

nikete). The suggested budget was settled for the next fiscal year under the project title, 'The Realization of Tailor-made Medicine on the Genetic Characteristics of Individuals' (*Kojin no identakusai ni oyjita teirametido iryou no jitsugen*), earmarking 40 billion yen (US\$330 million) over five years (in a recent presentation, US\$180 million, October 2006). This plan became known as the Biobank Japan Project.

Biobank Japan aims to collect data from 300,000 patients (or cases) with over forty major diseases, in cooperation with over forty cooperating hospitals (Ohnishi and Nakamura 2005). This is primarily a five-year research project for collecting samples and information, with the supplementary function as a biobank. The study design includes the preparation of controls from the samples of patients with other diseases. The project defines the biobank as:

A collection of DNA and serum of patients with certain diseases and patients with effectual and adverse drug reactions. Its infrastructure facilitates the analysis of SNPs and the creation of order-made ('made to order'; 'personalised') medicine [translated by the author].

The Biobank Japan Project started in the fiscal year of 2003 with the project title 'Realization of Order-made Medicine (*Ooda-ameido Iryou Jitsugen ka Purojekuto*)'.

Although the term 'order-made' is not English, its meaning is significant to the project. Professor Nakamura, its leader, favours the use of the term 'order-made', though the documents from the MEXT stick to the 'tailor-made' medicine. Professor Nakamura expressed his view that the concept of 'tailor-made' smacks of a class society, and said that genome science should provide benefits to the general public, not to a privileged elite. Therefore, if the research outcome only benefits the wealthy or is distributed along class lines, it would not be consistent with what Biobank Japan intends to offer the public. The spirit in which Biobank Japan was established, then, would have to be in agreement with the purpose of the public medical insurance system in Japan, which to a great extent has accomplished equality and solidarity with the financially underprivileged.

Biobank Japan is a large, case-control study and does not intend to perform follow-up studies. The project compares the genome-environment interactions of patients with a certain disease with those of carriers of another disease. For example, patients with diabetes might be studied in comparison with those with cancer. In addition, the secondary use of the collected material and information is part of the project plan. Biobank Japan announced that it provides collected material to qualified researchers, who have authorisation from the ethics committees of their institutes and meet the required qualifications of the biobank. However, Biobank Japan provides the DNA samples, but not the data, to the researcher. In the original plan, the research project which had received DNA material would provide the analytical results of the DNA to the biobank, and the data analysis centre of the biobank would analyse the DNA data with

other medical and lifestyle data and return the final results. As I will describe below, the governance of material and information by Biobank Japan is very different from that of UK Biobank, which plans to provide data, but not distribute DNA material.

The British plan for genome research*

The UK House of Commons' Science and Technology Committee issued the key report 'Human Genetics: Science and Its Consequences' in 1995. This report provided the starting point for research policies on genome science and its application in the UK. Although, the committee criticised UK Biobank in its report 'The Work of the Medical Research Council [MRC]' in 2003 (House of Commons 2003), the 1995 report paved the way for the establishment of UK Biobank.

In 1998, two important events occurred in the field of genomic research. One was the participation of Celera Genomics in the human genome project, and the other was that the Icelandic parliament passed the Icelandic Health Sector Database Act. Although the Icelandic Health Sector Database was not successful for various reasons as I mentioned earlier, the Icelandic controversy stimulated discussion on the value of human genetic material and data.

In the planning process of UK Biobank, the MRC at the same time discussed a policy for the governance of materials and produced the interim guidance document 'Human Tissue and Biological Samples for Use in Research – Operational and Ethical Guidelines' 2001 (MRC 2001). An important point of these guidelines was to discuss the public status of human tissue collections and the governance of the funding body handling the collection.

UK Biobank

The author has been following the developments of UK Biobank from its inception (Masui 2002b, 2003, 2004b; Masui and Takada 2005). It is clear that UK Biobank cannot be regarded as a research project *per se*. Its aim is to collect biomaterials (blood and urine) and information (medical information, lifestyle questionnaires, and measurements) from 500,000 UK citizens, ranging in age from 40 to 69 years old, and to conduct a follow-up in 20–30 years.⁹ Its aim is:

UK Biobank project will enable scientists to gain a unique insight into the genetic and environmental causal factors associated with a wide range of debilitating diseases, providing vital information needed to work on future preventative and curative measures (Wellcome Trust 2006a).

The UK Biobank project is expected to provide research resources to qualified researchers. It is conceivable that the core concept of the UK Biobank project

is that of a social experiment set up to obtain the best possible outcome from human genome research in the context of the medical health sector in the UK. For this reason, UK Biobank serves as a custodian of the resources of UK citizens.

The UK started discussions on a population biomedical collection in late 1998. In May 1999, the MRC and Wellcome Trust (WT) held a workshop entitled 'UK Population Biomedical Collections', at which it reviewed major genome cohort projects funded by them. These funding bodies jointly announced that they would fund the preparatory steps of the UK Population Biomedical Collection in June 1999. In October and November of the same year, the WT held two consecutive meetings, the 'Workshop on Pharmacogenetics' and the 'Workshop on Human Biomedical Collections'. Moreover, in November 1999, the MRC issued the interim guidance entitled 'Human Tissue and Biological Samples for Use in Research'. These activities followed and strengthened the joint announcement in June. In the ethical guidelines, the MRC proposed a material governance policy and discussed public collection and custodianship because the fundamental question of a large biobank concerns its impact on not only individuals, but also society at large. For this reason, the MRC and the WT have maintained a policy of engagement in public debate on the public nature of the collection. These discussions focus in particular on the collection of UK Biobank and the National DNA banking network (Rawle 2003).

During the preparatory stage of UK Biobank, the MRC and the WT surveyed public perspectives on genome research and biobanks. They attached great value to obtaining public trust to facilitate progress in the biobank (PSP 2002). The acceptance rate for enrolment was estimated at around a quarter or less. It was therefore important for the success of UK Biobank that people in the locations for recruitment and in that particular age range were favourably aware of the aims and the process of the project. This meant that UK Biobank attached value to its public status and was motivated to survey the public perception of UK Biobank (PSP 2002). At the same time, they studied the perceptions of professionals in UK Biobank (Haggood *et al.* 2006). Even though there was continuing criticism of the UK Biobank project (Giles 2006), the funding bodies and the biobank have come to feel confident and comfortable with its status.

In the spring of 2003, the funding bodies, consisting of the MRC, the WT, and the Department of Health, appointed a CEO and started practical moves for the project. UK Biobank was registered as a limited company and as a charity. In 2005, a new CEO was appointed. In my interview with Professor Rory Collins, the CEO of UK Biobank (February 2006), Professor Collins said that the project was planning to recruit people independently from general practitioners, and that UK Biobank had applied to the Patient Information Advisory Group (PIAG),¹⁰ and obtained authorisation from the Minister of Health to survey potential participants without their consent. The terms of the PIAG are as follows:

Section 60 of the Health and Social Care Act 2001 provides the power to ensure that identifiable patient information needed to support essential NHS activity can be used without the consent of patients. The power can only be used to support medical purposes that are in the interests of patients or the wider public, where consent is not a practicable alternative and where anonymous information will not suffice.¹⁰

In short, although UK Biobank itself does not have any specific legal powers, its activities are framed and supported by the Data Protection Act of 1998 and the Human Tissue Act of 2004.

Differences between Japanese and UK biobanks

As mentioned above, definitions of biobanks differ in a variety of respects. Although the biobanks in Japan and the UK are planned to be public, their different conceptualisations of public, risks, benefit, and trust affect their 'public' status. The scope of the differences reveals important points of consideration in the concept of collecting human material and information.

Preparing Biobank Japan and UK Biobank

The implementation of the plans for Biobank Japan started in the fiscal year of 2003. Until then, the Millennium genome studies (which had commenced in 2001) had experienced two years of practice, during which its guidelines had already been revised once in 2001 (MLHW, MEXT, METI 2001). The planning committee for the project believed that Japan was prepared for Biobank Japan, and that there would be no great need for further preparation (Ohnishi and Nakamura 2005). In fact, the project was believed to be a large and expensive version of the Millennium Project. The Japanese government did not regard this project as something new, so it had no notion of having to deal with the particular challenges of a social experiment.

The PSC project had been organised as an industrial initiative and had collected about 1200 blood samples from 'ordinary' Japanese people. It had immortalised the blood samples and donated them to the public banks. As described earlier, the success of the PSC project may have had a strong impact on Biobank Japan, because the practice of PSC had influenced the definition of 'biobank' used in the March 2002 report 'Genome Research Working Party' (*Genomu Kenkyu Ryouzai Shou-inzai*), chaired by Dr Yoshiyuki Sakaki. Biobank Japan established the Ethical, Legal, and Social Issues (ELSI) Working Group in 2003. And in 2004, the MEXT, the funder of the bank, established an ELSI Committee independently from the project.¹¹ Its task was to monitor and to advise the biobank project.

For UK Biobank, the draft of the Ethics and Governance Framework was open to public comments from September 2003, and public comments were summarised and published in May 2004. Then, the Ethics and Governance

Committee (EGC) first met in November 2004.¹² They discussed the issues of supervision and ethics and governance of UK Biobank. Preparatory activities for UK Biobank differed substantially from those of Biobank Japan, especially regarding the relationship between biobank and society. In 1995, the Science and Technology Committee of the House of Commons reported its views in 'Human Genetics: Science and its Consequences'. And in 1999, the Human Genetics Commission (HGC) was established to create long-term science and ethical policies on human genomic research.¹³ Until the establishment of the Committee, there had been no initiative to create long-term policy recommendations. Since creating and implementing such a policy for genome research would require the cooperation of multiple ministerial departments, a central committee was regarded as indispensable.

In addition to this top-down infrastructure, the Department of Health and the Department of Trade and Industry decided to jointly fund the Genetics Knowledge Parks (GKP) for five years, from 2002 until 2007.¹⁴ This created a bottom-up movement in the field. In 2004, the Human Tissue Act 2004 was passed,¹⁵ and in 2005 the Human Tissue Authority was established to address the issues of human tissue,¹⁶ the essential resource of genome information. This would provide the legal framework for the use of human tissue in genome research as a whole.

