

200936225A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

生体試料等の効率的提供の方法に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 中村幸夫

平成22(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

生体試料等の効率的提供の方法に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 中村幸夫

平成22（2010）年3月

目 次

I.	総括研究報告	
	生体試料等の効率的提供の方法に関する研究	
	研究代表者 中村幸夫	
		----- 1
	(資料) 理研 BRC の倫理委員会に係る資料	
		----- 9
	(資料) 連携 3 機関で相談して作成したインフォームド・コンセント案	
		----- 27
	(資料) 理研 BRC で実施している細胞バンク事業のカタログ	
		----- 39
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	
		----- 61
III.	研究成果の刊行物・別刷	
		----- 63

I. 総括研究報告

生体試料等の効率的提供の方法に関する研究

研究代表者 中村幸夫

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

生体試料等の効率的提供の方法に関する研究

研究代表者 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細胞材料開発室長

研究要旨:

医学生物学研究の進展には「過去に蓄積された情報」と「対象となる研究資源」とが必要不可欠である。「情報」の効率的な仲介役として学会や学術雑誌が存在するように、「研究資源」の効率的な仲介役としてバイオリソース機関が存在する。独立行政法人理化学研究所バイオリソースセンター(以下「理研 BRC」)細胞材料開発室(以下「細胞バンク」)では、細胞材料の仲介を行っているが、ヒト細胞に関しては、これまでの中心は「がん細胞株」であった。「がん細胞株」が今後も重要な研究資源であることは不変であるが、一方で、「がん」以外の疾患研究に有用な細胞材料は極めて少なく、「がん細胞株」と比較した場合には殆どないと言っても過言ではない。

本研究は、難治性疾患に由来する細胞材料として、短期培養細胞(線維芽細胞等)、Epstein-Barr Virus 形質転換 B 細胞(以下「EBV-B 細胞」)、iPS 細胞などを整備することを目的に、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の収集に関する研究」等で収集された生体試料を受け入れ(寄託を受け)、前記の細胞材料を作成・樹立し、また、厳密な品質管理検査を実施し、当該細胞材料が円滑に研究利用されるための国家的体制の構築を目指すものである。

こうした体制を構築するにあたっては、「倫理的な問題」と「知的財産権に係る問題」などを考慮することが極めて重要であり、平成 21 年度にはこうした点に関して連携参画機関の間で交渉を進めた。

理研 BRC 細胞バンクでは、収集した試料(疾患由来試料を含む)を用いて、短期培養細胞、EBV-B 細胞、iPS 細胞の作製・樹立技術の確立、及び、当該技術を有する従事者の増員を目的として担当職員のスキルアップを図った。結果として、いずれの細胞の作製・樹立の技術も確立でき、これに従事できる職員も確保できた。次年度からは、新規の収集(寄託)細胞を得て、当該細胞材料の整備をさらに推進していく予定である。また、今後増えていく細胞材料及びその付随情報を管理するための情報管理システム(データベース作成等)の整備も実施した。

A. 研究目的

本研究は、難治性疾患の克服を目指す研究者が迅速に研究材料を入手するためのインフラストラクチャーとしての細胞バンク事業を整備することを目的に、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の収集に関する研究」等で収集された生体試料を受け入れ、効率的な提供を行う方法について研究するものである。

難治性疾患を克服するための基礎研究を実施するに当たっては、その研究対象となる細胞材料又は遺伝子材料が必須であるが、こうした研究材料を研究者が迅速に入手し利用できるためには、バイオリソース事業機関がこうした研究材料を一括して一元的に管理することが有効である。

しかし、こうした研究材料を体系的かつ網羅的に整備することは世界的に観ても未だに実施されておらず、本課題実施後に難治性疾患の多くをカバーできるような細胞材料が整備できれば、世界に類を見ない貴重な「研究資源コレクション」となることが確実である。

理研BRC(前身は「理研ジーンバンク」)は、バイオリソース事業機関(含細胞バンク事業)として20年以上にわたる経験を有し、現在では年間提供数が1万件以上という実績を持つ。また、移植用臍帯血バンク事業との連携による研究用ヒト臍帯血バンク事業、及び、研究用ヒト間葉系幹細胞バンク事業の経験と実績を有し、2008年4月には、日本で初めてのヒト胚性幹(ES)細胞分配機関となった。

