

200936221A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性疾患克服のための難病研究 資源バンク開発研究

(H21-難病-一般-166)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

亀岡 洋 祐

平成 22 年(2010)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性疾患克服のための難病研究 資源バンク開発研究

(H21-難病-一般-166)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

亀岡 洋 祐

平成 22 年(2010)年 3 月

目 次

I.平成 21 年度研究班名簿	1
II. 総括研究報告	
亀岡 洋祐	3
III. 分担研究報告	
1. 疾患関連細胞の作製	
梅澤 明弘	9
2. 「臨床研究に関する倫理指針」の改正と人体試料を用いる観察研究について	
横出 正之	11
3. 難病研究資源バンクに関する倫理課題の検討	
増井 徹	21
(資料)①独立行政法人医薬基盤研究所ヒトを対象とする研究に関する倫理規程	
②独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク研究倫理審査委員会 設置運営細則	
③独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク研究倫理審査委員会 委員名簿	
④「難病研究資源バンク」に関する研究について	
4. ヒト疾患関連組織の長期継代維持と保存法研究	
野村 大成	55
IV. 班会議等資料	59
V. 研究成果の刊行物に関する一覧表	67
VI. 研究成果の刊行物・別刷	71

I 平成 21 年度 研究班名簿

平成 21 年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業
難治性疾患克服のための難病研究資源バンク開発研究班

	氏名	所属等	職名
研究代表者	亀岡 洋祐	独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部遺伝子資源研究室	主任研究員
研究分担者	梅澤 明弘	国立成育医療センター研究所生殖医療研究部	部長
	横出 正之	京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部	教授
	増井 徹	独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部細胞資源研究室	部長
	野村 大成	独立行政法人医薬基盤研究所疾患モデル動物研究プロジェクト	プロジェクトリーダー
研究協力者	村山 敏典	京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部	講師
	猪原登志子	京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部	特定助教
	鈴木 和男	千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学	特任教授
	加賀谷伸治	国立成育医療センター研究所生殖医療研究部	研究員
	高橋 一朗	独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部遺伝子資源研究室	主任研究員
	古江-楠田美穂	独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部細胞資源研究室	研究リーダー
	松田潤一郎	独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部実験動物開発研究室	研究リーダー
	小原 有弘	独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部細胞資源研究室	研究員
	長田 直樹	国立遺伝学研究所進化遺伝学研究室	助教

II 総括研究報告書

難治性疾患克服のための難病研究資源バンク開発研究

亀岡 洋祐

難病研究資源バンクにおける疾患患者試料収集における
システム化に関する研究

研究代表者 亀岡洋祐 独立行政法人医薬基盤研究所 主任研究員

研究要旨：本研究では「難治性疾患対策研究、生体試料等の収集に関する研究」により収集された患者試料を集中化して品質管理を行う「難病研究資源バンク」を創設に伴う問題点を検討し、統合的管理・支援体制を整備し、品質管理された試料を公平に基礎研究機関に提供するシステム構築を目指している。収集研究班へのアンケート調査および収集研究班担当者との討議により患者試料収集に係る単純ではない問題点を明確にすることができた。また基盤研究所内部での難病研究資源バンク専属の医学研究倫理審査委員会を設立することができ、2件の患者試料受け入れの倫理申請を行い1件は条件付き承認を得た。システム整備に関しては、患者試料を処理・検査・保管管理のための施設・機器の整備を行うとともに、コード管理システムの構築を行い、次年度以降の試料受け入れに備えた。

A. 研究目的

難治性疾患のうち頻度の低い疾患については、臨床現場において患者を経験することはまれであり、患者試料等の集中化がなされなければ、多数の症例試料を必要とする疾患克服研究の実現は困難である。このような希少疾患試料を経年蓄積収集し集中保存管理し、研究者に提供することで統計的に有意な研究が可能となり、この困難性を乗り越えることができる。

本研究の目的は難治性疾患試料の研究資源バンクである「難病研究資源バンク」を設立するための問題点を明らかにし、難病研究資源バンクの具体的なシステム構築を検討することによって、難治性疾患克服研究の推進に貢献することにある。

これまで20年以上にわたり継続されてきた難治性疾患克服研究班の協力を得て試料

等を「難病研究資源バンク」に集中化し、厳しく品質管理された患者試料を一定の規模で集積し統一的研究試料の提供を行うことにより、班内の共同研究を支援すると同時に班外の研究者への公平かつ効率的な研究利用促進を図り、難病研究資源のワンストップを創生することは疾患克服研究推進に大いに貢献することが考えられる。

