

平成 18 年度第 2 回研究会資料

エストニア バイオバンク

Estonian Biobank



eesti geenivaramu

2006年10月11日



## Republic of Estonia

面積 4.5万km<sup>2</sup>(日本の約9分の1)

人口 約135万人(2006年1月)

首都 タリン(約40万人、2005年1月)

言語 エストニア語

宗教 プロテスタント(ルター派)、ロシア正教、等



## エストニア共和国

- 1219年 デンマーク人が進出し、タリン市を築く
- 1346年 ドイツ騎士団が進出し、領有
- 1629年 スウェーデン領となる
- 1632年 University of Tartu設立
- 1721年 北方戦争でロシア領となる
- 1918年 独立を宣言
- 1920年 ソ連と平和条約を締結
- 1940年 ソ連に併合
- 1990年 独立回復宣言
- 2004年 NATO加盟
- 2004年 EU加盟





## Universities in Tartu

University of Tartu  
Estonian University of Life Sciences  
Mainor Business School  
Tartu Aviation College  
The Baltic Defence College  
Estonian National Defense College  
Theological Seminary  
Tartu Theological Academy  
Tartu Art College  
Estonian Academy of Music / Tartu branch



## Science institutions in Tartu

Estonian Literary Museum  
Estonian Agricultural University  
Estonian Biocentre  
Tartu Observatory  
University of Tartu (Second Univ of Swedish Empire)  
Eurocollege  
Institute of Physics  
Institute of Environmental Physics  
Institute of Molecular and Cell Biology  
Institute of Computer Science  
Institute of Botany and Ecology  
Institute of Geography  
Institute of Geology  
Institute of Applied Mathematics  
Institute of Mathematical Statistics  
Institute of Technology



## Estonian Biobank 対応者

Andres Metspalu MD PhD  
Professor, University of Tartu  
Estonian Genome Project  
Institute of Molecular and Cell Biology  
Estonian Biocentre



Arvo Tikk MD PhD  
Professor emeritus  
Chairman of Ethics Committee of Estonian  
Genome Project  
Chairman of Estonian Council on Bioethics



## eesti geenivaramu

- 1999年に計画スタート当初の目標設定は2課題
  - ヒトの集団遺伝学(現在の主目的)
  - 遺伝子治療(検討中?)
- 計画を実施に移すにあたり、まず法律を策定
- 2000年に圧倒的多数でバイオバンク法を可決

## Why Biobank?

- 1990年に独立を回復
- ロシアからの経済援助は打ち切り(燃料価格の高騰など)
- 独立当初はかなり景気が低迷
- 90年代後半にようやく元の水準にまで回復
- 国民の間に新たな「はじまり」の期待
- 1999年に若い新総理大臣が就任
- 医師出身のカリスマ分子生物学研究者の存在
- かつては研究予算のほとんどは軍事研究に投入
- 独立回復後は欧州における競争力低下
- IT産業への投資 → 急速な衰退(ハイリスク性の認識)
- バイオバンクはハイテク産業ではないが、ローテク産業では急速な衰退も起こりにくいと考えた



## public consultation

- 法律策定と並ぶもっとも重要かつ困難なステップ
- 原則として、反対意見に対する反論は行わない
- 明らかな誤りを含む見解だけには対応した
- 医師の教育が重要（一般国民への窓口）
  - 1999年から遺伝学分野における国際的な研究の進展を週刊で要約レポートし、医師に配布
- テレビ放映や広告を通じた一般国民に対する教育も実を結ぶ
- 生命倫理やバイオビジネスの国際会議を開催

## public consultationの問題点

賛成する国民の数はまだ十分とはいえない

30% ready to join

30% basically positive

30% don't know

10% against

国民の27-28%を占めるロシア人に対する情報提供は十分ではない

## Estonian Biobankの運営

- 大学図書館のようなイメージ(蔵書≒バンク試料)
- 大学の一部であるが、あらゆる学部から独立
- 少なくとも30年間はバンクを維持する
- 30人の職員に年間8mユーロ(12億円)の予算
- 主たる出資者は、エストニア人が運営する米国ベンチャー資本e-gene international(5.4m米ドル)
- エストニア人投資家も出資
- エストニア国民は政府よりも私企業に信頼感
- Private-public partnership

