

201024048A

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-難治-一般-166)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

亀岡 洋祐

平成 23 年(2011)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-難治-一般-166)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

亀岡 洋祐

平成 23 年(2011)年 3 月

# 目 次

I.平成 22 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. 疾患関連幹細胞の作製	
梅澤 明弘	7
2. アカデミア主導の新規医療開発における患者保護の重要性と基盤整備	
横出 正之	10
3. 難病研究資源バンクに関する倫理課題の検討	
増井 徹	14
(資料)①独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク運営細則(案)	
②独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク試料等利用細則(案)	
③独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク共同事業要領(案)	
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	27
5. 疾患関連細胞の品質評価ならびにキャラクタライズ研究	
小原 有弘	31
IV. 班会議資料等	39
V. シンポジウム資料等	47
VI. 研究成果の刊行物に関する一覧表	75
VII. 研究成果の刊行物・別刷	79

# I 平成 22 年度 研究班名簿

平成 22 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難病・疾患資源研究部 難病資源研究室	主任研究員
研究分担者	梅澤 明弘	独立行政法人国立成育医療研究センター 生殖・細胞医療研究部	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難病・疾患資源研究部	部長
	野村 大成	独立行政法人医薬基盤研究所疾患モデル 小動物研究プロジェクト	プロジェクトリーダー
	小原 有弘	独立行政法人医薬基盤研究所難病・疾患資源研究部 培養資源研究室	研究員
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	株式会社 NRL ファーマ研究開発部	課長代理
	高橋 一朗	独立行政法人医薬基盤研究所難病・疾患資源研究部 難病資源研究室	主任研究員
	古江-楠田美保	独立行政法人医薬基盤研究所難病・疾患資源研究部 培養資源研究室	研究リーダー
	松田 潤一郎	独立行政法人医薬基盤研究所難病・疾患資源研究部 疾患モデル小動物研究室	研究リーダー
	長田 直樹	国立遺伝学研究所進化遺伝学研究室	助教
	坂手 龍一	独立行政法人医薬基盤研究所難病・疾患資源研究部 難病資源研究室	研究員
	東濃 篤徳	独立行政法人医薬基盤研究所難病・疾患資源研究部 難病資源研究室	特任研究員
	伊東 絵望子	独立行政法人医薬基盤研究所難病・疾患資源研究部 難病資源研究室	特任研究員

## II 総括研究報告書

厚生労働科学研究費（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

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。本年度は難病研究資源バンクのハードとソフト両面でのシステム構築が進み、24の収集研究機関、研究班と試料収集の交渉を進め、機関の倫理審査と難病バンク倫理審査を通過した案件はまだ6件と少ないながら、実際に174件の生体試料を収集することができた。各機関での倫理申請やMTA締結などの事務手続きに多くの時間と労力がかかるが、今後この点に注力し効率的に生体試料の収集を進めていく必要がある。また今後の研究利用のための理療分譲を進めるためにも難病研資源バンクに関する広報啓蒙活動を進めなければならない。

**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。

本分担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、研究利用委員会を設置して研究利用における科学的妥当性を判断し、疾患克服研究に有効な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を目指した。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、難病克服研究班との生体試料収集協力に向けた話し合いの中で、この課題での具体的な対応策について検討を進め、具体的な難病研究資源バンク活動をを進めることを目的とする。

## 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。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。しかし、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、昨年度実施した収集研究班へのアンケート調査をもとに個々の難病研究班に個別に対応し生体試料収集に対応してもらえるよう交渉を進めた。

難病研究資源バンク事業は始まったばかりであり医学研究関係者の中にその存在が浸透していないことから、パンフレットの作成、学会での講演、ブース展示、シンポジウム開催などを通じて難病研究資源バンク事業の存在とその活動重要性について普及啓発活動を行う。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

の社会的法的問題が存在しており、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、個々の研究班に対して、難病バンクへの生体試料の提供に関する、機関での倫理審査申請のバックアップ活動を行い試料収集が確実に行うとともに、個別の研究班の特異的な問題についての対応を行うことにより事業を実現する。