These elements of the policy of the House of Commons and the HGC, the engagement of GKP and the Ethics and Governance Committee (EGC, see below) and the legal framework, together with UK Biobank, give an edge to the UK in the area of human genome research. Moreover, these movements indicate that the UK government has seriously considered indirect human experimentation. This may be due partly to the UK tradition of epidemiology, which involves collecting medical data from UK citizens. The use of genome information is regarded as central to its future success. The UK policy, then, was a determination to build a robust trust based upon the dialogue between stakeholders. These activities were regarded as necessary for a mature society to consider and accept the possible outcomes of genome research.

Differences in the origin of researchers in UK and Japan

The academic background of researchers in biobank projects is an important factor in their development. In Japan, genetic research of single-gene disorders started in the 1980s. These studies were successful, and their outcomes created excitement among citizens and funding bodies. For this reason, genetic research based on DNA science has acquired a good reputation and much funding. The conclusion of the Human Genome Project changed the interests in genetics research from single-gene disorders to genome research of multifactorial diseases. In Japan, genetic researchers of DNA science who had been working on single-gene disorders were the first to move into the area of biobanks.

In comparison, in the UK, it was epidemiologists, by incorporating genome

information into their epidemiological analytical processes, who have led UK Biobank and existing genome epidemiology projects. Genome information would be a powerful tool in stratifying human populations, but the contribution of genetic factors is much smaller in common multifactorial diseases. Careful handling and examination of other human environmental information is essential to the study of multifactorial disorders of the human body. Epidemiology, which traditionally pursued the association of diseases with various biological and environmental factors, also provides methods for the study of multifactorial diseases.

The study of single-gene disorders has an exceptional position in the study of human diseases, focusing on the causative relationship between genetic information and disease. However, epidemiologists have struggled to obtain comparable data from multifactorial phenomena. In multifactorial research, a genomic factor does not necessarily constitute a major factor in causing a common disease. The study of the interaction between the genome and the environment requires skill in the collection of non-genomic information. In this sense, epidemiologists have an advantage in their academic training of collecting information on the human body in a comparative context.

Obtaining disease data is not without its complications, because individual doctors have different styles of diagnosis, and to study human disease requires standardisation of the description of each disease. Researchers then require standardised data on patients. Thus, data from blood tests seem suitable and useful, but they show only a one-time section of a patient and have limited value.

Therefore, obtaining human data may benefit from the experience of epidemiologists. Due to the difference in academic origins of biobanking in Japan and in the UK, then, the epistemological backgrounds of the biobanks in Japan and the UK are quite different.

Regulation of sampling

In Japan, clinical technicians draw most of the blood samples. However, a clinical technician can only draw blood up to 20 ml under a MHLW Notice.¹⁷ PSC collected 30 ml (10 ml for biochemical analysis, 10 ml for DNA isolation, 10 ml for immortalisation of B-cell fraction), and Biobank Japan collects 20 ml (6 ml for biomedical analysis, 7 ml for DNA and plasma isolation, and 7 ml for serum isolation). The 20 ml limitation of the MHLW's Notice may seem to set a limit for sample collection.

There is another limiting factor in Japan. In ethical discussions, informed consent is of primary value in medical research planning. In Japan, the philosophy of informed consent strictly regulates the amount that can be sampled and the use to which it may be put. Consequently, medical researchers are very careful not to take 'unnecessary' or 'excess' blood when sampling. This trend may also limit the sample size.

Ten millilitres of blood yields about 200 µg of DNA. Thus, in Japan, the

immortalisation of samples is favoured because the immortalised cell line produces unlimited amounts of DNA samples from each individual. So the biobank report included an immortalisation plan.¹⁸ However, the immortalisation process for blood is expensive and causes an increase in the chance of cross-contamination of samples. Therefore, the immortalisation of samples requires great care and a large budget.

As for sampling regulation in the UK, UK Biobank issued 'Sample handling and the storage, subgroup protocol and recommendations, version 1.0' on 7 July 2004 (UK Biobank 2004). It stated that the Biobank collects 40 ml blood (30 ml for DNA and plasma, 10 ml for serum). According to this sampling schedule, UK Biobank takes more than four times the samples for DNA analysis compared to Biobank Japan. Moreover, UK Biobank seems to be planning to save a limited amount of samples by conducting genome analysis within the biobank. In this way, they can recover leftover samples from the genome analysis. However, Biobank Japan has decided to provide a 5 µg aliquot of DNA and a 0.5 ml aliquot of serum from individual samples to a qualified researcher.¹⁹ This illustrates a different strategy in governing samples.

On the distribution policy of data samples, UK Biobank plans to provide sample information to researchers, but Biobank Japan does not give the sample information to the researcher. In summary, the biobanks of Japan and the UK have greatly contrasting policies for governing genetic material and information.

*Enrolment focus – differences in follow-up and risk management*²⁰

The UK Biobank project is a cohort study for up to thirty years, and enrolment will focus on 'ordinary' UK citizens. The bank follows the health status of participants during this period. The considerable follow-up process requires referencing and collecting samples and data from individuals. This requires long-term collaboration between researchers and participants. Although, in the original plan, the biobank itself does not perform the research, custodianship requires a well-prepared strategy and structure for supporting a dialogue among stakeholders in cooperation with the EGC.

In contrast, Biobank Japan aims to collect samples and information from patients, and perform research of their own, and does not include a follow-up programme. Patients are generally more amenable to research enrolment than volunteers. In the stage of research planning, one disease is compared to another disease as the control group. The collection schedule for Biobank Japan is of lower risk than that of UK Biobank because it does not contain long-term collaboration with research subjects and society.

The various scandals of the 1990s in the UK may have stimulated careful risk management of the biobank planning process. In particular, the public sector had lost credibility after scandals concerning BSE, GMO, and human tissue retention without appropriate consent. Programme officers from UK Biobank and the funding bodies were very careful about publicity, until the funding

bodies officially announced the establishment of the UK Biobank project in April 2001. Though the project requires enthusiastic participants, expectations that are too high may mislead people and result in the collapse of the project. The idea was that 'too high of an expectation kills all'. Until they were ready to respond to the public or opponents, they wanted to keep UK Biobank low profile. Another aspect to the UK risk management strategy concerns the nature of the benefit of UK Biobank. The programme officers stated that the benefit of UK Biobank lies in the increase in knowledge. This basic statement is essential because it shows UK Biobank's intention to support competitive research projects without making any promises in principle. However, this is a difficult task.

If researchers only raise 'appropriate' expectations, they may not obtain sufficient support from the non-expert population, and funding bodies might lose interest in their projects. Therefore, researchers tend to exaggerate the promises of their research programme. Programme officers of UK Biobank, during my interviews with them, often complained about researchers who are promising too much. It is conceivable that the researchers felt that they should obtain the support of citizens and motivate funding bodies in the biobank project. This might be the cause for the behaviour of researchers during the incubation period of a research programme.

While transferring the knowledge on hypothetical and uncertain scientific research to non-experts, the possible failure of experimentation should be made explicit and discussed rationally and calmly. However, research results from studies in scientific communication revealed that the transfer of the hypothetical nature of science knowledge to non-scientists and even to scientists is not unproblematic (Shamos 1995).

Biobank Japan uses a very different risk management strategy. Biobank Japan operates in the name of the 'Realisation of "order-made" medicine', and it emphasises the practical benefits from the beginning. In Japan, among scientists there are many complaints about the poor acceptance of clinical research. There are various reasons for this, though the phenomenon is regarded as a reflection of a poor understanding of human experimentation. Next, it reflects the Japanese misunderstanding of science, i.e. science and technology are seen as the tamed servants for the well-being of humans. Emphasising the practical benefits of a research project is important for obtaining funds and the support of citizens, but this strategy increases the risks of a misunderstanding of the nature of science. In order to avoid the risks, the projects must guarantee substantial outcomes. It is said that this sequence of providing prospects beneficial to society is important in promoting research and it was praised in the third 'Science and Technology Basic Plan (*Kagaku Gijyutsu Kihon Keikaku*)' of the Council for Science and Technology Policy.²¹ However, this positive reward cycle, i.e. positive outcome cultivates support of science, cannot absorb the uncertainty and hypothetical nature of scientific research, and might increase the risks associated with medical research and create a poor understanding of science.

Balancing risk and benefit

In medical practice, a patient and a doctor focus on the risks and benefits of a treatment to the patient. In the clinical setting, then, the subject is singular, and the focus is on the improvement of the condition of the patient, i.e. the well-being of the patient is the primary concern. By contrast, in the context of biomedical research involving human subjects, medical doctors and researchers cannot focus only on the benefits to a particular participant. The situation is described in the Declaration of Helsinki section 7, 'in current medical practice and in medical research, most prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures involve risks and burdens'. Of course, the participant's welfare is the primary concern in research planning. Therefore, the Declaration states that: 'In medical research on human subjects, considerations related to the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society (section 5)'. However, medical research is also concerned with the due course of scientific human experimentation. Since medical research needs to obtain scientific and comparable results, the experiments require randomised trials and placebos. The World Medical Association has spent much time discussing the 'placebo-controlled trial' and incorporated notes of paragraph 29 and 30 in the Declaration. Certainly, following due procedure places 'risks and burdens' on the participants.

Medical research of this kind therefore basically aims to bridge the participants' current risks and the burdens and benefits of the next generation. This idea is a central point of departure in medical experimentation. Thus, if we take into account the differences in medical research on living human beings and indirect medical research using genetic material and data, the latter could substantially reduce the risks and burdens of a participant in medical research experimentation. It is imperative that indirect medical research supported by biobanks is done as efficiently as possible so as to reduce the risks and burdens on human beings. In this sense, biobanks could have indispensable value to medical development and to the welfare of research participants and should be promoted.

Though benefits to the public are also an important issue for biobanks, the UK and Japan take the same stance of not paying the donors for participation. Since medical research produces benefits that are not meant for the participants themselves, but for the next generation, the donors expect that their tissues, cells, and information will contribute to the health of future generations. The policy requires the biobank to have public status and responsibility.

If we think of benefit sharing as a form of reciprocity, the ethical burden lies with the researcher's use of human material and data. As medical research may result in commercial benefit, academic honours, and public reputation, researchers should be aware of the public status of research resources. What it means in reality varies in each case. However, researchers must pay considerable attention to donors and society, as their cooperation enables them to study human beings and to perform indirect human experimentation.

No direct personal benefit to participants

Both the biobanks in Japan and the UK are careful to deny the personal gain, not only monetary but medical, of individual participants. The public has difficulties in accepting this.