試料提供の公平性に関しても、これまでの公的バンク運営の経験やノウハウ等を活かすとともに、第三者機関として研究資源利用審査委員会（仮称）を設置して偏りのない資源提供システムを構築することによって担保することが可能になる。疾患患者の権利保護や研究利用の倫理問題、また診断臨床医の権利など、法的倫理的及び権利調整の問題克服が重要課題でありこの課題での具体的対応策についても検討する。

B. 研究方法

難治性疾患克服研究事業の対象疾患は指定 130 疾患と多岐にわたり個々の疾患の克服研究を進める上で有用な研究試料も多種類にわたる。患者試料収集の具体的な見通しを立てることを目的として難病研究資源バンクへの試料の寄託に関するアンケート調査を試料収集研究班（53 班）を対象に行い、その結果より試料収集の用途を推定する。疾患の性質により、研究資源として収集される生体試料は多種類に及ぶことが予想されるが、基本は血液などの採取しやすい試料が大勢を占めると考えられる。そこで、まず血液から得られる試料の基本操作方法や自動システム、分離された細胞・血漿・DNA などの分離試料の分注凍結保存を行うに当たり、2 次元バーコードチューブ（2D チューブ）システムを導入し、電子制御によりヒューマンエラーをできる限り回避するシステム構築を行う。

疾患研究に必要とされる試料への研究者側の要請も研究の方向性により多岐にわたると考えられるが、収集研究班へのアンケート調査を行うことにより収集対象試料や研究の目的を調査する。

本事業の特徴の一つに研究試料の収集と提供の両面において倫理問題、権利問題などの社会的法的问题が存在しており、医学研究倫理の専門家を加え、患者試料の収集において倫理問題に適切に対応することとし、難病研究資源バンク事業において特異的な医学研究倫理の問題や、試料収集研究に当たる研究班の優先性の問題などの法的、社会的問題について検討を行う。

基盤研における研究倫理審査委員会（ヒトを対象とする研究に関する倫理規定によ

る）の承認により難病研究資源バンク専任の研究倫理委員会を研究倫理問題の専門家および一般市民の協力を得て組織し、収集研究班からの試料寄託依頼を受けて、試料受け入れに関わる倫理申請を行う。

C. 研究結果

本年度事業としては、患者試料収集の具体的な見通しを立てることを目的として平成 21 年 9 月から 11 月に全収集研究班（53 班）を対象にアンケート調査を行い 34 班より回答を得た。（回答率 64.1%）結果の概略を図 1～5 に示す。集計の概略としては、1）目的とする収集試料の種類は様々だが DNA の割合は高い、2）半数が臨床検査時に試料収集を考えている、3）既存収集試料の IC 取得の状況は半数でとられている、4）3 分の 1 弱がゲノム解析を収集の目的としている、5）試料の利用に関しては半数が研究班内での試料利用と共同研究利用に限定する、といった内容であった。

寄託された試料の基本操作方法や自動システム、分離された細胞・血漿・DNA などの分離試料の分注凍結保存を確実にする電子システム構築については、図 6、7 に示すように難病資源バンク内でのみ接続可能な室内 LAN によって管理し担当者がログインしたうえで記録入力を行い、2D チューブ保管管理システムと連動してヒューマンエラーをできる限り回避するシステム構築を行った。

本研究事業においては、難治性疾患という機微に触れる疾患を対象とする事業であること、また試料提供者（患者）の権利保護や試料を利用した公平な研究機会確保を行うための倫理的・法的・権利調整問題、

また診断を行う臨床医の権利保障など、多岐にわたる課題の克服が重要な課題として位置づけられる。

基盤研においては、これまでも生物資源研究事業の中でヒト細胞の受け入れや分譲などについて組織内部および外部の研究倫理審査委員会においてヒト試料の研究利用に対応してきた実績と理論的研究の経験を有している。基盤研において医学倫理問題の専門家や一般市民の協力を頂き難病研究資源バンク専任の医学研究倫理審査委員会を組織し患者試料受け入れにかかわる倫理申請に特化して審査する体制を整えた。臨床研究班からの試料寄託要請を受け2件の試料受け入れに関わる研究倫理審査申請を行い、1件については寄託臨床機関への付帯事項を確認する条件付き承認を得、他の1件は再審査という結果であった。