## C. 研究結果

昨年度行ったアンケート調査をもとに、生体試料収集に対応が可能な 28 の研究班に関して試料収集のための交渉を進めた。研究班の所属機関の倫理審査委員会により生体試料のバンクへの提供の承認が得られた案件を 24 件受け、その中から 10 件を難病バンク研究倫理審査委員会に倫理審査を申請した。現在までに、承認 6 件、再審査 1 件、条件付き承認 2 件、継続審査 1 件となっている。

承認案件の中から実際に難病バンクに提供された症例数は HTLV-1 関連疾患（聖マリアンナ医大山野准教授）156 症例（DNA 及び血清）、多発性奇形症候群（慶応大学小崎准教授）2 症例（DNA）の合計 158 症例である。試料別の内訳は DNA120 件、血清 56 件の合計 176 件であった。これらの DNA については、SOP に従って品質管理を行っている。また、機関同士の MTA を交わして 174 件が分譲可能となった。また、共同事業を行っている熊本大学より、iPS 細胞 8 クローンの提供を受けた。

システム整備として難病バンクで取り扱う難病等の研究資源の標準取り扱い手順書（SOP）を作成し、これにしたがって寄託さ

れた試料の品質管理、保管管理を行った。また、難病バンク専用の超低温フリーザー、液体窒素タンク等を入退出管理システムにより隔離された部屋に整備し、試料情報の管理用に外部から遮断された専用の LAN を構築した。これらの設備で、SOP に準じて、寄託された試料の品質管理を行った。

難病バンクへの理解と協力を得るため啓蒙活動として、基盤研難病バンク独自および難病バンクを構成する三機関（基盤研、理研 BRC、熊本大）連携のパンフレットを製作し、難病関連シンポジウム等で 3000 部を配布した。また、難病研究関係学会、日本難病・疾病団体協議会、難病・慢性疾患全国フォーラムにおいてブース出展等の広報活動に努めた。本年年 2 月 20 日には大阪で難病バンク主催「難病研究と創薬」シンポジウムを開催し、約 130 名の出席を得た。また、難病バンクに関する新聞報道等は 9 件、難病研究資源バンクの広報に関連する学会等のセミナー・講演会等 9 件を行い、難病バンクの広報に努めた。

社会一般への広報と研究者への情報発信のため、難病資源バンクのホームページ (URL <http://raredis.nibio.go.jp/>) を開設した。これにより難病バンクのタイムリーな情報を広く発信できるようになるとともに、研究者からの情報の受け入れも容易になった。アクセス数は月平均で 200 回を超え 2010 年 5 月の運用開始から 2000 回を超えた。なおホームページの更新は概ね 2 週間に一度程度行っている。

#### 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。個々の研究班との試料提供に関する交渉の中で各機関の倫理審査申請などのサポートが重要な部分であり時間的、労力的にも大きく力を割かなければならなかった。生体試料収集に当たる各機関や研究班の状況把握と倫理審査申請サポートについて集中的に注力する必要がある、この点を効率よく進めるシステムを考案する必要がある。生体試料収集の対象とできた研究班または研究者は 24 班であり、まだ数としては少ないが、6 件が倫理審査を通過して 4 症例 174 件については分譲可能な状況にある。連携機関である熊本大学から 3 疾患から作成された iPS 細胞 8 クローンも寄託され分譲可能となった。倫理審査通過後に MTA 締結などに時間を要することもあり試料寄託が遅れていることもあるが、今後事務手続きを効率的に進め試料収集を効率的に行う必要がある。また、試料の分譲についても早急に開始できるよう進めている。

#### 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。難病研究資源バ

バンクのハードソフト両面でのシステム構築が進み、収集研究機関、研究班での倫理審査と難病バンクでの倫理審査を通過した案件はまだ6件と少ないながら、実際に174件の生体試料を収集することができた。各機関での倫理申請やMTA締結などの事務手続きに多くの時間と労力がかかるが、今後この点に注力し効率的に生体試料の収集を進めていく必要がある。また今後の研究利用のための理療分譲を進めるためにも難病研資源バンクに関する広報啓蒙活動を進めなければならない。

