。

- (1) 図書館：
- (2) 博物館：歴史博物館、美術館、科学博物館、動植物園等を含む
- (3) 文書館：
- (4) 生物資料バンク：細胞バンク、遺伝子バンク、組織バンク、動植物バンクなど

実践活動としては広く社会に受け入れられているが、理論的側面を検討し大系的な学問をする活動は他の分野に比べて十分とは言えない。中では、図書館（情報）学、博物館学が学として論じられ、教育も行われているが、文書館、生物資料バンクは未だ学としての大系があるとは言えない。上記の4分野はその対象も異なり、従って必要な条件にも様々な違いがあるが、共通部分を抽出して理論化することができれば、新たな視点を生みだして、文書館学、生物資料バンク学といった相対的に遅れている分野の体系化を促進すると共に、今後生まれる新しい資料収集・保存・活用の活動分野が速

やかに発展することを促すものと期待される。

総合資料学はこのように、今後ますます重要性を増す考えられる分野であるが、現状では必ずしもそのような扱いを受けているとは言えない。その原因の一つは、上記のように人類の知的資産の増大に伴って社会的記憶装置の重要性が高まり、近い将来幅広い分野で必須になることを、社会が未だ十分認識していないことにある。最も長い歴史を誇る図書館でさえ、一般社会にとっては無料の貸本屋との違いを明確に認識し得ていないのが現状である。同時に、総合資料学が一部を除いて学としての大系をなしておらず、実際に携わる人の中にさえ、実践的学問の一専門分野に携わるという自負と意欲に欠けるところがあるためだと思われる。総合資料学を体系化し発展させて、現存する総合資料学分野の活動を活性化すると共に、新たな総合資料学分野をいち早く構築することが、人類の知的活動の発展を支える鍵になるのである。総合資料学的活動に携わる人は、総合資料学に包含される各活動が人々の知的活動を支えるという観点のみならず、上述のように、むしろその活動は今後の人類の知的活動の中心であり、総合資料学領域こそが知的財産を統括し未来へ伝えることができるという誇りを持つべきである。細胞バンクは、このような背景に位置づけられて初めて長期的な存立基盤を得ることができると考える。

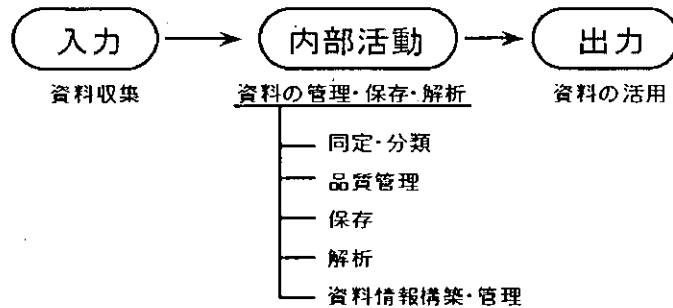
2. 総合資料学の要素

総合資料学は、人類の知的活動にとって有用な資料を収集し、管理・保存・解析し、活用する学問である。ここにいう資料とは研究・判断・感動等、知的活動を誘引するものであって、その形は問わない。資料となるには世の中に存在しているというだけでは不十分で、その存在が研究・判断を行う人あるいは団体の意識にのぼり、何らかの管理下にあつて利用可能であることが必要である。

総合資料学的活動には次のような要素がある。

- (1) 資料の収集
- (2) 資料の管理・保存・解析
 - ・ 資料の同定・分類
 - ・ 資料の品質管理
 - ・ 資料の保存
 - ・ 資料の解析
 - ・ 資料情報の構築と管理
- (3) 資料の活用

図2 総合資料学活動の要素 (資料を細胞と読み替えれば細胞バンクに相当する)



上記は、全てその方法の開発と実践を含む(図2)。

図1に示す総合資料学の各分野は共通して上記の要素を含むが、個々の要素の内容は共通点もあれば相違点もある。図書館学と博物館学においては、各要素について長期の経験があり、学問的な検討もかなり行われている。そうした分野との共通点を活用すれば細胞バンク学のような新しい分野の要素の内容を系統的に整理するのに役立つ。また、相違点を比較検討することによって、どのような内容を構築していけばよいかを推察することができる。

