

表6	臨床指針	疫学指針	ゲノム指針(H16)	ゲノム指針改正案*
試(資)料提供機関	研究機関に含める	研究機関に含めない	研究機関に含める 第6の16(9)	研究機関に含める 第7の21(9)
試料(資料)の外部機関への提供	1.同意あり:同意と同意の記録 2.同意なし: ●連結不可能匿名化診療情報のみの提供可。 人体試料は所属機関長の許可が必要。 ●連結可能匿名化資料は研究の実施と資料の提供について公開と拒否の機会の確保の上で倫理委の許可と長の許可。	1.原則:試料等の匿名化 2.匿名化しない場合: ●同意がある または ●倫理委の承認と長の許可 第2の6(34)	1.原則:試料等の匿名化 2.匿名化しない場合: ●同意がある または ●倫理委の承認と長の許可 第2の6(34)	1.原則:試料・情報の匿名化 2.匿名化しない場合: ●同意がある または ●倫理委の承認と長の許可 第5の11(2) <既存試料・情報> 1.同意あり:同意と同意の記録 2.同意なし: ●既存試料・情報が連結不可能匿名化→提供可。 ●連結可能匿名化既存試料・情報で対応表を提供しない→研究の実施及び提供について、既存試料・情報の利用目的を含む情報の通知/公開し、倫理委の承認長の許可で提供可。 第5の15(2)

*ゲノム指針改正案:平成23年4月19日(第1回)から平成23年12月19日(第9回)までに審議された三省合同専門委員会審議記録を参照し、審議中の改正案につき整理。参照:<http://www.lifescience.mext.go.jp/2011/12/9231219.html>

表7	臨床指針	疫学指針	ゲノム指針(H16)	ゲノム指針改正案*
試料バンク	記載なし	記載なし	<u>ヒト細胞・遺伝子・組織バンク</u> (定義):提供されたヒトの細胞、遺伝子、組織等について、研究用資源として品質管理を実施して、不特定多数の研究者に分譲する非営利事業をいう。 第6の16(20) バンクが試料等を分譲するのにあたり連結不可能匿名化がなされることを確認 第4の14(2)	<u>試料・情報の収集・分譲を行う機関</u> (定義):研究を行う機関のうち、他の機関から試料・情報の提供を受け、提供された試料・情報について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究用の資源として品質管理を実施して、他の研究を行う機関に分譲する機関をいう。 第7の21(11)

*ゲノム指針改正案:平成23年4月19日(第1回)から平成23年12月19日(第9回)までに審議された三省合同専門委員会審議記録を参照し、審議中の改正案につき整理。参照:<http://www.lifescience.mext.go.jp/2011/12/9231219.html>

表8	臨床指針	疫学指針	ゲノム指針(H16)	ゲノム指針改正案*
報告義務	<ul style="list-style-type: none"> ●直ちに:重篤な有害事象 ●知ったとき:臨床研究の適正性・信頼性を確保する情報 ●決定したとき:研究計画の変更・中止 ●年次報告(進捗状況、有害事象発生状況) ●終了報告(結果の概要、保存期間が定められていない試料の保存[名称・保管場所・管理責任者・同意の内容]) ●厚生労働大臣への報告:予期しない重篤な有害事象と重大な指針違反 	<ul style="list-style-type: none"> ●直ちに:研究対象者に危険または不利益が生じたとき ●決定したとき:研究計画の変更・中止 ●定期報告:3年ごと(実施状況) ●終了報告(結果の概要、保存期間が定められていない資料の保存[名称・保管場所・管理責任者・同意の内容]) 	<ul style="list-style-type: none"> ●年次報告:1年に1回以上定期的な報告 第2の6(11) 第2の7(5) 	<ul style="list-style-type: none"> ●年次報告:1年に1回以上定期的な報告 第2の4(6) 第2の5(6)
外部の実地調査	厚生労働大臣等の調査への協力	記載なし	外部の有識者による定期的な実地調査:1年に1回以上 第2の6(11)	外部の有識者による定期的な実地調査:1年に1回以上 第2の4(6)

*ゲノム指針改正案:平成23年4月19日(第1回)から平成23年12月19日(第9回)までに審議された三省合同専門委員会審議記録を参照し、審議中の改正案につき整理。参照:<http://www.lifescience.mext.go.jp/2011/12/9231219.html>

表9	臨床指針	疫学指針	ゲノム指針(H16)	ゲノム指針改正案*
IC: 未成年 (16歳未満)	代諾者から	代諾者からの同意。 (研究対象者が16を超えたら本人から改めて同意を得る)	代諾者から 第3の10(8)細則1	代諾者から 第3の7(8)細則1
IC: 16歳以上の 未成年	代諾者とともに 被験者本人の同意	<ul style="list-style-type: none"> ●有効なICを与えることにつき、倫理委の承認と長の許可があれば、研究対象者本人同意。 ●代諾者同意とともに研究対象者本人の理解も得る 	代諾者とともに 提供者本人の同意 第3の10(8)細則1	代諾者とともに 提供者本人の同意 第3の7(8)細則1
IC:観察研究における補償について	試料の採取が侵襲性を有する場合は補償の有無を説明		記載なし	