**難病研資源バンク関連会議開催経緯**

平成22年3月 8日 第1回 難病研資源バンク倫理審査委員会
平成22年4月 6日 難病バンク3機関 連携会議
平成22年4月 19日 難病バンク3機関 連携会議
平成22年5月 21、22日 日本神経学会 難病バンクブース出展
平成22年5月 23日 難病克服研究事業説明会 東京
平成22年6月 1日 基盤研 難病研究グループ会議
平成22年6月 4日 成育医療センター 梅澤班打合せ
平成22年6月 25日 難病バンク3機関 連携会議
平成22年7月 13日 第1回 難病研資源バンク倫理審査委員会
平成22年7月 16日 岩月班3班(武蔵班)合同会議 都市センター
平成22年8月 2日 難病バンク3機関 連携会議
平成22年8月 24日 聖マリアンナ大 山野先生打合せ会議
平成22年8月 26日 難病シンポジウム 難病バンク発表 都市センター
平成22年9月 2日 第4回 難病研資源バンク倫理審査委員会
平成22年9月 9日 難病バンク3機関 連携会議
平成22年9月 24日 聖マリアンナ大 山野班打合せ
平成22年10月 2日 熊本シンポジウム バンク発表 連携会議
平成22年10月 14日 第5回 難病研資源バンク倫理審査委員会
平成22年10月28-29-30日 人種遺伝学会 難病バンクブース出展
平成22年11月 11日 熊大江良班打合せ 基盤研
平成22年11月 17日 HS 難病シンポジウム
平成22年12月7-10日 日本分子生物学会 難病バンクブース出展神戸
平成23年2月 20日 『難病研究と創薬』シンポジウム 難病バンク発表
平成23年2月 23日 第6回 難病研資源バンク倫理審査委員会

**生体試料収集経過(H23.2.25現在)**

対応中の臨床研究班(研究者)	24
倫理審査件数	12(再審査含)
倫理審査承認件数	8
収集症例数	158
収集試料数	176

疾患名	ゲノムDNA	血清
HTLV-1関連腎臓症	68	45
HTLV-1感染無症候性キャリア	50	11
多発性奇形症候群	2	
計	120	56

患者由来iPS細胞			
難病例 type 1b	iPS細胞	2クローン	熊本大学発生医学研究所
ヘルツェウス-メルツバッハー病	iPS細胞	3クローン	熊本大学発生医学研究所
トコソリア病	iPS細胞	3クローン	熊本大学発生医学研究所

**F. 健康危険情報**

特になし

**G. 研究発表**

1. 論文発表

- Osada N, Uno Y, Mineta K, Kameoka Y, Takahashi I, Terao K. Ancient genome-wide admixture extends beyond the current hybrid zone between *Macaca fascicularis* and *M. mulatta*. *Mol Ecol.* 2010 Jul;19(14):2884-95. Epub 2010 Jun 23.

国内会議

- 竹内昌男、東濃篤徳、竹内喜久子、牧野 初音、田沼玲子、平田誠、高橋 一朗、梅澤 明弘、亀岡洋祐、長期培養により形質転換したヒト間葉系幹細胞のトランスクリプトーム解析、第33回日本分子生物学会年会・日本生化学会大会 合同大会、2010年12月 神戸
- 東濃篤徳、長田直樹、坂手龍一、平田誠、亀岡洋祐、保富康弘、高橋一朗、次世代シーケンサーを用いたカニクイザルにおける遺伝子発現解析、第33回日本分子生物学会年会・日本生化学会大会 合同大会、2010年12月 神戸
- 亀岡洋祐、小浦美奈子、内田敬子、竹内喜久子、松田潤一郎、長尾朋和、宇野賀津子、大野尚仁、鈴木和男、ヒト monovalent-hScFv の評価検討、MPO 研究会 2011年1月 仙台

**H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**

- 特許取得 特になし
- 実用新案登録 特になし
- 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
5. 疾患関連細胞の品質評価ならびにキャラクタライズ研究  
小原 有弘

