

人由来試料の研究利用 — 法律的視点から —

動物の1種としてのヒト
V
人格主体としての人

話の順序

1. 全体的な法体系
2. 遺体からの組織の採取、保管、利用の適法性
3. 人由来試料の研究利用
gift、バンキングという作用
4. 包括的承諾の必然性とその有効要件
5. 本計画に即して

人組織研究の必要性を象徴する ヘルシンキ宣言2000年改定

人に関わる医学研究 (広義の臨床研究?)

medical research *involving* human subjects

人を対象とする研究 (本来の臨床研究)

M R *on* human *subjects*

人由来物質を対象とする研究

M R *on* identifiable human *material*

情報を対象とする研究

M R *on* identifiable *data*

全体的な法体系

1. 自由主義の社会の一般原理
⇒ 行動の自由
拘束: { 制定法の規定
ミルの不悪行のルール
(自由の内在的制約)
2. 人体の組織の採取・利用
 - 1) 生体: 人身不可侵...殺人...嘱託殺人
傷害...なし
⇒ 承諾あれば合法 (社会的相当性)
 - 2) 遺体からの組織の採取

J. S. Millの自由論より

ある人の行為が彼自身以外の何人の利益にも影響せず、または他の人々がそれを好まない限り彼らの利害に影響を及ぼさないで済む場合には(・・・)・・・その行為をなし又はその行為の結果に対して責任をとる完全な自由が存在しなくてはならない。

(関係者がすべて成年に達しており、また普通の程度の理解力をもっているものとして)

かっこ内が、現代における課題に

自殺関与および同意殺人

刑法199条:【殺人】

人を殺した者は、私刑又は無期懲役若しくは5年以上の懲役に処する。

刑法202条:【自殺関与および同意殺人】

人を教唆もしくは幫助して自殺させ、又は人をその嘱託を受けもしくはその承諾を得て殺した者は、6月以上7年以下の懲役又は禁固に処する。

< 傷害については同旨の規定なし。 >

2) 遺体からの組織の採取

1) 遺体不可侵(?)

⇒基本的に葬祭対象⇒これを侵すと死体損壊
⇒しかし、例外はあり得る (刑法190条)

- ①法規定のある場合
死体解剖保存法、臓器移植法など
- ②法規定なくとも「違法性が阻却される」

⇒「所有」には基本的になじまない(?)

2) 遺体は単なる(廃棄)物

⇒罪刑法定主義 規制規定なくば処理自由
⇒所有物 ⇒所有者の権利侵害はあり得る

死体解剖保存法(1949年制定)

病理解剖=(解剖そのもの+諸検査)←承諾(7条)

⇒残余=標本保存可、但し請求・返還(17条)

死体全部の一部分(含む病理残余組織)

⇒大学・大病院で保存可、但し承諾(18条)

以上は「医学の教育又は研究のための標本」

その他の死体の全部又は一部

⇒誰も保存可、但し承諾&知事の許可(19条)

ここでは目的不問

★法の射程距離は? 下線部注意

★標本Specimen ← specio(見る)

臓器移植法(1997年制定)

対象: 所定の固形臓器(5条)

⇨他の臓器、組織、細胞

状態: 死体(脳死者の身体を含む)からの摘出(6条)

⇨生体から、胚から、胎児から?

目的: 移植用(1条、6条)

⇨研究、教育

条件: 本人の書面意思+遺族の不拒否(6条)

⇨遺族のみによる承諾

摘出後の不使用臓器: 焼却⇨保存、利用(9条)

⇨不摘出臓器、摘出後の遺体に残る臓器組織

法の現状のサミングアップ

人由来物質は基本的に利使用するべからず(?)

例外1. 制定法 死体解剖保存法

臓器移植法 など

例外2. 他の場合: 違法性の阻却

{ 適切な承諾
社会的適正さ

人由来物質・情報の特徴

—「人そのもの」に比して—

1. 遠隔性(時間的・空間的)→ 本人不在
2. 研究者の手(⇨医療者)→ 疎隔・多量
3. モノ性(人性見えず)→ 特有の注意
4. 貯蔵・増殖、集積、分配→ バンキング
5. 部分データと総合操作→ 多様な個性
6. 知的財産権の発生→ 利益還元の要請

★多数の国民の積極的な協力を要す

★特有の配慮を要す ⇨

資料の由来の諸状況

試料(Material)

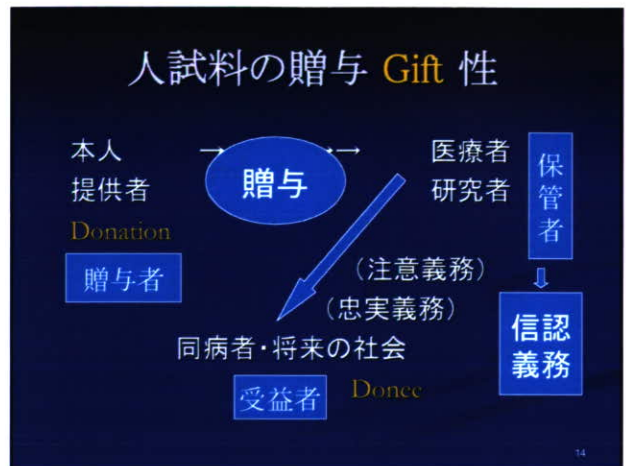
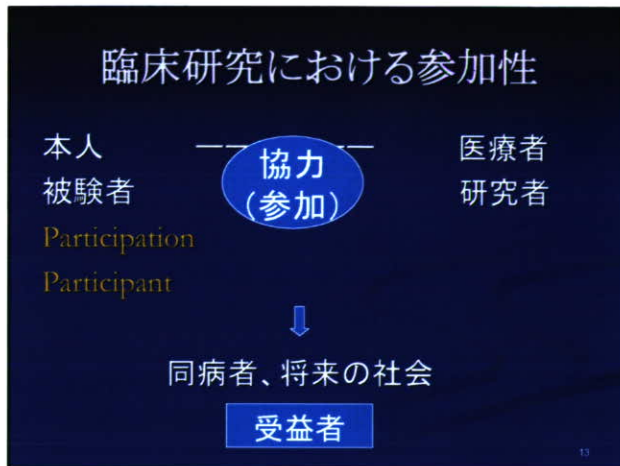
手術・検査物の検査後の残余
移植用摘出物の不使用、残余
死体からの物の検査後の残余
積極的贈与(研究用血液など)
その他の解離物(えな、臍など)

情報(data)

診療情報
身体状況
生活情報
など

資料(resources?)

