

意文書が現在の 3 指針に準拠していない部分があることが判明した。扱う試料については、腎臓内科で採取・保管する試料は、組織のみならず血液や尿、その他のヒト試料や診療情報を含むため、試料の採取に侵襲性を伴うものと伴わないものが混在する一方、病理診断部においては、病理組織の残余試料のみであり、試料の採取に侵襲性を伴わない試料のみのバンクであることが明らかとなった。このためすべてを病理診断部の「病理組織材料の診療目的外使用」システムに統合することはできないができる限り整合性を取る必要があると結論づけた。そのほか、病理診断部の「目的外使用」システムでは、そのシステムの制定時期から、疫学指針とゲノム指針の 2 指針に該当する研究下での利用にあたっては京都大学大学院医学研究科・京都大学医学部附属病院医の倫理委員会の個別研究の承認後に利用が許可されるものとされているものの、臨床指針に対応していないことが明らかとなり、今後のゲノム指針の改定も想定に入れながら、3 指針へ対応すべく改定を行う必要性について議論した。また、「目的外使用」システムが院内の他の多くの診療科に十分周知されていないことなどについて討議を行った結果、院内医師へのアナウンスを行うこととなった。また、病理診断部では、「目的外使用」システムを利用して研究を行うのは院内研究者に限定されるため、試料に付随する診療情報のデータベース化は行われておらずその利用は個別の研究における倫理委員会の審議にゆだねられる形となっているが、腎臓内科においてはより診療に直結すること、患者の予後と疾患関連因子を検討するなどの研究が想定される

ことから、診療情報のデータベース化についても、厳格な管理を要求されることが想定された。現時点で院内研究者の使用に限定されている病理診断部の「目的外使用」システムと異なり、腎臓内科においては共同研究にて他の医療機関や企業あるいは海外の共同研究なども想定されることから、利用にあたっては、利用目的を明示した個々の研究の倫理承認を確認するのみならず、共同研究契約や MTA 手続きに関しても学内産学連携オフィスとの協調が必要と考えられた。さらに病理診断部においては試料の将来の公的バンクへの寄託については検討されていなかったが、腎臓内科試料バンクにおいては、公的バンクへの寄託も視野に入れて計画書並びに説明同意文書を検討することとした。

これらの討議の結果、腎臓内科試料バンクで保存が想定されるヒト由来試料と診療情報の整理、試料の採取から保存までのフロー案を作成した。図 2 に、腎臓内科試料バンクで保存するヒト由来試料と診療情報のイメージ案を、図 3 に腎臓内科試料バンク説明同意と試料採取フロー案を示す。

今後、病理診断部のみならず、他の関連部署、大学と協力関係を築きながら精度の高い試料バンクの基盤構築を目指す予定であり、本研究班において構築されたナショナルバンクの基盤整備の方法は、医療機関における試料保存バンクの質の向上にも繋がることが確信された。本事例を 1 つの例として、大学病院におけるヒト由来試料バンクの基盤整備が完成されれば、学内や学会単位でその方法等につき議論し、実際に診療に従事する医師の試料保存に関する理解を得るとともに、さらに将来的にはより

広く一般市民の理解を得る活動を行い、試料研究ならびにバンクの重要性について国民の理解を得ていきたいと考えている。

D. 考案

大学病院における「バンク」基盤形成において、問題点を抽出した。

- ・診療と研究の切り分けが明確でない。試料の保管に関しては連結可能匿名化を行い、対応表を有し管理を行いつつ、利用にあたっては、匿名化番号での使用を義務付けることができるが、診療情報データベースに関しては、入力時点では完全な匿名化はできず、研究利用時に個人情報とは切り離して匿名化番号で利用できるシステムの構築が必要である。診療情報は常にアップデートされること、診療情報へ直接アクセスが可能であることから、有益性の高い医療情報を得ながら研究を遂行することができる一方、試料のみならず情報の厳格な管理も求められる。

- ・試料の有効利用期間は、試料を採集した研究者や試料を保有する教室の寿命より長い場合がある。このため、大学内バンクの存続期間中であっても、特定の難治性疾患等の研究開発のためには、一定の期間の存続が保障されたナショナルバンクへの試料の移管についても検討する必要がある。そのためには一定の水準での管理体制が必要であり、試料の保管・管理のみならずデータベースの構築・管理も重要な課題である。

- ・提供した試料がどのような研究に利用されるか、同意説明の時点では明確にすることはできない。このため、一旦試料保存と研究利用について同意を得たとしても、原則再同意を得るか、再同意が得られない試

料を含む場合には目的を明示した研究について倫理委員会の承認を得る必要がある。この場合、本事例のみならず他部署でも一人から得られた試料が異なる部署に保管・管理されている場合も存在するが、研究ごとに再同意を得るためには、現時点ではその試料を採取した診療科医師のみが可能と考える。最初の試料採取の時点で再同意を得る可能性についても説明を行うとすれば、転院や患者の予後によっては本人から同意をとれなくなる可能性なども想定され、より複雑な説明を必要としてしまうことが想定される。

- ・説明同意の場面において、複数の説明同意文書が存在することは、患者、現場の臨床医の相方に負担が多い。腎生検前には、麻酔の方法、検査の実際の説明、検査後の安静についての説明、検査の危険性と対処方法についての説明を行うが、これに、試料の採取と保存に関する説明同意文書や個別の試料研究の説明同意文書があった場合、それぞれの説明文書を理解し、同意文書を作成するとなると、患者にとっては検査前の不安な状態で、煩雑な長時間の作業を要することとなり、精神的な負担も増えることが容易に想像できる。さらに、残余試料や研究用試料採取を断ったら必要な検査や治療が受けられなくなるのではないかとの不安も生じることが考えられる。また、現場の臨床医にとっては、診療のために腎生検が必要で検査をすすめているのに、試料採取が目的のようにとられてしまうのではないか、医師患者関係が損なわれるのではないかとの不安が生じることや、説明のための時間の負担の両者がただでさえ忙しい臨床医にさらなる負担をかけることとなる。

これを解決するためには、患者にとってわかりやすい言葉で書いた説明同意文書が必要であること、診療に関わらない第三者の説明補助が必要と考えられ、臨床試験などで活用されるクリニカル・リサーチ・コーディネーター（CRC）の人材活用が必要であると考えられる。さらに、学内や学会単位で試料バンクについて議論し、実際に診療に従事する医師の試料保存に関する理解を得るとともに、さらに将来的にはより広く一般市民の理解を得る活動を行い、試料研究ならびにバンクの重要性について国民の理解を得る必要があると考えられる。

E. 結論

・医学研究において、ヒト生体試料を用いた研究は医学の発展にとり非常に重要であり、必要不可欠である。

・我が国では薬事法などの法律の他に、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轄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る。

・ヒト試料を用いた研究に対する国の統一した見解と、研究利用に対して柔軟に対応できるようにするためには、一方で利用された後の監視を厳格に行う体制を築くなどの対応が求められる。

・臨床試験のみならずヒト試料を用いた研究においても、常に国民の理解と社会貢献を念頭において事業を展開していくことが肝要である。

謝辞

・京都大学医学部附属病院 腎臓内科学講座
柳田素子教授

・京都大学医学部附属病院 病理診断部
羽賀博典教授、南口早智子准教授

・京都大学医学部法医学講座

鶴山竜昭准教授

・滋賀県成人病センター研究所

真鍋俊明 所長/病理診断科長

・財団法人田附興風会医学研究所 北野病院
武曾恵理研究所副所長/腎臓内科部長

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

国際誌

1. Tamura Y, Murayama T, Minami M, Yokode M, Arai H. Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice. *Int J Mol Med*. 2011;28(5):683-7.
2. Ido A, Moriuchi A, Numata M, Murayama T, Teramukai S, Marusawa H, Yamaji N, Setoyama H, Kim ID, Chiba T, Higuchi S, Yokode M, Fukushima M, Shimizu A, Tsubouchi H. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety. *J Transl Med*. 2011;9:55.
3. Noda H, Iso H, Yamashita S, Ueno H, Yokode M, Yamada N, Ouchi Y; Defining Vascular Disease (DVD)

