

また、それぞれの試料等は、異なった生物学的性質、疾患特有の機微性等を持つことから、収集研究班と提供研究班との間で、MTA (Material Transfer Agreement : 試料提供文書) を交わすものとする。

### 用語定義

- ・「提供」は、①患者（試料等提供者）から収集者への、或いは②収集研究班から基盤研への試料等の移転の際に用いる。
- ・「分配」は、提供研究班である難病バンク3班間の試料等の移転の際に用いる。
- ・「分譲」は、難病バンクから利用者等への試料等の移転に際して用いる。
- ・「分与」は、難病バンクから試料等を分譲された利用者等が、共同研究者へ試料等を移転する際に用いる。

注： 「提供」という言葉は、MTA の内容により、「寄託」や「譲渡」という文言を利用している場合がありうる。

## 2 事業概要

難病バンクは、提供研究班に採択された3研究班が連携して、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿った共同研究事業である。

基盤研が、収集研究班の提供交渉、研究倫理審査支援、倫理審査、MTA の取り交わし、試料等の受入、及びデータベース構築等を行い、収集研究班から提供される試料等を一元的に管理する。

その後、基盤研を中心とする3研究班合同の連携協議会において協議を行い、それぞれの機関の専門性に応じて資源化する。

このような運営を行うに当たっては、以下のような背景がある。

- ① 基盤研の難病バンクが、提供されるすべての試料等（例えば、血液細胞、血清、血漿、DNA、凍結組織、パラフィンブロック）に対する全方向的な保存管理体制が可能であり、試料等とデータベースの両方を一元的に管理する必要があること。
- ② 試料等の取り扱いについての倫理問題の専門性を基盤研が有すること。
- ③ 収集研究班からの提供手順を一本化することで、収集研究班の混乱を最小限度にすることにより、提供を効率化できること。

## 3 指針の適応

難病バンクは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って

運営される。それぞれの収集研究班において収集された試料等は連結可能匿名化の状態で、難病バンクへ提供され、そこで試料等の品質管理・保存を行う。

一方、難病バンクから利用者に試料等を分譲する際には連結不可能匿名化される。そのために、利用者から分譲以後に試料等の問い合わせがあった場合には、難病バンク及び収集研究班は応じることができない。特に希少症例の場合に、連結不可能匿名化しても、個人識別できる場合があるので注意を要する。

#### **4 収集研究班が行うこと**

##### **(1) 手続きについて**

- ① 収集研究班は試料等を提供するに当たり、当該研究班の所属する研究倫理審査委員会において、具体的な研究計画の審査を受け、承認を得ていることが前提となる。
- ② なお、インフォームド・コンセントの内容等について、具体的には、a) 同意内容の範囲、b) 難病バンクへの提供、c) 難病バンクから利用者への提供後は撤回不可能、及びd) 難病バンクから企業への提供、これらの点について難病バンクに事前に相談することが重要である。
- ③ 収集研究班は、当該研究班が所属する研究倫理審査委員会の審査・承認を受けた後に、試料等の提供に際して、難病バンクとMTAを交わす。
- ④ 収集研究班が希望する場合には、加工した試料等の一部について、提供を受けることができる。

##### **(2) 収集研究班の責務**

- ① 難治性疾患克服研究事業で実施する難病バンクと連携を図り、試料等を提供すること。
- ② 臨床情報等に変更等があった場合には、速やかに難病バンク（基盤研）に報告すること。

#### **5 利用者が行うこと**

##### **(1) 手続きについて**

- ① 利用者は、基盤研が管理する難病バンクのホームページで提示するデータベースを利用し、又は難病バンクの担当者に対して、提供可能な試料等があるか確認する。
- ② 利用者は難病バンクの試料等を利用申請するにあたり、当該利用者の所属する研究倫理審査委員会において、具体的な研究計画の審査を受け、承認を得ていることが前提となる。

- ③ 利用者は、難病バンクに「研究倫理申請書（利用申請を含む）」（様式作成中）と「研究計画書」（様式作成中）を提出し、難病バンクの研究倫理委員会の承認後に、難病バンクと MTA を交わす。
- ④ なお、難病バンクと MTA を交わす際に、利用者は申請する研究計画と、患者から得られたインフォームド・コンセントの整合性等について、事前に相談することができる。

## （２）利用者の責務

- ① 利用者は、研究倫理申請書と研究計画に書かれた目的や用途の範囲を超えて、分譲された試料等を利用しない。
- ② 利用者が、申請した利用範囲を超えて試料等を用いようとする場合には、再度、研究倫理審査のプロセスを経る。
- ③ 利用者は研究が終了した時点で、終了報告書（様式作成中）を難病バンクへ送付する。その後、研究者からの問い合わせ、検証等に応えるために、試料等は少なくとも3年は保管する。
- ④ 研究計画にない第三者への提供は禁止する。
- ⑤ 研究の過程において、試料等に関する個人情報明らかになる恐れが出てきた場合には、速やかに難病バンクに連絡する。
- ⑥ 共同研究者を追加し、難病バンクから分譲された試料等を分与する場合は、利用者の所属する研究機関の研究倫理審査委員会に相談し、その結果を「難病バンク研究倫理審査委員会」に報告する。必要に応じて、再度研究倫理審査のプロセスを経る。
- ⑦ 難病バンクから分譲された試料等の利用状況について、利用者は難病バンクに対して年次報告書を提出する。（様式作成中）
- ⑧ 難病バンクから分譲された試料等を用いた研究成果を公表する際には、必ず「厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 難病研究資源バンク」を利用した旨の記載をする。