*ゲノム指針改正案:平成23年4月19日(第1回)から平成23年12月19日(第9回)までに審議された三省合同専門委員会審議記録を参照し、審議中の改正案につき整理。参照:<http://www.lifescience.mext.go.jp/2011/12/9231219.html>

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：

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) Azakami K., Sato T., Araya N., Utsunomiya A., Kubota R., Suzuki K., Hasegawa D., Izumi T., Fujita H., Aratani S., Fujii R., Yagishita N., Kamijyuku H., Kanekura T., Seino K., Nishioka K., Nakajima T., Yamano Y. Severe loss of invariant NKT cells exhibiting

anti-HTLV-1 activity in patients with HTLV-1-associated disorders. **Blood**, 114(15):3208- 3215, 2009.

- 2) Yamano Y., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Azakami K., Hasegawa D., Izumi T., Fujita H., Aratani S., Yagishita N., Fujii R., Nishioka K., Jacobson S., Nakajima T. Abnormally high levels of virus- infected IFN- γ +CCR4+CD4+CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. **PLoS One**, 4(8)e6517:1-14, 2009.
- 3) Shimizu Y., Takamori A., Utsunomiya A., Kurimura M., Yamano Y., Hishizawa M., Hasegawa A., Kondo F., Kurihara K., Harashima N., Watanabe T., Okamura J., Masuda T., Kannagi M. Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. **Cancer Sci**, 100(3):481-489, 2009.
- 4) 新谷奈津美 佐藤知雄 加藤智啓 山野嘉久 T細胞の分化・成熟機構 血液・腫瘍科 58(6): 631-639, 2009
- 5) Yamano Y. and Nishioka K. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. **Nat Rev Rheumatol**, 6(2):106-111, 2010.
- 6) Yamano Y. and Jacobson S. HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+T-cells disregulate balance of inflammation and tolerance in HTLV-1 associated neuroinflammatory disease. **Immunologic Signatures of Rejection**, 1st Edition, 189-198/300, Springer Science, 2010.
- 7) Kamihira S., Yamano Y., Iwanaga M., Sasaki D., Satake M., Okayama A., Umeki K., Kubota R., Izumo S., Yamaguchi K., Watanabe T. Inter-and intra-laboratory Variability in HTLV-1 Proviral Load Quantification Using Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays: A Multi-Center Study. **Cancer Sci**, 101(11):2361-2367, 2010.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Sato T., Azakami K., Ando H., Araya N., Yamano Y. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and innate immunity. **Inflammation and Regeneration**, 31(1): 110-115, 2011.
- 11) Araya N., Takahashi K., Sato T., Nakamura T., Sawa C., Hasegawa D., Ando H., Aratani S., Yagishita N., Fujii R., Oka H., Nishioka K., Nakajima T., Mori N., Yamano Y. Fucoïdan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated neurological disease. **Antivir Ther**, 16(1):89-98, 2011.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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., Azakami K., Sato T., Araya N., Takahashi K., Utsunomiya A., Kubota R., Seino K., Nakajima T., Nishioka K. Invariant NKT cells have anti-human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) activity and the frequency is significantly decreased in patients with HTLV-1 associated disorders. The 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV-I and Related Viruses. , 2009 July, Salvador, Brasil.
- 2) Yamano Y., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Nakajima T., Jacobson S., Nishioka K. Virus-infected IFN- γ producing CD4+CD25+CCR4+Foxp3low T-cells are abnormally increased and proinflammatory in HAM/TSP. The 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV-I and Related Viruses. , 2009 July, Salvador, Brasil.
- 3) Araya N., Sato T., Takahashi K., Utsunomiya A., Nishioka K., Yamano Y. The molecular mechanism in the differentiation of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 tax. The 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV-I and Related Viruses. , 2009 July, Salvador, Brasil.

