

平成15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

目 次

課題番号		
20030960A KH71066	免疫抑制剤の体内動態並びに薬効発現に関わる蛋白群の遺伝子解析を基盤とした移植臓器における拒絶反応防御に関する研究	乾 賢一 …… 1
961A KH71067	インフォームドコンセントに基づいた外科手術切除ヒト組織の医学研究利用ネットワーク体制の確立とヒト肝細胞を用いた試験系のバリデーション	大野泰雄 …… 11
962A KH71068	高機能保持ヒト由来肝培養細胞株を用いた薬物有効性、安全性評価法の確立とその応用	永森静志 …… 21
963A KH71069	ヒト組織・細胞の新鮮材料を用いた薬物の作用評価の研究－ヒト組織バンクの効率的運用へ向けて－	松浦成昭 …… 25
964A KH72076	公共的な研究利用ヒト組織バンクシステム構築の検討	小林英司 …… 30
965A KH72077	眼組織からの幹細胞等の同定・単離・細胞株化およびこれらの保存方法に関する研究	篠崎尚史 …… 36
966A KH72078	ヒト組織の創薬研究資源化に関する研究	林 真 …… 42

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

研究要旨 人体由来資料（組織・細胞と情報）の創薬研究資源化を可能にするために、倫理問題等の検討とその成果を生かした啓発事業として一般市民向けのパンフレットを作成（課題1）、及びヒト試料の保存・搬送に関する技術的問題点の解決を目指す（課題2と3）。

分担研究者

(1) 杏林大学臓器組織移植センター

田中秀治

(2) 東海大学医学部血液リウマチ内科

萩原政夫

（以下の分担研究者の研究費は主任研究者へ一括計上）

(3) 国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部

水沢 博

(4) 国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部

増井 徹

(5) 国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部

田辺 秀之

(6) 三菱化学生命科学研究所先端技術開発部門

岩下 新太郎

A. 研究目的

人体由来資料（組織・細胞と情報）の創薬研究資源化を可能にするために、以下の研究事業を行った。1) 医学・生物学研究利用について、内外の研究倫理・研究政策・研究戦略に関する情報を収集、分析、論考し、啓発活動として一般市民向けパンフレットを作成、2) 保存・輸送に適した新規の皮膚組織保存方法の開発、及び、3) 肝臓組織の保存法の基礎検討を行う。

B. 研究方法

課題1. 国内外の議論を文書、及びインタビュー、勉強会、シンポジウムを通じて収集し、それを分析・討議して、人資料の研究利用に関する論考としてまとめる。それを基礎に、ゲノム研究向けのパンフレットを

作成する。

課題2. プログラミングフリージング法と、それに続いて低温（4℃）による皮膚保存法とによるヒト皮膚のViabilityの比較検討を行った。

課題3. ラット胎児肝臓を種々サイズのブロックに細切した。凍結保護剤、牛胎児血清を含む培養液にて-172℃に保存した。1ヶ月後に急速解凍（37℃）の上、組織をH.E.染色によって細胞の生存状態又は抗ラットGSH-P0抗体によって同酵素の発現状況を確認した。（倫理面での配慮）

課題1. 現時点では、公開資料を中心とした検討であり、インタビューに関しても、個人的な事項に対する事象は含まれないので、倫理審査委員会への審査は申請しない。

課題2. 関係諸ガイドラインに従い実施施設の倫理審査委員会の審査を受けた。具体的には、杏林大学医の倫理委員会の許可のもと、日本熱傷学会スキンバンクマニュアル、スキンバンク運営設置基準、日本組織移植学会により作成された「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」、及び「ヒト組織を利用する医療行為の安全性の確保・保存・使用に関するガイドライン」に準拠し、同種皮膚の研究応用の承諾を得た。ご遺体からの皮膚採取及び保存については、「日本組織移植学会マニュアル」を順守して行った。

C. 研究結果

課題1. ゲノム型と表現型の距離と、ゲノム情報による人集団のグループ化

動物実験では、①個体差を低減するために、交配により遺伝的に均一化し、②一定の照明、温度、湿度、餌など環境条件を整え、実験の再現性を高めて来たのに対して、尊厳を有する人を研究対象とする場合には、実験動物の場合のような介入は許されない。注目した項目について均一性質（ゲノム情報と環境因子、及び表現型）をもつ個体を選び出して、グループ化して異なった性質をもつグループを比較・研究するのである。

個人のゲノム型は、卵子と精子による受精の段階で決定され、一生変わらず、体のどの部分も同じ情報を持ち、どこからでも読み出すことができる。それどころか、死体から、あるいは、体から排泄された体液、毛髪などからもゲノム型は検出できる。そのために、ゲノム型は、法医学において究極の個人識別情報として利用できる。