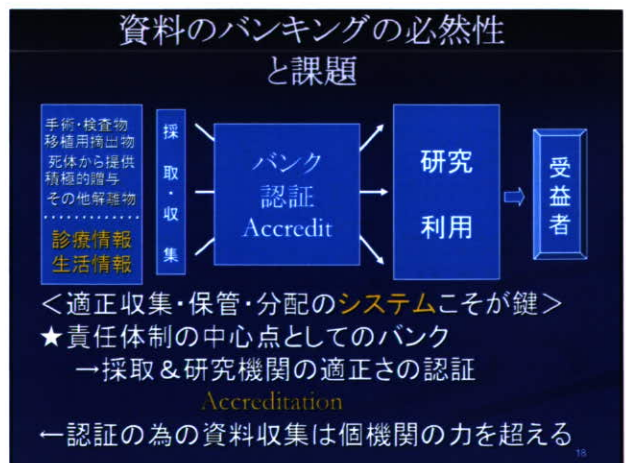
収集、処理、貯蔵、利用



- ### Gift ということ
1. 視点の転換
採取・取得 *take* という観点から
→ 贈与 *donate, gift* という観点へ
 2. 贈り主は誰か？
由来者か、遺族か、採取者か？
★人は「自分の物」しか贈ることはできない。
 3. 受取り手は誰か
組織の受取り手も社会。研究者は管理者！
 4. 利用し合う社会を目指すのか、
助け合う社会を目指すのか

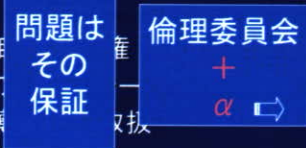
- ### 医学研究において守られるべきもの
1. 身体的安全……狭義の臨床試験のみ
 2. *privacy*……個人特定できる物質・情報
 - 1) いわゆるプライバシー
 - 2) 自己情報管理権
 - 3) 自己決定権
 3. 人間の尊厳……あらゆる場合に
すべての人間に通底する問題
★ R. on materials と R. on human subjects
とで基本的相違なし

- ### 諸価値はどのように守られているか
1. 静謐のプライバシー (1890)
the right to life ⇒ the right to enjoy life
— 連結可能匿名化、連結不可能匿名化
 2. 自己決定権 (1960年代) 主体の叛乱
— *informed consent, appropriate consent*
 3. 自己情報管理権 (1970年代) コンピュータ時代
— 当初の目的の拘束、閲覧、訂正
 4. 尊厳 (1990年代?)
— 売買禁止、礼意 (焼却処分)



包括的承諾の必然性と有効要件

本来の意思は遠隔 } 当初は包括的承諾に
 将来の研究は不明 } General Consent
 (現)再度の承諾か、匿名化 + 倫理委員会で
 (問)意思は明確: 適正な研究への贈与
 科学的適正さ
 倫理的適正さ
 意思の実現...
 権利の不侵害...
 尊厳の尊重...



19

α なき現状の中で

Bankの責任 Accreditation

1. 試料採取に関して 本計画では、院内事項
倫理委員会の承認、マニュアルの作成(IC、SOP...)
2. 保管に関して これも院内事項?
科学的に適正な保管、情報に関する管理
匿名化ルールと責任体制(個人情報保護体制との連携)
3. 利・使用に関して
申請機関の認証?(個別審査の代替?)
Material Transfer Agreement その中味としては:
費用、搬送ルール、再譲渡の禁止、残余資料の扱い
研究成果報告義務? 研究発表時のルール?
違反者への制裁

20

残されている問題点

(1) 実体的に

1. 承諾をめぐって
 - 1) 承諾能力とは何か 特に幼児、痴呆者
 - 2) 承諾権を持つのは誰か 集団的意思決定?
 - 3) 説明はどうあるべきか。医学研究に予測は不能
2. privacyをめぐって
 - 1) 完全に匿名にできるのか?
 - 2) 匿名化されたら、意思は無視して良いのか?
3. 尊厳をめぐって
 - 1) 匿名化したら何をしても良いか。制限は何か?
 - 2) 経済的対価は許されるか
 - 3) 最終処分の方針についてのコンセンサス

21

遺族とは誰か

「遺族について、一般的には、以下に定める人の中から、死亡した提供者の家族構成や置かれていた状況、慣習等を勘案し、提供者の生前の推測される意思を代弁できると考えられる人...
 死亡した提供者の配偶者、成人の子、
 父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫、祖父母、
 同居の親族、またはそれらの近親者に準ずると考えられる人」
 ヒトゲノム・遺伝子解析研究ガイドライン第3 10-(8) 細則3

22

残されている問題

(2) 組織的に

1. 国民の協力を得るべきこと
信頼・理解・透明性・過去の清算
— そのためのインフラ
2. 国民のコンセンサスを得るべきこと
立法: 承諾権者、尊厳ある処分
3. 当事者の意思から独立した
規範遵守を確保する手段

23

まとめ

人由来資料の多用傾向のなかで、
その特徴に即したシステムのために

1. ギフトという概念
保管者としての研究者
2. 要としてのバンクの「認証」→ → ↓
3. 包括的承諾の有効性 → → ↓ ↓
社会として保証してゆく制度
— 見煩わしいようだが、安定した基盤提供

24

ポスト・ゲノムの時代の作業

遺伝子解析結果 = 遺伝子の特徴

+

個人医療情報 = その人の人間として

↓

遺伝子の特徴の「意味」が分かる

試料
+
情報
||
資料

- ★ 人そのものを対象とする人体実験
→ 人由来物質・情報の操作研究

25

体制を保証するための機関

- 権限 定期報告を受ける権限(義務)
調査・結果公表権限(受認義務)
改善命令等の権限 ⇒ 制裁権限
- 実力 恒常性・信頼の置けるスタッフ
基準の明定・公表・改定
- 争われる道 権力は放置すれば腐敗する
⇒ 業務者にとっては極めて煩わしい?
死体解剖保存法の「§ 19の許可」?