図3

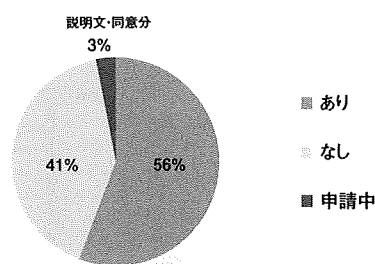


図4

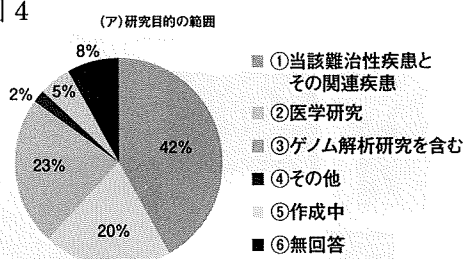


図1

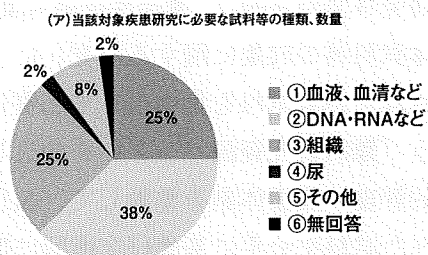


図5

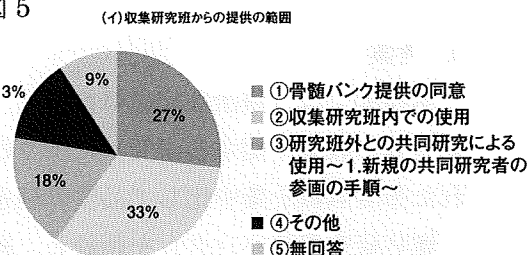


図2

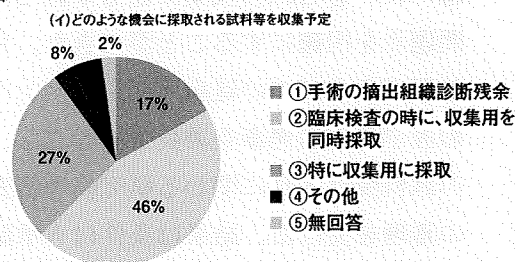


図6

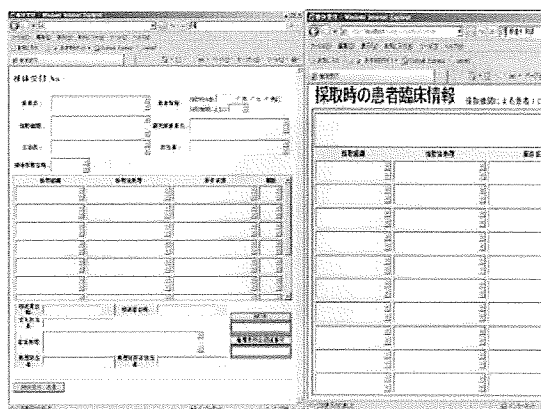
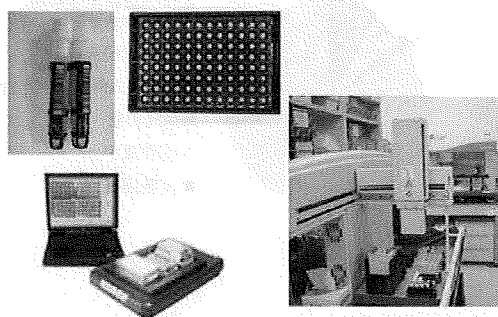


図7 2Dバーコードシステムによる試料管理



D. 考案

本研究では「難治性疾患対策研究、生体試料等の収集に関する研究」により収集された患者試料を集中化して品質管理を行う「難病研究資源バンク」を創設し、統合的管理・支援体制を整備して、品質管理された試料を基礎研究機関に提供し、難治性疾患克服研究のより一層の効率的推進を図ることを目的としている。当初の事業予定では、疾患患者資料の収集が直ちに開始されることを想定していたが、収集研究班へのアンケート調査、また昨年9月に行われた事業説明会で各収集研究班の担当者との直接の話し合い、および直接、収集研究班担当者への訪問調査討議などを行い、患者試料収集に係る単純ではない問題点が明確と