本報告書ではスペースの関係上、図書館学、博物館学の要素内容の個々の検討は省略し、細胞バンクについての上記要素がどのようにあるべきかという概要を以下に述べる。

3. 細胞バンク(学)の要素内容

1) 細胞を資料とすることの意味

細胞は生命活動を営む最小の単位である。細胞は細胞からしか生まれえない。条件を整えれば組織を形成することは勿論、特殊な細胞を用いれば個体さえも形成可能である。細胞からはDNAを容易に抽出できるし、そこから遺伝子のクローニングをすることもできる。ここに細胞そのものを資料として保存する本質的な意味がある(図3)。

遺伝子と細胞は、保存が比較的容易である。容易に増幅できるので、必要に応じて増幅し研究に供することができる。一方、系の複雑度(内包する情報の大きさ)からすると、遺伝子と細胞には極端に大きな落差がある。遺伝子は近い将来(即ち科学の枠組みを大きく変える必要なく)、塩基配列情報さ

えあれば、相当な長さのものを必要に応じて再構成することが可能になる。しかし、細胞を情報のみから再構成することは、現在の科学の枠組みを相当広げても不可能に思われる。遺伝子・分子と細胞は次元が異なるのである。さらに言えば、遺伝子情報は塩基配列のみでは記載し尽くせない。例えばメチル化のパターンも遺伝子情報に含まれるものであり、将来見出されるかも知れない新たなDNAの修飾を含めて考えると、遺伝子情報というのは、むしろ細胞の形で保存するのが長期的にみれば有用であろう。遺伝子としての保存は、当面の研究に有用な人工的構築物を主な対象とすると考えておくべきかも知れない。

遺伝子と細胞の落差に比較すれば、細胞、組織、個体の間の落差は小さい。それらは基本的に相互変換が可能である。

組織・個体の保存バンクは、細胞と異なる意義を持っている。しかし、高等生物においては個体を長期間凍結保存して再生させることはできない。この場合は、受精卵・種子を保存しておいて、必要に応じて個体発生をさせることになる。これはまさに細胞保存そのものである。余談になるが、絶滅しつつある生物種はせめてその体細胞を保存することに努めるべきであろう。朱鷺の体細胞が培養・保存されていれば、将来、技術が進歩し、類縁鳥の受精卵への核移植によってクローン朱鷺を生み出すことも夢ではない。

生命科学の基盤を支えるために生物資源バンクは必要不可欠なものである。また、上記のように、細胞が生命の基本単位であることから必然的に生まれてくる結論は、生物資源バンクの中で

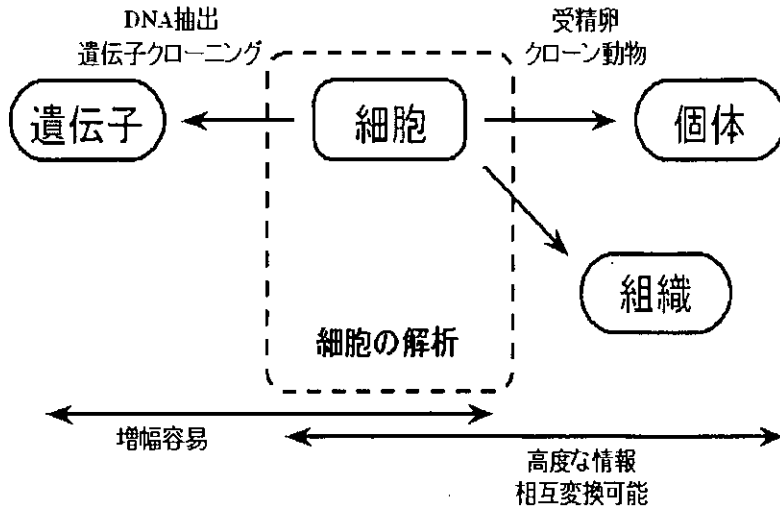


図3 細胞を資料とすることの意味

は細胞バンクが中心であり、組織・個体保存バンクと遺伝子バンクは補完的な意味をもつものと位置づけても不合理ではないということである。

2) 細胞の収集

総合資料学分野の活動は、資料の存在が前提である。従って、どのような細胞を収集対象とするか、どのようにして収集するかという問題は、細胞バンク学・活動にとって、基本的に重要な課題である。

一般的に、総合資料学活動に見られる資料の収集規準を列挙すると以下ようになる。

- (1) 多くの人の利用需要がある。
- (2) 知的活動をより強く刺激する。
- (3) 歴史的意義がある。
- (4) 稀少である。
- (5) 網羅的観点から必要である。