- 4) Sato T., Araya N., Takahashi K., Nishioka K., Yamano Y. The plasma level of CXCL10 and soluble IL-2 receptor are useful biomarkers and decreased in HAM/TSP patients with the long-term corticosteroid therapy. The 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV-I and Related Viruses. , 2009 July, Salvador, Brasil.
- 5) Takahashi K., Sato T., Araya N., Mori N., Yamano Y. Oral administration of polysaccharide fucoidan can induce a significant decrease of proviral DNA load in patients with HAM/TSP. The 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV-I and Related Viruses. , 2009 July, Salvador, Brasil.
- 6) Kannagi M., Kinpara S., Hasegawa A., Shimizu Y., Oiki H., Masuda T., Yamano Y., Utsunomiya A. Double control of viral expression by innate and acquired immunity in Human T-cell leukemia virus type-I infection. 14th International Congress of Immunology, 2010 August, Kobe, Japan.
- 7) Kitazono T., Okazaki T., Yamano Y., Yamada Y., Inoue M., Ozaki S. Both qualitative increase of TCR-binding capacity and quantitative increase of the TCRs on the cell surface define the higher avidity of Tax-specific CTL in HLA-A2 transgenic mice. 14th International Congress of Immunology, 2010 August, Kobe, Japan.
- 8) Yamano Y. Noble advance in rheumatology by Asian rheumatologist—Current novel achievement in rheumatology. 14th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, 15 July 2010, Hong Kong.
- 9) Yamano Y. HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells disregulate balance of inflammation and tolerance in HTLV-1 associated neuroinflammatory disease. Viruses, Genes and Cancer 2010, 1 October 2010, Venezia, Italy.
- 10) Sato T., Araya N., Suzuki N., Yamano Y. The plasma levels of soluble IL-2 receptor and CXCL10 are useful indicators for disease activity in patients with HAM/TSP. Viruses, Genes and Cancer 2010, October 2010, Venezia, Italy.
- 11) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Jacobson S. Yamano Y. HTLV-1 promotes the plasticity of HTLV-1 infected T-cells through the regulation of T-bet transcriptional activation in HAM/TSP. Viruses, Genes and Cancer 2010, October 2010, Venezia, Italy.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011. November 2011, Tokyo.
- 16) 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.

- 17) 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、佐藤知雄、新谷奈津美、長谷川大輔、高橋克典、西岡久寿樹
HAMにおける血中 sIL-2R の治療効果指標有効性とステロイドの長期予後改善効果 第50回日本神経学会総会 2009年5月 仙台
- 2) 佐藤知雄、阿座上和子、新谷奈津美、宇都宮與、久保田龍二、山野嘉久
HTLV-1 関連疾患における invariant NKT 細胞の量的・機能的異常 第2回 HTLV-1 研究会 2009年8月 東京
- 3) 高橋克典、佐藤知雄、新谷奈津美、中村龍文、森直樹、山野嘉久 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2回 HTLV-1 研究会 2009年8月 東京
- 4) 佐藤知雄、新谷奈津美、山野嘉久
HAM の疾患活動性血中バイオマーカーの同定およびステロイドの長期予後改善効果に関する検討 第2回 HTLV-1 研究会 2009年8月 東京
- 5) 山野嘉久、新谷奈津美、佐藤知雄、宇都宮與 HAM から同定された免疫性疾患を構成する病原性 T 細胞：
IFN- γ +FoxP3^{low}CD4+CD25+CCR4+T 細胞 第2回 HTLV-1 研究会 2009年8月 東京
- 6) 山野嘉久、中村龍文、久保田龍二、齋藤峰輝 HAM 専門外来の有用性および検体バンクの確立による共同研究の推進 第2回 HTLV-1 研究会 2009年8月 東京
- 7) 山野嘉久、新谷奈津美、佐藤知雄、宇都宮與、西岡久寿樹、中島利博
HTLV-1 関連脊髄症患者におけるウイルス感染した

IFN- γ +CCR4+CD4+CD25+ T 細胞の異常な増加 第39回日本免疫学会
2009年12月 大阪

- 8) 佐藤知雄、阿座上和子、新谷奈津美、山野嘉久 HTLV-1 関連疾患患者では抗 HTLV-1 活性を有する iNKT 細胞が有意に減少している 第39回日本免疫学会 2009年12月 大阪
- 9) 新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久 The molecular mechanism in the differentiation of IFN- γ +CCR4+CD4+CD25+Fox3^{low} T-cells through HTLV-1 tax 第39回日本免疫学会 2009年12月 大阪
- 10) Takamori A., Hasegawa A., Shimizu Y., Utsunomiya A., Yamano Y., Choi I., Uike N., Tanosaki R., Matsuda M., Okudaira T., Okamura J., Knnagi M. Difference in the responsiveness of Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in chronic ATL and HAM/TSP patients 第39回日本免疫学会 2009年12月 大阪
- 11) 山野嘉久 ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) と制御性 T 細胞 第6回宮崎サイエンスキャンプ 2010年2月 宮崎
- 12) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、鈴木登 HAM における血中 sIL-2R と IP-10 のバイオマーカーとしての有用性 第22回日本神経免疫学会 2010年3月 東京
- 13) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、鈴木登 HAM における血中 sIL-2R と IP-10 のバイオマーカーとしての有用性 第51回日本神経学会 2010年5月21日 東京
- 14) 北菌貴子、岡崎貴裕、新谷奈津美、山野嘉久、山田恭暉、田中勇悦、井上誠、尾崎承一 HLA-A2 トランスジェニックマウスをもちいた Tax 特異的細胞障害性 T 細胞の解析 第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2010年8月29日 東京
- 15) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與 HAM における IFN- γ +