- Research Group. Risk stratification based on metabolic syndrome as well as non-metabolic risk factors in the assessment of carotid atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(6):504-12.
4. Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T, Ono K, Takaya T, Takanabe-Mori R, Akao M, Abe M, Morimoto T, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K. Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-a and C levels in human subjects. *PLoS One.* 2011;6(12):e29351.
 5. Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T; Members of Subcommittee for Aging. Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12(1):16-22.
 6. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, Yokode M, Kita T, Horie M, Kimura T. A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. *Cardiovasc Res.* 2012 Jan 20. [Epub ahead of print]

国内誌

1. 横出正之.【内科診療における論点】循環器 虚血性心疾患の一次・二次予防には、脂質異常症をどの程度コントロールすべきか?(解説/特集). *内科* (0022-1961)107 巻 6 号 Page1011-1016 (2011.06)

2. 会議録 (抄録)

国際会議

1. Murayama M, Sumi E, Minami M, Ihara T and Yokode M. The Unique System for 'Unnotified Clinical Trials to the Authority' in Japan. *Clinical Trials* 2011; 8:521

国内会議

1. 角栄里子, 山本景一, 手良向聡, 横出正之.「電子カルテ検索システム」の開発と適格基準のプログラム化の試み(会議録). *臨床薬理*(0388-1601)42 巻 Suppl. PageS280 (2011.10)
2. 多田春江, 木下明美, 横橋祐子, 山本卓資, 豊岡慎子, 三浦和美, 野田弘恵, 向井久美, 新美三由紀, 伊藤達也, 横出正之, 川上浩司. 新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験におけるマネジメントと品質管理活動の分析データ収集とバリデーション(会議録). *臨床薬理* (0388-1601)42 巻 Suppl. PageS224 (2011.10)
3. 隈村綾子, 出雲路祥子, 大久保智晴, 塩見麻子, 長谷川友美, 岸本寛史, 横出正之. 身寄りとの関係が希薄であった脳梗塞発症の転院支援の1事例(会議録/事例). *日本老年医学会雑誌*

(0300-9173)48 卷 4 号 Page416
(2011.07)

4. 島田佳奈, 宇隨弘泰, 李鍾大, 村山敏典, 横出正之, 木村剛, 岸本千晴. 実験的動脈硬化症に対する抗酸化剤 N-acetylcysteine の効果(会議録). 日本心臓病学会誌(1882-4501)6 卷 Suppl.I Page482(2011.08)
5. 島田佳奈, 平野絵美, 藤田正俊, 村山敏典, 横出正之, 木村剛, 岸本千晴. マウスの実験的動脈硬化に対する三種類のβブロッカー(プロプラノロール、メトプロロール、カルベジロール)の効果(会議録). 日本心臓病学会誌(1882-4501)6 卷 Suppl.I Page475(2011.08)
6. 丸井晃, 田畑泰彦, 柳茂樹, 山本雅哉, 米澤淳, 桂敏也, 横出正之, 清水章, 坂田隆造. bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルによる血管新生療法の長期成績および医薬品市販化・保険診療化の試み(会議録). 日本血管外科学会雑誌(0918-6778)20 卷 2 号 Page363 (2011.04)

3. 学会発表

国際会議

1. Yokode M. The role of oxidative stress in the development of atherosclerosis. Ninth Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, October 23-27 2011, Melbourne Australia.

国内会議

1. Ito-Ihara T, Hong JH, Sumi E, Kim SY,

Tanaka S, Narita K, Hatta T, Choi EK, Choi QJ, Miyagawa T, Jeong MR, Murayama T, Kim OJ, Yokode M. An international survey of physicians and dentists regarding clinical trials: A comparison between Kyoto University Hospital, Japan and Seoul National University Hospital, South Korea. 日本臨床試験研究会第3回学術集会総会. [P8-5] 平成24年2月23-24, 福岡.

2. 角栄里子, 村山敏典, 猪原登志子, 南学, 新美三由紀, 横出正之. 医師主導治験における安全性情報管理の整備. 日本臨床試験研究会第3回学術集会総会.[P7-3] 平成24年2月23-24, 福岡.
3. 八田太一、成田慶一、村山敏典、横出正之. “Informed Consent”と『インフォームド・コンセント』～歴史の変遷から浮かび上がるねじれの構造～. 日本臨床試験研究会第3回学術集会会.[P6-5] 平成24年2月23-24, 福岡.
4. 村山敏典、西村浩美、南学、横出正之. 研究者主導臨床試験のリスクに応じた被験者保護に関する研究 -健康被害補償-. 日本臨床試験研究会第3回学術集会会 [P6-4] 平成24年2月23-24, 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

図1:三指針制定・改正時期の比較

	2001 H13	2002 H14	2003 H15	2004 H16	2005 H17	2006 H18	2007 H19	2008 H20	2009 H21	2010 H22	2011 H23	2012 H24
ゲノム指針	▲ 施行			▲ 全部改正	▲ 一部改正			▲ 一部改正				▲ 改正予定
疫学指針		▲ 施行		▲ 全部改正	▲ 一部改正		▲ 全部改正	▲ 一部改正				
臨床指針			▲ 施行	▲ 全部改正				▲ 全部改正				

図2: 京大病院・腎臓内科試料バンクで保存するヒト由来試料と診療情報のイメージ(案)