26

人体への侵襲の非倫理性

組織の採取・保管・使用

Human Experiment is morally necessary,
and necessarily immoral. (J. Bernard)

- ・十分な根拠なしの新療法適用は非倫理的
- ・人体への実験は非倫理的
- 遺体の「目的外利用」は、基本的にイ・モラル
⇒ 矛盾を解く鍵は唯一 “informed consent”
& 社会的相当性・適正さ
- ★ 法を作り、運用するに際しての基準でもある

27

現存するバンク

1. ヒューマンサイエンス振興財団研究用組織バンク: open
手術摘出臓器からの正常、病変組織
凍結組織 & 新鮮組織
2. 理研: 細胞研究用バンク: open
臍帯血移植、研究バンク: open
3. 骨髄移植推進財団: DNAバンク: closed
4. JAPAN BIOBANK: open
5. 大坂大学: 研究用組織バンク: closed
6. 日本組織移植学会: 移植用組織バンク: open
移植腎摘除後の遺体より、移植用組織の採取
7. HAB: NIDRIとの契約による移植不使用臓器
移植腎 & 組織の摘出後の遺体からの研究用組織

28

Alder Hey 事件

- ・1999: Bristol Royal Infirmary 事件の公開審問会
Anderson教授発言 コレクションの必要性強調
- ・1999/11 審問委員会設置
Liverpool CHで、病理のVelzen教授により、
親に無断で850人分の子供の全臓器保存
- ・全親に連絡 → 618組の親に三選択
返還・保有・暫定預 → 実務上の諸失策
- ・DHSSは全国調査実施
Retained Organs Commission返還指導、事後処理
そして関連全法制度の全面的見直し開始

29

自治医大事件

東京地判平成14/8/30

原告の主張

1. 椎骨 & 胸骨の無断採取、説明の適正さ
2. 剖検の条件であった明細書の不交付
3. 標本返還請求に応じて直ちに返還をせず
4. 保管中のプレパの破損、紛失

慰謝料請求

教授: 不法行為

大学: 使用貸借(類似)契約不履行
or 使用者責任

病院長: 使用者責任

30

1. 病理解剖においては、一般的に内臓には骨を含む
2. 担当医自身、15年間骨を拒否されたことなし
3. 一般人でもある程度理解可能
4. 外から見えない部分のみ解剖する、というあり方には現在の日本では一応の合理性あり
5. 昭和63年当時、病理解剖にはICという観念なし

31

返還請求と返還遅滞

- 1990/1/19: 「標本等として△病院に保存されている死体のすべてを引き渡し」を請求
2/27: △「保存臓器を全部返還」と通知
9/28: 死解法 § 18に基づき保存臓器返還「脳下垂体は標本にしたので臓器としては残っていない」
1993/5/20: 下垂体返還請求
6/2: △ブロックの受け取り方法を連絡せよ、と通知
11/8: プレパを含むすべての標本の返還請求
2000/11/24: 返還義務ありとの別訴判決
2004/2/25: △、敗訴後にすべて返還

32

一審の理解

1. 死解法17条の承諾により**贈与契約**
⇒所有権は移転しており、返還義務なし
病理解剖指針は「常に返還」と言うが・・
2. 仮に病理解剖指針に従ったとしても、引渡すべき標本にプレパを含まないとの見解あり
∴贈与契約が将来に向かって取り消される、という判決(東京地判平成12/11/24)により始めて返還義務が明確になった。
この判決後には速やかに返還した。
∴本件に義務違反なし

33

控訴審の返還義務論

- △主張: 寄託契約類似の無名契約ゆえ、信頼関係が失われれば、当然失効する。
判示: 仮に契約をそのように考えるとしても、標本として使用する必要のある間は保存しうる。
契約の終了は、の必要性が消滅するか、標本の不当使用・取扱があった場合。
本件そのような立証なし。

34

下垂体プレパの一部不返還

1. プレパは常に破損の可能性あり
2. △は贈与契約により、自己の物に対する注意義務を尽くして管理すればよい
3. こわれやすいプレパを破損、紛失したことを持って違法行為と言えず
4. 紛失しても実質損害なし。
∴下垂体プレパ1枚の不返還に基づき損害賠償認め得ず。

35

イギリスの法 Human Tissue Act

- ★承諾原則 appropriate consent
- ★人組織庁(The Human Tissue Authority)設置
 1. 免許制度 License
 2. 実務要領 Code of Practice の制定
 3. 監査局 Inspectorate の設置
解剖・病理監査局 & 臓器・組織監査局
報告義務、立ち入り検査権限
 4. 制裁権限 罰則および行政権限