2008年3月には、人工多能性幹(iPS)細胞バンク事業を世界に先駆けて開始し、2009年3月には、ヒトiPS細胞の提供も開始した。以上の経験から、ヒト細胞の取扱いに関する倫理的な対応や知的財産権に係る対応等に十分に精通しており、本課題を実施するに当たっても、以上の経験を有効に活用できる体制にある。

理研BRC細胞バンクでは細胞の品質管理徹底を目的に、国際標準化機構(ISO 9001)の要求事項を満たした品質管理システムを構築し、ISOの認証を取得している。本課題の実施も品質管理システムに組み込み、ISO 9001の要求事項を満たした運用を実施する。

本課題の実施は、上述のような細胞バンク事業に関する豊富な経験と実績及び高度な品質管理体制を有し、公平性と中立性とを有する公的機関が実施することが適切である。

難治性疾患に係る研究は、従来は、研究材料を入手することが可能な医学系の研究者が中心となって実施されてきた。本課題の遂行により、難治性疾患の患者に由来する細胞材料が理研BRC細胞バンクのような公的細胞バンク機関に整備されれば、医学系研究者のみならず、理学系、薬学系等の研究者も、当該細胞材料を使用することが可能となる。即ち、医学系以外の研究者が疾患関連研究分野に参画する機会を著しく増大し、難治性疾患に係る研究が「オールジャパン体制」で大きく発展することが期待される。

近年のバイオテクノロジーの進歩は目覚しく、理学系、薬学系等の研究者も参

画することで、難治性疾患に係る研究の大いなる飛躍が期待できる。例えば、高速(次世代)DNA シークエンサーの開発によって、遺伝子解析が迅速に、かつ、安価に実施できる日が近付いており、従来とは次元の異なる遺伝子解析研究が可能になることが強く示唆されている。また、得られた結果であるデータの解析に関しては、スーパーコンピュータ(ペタコン等)の開発が有効に活用されることと思われる。

上記の成果として、難治性疾患の原因が究明されたり、新規の診断法や治療法が開発されたりすれば、当該患者のクオリティオブライフ(QOL)の向上、及び、医療費の削減等に大きく貢献するものと考えられる。また、難治性疾患には指定されていない類縁疾患も多数存在することから、幅広い疾患研究分野に対して大きな貢献を期待できる。

B. 研究方法

(1)厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の収集に関する研究」等で収集された生体試料の寄託を受ける。

(2)試料は未培養の組織や細胞であると考えられるが、多くの組織に関して凍結保存技術は確立されておらず、凍結保存技術の開発が必要である。

(2-1) 緩慢冷却法(通常の保存法)

の改良

従来の凍害保護剤(DMSO等)の組み合わせによる改良及び新たな凍害保護剤の探索を行う。

(2-2) 急速冷却法(簡易ガラス化法)の改良

ガラス化法は胚細胞の保存法として確立しているが、その改変型である簡易ガラス化法はヒトES細胞やヒトiPS細胞の保存に有効である事を我々は発表しており、各種組織細胞の凍結保存にも適用が可能か検討を行う。

(3) 不死化作業

凍結保存技術が確立できても、収集した試料をそのまま提供(使用)したのでは「使い切り試料」であり、使用者数が限定される。従って、細胞の不死化を実施し、広く多くの研究者が使用できるようにすることが適切である。

(3-1) Epstein-Barr Virus (EBV) による不死化

我々は、非常に古くに凍結保存された末梢血を用いて、当該試料中のB細胞をEBVによって不死化する技術を開発している(参照:園田・田島コレクション細胞。<http://www.brc.riken.jp/lab/cell/hsc/>)。収集した試料が末梢血の場合には、原則として、

EBVによる不死化を実施した後に提供する。

(3-2) iPS細胞樹立による不死化

疾患によっては、収集した試料を用いてiPS細胞を樹立し、そこから目的の細胞を分化誘導して使用することが有益である。例えば、中枢神経系の疾患の場合、患者の脳神経細胞をバイオプシーにて採取することは不可能であり、患者の神経細胞を研究対象とすることは難しい。この場合、患者細胞からiPS細胞を樹立できれば、樹立したiPS細胞から中枢神経細胞を誘導することが可能であり、必要な研究材料を入手できる。そこで、収集した試料を用いてiPS細胞を樹立する技術の開発に取り組む。