以上の規準を細胞に当てはめて具体的な検討を行うことによって、細胞収集の基本方針が自ずから生まれる。詳細は次年度の検討に委ねるが、例えば、遺伝子導入効率が高い細胞、肝臓の機能を保持した細胞、増殖が速く細胞周期同調がしやすい細胞等は、多くの人の利用需要がある。幹細胞は、現時点では知的活動を刺激する度合いが大きい。

ノーベル賞級の研究に使われた細胞を直接当人から寄託を受ければ、記念碑的意義があつて次世代を担う青少年の夢をかき立てるであろうし、細かく言えば細胞の属性は微妙に異なるので科学的な意味も大きい。稀な遺伝病患者の細胞や稀少動物に由来する細胞は保存する価値が大きい。直ぐに需要がなくても、将来的に意味がある。網羅的な観点も必要である。例えばヒトの各組織に由来する細胞は全て用意するというのも大きな意義がある。いずれにしても重要なことは、体系的視野に立って収集方針を策定し、それを可能な範囲で一つ一つ実行に移していくことである。そのためには、総合資料学の一分野として細胞バンク学を立てる必要があるのである。

3) 細胞の同定

資料を入手すると、まずその同定を行う必要がある。図書館では資料の同定が容易なのであまり問題にならないが、博物館では死活的に重要な問題になる。細胞バンクでも、培養細胞の同定は最も重要な課題の一つであり、細胞の簡便な同定法の開発は、細胞バンク活動の中でも重要な位置を占めている。

細胞の同定の第一の目的は、細胞のコンタミネーションの有無を確認することであり、遺伝子多型を利用する方法が現在最も信頼性のある方法

であるが、改良の余地は大きい。

4) 細胞の分類

収集した細胞は系統的に分類する必要がある。分類は、秩序だった保存と使用する側の利便性にとって必須の事項である。分類法のあるべき姿も、次年度以降に検討する。

日本国内の殆ど全ての図書館は、基本的に日本十進分類法を採用している。このような共通の分類基盤は、利用者にとっても図書館業務に携わる人にとっても、利便性が非常に大きい。

細胞は、まず由来動物、組織に従って分類するのが基本と考えられるが、正常か癌細胞か、分化形質を示すか否か等、別の規準も加味した複合型の分類をする必要があると思われる。いずれにしても、系統的な分類法をうち立て、各バンクが共通の基盤として採用するようにすべきである。

5) 細胞の品質管理

収集した細胞の品質を管理すべきなのは言うまでもない。まず重要なのはマイコプラズマ汚染の有無であり、この点は非常に強く意識され、いろいろな方法が開発されてきた。今後はそれに加えて、例えば特定の細胞がある目的に使えると言われていたとすれば、標準的な条件下では必ず期待された応答を示すことを確認しなければならない。分化誘導可能な細胞ならば分化を、遺伝子導入効率が高いとすれば標準的な条件下でこれこれの効率で導入できるということを確認し、細胞の供給時にはそうした情報も添付することを目指すべきである。どのようなグループの細胞にどのような検討を行うべきか、検討方法の簡便化、信頼性の向上も、細胞バンク学の目指すところである。

6) 細胞の保存

資料の保存は、総合資料学的活動の基本である。細胞は、幸い凍結保存が可能であり、解凍して再培養することにより、元の姿を再生できる。保存は、液体窒素中であれば数十年間は可能だと推定されるが、数百年間で何が起こるかは不明である。当面は、再培養時により高い生存率を確保すること、凍結規模を可能な限り小さくして保存コストを削減すること、培地中での凍結以外の全く新しい方法を開発すること等が焦点となろう。

7) 細胞の解析

収集した細胞について、可能な限りの characterization を行うべきである。この活動は、細胞バンク外部の一般的研究と共通であり、外部との接点となると同時に、細胞バンク学特有の研究の理論的・技術的基盤を充実させるのにも役立つ。但し、細胞バンクにおいてはあくまで細胞バンク学特有の研究が優先することを忘れてはならない。細胞バンクでしかできないことをないがしろにしては、本来の責務を果たせないからである。

8) 資料情報の構築、管理

資料に伴う情報を構築し管理することは、総合資料学的活動にとって本質的な要件である。総合資料学的活動が資料を基盤にするのは当然であるが、資料に関わる情報の系統的な構築と管理なくしては、社会の記憶装置として知的活動に貢献することはできない。