- CD4+CD25+CCR4+病原性 T 細胞の発生機構とその脊髄炎症病巣へのリクルート機構に関する解析 第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2010年8月29日 東京
- 16)佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、山野嘉久 HAMの疾患活動性血中バイオマーカーの同定およびステロイドの長期予後改善効果に関する検討 第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2010年8月 東京
- 17)新谷奈津美、佐藤知雄、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 tax を介した IFN- γ + CD4+CD25+CCR4+病原性 T 細胞発生機構の解析 第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2010年8月 東京
- 18)新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、宇都宮與、山野嘉久 HTLV-1関連脊髄症 (HAM)における IFN- γ + CD4+CD25+CCR4+病原性 T 細胞発生の分子機構解析 第33回日本分子生物学会年会 2010年12月 神戸
- 19)山野嘉久 HAMにおける HTLV-1 Tax によるヘルパーCD4+ T 細胞の可塑的变化とその慢性炎症病変形成への関与 平成22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 班会議 2011年1月 東京
- 20)山野嘉久 HAMの重症度別治療指針に資する疾患活動性バイオマーカーの有用性とステロイド治療による反応性 平成22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 班会議 2011年1月 東京
- 21)山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、中村龍文、森直樹、首藤紘一、宇都宮與 HTLV-1感染細胞を標的とした治療法の開発 厚生労働省科学研究費補助金研究事業 2010年度 HTLV-1 関連合同班会議 2011年2月 東京
- 22)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
- 23)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・合同班会議 2011年9月19日 東京
- 24)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・合同班会議 2011年9月19日 東京
- 25)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・合同班会議 2011年9月19日 東京
- 26)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
- 27)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
- 28)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
- 29)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

その他

- 30) 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. 特許取得

- 1) 特願 2010-94641、発明者：山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、出願年月日（2010 年 4 月 16 日）HTLV-I 関連脊髄症の予防及び／又は治療のための医薬
- 2) 特願 2010-126487、発明者：山野嘉久、鈴木登、出願年月日（2010 年 6 月 2 日）、再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット
- 3) 特願 2010-240868、発明者：山野嘉久、清野研一郎、出願年月日（2010 年 10 月 27 日）、 $\gamma\delta$ T 細胞の製造方法および医薬
- 4) 特願（米国）61/391,094. Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka. Diagnostic Agent for Fibromyalgia, Method For Diagnosing fibromyalgia and Medicament for Fibromyalgia. 8 Oct 2010
- 5) 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

2. 実用新案登録

なし

厚生労働省科研費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合（分担）報告書

難治性疾患克服のための難病研究資源バンク開発研究

～難病研究資源バンクに関する倫理課題の検討～

分担研究者 増井 徹

所属 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 部長
政策・倫理研究室 研究リーダー
難病資源研究室 研究リーダー

研究要旨

平成 19 年度から構築が始まった難病研究資源バンクは実質 2 年 6 カ月になる。その中で、難病研究資源バンクの課題が見えてきた。ここでは、課題を分析し、どのような解決が可能なのか、分析をして、次の活動の方向性を示したい。結論から言うと、厚生労働行政の中での難治性疾患克服研究事業の位置付を考えた場合に、希少疾患の研究資源を多くの機関と連携して収集し、次世代の研究につなげることが、厚生労働省の難病バンクの使命の一つであるとする。その他、難病バンクの存在意義を深める仕事をしつつ、患者の夢である難病研究の推進を目的として、難病バンク事業を継続することが重要性である。

A. 目的

難病研究資源バンク（以下「難病バンク」という）の過去 3 年間（2009 年—2011 年度）の活動を振り返り、その中での課題を分析し、次期の研究事業へと活かすことを目的とする。

B. 方法

過去 3 年の間の難病バンクの準備、実施等を振り返り、課題の抽出を行った。それを分析し、次期の当該事業で注意すべき点、方向性について検討した。

C. 結果

1. 難病バンクの課題について

所期に要請された難病バンクの事業形態は、難治性疾患研究事業の研究者が収集した資

源を、難病バンクで収集し、品質管理、保管して分譲を行うことにより、難病研究を振興することが期待された。しかし、難治性疾患克服研究事業では、難病バンクへ研究班が収集した資源を提供することを支援する公募は、2009 年度の 1 年間だけであった。厚生労働省としては、2010 年度からはそれぞれの研究費の中で、難病バンクへの提供が込められているという趣旨であると説明された。しかし、研究班において、その趣旨の認識はされていたわけではない。

そのような中で、難病患者由来の生物資源の重要性の認識は高まっている。その高まりは、共有という方向ではなく、多くの場合に、困り込みという方向に動いた。研究成果が期待され重要と思われる領域、研

究として成り立ちそうな領域、企業が関心を持ちそうな領域、資源を利用して研究をする研究者がネットワークを構築できる研究班等では、自前での収集は盛んになっている。それがストレートには難病バンク事