## 6 難病バンクが行うこと

### （１）収集研究班に対する倫理審査

基盤研に設置する「難病バンク研究倫理審査委員会」において、主に以下の点について審査する。

- ① インフォームド・コンセントにおいて、難病バンクへの資料提供に関する説明・同意の記載がなされているか。
- ② 難病バンクへの提供の同意を得ている場合に、同意を受けた利用範囲等が難病バンク事業の目的に適合しているか。
- ③ 難病バンクへの提供に関する MTA の内容が、収集研究班で取得したイン

フォームド・コンセントの同意内容及び難病バンクからの分譲に適しているか。

## (2) 利用者に対する倫理審査

基盤研に設置する「難病バンク研究倫理審査委員会」においては、主に以下の点について審査する。

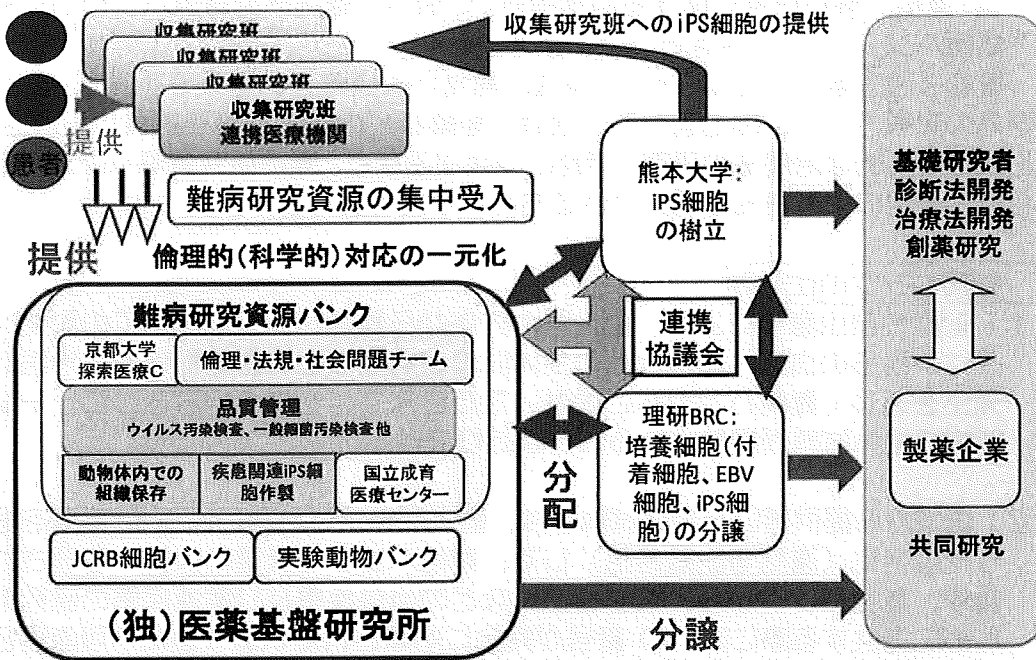
- ① インフォームド・コンセントで患者の同意を受けた利用範囲等の条件と、利用者の研究倫理申請及び研究計画の研究目的との整合性。
- ② 利用者と共同研究者との試料等のやり取りについて、研究倫理指針に則っているか。
- ③ 有限な試料等の有効活用を図る観点から、研究倫理申請書の請求する試料等の量的、質的適切さについて。
- ④ 利用者から提出された年次報告及び研究終了報告書の内容について。

## (3) 難病バンクの責務

- ① 難病バンクは、収集研究班から試料等の提供を受け、保管、品質管理を行うと同時に、試料から不死化細胞の作成又は iPS 細胞の作成を行い資源化する場合がある。
- ② 難病バンクが取り扱う試料は、原則として感染情報を添付して、注意を喚起する。
- ③ 基盤研に設置する「難病バンク研究倫理審査委員会」は、研究倫理申請書に対して、修正の無い場合には、原則として3ヵ月以内に審査を完了することを目指し、遅滞無く利用者へ請求された試料等が分譲されるように努める。ただし、書類の不備等により、調整があった場合には、審査の完了が遅れる場合がある。
- ④ 過去の研究倫理申請と同じ内容で、同じ試料等の分譲を請求された場合には、試料等の保管状況を踏まえた上で、その理由を勘案し、難病バンクから同じ試料等を分譲する場合もある。
- ⑤ 難病バンクの利用方針や研究倫理指針に反する利用（第三者提供、申請範囲外利用等）が発覚した場合には、難病バンクは、利用者に対して試料等の返還を求めることができる。
- ⑥ 難病バンクが分譲する試料等は、利用者が要求する品質を満たすことを保障するものではない。また、分譲された試料等によって生じた損害等について、難病バンクはその責任を負わない。

以上

横断的基盤研究分野  
 生体試料等の効率的提供の方法に関する研究 3機関役割関係



難治性疾患克服のための研究推進にご協力をお願いします  
～難病研究資源バンクへの検体提供へのお願い～

## 1 はじめに

平成21年度より厚生労働科学研究：難治性疾患克服研究事業において、難治性疾患（以下、「難病」）の患者さんの治療法の開発を推進するため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に沿った難病研究資源バンク（以下、「難病バンク」）の研究を行っています。