## 疾患関連幹細胞の作製

研究分担者 梅澤 明弘（独）国立成育医療研究センター 部長

**研究要旨：**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」が創設され、難治性疾患克服研究により一層の効率的推進が図られている。その中で疾患由来の多能性幹細胞は、未だ根本的な治療方法の確立がなされていない疾患の克服に向けて大きな期待が寄せられている。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から iPS 細胞を作製し、その特性を評価するとともに、正常細胞由来 iPS 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) 遺伝病由来細胞からの iPS 細胞の作製  
医薬基盤研究所に保管する遺伝病由来の細胞から、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。さらにゲノムに挿入されないセンダイウイルスによる iPS 細胞の作製についても検討した。

(2) 疾患由来 iPS 細胞の特性解析

遺伝病由来の iPS 細胞について、未分化性評価を *in vitro* ならびに *in vivo* において行い、正常細胞由来 iPS 細胞と比較検証する。

### C. 研究結果

(1) 遺伝病患者由来 iPS 細胞の作製

医薬基盤研究所が有する遺伝病患者由来

細胞 4 種について、iPS 細胞作製の作製を試みた。その結果、3 種において ES 細胞様の形態を示す複数のクローンを確認した。未分化性評価のため、安定的に継代培養できるクローンを選択している。

#### (2) 遺伝病患者由来細胞 iPS 細胞の特性

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 細胞の特性解析を進めた。その結果 ES 細胞様形態をもつ 4 ラインすべてにおいて iPS 細胞として確認した。正常細胞由来 iPS 細胞と比較して未分化性維持においては同等であったが、疾患の表現系と重なる分化特性に違いが認められた。

#### D. 考案

今回試みた遺伝病患者由来の細胞は、いずれも染色体不安定性を有し、細胞を維持しにくい。その中で iPS 細胞の作製を試みたが、作製効率は正常細胞由来と比較して低かった。得られた iPS 細胞はこれまでのところ染色体の異常は認められず、未分化性の評価も保持していることが確認できた。また疾患由来 iPS 細胞が期待されている、疾患表現系の *in vitro* での再現について今回えられた 1 種 4 ラインについて分化誘導等の検討をした。この中で疾患の表現系を再現できる可能性が示唆された。今後詳細な解析を進め、難治性疾患解明に iPS 細胞が強力なツールとなりうることを示していく。順次他の 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を築き、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

今回 1 つの遺伝病患者由来 iPS 細胞を作製しその特性解析を行った中で、疾患表現系を *in vitro* で再現できたことが示された。このことは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で、遺伝病由来患者由来細胞からの iPS 細胞樹立がその疾患発症機構の解明へとつながることを示している。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

Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Itakura Y, Kuno A, Ogawa T, Yamada M, Akutsu H, Takahashi Y, Kanzaki S, Narimatsu H, Hirabayashi J, Umezawa A. Lectin microarray analysis of pluripotent and multipotent stem cells. *Genes Cells*, 16(1):1-11, 2011.

Higuchi A, Ling QD, Ko YA, Chang Y, Umezawa A. Biomaterials for the Feeder-Free Culture of Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells. *Chem Rev*, dx.doi.org/10.1021/cr1003612, 2011.

Inamura M, Kawabata K, Takayama K,  
Tashiro K, Sakurai F, Katayama K, Toyoda  
M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H,  
Kiyokawa N, Umezawa A, Hayakawa T,  
Furue MK, Mizuguchi H. Efficient  
Generation of Hepatoblasts From Human ES  
Cells and iPS Cells by Transient  
Overexpression of Homeobox Gene HEX.  
Mol Ther, 19(2):400-407, 2011.

Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M,  
Makino H, Fukawatase Y, Chikazawa E,  
Takahashi Y, Miyagawa Y, Okita H,  
Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A.  
Defining hypo-methylated regions of stem  
cell-specific promoters in human iPS cells  
derived from extra-embryonic amnions and  
lung fibroblasts. PLoS One 5(9):e13017,  
2010.

Toyoda M, Hamatani T, Okada H,  
Matsumoto K, Saito H, Umezawa A.  
Defining cell identity by comprehensive  
gene expression profiling. Curr Med Chem  
17(28):3245-3252, 2010.