## バンク試料の匿名化

- 匿名化(コード化)は16digitsのdouble coded
- コード化は、試料採取時と寄託時の2回
- GPによるデコードやコード破棄は禁止
- GPからの申請により患者の遺伝情報を入手可能
- 自動的な遺伝情報のフィードバックはない(知らないでいる権利の保障)



## バイオバンク試料の利用

- 倫理審査委員会の承認を受けた公的な研究計画のみ試料を利用できる
- 「公的な研究計画」には私企業も参加可能
- 公的機関は実費で利用
- 私企業からは料金を徴収する予定
- 試料の持ち出しには政府の許可が必要
- バイオバンクを通じたビジネスチャンスの創出に意欲的

## バンク試料の利用制限

- 科学研究や医学統計には匿名化試料のみ利用可
- 研究試料は実施承認期間に限って研究室に持ち出せる。終了後には返納義務。違反者には最高2年間の懲役。
- 法医学目的には使用不可
- 臍帯血の利用は不可

## インフォームドコンセント

- 使用目的を特定しないオープン(ブロード)コンセント
- シンプルな同意書(A4紙1枚)
- インフォームドコンセントはGP(General Practitioner)が行う

## バイオバンクを支えるGP

- 国民医療は英国のGP制度を導入
- GPIによる参加者の勧誘
- バンクへの参加は18歳以上
- GPIによるインフォームドコンセントの実施
- GPのバンク事業への協力はvoluntary
- GPIはより多くの患者情報を得られるメリット
- GPIは事前に30時間のトレーニングを受ける
- 現在400人のGPが登録
- 目標はGP800人体制

## バイオバンク経費の行方

- 研究予算の45%はGPへの謝金や、GPIに配布するパソコンなどに使われる
- GPIには年間EK5,000(5万円)の謝金
- エストニアGPの平均月収は約EK10,000(10万円)
- さらに、参加者1人のリクルートにつき、GPIには33ユーロ(5000円)の謝金が支払われる
- ボランティアとは無償奉仕のことではないとの認識
- 謝金を伴わないと実効性はむずかしいと考える

平成 18 年度第 3 回研究会資料

厚労科研費 位田班 班会議  
2006.12.25  
於 京都大学

「ゲノム情報を用いた新しい医療の推進における  
倫理問題に関する研究」:  
ゲノム創薬研究の新たな展開の中で

京都府立医科大学大学院医学研究科  
分子病態病理学  
伏木信次

21世紀の医学・医療の潮流(1)

再生医学 → 再生医療

細胞療法

胚性幹細胞(ES細胞): my ES cellsの作製

成人体内に存在する幹細胞の活用:

造血幹細胞

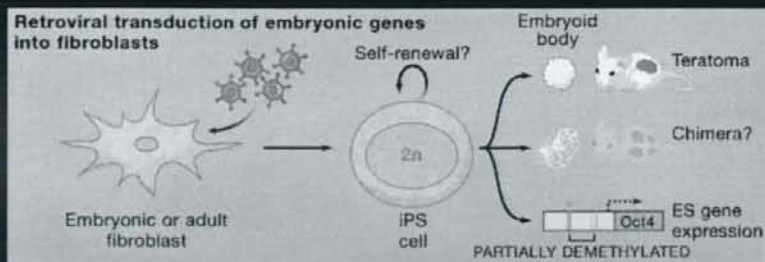
間葉系幹細胞

神経幹細胞

臍帯血幹細胞

遺伝子を導入して作製した幹細胞様細胞

## Nuclear reprogramming 新たなES細胞様幹細胞の作製法



K. Takahashi, S. Yamanaka: Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. Cell, 2006, 126: 663-676

## 21世紀の医学・医療の潮流(2)

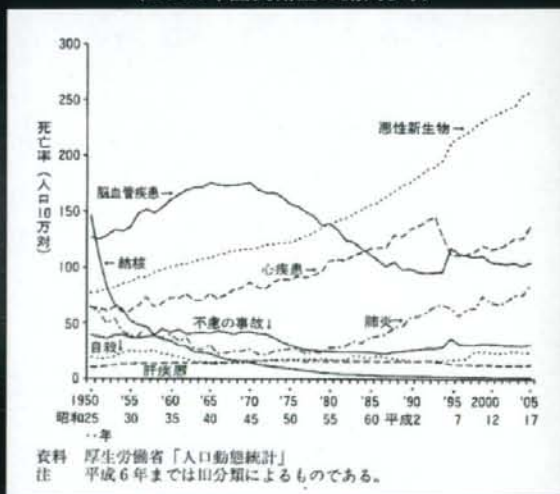
- *Personalized (or individualized) medicine*
- *Tailor-made medicine*  
テイラーメイド医療、最適化医療
- 個人の遺伝子情報(特定疾患のリスク因子や疾患・体質関連遺伝子のプロファイル)を活用することによって、その個人に最もふさわしい医療を提供する
- 遺伝子診断: SNPs (single nucleotide polymorphisms)  
一塩基多型