(4) 情報処理システムの構築

(4-1) 試料付随情報(疾患名、患者の年齢、性別等)の管理のためのデータベースを構築する。

(4-2) 試料を広く一般の研究者に提供するための情報管理システム(提供依頼受付等の事務手続に係るシステム)を構築する。

C. 研究結果

「難治性疾患克服研究事業・生体試料等の効率的提供の方法に関する研究」には3機関が採択された。独立行政法人医薬基盤研究所(以下「医薬基盤研」)、国立大学法人熊本大学発生医学研究所(以下「熊本大学」)、理研 BRC細胞バンク(我々)である。3機関で相談し、各機関の専門性を活かした連携協力体制で「難知性疾患研究資源バンク(以下、難病バンク)」を整備することとした。

理研 BRC 細胞バンクの役割分担は次の内容となった。

(1) 収集した試料の中から短期培養細胞(線維芽細胞)を取得可能な組織の分配を受け、短期培養細胞(線維芽細胞等)を作成する。

(2) 血液細胞の分配を受け、EBVによる形質転換B細胞を作成する(EBV-B細胞)。

(3) (1)にて作成した線維芽細胞を用いてiPS細胞を作成する。熊本大学と相談して重複を避け、異なる疾患を分担する。

(4) 熊本大学が樹立したiPS細胞の寄託を受ける。

(5) 上記の全ての細胞に関して、品質管理検査を実施し、提供用ロットを作成し、希望に応じて一般研究者への分譲を実施する。

平成21年度は、本事業へ参画することに関して、理研筑波研究所(BRC が所属)の倫理委員会にて審査を受けた。

(1)の準備として、申請者機関が既に寄託を受けていた疾患由来細胞を用

いて、提供用の線維芽細胞の作製を実施した。提供可能となった細胞の由来疾患は以下である。

原発性高脂血症
 モルキオ症候群
 コケイン症候群
 テイザックス病
 色素性乾皮症
 エーラーダンロス症候群
 ウィルソン病
 シトルリン血症
 先天性高アンモニア血症
 ピルビン酸脱水素酵素欠損症
 嚢胞性線維症
 ブルーム症候群
 Werner 症候群

(2)の準備として、EBV産生細胞の調整を実施し、有効性を確認した。

(3)の準備として、センダイウイルスに山中4因子を導入したiPS細胞作成用ウイルスを調整し、有効性を確認した。

倫理的な対応に関して:

「生体試料等の収集に関する研究」を実施する機関等で収集(採取)された試料の寄託を受けるものであり、我々はインフォームド・コンセントの取得等は実施しない。ただし、「生体試料等の収集に関する研究」を実施する機関等と、インフォームド・コンセントの内容等を調整する必要がある。例えば、以下のような同意を得ておくことが必要である。

1)採取した試料を、公的細胞バンク機関に移譲(寄託)すること。

2)公的細胞バンク機関に移譲(寄託)した試料は、連結不可能匿名化することが原則であること。そして、ひとたび連結不可能匿名化された試料は、特定及び返還が不能となること。

3)研究では、遺伝子解析研究が実施される可能性があること。

4)採取した試料を用いて、不死化細胞を樹立する可能性があること。また、細胞不死化の一環として、iPS細胞を樹立する可能性もあること。

5)採取した試料の所有権は放棄してもらうこと。

6)研究に使用された後に発生した知的財産権は、すべて使用した研究者(研究機関)に帰属すること。

D. 考察

培養細胞作成技術:

線維芽細胞、EBV-B細胞、iPS細胞のいずれに関しても、正常な組織や細胞からこうした培養細胞を作成・樹立する技術は確立されているが、疾患によってはこうした培養細胞を作成・樹立することが困難な場合もあると想定される。しかしながら、平成21年度に実施した疾患患者細胞からのこうした培養細胞の作製・樹立においては、不成功に終わったケースはなかった。対象とした疾患数はまだ少なく、今後のさらなる検討が必要ではあ

るが、かなり多くの疾患に関して、こうした培養細胞の作成・樹立が可能であると考えられた。

品質管理体制：

マイコプラズマ汚染検査、細胞誤認検査 (Short Tandem Repeat 多型解析) などの基本的かつ必須の品質管理体制は既に確立できている。

iPS 細胞に関しては、分化能検査が重要であり、in vitro 分化誘導実験、免疫不全マウスへの移植実験による in vivo 分化誘導実験などが必要不可欠な品質管理となる。平成21年度は、こうした検査のための実施体制を整備した。今後はさらに、様々なオミックス解析 (遺伝子発現解析等) の結果が試料付随情報として標準的なものになっていく可能性が高く、本課題の対象である iPS 細胞に関しても、こうした付随情報をなるべく豊富に付随できるような技術開発を実施する予定である。