## 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

#### アカデミア主導の新規医療開発における患者保護の重要性と基盤整備

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

**研究要旨：**ポストゲノム時代を迎えて、医学研究は基礎研究段階から臨床応用への展開に向けて大きく変化をとげつつある。しかしながらこのような探索型医療を臨床現場で実施するためには、被験者の権利や安全を十分に配慮した包括的な医療システムが求められる。このような見地から京都大学医学部附属病院ではトランスレーショナルリサーチを実現する部門として平成13年4月に探索医療センターを設置した。当センター10年間の歩みを振り返り、医師主導治験や高度医療評価制度下の臨床試験を進める上での課題について検討した。

#### A. 研究目的

医学研究を基礎研究段階から臨床応用へと円滑に展開するためには、被験者の権利や安全を十分に配慮した包括的な医療システムが求められる。このような見地から京都大学医学部附属病院では生命科学研究を臨床応用へ展開するトランスレーショナルリサーチ(TR)を実現する部門として、平成13年4月に探索医療センターを設置した。今年度は、当センターの10年間の歩みを振り返り、被験者保護に焦点をあてた研究基盤の整備について研究を行った。

#### B. 研究方法

当センター内には知財管理、薬事、プロジェクト進捗管理等を担当する探索医療開発部、臨床試験の品質管理、データマネジメント、モニタリング等を担当する探索医療検証部、診療科との連携、患者保護ならびにケア、補償、医療倫理等の実践をおこなう探索医療臨床部の3部門が配置されて

いる。設置当初より、センターでは治験以外の自主臨床試験に対しても可能な限り Good Clinical Practice(GCP)に準じた体制で支援する目標を立てていた。その後平成14年の薬事法改正、平成15年の厚生労働省令(省令 GCP)改正に伴い医師主導治験への道が開かれたのに続き、新規医療開発にむけた先進医療(平成17年～)ならびに高度医療評価制度(平成20年～)が、国への申請と厚労大臣の意見のもとに実施する自主臨床試験の新たな制度として設けられた。

このようにわが国の臨床研究を取り巻く環境が大きく変化するなか、探索医療センターは準ナショナルセンターとして全国の研究者をプロジェクトリーダーとして招聘し、国内外未承認薬を用いた2件の治験を終了し、さらに2件の治験と3件の高度医療評価制度臨床試験を支援中であり、わが国でいち早く医師主導治験・臨床試験支援体制の整備を進めてきた。この成果は橋渡し研究支援推進プログラム(平成19年度

～)や先端医療開発特区(スーパー特区、平成 20 年度～)における採択課題の支援へとつながり、さらなる発展の途上にある。TRはその先進性ゆえに通常医療よりもさらに高度の安全性、倫理的妥当性、診療情報の科学的検証が不可欠で、被験者となる患者の安全は何よりも重視されねばならず、このような観点も含め入れ、探索医療センターでは GCP に準拠した標準業務手順書の作成を完了している。

これらの基盤整備を背景として、医師主導治験や高度医療を支援する上で留意すべき課題について、検討を行った。

### C. 研究結果

医師主導治験や高度医療評価制度臨床試験に必須の人材として、試験指導医師、試験統計家、データマネージャー、データベース開発管理者、モニタリング担当者などが、あげられるが、このうち試験指導医師は他の職種の管理・指導を行い、TR チームを統率すべき、非常に重要な責務を負う。そのため試験指導医師は各職種の業務内容を的確に把握する必要があり、多職種の実務を見学・研修することも重要である。

また、医師主導治験の際に、治験責任医師は自ら治験を実施する者として、信頼性の高いデータの確保、健康被害発生時の対応、有害事象データの収集・整理・報告に必要な人材の確保、治験の申請や実施にあたり必要な膨大な事務作業と文書作成保管義務、事業に必要な経費の獲得など、非常に広範な責務を担っており、一人でこれらを実施することはとうてい不可能なので、臨床試験支援組織の拡充とスタッフの育成が必須である。

臨床試験支援組織(TR センター)は

- ・ TR の実用化に向けてのプラン作り
- ・ 実施可能な試験計画の作成
- ・ 関係部署との交渉、支援・協力体制の構築
- ・ TR の試験中の進捗管理
- ・ 有害事象・副作用発生時の対応
- ・ 診療科・部門を越えた横断的役割
- ・ 企業との契約交渉、資金調達