難病は患者数が大変少なく、治療法の開発が大変難しい病気です。私たちは、難病の患者さんのご協力を得て、血液・組織などの生体試料を提供して頂き、将来の画期的な治療法の研究・開発につながるなど、難病研究資源バンクの取組は、難病の患者さんに還元できるものと考えております。

## 2 難病バンクの仕組み

(1) 皆様の自由意志により、主治医の先生から難病バンクについての説明を受け、自らの血液・組織などの生体試料と病歴などの医療情報を主治医の先生を通じて難病バンクへご提供いただきます。皆様の同意なしに、一切皆様の生体試料が提供されることはありません。

(2) 皆様から提供頂いた生体試料等は、個人が特定されないようID番号を振って匿名化（連結可能匿名化）して、難病バンクで厳重に保管・管理されます。難病バンクから、大学と企業などの当該疾患及び関連疾患の研究のために提供する際には、ID番号が完全に削除された状態（連結不可能匿名化）で提供いたします。皆様の個人情報特定されないよう、厳重な管理に努めます。

(3) 生体試料の提供に同意した後でも、同意の撤回を行うことができます。ただし、提供のためにID番号を完全に削除した場合（連結不可能匿名化）には、同意の撤回ができません。

◎ これらの点をご理解いただき、難病の治療法の開発・研究を推進するため、血液・組織などの生体試料や医療情報のご提供にご協力をお願いします。

◎ なお、内容についてご不明な点がございましたら、主治医の先生若しくは（独）医薬基盤研究所までお問い合わせください。

### <問合せ先>

独立行政法人医薬基盤研究所 生物資源研究部 部長 増井徹  
連絡先 〒567-0085 茨木市彩都あさぎ7-8-6  
電話番号 072-641-9899 電話・FAX 072-641-9829 メール: [raredis-office@nibio.go.jp](mailto:raredis-office@nibio.go.jp)

### ○難病研究資源バンクとして連携して事業を行う3機関

「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 独立行政法人医薬基盤研究所）

「生体試料等の効率的提供の方法に関する研究」（中村幸夫 独立行政法人理化学研究所 バイオリソースセンター）

「難治性疾患由来外来因子フリー人工多能性幹細胞の委託作製とバンク化」（江良沢実 熊本大学発生医学研究所）

## 難病研究資源バンクへの検体の提供協力をお願い（案）

### （詳細版）

患者説明用 2010年3月15日

青で示してあるところは、収集研究班の研究代表者それぞれの事情に応じて検討し、記載をお願いいたします。また、収集研究班の研究課題の元に収集し、その残余試料等を難病研究資源バンクへ提供いただく場合は、それぞれの説明文書の作成のときに、本文書をご利用ください。

厚生労働省において難治性疾患克服研究事業が長年継続されています。難治性疾患（以下「難病」という）は、患者の皆様に困難な生活を強いるものであるとともに、研究者にとっても研究の難しい疾患であります。このたび難病研究の体制をさらに強化するために難病研究資源バンク（以下「難病バンク」という）が設立されました。医薬基盤研究所・生物資源研究部、理化学研究所バイオリソースセンター（以下「理化学研究所 BRC」という）・細胞材料開発室、熊本大学・発生医学研究所が連携をして難病バンクとして働きます。尚、皆様から提供された組織・血液と医療情報などの受入の倫理審査、及び実際の受け入れ、保管等に関しては、医薬基盤研究所が一元化して対応します（研究代表者亀岡洋祐、研究倫理担当者増井徹）。

医薬基盤研究所は提供されるすべての組織・血液、DNA、培養細胞(\*1)と iPS 細胞(\*2)と、医療情報などを受け入れ、保管し、分譲します。同時に医薬基盤研究所は理化学研究所 BRC と熊本大学へ血液細胞、組織などを分配し、それぞれの機関はその専門性にしたがって培養細胞や iPS 細胞を作成します。

難病バンク（医薬基盤研究所、理化学研究所 BRC、熊本大学）は、組織・血液、医療情報と培養細胞及び iPS 細胞を広く研究者に分譲します。

それでは、なぜ培養細胞や iPS 細胞を作成することが難病研究の促進に重要なのでしょうか。以下にその説明をいたします。



(\*1)

ご提供していただいた組織・血液は、そのままでは少数の研究者しか使用できません。そこで、「試験管の中で培養する。」という増やす作業を行い、多くの研究者が使用できるようにさせていただく可能性があります。例えば、皮膚などの組織からは培養皿の底に付着する細胞（線維芽細胞と呼ばれます）を増やすことができます。また、血液中の細胞を特殊な処理によって長期間培養可能な細胞を作ることもできます。

(\*2)

iPS 細胞（人工多能性幹細胞）は、患者さんから頂いた少量の細胞から特殊な処理により作ることができます。この iPS 細胞は簡単に試験管内で増え、貯蔵することができるため、多くの研究者に分譲し、病気の研究に使うことが可能です。現時点で、すぐに治療法に繋がるものではありませんが、iPS 細胞からいろいろな臓器の細胞を作り出すことにより、研究を行うことで、病気の発症機序などを解明したり、薬の開発研究をおこなうことが出来ると期待されています。

## 1. 難病バンクの目的

主治医を通じて収集された組織・血液と医療情報などは、医薬基盤研究所の難病バンクに一旦集められ、そこから理化学研究所 BRC と熊本大学へ、それぞれの専門性に応じて分配されます。難病バンクは皆様の組織・血液、医療情報と培養細胞及び iPS 細胞を広く研究者に分譲することにより、あなたが罹患されている[当該疾患名]とその関連疾患の予防・診断・治療のための医学研究の発展を支援することを目的としています。難病バンクの活動によって期待される具体的な成果を以下に示します。