In Japan, the idea of order-made or personalised medicine has been very popular, since it was thought that genome research would lead to a miracle cure for the diseases of individual patients. This idea seems to derive from the images of the workings of antibiotics against infectious agents. Or sometimes participants misunderstood how the genome research could benefit their own health. However, it takes a long time for research outcomes to produce a practical cure.

The idea was put forward that 'personalised medicine' resembles traditional medical practice focusing on individual patients; diagnostic and therapeutic information created by genome research of multifactorial diseases would not work differently from traditional medical knowledge in the essential sense. It was stressed that research results of population studies could be adapted to an individual patient at the clinical phase. In these aspects, medical research and treatment are different.

These ideas should be familiar to the general public. However, ordinary citizens do not see them in a favourable light, since direct and substantial benefit is easy to understand. Therefore, research domains should explain the consequences of medical research to make the participants and public understand them.

It is interesting that UK Biobank suffered a similar problem concerning the benefit to participants. In the public comments on the Ethics and Governance Framework 2003 (UK Biobank 2003), there were a few queries on what could be regarded as a substantial benefit to participants. As a policy, UK Biobank clearly denied the benefit to participants. The Ethics and Governance Committee, at the first meeting (November 2004), took the initiative in denying any substantial benefit or data return to participants and reconfirmed the voluntary status of the participants, so as not to raise unrealistic expectations (EGC 2006).

Although the biobank seems to be a natural consequence of post-sequence biomedical science in the genome era, we are not sufficiently prepared yet to accept this type of 'indirectly invasive' activity. Only if we build on the basis of trust can the idea of a biobank survive the many problems to come. Since the idea of research is not a promise in the future, in some cases 'unconditional' support should be necessary.

What is the role of trust in the participation in medical research?

In his memorial essay on human experimentation, the philosopher Hans Jonas claimed that in the course of medical research we should not depend on 'trust' because trust is not based on an equal relationship and on independence (Jonas

86 *Tohru Masui*
 1974). Therefore, the trust relationship in principle cannot call for voluntary donations.

His claim is fundamentally important and correct, but I believe that in medical research it would not be practical and in some sense wrong. There are never entirely equal relationships between medical doctors or researchers and patients or participants in medical research. Medical research now involves non-medical researchers and often involves commercial interests. In practice, the researchers propose a research project to patients or healthy volunteers and try to obtain motivated participation. Of course, the motivation of the researcher not only focuses on the public good, but also on their personal and research interests. In the dialogue with research participants, the research domain encourages them with openness and a sense of responsibility to understand the intended results of the medical research project, which are intrinsically uncertain and can only be revealed in the (sometimes faraway) future. Without a responsible attitude, the participants cannot be encouraged to support medical research in the long run. If a project cheats its participants, medical research generally loses credibility and cannot build a trustworthy partnership between researchers and participants. Though the described process seems essential, a project needs to collect a certain number of participants within a certain period and cannot often tolerate the burden. The situation is painful, therefore, and the professionals in medical research should develop norms on medical research.

In this sense, the informed consent process of participants is important to researchers. This process gives researchers a chance to reflect on what they are doing with and to the participants. The process is indispensable in developing a norm for medical researchers. We should try and seek to establish professionalism in medical research. Professionalism is traditionally established in medical, legal, and religious areas. I believe that in the era of human experimentation we need to consider the issue seriously. In doing so, the words of Richard Shryock might be helpful to understand and make up our minds to take the nature of medical science of human diseases and its difference from 'science' *per se* (Shryock 1974).

Physicians were the only scientists who, because they were also practitioners of a vital art, were constantly being pushed to hasty and careless conclusions. Other research men, uncertain in the face of new problems, could suspend judgment and proceed with due caution. Practitioners confronted with dying patients did not dare to wait; they must act quickly and, if necessary, 'take chance.' Even during hours stolen for research, they were still under pressure to get practical results *as soon as possible*.

Shryock originally wrote this about 70 years ago, and the situation with current medical research does not seem to have changed much. We have to keep this in mind and maintain the dialogue between the various stakeholders and among

medical researchers and doctors. In this way, we can judge ourselves better in the coming era of human experimentation.

Reflections

Though the biobank projects discussed in this chapter may have differences, a minimum requirement for all biobanks should be the acquisition and maintenance of public trust. How can medical research, including genome research, build or acquire trust? Among policy-makers and related people, it is generally believed now that public engagement is essential. However, it is far from clear if public engagement is truly succeeding in engaging the public (Wellcome Trust 2006b).

To control the risks of genome research, scientists, medical doctors, and funding bodies should promote a dialogue with citizens to make them familiar with the uncertainties of science, rather than with exaggerated promises. However, it has been reported that the general public and even researchers, medical doctors, and policy-makers have a difficult time understanding the hypothetical nature of science. Moreover, we still have very few clues about the use of genome information-based research and biomedical research and the resulting medical practices.

Observations of the Japan and UK biobanks made me aware of the dynamism of dialogue among stakeholders. A philosophy of monitoring and compliance will never bring about an era of amenable human experimentation in research, since the system is essentially based on outside ruling that contrasts with the cultivation of voluntariness of research domain and public. If the system could build on benefit-exchange of the research and the participants, 'voluntariness' would not be necessary. However, it seems not easy to understand indirect and/or remote exchange of benefit. As discussed, medical research involved a huge amount of indirect connection or exchange among generations involving the research participants, benefactors, and the future patients and beneficiaries. Such a philosophy based on remote benefit will not motivate the public to participate in important medical research. And the trend to demand direct benefits of science and medical research will weaken and damage the trust in medical research, because most results of 'advanced' research, including genome research to date, have not been benefiting the present patients in practice. At this moment we have to 'believe' that we should cultivate the cooperation of motivated stakeholders and stimulate dialogue, and then we may be able to construct a system of supporting medical research. This process in itself could realise the best use of genome research based on the human material and information of individuals, such as biobanks can support. As a beginning, we need to strengthen our role and position in the indirect and remote processes involved in genome and medical research.

Acknowledgements

There are so many people who helped me understand and think about the present situation and history of biobanks; in particular, I would like to thank Dr Koichi Bai, Professor Shin Utsugi, Dr Frances Rawle, Dr Ron Zimmern, and Dr William Lowrance for their inspiring discussion and encouragement during the course of this study. I am also very grateful to my colleagues in JCRB Cellbank, National Institute of Biomedical Innovation, especially, Dr Hiroshi Mizusawa for his generous support and Ms Yoko Takada for her constructive cooperation. This study has been supported by funds of MHLW (2001–2006), MEXT (2003–2004), and Human Science Foundation (1998–2003). Last, I would like to express my appreciation to Dr Margaret Sleeboom-Faulkner for giving me a chance to write this chapter and being patient during the course of its development.

Notes

- 1 July 2002 at the JMA.
- 2 Available at: <http://www.jpma.or.jp/psc/frame-j.html>, in Japanese. <http://www.jpma.or.jp/psc/frame-c.html>, in English, last visited on 21 November 2006.
- 3 Available at: <http://www.biobank.jp.org/index.html>, last visited on 21 November 2006.
- 4 Riken is a governmental institution of comprehensive research on science and technology. http://www.riken.jp/eng/ri-worid/riken_menus/index.html, last visited on 21 November 2006.
- 5 Available at: http://www.jhsf.or.jp/index_b.html, last visited on 21 November 2006.
- 6 Available at: <http://cellbank.nbio.go.jp/cellbank.html>, last visited on 21 November 2006.
- 7 The Subcommittee on Science Project Evaluation and Life Science, Genome Research Working Party (*Genomu Kenkyu Ryouuizi Showu-Inkai*) was chaired by Dr Yoshiyuki Sakaki. It is located under the Committee of Science and Technology, and Academia (*Kagaku Gijyuu Gakujyuu Shingikai*) of the MEXT.
- 8 For a thorough review of the regulatory frameworks of Japanese and British genome research, see Porter, P. (2004) 'The regulation of human genetic databases in Japan', SCRIPT-ed <http://www.law.ed.ac.uk/ahrb/script-ed/issuac3/japan.pdf>. He made an extensive comparison between the Japanese guidelines (2001 version) and the Ethics and Governance Framework of UK Biobank. The Japanese genome research guidelines have been revised, though the basic framework has not changed.
- 9 Available at: <http://www.ukbiobank.ac.uk/>, last visited on 21 November 2006.
- 10 Available at: <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/pisag/>, last visited on 21 November 2006.
- 11 Available at: http://biobank.jp.org/plan/eisj_com.html, last visited on 21 November 2006.
- 12 Available at: <http://www.egcukbiobank.org.uk/>, last visited on 21 November 2006.
- 13 Available at: <http://www.hgc.gov.uk/Client/index.asp?ContentId=1>, last visited on 21 November 2006.
- 14 Available at: <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/02/08/05/04020805.pdf>, last visited on 21 November 2006.

- 15 Available at: <http://www.opsi.gov.uk/acts/acts2004/20040030.htm>, last visited on 21 November 2006.
- 16 Available at: <http://www.hia.gov.uk/>, last visited on 21 November 2006.
- 17 Notice from the Head of Medicine Agency, the Ministry of Health and Welfare, in Japanese: *Kouseishou Takumiyoku-chou Tsuuchi*, Ihatsum-dai 1416C04, 3 December 1970. Available at: <http://www12.plala.or.jp/japa/tuken08.htm>, last visited on 21 November 2006.
- 18 Report on the March 2002 meeting of the *Genomu Kenkyu Ryouuizi Showu-Inkai* (Genome Research Working Party), chaired by Dr Yoshiyuki Sakaki.
- 19 Available at: http://biobank.jp.org/faq/faq_05.html, last visited on 21 November 2006.
- 20 I participated in a research programme supported by the MEXT, 'Social risk management of bioethical issues' in collaboration with Mitsubishi Research Institute http://www.chousei-seika.com/2005_s/2005_s_10/2005_s_10_1_seiteirinn/2005_s_10_1_seiteirinn_2.pdf [Japanese].
- 21 Available at: <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/index3.html>, in Japanese and English.