36

1. 免許制度 License

免許権者はHTA

免許対象 1ライセンス1活動

検査の**実施**(解剖学的検査、死後検査) **解剖等**

摘出(死体からの)……………採取

保存(解剖学的標本、人体関連物質)……………**バンク**

使用(死体等のpublic display)……………**死体業者**

ライセンシー=1活動につき特定人、特定施設

記録記載・保存、提出の義務

遵守監視の費用負担

37

2. 実務要領 Code of Practice

制定者はHTA

対象となる諸活動

★解剖学的検査の実施、標本の保存

★post mortem:遺族とのコミュニケーション、検査の実施

★人体からの、関連物質の摘出・保存

★死体、人体由来物質の輸出入

規制事項

適正行為のスタンダード

適正承諾の細則 特にqualifying relationship明定

38

3. 監査局 Inspectorate

1. 解剖・病理監査局

2. 臓器・組織監査局

監査対象

摘出、使用、保存、輸出入について、

権限

記録の提出要求、

ライセンス施設へは合理的な時に立ち入り可

治安判事による令状、その執行、押収

39

4. 罰則 Offence

1. 承諾なしの活動

2. 関連物質の目的外使用

3. ライセンスなしの活動

4. ライセンス内容違反の活動

5. 人体由来物質の商業的扱い

6. HTAの承認なしで、生者からの臓器摘出

7. 承諾なしでの、DNA解析

40

我が国の、医学研究をめぐる諸規制

1. 薬事法下の治験省令(GCP) 企業・医師

2. 諸ガイドライン

臨床研究に関する倫理指針

厚労省

疫学研究に関する倫理指針

文科省、厚労省

ヒゲム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

文科省、厚労省、経産省

41

承諾をめぐる問題(1)

1. 本人意思の自由性の確保

2. 意思能力 ⇔ (法律)行為能力

⇔ 権利能力 capacity ≠ ability

3. 意思と表示

明示(文書、口頭) explicit C

黙示 implicit C

推定 implied C, presumed C

最善の利益 best interest

家族自体の意思

本人 の 意思	行為者 は本人
第三者 の 意思	行為者 は 第三者

42

承諾をめぐる問題(2)

包括的承諾A.

研究のための贈与の実態:

インフォームド・コンセント(?)

1. 特定研究のためにのみ贈与
 スペシフィック・コンセント [特定承諾]
2. 一般的に医学研究に用いる為に贈与
 ジェネラル・コンセント [包括的承諾]
3. すべてお任せ
 ブランケット・コンセント [白紙委任]放棄

43

承諾をめぐる問題(2)

包括的承諾B.

一般に行われている個人特定試料の利用要件

- ・適正医学研究の用いることの説明、
- ・当初の目的外に用いる場合には
 改めて倫理委員会の審査を受ける。
 その上で個別の承諾を得るか、
 あるいは特別の倫理委員会の承認。

★実際は匿名化→改定の承諾不可能・不要?
(免許、ないし登録の機関
監督機関(機能))

44

財産権の発生

人組織使用研究においてはあり得る。

組織そのものの特殊性から加工・発生可能
そのものを対象にした研究・多数分の1
そのものを材料にした製品・発生可能

特許

1. それが有用・無害であるか否かを問わない。
 内部にコントロール機構なし。外部から
2. 生成過程における倫理性を問えない。
 効率性 ⇔ 安全性、倫理性!!

45

人間に関する研究のあり方

1. 実験動物にヒト型システムを導入する。
2. ヒト組織、細胞を利用した研究 (実験医学)
3. 丸ままの生きた市民を対象とした観察研究(疫学)

実験動物

1. 均一の遺伝的背景
2. コントロールされた生活環境
3. 特定の刺激を与えて

ヒト(人)

1. ゲノム型によるグループ化
2. 生活習慣のデータベース化
3. 多数の1, 2を組み合わせ
(国衛研・増井)

46

医療・医学というものの患者依存性

1. 医師の教育・訓練
 = 卒前教育、卒後教育、生涯教育
 1) 教育、訓練費用 & インフラ
 - 国税、診療費
 2) 個々の患者という「材料」を通して
2. 医学の発達
 先達の経験の積み重ね
 患者に生じた事実からの推論と検証

47

特に現代医学の患者依存性

治癒例の発見 → 試用 → 日常医療 (旧)

↓
新薬発見 → 検証 → 標準的医療 (新)
新治療法

↓ 比較対照臨床試験(計画、多数)

研究(意図的計画性)

1. ヒト組織・細胞、情報を利用した研究
2. 生きた市民を対象とした観察研究

48

剖検組織から抽出したDNAの精度に関する研究

分担研究者 新井富生 東京都老人医療センター臨床病理科医長

研究要旨

病理解剖検体からのDNA抽出条件ならびに保存方法を検討した。剖検時採取した組織から抽出したDNAは、死後90時間以内であれば良好な品質を保持していることが明らかになった。また、抽出組織として適切な臓器は核DNAに関しては、腎・心筋が最も適切であった。抽出したDNAは-80℃凍結保存でも、4℃冷蔵保存でもpolymerase chain reaction (PCR)に耐える品質を保持していることが確認された。

A. 研究目的

「病理解剖バイオリソース機構」による研究試料提供が行われる際の、遺伝子解析に向けたDNA抽出条件ならびに保存方法の確立を目的とした。

B. 研究方法

1. 死後時間のDNAの品質に与える影響

剖検時採取した組織から抽出したDNAの品質が、死後時間に影響されるか否かを検討した。対象は164例の剖検例で、死後時間は1-88時間(中央値10時間)であった。抽出用の組織は剖検時採取し、液体窒素で凍結した後、抽出まで-80度で冷凍保存した。DNAはフェノール・クロロホルム法で抽出し、アガロースゲル電気泳動でDNAの泳動状態を確認すると

ともに、polymerase chain reaction (PCR)

法で増幅可能か否かを検討した。DNAの保存も4℃、-80℃で比較した。また、抽出したDNAを用いて、hOGG1 Ser326Cys XRCC1 Arg194 Trp, XRCC1 Arg399Gln, p53 Pro72Arg一塩基多型の解析をTaqMan probeを用いて検討した。

2. 組織別のDNAの状態

DNAを抽出する組織として、どの組織が適当かを検討した。対象組織は肝、脾、リンパ節、心筋、腎、食道である。

(倫理面への配慮)