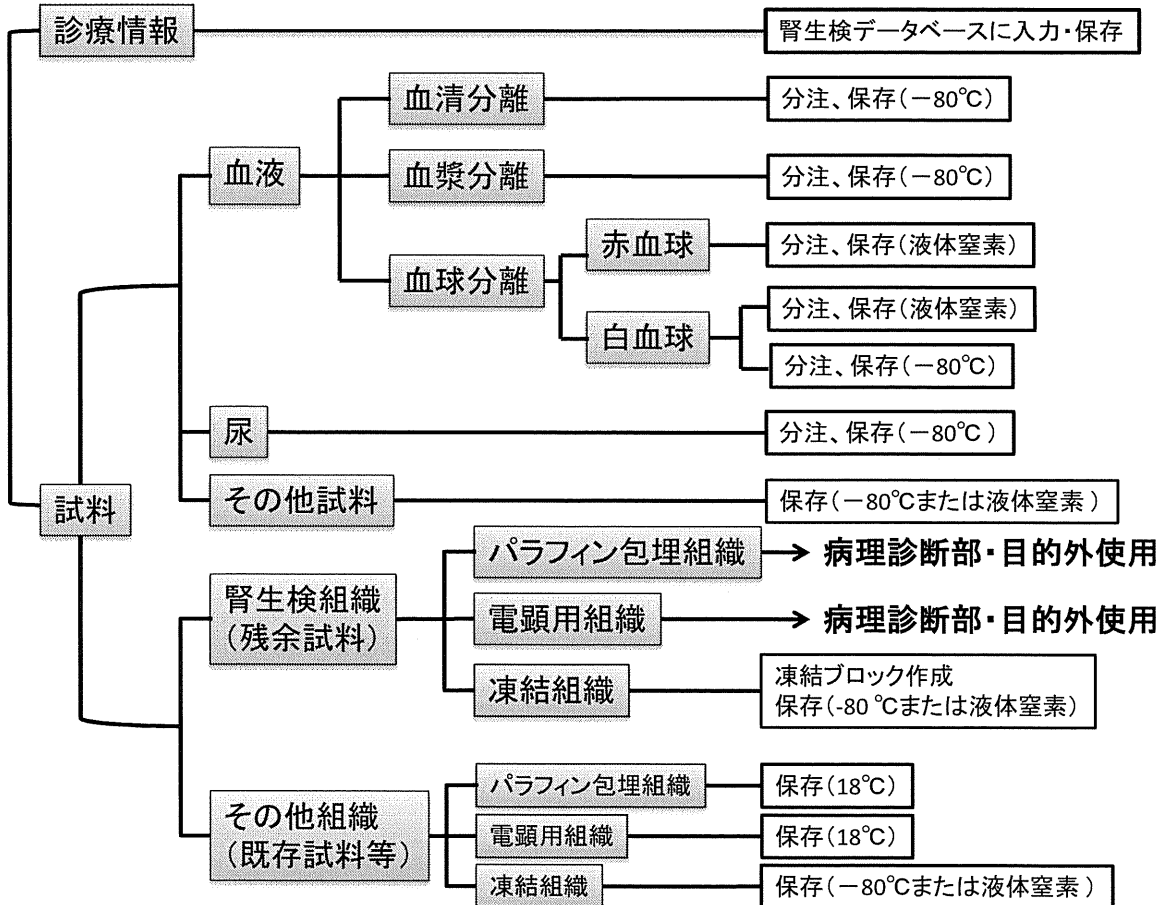
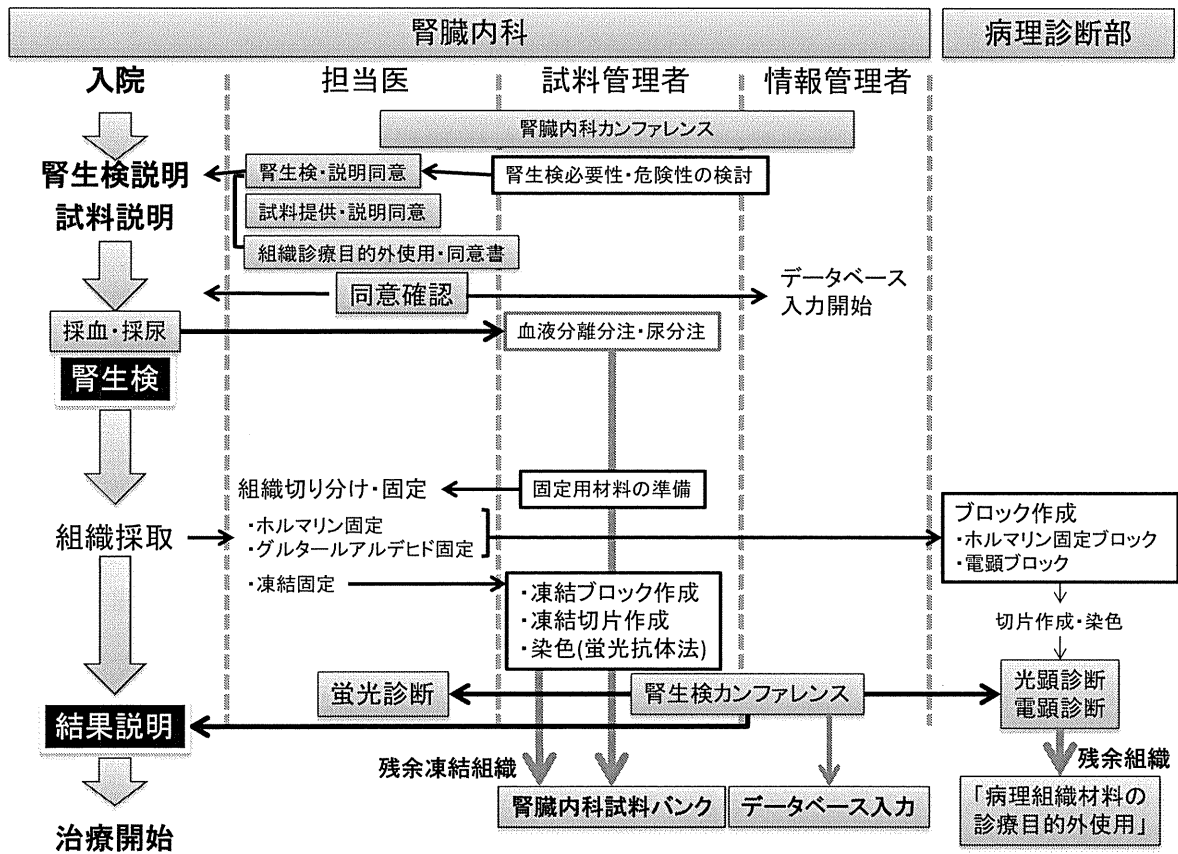


図3: 京大病院・腎臓内科試料バンク 説明同意・試料採取・保存フロー(案)



HTLV-1 関連脊髄症（HAM）患者生体試料の収集保存と 難病研究資源バンクとの連携の確立

研究分担者 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授
研究協力者 佐藤知雄 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 助教

研究要旨：

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、本邦での推定患者数が約 3000 人と稀な神経難病であり、患者は様々な医療機関に点在しているため情報が効率的に集約されず、病態・治療研究が進展しない大きな原因となっている。また、これまでは HAM の研究者は数が限られており、先進的な技術を応用した研究との連携が少なかった。そこで本研究では、HAM 患者の臨床情報と生体試料を効率的に収集・バンク化する方法として専門外来を開設しその有用性を検証、さらに国の難病研究資源バンクとの連携体制を確立することによって、その試料を広く提供する体制を構築した。HAM 専門外来と研究室との連携による特殊検査の実施により、これまで non-endemic area と考えられる関東において 119 例の患者を診療、また 134 例の患者の検体を収集することが出来た。これら患者の臨床情報ならびに生体試料を経時的に収集し、血清、血漿、PBMC、DNA、髄液を保存・バンク化した。このように、これまで関東一円に散在し、把握できていなかった患者の情報および生体資料を収集可能となることが示され、研究室と連携した専門外来の実施は、希少難病の研究推進において有用な方法の一つであることが示された。また、本研究において収集・保存した HAM 患者検体の規模は大きく、さらに詳細な臨床情報と検体を経時的に保存している施設は世界的にも貴重であるため、国内外の様々な研究グループや企業から共同研究の依頼を受けるようになった。さらに、難病研究資源バンクとの連携体制の構築は、世界的に貴重な検体を別々の地区で保存可能となり、災害等による消滅のリスクを分散するメリットも同時に得られた。

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、全国の患者数が約 3000 人と稀な疾患であるため、患者は様々な医療機関に点在しており、HAM の情報が効率的に集約されず、病態・治療研究が進展しない大きな原因となっ

ている。またこれまで、HAM の研究者は数が限られており、先進的な技術を応用した研究との連携が少なかった。そこで本研究は、HAM 患者の臨床情報と生体試料を効率的に収集・バンク化し、さらに国の難病研究資源バンクとの連携体制を確立することに

よって、その試料を広く提供する体制を構築し、HAM に関する共同研究を加速させ、革新的研究の進展に資することを目的とする。

B. 研究方法

HAM の non-endemic area である関東において専門外来を実施することによって、稀な疾患である HAM 患者の情報や検体が効率的に集約される体制を構築することが可能であるか検証する。さらに、そこで詳細な臨床情報を蓄積するとともに、倫理委員会で承認済みの同意書を得て検体を収集し、末梢血単核球細胞 (PBMC)、血清、DNA を分離して保存・バンク化する。また、通常の診療では実施困難であるが HAM の病状把握に有用である特殊検査 (ウイルス量定量、血清中可溶性 IL-2 受容体濃度、髄液ネオプテリン濃度、髄液 CXCL10 濃度) を実施し、その結果をフィードバックする体制を構築する。さらに、生命倫理委員会の書類を改訂し、国主導の難病研究資源バンクに生体試料を提供できる体制を整備するとともに、保存した検体を用いた共同研究を進展させる。

(倫理面への配慮)

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された (承認番号: 第 1646 号) 同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体は、個人情報管理者が連結可能匿名化により番号化する為、提供者を特定できないようにし、患者の人権擁護に努めた。