### ① 症例数が少なく、十分な研究が困難であったことの克服

病気の研究は、多くの患者さんの協力を得て、組織・血液と医療情報などを収集し、研究に利用できる仕組みをつくり、研究を進める必要があります。これまでは、症例数の少ない難病の領域では十分な研究が困難でした。難病



バンクに症例が集積することにより、この問題を解決することができると考えています。また、培養細胞や iPS 細胞の作成も、組織・血液の研究利用の幅を拡大し、多様化させることが期待されます。

② 難病患者の皆様に関わる医師と、基礎医学研究者との継続的な連携の創出  
医師と基礎医学研究者との連携を、難病バンクが手助けできると考えています。

③ ひとつの疾患を対象とした研究の活性化と多様性の拡大

それぞれの研究を比較するために、標準となる組織・血液と医療情報などが共有されることが必要です。難病バンクから、一つの患者さんグループの組織・血液と医療情報などを、多くの研究者に提供し、そこで研究が行われ、それぞれの研究成果を比較することにより、研究が進展する可能性が高まります。また、培養細胞や iPS 細胞の作成も、限られた量の組織・血液を、増やすことができるようになるために、将来の研究利用を多様化させることが期待されています。

◎ 医学研究の成果は、企業の活動を通じて多くの患者の治療に使える安全で有効な治療・診断へと還元されます。その点で、難病研究資源を企業の研究に利用できることが重要と考えております。同意書の中で、企業研究への提供についての意思を伺います。ご協力よろしくお願いいたします。

このように、難病バンクは、難病研究の促進を図り、一つでも多くの成果を生む仕組みを作ることを目指しています。

## 2. 研究計画の例

- ① 同じような病態を示す疾患の比較研究を、多くの患者さんから提供していただいた組織・血液と医療情報などを利用して行い、疾患に関係するタンパク質を探す研究。
- ② 患者の皆様の遺伝情報全体を解析して、どのような遺伝子が発症に関

係しているかを明らかにする研究。詳しくはお配りしました「パンフレット（明日のためにできること、ーゲノム研究の理解のために）」に説明がございます。ご質問がございましたら、医師や医療スタッフまたは難病バンクへご連絡ください。

- ③ iPS 細胞から、その細胞が由来する疾患の病態に関連する細胞を作り出し、その病気の原因となる細胞を標的にして薬のスクリーニングや開発に利用する。

研究技術の進歩が早いので、研究を実施する時点で最もよい研究手法を用います。そのため、実際に難病バンクの組織・血液と医療情報などを利用する研究は、最新の技術を使うこととなります。ただ、研究の目的は「当該疾患名」とその関連疾患の医学研究の範囲内であることをご理解ください。

### 3. 個人情報保護

医療機関から難病バンクへ提供される、組織・血液と医療情報などは連結可能匿名化されます。難病バンクはそれらを、独自の匿名化番号によって管理いたします。

直接に個人を特定できる情報は、医療機関から難病バンクへは提供されません。また、難病バンクや研究者は、組織・血液と医療情報などから患者個人の識別を試みません。また最終的には、難病バンクへ提供された組織・血液と医療情報などは、連結不可能匿名化（\*3）という、誰のものかわからない状態にして、研究者へ提供されます。それらの手続きは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月その後3回改正）文部科学省、厚生労働省、経済産業省」に従ったものです。

#### （\*3）匿名化：

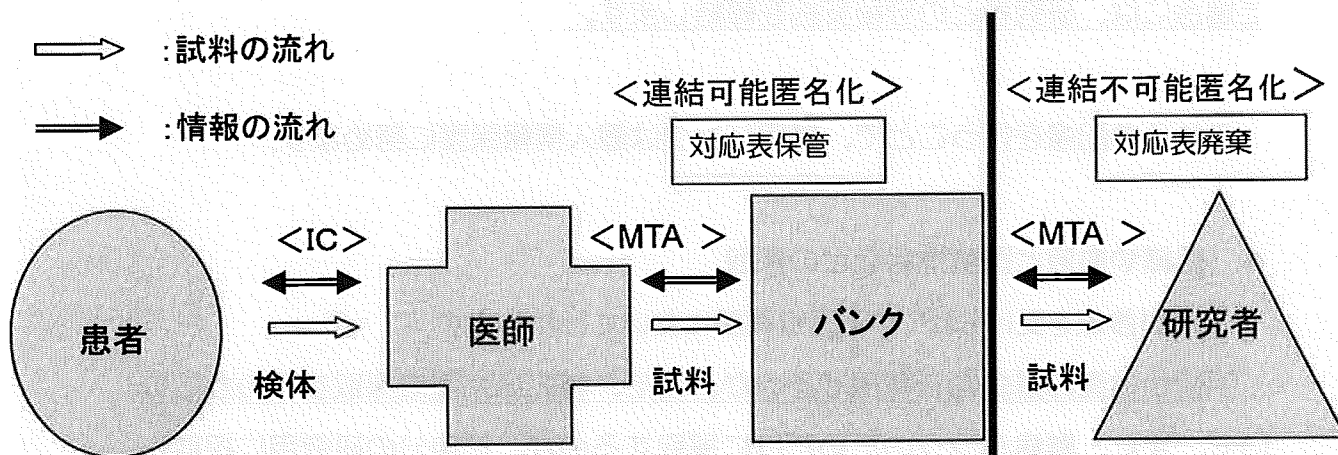
提供者の個人情報外部に漏れいしないよう、その個人情報から個人を識

別する情報の全部又は一部を取り除き、代わりに当該提供者とかかわりのない符号又は番号を付すことをいう。試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等の他で入手できる情報と組み合わせることにより、当該提供者を識別できる場合には、組み合わせに必要な情報の全部又は一部を取り除いて、当該提供者が識別できないようにすることをいう。