提供体制：

理研 BRC 細胞バンクでは、線維芽細胞、EBV-B 細胞、iPS 細胞のいずれに関しても、既に正常細胞由来の当該細胞を細胞バンク事業の対象として扱っており、疾患者由来の当該細胞に関しても、付随情報の取り扱いには特別なシステムの構築が必要となるものの、その他のシステムはこれまでのシステムをそのまま転用できるものであり、既に体制は完備できている。

倫理的な対応：

インフォームド・コンセントの内容などはかなり具体化が進んだ。しかし、インフォームド・コンセントを取得する現場の医師の負担をなるべく少なくするための創意工夫も必要であると考えており、次年度以降の課題であると考えている。

知的財産権：

主治医の先生方の日常的な献身を考慮するに、主治医である先生方の知的財産権 (学会発表権、論文発表権、特許等の取得権等々) を侵害しないような体制の構築はきわめて重要な点である。主治医である先生方の知的財産権を保持し、かつ、なるべく広く多くの研究者が難治性疾患の研究に従事できるようなシステムの構築が重要な課題であると考えている。

E. 結論

線維芽細胞、EBV-B 細胞、iPS 細胞につき、疾患者由来細胞からもこうした培養細胞を作成・樹立できる技術を確立した。また、疾患者由来の線維芽細胞、EBV-B 細胞につき、即時提供可能な細胞を整備した。

培養細胞の品質管理体制及び提供体制なども完備できた。次年度以降は、倫理的な対応や知的財産権に係る対応などについて検討及び改善を進める一方で、現時点で寄託可能な試料から積極的に寄託をしてもらえるように努力を図る。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Capes-Davis, A., Theodosopoulos, G., Atkin, I., Drexler, H.G., Kohara, A., MacLeod, R.A.F., Master, J.R., Nakamura, Y., Reid, Y.A., Reddel, R.R., and Freshney, R.I. Check your cultures! A list of cross-contaminated or misidentified cell lines. *Int. J. Cancer* **127**: 1-8 (2010)
2. Yamazaki, Y., Akashi, R., Banno, Y., Endo, T., Ezura, H., Fukami-Kobayashi, K., Inaba, K., Isa, T., Kamei, K., Kasai, F., Kobayashi, M., Kurata, N., Kusaba, M., Matsuzawa, T., Mitani, S., Nakamura, T., Nakamura, Y., Nakatsuji, N., Naruse, K., Niki, H., Nitasaka, E., Obata, Y., Okamoto, H., Okuma, M., Sato, K., Serikawa, T., Shiroishi, T., Sugawara, H., Urushibara, H., Yamamoto, M., Yaoita, Y., Yoshiki, A., and Kohara, Y. NBRP database: databases of biological resources in Japan. *Nucl. Acids Res.* **38**: D26-D32 (2010)
3. Nakamura, Y. Induced pluripotent stem (iPS) cells offer a powerful new tool for the life sciences. *J. Stem Cells Regen. Med.* **6**: 1-8 (2010)
4. Nakamura, Y. Bio-resource of human and animal-derived cell materials. *Exp. Anim.* **59**: 1-7 (2010)
5. Ishigaki, T., Sudo, K., Hiroyama, T., Miharada, K., Ninomiya, H., Chiba, S., Nagasawa, T., and Nakamura, Y. Human hematopoietic stem cells can survive *in vitro* for several months. *Advances in Hematology* **2009**: ID936761 (open access journal) (2009)
6. Tamagawa, T., Ishiwata, I., Sato, K., and Nakamura, Y. Induced *in vitro* differentiation of pancreatic-like cells from human amnion-derived fibroblast-like cells. *Hum. Cell* **22**: 55-63 (2009)
7. Danjoh, I., Sone, H., Sekiyama, S., Mizukoshi, K., Noda, N., Iimura, E., Nagayoshi, M., Saijo, K., Hiroyama, T., and Nakamura, Y. Is parainfluenza virus a threatening virus for human cancer cell lines? *Hum. Cell* **22**: 81-84 (2009)
8. Nakamura, Y. *In vitro* production of transfusable red blood cells. *ISBT Science Series* **4**: 383-389 (2009)