C. 研究結果

HAM 専門外来を実施することによって、

これまで non-endemic area と考えられる関東において、119 例の患者が来院し、102 例の患者を継続的に診療することが出来た。これら患者の臨床情報を集積すると同時に、患者検体を経時的に収集し、血清、血漿、PBMC、DNA、髄液を保存・バンク化した。また、HAM の病態把握に重要な特殊検査を実施し、その結果を提供者にフィードバックすることにより、患者のみならず全国の医療機関から測定依頼を兼ねて検体を収集することも出来た。結果、本邦における推定 HAM 患者 (約 3000 人) のうち HAM 患者 134 例、未発病感染者 (AC) 144 例の患者検体を収集・保存した。特に HAM 患者検体は経時的に保存しており、疾病の時間的な変化、治療による影響なども把握することを可能とした。

また、これら患者の保存検体を利用した共同研究の依頼を受け、研究機関 6 施設、企業・財団 4 施設との共同研究へと発展した。

また、国主導の難病研究資源バンクに生体試料を提供できる体制を整備する為に、本学の生命倫理委員会での書類を改訂し、新しく申請、承認された。これまでに、血清 (HAM 患者 45 検体、AC 11 検体)、血漿 (HAM 患者 128 検体)、DNA (HAM 患者 163 検体、AC 50 検体)、PBMC (HAM 患者 49 検体) を、難病研究資源バンクに送付し、保存した。難病研究資源バンクに保存した検体の分譲研究についても 1 件承認された。

さらに、HAM 専門外来と患者検体の収集・保存、難病バンクとの連携体制の確立といった研究基盤の形成について、HAM 患者会において講演し、提供を受けた患者検

体がどのように研究に役立っているかについて説明した。また書籍にも執筆し、本研究内容を紹介した。

D. 考案

関東で唯一の HAM 専門外来の実施と研究との連携により、これまで関東一円に散在し、把握できていなかった患者の情報および生体資料を収集可能となることが示され、研究室と連携した専門外来の実施は、希少難病の研究推進において有用な方法の一つであることが示唆された。ただし、一般の診療では提供されていない重要な特殊検査を実施して患者にフィードバックすること、患者会において提供された検体がどのように役立っているかを説明すること等を平行して実施したことにより、提供する患者や医療関係者側においてもメリットが存在したことが、今回の成功に大きく影響していると考えられる。

本研究において収集・保存した HAM 患者検体の規模は大きく、さらに詳細な臨床情報と検体を経時的に保存している施設は世界的にも貴重であるため、国内外の様々な研究グループや企業から共同研究の依頼を受けるようになった。また、難病研究資源バンクとの連携体制を構築することにより、世界的に貴重な検体を別々の地区で保存可能となり、災害等による消滅のリスクを分散できたメリットを得ることも出来た。このように、生体資料の収集保存の拠点形成と難病研究資源バンクとの連携体制の確立は、希少難病患者の臨床情報と生体試料を収集・保存し共同研究を加速する上で、効率的な方法の一つであ

ることが示された。

今後は、より全国的な連携を推進して協力することで集積性・効率性をさらに高めることが、このような希少難治性疾患に関するゲノム解析などの大規模解析による革新的な研究の実施に必要不可欠であると考えられる。

E. 結論

HAM などの希少難病の多くは患者が様々な医療機関に点在し、その情報が効率的に集約されにくく、研究進展の重要な阻害因子となっている。

本研究では、HAM の non-endemic area である関東において専門外来を開設し研究と連携させることにより、点在している患者が集約し、臨床情報と生体試料が効率的に収集できることが示された。さらに、HAM 患者検体をバンク化し公表することで、多くの研究機関や企業、財団との共同研究へと発展することが示された。

今後、患者検体の集積性をさらに高めるためには全国的な取り組みへの環境整備が必要であり、また収集・保存した患者検体を革新的な研究へとつなげる全国的な研究基盤の充実が重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamano Y. Host Immune System Abnormalities Among Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Disorders.

T-Cell Leukemia, 65-80/234, InTech, 2011.

- 2) Araya N., Sato T., Yagishita N., Ando H., Utsunomiya A., Jacobson S., Yamano Y. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and Regulatory T Cells in HTLV-1-Associated Neuroinflammatory Disease. **Viruses**, 3: 1532-1548, 2011.
- 3) Kitazono T., Araya N., Yamano Y., Yamada Y., Nakamura T., Tanaka Y., Inoue M., Ozaki S., Okazaki T. Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. **Cell Immunol**, 272(1):11-17, 2011.
- 4) Takamori A., Hasegawa A., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Masuda M., Shimizu Y., Tamai Y., Sasada A., Zeng N., Choi I., Uike N., Okamura J., Watanabe T., Masuda T., Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. **Retrovirology**, 7(8):100(1-15), 2011.
- 5) 山野嘉久、佐藤知雄、安藤仁、新谷奈津美、八木下尚子 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望— **日本臨牀** 2011 in press.
- 6) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、八木下尚子 HAM 専門外来の取り組み **神経内科**, 75 (4) 387-392, 2011.
- 7) 安藤仁、八木下尚子、新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態と治療 **医療と検査機器・試薬** 34 (4) 別冊 機器・試薬 34 (4) : 472-477, 2011.
- 8) 山野嘉久 HTLV-1 キャリアー、HTLV-1-associated myelopathy(HAM) 患者診療の現状と問題点 **血液内科** 63 (1) : 81-86, 2011.

2. 学会発表

国際会議

- 1) Yamano Y., Sato T., Araya N., Yagishita N., Shimizu Y., Ando H., Utsunomiya A., Izumo S., Jacobson S., Suzuki N. Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- 2) Sato T., Muto M., Araya N., Maekawa R., Suzuki N., Utsunomiya A., Seino K., Yamano Y. Possibility of $\gamma\delta$ T cell immunotherapy for HTLV-1-infected individuals. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- 3) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Nakamura T., Tanaka Y., Jacobson S., Yamano Y. The plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 tax in HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- 4) Yamano Y. Human retrovirus promotes the plasticity of regulatory T cells into T helper type 1-like cells through the T-bet transcriptional activation in neuroinflammatory disease. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo: The 8th GARN Meeting November 2011, Tokyo.
- 5) Yamano Y., Yudo K., Oka H., Shimizu J., Suzuki N. Epidemiologic study of Relapsing polychondritis in Japan: Results of 239 cases. International Conference on Orphan Drugs and Rare Diseases(ICORD) 2012 Conference, February 2011, Tokyo.

国内会議

- 1) 山野嘉久、新谷奈津美、佐藤知雄、中村龍文、森直樹、鈴木登 HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者でのフコイダ

- ン療法によるウイルス量の減少 第 52 回日本神経学会学術大会 2011 年 5 月 20 日 名古屋
- 2) 佐藤知雄、武藤真人、新谷奈津美、八木下尚子、前川隆司、宇都宮與、神奈木真理、清野研一郎、山野嘉久 HTLV-1 感染者に適用可能なガンマデルタ T 細胞療法の開発 第 4 回 HTLV-1 研究会 2011 年 9 月 19 日 東京
 - 3) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、八木下尚子、安藤仁、宇都宮與、出雲周二 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床病型：臨床経過と検査所見に基づいた分類 第 4 回 HTLV-1 研究会 2011 年 9 月 19 日 東京
 - 4) 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、八木下尚子、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HTLV-1 を介した病原性 T 細胞発生機構の解析 第 4 回 HTLV-1 研究会 2011 年 9 月 19 日 東京
 - 5) 内丸薫、山野嘉久、塚崎邦弘、鶴池直邦、宇都宮與、濱田利久、岩月啓氏、渡邊俊樹 成人 T 細胞白血病治療および HTLV-1 キャリア対応に関する全国調査 第 73 回日本血液学会学術集会 2011 年 10 月 名古屋
 - 6) Sato T., Muto M., Araya N., Kojo S., Maekawa R., Utsunomiya A., Seino K., Yamano Y. Frequency and functional significance of $\gamma\delta$ T cells in HTLV-1-infected individuals. (HTLV-1 感染者におけるガンマデルタ T 細胞の頻度および機能的な重要性). 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 27 日 千葉
 - 7) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Tanaka Y., Yamano Y. The molecular mechanism in the plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 in HAM/TSP. 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 27 日 千葉
 - 8) 佐藤知雄、安藤仁、新谷奈津美、山内淳司、八木下尚子、出雲周二、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の疾患活動性バイオマーカーに関する解析 平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金 難知性疾患克服研究事業 「免疫性神経疾患に関する調査研究」班会議 2012 年 1 月 26 日 東京
 - 9) 安藤仁、佐藤知雄、新谷奈津美、山内淳司、八木下尚子、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の慢性炎症における CXCL10 の重要性に関する解析 平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金 難知性疾患克服研究事業 「免疫性神経疾患に関する調査研究」班会議 2012 年 1 月 26 日 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)**
- 1) 特願 2011-268019、発明者：山野嘉久、安藤仁、佐藤知雄、出願年月日 (2011 年 12 月 7 日)、HTLV-1 関連脊髄症を治療または予防するための医薬および前記医薬を用いた抗体療法の治療効果の確認方法