など、多方面にわたり高度な専門性やノウハウ・スキルが求められる。これらの業務の実践を通じて TR を確実に遂行し、研究・事業としての実績を積むとともに、質の高い治験/臨床試験データを収集することにより、さらに経験値の増幅、支援依頼の増加、信頼の拡大を得ることが可能になる。

### D. 考案

先端医療を迅速に実用化するための、即効性の解決策はなく、やはり時間と費用と人材を投入して TR センターの基盤整備を着実に進めていくことが最も重要である。

また、現在我が国では、薬事法に基づく治験、さまざまな指針に基づく自主臨床研究、国に申請をして実施する先進医療/高度医療という複数の形態の臨床試験が併存しており、これらの枠組みの中でどのように倫理的・科学的に先端医療の開発を進めていくかが、産官学の大きな課題である。倫理指針の解釈や問題点について、昨年度の本研究分担報告書にもまとめたが、引き続き検討が必要である。またこれらの臨床研究の実施にあたり、わが国では薬事法などの法律のほかに、複数の指針が文部科学省、厚生労働省、経済産業省などが所管する形で存在するが、その一方でこれらの指針の

整合性などをさらに明瞭にする取り組みが求められている。今回の難病バンクにおける研究においても、これらの指針に関する社会的合意形成などが必須になると考えられる。

#### E. 結論

これからの臨床研究におけるアカデミアの使命として

教育：優れた臨床研究者の育成

研究：新しい発想のシーズ探索

診療：質の高い臨床データ

社会：倫理と合意形成、患者と家族との連携

が挙げられるが、常に国民の理解と社会貢献を念頭において、TR事業を推進していくことが肝要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hatta T, Murayama T, Narita K, Sumi E, Yokode M  
Trend Analysis of Informed Consent Research in Clinical Trials: Comprehensive Retrieval via Electronic Databases.  
*Jpn J Clin Pharmacol Therapeutics*, 2011;42:21-25.

Horie T, Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Marusawa H, Iwanaga Y, Hasegawa K, Yokode M, Kimura T, Kita T.

MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo.  
*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:17321-17326.

Shimada K, Mikami Y, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Kita T, Kishimoto C.  
Atherosclerotic plaques induced by marble-burying behavior are stabilized by exercise training in experimental atherosclerosis.  
*Int J Cardiol*. 2011 in press

Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Fujita M, Kishimoto C.  
Olmesartan, a novel angiotensin II type 1 receptor antagonist, reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice associated with reducing superoxide production.  
*Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 in press

村山敏典, 横出正之  
【はじめての臨床応用研究】知っておきたい臨床応用への制度 高度医療と先進医療 遺伝子医学 MOOK 別冊はじめての臨床応用研究 Page26-34(2010.11)

横出正之  
動脈硬化における血管・血球細胞応答 仮説から新規創薬へ  
*The Lipid 21* 巻4号 Page380-387(2010.10)

横出正之

【テーラーメイド治療のための治療薬の選択と  
使用法ガイドライン 実地医家に必須の 56 疾  
患】代謝性疾患 脂質異常症

Medical Practice 27 巻臨増

Page80-86(2010.05)

2. 学会発表

XX<sup>th</sup> World Congress of International  
Society for Heart Research (ISHR)

5.13-5.16, 2010, Kyoto, Japan

Minami, M., Y. Kanaoka, M. Yokode, K. F.  
Austen and P. Libby : Lack of Cysteinyl  
Leukotrienes Ameliorates Atheromatous  
Plaque Formation in Hyperlipidemic Mice.

第 18 回日本血管生物医学会・The 8th  
Korea-Japanese Symposium on Vascular  
Biology 合同大会, 2010.12.1-12.3, 大阪  
Minami M, Yokode M., and Libby P. :  
EPRAP/FEM1A interacts directly with  
NF- $\kappa$ B1 p105 and attenuates macrophage  
activation.