特定の細胞の情報は、以下のように仮分類しておく。

- (1) 一次情報
 - ・ 細胞名、樹立者（寄託者）
 - ・ 細胞の由来
 - ・ 培養条件
- (2) 二次情報：細胞の属性
- (3) 三次情報：当該細胞に関わる文献情報の全て
- (4) 四次情報：上記の情報を抽出・加工したもの

上記の一次情報から三次情報までは、いわば生の情報である。四次情報は、それを抽出して科学的意義や価値基準を含んだ形に整備したものである。人類の知的資産が膨大になればなるほど、この部分の意義が大きくなる。例えば、世の中に存在する細胞の種類、バンクに収集されている細胞の数が膨大になれば、特定の個人がキーワードで検索するといった初歩的な検索では、当該研究にとって最適な細胞に到達するのは困難となる。専門的に生情報を解析し、立体化する作業が大きな意味を持つてくる。

細胞についてどのような情報を整備し、抽出・加工して利用可能な状態にするかの検討とその実践は、細胞バンク学の最も大きな課題の一つであり、運営に当たっては相応の人的・物的資源を投入する必要がある。

情報自体を資料の一形態であると考えられることもできる。しかし、細胞バンクを含めた総合資料学的活動においては、あくまで「もの」としての資料にその基盤を置くべきであり、「もの」から離れて単なるデータベースに移行すべきではない。「もの」には、現在の我々の知恵が及ばない、汲めども尽きぬ豊かな情報が内包されているのであり、それを現在の人だけでなく未来の人にも役立つよう保存・伝達していくのが総合資料学的活動の使命だからである。

9) 資料の活用

総合資料学的活動の出力(図2)は資料の活用であり、資料を利用に供すると同時に教育活動も幅広く行われている。

細胞バンクにおける出力は、細胞の供給である。一般的に細胞バンクは単に細胞の供給源と受けとめられている向きもあるが、図-2に見るように、それは幅広い活動の一部に過ぎない。但し、この部分は社会に対する直接的で目に見える貢献であり、社会の支援を受けるためにも、特に重視するのは当然である。

細胞供給時には、同時にそれに関わる情報も同時に提供される。これまでは、当該細胞に直接関わる情報だけが提供されていたが、資料情報の整備・充実に伴って、その情報自体を研究者に直接アクセス可能にし、細胞を用いた研究の多くの情報がそこから得られるようにすることが望ましい。

教育機能も重要である。細胞バンク内部で行われていることは細胞培養の基本であり、そこに蓄積されたノウハウは生命科学領域の研究者が身につけるべき基本的な要素である。そうした素養を身につけた人が増えて初めて、細胞バンク資料の活用が盛んになる。従って、教育活動は細胞バンクにとって付随的な任務ではなく、本質的な任務と考えるべきである。

D. 結論

以上、資料を収集、保存・管理、活用するという共通点に着目して、総合資料学という概念を立て、その中で細胞バンク(学)の位置付けを試みた。その結果、先行する図書館(情報)学や博物館学からは大いに参考になる事項が抽出され、細胞バンクのあるべき姿を描き出すのに役立った。勿論、本小

論は目的に記した方向への第一歩に過ぎないものであり、次年度以降、より詳細な具体的検討を継続する。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi M, Miyazaki M, Takaishi M, Sakaguchi Y, Makino E, Kataoka N, Yamada H, Namba M, Huh N: S100C/A11 Is a Key Mediator of Ca⁺⁺-induced Growth Inhibition of Human Epidermal Keratinocytes. *J Cell Biol* 163(4):825-835, 2003.
- 2) Kataoka K, Medina RJ, Kageyama T, Miyazaki M, Yoshino T, Makino T, Huh N: Participation of Adult Mouse Bone Marrow Cells in Reconstitution of Skin. *Am J Pathol* 163:1227-1231, 2003.
- 3) Takaishi M, Ishisaki Z, Yoshida T, Huh N: Expression of calmin, a novel developmentally regulated brain protein with calponin-homology domains. *Brain Res Mol Brain Res* 112(1-2):146-152, 2003.
- 4) Makino T, Takaishi M, Toyoda T, Morohashi M, Huh N: Expression of Hornerin in Stratified Squamous Epithelium in the Mouse: A Comparative Analysis with Profilaggrin. *J Histochem Cytochem* 51(4):485-492, 2003.
- 5) Nakajima A, Kataoka K, Hong M, Sakaguchi M, Huh N: BRPK, a novel protein kinase showing increased expression in mouse cancer cell lines with higher metastatic potential. *Cancer Lett* 201(2):195-201, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