連結可能匿名化とは、患者さんの個人情報と、難病バンクに提供される組織・血液と医療情報などを整理するためにつける番号（収集機関での整理番号）との対応表を作り、それを厳重に管理する匿名化の方法です。収集機関の「整理番号」は、難病バンクで「匿名化番号」に付け替えられます。

また、連結不可能匿名化とは、個人情報と提供される組織・血液と医療情報などと難病バンクでの匿名化番号との対応表を作らず、研究者へ分譲する際の「提供番号」と患者さんとの関連を意図的に断つことです。

### 試料と情報の流れ図



組織・血液と医療情報などを提供頂いた患者さんの診断名が変更された場合に、難病バンク内でその変更に対応して、提供いただいた病名を変更するために、難病バンク内では連結可能匿名化の状態では保管いたします。

※ MTA (Material Transfer Agreement: 試料提供契約)

研究試料（通常、特許を受けていない生物由来試料用）を提供する機関と研究試料を受け取る機関との間で交わされる、移転と使用の条件を規定し、所有権に由来する利益を保護し、試料の配布を制限する契約。

研究者が研究の途上で偶然に個人を識別してしまった場合は、識別された個人の記録を残さず、識別された個人の情報を他へ伝えないなどの配慮を行います。と同時に、研究者は、難病バンク管理責任者に個人が識別された経緯を報告します。この報告を受け難病バンクでは、個人情報保護の体制をさらに整える努力をいたします。

また、特に希少な疾患の場合は、医療情報などにより、個人が識別されないように、特に注意しながら事業を運用いたします。難病バンクが必要と判断した場合には、研究者との守秘契約を締結します。

これらの配慮を行うことで、難病バンクは個人情報保護に努めます。

#### 4. 組織や血液と医療情報などの採取

皆様が診療を受けている医療機関において行われます。

手術や検査の残余物を利用するのか、また、特に研究用に採取するのかについて、また、難病バンクのためだけに採取するのか、ご自分の研究用に採取した試料等の一部を難病バンクへ提供するのかという点について記載の注意が必要です。

① どのような診療の機会に、どのような形で組織・血液を、どれくらい採取し、

そのうちのどれくらいの量を難病バンクへ提供するのか。

- ② 医療利用と競合することはないのか。例えば診断との関係、診断残余物の難病バンクへの提供。
- ③ 主な目的が医療用の場合に、研究用に余計に採取することがないことの説明。
- ④ 研究用採取の健康への影響はどのようなものか。【医療用は別途説明があるので、ここでは不要と考える。】例えば通常範囲の採血なら、特に述べる必要はないと判断されます。
- ⑤ 収集する医療情報の概要について説明。どの情報をつけて難病バンクへ提供するか。例えば、性別、年齢、病名と検査結果数値の提供など、なるべく明確に記載。

## 5. インフォームド・コンセントについて

難病バンク事業は、通常の研究計画と同様に、本説明文書を用いた説明及び同意書への署名により、患者さんの本事業への協力の同意を得ることによって可能となります。皆様の難病バンク事業への理解と協力なしには、本事業を行うことはできません。ご協力よろしくお願いいたします。

尚、本人が成人に達していない、或いは病気等により難病バンクへの参加同意について判断ができない場合は、代諾者による承諾をいただく必要がございます。

また、難病バンク事業へのご協力は、患者本人・代諾者の自由意思によるものであり、ご協力が得られなかった場合も診療上の不利をこうむることはございません。

## 6. 本事業への協力同意の撤回について

患者本人或いは代諾者は、本事業に係る協力の同意に関して理由の説明なしに撤回を申し出ることができます。これは、同意文書とともに、皆様に配布いたします協力同意撤回書によって行うことができます。

同意撤回文書は主治医から難病バンクへ郵送され、難病バンクが保存する組織・血液と医療情報などを廃棄し、その証明書を主治医に郵送し、患者さん本人が確認できるようにいたします。

難病バンクに移送された組織・血液と医療情報などは、研究者へ提供される前に、誰のものかわからない匿名化の状態にいたします。このような事情があるために、難病バンクから研究者へ提供された組織・血液と医療情報などについては、協力同意の撤回ができないことをご理解ください。

## 7. 難病バンクの仕組み

### ◎所在場所

難病バンクは、先に述べた厚生労働省の事業として厚生労働省からの資金提供に基づいて、大阪にある独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部が中心となり、理化学研究所 BRC・細胞材料開発室、熊本大学・発生医学研究所が連携して実施いたします。

### ◎研究倫理指針による規制について

医学研究は政府が策定した研究倫理指針で規制されています。本事業は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月その後3回改正）文部科学省、厚生労働省、経済産業省」の元に事業を展開しております。私どもは皆様方の協力を元として主治医、医療機関と連携して、難病の研究を支援するために、皆様から提供された組織・血液と医療情報などを収集いたします。また、研究者への提供、研究者の研究利用も、研究倫理指針に従って行われます。将来その研究倫理指針が改正された場合には、改正された規制に従って運営されます。