第 51 回日本心身医学会近畿地方会  
2010. 2. 5 大阪

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

「外来化学療法の情報ド・コンセ  
ントにおけるこころとからだのモードバラ  
ンス～質問紙と対話内容をあわせたミック  
ス法を用いた観察研究より～」

第 2 回日本臨床試験研究会 学術集会総会,  
2011. 2. 5 大阪

角 栄里子、山本景一、村山敏典、猪原登

志子、南 学、手良向 聡、横出正之

「被験者数把握のための電子カルテを利用  
した検索システムの開発」

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

# 難病研究資源バンクに関する倫理課題の検討

所属 (独) 医薬基盤研究所

難病・疾患資源研究部  
政策・倫理研究室

研究者名 増井徹

研究要旨： 難病研究資源バンク（難病バンク）を公正に推進するには、研究倫理面での議論と対応が重要な位置を占める。本研究においては、難病バンクの公正性と事業の推進を考えて構築した文書体系について論考する。

## A. 研究目的

難病バンクの運営を円滑に進めるために、本事業を倫理と科学の両側面から支えることが不可欠である。本研究はその目的のために、何が必要であり、どのようにその仕組みが構築されたかについて、論考を加える。議論の結果として構築された文書体系について解説する。

## B. 研究方法

難病バンク内部での議論を踏まえて行われた、難病バンク研究倫理審査委員会での議論について論考を加える。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料等の共有体制について調査するが、特に個人情報に関わるものはなく、配慮は特になし。

## C. 研究結果

### 1. 難病バンクのフィールドの性質

難治性疾患克服研究事業は 30 年を超える歴史を持つ。しかし、この研究事業の成り立ちが政治的なバランスと、難病患者への補助という性質を持つために、多くの研究班は班単位で研究を推進するという体制を取ってはいなかった。また、班内部での共同研究も盛んではないことは、先行する厚生労働省の指定研究でのアンケートでも示唆されていた。

実際に難病バンクの話は 2006 年に、当所研究企画調整部成田部長の声かけで疾病対策課と対話を始めたときにさかのぼる。一つの班の中で難病研究資源の共有を図るために一か所に資源の集積を計画した場合でも、班内部の先生方の意見の統一が取れず、成功しないということが話題になった。そこで、研究班の外に難病バンクを作ることで、難治性疾患克服研究事業の推

進ができないかという話があった。そして、2009 年度の研究費が大幅に増額されたときに、難病バンクが課題として設定され、採択された。

### 2. 難病バンクの設計

難病研究に推進を目指して難病バンクが設立されたのだが、現行のヒトゲノム研究倫理指針では、バンクから利用研究者への分譲に際して、試料等が連結不可能匿名化されていることを確認することが求められている。そのために、難病バンクの分譲においても、それに従うという方針となっている。しかし、実際にはこの指針の規定は、以下の不都合を招く。以下に例示する。

- ① 難病の分類は診断技術の進歩などで変化する。それに対応するためには、分譲された試料等の情報について、臨床の場から研究の場への病歴情報等の移転が保障される必要がある。ところが、難病バンクから連結不可能匿名化で分譲することになると、臨床と研究の場の情報の流通は遮断される。
- ② 難病資源を提供する患者が、研究参加同意の撤回を行った場合に、難病バンクから分譲を受けた利用研究者は対応できない。この問題は、患者にとっては不利益であるが、研究者にとっては一旦分譲を受けたものを使い続けることができるというメリットもある。
- ③ 収集研究者が難病バンクへ試料等を提供して、その後、自らの研究のために難病バンクから試料等の分譲を受けるときに連結不可能匿名化で試料等が分譲されたとすると、収集研究者が難病バンクへ試料等を提供するメリットはない。特に、難治性疾患克服研究事業において、収集研究者は医師であり、患者のフォローアップなどに深くかわり、最新の情報を持っている。そこで、難病バンクからの試料等と自らが持つ追跡

情報を紐付けることができなければ、収集研究者が難病バンクに試料等を提供する意味は収集研究者にはない。そこで、収集研究者へ難病バンクから連結可能匿名化で試料等を分譲することによって、収集研究者の協力の元に難病バンクの収集を活性化させる必要がある。