ゲノム型の驚くべき不変性に対し、人は一個の細胞である受精卵から発生して、胎児、乳児、幼児を経て成人へ、そして老年期へと、変化する。このような個体発生や刻々変化する健康状態を表現型と呼ぶ。

変化しないゲノム型と変化する健康情報である表現型を、別の枠組みで対置させてみよう。ゲノム情報の5%ほどに約3万個の遺伝子がコードされているといわれる。人間の体の異なった細胞は、同一のゲノム型を持ちながら、異なった遺伝子を発現することによって、筋肉細胞、骨細胞、脳細胞など約200種の異なった細胞へ分化する。ゲノム情報から遺伝子が発現され、たんぱく質がつくられ、多様なたんぱく質が協働して、特定の機能をもつ細胞へと統合される。細胞はさらに組織・器官へとそして、最終的に個体へと統合されていく。これらの各段階で、周りの環境の影響を受ける。

そこで、ゲノム型と表現型、表現型へ影響を与える環境要因、例えば食事内容や運動内容など、これら3種類の情報をデータベース化して研究することによって、ゲノム型と環境の相互作用の産物としての表現型を研究することが、ゲノム研究である。

課題2. 低温（4℃）による同種皮膚保存法の確立

人工血液を用いた同種皮膚低温保存法（4℃）では、約40日間は皮膚上皮細胞のViabilityがプログラミングフリージング法よりも、より良い状態で維持されることが判明した。この方法では、皮膚保存のコストは、プログラミングフリーザーに比べると極めて安価であり、且つViabilityに富む保存皮膚の作製が可能

であった。臨床患者への使用については、今後の検討課題とする。

課題3. ラット胎児肝は、1cm³サイズと比較して1mm³サイズ保存において、その生存率及び酵素の発現が維持された。

E. 考察

課題1. 倫理議論ではなく、研究基盤整備として

我々の立場は一貫して、科学の公正性と公共性を重視するものである。そして、それを支える社会基盤は何であるかという問題に焦点を当てて検討をしてきた。そして、海外の行政文書、報告等を読むと、彼らはEthicsと言いつつ、そこで論じられていることは、戦略であり、戦術であり、長期計画である場合が多い。そして、EthicsはPolicy（私たちはどのような社会に住みたいのか、どのような社会を造りたいのか）に支えられる領域をもち、かつ、後に述べる日本の事情と異なり、Ethicsは議論の俎上載せることのできる問題として扱われる。

振り返って日本では、いわゆる黒川委員会答申（1998年12月）以来5年の間、人体由来の組織・細胞と情報（以下「人資料」とよぶ）の研究利用のために、研究倫理指針等を策定してきた。それ自身は、一定の成果をもたらしてきた。倫理委員会の設立、審査のために申請が要請され、インフォームド・コンセントが市民権を得たこと、個人情報保護の問題など、重要な項目は出てきたように思われる。ただ、今の方向性でよいとは考えられないのである。

「倫理」「生命倫理」「バイオエシックス」という日本語は、大変に強い響きをもつ。「倫理」という言葉は、議論に載るにはあまりにも原理主義的・権威主義的な響きのある言葉である。日本のこのような倫理の権威主義を背景とし、突然始まった研究倫理についての議論の中で、準備なく傍観するしかなかった研究者の側は、「その本来の意味での自律」を失う方向へと動いてしまった。そして、その他律的心性と同根に、公共性と学問の自由を基礎とした「研究の自由」の主張がある。どちらの場合も、研究者は対社会の自律を失いつつあると考える。

議論の初期に意識された倫理問題の方向性とは掛け離れた、意図していなかった混濁を、この5年間の研究倫理の議論は生んでいると考えている。その結果、

「倫理的貧困」という言葉に脅かされる形で、日本人を対象とした研究が「科学的貧困」への道を行ってしまっただのが現状であると考えている。この問題を解決する鍵は、科学や研究の持つ集団的営為性の意識を高めることと、専門家の定義を「その領域の最終的責任を負うもの」とすることにあると考えている。

最後に強調しておきたいのは、我々もすべての問題が戦略や戦術や社会基盤の問題として語れるとは考えていない。「人倫のことわりの観念そのものが構造の見直しを求められている」という認識を、我々も共有する。そして、その構造の見直しは、学的営為と社会的議論、専門家集団のResponsibilityとして取り込まれるものである。現状での「倫理」という言葉は、日本の中では、逆の方向性を示していると考えられる。

課題2. さらに低温保存法(4°C)では、40日程度の短期間内においてはプログラムフリージング法のViabilityを上回る結果が得られた。よって、一番重要な点は、保存皮膚のターンオーバーや使用用途に応じて保存法を選択することが可能となり、安全且つ臨床的有効性が認められることであり、これらを今後比較検討していく必要があると考える。