References

- Amas, G. (2000) Rules for research on human genetic variation – lessons for Iceland, *New England Journal of Medicine* 342: 1830–33.
- CST. Hito genomu kenkyu ni kansuru kihongensoku (Fundamental Principle of Research on the Human Genome). 2000. http://www.mext.go.jp/a_menus/shinkou/shisaku/gensoku.htm [Japanese]. http://www.mext.go.jp/a_menus/shinkou/shisaku/principles.htm [English], last visited on 21 November 2006.
- EGC. Meeting report of UK Biobank Ethics and Governance Council First Meeting. <http://www.egcukbiobank.org.uk/assets/wrd015345.pdf>, last visited on 21 November 2006.
- GeneWatchUK. [http://www.genewatch.org/sub.shtml?als\[cid\]=507674](http://www.genewatch.org/sub.shtml?als[cid]=507674), last visited on 21 November 2006.
- Giles, J. (2006) Huge biobank project launches despite critics, *Nature* 440: 263. Government Office. <http://www.kantei.go.jp/jp/mille/index.html> [in Japanese], last visited on 21 November 2006.
- Hapgood, R., Shickle, D. and Kent, A. (2006) Consultation with primary care health professionals on issues relating to the recruitment of patients to a DNA collection study. <http://www.ukbiobank.ac.uk/docs/GPReport.pdf>, last visited on 21 November 2006.
- HGC. Human Genetics Commission. Inside information: balancing interests in the use of personal genetic data. <http://www.hgc.gov.uk/Client/document.asp?DocId=19&CAtegroryId=8>, 2002, last visited on 21 November 2006.
- House of Commons. Science and Technology Committee. The Work of the Medical Research Council. 2003. <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm/200203/cmselect/cmselect/132/132.pdf>, last visited on 21 November 2006.
- Jonas, H. (1974) Philosophical reflections on experimenting with human subjects. Against the stream in *Philosophical Essays: From Ancient Creed to Technological Man*, Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 105–40.
- Kojin jyouhou hogo ni kansuru houritsu (Act on the Protection of Personal Information) (30 May 2003) <http://www5.cao.go.jp/seikatsukojin/houritsu/index.html> [Japanese]. <http://www5.cao.go.jp/seikatsukojin/foreign/act.pdf> [English], last visited on 21 November 2006.

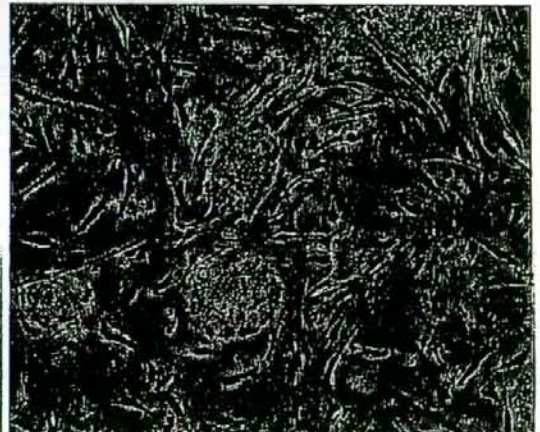
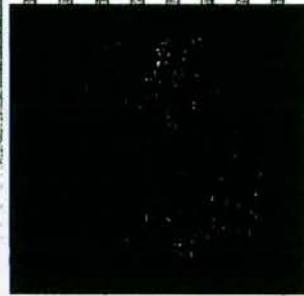
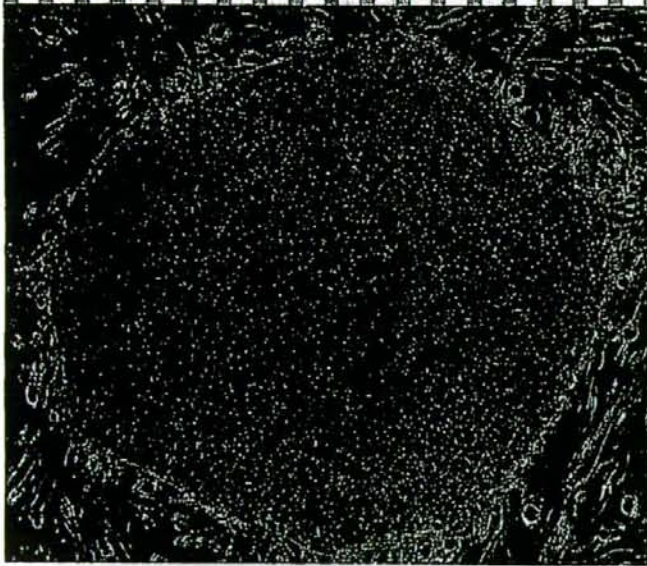
- 90 Tohru Masui
- Masui, T. (2002a) Shigen to naru jintai (Human body as resource), *Gen dai Shiso* (Modern Philosophy) [Japanese] 2: 194–210.
- Masui, T. (2002b) Genomu kenkyu no jidai (The era of human genome research), *Seikai* (World) [Japanese] 11: 199–208.
- Masui, T. (2003) Eikoku baiobanku ga imisuru mono (What UK Biobank means), *Juris* [Japanese] 1247: 29–36.
- Masui, T. (2004a) Genomu kenkyu wo sasaeru shakai-kiban wo mezashite (On the infrastructure supporting genome research), *Japan J. Sci. Tech. Society* [Japanese] 13: 91–109.
- Masui, T. (2004b) Chronicle of UK Biobank in the early phase including the wide range of supporting activities and documents. Available at: <http://ealbank.nibio.go.jp/information/ethics/kiban01/imsage/chronicle20040130.jpg>, last visited on 21 November 2006.
- Masui, T. and Takada, Y. (2005) Eikoku baio-banku purojeykuto (The UK Biobank project), *J. Exp. Med.* [Japanese] 23: 522–29.
- MEXT. <http://www.meti.go.jp/policy/bio/kojinidengohou-houkoku/sankou4.pdf> [Japanese], last visited on 21 November 2006. This is a summary of misconducts in genome research.
- MEXT. Raifu Sainsu niokeru Kenkyu Kaihatsu no Shinkou ni Tsuite (Promotion Strategy of Research and Development of Life Science), June 2002. http://www.meti.go.jp/b_menushing/gijyuu/gijyuu2/toushin/020701.pdf [Japanese], last visited on 21 November 2006.
- MHLW. Idenshi kenkyu ni fuzui suru rinrimondai tou ni taiourutamenno shishin (The Millennium Guidelines: Guidelines on ethical issues of genetic analysis), http://www1-bm.mhlw.go.jp/topics/idsens/tp0530-1_b_6.html [Japanese], last visited on 21 November 2006, presently not effective.
- MHLW. Iryou/kaigo kankei jigyousha ni okeru kojiniyuhou no tekitsetsu na toriaukai no tameno gaidorin (Guidelines for Appropriate Handling of Personal Data in Medical and Care Services) 2004. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojitv/dl/170805-11a.pdf> [Japanese], last visited on 21 November 2006.
- MHLW, MEXT, and METI. Hito genomu idenshikaiseki kenkyu ni kansuru rinrishi-shin (The Ethical Guidelines for Analytical Research on Human Genome) 2001. http://www.meti.go.jp/a_menushinkou/seimeit/genomeshishin/htm1/rinrishi-shin.htm [Japanese], http://www.meti.go.jp/a_menushinkou/seimeit/genomeshishin/htm1/rinrishi-shin_english.pdf [English], last visited on 21 November 2006. Revised in 2004. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/-kenkyu/genome/0504sism.html> [Japanese].
- MRC. Human Tissue and Biological Samples for Use in Research – Operational and Ethical guidelines. 2001. <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002420>, last visited on 21 November 2006.
- NBAC. National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in research involving human participants, 2001. <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html>, last visited on 21 November 2006.
- NCBE. Human tissue: Ethical and legal issues. 1995. http://www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/humanissues/publication_298.html, last visited on 21 November 2006.
- Nukaga Y. and Tsutani K. (2006) Idenshiigaishugi (Genetic exceptionalism). *Nihon Igakukai Zasshi* (Journal of the Japan Medical Association, JJMA) [Japanese] 134: 2385–90.
- OECD Guidelines on the Protection of Privacy and Transborder Flows of Personal
- Data. 1980. http://www.oecd.org/document/18/0,2340,en_2649_201185_1815186_1_1_1_1_00.html, last visited on 21 November 2006.
- OECD. Creation and Governance of Human Genetic Research Databases. 2006. OECD Publishing. e-Book available at http://www.oecd.org/document/50/0,2340,en_2649_3437_37646258_1_1_1_1_00.html, last visited on 21 November 2006.
- Oimishi, Y. and Nakamura, Y. (2005) Baiobanku iyapan purojeykuto (Biobank Japan Project), *Nippon Rinsho* [Japanese] 63 Suppl 12: 35–41.
- PSP. People Science & Policy Ltd. (2002) BioBank UK: A question of trust: a consultation exploring and addressing questions of public trust. <http://www.ukbiobank.ac.uk/docs/consultation.pdf>, last visited on 21 November 2006.
- Rawle, F. (2003) UK DNA sample collections for research. In: B.M. Knoppers (Ed.) *Population and Genetics*, Herndon, VA: Martinus Nijhoff Publishers, 3–15.
- Rose, H. (2006) From hype to mothballs in four years: troubles in the development of large-scale DNA biobanks in Europe. *Community Genetics* 9: 184–9.
- Shamos, M. (1995) *The Myth of Scientific Literacy*, Chapter 3, The nature of science, New Brunswick, NJ, Rutgers University Press.
- Shryock, R. (1974 [1936]) *The Development of Modern Medicine*. Madison, WI: University of Wisconsin Press.
- UK Biobank. Sample handling and the storage, subgroup protocol and recommendations, version 1.0. 2004. http://www.ukbiobank.ac.uk/docs/Sample_Handling_and_Storage_Subgroup_report_for_comment.pdf, last visited on 21 November 2006.
- UK Biobank. UK Biobank Ethics and Governance Framework. Version 1.0, 24 September 2003. <http://www.ukbiobank.ac.uk/docs/egf-comment-version.doc>, last visited on 21 November.
- Umeda, M., Sato, K., Shibamura, M., Tanaka, N., Hata, H., Hirai, R., Masui, T., Usugi, S. and Matsumura, T. (1998) Hi-fishou ni okeru hito-soshiki/saibou no toriaukai ni tsuite (On the use of human tissues and cells in non-therapeutic research and development – discussion paper on research ethics and safety), *Tissue Culture Res Commun.* [Japanese] 17: 117–71. <http://jica.dokkyomed.ac.jp/JTCA/ethics/9812/tea.htm>, last visited on 21 November 2006.
- UNESCO. The Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. 1997. http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html, last visited on 21 November 2006.
- Wellcome Trust. UK Biobank. <http://www.wellcome.ac.uk/doc%5Fwd003504.html>, last visited on 21 November 2006a.
- Wellcome Trust (text: Jon Turney and Sarah Davies). Engaging Science Conference. Science for all: is public engagement engaging the public. <http://www.wellcome.ac.uk/doc.WTX032160.html>, last visited on 21 November 2006b.
- WMA. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Available at: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>, last visited on 21 November 2006.