2. 学会発表

1. 中村幸夫 「幹細胞バンク」 日本組織培養学会大会 2009年5月 (宇都宮市)

2. 中村幸夫 「幹細胞バンクと幹細胞に係る技術支援の現状」 日本腎臓学会学術総会 2009年6月 (横浜市)
3. 中村幸夫 「理化学研究所バイオリソースセンター細胞材料開発室の紹介」 日本分子生物学会年会 2009年12月 (横浜市)
4. Yukio Nakamura. Simple Sequence Length Polymorphism (SSLP) analysis to determine the mouse strain from which mouse cell lines are derived. International Society for in vitro Biology. June 2009 (Charleston, South Carolina, USA)

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
- 以上

(資料) 理研 BRC の倫理委員会に係る資料

受付番号：【筑波 〇〇〇〇】

平成21年12月14日

バイオリソースセンター長

小幡 裕一 殿

所属 細胞材料開発室

研究実施責任者 中村幸夫 印

所属長 中村幸夫 印

研究計画実施申請書 (新規・変更)

下記の研究について実施したく申請いたします。

1	研究課題	難治性疾患克服研究事業「生体試料等の効率的提供の方法に関する研究」
2	研究概要	<p>本研究は、難治性疾患の克服を目指す研究者が迅速に研究材料を入手できるためのインフラストラクチャーとしてのリソース事業を整備することを目的に、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の収集に関する研究」で収集された生体試料をモデル的に受け入れ、効率的な提供を行う方法について研究するものである。</p> <p>難治性疾患を克服するための基礎研究を実施するに当たっては、その研究対象となる細胞材料又は遺伝子材料等が必須であるが、こうした研究材料を研究者が迅速に入手し利用できるためには、バイオリソース事業機関がこうした研究材料を一括して一元的に管理することがきわめて有意義である。しかし、こうした研究材料を体系的かつ網羅的に整備することは世界的に観ても未だに実施されておらず、きわめて独創性と先導性の高い課題である。</p> <p>本課題実施後に、難治性疾患の多くをカバーできるような研究材料が整備できれば、世界に類を見ない貴重な研究資源となることが確実である。</p>
3	研究実施責任者	中村幸夫
4	他研究機関との連携・共同又は他研究機関との協力の有無	<p>以下の二機関と連携して実施する。</p> <p>機関名 <u>独立行政法人 医薬基盤研究所</u> 機関長 <u>山西 弘一</u> 職名 <u>理事長</u> 研究実施責任者 氏名 <u>亀岡 洋祐</u> 職名 <u>主任研究員</u></p> <p>機関名 <u>国立大学法人 熊本大学 発生医学研究所</u> 機関長 <u>小椋 光</u> 職名 <u>所長</u> 研究実施責任者 氏名 <u>江良 択実</u> 職名 <u>教授</u></p>
5	添付書類	<input checked="" type="checkbox"/> 研究計画書 <input type="checkbox"/> インフォームド・コンセントの同意書・説明文書 <input checked="" type="checkbox"/> その他 (資料【21-1】-1,2,3) <input checked="" type="checkbox"/> 研究実施者一覧

		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 共同研究機関の倫理委員会通知書（写し） <input type="checkbox"/> 共同研究機関のインフォームド・コンセントの同意書・説明文書（ブランクフォーマット） <input type="checkbox"/> 共同研究機関の研究計画書 <input type="checkbox"/> 生物遺伝資源寄託・譲渡同意書、提供同意書（ブランクフォーマット） <input type="checkbox"/> 個別試料追加リスト <input checked="" type="checkbox"/> 本課題に試料を提供してくる採取医療機関におけるインフォームド・コンセントの同意書・説明文書の概要（ブランクフォーマット）（資料【21-1】-4）
6	変更項目 （変更の場合のみ）	

研究計画書

(新規)

研究課題名

難治性疾患克服研究事業「生体試料等の効率的提供の方法に関する研究」

研究実施責任者

独立行政法人理化学研究所 筑波研究所 バイオリソースセンター

(室、チーム名) 細胞材料開発室

(職名)(氏名) 室長 中村 幸夫

I. 研究に関する倫理的側面

この項は「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29日 文部科学省 厚生労働省 経済産業省)」に準拠しており、用語も同指針と同様の定義を用いている。

