

〈記録〉第32回 日本臨床薬理学会年会 2011年12月1~3日 浜松
シンポジウム2: ヒト組織を用いた臨床薬理学研究の発展

3. 研究利用のためのヒト組織及び細胞の供給

小 阪 拓 男*

1. はじめに

ヒューマンサイエンス研究資源バンク (HS バンク) はヒューマンサイエンス振興財団によって運営されており、大阪府泉南市の関西空港の対岸にある。HS バンクは、1995年10月に開設され、細胞、遺伝子などを収集、品質管理し、産学官の研究者に分譲する業務を行ってきた。HS ヒト組織バンクは、ヒト組織を研究用として譲渡する国内自給型の非営利・公共的なヒト組織バンクとしてスタートした。現在、国内の14の医療機関と提携し、対象とするのは「外科手術で摘出された病変組織と付随する正常組織」で、通常は検査、診断に不要で廃棄される組織を研究用に提供いただいている。また倫理面の配慮としては、ヒト組織バンクへ研究利用のために組織を提供することについての、提供者のインフォームドコンセントを取得し、個人情報保護のためにバンクにて連結不可能匿名化を行う。また、医療機関、研究機関、HS 財団のそれぞれの倫理委員会において審査を行い、研究機関へ譲渡する。

2. ヒト組織バンクから譲渡可能な試料

ヒト組織バンクから譲渡する試料には、凍結組織、固定組織、新鮮組織、加工組織がある。組織の種類としては、肝臓、胃、大腸、甲状腺等の癌および非癌部位がある。凍結肝組織や加工試料の肝細胞や、肝ミクロソームは、薬物代謝研究等へ利用される。加工試料の口蓋扁桃リンパ組織およびリンパ球は、免疫研究等に多用されている。また新鮮組織として、大腸、胃、食道、膵臓の癌部位と非癌部位および、滑膜、皮膚、内臓脂肪があり細胞の生理学的研究に利用されている。その他、新鮮滑膜組織や脂肪組織からバンクで細胞調製した滑膜細胞と脂肪前駆細胞がある。近年は、新鮮組織と新鮮組織より調製した細胞の利用希望が増えており、譲渡に力を入れている。

3. 新鮮組織の譲渡

新鮮組織は2006年より譲渡を開始している。新鮮組織

は、医療機関からバンクに提供予定日時の連絡が入ると、複数の研究機関とマッチングを行い、譲渡先の研究機関に提供予定日時の連絡をする。バンク担当者は、診療情報を入手して連結不可能匿名化を行い、データシートを作成する。譲渡日となる手術日には、摘出された組織を可能な限り速やかに、冷蔵状態でデータシートとともに研究機関へ輸送する。

滑膜は、関節リウマチ患者あるいは対照となる変形性関節症患者の人工関節置換手術等の整形外科手術において摘出され、関節リウマチに関する研究等に利用される。正常皮膚は乳癌手術等で摘出され、培養皮膚の再生医療研究等に利用される。また最近、良性腫瘍摘出手術で摘出される正常皮膚も譲渡可能となった。大腸、胃等の癌部位および非癌部位は、消化器系癌手術で摘出され、癌の研究等に多用されている。内臓脂肪は、消化器系癌手術で摘出された腸管膜脂肪組織等で、糖尿病等の生活習慣病の研究に利用される。また最近分娩時に摘出される臍帯組織も譲渡可能となり、血管内皮細胞等の分離源としての利用が期待される。これらの新鮮組織について、2006年9月の譲渡開始から2011年10月までに医療機関より供給された新鮮組織の組織量は1~10gで、複数の医療機関から合計114例の組織が提供され、15の研究機関へ譲渡した。消化器系の癌組織が多く利用されている。また最近では関節リウマチの研究用として関節リウマチ患者由来滑膜組織および対照となる変形性関節症患者由来滑膜組織の利用が増加している。

4. 新鮮組織から調製した培養細胞の品質管理

「新鮮組織から調製した培養細胞」の研究機関への譲渡を2009年より開始した。医療機関から供給された内臓脂肪、滑膜組織をヒト組織バンクに受け入れ、組織より細胞を分散して細胞培養を行い、プログラミングフリーザーにより緩慢凍結し保存する。この凍結細胞を再培養後に、生細胞数、形態、増殖性、継代数などの一般的性状検査に加え機能的な性状検査を行う。マイコプラズマ等の微生物汚染のないことを確認した後、研究機関へ譲渡する。脂肪前駆細胞の脂肪細胞への分化能を調べた結果、Oil red-Oで染色される脂肪滴をもつ脂肪細胞へと分化する細胞を認め

* 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団ヒューマンサイエンス研究資源バンク
〒590-0535 泉南市りんくう南浜 2-11