本研究は東京都老人医療センター倫理委員会で審査の上承認された。また、ご遺族から書面で承諾を得ている。

C. 研究結果

検討した全例において良好なDNAが抽出できた。1年以内であれば保存温度の影響はなかった。肝、脾、リンパ節、心筋、腎、食道の組織のいずれからも良質なDNAが抽出された。しかし、肝では湿組織重量に対する抽出されたDNA量が少なく、脾では赤血球の色素が抽出液に残存した。リンパ節は検体を採取出来ない症例があった。

一塩基多型解析に関しては、95%の症例は多型の判定が可能であったが、解析不可能な症例が5%あった。

D. 考察

剖検開始までご遺体は4℃で冷蔵保存されているので、約90時間以内であれば死後時間はDNAの品質に影響しないと考えられた。

DNA抽出に関しては肝や脾は不相当と考えられた。リンパ節は細胞密度も高く、効率よくDNAが抽出されたが、検体採取が困難な症例があることから不相当と判定した。また、食道粘膜には細菌や真菌などヒト以外のDNAの混入する可能性があるためこれも不相当と判定した。以上より、ゲノムDNA解析用検体としては腎、心筋が適切と考えられた。

E. 結論

剖検症例を用いた遺伝子検索は十分可能であり、ゲノムDNA解析には腎、心筋組織が適当である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai T, Kasahara I, Sawabe M, Kanazawa N, Kuroiwa K, Honma N, Aida J, Takubo K. Microsatellite-unstable mucinous colorectal carcinoma occurring in the elderly. Comparison with medullary type poorly differentiated adenocarcinoma. *Pathol Int* 2007; 57: 205-212.
2. Honma N, Takubo K, Akiyama F, Kasumi F, Sawabe M, Arai T, Hosoi T, Yoshimura N, Harada N, Younes M, Sakamoto G. Expression of oestrogen receptor-beta in apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology* 2007; 50: 425-433.
3. Oda K, Tanaka N, Arai T, Araki J, Song Y, Zhang L, Kuchiba A, Hosoi T, Shirasawa T, Muramatsu M, Sawabe M. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 592-9.
4. Arai T, Takubo K. Clinicopathological and molecular characteristics of gastric and

- colorectal carcinomas in the elderly. *Pathol Int* 2007; 57: 303-314.
5. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66 (5): 354-362.
 6. Aida J, Izumiyama-Shimomura N, Nakamura KI, Ishii A, Ishikawa N, Honma N, Kurabayashi R, Kammori M, Poon SS, Arai T, Takubo K. Telomere length variations in 6 mucosal cell types of gastric tissue observed using a novel quantitative fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol* 2007; 38 (8): 1192-1200.
 7. Suzuki M, Kurosaki T, Arai T, Sawabe M, Hosoi T, Kitamura T. The Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene is not associated with the risk of sporadic or latent prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol* 2007; 14: 800-804.
 8. Naito T, Sawabe M, Arai T, Chida K, Hamamatsu A, Harada K, Ozawa T, Murayama S, Muramatsu M. Dyslipidemia is a major determinant of systemic atherosclerosis in the elderly: an autopsy study. *Geriatr Gerontol Int* 2007; 7: 229-237.
 9. Nakamura K, Takubo K, Izumiyama-Shimomura N, Sawabe M, Arai T, Kishimoto H, Fujiwara M, Kato M, Oshimura M, Ishii A, Ishikawa N. Telomeric DNA length in cerebral gray and white matter is associated with longevity in individuals aged 70 years or older. *Exp Gerontol* 2007 ; 42:944-950.
 10. Takubo K, Aida J, Sawabe M, Kurosaki M, Arima M, Fujishiro M, Arai T. Early squamous cell carcinoma of the esophagus: the Japanese viewpoint. *Histopathology* 2007; 51: 733-742.
- 2. 学会発表**
1. 仲村賢一, 泉山七生貴, 石井章雄, 石川直, 相田順子, 本間尚子, 沢辺元司, 新井富生, 笠原一郎, 猶本良夫, 田久保海蒼. 培養食道上皮細胞のテロメア長とanaphase bridge. 第96回日本病理学会総会 (大阪) 2007. 3. 13. (日病会誌 2007; 96: 180)
 2. 齊藤祐子, 池村雅子, 沢辺元司, 新井

- 富生, 村山繁雄. 高齢者ブレインバンク版, 認知症神経病理診断標準プロトコール. 第96回日本病理学会総会 (大阪) 2007. 3. 13 (日病会誌 2007; 96: 262)
3. 池村雅子, 齊藤祐子, 新井富生, 沢辺元司, 深山正久, 村山繁雄. 副腎を用いたレヴィー小体病の末梢自律神経系の病理学的検討. 第96回日本病理学会総会 (大阪) 2007. 3. 13 (日病会誌 2007; 96: 263)
 4. 石川文隆, 笠原一郎, 沢辺元司, 新井富生, 相田順子, 田久保海誉, 種田積子, 宇都健太, 本田一穂, 小田秀明. 前立腺潜伏癌と血清PSA, PSA F/T比は相関するか? 第96回日本病理学会総会 (大阪) 2007. 3. 14 (日病会誌 2007; 96: 309)
 5. 本間尚子, 石井章雄, 下村七生貴, 仲村賢一, 倉林理恵, 相田順子, 田久保海誉, 笠原一郎, 新井富生, 沢辺元司, 堀井理絵, 秋山 太, 坂元吾偉. 乳腺アポクリン癌におけるestrogen receptor β の発現. 第96回日本病理学会総会 (大阪) 2007. 3. 15 (日病会誌 2007; 96: 209)
 6. 相田順子, 下村-泉山七生貴, 仲村賢一, 石井章雄, 石川 直, 本間尚子, 倉林理恵, 白石廣照, 笠原一郎, 新井富生, 沢辺元司, 田久保海誉. 新しい組織Q-FISH法を用いた胃粘膜及び胃癌組織各構成細胞のテロメア長解析. 第96回日本病理学会総会 (大阪) 2007. 3. 15 (日病会誌 2007; 96: 225)
 7. 新井富生, 下村-泉山七生貴, 仲村賢一, 石井章雄, 相田順子, 石川 直, 本間尚子, 笠原一郎, 沢辺元司, 田久保海誉. 新しい組織Q-FISH法を用いた大腸粘膜及び癌組織の各構成細胞テロメア長の解析. 第96回日本病理学会総会 (大阪) 2007. 3. 15 (日病会誌 2007; 96: 225)
 8. 沢辺元司, 濱松晶彦, 深田敦子, 笠原一郎, 新井富生, 齊藤祐子, 村山繁雄, 田久保海誉. 頸動脈エコー所見で冠動脈粥状硬化症が予測できるか? --総頸動脈・冠動脈粥状動脈硬化症不一致例の検討. 第96回日本病理学会総会 (大阪) 2007. 3. 15 (日病会誌 2007; 96: 325)
 9. Arai T, Kasahara I, Sawabe M, Aida J, Honma N, Takubo K. Pathologic characteristics of microsatellite-unstable gastric carcinomas in the elderly. 5th Asia-Pacific International Academy of Pathology, Singapore, 26-30 May 2007.
 10. 齊藤祐子, 新井富生, 沢辺元司, 村山繁雄. 副腎を用いたレヴィー小体病の末梢自律神経系の病理学的検討. 第