1. (試料等) 提供者を選ぶ方針、考え方又は基準

本研究は、難治性疾患の克服を目指す研究者が迅速に研究材料を入手できるためのインフラストラクチャーとしての細胞バンク事業を整備することを目的に、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の収集に関する研究」で収集された生体試料をモデル的に受け入れ、効率的な提供を行う方法について研究するものである。

厚生労働省指定の難治性疾患(資料【21-1】-2)の患者が対象であり、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の収集に関する研究」で採択された課題(平成21年度は資料【21-1】-3)において収集される試料が本課題の対象である。平成22,23年度にも新規に公募する予定であり、平成22,23年度に採択された課題において収集される試料も本課題の対象となる。

2. 研究意義及び、研究目的

難治性疾患を克服するための基礎研究を実施するに当たっては、その研究対象となる細胞材料又は遺伝子材料等が必須であるが、こうした研究材料を研究者が迅速に入手し利用できるためには、バイオリソース事業機関がこうした研究材料を一括して一元的に管理することがきわめて有意義である。

そこで、難治性疾患の患者に由来する試料を取り扱うリソース事業体制を整備

することが本課題の目的であり、こうした整備を介して、難治性疾患を克服する研究が進展し、難治性疾患の診断技術や治療技術等の開発及び難治性疾患者の生活の質の向上などに貢献することが最終的な目的である。

3. 研究方法

(1) 他機関との連携

厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の効率的提供の方法に関する研究」（リソース機関の公募）では、当室以外に2機関が採択された。独立行政法人医薬基盤研究所（以下「医薬基盤研」という）と国立大学法人熊本大学発生医学研究所（以下「熊本大学」という）とである。

医薬基盤研は、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の収集に関する研究」（プロキュアメント機関の公募）で採択された機関で採取された試料（試料付随情報も含む）のすべてを一元的に管理する。

当室は、医薬基盤研に収集された試料の中から、組織や細胞等の分与を受け、培養細胞を作成する。

熊本大学は、医薬基盤研に収集された試料の中から、または、当室にて作成した培養細胞の中から、試料の分与を受け、疾患特異的 iPS 細胞の作成を実施する。作成した疾患特異的 iPS 細胞は理研 BRC に寄託する。

(2) 当室の分担業務

1) 短期培養細胞（線維芽様細胞、上皮様細胞など）の作成

皮膚組織等の各種組織を用いて、短期培養細胞を作成し、提供ロットを整備する。また、熊本大学からの要請に応じて、熊本大学における疾患特異的 iPS 細胞作製のための材料として提供する。

2) Epstein-Barr Virus 形質転換 B 細胞（EBV-B 細胞）の作成

末梢血細胞を用いて、EBV-B 細胞を作成し、提供ロットを整備する。

3) 疾患特異的 iPS 細胞の作成

当室で作成した短期培養細胞等を用いて、疾患特異的 iPS 細胞を作成し、提供用ロットを整備する。

また、熊本大学から疾患特異的 iPS 細胞の寄託を受け、提供用ロットを整備する。

4. 研究期間

本研究倫理委員会承認後、平成 24 年 3 月 31 日まで。

5. 予測される成果

難治性疾患に係る研究は、従来は、研究材料を入手することが可能な医学系の研究者が中心となって実施されてきた。本課題の遂行により、難治性疾患の患者に由来する研究材料が公的リソース機関に整備されれば、医学系研究者のみならず、理学系、薬学系等の研究者も、当該研究材料を使用することが可能となる。即ち、医学系以外の研究者が疾患関連研究分野に参画する機会を著しく増大し、難治性疾患に係る研究が「オールジャパン体制」で大きく発展することが期待される。

近年のバイオテクノロジーの進歩は目覚しく、理学系、薬学系等の研究者も参画することで、難治性疾患に係る研究の大いなる飛躍が期待できる。例えば、高速DNAシーケンサーの開発によって、遺伝子解析が迅速に、かつ、安価に実施できる日が近付いており、従来とは次元の異なる遺伝子解析研究が可能になることが強く示唆されている。また、得られた結果であるデータの解析に関しては、スーパーコンピュータ（ペタコン等）の開発が有効に活用されることと思われる。

上記の成果として、難治性疾患の原因が究明されたり、新規の診断法や治療法が開発されたりすれば、当該疾患のクオリティオブライフ(QOL)の向上、及び、医療費の削減等に大きく貢献するものと考ええる。また、難治性疾患には指定されていない類縁疾患も多数存在することから、幅広い疾患研究分野に対して大きな貢献を期待できる。