改訂

培養細胞実験 ハンドブック

基本から最新の幹細胞培養法まで完全網羅!

監修 ● 黒木登志夫
編集 ● 許南浩 中村幸夫



6. 細胞培養の倫理問題，特許

増井 徹

培養細胞と社会をめぐり2つの問題を取り上げる。人体に由来する培養細胞の倫理問題を配慮することは重要である。また、培養細胞を含むリサーチツールの特許問題は研究政策の重要な課題となっている。倫理問題と特許問題は互いに関係のない問題のようでありながら、社会で行われている研究という問題を考える重要な入り口である。

はじめに

培養細胞で倫理問題が生じるのは、それが尊厳を有する人（由来者）に由来するからである。通常は「提供者」と表現されるが、提供組織が由来する個人という意味で、本文では「由来者」と表現する。

重要な点は、由来者の研究協力の意思が社会の中で生かされることだと考えている。そして由来者の意思が生かされることによって科学が阻害されない研究環境が醸成されていくと考えている。また、由来者個人との関係のみでなく、社会の中での研究という位置づけからも倫理問題は重要性をもつ。この個人と社会という両側面から倫理問題が培養細胞の取り扱いで顔を出す。この点については、ヒトES細胞とiPS細胞の議論のところでもくわしく触れる。

また、最後に述べるが2002年の知的財産基本法の成立から、特許の問題も遺伝子改変動物および遺伝子改変細胞などにとって大きな意味をもつようになってきた。

このような背景から、培養細胞の研究利用も、由来者があり、社会で行われる科学研究に利用されるといふ問題を抜きにしては語れなくなった。そしてこのような事情の故に、倫理問題や特許問題が医学・生物学

研究において重要な位置を占めるようになってきたのである。

ヒト細胞の個別識別の問題

尊厳と基本的権利をもつ人を特別と考へても、顕微鏡で細胞の形を見ただけでは、ヒトかマウスかを見分けることすらできない。実際に細胞バンクに寄託される細胞で、ヒトといわれたものがマウスだったり、その逆だったりということがある。

この動物種の取り違えの問題は実際には見分けることができる。古典的な方法として細胞バンクでは、アイソザイムを調べることによって由来動物の識別を行っている。電気泳動における酵素タンパク質の移動の違いを検出することによって、動物種を識別する方法である。

ヒト由来試料に関しては、short tandem repeats (STR) と呼ばれるヒトDNAの中に存在する多型マーカーを用いて個体識別をする方法を用いて細胞の由来者の識別を行うことができる。この方法が利用できるのは培養細胞が由来者の刻印をもち続けるためである。この個体識別情報の取り扱いに関する議論は盛んである。特に、この情報が警察捜査に用いられる情報

であるという側面からの議論が多い。すなわち、細胞の個別識別に用いる情報自体はかなり機微に触れる性質を有するのである。とはいえ、この情報は細胞の取り違いを調べる必須な情報である。細胞の取り違えのあるところで、科学的な研究は困難である^{*1}。そこで、細胞バンクとしては個別識別情報について注意深い取り扱いを行っている^{*2, *3}。



*1 培養細胞の「クロスコンタミネーション」および「ミスアイデンティフィケーション」に関する警告：<http://cellbank.nibio.go.jp/cellbank/qualitycontrol/crosscontami01.html> (2008年8月)

*2 <http://cellbank.nibio.go.jp/cellbank.html>

*3 水澤 博, 増井 徹, 田辺秀之: 科学, 71: 1601-1608, 2001

培養細胞と研究利用における注意

生物の最小単位として細胞を考えるようになったのは、それほど古いことではない。最初は機能というよりも、構造単位・建築ブロックとしての細胞（小部屋）のイメージが創られた。この時期は、顕微鏡の発達、マクロ解剖から組織学へという動き、それに生化学的研究の始まりという生物学上の重要な時期と重なっている。

初めて動物細胞が体外で培養できるようになった時、多くの研究者が、生命の本質へ一歩近づいたと感じた。そして、培養された一つひとつの細胞の加算的総合としての生体という考え方、ひとつの細胞それ自身を生命の本質とみる考え方が生まれた。

そして、個体のクローン技術の進歩は、一つの培養細胞の核から、個体を発生させる可能性を示し、由来者との関係が疎遠になってはいるが、体外で培養されている細胞の遺伝的総体は由来者のそれであることを思い出させることとなった。

由来者と由来する培養細胞の間を結ぶ情報は大きく2種類ある。一つはゲノム情報、もう一つは試料情報と呼ばれるその由来者や提供試料にまつわる記載である。試料情報は個人情報、健康情報、医療情報など取り扱いに注意を要する情報を含み、採取、処理、保存、利用、廃棄に関して、倫理的問題が生じる。それらは、現時点では、研究倫理指針と呼ばれるもので規制されている。

ゲノム情報も試料情報も個人情報である。そこで個人情報保護法が重要な役目を果たすと考えられてい

る。しかし、学術分野が適応除外されているので、一群の研究倫理指針による規制が行われているわけである^{*4}。

これらの指針は改正を繰り返しており、規制について考えるときは最新の指針に従う必要がある。



*4 文部科学省：生命倫理・安全に対する取組
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/main.htm#section2

厚生労働省：医学研究に関する指針一覧
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/kenkyu/index.html>

ヒトES細胞とヒトiPS細胞についての最近の話題

培養細胞の中で特に規制が厳しいヒトES細胞の指針では、2つのことが重要となる。一つは人の萌芽であるヒト胚の滅失を伴うこと、もう一つはES細胞の多能性である。マウスES細胞の場合には、後者の問題は個体作出の能力で検証できる。しかし、人の場合には個体作出は法律と指針により禁止されているので、全能性を検証することはできない。ヒトの場合には人個体を作出する可能性という表現、あるいは多能性を用いるのが適当であろう。

2006年のマウスiPS細胞作製の成功は素晴らしい研究成果である。従来ES細胞の多能性・全能性の起源はマターナルファクターと呼ばれている卵に由来する因子が重要であろうと考えられてきた。それが4個の遺伝子を導入することで可能であるということを示した。そして2007年にヒトiPS細胞の作製に成功し、これは科学的というよりも社会的にも大きなインパクトをもつ。

ヒト由来のES細胞とiPS細胞を比較すると、著しい違いは「ヒト胚の滅失」を伴うか、伴わないかという問題である。それゆえに、ヒトiPS細胞は倫理的問題の少ない、そして患者にとって拒絶反応のない移植可能な細胞の供給源として期待がもたれている。

しかし、ヒトiPS細胞の医療応用の課題は、人体への移植というだけにとどまらない。この技術は遺伝子治療の範囲に入る。すなわち、組織を摘出して培養細胞を培養しそこに複数の遺伝子を導入して身体に戻すという技術である。そして、日本では新しい遺伝子治療の試みは大変に少なくなっている。このような状況から、遺伝子導入によらず体細胞をiPS化する技術が模索されているのが現状である。

また、細胞の性質から考えたときに、体細胞に多能性を与えることは、もともとの細胞がもつ安定性の破壊を意味する。不安定であるからいろいろな細胞に分化するのである。それゆえにいろいろな細胞に分化する可能性が生まれる。そして、ヒトES細胞が最低限の人間の技術関与を意味するならば、iPS細胞は最大限の技術関与を意味する。現在の治療用細胞製品の考え方では、技術的な関与が大きくなるほど、その安全性を示すことが難しいと考えられている。それゆえに、日本の医療技術が現在のように安全性に固着している中で、ヒトES細胞でさえ試せない移植技術をヒトiPS細胞で試すことはさらに困難が伴うと考えられる。ということは、ヒトiPS細胞の利点を生かすためには、まずはヒトES細胞の移植治療での問題の解決が必須となると考えられるのである。

また、ヒトES細胞の樹立と使用において重要な点は社会的な視点である。すなわち、通常の培養細胞の場合は由来者の研究利用に関する承諾が重要な位置を占めるが、ヒトES細胞の場合には、その元となる胚について両親あるいは母親の承諾があれば処分することができるものかについて、諸説ある。例えば、先に述べたSTRを用いた個体識別法を考えると、ヒトES細胞については由来者が存在しないのである。すなわち、胚の遺伝子構成は両親の組み合わせではあるのだが、生きている人間の誰のものでもないのである。そのため、ヒトES細胞の個別識別情報を公開したところで、その両親の可能性は多くあり、胚の側から親を特定する情報を得られる可能性はごく少ない。このあたりに、ヒトES細胞は由来者を想定できる通常培養細胞と異なった性質をもつ。

もう一つ気になることがヒトiPS細胞についてある。それは、新聞や政府の研究費支給においてヒトiPS細胞がもつ夢のような可能性を喧伝しすぎたために、例えば患者からiPS細胞樹立のために組織をもらうときに問題が生じることである。患者にとって、新聞の記事が喧伝してきたiPS細胞による治療の可能性は大きな希望である。しかし、その希望に反して実際はまだ研究が必要な分野であることが理解されていない。それゆえに例えば自分の治療にそのiPS細胞が使えないのかと詰め寄られた研究者の誠実な説明が大変に不誠実に見えるという懸念がある。科学技術の可能性を論じるのはよいのだが、それが現実離れしていると、現実と夢の間の齟齬が大きな問題を生む。ヒトES細胞

の時はその提供者（由来者でない点に注意）にどうしてもそこから由来したES細胞は拒絶反応が起こる可能性があったが、iPS細胞は由来者の細胞として本来治療に使える可能性が高いというのが売りであり、研究の現段階の困難さを訴える以外に研究者が「患者の訴え」に応える合理的な説明はない。科学の発展の中で、社会的な問題、患者の心情を考えるとこのような大きな倫理的問題が生まれる。そしてこの問題は培養細胞は誰のものかという権利問題、ひいては特許問題へとつながっていく。