業の活性化には結びつきにくい形になっている。以下の表に、私たちが構築した難病バンクの強み、弱み、機会、脅威についての分析である。

◎難病バンクの運営における課題の分類

強み (提供できる価値)	弱み (奪われる価値)
中立性、公正性からの信用	倫理審査に時間がかかること
世代を超えた継続性	ネットワーク作りの時間がかかること
倫理課題対応能力	多くの案件を抱えて対応に時間がかかっている (効率化を行っている)
モノ管理の技術的実績	医療情報を集めることが難しく最低限の情報
Data Base 作成能力	増やせない資源を取り扱う
One Stop のハブとなる可能性	利用価値の予測の困難さ
調査研究能力	研究費で維持とされていること (継続性への疑問)
機会	脅威
希少疾患のネットワーク構築	おいしいところは、独自で行われている
散逸する資源の保全	MTA の難しさ (利益を独占しようとする動き)
厚労行政としての欣司	持続性が必要な活動の中での評価
学会や研究班との連携が可能である	

先述べた、難病研究資源の重要性への認識が、「おいしいところは独自で行われる」という、囲い込みの方向へと向かったのは不幸なことであった。しかし、研究成果を問われる研究班の活動としては、仕方のない側面もある。

また、MTA (Material Transfer Agreement) の締結は機関同士で行われるが、その場合に、MTA の内容が、大学の知財担当者の意向で大きく左右されることが判明した。特に研究成

果が期待され重要と思われる領域、研究として成り立ちそうな領域、企業が興味を示しそうな領域においては、知財担当者の意向は難病バンクの考えと大きく異なる方向へぶれる場合がある。

しかし、そのような状況の中で、希少性が高く、数人の研究者では収集が難しく、且つ病態の追跡に時間のかかる領域では、難病バンクの中立性、公正性の高い活動を軸にして収集事業を展開することが期待されている。

この場合に、難病バンクの継続性が特に重要な要素である。

2. 難病バンクと細胞バンク等との比較

バンクという言葉から真っ先に連想されるのは、細胞バンクのような増殖可能な研究資源を取り扱うバンクである。培養細胞は増殖させて、品質管理し、保管、分譲を行うサイクルが確立されている。難病バンクは主にゲノム DNA、血清、血漿のような再生産不可能な資源を取り扱う。それらの違いについて以下に示す。

- ① 再生産不可能な、増殖できない資源は、使うことにより枯渇する。
- ② 再生産可能な資源は、使われるほど、その資源に添付される情報が豊かになり、共有財としての価値が高まる。そのため、培養細胞の樹立者が研究を発表した培養細胞の寄託を受けることが重要であり、さらに多くの研究者に使われることにより価値が高まる。
- ③ 再生産できない資源（ゲノム DNA、血清、血漿など）は使われることによって、消滅するので、研究の成果が情報として資源に付加されても、すぐに資源が枯渇してしまう可能性がある。すなわち、この血清は研究面で価値のあるものだとなったとなると、多くの人を使い、資源が枯渇してしまう。

このように、再生可能な資源を取り扱うバンクと、難病バンクの資源とは、かなり性質が異なる。ただ、それにもかかわらず、ゲノム DNA はヒトを研究する際に重要な資源である。また、バイオバンクジャパンの分譲の様子を見ていると、血清が最もよく

利用されていることが判る。バイオマーカー探索等の研究で、血清、血漿の重要性が増していることが理解される。

D. 考察

難病バンクの活動を分析すると、その重要性はだれもが否定できない。しかし、その取り扱う資源の重要性を考え、戦略を組むことが必要となる。現在推進中の収集計画について、これらの点を考えて整理した。

1. 医療情報リッチな試料を蓄積している研究者の資源の引き継ぎ（退官時の交渉）
 - ▶ 愛知県心身障害者コロニー 水野誠司(小児科)
 - ▶ 兵庫医大 玉置知子（近畿大学田村和郎）（大腸ポリポーシス）
 - ▶ 国立循環器病研究センター 森崎裕子（ファンコニーなど）
2. 日本小児遺伝学会との連携によるネットワーク構築（理事長、倫理審査委員長との連携）
診断基準のある先天性奇形疾患、臨床だけを行っている臨床医からの収集
3. 難治性副腎疾患の研究班との連携
標準診療マニュアル、医師のネットワーク、患者会との連携
4. 患者会との連携を持つ
患者登録との連携による（バンク化）
難病・疾病団体協議会（伊藤たてお、2年後を目途に）、
これらの収集研究計画は、それぞれに補いあう形で、難病バンクの発展に重要と考えて

いる。また、1-3までの活動は、難病の治療、診断と深くかかわっている。

E. 結論

1. 研究事業の集中化

このよう結果から、我々は以下のような方針転換を行い、事業の集中化を図ることを計画している。

- 1) 厚生労働行政の観点からの希少疾患を中心に展開する(一人では集められない領域)
- 2) MTA を視野に入れた倫理申請と審査(MTA を並行して審査を行う)
- 3) 医療情報の収集を行う体制構築する(標準診療マニュアルの存在する領域での活動に注力)
 - ①将来の疾病の再分類、リサンプリングのため
 - ②採取に関わった医師の移動、退官、死亡のために、医療情報の補充ができない可能性
 - ③患者登録との連携で難病バンクが患者の個人情報保存する可能性もある