- 49回日本老年医学会学術集会（札幌）平成19（2007）年6月20日（日老会誌 2007；44 臨時増刊号：129）
11. 新井富生，笠原一郎，沢辺元司，黒岩厚二郎，本間尚子，相田順子，田久保海誉．マイクロサテライト不安定性を示す高齢者胃癌の臨床病理学的特徴．第49回日本老年医学会学術集会（札幌）平成19（2007）年6月22日（日老会誌 2007；44 臨時増刊号：89）
12. 梅谷直亨，新井富生，金澤伸郎．LINE-1定量的直接PCR法による血清中遊離DNAの測定：胃癌・大腸癌術後転移再発サーベイランスにおける有用性の検討．第66回日本癌学会総会（横浜）2007.10.3（癌学会総会記事 2007；66：166）
13. 石川直，仲村賢一，石井章雄，下村七生貴，相田順子，本間尚子，新井富生，田久保海誉．大脳白質および灰白質のテロメア長は癌死亡率と反比例し長寿命と正相関する．第66回日本癌学会総会（横浜）2007.10.4（癌学会総会記事 2007；66：258）
14. 新井富生，相田順子，本間尚子，田久保海誉．マイクロサテライト不安定性を示す高齢者胃癌の臨床病理学的特徴．第66回日本癌学会総会（横浜）2007.10.5（癌学会総会記事 2007；66：426）
15. 本間尚子，佐治重衡，倉林理恵，相田順子，新井富生，堀井理絵，秋山太，岩瀬拓士，吉村憲子，原田信広，戸井雅和，田久保海誉，坂元吾偉．乳腺アポクリン癌におけるestrogen receptor-beta 1とestrogen receptor-beta2の臨床病理学的意義の比較．第66回日本癌学会総会（横浜）2007.10.5（癌学会総会記事 2007；66：429）
16. 仲村賢一，下村七生貴，石井章雄，石川直，相田順子，新井富生，神森 眞，猶本良夫，田久保海誉．食道の扁平上皮癌はテロメア短縮領域から発生する．第66回日本癌学会総会（横浜）2007.10.5（癌学会総会記事 2007；66：548）
17. 相田順子，猶本良夫，新井富生，白石廣照，田久保海誉．粘膜切除検体を用いた微小バレット腺癌の背景．第66回日本癌学会総会（横浜）2007.10.5（癌学会総会記事 2007；66：551）
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

タンパク質抽出・管理、品質管理、供給体制確立、およびプロテオーム解析に関する研究

分担研究者 戸田 年総 東京都老人総合研究所研究副部長

研究要旨

病理解剖組織をプロテオーム解析の試料とする場合のクオリティを如何に確保するかという問題点について検討を行なった。その結果、死後直ちに低温室に移し、1時間以内に組織を採取して凍結保存すれば、少なくともタンパク質のパターンには大きな変化が生じないことが明らかとなった。

A. 研究目的

ゲノム・プロテオーム研究に適用可能な「病理組織バンク」を開発するに際し、タンパク質抽出の最適条件、保存方法を確立する。

B. 研究方法

今年度は「病理組織バンク」立ち上げの準備段階であり、まだ十分にヒトサンプルを利用できる状況ではなかったことと、死後の時間経過を正確にコントロールするためにマウスを用いたモデル実験を行なった

C. 研究結果

以下の3群の動物組織よりタンパク質を抽出。①死後直ちに組織を採取、②死後4℃で1時間保管後、組織を採取、③死後4℃で12時間保管後、組織を採取。リン酸化タンパ

ク質および、全てのタンパク質をプロテオーム解析した。その結果、死後4℃で1時間保管後の組織では、リン酸化タンパク質および全タンパク質のプロテオームパターンに変化は見られなかったが、死後12時間が経過した組織では特にリン酸化タンパク質の変化が大きいことが明らかとなった。

D. 考察

「病理組織バンク」におけるタンパク質抽出条件としては、死後直ちに4℃の霊安室に保管し、1時間以内の組織を採取することによって、プロテオーム解析に十分適用可能な高品質のタンパク質試料を供給できることがわかった。