なった。収集研究班の目的試料の種類も異なっており、個々の収集研究班に対して倫理申請上の必要事項など個別の対応を取りながら事業を進めた。

また、基盤研究所内部での難病研究資源バンク専属の医学研究倫理審査委員会の組織化のため基盤研医学研究倫理委員会の承認を受け、設立できた。収集研究班からの寄託要請を受け、2件の試料受入に関わる研究倫理審査申請をし1件は条件付き承認、1件は再審査となったことから、試料受け入れに関わる倫理申請の問題点を明確化することができた。

試料システム整備に関しては、患者試料を処理・検査・保管管理のための施設・機器の整備を行うとともに、コード管理システムの構築を行った。

E. 結論

本研究事業の目的は「難治性疾患対策研究、生体試料等の収集に関する研究」により収集された患者試料を集中化して品質管理を行う「難病研究資源バンク」を創設し、統合的管理・支援体制を整備して、品質管理された試料を公平に基礎研究機関に提供し、難治性疾患克服研究のより一層の効率的推進を図ることにある。収集研究班へのアンケート調査および収集研究班担当者との討議により患者試料収集に係る単純ではない問題点を明確にすることができた。また基盤研究所内部での難病研究資源バンク専属の医学研究倫理審査委員会を設立し、2件の試料受け入れに関わる研究倫理審査申請の審理を受けた。結果は条件付き承認と再審査であったが、試料受け入れの倫理申請に関わる問題点を明確化することができた。

システム整備に関しては、患者試料を処理・検査・保管管理のための施設・機器の整備を行うとともに、コード管理システムの構築を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Osada N, Hirata M, Tanuma R, Suzuki Y, Sugano S, Terao K, Kusuda J, Kameoka Y, Hashimoto K, Takahashi I. Collection of *Macaca fascicularis* cDNAs derived from bone marrow, kidney, liver, pancreas, spleen, and thymus. *BMC Res Notes*. 2009 Sep 29;2:199.
2. Miura NN, Komai M, Adachi Y, Osada N, Kameoka Y, Suzuki K, Ohno N. IL-10 is a negative regulatory factor of CAWS-vasculitis in CBA/J mice as assessed by comparison with Bruton's tyrosine kinase-deficient CBA/N mice. *J Immunol*. 2009 Sep 1;183(5):3417-24. Epub 2009 Aug 12.
3. Higashino A, Osada N, Suto Y, Hirata M, Kameoka Y, Takahashi I, Terao K. Development of an integrative database with 499 novel microsatellite markers for *Macaca fascicularis*. *BMC Genet*. 2009 Jun 5;10:24.

2. 学会発表

国際会議

1. 1Yosuke Kameoka, 2Tsuyoshi Kasama, 3Toshiko Ito-Ihara, 4Eri Muso and 5Kazuo 1Lab. of Genetic Resources, Nat'l Inst of Biomed. Innov., 2 Showa University, Sch. of Med. 3Kyoto Univ. Sch. of Med., 4 Dept. of Nephrol.,

Kitano Hsp., 5 Chiba University, Sch. of Med. Possible role for the leader peptide of myeloperoxidase. the 6th International Human Peroxidase meeting, Chapel Hill, NC, USA, April 2009

国内会議

1. 亀岡洋祐 1、内田敬子 1、田中早苗 1、平田誠 1、田沼玲子 1、竹内昌男 1、竹内喜久子 1、長田直樹 1、高橋一朗 1、三浦典子 2、大野尚仁 2、鈴木和男 3(1 医薬基盤研・生物資源・遺伝子、2 東京薬科大・薬学・免疫学、3 千葉大・院医・炎症制御) モノバレント VH-CH1-h 型人工ガンマグロブリンの多様性と結合性の検討 第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月、(下野市 自治医大)
2. 亀岡洋祐 1、内田敬子 1、田中早苗 1、平田誠 1、田沼玲子 1、竹内昌男 1、竹内喜久子 1、長田直樹 1、高橋一朗 1、三浦典子 2、大野尚仁 2、鈴木和男 3(1 医薬基盤研・生物資源・遺伝子資源、2 東京薬科大・薬学・免疫学、3 千葉大・院医・炎症制御) 改良型人工ガンマグロブリンの多様性と結合性の検討 第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 12 月(横浜)
3. 竹内昌男 1、竹内喜久子 1、亀岡洋祐 1、小原有弘 1、長田直樹 1、高橋一朗 1、牧野初音 2、梅澤明弘 2(1 医薬基盤研・生物資源研究部、2 国立成育医療センター・生殖医療研究部) ヒト間葉系幹細胞の長期培養による形質転換 第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 12 月(横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