### ◎医療機関から難病バンクへの提供について

医療機関が難病バンクへ協力する場合には、その医療機関の研究倫理審査委員会の審査を受けます。その後、難病バンクへの提供についての研究倫理審査は、難病バンク側でも行われます。皆様の組織・血液と医療情報などに関して

は、①採取について、②難病バンクへの提供、及び③難病バンクの受け取りという、3つのポイントについて、2つの機関が研究倫理審査を行い、難病バンクで保管する段階となります。

#### ◎難病バンクでの保存、管理について

ご提供いただいた「組織・血液と医療情報等及びそこから作成した培養細胞やiPS細胞（研究資源）」は、鍵の掛かる部屋に設置された冷蔵庫で保管されます。ご提供いただいた研究資源は、提供者自身（患者）による撤回の意思表示がない限り保存し続けます。研究資源の取り扱いに関しては、先に述べたゲノム研究倫理指針に従って、難病バンクが責任を持って行います。基本的には、ご提供いただいた研究資源が難病を克服するための研究材料として利用できる範囲内で、利用させていただきます。また、ご提供いただいた研究資源の保存方針、取扱方針、難病バンク全体の運用方針等の中で倫理面に関わる問題については、研究倫理審査委員会に諮問し、その意見を尊重し、適切に運用していきます。

#### ◎研究者への提供

研究者は基盤研の難病バンクのホームページから情報を得て、研究に必要な組織・血液と医療情報などを利用した研究を計画します。その研究計画書を、その研究者が所属する研究所の研究倫理審査委員会へ提出し、審査を受けます。

その後、難病バンクでも、それぞれの研究者の研究計画に関して、研究倫理審査が行われ、その後提供を受ける研究者と難病バンクの間で、覚え書が交わされて、組織・血液と医療情報などが研究者へ提供されます。

難病バンクの研究倫理審査委員会では、インフォームド・コンセントでの患者さんから得た同意内容と、研究計画書で示された研究目的の内容の整合性を主として、倫理的及び科学的側面から研究計画を審査いたします。

#### ◎学術研究報告



研究成果は、学会や学術雑誌に論文として報告され、病気の解明や医療の向上に貢献します。この点をご理解賜りたいと存じます。通常の研究報告は多数の患者さんのデータを合わせた形で発表されますので、個人が識別される可能性はありません。また、個人が特定される可能性のある研究成果の発表については、個人が特定されないように特に注意いたします。

#### ◎研究から生じた知的財産権の帰属について

研究から生じた知的財産権（特許など）は、その研究を行った研究者及びその所属する機関に帰属します。難病バンクや、研究に参加された患者の皆さまには帰属しません。

#### ◎研究成果の開示について

ご提供いただいた組織・血液と医療情報などは、誰のものかわからない状態にして、難病バンクから研究者に提供されます。そのために、提供いただいた患者さんの研究結果を開示することはできません。

難病バンクでは、どのような研究に皆様から提供いただいた組織・血液と医療情報が利用され、どのような成果がでていくのかについてホームページ上でお知らせしていくことを計画しております。

#### 難病バンクへの質問等の連絡先

(独) 医薬基盤研究所 生物資源研究部

難病研究資源バンク 管理責任者・研究代表者

亀岡洋祐

研究倫理担当者

増井徹

連絡先 〒567-0085 茨木市彩都あさぎ7-8-6

電話番号 072-641-9899 電話・FAX 072-641-9829

メール：[raredis@nibio.go.jp](mailto:raredis@nibio.go.jp)

# 同意書

(独) 医薬基盤研究所 難病研究資源バンク

研究代表者 亀岡洋祐 殿 或いは、採取する医療機関の長

平成 年 月 日

現住所 〒

御氏名

患者本人が判断することができず、代理人が承諾する場合は、次の欄もご記入下さい。

代理人御氏名 (患者との関係 )

代理人御住所 〒

## 1 採取・提供予定の血液・組織と医療情報など

- ① 治療・診断で採取された血液・組織の中から、医療に必要な部分を除いたもの  
具体的に： 例えば「手術切除組織の一部」
- ② 特に研究目的のためだけにいただく組織・血液  
具体的に： 例えば「血液 ○○ml」
- ③ 医療情報など  
具体的に 例えば、「年齢、性別、病名、血液検査結果」

## 2 留意事項

難病バンクにおいて連結不可能匿名化された組織・血液や医療情報等については、誰のものかわからなくなりますので、同意撤回できません。

## 3 患者記入欄

次の文末の ( ) の中の該当するものを○で囲み、下線部位に署名してください。

- ① 難病バンクについて、主治医から説明を受けその上で上記の組織・血液と医療情報などの難病バンクへの提供し、研究者へ分譲され、遺伝子解析研究を含む疾患研究に利用されることに (同意します) ・ (同意しません)
- ② 提供された組織・血液を利用し培養細胞 (J死化細胞) を作成し、難病バンクから提供することについて (同意します) ・ (同意しません)
- ③ 培養細胞から iPS 細胞を作成し、難病バンクから提供することに、(同意します) ・ (同意しません)
- ④ 提供した血液・組織や医療情報等を企業等で行う医薬品開発等の研究のために提供することに、(同意します) ・ (同意しません)