E. 結論

死後の病理解剖組織を用いてプロテオーム解析を行う場合、死後の変性によるクオリティの低下をコントロールする必要のあることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakahara M, Saeki K, Yogiashi Y, Kimura A, Horiuchi A, Nakamura N, Yoneda A, Saeki K, Matsuyama S, Nakamura M, Toda T, Kondo Y, Kaburagi Y, Yuo A. The protein expression profile of cynomolgus monkey embryonic stem cells in two-dimensional gel electrophoresis: a successful identification of multiple proteins using human databases. *Journal of Electrophoresis*. 51. 1-8. 2007
2. Hashimoto R, Toda T, Tsutsumi H, Ohta M, Mori M. Abnormal N-Glycosylation of the Immunoglobulin G κ Chain in a Multiple Myeloma Patient with Crystalglobulinemia. *International Journal of Hematology*. 85. 203-206. 2007
3. Toda T, Nakamura M, Morisawa H, Hirota M. Proteomic identification of oxidative-stress-reporting biomarkers differentially secreted

from human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Journal of Electrophoresis*. 51. 21-26. 2007

4. Kurosaki H, Kazuki Y, Hiratsuka M, Inoue T, Matsui Y, Wang, CC, Kanatsu-Shinohara M, Shinohara T, Toda T, Oshimura M. A comparison study in the proteomic signatures of multipotent germline stem cells, embryonic stem cells, and germline stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 353. 259-267. 2007
5. Miura Y, Kano M, Yamada M, Nishine T, Urano S, Suzuki S, Endo T, Toda T. Proteomic study on X-irradiation-responsive proteins and ageing: search for responsible proteins for radiation adaptive response. *J Biochem (Tokyo)*. 2007 142(2):145-155.

2. 学会発表

1. 戸田年総、中村 愛、森澤 拓、廣田三佳子. 「ヒトSH-SY5Y細胞における酸化ストレス応答のセクレトーム解析」. 日本基礎老化学会第30回大会. 2007年6月20-22日、札幌
2. 戸田年総. 「プロテオミクスにおける最新技術 -- 臨床タンパク質分析の未来予想 --」. 平成19年度日本臨床化学会関東支部総会. 2007年6

- 月23日、東京.
3. Tatsuno, R., Otsu, M., Horikoshi, T., Akama, K., Nakayama, T., Nakamura, M., Toda, T., Inoue, N. "Proteomic analysis of mouse neural cells differentiated from the embryonic stem cells using Neural Stem Sphere method.". ISN and ASN 21st Biennial Meeting. 2007年8月19-24日、Mexico, Cancun
 4. Tosifusa Toda, Megumi Nakamura, Hiraku Morisawa, Mikako Hirota. "Proteomic Identification of Oxidative-Stress-Reporting Biomarkers Differentially Secreted from Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells.". HUP0 6th Annual World Congress 2007. 2007年10月6-10日、韓国、ソウル.
 5. 戸田年総, 中村 愛, 廣田三佳子, 森澤 拓. 「汎用の蛍光標識試薬IC3-OSu/IC5-OSuを用いた脳脊髄液タンパク質の解析」. 第58回日本電気泳動学会総会. 2007年11月8-9日、宇部
 6. 戸田年総, 中村 愛, 岩本真知子, 森澤 拓, 廣田三佳子. 「比較セクトーム解析を目的とした二次元ディファレンシャルゲル電気泳動(2D-DIGE)の実施法の最適化とPDQuestによる定量的比較分析法の検討」. BMB2007 (第30回日本分子生物学会/第80回日本生化学会合同大会). 2007年12月11-15日、東京.
 7. 田所友美, 池北雅彦, 戸田年総, 伊藤博子, 佐藤武史, 古川 清. 「マウス繊維芽細胞表面に発現するガラクトースの機能解析」. BMB2007 (第30回日本分子生物学会/第80回日本生化学会合同大会). 2007年12月11-15日、東京.
 8. 堀越朋恵, 中村 愛, 戸田年総, 赤間邦子. 「ブタ精巣における精子形成に伴うglucose regulated protein 58 と protein disulfide isomerase P5 の発現変化」. BMB2007 (第30回日本分子生物学会/第80回日本生化学会合同大会). 2007年12月11-15日、東京.
 9. 杉山敦士, 秋津 葵, Nurul Izzati Binti Abdullah, 中村 愛, 戸田年総, 赤間邦子. 「ブタ精巣 protein disulfide isomerase P5 の精製と活性発現」. BMB2007 (第30回日本分子生物学会/第80回日本生化学会合同大会). 2007年12月11-15日、東京.
 10. 戸田年総 「プロテオミクスによる個別化医療」. ナノメディシン・シンポジウム. 2008年2月13日、東京.

11. 戸田年総, 中村 愛, 岩本真知子,
森澤 拓, 廣田三佳子 「比較セク
レトーム解析を目的とした二次元デ
ィファレンシャルゲル電気泳動 (2
D-DIGE) の実施法の最適化とPDQues
tによる定量的比較分析法の検討」
第30回日本分子生物学会／第80回日
本生化学会合同大会 2007年12月1
1-15日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

人由来試料バイオバンクの国内における活動調査

分担研究者 白澤卓二 東京都老人総合研究所・部長

研究要旨

「病理解剖組織バンク」を研究期間の3年間に構築するためには様々な準備が必要である。そこで現在、国内で運営されている人由来試料バンクを参考にすることにし以下の6つのバンクについて活動調査を行った：ヒューマンサイエンス研究資源バンク，エッチ・エー・ビー研究機構(HAB)，理化学研究所バイオリソースセンター(BRC)，臨床研究・教育支援センター(SCCRE)「ヒト組織バンク」，神奈川がん臨床研究・情報機構 腫瘍組織センター，パーキンソン病ブレインバンク。その結果，人由来試料バンクを規定する法律や専門に管轄する組織がないため，個々のバンクの内容が多様であること，一般研究者に開かれたオープンなヒト組織バンクがないことが分かった。本研究で設立する病理解剖組織バンクのモデルとしては神奈川がん臨床研究・情報機構 腫瘍組織センターが適切であることが分かった。