Ⅲ 分担研究報告書

1. 疾患関連細胞の作製

梅澤 明弘

2. 「臨床研究に関する倫理指針」の改正と人体試料を用いる観察研究について

横出 正之

3. 難病研究資源バンクに関する倫理課題の検討

増井 徹

4. ヒト疾患関連組織の長期継代維持と保存法研究

野村 大成

厚生労働科学研究費（難治性疾患克服研究事業）
研究分担報告書

疾患関連細胞の作製

研究分担者 梅澤 明弘 国立成育医療センター研究所 部長

研究要旨：多くの疾患において未だ根本的な治療方法の確立がなされていない中、平成21年度厚生労働科学研究事業の「難治性疾患対策研究生体試料等の収集に関する研究」により収集された患者試料を集中化して品質管理を行う「難病研究資源バンク」を創設し、難治性疾患克服研究のより一層の効率的推進を図る必要がある。そこで本研究では難病克服に係る治療法や医薬品の開発を促進し、その研究成果を臨床機関にフィードバックすることを目指す。今年度は遺伝病患者由来細胞を収集し、細胞としての特性評価のために必要な細胞数の確保を行った。また樹立した細胞の特性を評価するとともに、正常細胞由来細胞との比較検討を行った。

A. 研究目的

これまでの難治性疾患克服研究事業において、再生不良性貧血など有効な治療法が開発された疾患もあるが、指定 130 疾患の殆どにおいて有効治療法が開発がなされていない。研究事業としては国際的水準に達しているが、一方では多くの疾患において未だ根本的な治療方法の確立がなされていないのが現状である。この要因として、症例が希少で臨床機関での症例や患者試料の蓄積が殆どないため、当該疾患克服研究を進めることが困難であることが挙げられる。この状況は当該疾患の発症機序解析などの基礎研究の広がりへの妨げとなり、治療法開発や創薬の遅れを招いているともいえる。この障害を取り除くために、基礎研究者が円滑に高品質の患者試料を利用できる環境を整備することが重要である。そのような利用枠組みの整備と物理的環境の下地として、公的機関による患者試料の「難病研究資源バンク」を構築し、事業化することに

よって、患者試料の利用が必要な研究に基盤的横断的プラットフォームを提供することが可能になる。

B. 研究方法

- (1) 遺伝病由来細胞の入手と培養
医薬基盤研究所に保管する遺伝病由来の細胞を入手し、疾患遺伝子の構造、機能を確認する。また iPS 細胞作製にあたり十分な細胞数確保するための培養条件を確立する。
- (2) 疾患由来 iPS 細胞の作製、特性解析
入手し、十分量確保できた遺伝病由来細胞に対してレトロウイルスを用いて OCT-3/4, SOX2, KLF-4, c-MYC を導入し iPS 細胞の作製を行う。

C. 研究結果

- (1) 遺伝病患者由来細胞
医薬基盤研究所が有する遺伝病患者由来細胞を約 20 種入手し、iPS 細胞作製に必要な

な十分な量を確保した。

(2) 遺伝病患者由来細胞 iPS 細胞の樹立

入手した遺伝病患者由来細胞のうちまず 1 種について iPS 細胞の樹立を試みた。ES 細胞様形態をもつ 4 ラインの細胞を維持培養できたので、iPS 細胞としての評価を行った。その結果 iPS 細胞であることを示すマーカーの発現や移植による三胚葉分化をすべてのラインで確認した。

D. 考案

遺伝病患者由来の細胞は原因遺伝子によっては細胞が増えにくい。今回医薬基盤研究所が保管する約 20 種類の細胞を入手し培養を行ったところ、iPS 細胞の作製や由来株の特性評価解析に必要な細胞数を確保するまで増やし保存することができた。今後順次 iPS 細胞の作製を試みるとともに、各原因遺伝子の機能特性解析に必要な基盤ができたといえる。今年度は 1 種類の遺伝病患者由来細胞から iPS 細胞を 4 ライン樹立した。今後正常細胞から樹立した iPS 細胞と様々な角度から比較検討することによって疾患遺伝子の機能や治療法開発へとつながることが期待される。