→ 予防医学 preventive medicine





原因別にみた日本人の年齢調整死亡率(人口10万対)の推移  
(2006年国民衛生の動向より)



## 癌とは

- 遺伝子の病気である
- 遺伝子の変異により発生し、長い時間をかけて進展する: 癌  
遺伝子の活性化、癌抑制遺伝子の不活化
- 生活習慣に関連する (喫煙、食事、感染症)
  
- 日本では年間32万人が癌で死亡. 亡くなる人の3人に1人
- 男性の2人に1人、女性の3人に1人が癌に罹患する

## 癌細胞のゲノムの特徴を知る

- ゲノムの変化は癌の種類によって異なる
- 一つの癌でも発生元の癌と転移先の癌で異なる
- これらの変化を正確かつ詳細に調べることは、治療方針決定に役立つ: 分子標的薬の有用性
- 癌細胞の遺伝子情報は、転移の早期診断にも有用である

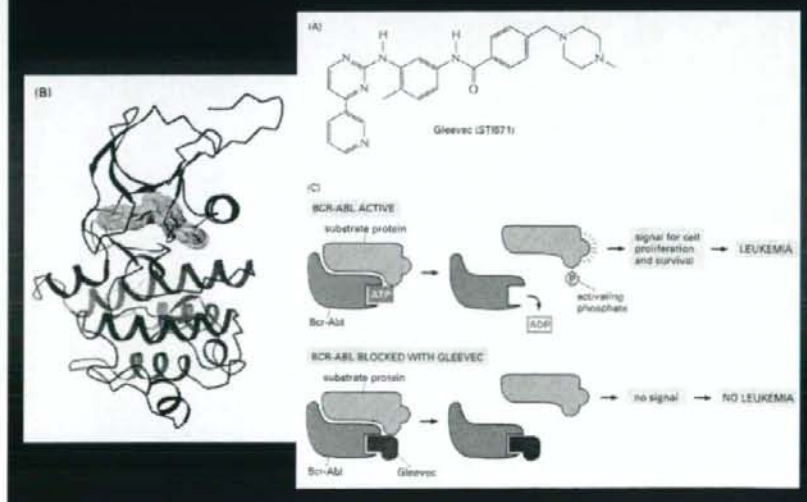
## ゲノム情報を元にした薬剤の開発

- 分子標的薬の開発:

特定分子を標的とする、抗癌剤としての有用性

|        | 作用点  | 投与法 | 半減期   | 製造法        |
|--------|------|-----|-------|------------|
| 低分子化合物 | 細胞内  | 経口  | <48時間 | 化学合成       |
| 抗体     | 細胞表面 | 静注  | 約3週間  | 遺伝子工学・細胞培養 |

## Gleevec は標的分子 Bcr-Abl蛋白の機能を阻害する



## 従来の抗癌剤と分子標的薬の比較

|              | 従来の抗癌剤                  | 分子標的薬      |
|--------------|-------------------------|------------|
| 作用点          | DNA、RNA合成<br>蛋白合成       | 癌細胞に発現する分子 |
| 正常組織<br>への影響 | 強い(特に、分裂増殖する<br>細胞に対して) | 少ない        |
| 蓄積性          | あり                      | ほとんどなし     |
| 毒性           | 薬剤構造に依存                 | 標的分子に依存    |
| 骨髄抑制         | 多い                      | 少ない        |