課題3. 今後細胞のクオリティを維持するための条件は1mm³サイズの小細片が適当と考えられる。ただし肝ミクロゾームなどを研究目的とする場合においては、直ちに酵素処理し、単離細胞として保存する方法との比較検討が必要である。

F. 結論

課題1. ゲノム研究の問題は、人間である以上誰も逃れることのできない具体的問題である。この分野の進歩の速さとインパクトの深さを考えると、常にこの分野の情報を収集し、そして分析し、適切に行政に提供する機能を、研究基盤ドメインは持っている必要がある。そして、この良い例が、英国のGenetics Knowledge Parks(6箇所)という活動である。この活動を中心として、ゲノム研究の振興とその成果の社会定着、そして、研究を支える社会基盤の充実が図られようとしている。日本では、このような、センター的活動は、どの省ももっていない。ゲノム研究の資料収集の場も、その成果がもたらされる場も、厚生労働省の管轄する部署である。厚生労働省内部で、医学・生

物学研究、ゲノム研究を支える対社会の検討活動が必要であろう。

このような、検討を基礎として、平成14年度の成果である資料提供のための意思決定援助ビデオソフトとともに利用できる、ゲノム研究説明用パンフレットを作成する。

尚、本研究事業の成果は、ヒューマンサイエンス事業、先端医学研究等普及啓発セミナーへの協力に生かされた。

課題2. 低温保存法(4度C)は、一定の期間であればプログラミングフリージング法より、Viabilityをより良い状態で維持することがわかり、それぞれの保存法の臨床使用の比較検討が、今後の研究課題と考えられた。

課題3. ヒト組織の研究目的利用のための至適保存条件を検討することを目的とした。今回はラット肝組織を用いて行い、1mm³サイズにおいて液体窒素保存するのが望ましいことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

誌上発表

SHINTARO IWASHITA, NAOKI OSADA, TOMOHITO ITOH, MARIKO SEZAKI, KENSHIRO OSHIMA, ETSUKO HASHIMOTO, YUKO KITAGAWA-ARITA, ICHIRO TAKAHASHI, TOHRU MASUI, KATSUYUKI HASHIMOTO AND WOJCIECH MAKALOWSK, A TRANSPOSABLE ELEMENT-MEDIATED GENE DIVERGENCE THAT DIRECTLY PRODUCES A NOVEL TYPE BOVINE BCNT PROTEIN INCLUDING THE ENDONUCLEASE DOMAIN RTE-1, MOL. BIOL. EVOL. 20, 2003.

増井 徹, 医療と医学・生物学研究におけるone of them, 人の法と医の倫理, 湯沢雍彦・宇都木 伸 編, 信山社, 2004, 653-681

増井 徹, 細胞って誰のもの? (培養細胞をめぐる倫理問題), 細胞培養なるほどQ&A, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 53-55.

増井 徹, インフォームド・コンセントの例, 細胞培養なるほどQ&A, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 213-217.

増井 徹, 卷末付録, 培養技術関係参考書, 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 211-212.

増井 徹, 許 南浩, 第7章細胞の保存・輸送, 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 160-173.

水澤 博, 細胞を入手するにはどうすればいいの? 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 40-41.

水澤 博, 細胞についてのいろいろな情報を手に入りたいときは?, 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 48-49.

水澤 博, 許 南浩, どうやって培養細胞のコンタミのコンタミを見つけるの?, 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 144-145.

水澤 博, 細胞と細胞のコンタミネーションってどうして起こるの? どうしたら防げるの?, 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 156-157. 水澤 博, 細胞と細胞のコンタミネーションを見つける方法は?, 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 158-159.

水澤 博, 卷末付録, 培養細胞の所在に関する情報と入手方法, 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 206-207

水澤 博, マイコプラズマって何? 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 146-147

水澤 博, マイコプラズマに感染すると, なぜん問題なの? 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004, 148-149

水澤 博, マイコプラズマ感染を防ぐための注意点は? 『細胞培養なるほどQ&A』, 許 南浩[編集], 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク[協力], 羊土社, 2004,

150-151

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, 2003, 58-63.

増井 徹, 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), 日本がん疫学研究会 NEWS CAST, 72, 1-2, 2003.

増井 徹, 高田容子, 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枠組みなしには成り立たない, 薬学雑誌, 123, 107-119, 2003.

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.

宇都木伸, 菅野純夫, 角田政芳, 恒松由記子, 増井 徹, 人由来物質の医学研究利用のために, ジュリスト, 1247, 6-28, 2003.

増井 徹, ゲノム研究の時代, 世界, 11, 199-208, 2003.