細胞バンク保存の細胞系におけるマイコプラズマ汚染に関する研究

分担研究者 原澤 亮 東京大学大学院医学系研究科・助教授

研究要旨

細胞培養の品質管理は、ヒトゲノム・再生医療等の研究を精度の高いものするために不可欠であり、とくに医療に供する細胞培養における微生物汚染は由々しい結果をもたらす恐れがあるので、極めて重要な作業である。本研究では細胞バンクに保存されている73株の細胞系についてPCR法を用いてマイコプラズマ汚染の有無を調査し、さらに汚染が判明したものについては汚染マイコプラズマの菌種を特定した。その結果つぎの6株(8.2%)、すなわちKATOIII (JCRB0611)がMycoplasma hominisに、MKN45 (JCRB0254)がMycoplasma fermentansに、またHuH-6 Clone 5 (JCRB0401), AH601.P3 (JTC27) (NIHS0211), HSC-2 (JCRB0622), およびHSC-3 (JCRB0623)がMycoplasma oraleにそれぞれ汚染していることが判明した。

A. 研究目的

細胞培養におけるマイコプラズマ汚染が初めて報告されたのは1956年のことであった。当時はまだ、マイコプラズマという学名が定められてなく、その汚染微生物はPPL0 (pleuropneumonia-like organisms)と呼ばれていた。その後、世界各地でさまざまな細胞培養におけるPPL0すなわちマイコプラズマの検出調査が行われ、これが細胞培養を最も頻繁に汚染する微生物であることが明らかになった。当時の検出率は研究者ごとに一定していなかったが、それは検査対象の種類や数が異なるためばかりでなく、検出方法の違いや、手技の優劣にも左右されたためであると考えられている。すでに半世紀近くを経た現在でも、細胞培養におけるマイコプラズマ汚染は医学・生物学の研究に大きな脅威となっている。さらに、再生医療や遺伝子治療などの高度先端医療においても、細胞培養に依存する過程があり、その汚染は由々しい問題をもたらす恐れがある。本研究では、ヒトゲノム・再生医療等研究事業の一環として、細胞バンクに保存されている細胞系についてマイコプラズマ汚染の有無を調査し、その現状を考察した。

B. 研究方法

国立医薬品食品衛生研究所に設置されている細

胞バンク (JCRB) に保存されている細胞系73株について、第14改正日本薬局方および日本工業規格 (JIS K-) に収載されているPCR法を用いてマイコプラズマ汚染を検出した。このPCR法はマイコプラズマの16S-23SリボソームRNA遺伝子間スペーサー領域を特異的に増幅させるもので、その標的領域の一次構造からマイコプラズマ菌種の同定を可能にするという特長を備えている。従って、本研究では、PCRにより陽性であったサンプルについては、PCR産物の塩基配列を決定することにより、汚染マイコプラズマの菌種を同定した。

C. 研究結果

検査した細胞系73株のうち、6株(8.2%)がPCR法により陽性を示した(表1)。陽性の細胞系はKATOIII (JCRB0611), MKN45 (JCRB0254), HuH-6 Clone 5 (JCRB0401), AH601.P3 (JTC27) (NIHS0211), HSC-2 (JCRB0622), およびHSC-3 (JCRB0623)の6株であり、ラットのヘパトーマ起源のAH601.P3 (JTC27) (NIHS0211)を除く5株はヒト由来の培養細胞であった。汚染の認められたヒト由来細胞系5株の起源組織は一定していなかった。汚染していた6株についてマイコプラズマの16S-23SリボソームRNA遺伝子間スペーサー領域の塩基配列に基づいて菌種を調べたところ、4株がMycopl

plasma oraleで、残り2株のKATOIII (JCRB0611) およびMKN45 (JCRB0254)の汚染マイコプラズマはそれぞれMycoplasma hominis, Mycoplasma fermentansであることが判明した(図1-3)。