このような事情の元に、次に示す共同事業という枠組みを構築した。

### 3. 共同事業による難病研究資源の収集の促進

「共同事業」では、収集研究班と難病バンクが共同で試料等の収集を行い、難病バンクは試料等を受入れ、品質管理、保管する。その上で、共同事業内では難病バンクから連結可能匿名化で分譲を行う。と同時に、難病バンク運営細則と難病バンク利用細則に従い、試料等の情報をデータベースで公開し、通常と同じ様に連結不可能匿名化で試料等の分譲を行う。

このシステムを作った目的は、2. ③の問題を解決して、収集研究者の協力を得やすくするためである。

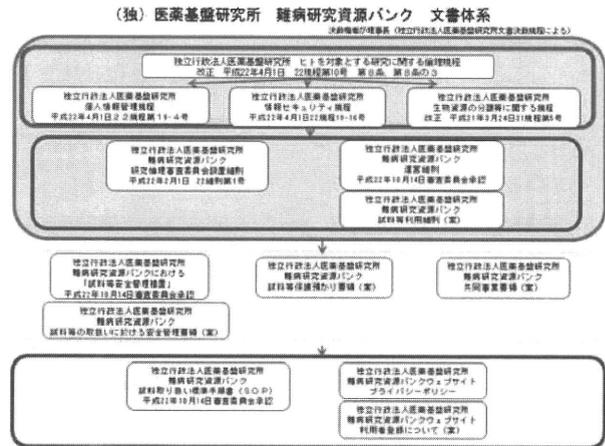
このようなシステムを作ることは、公的バンクの使命から外れるのではないかという議論が、難病研究倫理審査委員会および難病バンク内部で検討された。その結果、難病バンク事業は、一般的な難病研究の推進と同時に、難治性疾患克服研究事業の推進も目的とすることを考えると、共同事業は難治性疾患克服研究事業の推進に寄与する重要な枠組みであるという共通認識を得ることができた。

ただ、ゲノム研究倫理指針が今後改訂され、一般的な分譲においても連結可能匿名化での分譲が可能になった場合に、収集研究者のメリットは少なくなるが、難病バンクが試料等管理の専門家として試料等の管理に関わることは、研究者の負担を減らすと同時に、難治性疾患克服研究事業の推進に寄与すると考える。

### 4. 文書体系の構築

難病バンクは、難治性疾患克服研究事業（合計で250研究班をお超える）だけでも多くの研究者と提供を受けるために交渉をしなければならない。最初我々は、ケースバイケースで対応することで問題が解決できると考えた。しかし、実際に2009年末から収集研究班との始めてみて、収集に関わる研究者の要請が多様であることである。そこで、難病バンクの行動を規定する文書体系を作ることなしには、難病バンク

を公正に推進することができないことが明らかとなった。そこで、今年度半ばより、亀岡、高橋、坂手の協力を得ながら、図のような文書体系を作る、難病バンクの行動を一定の範囲に収めることを目指した。実際に、この過程で共同事業要領などの策定を推進した。



### D. 考察

難病バンクの運営を実際に行い、その課題から文書体系の構築を行った。と同時に、その構築過程で、難病バンクの運営の難しさが明らかになった。今後の大きな問題は、収集研究者と利用研究者の利益相反である。この問題の解決がどのように行えるのかが、難病バンクの成功にとって重要である。

### E. 結論

難病バンクの運営は、日本で初めてのバンクの形態であり、手さぐりながら、第一段階を超えたと考えている。この経験を活かして、今後の収集研究者との交渉、受入れ、保管、分譲を推進したいと考えている。

### F. 研究発表

#### 【査読つき】

The International Cancer Genome Consortium: Masui, T. as an member of International Data Access Committee. International network of cancer genome projects. Nature. 2010;464(15):993-998  
Current Asia Pacific Anticancer Therapy and Research Initiative and Strategies:Editors: Hao, X., Hill, D. ao Kakizoe, Norie Kawahara, Tohru Masui, Jae Kyung Roh, Kazuo Tajima, Ibrahim A. Wahid; Jpn J Clin Oncol;2010;40.