## 4 医師記入欄

私は今回の難病バンクについて説明し、患者の意思が得られたことを確認し、署名します。

説明担当医師氏名 (自著)

病 院 名

科 名

## 同意撤回書

(独) 医薬基盤研究所 難病研究資源バンク

研究代表者 亀岡洋祐 殿

平成 年 月 日

現住所 〒 \_\_\_\_\_

御氏名 \_\_\_\_\_

患者本人が判断することできず、代理人が承諾する場合は、次の欄も記入してください。

代理人御氏名 \_\_\_\_\_ (患者との関係 \_\_\_\_\_ )

代理人御住所 〒 \_\_\_\_\_

私の組織や血液と医療情報などの取り扱いに関し、難病バンク事業への協力の承諾を撤回します。

難病バンクで保管中のものであって、私が提供した組織・血液と医療情報などとそれから派生した培養細胞/iPS 細胞について、保管の中止及び廃棄をお願いします。

### 撤回担当医師の署名

上記のごとく、組織や血液と医療情報などの取り扱いに関し、難病バンク事業への協力の同意について撤回がありましたので、お知らせします。適切に処理したことを証明する文書をお送り下さい。

医師署名 \_\_\_\_\_ (自著)

病 院 名 \_\_\_\_\_ 科 名 \_\_\_\_\_

住 所 〒 \_\_\_\_\_

## ヒト疾患関連組織の長期継代維持と保存法研究

研究分担者 野村大成（独）医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー

**研究要旨：** ヒト疾患組織の長期継代維持と形態・機能を生かしたままの永久保存を計るため、難病研究バンク開発研究における総括的ヒト難治性疾患組織維持システムの基盤研究を行い、難病の基礎研究、治療研究、創薬研究に結びつける。増殖性ヒト組織（がん等）については、卵のう膜腫瘍を例にとり、継代維持、凍結保存、再移植で、形態、機能が非常によく保存されていることを証明した。非増殖性ヒト組織に関しては、長期継代維持と再生可能な凍結保存法を開発せねばならない。

### A. 研究目的

ヒト悪性腫瘍はヌードマウスおよび従来のSCIDマウスに生着、増殖することはよく知られているが、約40%のヒト悪性腫瘍は生着しない。ヒトがん細胞も同じ傾向にある。また、良性腫瘍や正常ヒト組織は、1-2週間で拒絶、あるいは線維化・軟骨化してしまう。1986年、Bosma から導入したC. B17-scid原種は、80%前後がLeakyで正常T細胞、B細胞が出現し、約半数が8ヵ月以内に白血病死したが、C. B17-scid/scidマウスのうち、IgM、IgGが検出限界以下のものを20代以上選択的兄妹交配することにより、Leaky、白血病死を激減させた。これにより、初めてヌードマウス等に生着したことのないヒト悪性腫瘍が急激に増殖し、自然遠隔転移すること、ヒト良性腫瘍もゆっくり増殖すること、最終的には、ヒト脳組織を除くヒト正常臓器・組織、前がん組織の長期間（～3年）の継代維持に成功した（1977年以後Super-SCIDと呼ばれる）。皮膚、甲状腺等正常組織の移植後の病理組織像はよく維持されている。また、ホルモン分泌能など機能もよく維持されていた。移植した正常ヒト皮膚に太陽紫外線類似光（UVB）を2年間照射することにより、世界で初めて、人工的にヒトがんを誘発するのに成功した。

「難治性疾患克服のための難病資源バンク開発研究」開始にあたり、3年計画で、難治性疾患対策のために収集される患者試料を、DNA、RNAレベルでなく、その形態、機能を生かしたままの保存法の確立、さらに、Super-SCIDマウスでの継代維持により難治性疾患組織の形態・機能の長期維持をはかり、難病組織の生理機能の研究、治療研究、創薬研究を可能にする総括的ヒト難治性疾患組織維持システムの基盤研究基盤を確立を行うのを目的とする。

### B. 研究方法

Super-SCID（重度複合免疫不全）マウスを作成し、ヌード、SCIDマウスで増殖困難なヒト悪性腫瘍の継代維持と生きたままの永久凍結保存を行い、ヒト良性腫瘍、前がん病変組織、正常組織・細胞の継代移植維持についても20年以上にわたり実施し、ヒト皮膚、甲状腺、肺等組織の長期継代維持（～3年）にも初めて成功した。非増殖性のヒト難病臓器組織に対しても、長期継代移植維持を実施するとともに、組織機能を維持したままの再生可能な凍結保存を試みる。マイクロアレイ等により経時的変化の有無を調査し、生きた組織レベルでの難病の研究・治療のための資源開発を試みる。

（倫理面への配慮）

ヒト組織のSCIDマウスへの移植に関しては、医薬基盤研究所研および関連施設での究倫理委員会の承認のもとに施行している。

### C. 研究結果

IgG、IgMが検出限界以下（ $< 1 \mu\text{g/ml}$ ）のC. B17-scidマウスを50代以上選択近交交配したものをを用いた。Leaky、白血病を自然発生が殆どなく、マイクロアレイで免疫関連遺伝子の70%近くが機能欠損あるいは減少している。同時に、C57BL/6JN0s、C3H/HeJN0sに導入し30代以上兄妹交配したコンジュニックマウスを用いる。