E. 結論

多くの遺伝性疾患において未だ根本的な治療方法の確立がなされていない現状野中、遺伝病由来患者由来細胞からの iPS 細胞樹立は、その疾患発症機構の解明へとつながる。従って今後遺伝病疾患由来細胞からの iPS 細胞樹立とともに、由来細胞との比較や正常細胞由来の iPS 細胞との比較など多面的なアプローチによって難病克服に係る治療法や医薬品の開発を促進し、その研究

成果を臨床機関にフィードバックしていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nagata S, Toyoda M, Yamaguchi S, Hirano K, Makino H, Nishino K, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Nakagawa M, Yamanaka S, Akutsu H, Umezawa A, Tada T. Efficient reprogramming of human and mouse primary extra-embryonic cells to pluripotent stem cells. *Genes Cells.* 14(12):1395-1404, 2009.

Makino H, Toyoda M, Matsumoto K, Saito H, Nishino K, Fukawatase Y, Machida M, Akutsu H, Uyama T, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Fujino T, Ishikawa Y, Nakamura T, Umezawa A. Mesenchymal to embryonic incomplete transition of human cells by chimeric OCT4/3 (POU5F1) with physiological co-activator EWS. *Exp Cell Res.* 315(16):2727-2740, 2009.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

厚生労働科学研究費（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

「臨床研究に関する倫理指針」の改正と人体試料を用いる観察研究について

研究分担者 横出正之

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 教授

研究協力者 村山 敏典 所属 同上 講師

猪原登志子 所属 同上 特定助教

研究要旨：医学研究をとりまく環境は近年大きく変わってきている。平成21年4月1日から改正施行された厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」では人を対象とした介入研究のみならず、人体試料を用いる観察研究について定義され、試料の保存と既存試料・他の機関の試料の使用に関する規定について「疫学研究に関する倫理指針」との整合性がはかられた。これまで人体試料を用いた観察研究については「疫学研究に関する倫理指針」、人体試料を用いた観察研究のうちゲノム・遺伝子解析研究であれば「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に該当すると思われてきたことから、研究者にとっては混乱が生じた。試料を扱う3指針には重複があり複雑であることから、今年度の研究で3指針を比較し、その相違とバンク事業を行う上での問題点について検討した。

A. 背景

医学研究をとりまく環境は近年大きく変わってきている。厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（以降「臨床指針」と記す）は平成15年7月30日に制定され、平成16年12月28日（全部改正）を経て平成20年7月31日に全部改正され、平成21年4月1日から施行された。改正臨床指針には人を対象とした介入研究のみならず、人体試料を用いる観察研究について定義され、研究者の責務として臨床研究を行う前の倫理講習の受講の義務化、侵襲を有する介入研究（医薬品・医療機器を用いる介入研究）に対しては公開データベースへの事前登録の義務化、有害事象発生時のための補償保険等必要な措置を講じることについ

て明記された。また、有害事象の迅速な報告義務、臨床研究の年次報告（進捗状況、有害事象の発生状況）と終了報告（結果の概要）の義務について明記された。さらに観察研究の定義に伴い、試料の保管方法の計画書および説明文書への記載と既存試料・他の機関の試料の使用に関する規定について疫学研究に関する倫理指針との整合性がはかられた。

文部科学省・厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」（以降「疫学指針」と記す）は平成14年6月17日に制定され、平成16年12月28日（全部改正）、平成17年6月29日（一部改正）を経て平成19年8月16日に全部改正され、平成20年12月1日一部改正後現在に至る。

文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（以降「ゲノム指針」と記す）は平成13年3月29日に制定され、平成16年12月28日全部改正され、平成17年6月29日と平成20年12月1日に一部改正された。本指針は遺伝病遺伝子の研究を想定して厳格な手続きを規定し、カウンセリングの必要性など、実際の遺伝子多型の研究にはそぐわない点が多い。研究実施前提供試料などの利用についてはA群試料等（試料等の提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究における利用を含む同意が得られている試料等）、B群試料等（試料の提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究における利用が明示されていない研究についての同意のみが与えられている試料等）、C群試料等（試料の提供時に、研究に利用することの同意が与えられていない試料等）に分類され、いずれの試料においても、連結可能匿名化検体であっても倫理委員会の承認と、研究機関の長の許可があれば研究利用することができる」とされている。

B. 問題点

改正臨床指針施行前はゲノム・遺伝子解析を意図しない人体試料を用いた観察研究については疫学指針該当研究と思われてきたことから、診療情報や人体試料を用いた観察研究を行っている研究者にとっては、大きな混乱が生じた。