6. 予測される試料等提供者に対する危険・不利益

当室では直接的には関与しないが、採取医療機関では以下の対応をとる。

(1) 採取試料について

ゲノム指針を遵守した手順を定め、採取機関または共同研究機関等の倫理審査委員会での審査・承認を経たうえで、採取医療機関長の許可の下で、提供を受けるものであり、試料提供者に危険や不利益が発生することがないように十分な配慮がなされている。

試料の採取は経験のある医師によって実施されるものであり、試料採取に伴って提供者に身体的危険が生じることがないように十分な配慮がなされている。

試料の提供は、研究使用に関する同意を得たうえで、ボランティア精神に基づいて行われるものであり、提供者（患者）は不利益も直接的利益も受けない。

- (2) 個人情報について
次項に示す。

7. 個人識別情報を含む情報の保護の方法

既述のとおり、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の収集に関する研究」（プロキュアメント機関の公募）で採択された機関で採取された試料（試料付随情報も含む）のすべては、医薬基盤研が一元的に管理する。

医薬基盤研の下では、試料は連結可能匿名化の状態での保管される。連結可能匿名化の状態での保管する理由は、後に診断名に間違いがあったこと等が判明した場合には、該当する試料を回収する必要があるためである。難治性疾患には診断法が確立していない疾患が多数含まれているため、このような対応が必要となる。また、試料提供者（患者）が研究への協力を撤回した場合に、試料を回収できるシステムとなる。

理研 BRC 及び熊本大学は、「匿名化後の記号が記された試料」及び「個人情報（氏名、住所、生年月日等）以外の試料付随情報」のみを入手する。即ち、理研 BRC 及び熊本大学が試料提供者の個人情報（氏名、住所、生年月日等）を入手することはない。また、医薬基盤研は、試料提供者の個人情報（氏名、住所、生年月日等）を外部（一般使用研究者）には提供しない。

8. 共同研究機関

共同研究機関には相当しないが、以下の機関と連携して実施する。

- (1) 独立行政法人医薬基盤研究所（理事長：山西 弘一）
研究責任者：生物資源研究部 主任研究員 亀岡洋祐
- (2) 国立大学法人熊本大学発生医学研究所（所長：小椋光）
研究責任者：幹細胞部門 幹細胞誘導分野 教授 江良 沢実

9. 採取しようとする試料等の種類、とそれぞれの量

当室では直接的には関与しないが、採取医療機関では概ね以下のような内容になる。

- (1) 末梢血液：血清用 5ml
- (2) 末梢血液：細胞用 5ml
- (3) 尿：10ml 程度
- (4) 皮膚組織：直径約 5mm の円形組織
- (5) 生検組織（胃及び大腸バイオプシー組織）：直径約 3mm の円形組織

10. インフォームド・コンセントのための手続き及び方法について

当室では直接的には関与しないが、採取医療機関では概ね以下のような内容になる。

10-1. 説明者の氏名

厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の「生体試料等の収集に関する研究」（プロキュアメント機関の公募）で採択された機関における説明担当医師（ほとんどの場合は患者主治医）

10-2. 説明者に対する説明項目

インフォームド・コンセント取得のために使用する説明書雛形（資料【21-1】-4）の内容。

10-3. インフォームド・コンセントの同意書及び説明文書

説明書雛形（資料【21-1】-4）及び同意書雛形（資料【21-1】-4）の内容を用いる。詳細な記載事項は各採取医療機関で異なるが、雛型書式の内容を含む。

10-4. 代諾の必要性と代諾者の選定に関する基本的な考え方

原則として提供者本人（患者）の同意に基づいて提供を受ける。ただし、未成年者の場合や、判断能力に問題があるケース等では、両親等のより近縁の親族を代諾者とする。

10-5. 研究実施前提供試料等を使用する場合の同意の有無。同意を得ている場合はその内容、提供時期、本指針への適合性。同意がないか不十分な場合は研究対象として用いる必要性

本課題の対象試料には、既に過去に採取されている試料も含まれるが、すべての対象試料は、ゲノム指針を遵守した手続きを経て、提供者の同意を得たうえで採取されたものである。

当然のことながら、同意を得ている範囲内のみで使用する。また、必要に応じて、同意を新規に取り直す。

本課題において、提供者（患者）の同意がない試料を対象とすることはない。

10-6. 国内外の公的又は民間の研究機関又は大学に対する試料等提供に関する事