#### 1. ヒト組織の凍結保存と再生

これまでヌード、SCIDマウスにて増殖しなかったヒト悪性腫瘍の増殖に成功したので、その凍結保存を行ってきた。これら可移植性腫瘍組織を20年近く前に、受精卵凍結保存法にならぬ、保存液中でプログラムフリーザーにて凍結し保存した。ヒト肺腺がん、膵臓がん、等多くのがん組織を解凍し、Super-SCIDマウスに再移植を行い、再生能、

凍結による組織形態と機能の変化を調査している。本年度は、ヌードマウスで増殖困難であったヒト卵のう膜腫瘍組織について調査した。

### Yolk Sac Tumor (YST2)

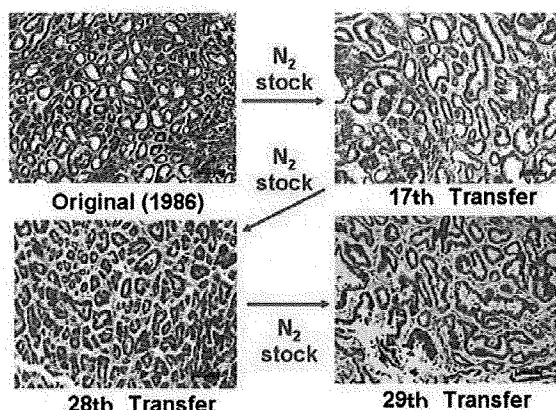


図1. 卵のう膜腫瘍の継代、凍結、再移植による形態学的変化。

図1は、16代、27代、28代でプログラムフリーザーにて凍結保存したものを解凍し、Super-SCID マウスに移植した例の組織像である。凍結、継代維持による病理組織学的変化は見当たらない。図2は、移植10代目、26代目、31代目の組織をマイクロアレイで遺伝子発現の変化の有無を調査したものである。その間には凍結保存がなされているが、遺伝子発現の変化はあまり見られない。

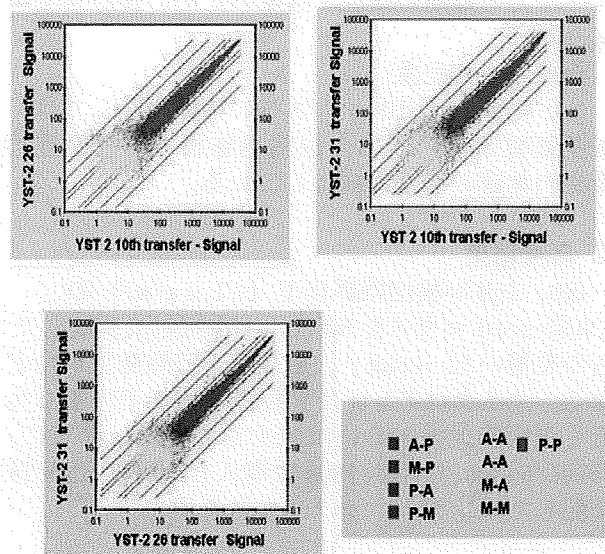


図2. 卵のう膜腫瘍の継代、凍結、再移植の際にみられるマイクロアレイによる遺伝子発現の比較。

移植代数による変化を数値に示したのが表1である。変化は微々たるものである。従って、ヒト卵のう膜腫瘍については、継代維持、凍結保存、再生による形態学的、機能的変化なく、ほぼ完璧

に永久保存されていると考えられる。

表1. 卵のう膜腫瘍の継代、凍結、再移植の際にみられる遺伝子発現量の比較。

	10 vs 26st transfer	10 vs 31st transfer	26 vs 31st transfer
No change	21104	20966	21633
Decrease (< x 1/4)	453 (8, 0.04%)	583 (10, 0.05%)	315 (16, 0.07%)
Increase (> x 4)	664 (42, 0.2%)	672 (57, 0.3%)	842 (23, 0.1%)

特異な例として、ホジキンリンフォーマ2例の皮下移植をいった。2例とも生着し、腫瘍を形成したが、腫瘍からでるサイトカインのため、マウス皮膚がパンチアウトされたごとく壊死脱落した。

### 2. 非増殖性ヒト難病組織の移植

非増殖性ヒト疾患組織および正常組織に関しては、Super-SCID で継代維持は可能であるが、数代で縮小消失する。30例近くの皮膚疾患患者の皮膚組織の移植実験を行ったが、同じ傾向である。通常の凍結保存では、Super-SCID にも組織レベルで一切再生も生着もしない。これまでに比較的良く知られているものとして色素性乾皮症、乾癬患者の皮膚移植を行ったが、2疾患5症例とも生着したが約1年で縮小消失した。

### D. 考案

増殖性ヒト組織（がん等）については、卵のう膜腫瘍を例にとり、継代維持、凍結保存、再移植で、形態、機能が非常によく保存されていることを示したが、その他腫瘍についても確認する必要がある。また、多くのがん細胞が凍結保存されているので、Super-SCID マウスでの生着、継代移植の可能性、SCID マウスで増殖したがん細胞由来組織は本来のヒトがん組織の構造、機能を保っているのかは、治療研究に重要な意味を持つので、来年度に検証する。非増殖性ヒト疾患組織、正常組織に関しては、長期継代維持と再生可能な凍結保存法を開発せねばならない。

### E. 結論

増殖性ヒト組織（がん等）については、卵のう膜腫瘍を例にとり、継代維持、凍結保存、再移植による形態、機能の変化が殆どなく、永久保存に近い状態で非常によく保存されていることを示した。非増殖性ヒト疾患組織、正常組織に関しては、数代の継代維持（最長3年）に限られ、再生