リサーチツールと特許問題

■ 検証の場を提供するリサーチツールとしての培養細胞

前述したように、培養細胞には一定の条件で増え続け、多くの研究者が同じ細胞を用いて研究が行えるという大きな利点がある。この後に述べる「リサーチツール」として有用性の高いものである。

科学の本質は、誰も最終的決定権をもたない、そして、誰も個人的権威をもたないということであると思う。その逆を考えるとわかりやすいが、「私が言っているのだから正しい」というのが一番非科学的なのである。そこで、科学では検証ということが重要となる。培養細胞は、その検証の場を提供する道具であり、同じ細胞を使って同じ条件で実験をすれば、同じ結果が得られるはずである。それと同時に、同じ細胞を異なった実験系において、同じ結論を示す、異なった結果を得るということも重要である。

■ リサーチツールの共有と特許・知的所有権

未来の研究に長期にわたって用いることを見越して、研究者は培養細胞の樹立に労力を惜しまない。そうして樹立された培養細胞が多くの研究者に、予想もできない新しい使われ方をすることによって、その真価を発揮できるという側面も存在する。そして、これらの培養細胞を用いた科学の検証を支えるためには、例えば細胞バンクによる品質管理が重要な役割を果たすのである（1章4、5参照）。と同時に、このような科学の重要性と必要性を提供者、社会に理解してもらうことが重要となる。

ここで述べた共有という問題を考えて時、特許は相反するように思われる。しかし、特許の側面は、情

報を公開し共有する見返りに、その労力に相当する対価を発明者に保証することともいえる。共有は英語で share であるが、“Give me my fair share” といえは「正当な分け前をよこせ」である。例えば、従来の研究者社会では、培養細胞の樹立者への敬意を、謝辞として表し、原論文を引用することで保証してきた。この伝統が単純に特許というもので置き換わるものではない点を意識しながら、培養細胞の恩恵を受ける者として、特許・知的所有権について現在進行中の議論が、科学を貫徹しにくくなる方向へ進まないように注意することが大切である。

特許の最近の動き

知的財産という言葉は昔から使われていたが、政府の主導のもとに2002年に「知的財産戦略会議」が設置され、その夏には、「知的財産戦略大綱」が公表され、2002年の末に「知的財産基本法」の成立、2003年の施行と同時の「知的財産戦略本部」の設置という動きによって、知的財産という言葉は、研究開発のメインストリームでの合言葉になった感がある。多くの提言、報告、指針などが公開されている。全国の大学および公的研究機関（以下、「大学等」）でもTLO（技術移転機関）が作られ、自分たちの知的財産の管理と活用を推進しようという機運が著しい。それらの動きは、もちろん広範な科学研究や開発に関わり、企業のみでなく大学に対しても積極的に活動することを求めるものである。知的財産立国という言葉が行きかう中、大きなうねりが生まれていることは事実であるが、これが定着するにはまだ時間がかかるように思われる。

ここでは医学・生物研究の基盤となる培養細胞の作成と利用の問題を視野に入れ、特許問題の最近の動きについて概説する。

企業と大学、営利と非営利

■ 特許権の効力範囲

企業にとって特許戦略はその命脈を司るものであり、多くの労力をその活用に使っている。また、知的財産基本法の中でも、第7条「大学等の責務等」、第12条「研究開発の促進」、第13条「研究成果の移転の促進等」の中で、大学等について述べている。

大学等に在ると、「特許」というと企業の問題、営利活動の問題であり、「われわれアカデミアには関係ない話」と考えがちである。ところが、2004年11月の「特許発明の円滑な使用に係る諸問題について」(http://www.jpo.go.jp/shiryoutoushin/shingikai/pdf/strategy_wg_prob/00.pdf)の中で産業構造審議会知的財産政策部会特許制度小委員会特許戦略計画関連問題ワーキンググループは、大学等と企業、および営利と非営利の活動と特許権の効力の問題について検討を加え以下のように述べている。「大学等での研究活動については、わが国の特許法が営利又は非営利目的により他者の特許発明の実施に区別を設けていないことをかんがみると、実施者が企業（営利機関）か大学等（非営利機関）であるかの相違によって特許権の効力が及ぶ範囲が異なるものではない。これまで非営利機関である大学等を訴える利益に乏しかったこと等のさまざまな配慮により、実際に大学等が特許侵害により訴えられることはほとんどなかったが、今後産学官連携が進み活発化していけば、大学等が訴訟当事者となる場合も想定されることから、第69条第1項について正しい認識が求められる。（36～37ページ）」と述べている。

この見解の根拠として、この報告書は広範な諸外国（米国、英国、ドイツ、フランス、欧州、台湾、韓国、中国、インド、シンガポール）における「試験または研究」の例外について検討をし、特許技術の改良を目的とした研究開発のみを「試験または研究」の例外とすることが妥当であると結論している。ということは、特許技術を使用した研究開発はすべて特許権の効力の及ぶ範囲であるということである。

また2006年に公開された「大学等における政府資金を原資とする研究開発から生じた知的財産権についての研究ライセンスに関する指針」(http://www8.cao.go.jp/cstp/output/iken060523_2.pdf)において総合科学技術会議も、その注3では、産業構造審議会の2004年の意見を引き「非営利目的の研究であっても、特許権の侵害を問われ、研究が差止めの対象となる可能性も否定できない」と述べている。しかし同時に、「大学等の試験研究に対して特許権が及ぶか否かについての判決は（日本の裁判所からは）出ておらず、本規程（第69条第1項）についての判例は確立していない」と述べている。そして、指針の本文では多くの意見を踏まえて、総合科学技術会議の姿勢としては、政府資

金を原資とする非営利目的の大学等の研究開発については、「知の創造拠点である大学等の役割や大学等における研究の自由度の確保の重要性を踏まえ」ることを求めている。

2 リサーチツール特許のロイヤルティ

また、2007年に公表した「ライフサイエンス分野におけるリサーチツール特許の使用の円滑化に関する指針」(<http://www8.cao.go.jp/cstp/output/iken070301.pdf>)の中では、汎用性が高く代替性の低い上流技術として、ライフサイエンス分野における遺伝子改変動植物やスクリーニング方法のようなリサーチツール特許を取り上げ、その広範な流通の促進を訴えている。この中では、「大学等とのライセンス供与の場合は、大学等の学術振興の観点から、無償（有体物提供等に伴う実費を除く）とすることが望ましい」と述べている。しかし、同時に、「ライセンス供与にあたり、対価以外の妥当なライセンス条件が付与されることを妨げるものではない」と述べている。これは、リーチスルークレーム（開示された発明に基づいて、将来なされるであろう発明に対するロイヤルティに対するクレーム）を認めるものである。

それと対応するように、2007年度の文部科学省大学知的財産本部調整事業の調査研究報告書「リサーチツール特許使用の円滑化に係る調査研究」(http://ipw.naist.jp/cast/_research/reasercht.pdf)においては、「極合意におけるリーチスルークレームが例外的なケースを除いて認められなくなったという状況にもかかわらず、大学等に対するアンケート調査においては、約20%が「リサーチツールの成果から、開発段階に応じたマイルストーンあるいは成果の売上げに応じたロイヤルティを得ることについて『当然いただくべき』」と述べている。

また、少し古いアンケートになるが、2004年1月に公表された「ライフサイエンス分野におけるリサーチツール特許の使用に関するアンケート調査結果」（日本製薬工業協会，JBA，http://www.jpo.go.jp/shiryoutoushin/shingikai/pdf/strategy_wg06/paper06_b1.pdf）によると、企業でも成功するかわからないリサーチツールについて、「精査の上、交渉に入る」が半数を占め、そのほかは「ある程度成果が出るまで無視して実施する」あるいは「研究目的であり、権利侵害にあたらぬと判断して実施する」という対応が続いている。

また、この調査結果は、リサーチツール特許のロイヤルティにおいて、「最終製品の売上げに関する権利」を要求される場合が、「一時金」の要求に続いて2番目に多いことを示している。

3 日本における特許侵害に対する動き

日本における特許に関する文書の中で、自分たちの特許権の防衛や権利については声高に主張されているが、それは翻れば、自分たちが他人の特許権の使用に忠実にロイヤルティを払うのかという問題を無視しているように見える。この後者の自分たちに請求される特許料の問題について、多くの報告書や指針は述べていない。企業にとって特許戦略は単純に金のやり取りの問題であると言われる。多額の費用を使って侵害訴訟に勝つよりも、一時金として支払いをしたほうが得な場合はそれをとるのが常識であろう。例えば国際特許侵害で米国や欧州で訴訟を起こされれば数億単位の裁判資金が必要である。負けた場合にはさらに多額の費用を払う必要がある。とするならば数億程度の要求なら飲んだほうが得だという判断をするという。

大学等が「政府資金を原資とする」研究について侵害訴訟を受けた時にどのような対応が取れるだろうか。ただ、金で解決をするだけの資金もなく、ましてや裁判費用を捻出することもできない状況となれば、どうなるのだろうか。その点で、2007年度に行われた「リサーチツール特許使用の円滑化に係る調査研究」において、大学がどれほどの特許侵害の警告を受けたかの調査がないのは残念である。

特許法の精神は科学技術の進歩のために、技術を公開するかわりにその技術に特許権を与えるというものだとすると、自分たちが特許侵害をする可能性について考えることが重要となるだろう。例えば、大学等が「研究使用のみ」という条件の下に技術供与、有体供与を受けて研究・開発を始めたとしてそれが成功して、企業と組んで特許申請をしたとすると、この時点で先の「研究使用のみ」という条項から外れるということは当然であろう。

「これまで非営利機関である大学等を訴える利益に乏しかったこと」が大学等が特許侵害訴訟を訴えられない理由とされている。しかし、それ以外にも、特許技術の価値を高めるためには、それが利用されて産業的な意味で良い成果が出るのが重要であり、大学等での特許技術の利用は、特許を保有する機関にしてみ

れば、無償で研究開発をして当該特許技術の価値を高めてくれるという点で重要であると考えられているという。これがもし成り立つならば、果実が育つまで待っておいしいところを手に入れようという話である。そして、出口ではリサーチツールの成果物に応じたロイヤルティの支払いが成り立つ必要がある。

培養細胞の話からはかなり外れたように考えられるかもしれない。ただし、市販の発現ベクターを利用して細胞機能を改変し、アッセイ系を作り成功したとする。このときに、市販のベクターについている Research Use Only の範囲を超える前には、立ち止まって考える必要があるということである。