表1. 細胞系におけるマイコプラズマ汚染のPCR検査結果

No.	JCRB Number	Cell Name	Lot Number	Myco. Test Results	No.	JCRB Number	Cell Name	Lot Number	Myco. Test Results
1	JCRB9068	293	012287	Negative	51	JCRB0019	K-562	020190	Negative
2	JCRB0085	HL60	031395	Negative	52	JCRB0006	HL60RG	052092	Negative
3	JCRB0403	HuH-7	021296	Negative	53	JCRB9041	T98G	120492	Negative
4	JCRB9021	U937	082285	Negative	54	JCRB0406	PLC/PRF/5	122095	Negative
5	JCRB0611	KATO III	061985	M. hominis	55	JCRB0226	COLO201	071498	Negative
6	JCRB0254	MKN45	061985	M. fermentans	56	JCRB0744	ECV304	011499	Negative
7	JCRB0112.1	THP-1	082687	Negative	57	JCRB0224	WiDr	051598	Negative
8	FDSC0011	MKN28	021990	Negative	58	JCRB9094	DLD-1	051587	Negative
9	JCRB0062	HEL	112585	Negative	59	JCRB0228	A-172	061589	Not tested
10	JCRB9004	HeLa	051299	Negative	60	JCRB0213	HeLa AG	042899	Not tested
11	JCRB9113	HT-1080	080587	Negative	61	JCRB9012	RAJI	062885	Negative
12	JCRB0076	A549	011386	Negative	62	JCRB9083	LoVo	032687	Negative
13	NIHS0232	NM-1	11102000	Negative	63	JCRB0155	NM-1	12272000	Not tested
14	JCRB0058	LU99C	091697	Negative	64	JCRB0122	K051	062497	Negative
15	JCRB0435	JHH-4	061897	Negative	65	JCRB0123	K052	081397	Negative
16	JCRB0649	HeLa.P3	111197	Negative	66	JCRB0141	PHK16-0b	092499	Negative
17	JCRB0401	HuH-6 Clone5	053096	M. orale	67	JCRB0711	T24	101596	Negative
18	JCRB0625	Ca9-22	060885	Negative	68	JCRB0156	KHYG-1	01092001	Negative
19	JCRB0099	HH	070488	Negative	69	JCRB0073	J-111	100698	Not tested
20	JCRB9028	MDBK (NBL-1)	091786	Negative	70	JCRB9027	KB	112186	Negative
21	JCRB9025	CPA	022287	Negative	71	JCRB0070	MIA PaCa-2	092493	Not tested
22	JCRB9022	CPAE	041693	Negative	72	JCRB0134	MCF-7	022699	Negative
23	JCRB9038	EBTr (NBL-4)	101786	Negative	73	JCRB0834	NUGC-4	031097	Negative
24	JCRB9129	BCE C/D-1b	080197	Negative	74	JCRB0146	MLMA	02102000	Negative
25	JCRB0155	NM-1	11212000	Not tested	75	JCRB0155	NM-1	01092001	Not tested
26	JCRB9050	IMR-32	120386	Negative	76	JCRB0208	CCK-81	062298	Negative
27	NIHS0086	HL60	081588	Not tested	77	JCRB0213	HeLa AG	070188	Not tested
28	JCRB0405	HLF	122795	Negative	78	JCRB0225	COLO320 DM	022290	Negative
29	JCRB9111	BeWo	062687	Negative	79	JCRB0236	KG-1-C	030390	Negative
30	JCRB0611	KATO III	082995	Not tested	80	JCRB0252	MKN1	032996	Negative
31	JCRB0254	MKN45	020996	Not tested	81	JCRB0255	MKN74	022496	Negative
32	JCRB0112	THP-1	082687	Not tested	82	JCRB0155	NM-1	01232001	Not tested
33	JCRB0253	MKN28	111798	Not tested	83	JCRB0622	HSC-2	070196	M. orale
34	JCRB0228	A-172	030796	Negative	84	JCRB0623	HSC-3	121296	M. orale
35	NIHS0038	HeLa P75	101487	Not tested	85	JCRB9008	MRC-5	042287	Negative
36	JCRB0404	HLE	122486	Negative	86	JCRB9054	IMR-90	121186	Negative
37	JCRB0076	A549	120498	Not tested	87	JCRB9071	Daudi	020387	Negative
38	JCRB0155	NM-1	12112000	Not tested	88	JCRB9110	PC-3	062587	Negative
39	JCRB0058	LU99C	101185	Negative	89	JCRB0155	NM-1	01302001	Not tested
40	NIHS0057	JHH-4	042788	Not tested	90	JCRB0711	T24	071186	Not tested
41	NIHS0211	AH601.P3 _(TC27)	111698	M. orale	91	JCRB0124	Takigawa	070397	Negative
42	JCRB0401	HuH-6 Clone5	11202000	Not tested	92	JCRB0139	TASK1	090339	Negative
43	JCRB0625	Ca9-22	090798	Not tested	93	JCRB0140	NCE16	091799	Negative
44	JCRB0073	J-111	120985	Negative	94	JCRB0147	JKT-beta-del	04052000	Negative
45	JCRB9027	KB	120398	Negative	95	JCRB0159	SLVL	02082001	Negative
46	JCRB0070	MIA PaCa-2	110498	Negative	96	JCRB0818	SBC-3	032996	Negative
47	JCRB9022	CPAE	082485	Not tested	97	JCRB0833	NH-12	073097	Negative
48	JCRB0621	NB-1	120595	Negative	98	JCRB0622	HSC-2	122198	Not tested
49	JCRB0135	MT-4	031699	Negative	99	JCRB0623	HSC-3	102198	Not tested
50	JCRB0155	NM-1	12182000	Not tested	100	JCRB0155	NM-1	02082001	Not tested