京都大学医学部附属病院では平成21年春と秋にそれぞれ2コースの臨床研究研修会を行い、改正臨床指針の概説を行った。講習後に受けた質問の多くは介入研究に対する補償の方法と事前登録に関するもので

あったが、疫学指針との違い、特に人体試料を用いた観察研究に関する質問も多くみられた。

人体試料を用いた観察研究について、試料の採取に侵襲を伴うか伴わないかで同意の要件が異なることとなり、また、観察研究での侵襲と介入研究における侵襲の定義が異なることが同じ指針内に書かれたことで、理解を難しくした。

「試料の採取における“侵襲性”の有無の判断は、当該試料の採取を主目的として単独で実施されるものか、あるいは治療行為の結果として随伴して発生するかどうかで異なる。」とされ、介入研究における“侵襲”とは被験者に対する危険性の水準が一定程度以上の医療行為を行うものとして、投薬、医療機器の埋め込み、穿刺、外科的な治療、手術等とされた。（臨床研究に関する倫理指針Q&A 平成21年6月12日医政研発第0612001号、Q2-1, Q2-2）。

同じ「人体試料を扱う検体研究」でも、研究方法によって該当する指針が異なることも混乱の一因となった。例えば、集団単位で行うものや既存試料を用いる後ろ向き研究であれば「疫学指針」と考えられ、検体研究でも少数を前向きに集めるものや、採取に侵襲を伴うものは「臨床指針」に該当すると考えられるが、必ずしも明確に区別できない場合も存在する。また同様の研究でも遺伝子解析を意図するものであれば「ゲノム指針」に該当する。

また、試料のバンク事業への寄託方法と分譲に関する記載はゲノム指針にはあるものの、臨床指針と疫学指針には記載がない。

C. 各指針の比較

このように試料を扱う指針には3指針間で重複があり、研究者にとって複雑に感じられる。

今回、3指針の、試料に関わる部分について比較を行った。(表1)

D. 考案

平成21年度に行った臨床研究研修会を通じて臨床研究を実施しようとする研究者からの倫理相談を通じて以下の点が特に問題となると考えられた。

臨床指針の主な改正点のひとつに、有害事象発生時のための補償保険等必要な措置を講じることについて明記されたことが挙げられ、試料の採取に侵襲を伴う観察研究についても、臨床指針第4<細則>に、「観察研究の場合、試料の採取が侵襲性を有する場合には、補償のための保険等必要な措置の有無等十分な説明の上、インフォームド・コンセントを受けるように留意すること。」とされているものの、現時点での臨床研究保険は主に介入試験を対象としており、今後観察研究に保険商品を開発してくれるかどうか不明である。また補償保険が成立したとしても死亡もしくは重い後遺障害が発生した時のみに補償金が支払われ、健康被害医療費などは補償されないことから、補償保険に加入しただけでは対応は不十分とも考えられる。

検体の採取に侵襲を伴う観察研究について、その検体の採取、あるいは新たに必要となる画像診断等、にかかる費用を研究者が負担してよいか、広い意味での混合診療にあたらぬかどうかという疑問もある。かかる費用分を研究費から支出した謝金で補填するという方法もあるが、社会の理解

を得ることができるかどうか疑問が生じる。

また、患者であれば、検体の採取自体は治療行為の結果として随伴して発生する余剰検体ということもありうるが、健常対照群から同様の検体を採取するという事になれば、初診カルテ作成～病院受診～検査に至る費用のすべてを研究者側で負担すべきと考えられるが、このような体制の構築が可能かどうか、柔軟な研究費の執行形態が望まれる。

E. バンク事業を行う上での問題点

バンク事業への試料の寄託に関して、臨床指針と疫学指針には明記されていない。ゲノム指針において、バンクからの試料の分譲の際の連結不可能匿名化の必要性が明記されている。連結不可能バンクの欠点として、同意撤回が不可能であること、提供者の健康情報を追うことができず、研究結果との関連があいまいになり質の高い研究が行えないこと、提供者に有益となる診断や治療に関する情報が得られた際も提供者にフィードバックすることができないことが問題であり、他国との共同研究において法規制・指針内容の違いから日本のバンクの情報不足が問題となることも考えられる。徹底した個人情報保護のシステムと、契約システムを構築し、連結可能匿名化バンクが可能となる新たなレポジトリのシステム開発が必要と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Khaengkhan P, Nishio T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Ueda Y, Kita T, Harada S, Kamei K, Yokode M. Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice.