4 海外での事例

海外においても大学が特許侵害で訴えられたケースは少ない。しかし、米国では2002年に有名な Duke 大学が訴えられ、敗訴した。ここでは大学が特許技術を利用する行為がその「組織の正当な業務の遂行のためであって、『娯楽のため、単なる好奇心を満たすため、又は厳密に哲学的な探求のため』といえない場合には、『試験的使用の例外』は適応されない」(Madley v. Duke University, 307 F.3d 1351 (Fed. Cir. 2002))とされたという。これは国際的にみてもかなり極端であると言われるが、米国企業が例えば日本の大学等の特許侵害行為を米国で訴える時には、日本の大学等にとっては不利なものとなりかねない。

リサーチツールとしての培養細胞と培養技術

培養細胞や培養技術はリサーチツールであり、それが特許化されていることが、あるいは自ら特許化しようとするときに、先行特許などについて、また、そのときの特許動向について、また国による違いについて知っている必要があると考えられる時代になった。ただ、特許の専門家の中には、大学等の先生はそんなこ

とを考えず、とにかく新しいことを発見発明すればよいという意見がある。しかし、ここには大きな前提がある。それは、それらを代行してくれる特許部門が充実していればの話である。先のアンケート調査「リサーチツール特許使用の円滑化に係る調査研究」においては、ある開発にあたっての先行特許調査は国内のみしか実施していないが75%を占める。この状況では、せっかく開発したものが論文になったとしても先行特許のため企業化へは結びつかないということが起きる。一方で企業を対象とした「ライフサイエンス分野におけるリサーチツール特許の使用に関するアンケート調査結果」では、探索研究に着手する前に出願・公開された特許まですべてを調査することが半数以上の企業で行われている。

おわりに

リサーチツール特許の動きについて述べてきたが、世界的動向、また日本国内での知財熱の中で、好むと好まざるとにかかわらずここで述べた特許の問題に巻き込まれる可能性がある。個人の姿勢の問題ではとても片付かない大きな問題であることは確かである。

倫理問題と特許問題は全く異なった領域のようではあるが、実は社会の中での科学技術の問題として一つのくくりで論じることができることは、ES細胞とiPS細胞を論じた部分で感じてもらったことと思う。われわれが行っている研究が、基礎研究であったとしても社会の中で行われ、特に政府資金を原資にして行われているということに注意深く考える必要があり、制度設計を間違えるととんでもないところに至ってしまう可能性があることを強く感じる。研究者の皆様も、安穩と研究をしているだけで済む時代でなくなったことを理解していただく必要があるように思う。私自身が「他人の役に立つような研究をするなんてみっともない」という古典的な理学部の中で育ったことを考えると時代の移り代わりの速さと厳しさを感じる。

●監修者・編者プロフィール

黒木登志夫 (くろき としお)

1960年東北大学医学部卒業。インターンを経て癌研究に入る。東北大学抗酸菌病研究所肺癌研究部助教授('67年)、東京大学医科学研究所癌細胞研究部助教授('71年)を経て、'84年同教授。この間、米国ウイシコンシン大学に留学('69~'71年)、WHO国際がん研究機関(フランス・リヨン市)に勤務した('73, '75~'78年)。「'96年3月東京大学退官。同年4月より昭和大学教授、腫瘍分子生物学研究所所長。2001年6月~'08年3月岐阜大学学長。2008年4月より日本学術振興会学術システム研究センター副会長。「'98年日本癌学会吉田富三賞受賞。「'00年日本癌学会会長。

許 南浩 (ほう なんほ)

1973年東京大学医学部、「78年同医学系大学院修了。癌研究会癌研究所、ドイツエッセン大学細胞生物学研究所を経て、東京大学医科学研究所、助手、助教授。「95年富山医科薬科大学医学部教授、2001年より岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授。「01~'05年日本組織培養学会会長。同「組織培養質問箱」世話人。細胞培養研究を志す若い人の応援団を目指す。

中村幸夫 (なかむら ゆきお)

理化学研究所バイオリソースセンター細胞材料開発室室長。1986年新潟大学医学部卒業。信州大学研修医、自治医科大学助手、筑波大学講師、WEHI研究員(オーストラリア・メルボルン市)等を歴任。知的基盤整備の一環として細胞材料を整備し、現代の医学生物学に貢献することを第一義的な目的とし、また、後世にも継承すべき貴重な細胞資源(人類遺産)を損ねることなく後世の研究者に伝承するべく努力している。

じっけん いびくべい
実験医学別冊

改訂 培養細胞実験ハンドブック

きほん から さいしん の かんさいぼうばいようぼう まで かんぜんもうろ
基本から最新の幹細胞培養法まで完全網羅!

2004年8月5日 第1版第1刷発行

2006年4月20日 第1版第2刷発行

2009年1月1日 第2版第1刷発行

監修 黒木登志夫
編集 許南浩 中村幸夫
発行人 一戸裕子
発行所 株式会社 羊土社
〒101-0052
東京都千代田区神田小川町2-5-1
TEL 03(5282)1211
FAX 03(5282)1212
E-mail eigyo@yodosha.co.jp
URL http://www.yodosha.co.jp/
装幀 竹田社一朗
印刷所 株式会社平河工業社

ISBN978-4-7581-0174-5

本書の複写権・複製権・転載権・翻訳権・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)・上映権・頒布権は、(株)羊土社が保有します。
＜(株)日本著作出版管理システム委託出版物＞ 本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版管理システム(TEL 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

培養細胞で頻発する クロスコンタミネーションへの警戒

水澤博, 小澤裕, 小原有弘, 増井徹, 佐藤元信, 岩瀬秀, 深海薫, 西條薫, 中村幸夫

ヒト培養細胞にクロスコンタミネーションが多発していることが現在世界的に問題になっている。欧米では厳しく警戒をよびかけているが日本はどうであろうか。わが国のクロスコンタミネーションの現状についてJCRB細胞バンクと理研(理化学研究所)細胞バンクが調査を実施したのでその結果を紹介する。ぜひ事の重大さを認識して防止への対策を緊急に検討していただきたいと思う。

はじめに

ヒトの体から取り出した細胞を体外で培養する *in vitro* 細胞培養技術はヒトを対象とする医学研究に多大な貢献を果たし、今や不可欠な実験技術となった。ところが、遺伝子研究の結果可能となったDNAフィンガープリント法により、かつて大問題となったHeLaコンタミネーション(コンタミ)以外にも多くのクロスコンタミネーション(検査試料や実験対象となるサンプル間の相互混入によるコンタミ)を起こした細胞(misidentified cells)が出回っていることが明らかになってきた。研究者にとっては公にしたいくない話題ではあるが、こうした細胞から得られた結果が一人歩きしてしまった場合を考えると、早急に改善すべき問題である。また、改善の経過が明らかになるよう透明性を確保して対処するほうが好ましい結果をもたらすものと思われる。わが国では1985年以降、公的な細胞

バンクが整備されてきており、培養細胞に関する第三者評価を実施する基盤が確立しているため、それを有効に活用することを勧める。JCRB細胞バンクや理研細胞バンクでは1999年以降、それぞれが収集したヒト培養細胞を対象に遺伝子レベルでのクロスコンタミネーション調査を進めてきた。その結果、バンクに寄託されたヒト培養細胞の一部分にクロスコンタミネーションがあったことを確認し、その多くを分譲停止するとともに、停止できない細胞については事実を明記したうえで分譲するよう記載を改めた。これについて欧米では強い危機感もたれ、細胞バンクや学会などを通じて啓蒙キャンペーンがはじまっている。

培養細胞の クロスコンタミネーションの歴史

1952年にHeLa細胞が樹立¹⁾されたが、それに触発されて長期継代培養可能なヒト細胞株が次々と樹立さ

Vigilance and authentication on the cross culture contamination of cell cultures

Hiroshi Mizusawa^{1) 5)} / Yutaka Ozawa¹⁾ / Arihiro Kohara^{1) 5)} / Tohru Masui¹⁾ / Motonobu Satoh^{2) 5)} / Shigeru Iwase³⁾ / Kaoru Fukami-Kobayashi³⁾ / Kaoru Saijo⁴⁾ / Yukio Nakamura^{4) 5)} : JCRB Cell Bank, Laboratory of Cell Resources, Division of Biological Research Resources National Institute of Biomedical Innovation¹⁾ / Human Science Research Resources Bank²⁾ / RIKEN BioResource Center, Bioresource Information Division³⁾ / RIKEN BioResource Center, Cell Engineering Division⁴⁾ / A member of the Committee for Cell Bank in Japan Tissue Culture Association⁵⁾ (JCRB細胞バンク, 医薬基盤研究所生物資源研究部細胞資源研究室¹⁾ / ヒューマンサイエンス研究資源バンク²⁾ / 理化学研究所バイオリソースセンター情報解析技術室³⁾ / 理化学研究所バイオリソースセンター細胞材料開発室⁴⁾ / 日本組織培養学会細胞バンク委員会⁵⁾)

表1 1978年にATCCが確認したHeLa マーカーをもつヒト細胞³⁾

ATCC番号	細胞名	登録時記述
CCL 2	HeLa	子宮頸癌
CCL 2.2	HeLa S3	CCL 2のサブクローン
CCL 3	Detroit 6	肺癌患者胸骨骨髓由来
CCL 4	Minnesota-EE	食道気管咽頭部
CCL 5	L-132	胎児肺
CCL 6	Intestine407	空腸一回腸部
CCL 13	Chang Liver	正常肝
CCL 17	KB	口腔底部上皮癌
CCL 18	Detroit98	胸骨骨髓
CCL 18.1	Detroit98S	胸骨骨髓
CCL 18.2	Detroit98/AG	胸骨骨髓
CCL 18.3	Detroit98/AH-2	胸骨骨髓
CCL 18.4	Detroit98/AH-R	胸骨骨髓
CCL 19	NCTC2544	皮膚上皮
CCL 19.1	NCTC3075	皮膚上皮
CCL 20.2	Chang Conjunctive	結膜
CCL 21	AV3	羊膜
CCL 23	HEp-2	頬上皮腫
CCL 24	J-111	単球性白血病
CCL 25	WISH	羊膜
CCL 27	Giardi Heart	心臓
CCL 31	TuWi Wilm's tumor	腺癌
CCL 62	FL	羊膜
CCL 30	RPMI2650	鼻中隔腫瘍患者胸水
CCL136	RD	横紋筋肉腫
CCL138	Detroit562	咽頭癌患者胸水