図1. KATOIII細胞に検出された汚染マイコプラズマとM. hominisの16S-23S rRNA遺伝子間スペーサー領域の比較

M. hominis	1	10	20	30	40	50
KATOIII (061)	1	AAGTCGGTTI	GCTAACCTCG	GAGCGGACCG	CCTAAGGTA	GACTGGTGAC
M. hominis	51	60	70	80	90	100
KATOIII (061)	51	TGGGTYGAG	TCGTRACAG	GTAECCTAC	GAGAACGTC	GGATGGATCA
M. hominis	101	110	120	130	140	150
KATOIII (061)	101	CCTCCTTTCI	ACGGATACG	ACCTACGTTA	TGGAAAAAA	ATATTIGIAI
M. hominis	151	160	170	180	190	200
KATOIII (061)	151	CCAGTITTTG	GAGATTTATC	TCTCGTTTCT	TTGAAAACTG	AATAICGACH
M. hominis	201	210	220	230	240	250
KATOIII (061)	201	TTGATATAT	AATTAATAT	TCGAACTTTA	GATCAACCAI	AGAAATTTTA
M. hominis	251	260	270	280	290	300
KATOIII (061)	251	TATTTTAA	GAGAAACAAT	AGGTCATACA	ATTAAACAAA	CTATTAACA
M. hominis	301	310	320	330	340	350
KATOIII (061)	301	AGCAAGAGTI	TTTGGGGGAT	GGCTI

図2. MKN45細胞に検出された汚染マイコプラズマとM. fermentansの16S-23S rRNA遺伝子間スペーサー領域の比較

M. fermentans	1	10	20	30	40	50
MKN45 (06198)	1	AAGTCGGTTI	ATAAAATAG	AGCCTAAGGE	AGGACGCTG	ACTGGGGTTA
M. fermentans	51	60	70	80	90	100
MKN45 (06198)	51	AGTCGTAACA	AGGATACCT	ACGAAACCT	AGGATGGAT	CACCTCCCTI
M. fermentans	101	110	120	130	140	150
MKN45 (06198)	101	CTACGGAGTA	CAAAAGAGTA	CTTTTAAAR	TACTATTAC	TTATTTCAG
M. fermentans	151	160	170	180	190	200
MKN45 (06198)	151	TGACCTAII	TTATTATAT	ATTTTITGII	ATGTTGGCTI	TTTATGGGIC
M. fermentans	201	210	220	230	240	250
MKN45 (06198)	201	TAAAGCTTIA	TATCTAGTII	EGAGAGAACA	ATATTTTTI	CTCTCATTE
M. fermentans	251	260	270	280	290	300
MKN45 (06198)	251	TCTTTEBAAA	ACTGAAATG	AAAATTTTTG	ATATTTACAA	CGACATCAA
M. fermentans	301	310	320	330	340	350
MKN45 (06198)	301	ATTAATTA	ATGGTTAAT	CTTTTGGAT	TCATCGAGAA	AATCATATTA
M. fermentans	351	360	370	380	390	400
MKN45 (06198)	351	ATTATGATG	ATTGAAATG	CTTAAGATG	ACATCATAC	AAACTATAAC
M. fermentans	401	410	420	430	440	450
MKN45 (06198)	401	ATYAGGAANA	TACTTTTAAA	TAAGGAAGAG	TTTGTGGTGG	ATGCCI