難病研究資源バンクの政策・倫理的側面の研究

所属 (独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部
研究者 増井 徹

研究要旨： 難病研究資源バンク事業の政策・倫理的側面について、バンクの本体の交渉、枠組み作り、研究倫理審査のプロセスについて支援を行いつつ、公的バンクの持つ課題について検討した。難病バンク活動から生まれる研究成果と研究参加者との関係について論考した。

A. 研究目的

難病バンク事業の目的は、難治性疾患の患者に対して、診断、予防、治療、ケアに貢献する研究を行うことである。そのために必要な難病バンクの位置づけについて検討した。

B. 研究方法

難病バンクの政策・倫理面での活動支援を通じて得られた情報を元に、定期刊行物、書籍、インターネット上の情報収集から、問題の本質を論考する。

(倫理面への配慮)

ヒト試料等の利用についての間接的情報を採取のみであり、扱う情報に対する人間の尊厳や人権への配慮は特になし。

C. 研究結果

1. 研究と研究成果、研究参加者と研究者、現在と未来

医学研究の最終的な成果とは薬、治療法など、直接的に患者の生活の質を改善することに貢献するものである。特に、薬に対する希求は大きい。しかし、例えば1980年からのがん遺伝子の研究から生まれた薬は、その研究成果・論文の数からすると極々極一部にすぎない。膨大な研究結果の上に、実際に治療に役に立つ研究成果が生まれるのである。

難病バンクを実施することは、膨大な、高品質の医学研究を生むことが第一の目的である。そこからの応用・開発研究を経て、臨床での評価を受け、実際に標準診療で使うことのできる研究成果がどのように生まれるのかについて、確言することはできない。

それでは、難病バンク事業を行うことは、

どのような意味があるのだろうか。

原則として、難病バンクへ提供される医療記録も、試料も、一次的には臨床の残余物である。そして、それらを研究に利用できるようにすることに、今後の膨大な研究結果とその大成である研究成果がかかっている。

そして、現在の医学研究は、人の生物学として、臨床の場で起こっている現象に興味を持つ。医学研究が診療と近いということは、昔からあったことである。ただ、現在診療と医学研究は切っても切ることのできない接近の状況の中にある。

その象徴的な例が国立がん研究センターで昨年(2011年)の5月から始まった初診患者全員へ説明し、診療残余物と研究用の採血について同意を得る仕組みの運用である。当該センターはオープンスペースとして説明同意のためのスペースを診療待合室の中に設置した。すなわち、他の患者も何かが起こっていることを知ることができる状況で説明し、同意を得る。これは、診療と研究の接近を患者に実感してもらうまたとない仕組みである。

実際に医療は研究の上に成り立ち、研究の入口も出口も医療であることを多くの患者、市民が意識するようになることは、バンク活動の重要な使命であると考えている。難病バンクの構築が、医療と研究を結びつけるものであることを意識することが重要である。

バイオバンクの勤めの中に含まれるもの

最近いろいろなところで「バイオバンク」という言葉を目にする。私自身もいろいろな機会にバイオバンクについて書いたり、話したりする機会が多い。私がバイオバンクという言葉と出会ったのは、1999年に当時Nature Medicineの日本特派員をしていた友人から送られてきた英国でのバイオバンク構

築に関する2つの文書だった。最初は UK Population Biomedical Collection と言われていたものに英国バイオバンクという言葉が使われたのは、一つには1998年末に物議をかもしたアイスランドのバイオバンクの構築という話題があったと思われる (<http://mbrdb.nibio.go.jp/kiban01/image/chronicle20040130.jpg>)。英国バイオバンクは2007年に収集を開始し、2010年7月に50万人の試料の収集を完了した。日本では、2002年の文部科学省の科学技術・学術会議の下部委員会の報告書でその言葉が使われ、36万人のバイオバンク設立が提言された。それを受けける形で、経済振興予算として、30万人の47対象疾患の患者試料を収集するバイオバンクジャパンが設立された。それもすでに5年計画の2期目の最終年度を迎えようとしており、今後を考える時期になっている。

バイオバンク自体は、ヒト試料と情報を体系的に収集、保管、分譲する活動という定義で広く考えることがよいと考えている。「体系的に」ということが重要であり、収集の目的が重要であるが、場合によっては仮説非依存性の収集という概念も使われる。40歳から65歳の英国国民50万人の血清、血漿、血球細胞、尿を収集し、被験者の健康を20-30年の追跡研究を計画している英国バイオバンクの場合、「将来どのような目的に使われるか現在ではわからない」という意味で「仮説非依存性」の収集という言葉が確信を持って使われるようになっている。

このように、将来の利用目的が定めきれなくなった背景には、2つの理由が存在すると考えている。研究技術の進歩と研究方法の変化である。前者については、例えば5年前に実施されたDNA提供の際のインフォームド・コンセントでは、現在現実的になりつつある全ゲノムシーケンスなどを想定した説明が行われてはいないというような事実である。DNAという物質の利用範囲が、研究技術の進歩で変化した。後者については、例えば候補遺伝子解析研究と genome-wide association 研究を比較してみると理解できる。前者がその季節に、その場所で釣れる魚を予想して、釣道具や餌を用意する魚の釣方だとすると、後者はトロール漁法で根こそぎ収穫して、目的の魚を探すようなものである。genome-wide association 研究では方法自体が研究の目標を限定できない形になっている。

このような背景の元に、未来の、現時点で

は未知の研究利用を想定したヒト由来の試料と情報を収集する場合に、インフォームド・コンセントの場面で明確な研究利用を説明することができない。医療の場で使われていたインフォームド・コンセントと異なった内容を持つ説明と同意の形を作る必要がある。ということは、未来の未知の研究に利用されるという不安をヒト試料と情報を提供する由来者に負わせることになる。もちろん、不測の事態が発生する可能性を低くするように研究利用について設計をする。また、一旦試料と情報が提供されれば、その後は由来者の身体への侵襲はなく、情報による不利益が課題となる。とはいえ、それらの試料と情報が廃棄と削除されるまでは提供の時点では予想もしなかった研究目的に使われ、思わぬ問題に発展するリスクと負担が由来者には存在する。

現在、ヒト試料を用いた研究については、連帯という言葉が声高に語られている。それは主に、由来者が次の世代と連帯することが求められており、研究に参加することは連帯の一環であるという意味に使われる。また、研究実施を通じて研究者は由来者と連帯するのだということの意味する場合もある。

ところが、ヒト試料と情報を利用する研究の倫理審査を受ける研究者は、承認による免罪符を受けること、免責を受けることを期待している。となると、先に述べた、インフォームド・コンセントの段階で由来者が負うリスクと負担に対して、由来者と連帯する研究者の側が負うべきものは何であろうか。研究者が奪うだけの存在であることは許されないだろう。