2. 難病バンクの重要な目標

難病バンクは難病研究資源の収集を行うのだが、収集された資源の質の問題が重要となる。例えば、多くの研究機関からそれぞれ異なった診断基準で採取された症例の資源が提供されたとして、それは試料情報に従って再分類をされる必要がある。ただ、この方向での研究はよほどよいマーカーの開発がないと難しい。そこで、標準診療マニュアルが作成され、使われている領域をターゲットにする必要がある。そのように

して収集をした場合でも、典型的な症例から外れるものが集まってくる。そのような例外的な症例が集積されることが次の研究につながり、新しい疾患の分類へとつながる可能性もある。

難病研究資源を収集する目的は、明確な症例の数を増やすことだけではなく、明確な症例の周辺にある、分類の難しい症例を収集し、数を増やすことにより、新しい病気の分類へとつながることが重要である

もう一つ難病バンクが目指すことの中に、我が国の研究倫理指針群では取り扱われていない、予備実験をサポートするシステムを作ることであろう。この問題は、指針の内容、倫理委員会の意見、マスコミの視線などの問題もあるが、重要な問題である。思い付いたアイデアを、ヒト試料を用いて予備実験できるようなシステムを日本の中で構築することは、研究資源バンク重要な使命の一つであると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tamakoshi A, Matsui K, Sato K, O Masui T, and Maruyama E.

Three Critical Issues to Consider Before Implementing a New Genome-Cohort Study in Japan

J Epidemiol. 2011, 21(2): 158-159

○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.

○Masui T. Researchers' Integrity of Researchers: acquiring reactivity is losing responsibility. in Research

Integiry, eds. Tony Mayer and Nick Steneck, 2011. in press.

○増井徹、ファーマコゲノミクス検査を活用する創薬と国際化に向けて、臨床検査。2010, 54(10): 1131-1137.

○増井徹、ヒトを生物として研究する場としてのバイオバンク、日本生命倫理学会ニューズレター。2010, No. 46: 1-1.

○増井徹、バイオバンクの現状と将来—人を研究対象とするための社会基盤—「遺伝子診断学(第2版)」日本臨床。2010, 68(増刊8): 106-111.

○Masui T. as an member of International Data Access Committee. The International Cancer Genome Consortium: International network of cancer genome projects. Nature. 2010, 464(15): 993-998.

Hao X, Hill D, Kakizoe T, Kawahara N, ○Masui T, Roh K J, Tajima K, Wahid A I; Current Asia Pacific Anticancer Therapy and Research Initiative and Strategies: Jpn J Clin Oncol. 2010, 40(Supplement).

Kawahara N, ○Masui T, Roh K J, Hao X, Hill D and Akaza H. What Should We Do to Raise Awareness on the Issue of Cancer in the Global Health Agenda.

Current Asia Pacific Anticancer Therapy and Research Initiative and Strategies. Jpn J Clin Oncol. 2010, 40(Supplement): i82-i85.

○増井徹、公的バンクの定義とあり方、実

験医学。2009, 27(増刊12): 183-184. 水澤博、楠田一古江美保、○増井徹、小原有弘:品質管理—培養細胞に潜む誤謬と汚染の排除—:細胞工学(別冊)。2009, 287-289.

○増井徹、医学倫理—ヘルシンキ宣言改訂同意原則に柔軟性—朝日新聞 2009年3月30日

○増井徹、厚生労働省の生物資源について—「人の生物学としての医学」を支えるために— BioResource now!. 国立遺伝学研究所。2009, 1: 1-2.

2. 学会発表

平成21年度

1. 増井徹 自分を笑い飛ばす力:私の何が私のものか? 自然システム学類学生のためのモデル人材講演会 金沢大学 2010年3月18日
2. 増井徹 ヒトを対象とした研究を支えるバイオバンクの最近の動向—米国と英国の動き—第3回6NC研究所長および副所長の意見交換会 東京 2010年3月12日
3. 増井徹 ヒトを対象とした研究を支えるバイオバンクの最近の動向. 筑波大学医学部第2回バイオバンクセミナー、筑波。2010年2月10日
4. 増井徹 生物資源バンクの日本と海外の現状. 第9回HS研究資源バンクセミナー「ヒト細胞・組織を創薬研究にどのように利用するか?」、大阪。2010年1月27日
5. Masui, T. Biobanking in NIBIO. Seminar at Vanderbilt University, Human Research Protection Program. Nashville, USA. 15 January, 2010.
6. Masui, T. Challeges of IRB in Japan. Seminar at Vanderbilt University, Human Research Protection Program. Nashville, USA. 15 January, 2010.
7. 増井徹 ヒトを研究するために—国内、国外のバイオバンク動向. 文部科学書「大