Atherosclerosis.204(2):388-94

・ Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Uzii H, Ueda T, Lee JD, Kishimoto C. N-acetylcysteine reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by reducing superoxide production.

Circ.J.73(7):1337-41,2009

・ Sumi E, Murayama T, Yokode M. A survey of attitudes toward clinical research among physicians at Kyoto University Hospital. *BMC Med Edu* 9: 75, 2009.

・ Tamara Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H. C-C Chemokine Receptor 2 Inhibitor Improves Diet-Induced Development of Insulin Resistance and Hepatic Steatosis in Mice. *J Atheroscler Thromb*.2010[Epub ahead of print]

2. 学会発表

国際会議

・ Yukinori Tamura, Toshinori Murayama, Manabu minami, Yuki Nishikaze, Toru Kita, Masayuki Yokode, and Hidenori Arai. Inhibition of C-C Chemokine Receptor 2 Improves Diet-induced Insulin Resistance And Hepatic Steatosis in Mice. American Heart Association Scientific Sessions. Nov.16th, 2009.

Orange County Convention Center

国内会議

・南学、横出正之、Peter Libby. マクロファージの活性化を抑制する、新規の抗炎症シグナル伝達機序 第 61 回日本細胞生物学会大会 平成 21 年 6 月 3 日 名古屋国際会議場

・八田太一、成田慶一、柳原一広、岸本寛史、林晶子、猪原登志子、南学、村山敏典、横出正之. インフォームド・コンセントを受ける前の心理状態評価ツールの開発～医師患者間相互作用を観察するために～.

第 1 回日本心身医学 5 学会合同集会 平成 21 年 6 月 6 日 東京国際フォーラム

・ Noboru Ashida, Sucharita SenBanerjee, Shohta Kodama, Joel A.Spencer,

Parisa Zamiri², Ling Li,Robert E. Gerszten,

Charles P. Lin, Michael Karin, Anthony

Rosenzweig, and Masayuki Yokode. IKKβ

regulates Akt activation in kinase-independent

manner in endothelial cells. 第 41 回日本動脈硬化学会学術集会 平成 21 年 7 月 17 日

海峽メッセ下関

・田村行識、村山敏典、南学、北徹、横出正之、荒井秀典. CCR2 阻害はマウスにおける食餌誘導性のインスリン抵抗性と肝脂肪蓄積を改善する. 第 44 回日本成人病（生活習慣病）学会 平成 22 年 1 月 10 日 都市

センターホテル

・村山敏典、角栄里子、南学、猪原登志子、横出正之. スポンサー機能の充実に焦点をあてた、臨床試験の基盤形成と完遂を促進

する教育プログラムの開発研究. 第 1 回日本臨床試験研究会学術集会 2010 in 東京 平成 22 年 1 月 22 日 ニッショーホール

・田村行識、村山敏典、南学、北徹、横出正之、荒井秀典. Effect of CCR2 Inhibitor on Diet-induced Development of Insulin Resistance and Hepatic Steatosis in Mice. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 平成22年3月7日 国立京都国際会館

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

表 1			
指針	臨床研究に関する倫理指針	疫学研究に関する倫理指針	ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
制定と改正	平成 15 年 7 月 30 日 平成 16 年 12 月 28 日(全部改正) 平成 20 年 7 月 31 日(全部改正)	平成 14 年 6 月 17 日 平成 16 年 12 月 28 日(全部改正) 平成 17 年 6 月 29 日(一部改正) 平成 19 年 8 月 16 日(全部改正) 平成 20 年 12 月 1 日(一部改正)	平成 13 年 3 月 29 日 平成 16 年 12 月 28 日(全部改正) 平成 17 年 6 月 29 日(一部改正) 平成 20 年 12 月 1 日(一部改正)
	厚生労働省	文部科学省 厚生労働省	文部科学省 厚生労働省 経済産業省
研究の対象となる者	被験者	研究対象者	提供者
指針の適用範囲	臨床研究	疫学研究	ヒトゲノム・遺伝子解析研究
	医療における疾病の予防、診断、治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって人を対象とするもの。	明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究	提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究
介入研究	1. 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの。 2. 通常の臨床と同等の医療行為であっても、被験者の集団を 2 群以上の割り	疫学研究のうち研究対象者の集団を要因により 2 群以上の割り付けを行って結果を比較するもの。	記載なし