研究者は提供された試料と情報の研究利用をオープンエンドにしたリスクと負担を負うことで、由来者と等しい立場で研究に関わることが求められている。その内容をどのように考えるかは今後の課題である。医療と研究が接近し、その区別が曖昧になる中で、研究者が負うべきもの、由来者が負うべきもの、研究に関わる医療関係者が負うべきもの、社会が負うべきものについて、真剣に論じ、それぞれの責務を負う時が来た。

D. 結論

難病バンクの構築を考える場合に、以下の2点を踏まえることが重要と考える。一つは医療と研究を結び付ける難病バンクの役割を自覚することである。もう一つは、その公正性の構築と維持のために、我々が公的バンク

としてできることは何かという問題である。どちらの課題も常に存在することを意識し続ける構造の構築を考えるべきである。

E. 研究発表

【査読付 学術論文】

1. Tamakoshi, A., Matsui, K., Sato, K., Masui, T., Maruyama, E.,: Three Critical Issues to Consider Before Implementing a New Genome-Cohort Study in Japan. *J. Epidemiol*, 2011; 21: 158-159
2. Norie Kawahara, Haruhiko Sugimura, Akira Nakagawara, Tohru Masui, Jun Miyake, Masanori Akiyama, Ibrahim A. Wahid, Xishan Hao, Hideyuki Akaza The 6th Asia Cancer Forum: What Should We Do to Place Cancer on the Global Health Agenda? Sharing Information Leads to Human Security. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 May;41(5):723-9
3. Norie Kawahara, Tohru Masui, Jae Kyung Roh, Xi Shan Hao, David Hill, Hideyuki Akaza What should we do to raise awareness on the issue of cancer in the global health agenda? *Jpn J Clin Oncol*. 2010 40(Suppl 1):i82-i85.

【総説及び書籍】

1. 増井徹 ヒトを対象とする研究の倫理：ヘルシンキ宣言の改訂の意味するもの「生命科学・医学と法・生命倫理—生命倫理基本法に向けて—」編集：位田隆一/ドナルド・チャルマーズ，印刷中
2. Masui, T. The Integrity of Researchers in Japan: Will Enforcement Replace Responsibility? Promoting Research Integrity in a Global Environment, Tony Mayer and Nicholas Steneck, pp49-54. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2012
3. 増井徹 「バイオバンクの変化がもたらすもの」別冊・医学のあゆみ 2012;36:127-133
4. 増井徹、「英国国立がん研究所 研究のた

めの試料と情報:利用方針作成のための雛形」、(National Cancer Research Institute, Sample and Data for Research: Template for Access Policy Development, June 2009) 2011 英日対訳版

5. 増井徹、バイオバンク、はじめて出会う生命倫理、編集：玉井真理子、大谷いづみ、有斐閣、2011、95
6. 岩江荘介、増井徹 バイオバンクの倫理的・社会的側面への対応とガバナンスについて」*癌と化学療法* 39 (4) :印刷中：2012年

【国内学会：招待講演】

1. 増井徹：「バイオバンキング：サンプル収集事業の設計における政策と倫理」 遺伝医学合同学術集会 2011、第18回日本遺伝子診療学会大会，京都大学 2011年5月6日
2. 増井徹，小門穂：「病気に立ち向かう—市民と研究者の理解のもとに」日本組織培養学会 第84回大会公開シンポジウム，国立成育医療研究センター（東京） 2011年5月28日
3. 増井徹 未来、未知、新規性、未だ見ぬ者へ：新規性を支えるもの 日本知財学会 バイオサイエンス分科会 政策大学院大学 2012年3月3日

【国内学会：一般講演】

1. 坂手龍一，坂口由希，竹村清，玉田一生，橘亜友子，山田弘，古江美保，高橋一郎，亀岡洋祐，松田潤一郎，川原信夫，水口賢司，増井徹：「医薬基盤研究所のデータベース横断検索システム」 トーゴの日シンポジウム 2011 日本科学未来館 2011年10月5日
2. 増井徹：「ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針の改訂に臨んで：課題について」日本組織培養学会第84回大会，国立成育医療研究センター（東京） 2011年5月27日
3. Tohru Masui “On the discussion of the revision of Ethical Guidelines for Human Genome/Gene Analysis Research” The 70th Annual Meeting of the Japanese

Cancer Association, Nagoya 2011, 10, 5

- 河原 ノリエ, 井上 真奈美, 増井 徹, 赤座 英之, グローバルヘルスアジェンダとしての癌政策研究の課題と展望, 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010/9/24, 大阪国際会議場, 大阪
- Norie Kawahara, Tohru Masui, Shigeo Horie, Haruhiko Sugimura, Akira Nakagawara, Jae Kyung Roh, Hideyuki Akaza, Paradigm of Cancer Research toward Global Health, 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年 10 月 3 日, 名古屋国際会議場, 名古屋

【国際学会等 招待講演】

- Tohru Masui “What’s mine is my own? What’s mine is yours?” INSERM, Toulouse, France 2011.9.15
- Norie Kawahara, Jae Kyung Roh, Tohru Masui, Hideyuki Akaza, ONGOING ACTIVITIES OF THE ASIA CANCER FORUM: OUR AIM, 2011.11.11, the 21st Asia Pacific Cancer Conference 2011 (APCC), Kuala Lumpur Convention Centre, Kuala Lumpur, Malaysia

【国際学会等 一般講演等】

- Norie Kawahara, Tohru Masui, Yuka Matsushiba, Shinjiro Nozaki, Hideyuki Akaza, The Role of University for the Multi-disciplinary Program in Global Collaborative Cancer Studies - from the perspective of Asia Cancer Forum as a member of GHWA -, 第 52 回日本熱帯医学会第 26 回日本国際保健医療学会合同大会, 2011 年 11 月 5 日, 東京大学本郷キャンパス, 東京
- Norie Kawahara, Tohru Masui, Shigeo Horie, Haruhiko Sugimura, Akira Nakagawara, Jae Kyung Roh, Hideyuki Akaza, Paradigm of Cancer Research toward Global Health, 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年 10 月 3 日, 名古屋国際会議場, 名古屋
- Norie Kawahara, Hideyuki Akaza, Jae Kyung Roh, Akira Nakagawara, Tohru Masui, Shigeo Horie, Haruhiko Sugimura, Hajime Inoue, What are the

implications for cancer research of placing cancer on the global health agenda? AACR (American Association for Cancer Research) 102nd Annual Meeting 2011, 2010/04/2-6, Orange County Convention Center, Orland, USA

【学会以外:招待講演】

- 増井 徹, 亀岡洋祐:「難治性疾患克服のための難病研究資源バンクの開発研究」難病バンクセミナー, 国立保健医療科学院(和光市) 2011 年 6 月 27 日
 - 増井 徹:「副腎資源バンクの今後の展開」難治性副腎疾患シンポジウム, 東京国際フォーラム 2011 年 7 月 2 日
 - 増井 徹, 亀岡洋祐:「難治性疾患研究資源バンクの取り組みについて」理研セミナー 難治性疾患の克服に向けて, 東京国際フォーラム 2011 年 7 月 10 日
 - 増井 徹:「研究資源としての「バイオバンク・ジャパン」—研究基盤の持つ意味—」バイオバンクジャパンの全貌—その可能性と未来, 東京 2011 年 10 月 2 日
 - 亀岡洋祐, 高橋一郎, 坂手龍一, 増井 徹 「難治性疾患克服のための難病研究資源バンクの開発研究」難病研究と創薬 2011, 千里ライフサイエンスセンター 2011 年 10 月 16 日
 - Tohru Masui “Observing Biobanks” Biobanks and Patients, Tokyo Univ. 2011, 11, 13
 - 増井 徹 「疾患バイオリソース・バンク事業の現状と課題」国立精神・神経医療研究センター TMC開所記念講演 2011 年 11 月 22 日
 - 増井 徹 「ヒトゲノムの詳細解析研究のもたらすもの—プライバシー、個人情報保護、ゲノム指針改訂、保因者情報—」当該課題の背景について, ゲノムテクノロジー164 委員会第 38 回勉強会, 東京 2012 年 2 月 14 日
- F. 知的財産の出願・登録状況
該当なし