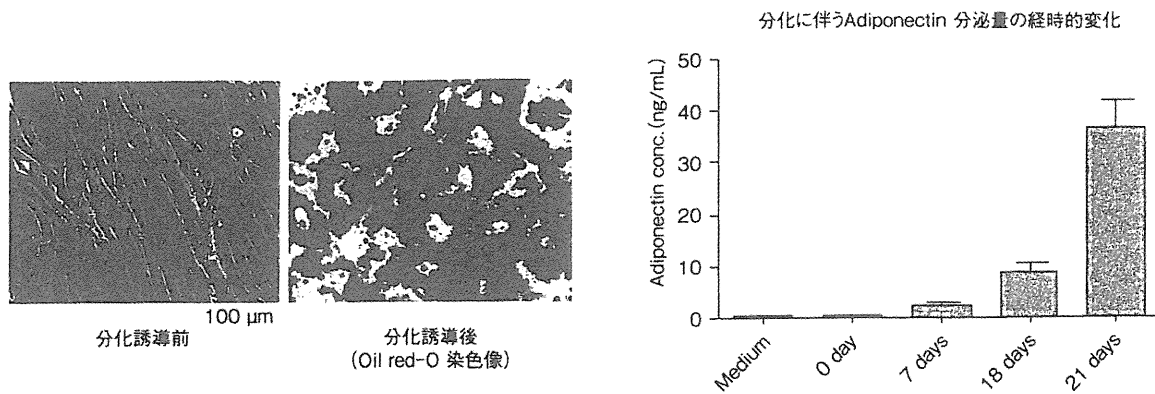


Fig. 1 脂肪前駆細胞の分化誘導と Adiponectin の産生

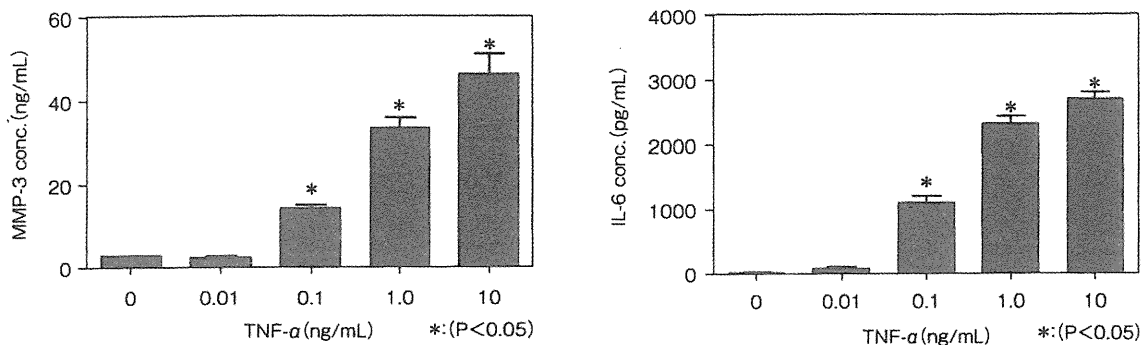


Fig. 2 TNF-α の MMP-3, IL-6 産生への効果

た. 分化誘導に伴い, 培養上清中への Adiponectin の分泌量が増加し, 脂肪細胞の機能を有すると思われた (Fig. 1). 本細胞は, 脂肪滴および Adiponectin の産生を指標として, 糖尿病, 肥満等の生活習慣病に対する創薬研究に利用可能であると考えられる. また, 脂肪前駆細胞は CD105 陽性で間葉系幹細胞 (MSC) としての性状も知られていることから骨芽細胞への分化能についても調べた結果, 分化誘導 3 週間後にはアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性陽性の骨芽細胞へと分化する細胞を認めた. 本細胞は再生医療研究の材料となる MSC のソースとして利用可能と思われる. 現在譲渡可能な脂肪前駆細胞は 9 ロットあり, ホームページで公開して譲渡を受け付けている. また最近, 糖尿病患者由来の細胞 1 ロットが譲渡可能になった. 現在, 複数の研究機関へ譲渡している.

関節リウマチ患者由来の滑膜細胞の機能的性状として, 炎症反応性について調べている. 炎症性サイトカイン TNF-α を細胞培養系に添加して, 培養上清中の MMP-3 と IL-6 の産生を調べた結果, TNF-α の濃度依存的に MMP-3 と IL-6 の産生が促進され, 炎症性反応を指標とした抗リウマチ薬の研究開発に利用可能と思われた (Fig. 2). また, 滑膜細胞は CD105 陽性で MSC としての性状も報告されていることから, 分化能について検討した. 脂肪細胞と骨

芽細胞へ分化させた結果, 分化誘導 2 週間後に脂肪滴を含む脂肪細胞へ良好に分化する細胞を認めた. また分化誘導 3 週間後に ALP 活性陽性で, アリザリンレッドで染色される骨芽細胞へと分化する細胞も観察された. 本滑膜細胞は脂肪細胞あるいは骨芽細胞へ分化する細胞を含むことがわかり, 再生医療研究の材料となる MSC のソースとして利用可能と考えている. 現在譲渡可能な関節リウマチ患者由来の滑膜細胞は 13 ロットあり, ホームページで公開し譲渡を受け付けている. また関節リウマチの対照となる変形性関節症患者由来の滑膜細胞が, 最近譲渡可能となった. 滑膜細胞は現在, 複数の研究機関に譲渡しているが, さらに利用希望が増加している.

5. 今後の展望

今後は医療機関と連携をさらに強めて, 種類, 量, 情報のより充実した高品質な組織を提供していただけるように努める. また外部の研究機関との共同研究等により, 高度な組織保存, 加工技術, 品質管理法の開発を行う. そして試料をタイムリーに譲渡するために輸送法を検討する. また新鮮組織から調製する細胞の種類と機能的解析を充実させ, 学会, セミナー等により広報し, 創薬研究だけでなく再生医療研究への利用を推進していきたい.