- 学院教育改革支援プログラム」事業大学院 GP 第 2 回シンポジウム「バイオバンクの現在、未来、そして生命倫理」、東京、2009 年 12 月 5 日
8. 増井徹 ヒトを研究対象とする試みとしてのバイオバンクー国内と海外の動向. 第 5 回癌 Translational Research 研究会、千葉大学医学部、千葉 2009 年 12 月 1 日
 9. 増井徹 ゲノム解析技術と ELSI 課題の変化について. ゲノムテクノロジー第 164 委員会第 31 回研究会、東京、2009 年 11 月 30 日
 10. 増井徹 人由来試生物資源の創薬応用研究のために一政策・倫理的な課題とその克服. 第 24 回日本薬物動態学会フォーラム 2009「新規生物材料と薬物動態研究への応用」京都、2009 年 11 月 29 日
 11. 増井徹 ヘルシンキ宣言の改訂にみるヒトを対象とした科学研究. 第 39 回日本医事法学会ワークショップ 1 (講演とオーガナイザー)、大阪、2009 年 11 月 28 日
 12. 増井徹 ヒトを対象とした研究のために最近の動向ー海外から国内の動きについて. 東京女子医大ハイテクリサーチセンター、東京 2009 年 11 月 27 日
 13. Masui, T. Cance: From Person to Societal. The 5 th Asia Cancer Forum, Tsukuba. 12 November, 2009.
 14. 増井徹 人体由来試料等の流通について 医学研究政策研究会、東京 2009 年 10 月 3 日
 15. Masui, T. Comments on the Biobank Taiwan and its governance. Academia Sinica, Taiwan, The Foundation and Prospective of Life Science Research Governance Frame. Shinchu, Taiwan, 29 September, 2009.
 16. 増井徹 バイオバンキングとは？ーわたくしのものであって、わたくしだけのものではない. 文部科学省オーダーメイド実現化プロジェクト、メディカルコーディネーター交流会、東京、2009 年 9 月 25 日
 17. 増井徹 ヒトを対象とした研究のために最近の動向ー英国の UK Biobank からわが国の難病研究資源バンクまで. 日本人類遺伝学会ランチョンセミナー1、東京 2009 年 9 月 24 日
 18. 増井徹 研究の自由と倫理を考える生命科学をめぐって. 立命館大学グローバル COE プログラム「生存学」創成拠点公開シンポジウム. 京都、2009 年 9 月 5 日
 19. 増井徹 ヒト生物資源の研究利用の国内と海外の現状. HS 規制動向調査委員会、東京、2009 年 9 月 27 日
 20. 増井徹. ゲノム研究の倫理審査ーゲノム情報は私のものであって、私だけのものではない. 沖縄健康バイオテクノロジー研究開発センター、沖縄、2009 年 7 月 23 日
 21. Masui, T., Biobanks in Japan. Biobank Summer School. Hixston, Cambridge 1-5 July, 2009.
 22. Masui, T. On Medical Research involving Human Subjects: the Recent Amendments in the Declaration of Helsinki. The 4 th Asia Cancer Forum, 21 April 2009.
- ### 平成 22 年度
1. 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 研究倫理的対応. 難病バンクセミナー「難治性疾患克服研究事業の成果と今後」、東京、2010 年 5 月 23 日
 2. 増井徹: 難治性疾患克服研究事業 難病バンクの活用について. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究会. 2010 年 7 月 10 日
 3. Tohru Masui: Researcher's integrity: acquiring reactivity and losing responsibility, Singapore the 2nd World Congress on Research Integrity, Singapore, 2010, 7, 21-24
 4. Tohru Masui: Networking Small Biobanks, Singapore the 3rd Making Connection Meeting, Singapore, 2010, 7, 25-26
 5. Tohru Masui: Why do we need global

- collaboration in cancer research? Establishing cross border transfer of research materials and information, China the 6th Asia Cancer Forum , Shenzhen, 2010, 8, 21
6. 増井徹: 難病研究資源バンクの政策・倫理枠組みについて. 第 28 回日本ヒト細胞学会学術集会、つくば. 2010 年 8 月 23 日
 7. Tohru Masui: What' s mine is my own? Jing Forum-Asia Cancer Forum Joint Workshop, 2010, 10, 4
 8. 増井徹ら: ヒト由来の情報の取扱いについて. ライフサイエンスの未来へ～10 年先のデータベースを考える 武田ホール. 2010 年 10 月 5 日
 9. 増井徹ら: 医薬基盤研が公開する厚生労働省 DB について. ライフサイエンスの未来へ～10 年先のデータベースを考える 武田ホール. 2010 年 10 月 5 日
 10. Tohru Masui: On the Research Use of Human Materials and Information in Japan, The 2nd Meeting of Asia Network of Research Resource Centers, Tsukuba Riken, 2010, 10, 28-29
 11. 増井徹: 難治性疾患克服研究事業 難病研究資源バンクについて. 第 14 回日本内分泌病理学会 公開サテライトシンポジウム 「内分泌難病対策の今後と難病研究資源バンクの活用」. 2010 年 10 月 30 日
 12. 増井徹: 人を対象とした研究の基盤としてのゲノム情報等と社会. 遺伝疾患に関する出生前診断研究会 沖縄. 2010 年 11 月 20 日
 13. 増井徹: ヒトのことはヒトで研究する時代の中で一代替法の時代を迎えて. 第 23 回日本動物実験代替法学会 市民講演会. 2010 年 12 月 5 日
 14. 増井徹: 難病資源バンクの活用と今後の展開. Pheochromocytoma Symposium 2010 セッション 2: 横断的難病対策との連携. 2010 年 12 月 18 日
 15. 増井徹ら: 今生きている人間を研究するための「バイオバンク」という考え方: 医療と研究の統合と地域連携の重要性. 千の葉 体質と遺伝子研究会 千葉県がんセンター. 2011 年 1 月 14 日
 16. 増井徹: ヒト由来試料と情報の研究・開発での流通の問題について. 日本知的財産学会 ライフサイエンス分科会. 2011 年 2 月 5 日
 17. 増井徹: 難病研究資源バンクについて. 市民・研究者シンポジウム 難病研究と創薬. 2011 年 2 月 20 日
- 平成 23 年度**
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 「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. 増井徹, 小門穂 「病気に立ち向かうー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