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
（研究協力者） 松田潤一郎（独）医薬基盤研究所 研究リーダー）
（研究協力者） 竹森 洋（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。難病組織等非増殖性の組織は本質的に継代維持、再生可能な凍結保存は困難と考えられたが、Super-SCID マウスでは正常組織に加え、前立腺肥大症組織の移植をおこなったところ、1年以上にわたり移植組織は維持され、特殊染色による組織学的にも原発巣に近いものが維持され、PSA も分泌されていることから機能もよく維持されているものと考えられる。

難病疾患自然発症モデルマウスに関しては、脊髄小脳変性症自然発症モデルマウスの樹立と病態解析が画期的であり、責任遺伝子を竹森が決定した。変形性膝関節症の原因遺伝子を第2染色体上にマップした。

A. 研究目的

「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研究基盤の確立を行うのを目的とする。また、ヒト組織を用いての研究が困難な疾患に関しては、難病、疾患自然発症モデルマウスの開発と解析を行う。最終年度は、非増殖性ヒト疾患組織の維持と脊髄小脳変性自然発症モデルマウスを中心にとりまとめる。

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、正常ヒト皮膚、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法を開発するため、マイクロアレイ等により経時的变化の有無を調査

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。本年度は非増殖疾患組織のモデルとして前立腺肥大症組織に加え、成人、胎児脂肪組織の維持・保存を検討した。また、医薬基盤研究所の保有する難病・疾患自然発症モデルマウスについて研究協力者竹森 洋博士等の協力のもとに解析する。

（倫理面への配慮）

ヒト（成人、胎児）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研究倫理委員会の承認のもとに実施している。また、全ての動物実験も医薬基盤研究所研動物実験委員会の承認のもとガイドラインに沿って実施している。

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することにより、Leaky、白血病の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た。この *scid* 遺伝子を C3H/HeJ マウスに導入し、30代以上兄妹交配した C3H/HeJ-*scid* ; *LPS* マウス、さらに W^V 遺伝子を導入した SCID マウスを用いる。このマウスではヒト組織が安定して継代維持できる。

1. ヒト組織の継代維持と再生可能な凍結保存法

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が増殖すること、良性腫瘍も徐々

に大きくなること、また、ヌードマウスでは見られない自然遠隔転移にも成功した。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い、凍結保存専用の保存液中でプログラムフリーザーにて特定のプログラムで凍結保存した。ヒト卵のう膜腫瘍、頭頸部がん、膵臓がん組織等を解凍し、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たところ、凍結、継代維持による病理組織学的変化は殆どない。凍結保存の前後での機能的変化をマイクロアレイで遺伝子発現の変化の有無を調査しても、その間の継代維持、凍結保存、再生による機能的変化も少なく（4 倍以上の遺伝子発現変化を示す遺伝子数が 0.17~0.35%）、よく永久保存されているものと考えられる（21 年度報告書）。しかし、このプログラムは、凍結操作に 5-7 時間を要し、時間と人手が大変なので、短時間の凍結保存を難移植性のがん組織で試みたところ、図-1 に示すようにプログラムフリーザーで凍結保存したものは生着、増殖し、きれいな組織像を示したのに対し、瞬間凍結保存した組織は移植後消失した（22 年度報告書）。注意深い凍結が必要である。図 1 に示す 4 つのプログラムで凍結保存を行ったところ、旧来のプログラム A, B が最適で、次に C, D では再移植しても消失した（図 2）。

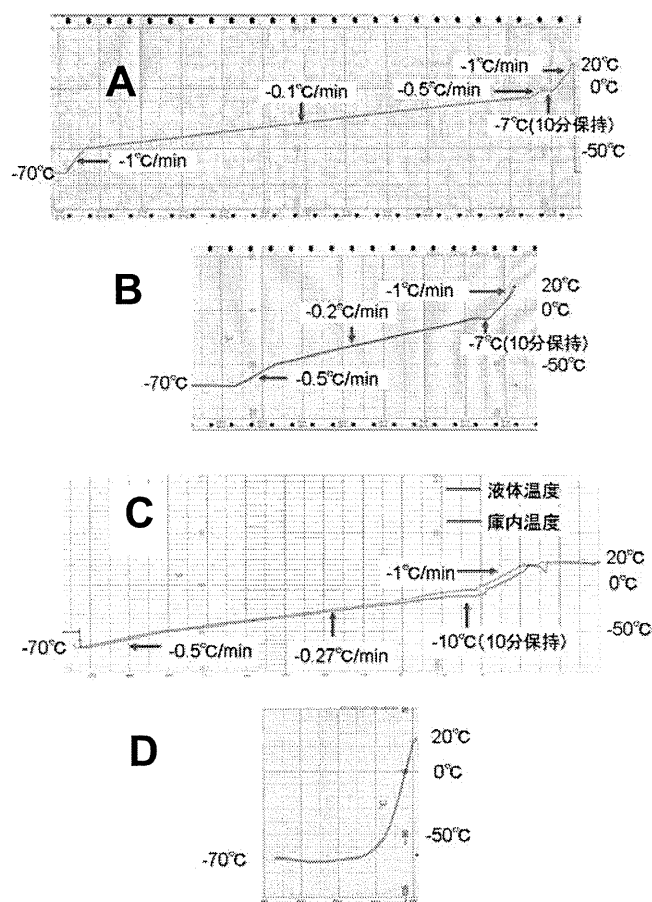


図 1. 凍結保存プログラム。

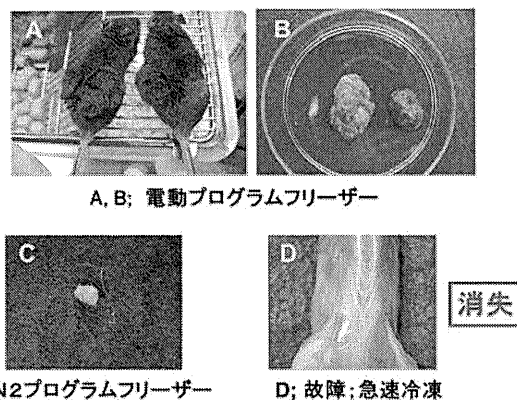


図 2. 凍結保存プログラムによるヒト腫瘍の生着、増殖の違い。

2. 非増殖性ヒト疾患組織の移植

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。本研究班では、難治性疾患組織（がんを除く）の入手が困難であったため、1 つのモデルとして、成年男子が 60 才をすぎるとその多くが発症し治療薬も存在しなく、QOL を低下させる疾患として前立腺肥大症組織の継代移植をおこなってきた。22 年度報告書で報告した如く、C3H/HeJ-*scid*; LPS および C57BL/6J-*scid* マウスに移植したところ、原発巣組織では、間質の増生を伴うきれいな一層円柱上皮よりなる腺腔を形成しているのに対し、C57BL/6J-*scid* マウスへの移植例では、一部扁平上皮像がみられた。しかし、一部組織、きれいな一層円柱上皮の腺腔を形成しているものがみられ、マウス血中に PSA も検出されている。C3H/HeJ-*scid*; LPS 雄マウスへの移植例では、きれいな一層円柱上皮でおおわれた腺構造がみられた、組織像は原発巣組織と大差なく維持されており、PSA も当該患者血中濃度（5.45ng/ml）とほぼ同じ値（5.25ng/ml）を移植 2 ヶ月後には示している（図 3）。これら継代、移植組織に対し、AR 染色、PSA 染色、Ki67 染色、cox2 染色を行ったところ、移植組織はきれいに染色されており、よく維持されていることを示している（図 4）。さらに長期維持、移植を継続中である。