## 分子標的薬と適応疾患

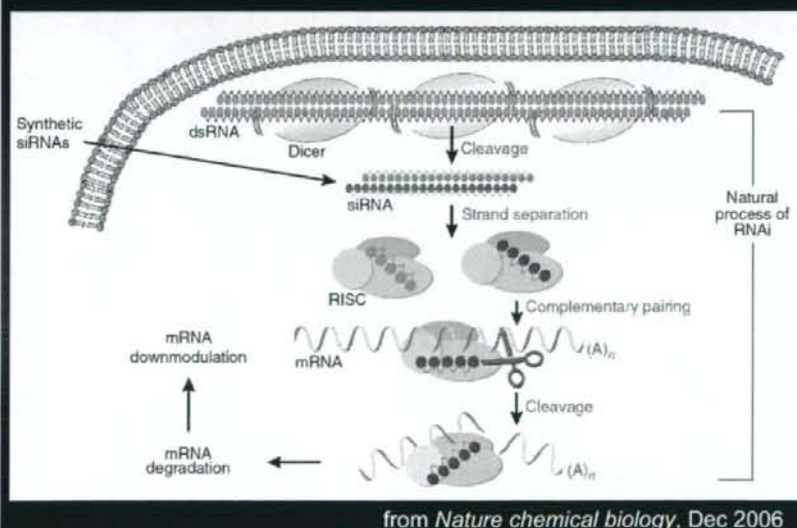
|          |           |           |
|----------|-----------|-----------|
| ・ 抗体薬    |           |           |
| リツキシマブ   | (リツキサン)   | 非ホジキンリンパ腫 |
| トランスツズマブ | (ハーセプチン)  | 乳癌        |
| ペバシツマブ*  | (アバスタチン)  | 大腸癌       |
| セツキシマブ*  | (エルビタックス) | 大腸癌       |
| ・ 低分子化合物 |           |           |
| イマチニブ    | (グリベック)   | 慢性骨髄性白血病  |
| ゲフィチニブ   | (イレッサ)    | 非小細胞肺癌    |
| エルロチニブ*  | (タルセバ)    | 非小細胞肺癌    |

\*日本では未承認

## RNA干渉(RNA interference; RNAi)とは

- 標的RNAと配列相同性を持つ二本鎖RNAによって、標的RNAの分解を誘導する機構: 転写後の遺伝子サイレンシング機構
- 20数塩基のRNAが、それと同じ配列をもつ(あるいは非常に類似性の高い) mRNAに結合することによって、mRNAの分解を促進する、あるいは、mRNAからタンパク質への翻訳を阻害する。つまり、この結果、タンパク質の合成が抑制される。
- RNAが、タンパク質を介することなく、RNA自身の量を調節する。RNAが遺伝子発現調節など幅広い生命機能を発揮することが明らかとなった。: セントラルドグマ(ゲノムDNA→mRNA→タンパク質→生命現象)の崩壊
- 2006年 ノーベル医学生理学賞 Andrew Fire & Craig Mello
- 核酸医薬としての展開

## RNA干渉の細胞内メカニズム

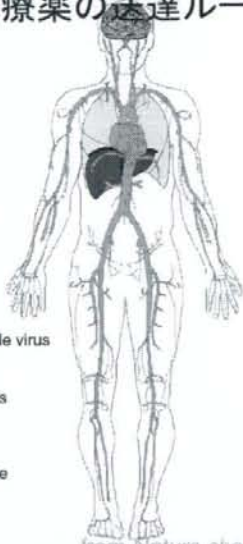




## RNA干渉治療薬の送達ルートと対象疾患

### Direct RNAi

- Lung
  - RSV
  - Flu
  - SARS
- Eye
  - AMD (wet)
- Nervous system
  - Depression
  - Alzheimer disease
  - Huntington disease
  - Spinocerebral ataxia
  - ALS
  - Neuropathic pain
  - Encephalitis, West Nile virus
- Tumor
  - Glioblastoma
  - Human papillomavirus
  - Prostate
  - Adenocarcinoma
- Digestive system
  - Irritable bowel disease
- Vagina
  - HSV



### Systemic RNAi

- Lung
  - Influenza
- Tumor
- Liver
  - HBV
  - Hypercholesterolemia
- Joint
  - Rheumatoid arthritis

from Nature chemical biology, Dec 2006

## RNA干渉治療薬と従来の薬との比較

### RNAi

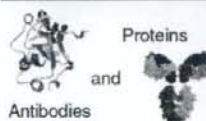


- Antagonism only
- All targets, including 'nondruggable targets'
- Highly selective and potent
- Rapid lead ID and optimization
- Easy to synthesize

### Small molecules



- Antagonism or agonism of target
- Extracellular and intracellular targets
- Not all target classes can be modulated selectively and potently
- Lead ID and optimization slow
- Easy to synthesize



- Antagonism or agonism of target
- Extracellular targets
- Highly selective and potent
- Lead ID and optimization slow
- Difficult to produce

from Nature chemical biology, Dec 2006