A. 研究目的

「病理解剖バイオバンク」は完全にオープンな病理解剖由来バイオバンクを目指す国内初の取り組みである。現存する組織バンクは主に外科材料で得られた組織バンクである。病理解剖由来の試料については個人ないし病院・施設単位で収集された組織バンクがいくつか存在していると思われるが，その実態は明らかでない。本研究の目的は，国内の人由来試料バイオバンクを調査することにより，「病理解剖バイオバンク」のモデルを検索す

ることにある。また，「病理解剖バイオバンク」試料の受け入れの可能性についても検討した。

B. 研究方法

現在，国内で運営されている以下の人由来試料バンクをインターネット，印刷物，配布物を用いての調査および一部実地調査を行った。

- ヒューマンサイエンス研究資源バンク
- HAB 研究機構

- 理化学研究所バイオリソースセンター (BRC)
- 臨床研究・教育支援センター (SCCRE) 「ヒト組織バンク事業」
- 神奈川がん臨床研究・情報機構 腫瘍組織センター
- パーキンソン病ブレインバンク
またタイムリーに刊行された総説誌「医学の歩み」2号も参考資料とした：
- 医学の歩み 220 巻 10 号：ヒト生体試料バンク－現状と課題 (2007 年 3 月 10 日刊行)
- 医学の歩み 222 巻 2 号：人体試料の研究－教育・医療での利用－その現状と問題点 (2007 年 7 月 14 日刊行)

C. 研究結果

1. ヒューマンサイエンス研究資源バンク

ヒューマンサイエンス振興財団は医薬品産業政策懇談会の提言を踏まえて、「医薬品先端技術振興協会」を母体として厚生労働省の支援のもとに医薬品、化学品、食品、医用材料、繊維等の企業128社によって、1986年4月に設立された。財団はいくつかの事業を行っているが、ヒューマンサイエンス研究資源バンクではヒト組織バンク以外に、細胞バンク、遺伝子バンク、動物胚バンクなどの収集、配布を行っている。ヒト組織バンクは全て手術材料由来である。資料にあるように、ヒト組織バンク運営指針によれば、「ヒト組織バン

クへの試料の提供について、組織提供者に十分な説明がなされ、その者からの文書による同意が得られていること」が対象試料の必要条件となっており、現在の運営指針のままでは、「病理解剖バイオバンク」試料の受け入れ先とならない。

(資料Ⅱ－3－1) ヒューマンサイエンス振興財団研究資源バンク「ヒト組織バンク」運営指針

聖マリアンナ大学薬理学教室 (小林真一教授) では臨床研究コーディネーター (CRC) を活用して手術材料より試料を採取し研究に用いており、ヒューマンサイエンス研究資源バンクの主な組織供給元となっている。CRCを用いてバンク登録の承諾を得るシステムは本病理解剖組織バンクにおいても参考になる手法である。

またヒューマンサイエンス振興財団の発行する以下のHSレポートはその事業内容を理解する上で重要な資料となっている：

- HS レポート No. 55 「研究資源の最近の動向調査」－バイオ関連企業が注目する研究資源とその活用－ (2006. 3)
第 VI 章 ヒト組織バンクに関する調査結果
- HS レポート No. 58 我が国でのヒト組織研究利用の現状と今後の課題－利用者 と提供者双方の視点から推進策を考える－ (2007. 3)
第 IV 章 ヒト組織の研究利用における

る法的規制の現状

第 V 章 我が国のヒト組織利用についての動向と提言

2. HAB(エッチ・エー・ビー)研究機構

HABはHuman & Animal Bridgingの略であり、前身は1994年に設立されたHAB協議会である。2002年に特定非営利活動法人(NPO)として認可されている。米国NDRIより供給されたヒト由来の臓器、組織を、日本の研究者に配布することを主な活動としている。その他ヒト由来試料活用に関する調査研究事業、学会活動、資料刊行を行っている。従って、HAB研究機構は、現在、国内で採取された組織の配布を行っておらず、「病理解剖バイオバンク」試料の受け入れ先とならない。

3. 理化学研究所バイオリソースセンター(BRC)

理研BRCは2001年に理研筑波研究所内に設立された。理研BRCでは実験動物、実験植物、細胞材料(ヒト細胞を含む)、遺伝子材料、微生物材料、情報など幅広い生物試料を収集、保存、提供している。現在のところ、人由来の組織試料は扱っておらず、「病理解剖バイオバンク」試料の受け入れ先とならない。(資料Ⅱ-3-2) 理研バイオリソースセンターにおける事業の概要

4. 臨床研究・教育支援センター(SCCRE)「ヒト

組織バンク事業」

臨床研究・教育支援センター(SCCRE)は大阪大学の教員が作ったNPOであり、その生体材料保存・提供部門では「ヒト組織バンク」を構築している。生体材料保存・提供部門の副部門長は大阪大学青笹 克之 病理学教授、野口 眞三郎 外科学教授となっており、スタッフとして臨床検査技師が1名、研修生が3名配置されている。バンク化開始は2006年4月と最近であり、大阪大学関連病院外科より試料を収集している。組織及び臨床データの提供先は協力会員に対して行われる。問題となる点は協力会員の入会金が100万、年会費が500万円と大変高額であり、更に組織・臨床データの提供を受ける際には別にバンク運営実費相当額の負担が必要である。

(資料Ⅱ-3-3) 臨床研究・教育支援センター(SCCRE)「ヒト組織バンク」パンフレット

5. 神奈川がん臨床研究・情報機構 腫瘍組織センター

神奈川がん臨床研究・情報機構は神奈川県内の組織であり、神奈川県立がんセンターが中心となり事務局をおいている。がん臨床研究事業として「腫瘍組織センター」が設立され、2006年5月より神奈川県立がんセンターの手術材料よりがん組織を採取開始しており、今後10年間で6,000件を目標に試料を集めている。試料の配布は神奈川がんセンターおよび