増井 徹, ゲノム研究を支え, その成果を生かすことのできる社会基盤, SRL宝函, 27, 170-177, 2003.

増井 徹, 人体を理解し, 病気を癒そうとする歴史の中でゲノム研究の位置付け, 人倫研プロジェクトNEWS, 9, 3-6, 2003.

増井 徹, 水澤博, プロテオミクスの研究倫理, ヒューマンサイエンス, 15, 16-20, 2004.

増井 徹, 人のことはヒトで—ゲノム研究を支える社会基盤を目指して, 年報科学・技術・社会, 12, 2004印刷中.

2. 学会発表

増井 徹, ゲノムサイエンスと薬学の倫理, 第123回日本薬学会「シンポジウム: 社会と薬学」, 平成15年3月29日(長崎)

Masui, T., On the characterization of consent required by medical research.

“International Symposium on “Patients’ right to self-determination and informed consent”. P P. 67-68, 平成15年2月15日(熊本)

MASUI, T., TAMING GENOME INFORMATION. “AN AMERICAN AND JAPANESE DIALOGUE ON GENETIC DISEASE LINKED TO RACIAL AND ETHNIC GROUPS”, 平成15年5

月9日(東京)

増井 徹, わが国におけるヒト組織の利用に関する技術的・社会的課題, 動物実験代替法「シンポジウム: 動物実験代替法・削減とヒト組織の利用」, 平成15年6月25日(東京)

増井 徹, ゲノム情報の利用と社会—アイスランド, 英国, そして日本—, 科学・技術と社会の会「第二セッション: 生命・リスク」, 平成15年11月24日

増井 徹, 高田容子, 田辺秀之, 林真, 水澤博, 英国バイオバンクと日本の細胞バンクにおける人資料収集, 第62回日本癌学会総会, 平成15年9月25日(名古屋)

増井 徹, 高田容子, 水澤博, 田辺秀之, 樽松美治, 北條麻紀, 安田留菜, 林真, 公的細胞バンク(JCRB)への組織提供に関する意思決定を支援するビデオ及び文書の作成, 第76回日本組織培養学会大会, 平成15年5月(東京)

増井 徹, ゲノム疫学研究と個人情報保護—英国の社会基盤と日本の現状, がん疫学研究領域一般公開シンポジウム福岡, 平成15年12月6日(福岡)

増井 徹, ポストシーケンシング時代のゲノム研究, 御茶ノ水大学CEOジェンダー研究センター, 平成15年10月29日(東京)

MASUI, T., GENOME RESEARCH AND HUMANITY, INTERNATIONAL SYMPOSIUM “GENE, BODY, FEMALE AND POLITICS GENDER”, 御茶ノ水大学CEOジェンダー研究センター, 平成16年1月10日(東京)

増井 徹, ゲノム疫学研究と個人情報保護—英国の社会基盤と日本の現状, がん疫学研究領域一般公開シンポジウム福岡, 平成16年2月22日(東京)

増井 徹, 個人情報の保護と利用—ゲノム研究からの要請, 第3回ヒューマンサイエンス研究資源バンク技術講習会「ヒト組織」の研究利用の現状と今後」, 平成16年2月10日(大阪)

MASUI, T., USE OF HUMAN FOR BIOMEDICAL RESEARCH IN JAPAN, “US-JAPAN CANCER MEETING LARGE COHORT FOR MOLECULAR EPIDEMIOLOGY”, 平成16年2月6-7日(サンディエゴ, 米国)

増井 徹, 人体由来の組織・細胞と情報の研究利用について—人体由来の研究資源バンクの立場から—, 先端医学研究等普及啓発セミナー, 平成16年2月14日(福岡)

増井 徹, 人体由来の組織・細胞と情報の研究利用について—人体由来の研究資源バンクの立場から—, 先端医学研究等普及啓発セミナー, 平成16年2月21日(大阪)

増井 徹, 人体由来の組織・細胞と情報の研究利用について—人体由来の研究資源バンクの立場から—, 先端医学研究等普及啓発セミナー, 平成16年2月28日(札幌)

増井 徹, 人体由来のモノと情報の研究利用を支えるために, 比較法研究センターヒアリング, 平成16年1月26日(京都)

増井 徹, ゲノム情報の性質に注目して, ゲノム研究の現状, 日本医師会: 遺伝子情報の取り扱いに関する委員会, 平成16年1月28日(東京)

増井 徹, ゲノム研究を支えるヒト由来のモノと情報の利用基盤について, 自治医大21世紀COEプログラム, 倫理問題対応勉強会, 2004年3月9日(栃木, 自治医大)

H. 知的財産権出願, 登録状況.
なし

平成15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16年9月30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