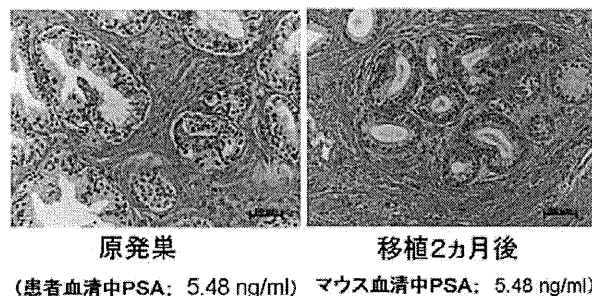


図 3. 前立腺肥大症組織像と血中 P S A 値。原発巣と移植 2 ヶ月後。

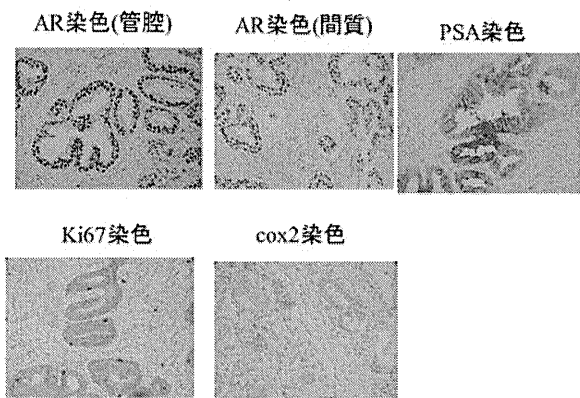


図4. 移植ヒト前立腺肥大症の特殊染色像。

3. 難病自然発症モデル動物研究

医薬基盤研究所では、いくつかの難病モデルマウスについて研究を行っている。研究協力者、竹森 洋は、最近、脊髄小脳変性マウスの自然発症モデルマウスを樹立し、22年度系統化した脊髄小脳変性症モデルマウス (TS3) の責任遺伝子を同定することを試みた。TS3 は生殖能力があるものの、後肢麻痺で自然交配ができない。そこで、体外受精法で他系統の正常マウスへの交配を行い、多数のマウスを確保した。全染色体から 80 種のマイクロサテライトマーカーを選び、リンケージ解析を行うことで、最終的に 5cM (約 100 個の遺伝子) に絞り込んだ。次に、22年度のマイクロサテライト解析と照らし合わせることで、当該 5cM 領域には遺伝子発現変動を伴う遺伝子が存在しないことが判明した。このことは、遺伝子変異は発現調節領域には無く、タンパクコード領域 (ORF) にあることを示唆する。そこで、当該 5cM 領域内の神経関連遺伝子の mRNA を cDNA 化後に直接配列決定を行うことで責任遺伝子の変異の確認を行った。その結果、膜チャンネルをコードするタンパクの ORF に 1kb の欠損があることでタンパクができていないことが判明した。

TS3 マウスの解析は、脊髄小脳変性症の分子機構理解・治療法開発のみならず、認知症治療薬探索への応用も期待される。既に薬用植物資源研究センターとの共同により、TS3 マウスの病態を利用することで新たな脊髄小脳変性症の病態制御物質の探索に成功している。

難治性疾患に指定されていないが、日本でも 1000 万人もの患者がおり治療薬もなく対症療法しかなく、QOL を著しく低下させる疾患である変形性骨関節症 (OA) 自然発症モデルマウスの原因遺伝子が第 2 染色体上みつekteおり、詳細な解析を行っている。

D. 考案

増殖性ヒト組織 (がん等) については、特定のプログラムで凍結保存すれば、20 年後に再移植す

れば蘇り、形態、機能も非常によく保存されているのに対し、難病組織等非増殖性の組織は本質的に継代維持、再生可能な凍結保存は困難と考えられたが、Super-SCID マウスでは正常組織に加え、前立腺肥大症組織の移植をおこなったところ、1 年以上にわたり、移植組織は維持され、組織学的にもなんとか原発巣に近いものが維持され、PSA 分泌、特殊染色でも確認できた。

22 年度系統化した脊髄小脳変性症モデルマウス (TS3) の責任遺伝子を同定することを試み、TS3 の遺伝子産物は、膜チャンネルをコードするタンパクの ORF に 1kb の欠損があり、産生されていないことが判明した。TS3 マウスの病態を薬理的に修飾可能か否かを検討する目的で、約 30 種の市販薬等の投与を行った。その結果、TS3 マウスの病態は抗鬱薬 (フェノバル・バルプロン酸) で改善し歩けるようになった。反対に認知症薬 (メマンチン) で悪化した。よって、脊髄小脳変性症の一部は、抗鬱薬や統合失調症薬などの記憶を忘れる方向性の薬剤で治療可能であると期待される。

E. 結論

難病組織等非増殖性の組織は本質的に継代維持、再生可能な凍結保存は困難と考えられたが、Super-SCID マウスでは正常組織に加え、前立腺肥大症組織の移植をおこなったところ、1 年以上にわたり移植組織は維持され、特殊染色による組織学的にもなんとか原発巣に近いものが維持され、PSA も分泌されていることから機能もよく維持されているものと考えられる。

難病疾患自然発症モデルマウスに関しては、脊髄小脳変性症自然発症モデルマウスの樹立と病態解析が画期的であり、責任遺伝子を竹森が決定した。変形性膝関節症の原因遺伝子を第 2 染色体上にマップした。

F. 健康危険情報

該当するものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文 (2)

Masao Iwamori, Akihiro Sakai, Norihito Minamimoto, Yuriko Iwamori, Kyoko Tanaka, Daisuke Aoki, Shigeki Adachi and Taisei Nomura. Characterization of novel glycolipid antigens with an α -galactose epitope in lactobacilli detected with rabbit anti-Lactobacillus antisera and occurrence of antibodies against them in human sera. J. Biochem. 150: 515-523, 2011.

Dillip Kumar Parida¹, Koji Wakame, Taisei Nomura. Integrating Complimentary and Alternative Medicine in Form of Active Hexose

Co-Related Compound (AHCC) in the Management of Head & Neck Cancer Patient. International Journal of Clinical Medicine. 2: 588-592, 2012.

Miyake T, Ueda Y, Matsuzaki S, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, Nomura T, Enomoto T, Kimura T. CRABP1-reduced expression is associated with poorer prognosis in serous and clear cell ovarian adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 137(4): 715-22, 2011.

和文(2)

野村大成、足立成基、梁 治子、畑中英子、菊谷理絵、時田偉子、堀家なな緒、中島裕夫、本行忠志、藤川和男、伊藤哲夫、落合俊昌、行徳淳一郎、若命浩二、D. K. Parida、R. I. Bersimbay宇宙環境の人体影響評価と防護に関する研究；放射線晩発影響の防護。Space Util. Res., 28, 2012年3月 (in press).

野村大成 まだ生まれ来ぬ子孫を守れるのは今
生きている我々自身、公共的良識人、10月号、
2011年。

2. 学会等発表

国際会議(2)(招待講演)

Taisei Nomura, Hiroo Nakajima, Tadashi Hongyo, Rie Kikuya, Shigeki Adachi, Haruko Ryo, Yoriko Tokita, Eiko Hatanaka, Nanao Yoshida, D. K. Parida, Koji Wakame. Inhibition of Radiation Induced Late Effects (Congenital Malformations and Leukemia) by Active Hexose Correlated Compound, AHCC in Mice. 19th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine, Sapporo, Oct. 15-16, 2011.

Taisei Nomura. Fukushima Nuclear Plants Accident: Radiation Effects on Human Health, "Philosophy on Safety and Conscience" in Japan. 19th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine, Sapporo, Oct. 15-16, 2011.

国内会議等(3)(招待講演)

野村大成 内閣委員会基調講演「福島原発事故による環境汚染と住民の安全性」衆院議員会館、6月2日、2011年。

野村大成 微量放射線の人体に与える影響<問われる安全の哲学；良心> 第104回公共哲学京都フォーラム「東日本大震災を公共哲学する」、神戸ポートピアホテル、神戸、8月22-24日、2011年。

野村大成 微量放射線の人体に与える影響<問われる安全の哲学；良心、良識>、日本学術振興会主任研究員会議；東日本大震災原子力関係の勉強会。学術システム研究センター、東京、2011年9月2日。
他。

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