4. 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
5. 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
6. 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
7. Tohru Masui “What’s mine is my own? What’s mine is yours?” INSERM, Toulouse, France 2011, 9, 15
8. 増井徹 「研究資源としての「バイオバンク・ジャパン」ー研究基盤の持つ意味ー」 バイオバンクジャパンの全貌ーその可能性と未来, 東京 2011年10月2日
9. 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
10. 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」 トーゴーの日シンポジウム 2011 日本科学未来館 2011年10月5日
11. 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
12. Tohru Masui “Observing Biobanks” Biobanks and Patients, Tokyo univ. 2011, 11, 13
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
14. 増井徹 「ヒトの生物学としての医学研究」 BBJELSI 委員会 東京 2011年12月27日
15. 増井徹 「ヒトゲノムの詳細解析研究のもたらすものープライバシー、個人情報保護、ゲノム指針改訂、保因者情報ー」 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
16. 増井徹 「未来、未知、新規性、未だ見ぬ者へ: 研究を支える構造について」 日本知財学会 ライフサイエンス分科会 オープンセミナー, 東京 政策研究大学院大学 2012年3月3日

G. 知的財産権の出願・取得状況

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

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。増殖性ヒト組織（がん等）については、継代維持、凍結保存し、再移植で、形態、機能が非常によく保存されている。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、前立腺肥大症組織や成人脂肪組織の移植が、特殊染色による組織学的検査でも原発巣に近い状態で1年以上にわたりよく維持され、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、新たな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

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無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マウスでの非増殖性ヒト疾患組織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、脊髄小脳変性自然発症モデルマウスなど新たな難病、疾患自然発症モデルマウスの開発と解析を行う。

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。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、松田潤一郎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、白血病の自然発症が殆どなく、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 C57BL/6JN0s、C3H/HeJN0s に導入し 30 代以上兄妹交配した。さらに、C3H/HeJ-*scid*; *LPS* マウス、 W^V 遺伝子を導入した SCID マウスを用いる。これら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ひ、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)。21 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。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。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。

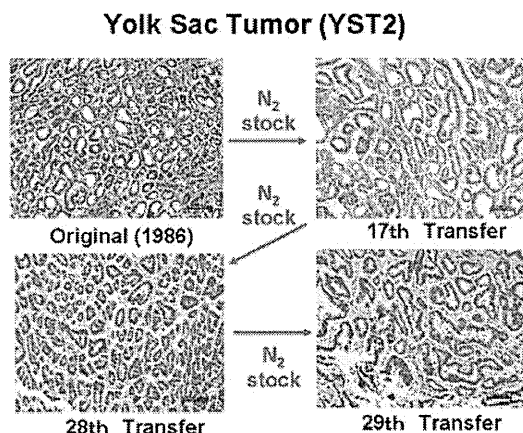


図 1. 卵のう膜腫瘍の継代、凍結、再移植による形態学的変化。

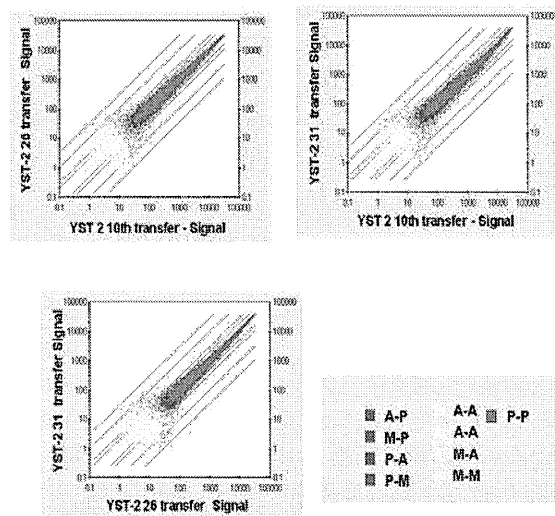


図 2. 卵のう膜腫瘍の継代、凍結、再移植の際にみられるマイクロアレイによる遺伝子発現の比較。

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。

	Changes in Gene Expression by Subsequent Transfer of Yolk Sac Tumor(YST-2) Tissue		
	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%)