ATCCがHeLaマーカー染色体の存在を確認した細胞の一覧³⁾。これらの細胞からはHeLaに特徴的なType AのG6PDが検出された。HeLaとHeLaS3を除いた24種がHeLaコンタミとされた細胞である。これらのなかには正常細胞とされたものも複数あった

れた。米国ではIMR (Institute for Medical Research, <http://www.coriell.org/>) やATCC (American Type Culture Collection, <http://www.atcc.org/>) が設立されてヒト細胞の収集がはじまり、生命科学研究のインフラ整備がはじまった。しかし、これらのヒト培養細胞の多くはHeLa細胞らしいという指摘がGartlerによってなされ²⁾、細胞の樹立に携わっていた多くの研究者に強い衝撃を与えたが、これを重くみたATCCは調査にのり出し、収集した60種ほどのヒト細胞のうち24種がHeLaコンタミの可能性が高いという結果を1978年に報告したのである(表1)³⁾。GartlerがHeLaコンタミの疑念を報告してから10年経過していた。

HeLa細胞のコンタミはヒトという同一生物種内で発生する問題であったため、当時それらを識別するこ

とは困難であった。現在なら遺伝子レベルの多型性を検出する技術を思いつくが、当時(1960年代)はそこまで至ってはいなかった。偶然アイソザイムを調べていたGartlerがG6PD (Glucose-6-phosphate dehydrogenase)の等電点電気泳動パターンが白人(typeB)と黒人(typeA)とでわずかに異なることを発見して気が付いたのである。ATCCはこれを確かめるためにGartlerとは異なる方法を使って調査し、HeLa細胞を特徴付けるマーカー染色体(HeLaマーカー)を発見した。そして、このマーカーをもつ細胞にHeLa型といわれたTypeA G6PDが共通にみられたことからGartlerの指摘が正しかったことを確認したのである⁴⁾。それでもまだ不安が残ったのであろう、「HeLaマーカーが観察された」という婉曲な表現で注意を促したのであ

表2 ヒト培養細胞の個別識別に利用する8カ所のSTR領域と性別判定用遺伝子

STR領域	分布染色体	遺伝子定義	反復単位配列
D16S539	16q24-qter	非遺伝子領域	AGAT
D7S820	7q11.21-q11.22	非遺伝子領域	AGAT
D13S317	13q22-q31	非遺伝子領域	AGAT
D5S818	5q21-q31	非遺伝子領域	AGAT
CSF1PO	5q33.3-q34	<i>c-fms</i> proto-oncogene	AGAT
TPOX	2p23-2pter	<i>HUMTPOX</i>	AATG
TH01	11p15.5	<i>HUMTH01</i>	AATG
vWA	12p12-pter	<i>HUMVWFA31</i>	AGAT
Amelogenin (X)	Xp22.1-22.3	<i>HUMAMEL</i> (X)	非反復配列
Amelogenin (Y)	Yp11.2	<i>Amelogenin</i> -like (Y)	非反復配列

プロメガ株式会社, PowerPlex 1.2 System

る(1978年)⁵⁾。

この後、分子生物学は大きく発展して遺伝子配列レベルでの多型解析が可能になった。Jeffreysらは制限酵素断片長多型が個体識別に利用できることを示し⁶⁾、さらに2~7塩基対の短い配列(short tandem repeat: STR)のくり返し回数に個人差があることが明らかになり⁷⁾、マルチプレックスSTR-PCR法により再現性高くヒト細胞を識別することが可能になった⁸⁾。その後、英国のMastersは各国の細胞バンクによびかけて世界中に拡散したHeLa細胞を集めて(264種類)HeLa以外の6,000種類の細胞と比較分析して調べた結果、STR-PCR法がクロスコンタミネーションの確認に有効であることを確かめた⁹⁾。こうしてSTR-PCR法による識別作業は急速に進み、HeLa以外の細胞の間でもかなりの数のクロスコンタミネーションが発生していることが明らかになったのである。

クロスコンタミネーションが問題であることは理解されるであろうが、自分が使っている細胞になると「そんなはずはない」と考えている方も多いであろう。そして実際に確認した方もほとんどいないのではないだろうか。しかし、まさにこれが現在大きな問題となっている点である。2007年の春にScience誌が“Cases of mistaken identity”として大きく取り上げた¹⁰⁾後、米国のNardoneらはDHHS(US Department of Health and Human Services)の長官であるLeavittに何らかのアクションを起こすようにと公開書簡を提出した。書簡にはJ. R. W. Masters, J. A. Bradlaw, L. R. Jacobsen, R. W. Nims, P. J. Price, D.

Lewis, G. Stacey, J. J. McCormick, S. M. Gartler, S. Pathak, J. M. Butler, G. C. Buehring, E. J. Massaro, A. F. Steuer, M. Gold, R. I. Freshney, D. Krause, S. J. O'Brienら18名の研究者がサインをした。最近BBCラジオが40分の番組を組んでこの問題の特集を放送した(2007年11月20日)が、そのタイトルは“Cancer studies wasted millions.”と衝撃的であり、論文投稿にあたってはクロスコンタミネーションがないことを示すデータの添付を求めている。

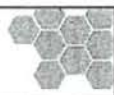
遺伝子レベルでの クロスコンタミネーションの立証と結果

STR-PCR法によるヒト培養細胞の個別識別は、STRにみられる「反復回数の個人差」を利用して行われる。マーカーとして使えるSTR配列はゲノム上に多数存在しているため、細胞バンク間でデータを比較検討しようとするならばマーカーセットの標準化をはかる必要があるが、プロメガ社のPowerPlex 1.2(表2)がその役割を果たしている。細胞バンクでは誤った細胞の分譲を避けることを目的に、新規細胞を入手すると必ず識別実験を実施してクロスコンタミネーションの有無を最初に確認する。そして、このSTR-PCR法の結果はデータベース化して記録し、次の新規入手細胞のチェックに利用するシステムを構築している。このように細胞バンクでは新しく入手するヒト細胞を常にモニターする体制を確立しているため、クロスコンタミネーションを起こした細胞を分譲する危険性はかなり低くなっている(皆無とはいわない)。わが国の

細胞バンクはこうした体制を世界に先駆けて確立した。その結果、JCRB細胞バンクと理研細胞バンクは数多くのクロスコンタミネーションを発見してきた(表3)。JCRB細胞バンクでは638種のヒト細胞を検査し、そのうち38種がクロスコンタミネーションを起こした細胞であることを確認した(6.0%)。理研細胞バンクも565種を調査して53種にクロスコンタミネーションを確認した(9.4%)。

かなりの数のクロスコンタミネーションが発見されていることに驚かれるであろう。新たなHeLaコンタミが発見されたことに加えて、日本で樹立された細胞にもクロスコンタミネーションがかなり見つかっている。また、1つの研究室が系統的に樹立した細胞のなかで入れ代わっていたという事例もあった。今後も細胞バンクでは継続的に調査を実施して結果を公開するので、ぜひウェブサイトを定期的に確認していただきたい。また、個々の研究室においても検査を実施できるようにしておくことは今後必須になるであろう。米国のヒトES細胞研究ではこの点に関する注意も行きとどいており、米NIHのウェブサイト上にあるヒト幹細胞ユニットのサイト<http://stemcells.nih.gov/research/nihresearch/scunit/genotyping.htm>では17種のES細胞に関してPowerPlex 1.2による分析結果を公開し誰もが確認できるようにしてある。このデータはATCCの支援によって出されたそうである。

クロスコンタミネーション 防止のヒント



Nardoneらは先の公開書簡と同時に研究者向けにAmerican Society for Cell Biologyのニュースレター(2007年7月)を通じて“Cross Contamination of Cell Cultures: A Call for Vigilance and Authentication”という警告を発した。彼らはここに「クロスコンタミを防止する9カ条」を公表したが、原則的すぎてそのまま実行できないという批判もある。そこで9カ条が意図する趣旨を紹介して具体的な運用は個々の研究者に任せたいと思う。形式を真似るより本質を理解して工夫するほうが実効的であろう(9カ条はJCRB細胞バンクのウェブサイト<http://cellbank.nibio.go.jp/cellbank/qualitycontrol/crosscontami01.html>に掲載)。

クロスコンタミネーションが発生する原因は培地やピペットの使い方にあるというのが専門家の共通した認識である。ピペットの先端は「培養中の培地に接触させない限り汚染されない」という常識をもっていたら、まずそれが誤りだと認識していただきたい。ピペットから排出される溶液はゆっくり注いでも、かなりの勢いで培養皿の培地液面や皿の底を叩き微量な水滴をまきあげる。したがって、ピペットの先端は一度溶液を注いだ時点で汚染されたと理解すべきなのである。これをもとに培地やピペットの扱い方を直すことがクロスコンタミネーションの防止策となる。9カ条には「1回操作するたびにピペットを交換せよ、絶対にピペットを往復させるな」とある。しかしディスプレイのピペットを大量に廃棄することになるため、それに抵抗を感じて少ないピペットで問題を解決したいと思われる方も多くであろう。その場合は培地を小分けしてから使うという方法が有効である。もちろんこの場合も一度使用したら、残った分は汚れた培地として使用後は必ず廃棄しなければならない(ここは譲れない)。こうすればピペットを往復させても他の細胞に影響を与えることはない。クロスコンタミネーションが発生する原理をよく理解し、周知な準備をしてから実験に望む癖を付けることが重要である。

実験中に培地が足りなくなって「ちょっと貸して!」という風景も研究室ではよくみかける光景であるが、このような場面で「貸さない!」と拒絶する勇気が求められている。また、つくった培地を知らぬ間に誰かに使われてしまったという話もよく聞く。このように実験室には1つの培地をいろいろな細胞に使いまわされてしまう危険性があるが、9カ条には「細胞の播種、継代、培地交換、トリプシン処理、などに使う試薬はすべて1つの細胞に専用にし、断じて他の細胞に使いまわしてはならない、培地や試薬の共用が最も危険である」と明記されている。注意深い研究室では1980年代から培地保管用冷蔵庫を個人専用とし、培地や添加物のセットに鍵をかけて保管するようにしているという。新規細胞の樹立をテーマとするならこれくらいの注意が必要だということになりつつある。