

(松山) やはりべらぼうにかかります。

(堤) ですから、特許を出すのであれば国内だけではなくて国外もと、普通の流れのように行くのですが、そのコストたるや大変なものがあります。

(松山) そこが結局、日本国内だけで、PCTに行かなくて、日本国内では使えないけれども海外では使えるという悲惨な状況が今、多いですね。そこは少しPCTの出願の比率が少ないのかなという気はしたのですが。

(後藤) そうですね。でも、NCBIの中の議論や、6NCと一緒にやっている多層ミックスの話では、やはり国際特許も取りましょうという方向にはなっていると思います。だから、われわれの方の今やっているものは少ないですけれども、幾つかは国際特許も取っているものがあります。

(松山) PCTに移行するときは、結構、中をいじれるので、1年間で企業と交渉している間にビジネスモデルのイメージが出てくると、かなりドラスチックに変えることが可能です。今、僕が再生医療のハイウェイの山中先生たちと一緒にやっているところでは、最初、日本国の出願で書くとボロボロなので、実施例などから全部リライトするという作業をしています。PCTに変わるときに非常にしやすいので、先生方もそういうタイミングでぜひしてもらいたいと思います。

その他、いかがでしょうか。金井先生。

(金井) バイオバンクが知財の何割を取るかというご質問をされたと思いますが、例えば後藤先生の例ですと、精神・神経センターの研究者であるところの発明者が何%を取って、共同研究先である企業が何%取るかという話ではなくて、バイオバンク自体が知財を持つとの趣旨のご質問でしたか。

(松山) そうです。実は基盤研の場合には外部の先生方の善意でドネーション、デポジットされているということがあります。所有権はわれわれには全くなくて、先生方の下働きだけするという契約が結ばれているところが一部あり、それは今後全部切っていかなければいけないと考えています。要するにわれわれは集めた人間ではなくて、預かっている人間ですけれども、やはりそこで事務作業があって年間数千万円のお金を支出しているわけですから、それなりのリターンがないとバンクが立っていけないというところがあります。発明者ではないにしても、出願の何割かは自動的に入るシステムのバンクにならないと、今後、立ち行かないだろうという問題意識があるのです。

(金井) 自立は目指すべきですが、現在は運営費交付金で運営される公的バンクであるので、バイオバンク自体が知財を取るといったことは視野に入っていません。利活用研究を促進していて、そこから生まれた知財を今から回収しておくという発想はNCBNにはないと思います。

(後藤) ないですね。

(金井) 後藤先生が言われていたのは、なるべく精神・神経センターの研究者の取り分を多くする

ようにということですね。

(後藤) そうですね。神経センターに入るようにという形なので、イコール神経センターの研究者に入るようにという。

(金井) それは、バイオバンクという組織の取り分という発想ではないですね。

(後藤) そのような発想はまだ多分ないのです。言わないからいけないのかもしれませんが、あまりないような感じです。

(松山) 多分6NCと基盤研は立場が違うと思います。基盤研はもう難病バンクも自立しろ、自立できないのであればやめえしめえと言われている状況で、どうやって自立していくかということで、やはりこの半年間、われわれが前任者から引き継いでからかなり苦しんでいるところです。国も運営費交付金を永続的に出すとは一言も言っていない。これは多分単年度主義ですから、それは行政的にも言えないのですね。

(金井) NCBNももちろん単年度で運営費が執行され、単年度で成果の評価もうけるという綱渡りではあるのですが、やはり公的バイオバンクであり、その中でリターンを主張するのは大変困難です。

(松山) 社会の公共財としてそれは絶対に必要で、研究費ではなくて事業費としてきちんと付けてくれるのであればよいわけです。こういう論文が出ない部分に関しては、本来、国、行政としてはそうすべきなのだろうと私も思っています。

(金井) 幸い国立がん研究センターとしては事業的に扱おうとしています。

(松山) そこは一つ行政施策としてすごく難しいところだと思うので、また何らかのメッセージ性も出せたらいいと思います。鈴木先生。

(鈴木) 今、知財と特許の話が一緒になってしまっているのですけれども、特許ではない知財として、その物質自身にもともと価値があり、研究としての知財であるので、物としての知財、特許でない知財という考えで、これ自身を渡すときに正当な対価を得るということと、特許を取る・取らないということとはうまく切り分けた方がいいかと思うのですが、どうでしょう。

(松山) ありがとうございます。おっしゃるとおりで、勉強させていただきます。

(鈴木) 実際に特許のないものに関してバイオバンクのものを企業に渡すときは、当然対価を得ているわけですね。

(後藤) はい、共同研究費を頂いています。

(鈴木) 共同研究ではなくて、物のとしての、有料 MTA というのはされていない？

(後藤) それに関しては今、各ナショナルセンターの人たちが集まってどのようにしたらいいかということを検討していますが、そういう値段を付けてしまうと、何かその物を売っているような感じに受け止められてしまうので、非常に難しい面があります。ただ、最低限このぐらいの実費が必要であるということに関しての検討は今、行われています。

(松山) ありがとうございます。では、隅藏先生、お願いします。

(4) ヒト由来の生物資源から派生した知財について

(隅藏) では、報告させていただきます。まず、昨年度のこの研究会のテーマはヒト由来試料、今も知財ということで、特許とそれ以外の物自体ということがお話にありましたが、その物自体のことに、私自身が疑問に思っていることをまとめてお話しします。それに続いて、遺伝子特許について、ミリアドのケースについては、前回のこの班会議で話題提供させていただいた部分もありますが、その後のこととしては、アメリカの特許庁でそれを踏まえた審査基準の改定が行われたので、そのことを少し付け加えてお話しします。

ヒト由来試料の所有権

まず、ヒト由来試料の所有権に関する幾つかの論点提起です。

ヒト由来試料は誰のものか。「提供者（原始的な所有者）」と「それ以外」という分け方をしています。もちろん「それ以外」の中の、採取した医師になるのか、研究室長になるのか、病院、大学の組織になるのか、または国帰属になるのかということについては、今、ノーベル賞を取って再度クローズアップされてきた中村修二さんの職務発明訴訟と、職務発明に対する規定の変更に関する議論もあるように、勤務規則や雇用契約、職務発明規定、研究助成金の提供時の契約などで帰属が決まってくるわけです。ただ、今日の話は、提供者かそれ以外かということになると思います。もちろん体の中にあるものを所有しているといえるのかどうかということまで根本的に入って行ってしまうと非常に複雑怪奇な問題になってしまうわけですが、かといって、体からいったん離れたものは自動的に所有権が誰かに移転してしまうと考える理由もないのではないかと思います。

インフォームドコンセントは、私の従来からの理解では、細胞はある人の体の中にある状態にまずあって、手術で切除してそれが体の外に出たといったときに、別にすぐに所有権が他者に移動するわけではありませんが、インフォームドコンセントを一種の譲渡契約と見なして、そのインフォームドコンセントで示された条件で使用するという約束の下でドナーが譲渡したものであると考えるのが適切なのではないかと思います。

松山先生のお話の中にあつたように、それをどのような契約と見なすのかということでもいろいろ議論があるわけで、「消費寄託」（消費するという前提で寄託する）という考え方もあるようです。ただ、どのような考え方を取るにせよ、それが適切な目的のために使われる、そして適宜培養されて増殖するということが前提となっているわけですし、もちろんそれが勝手に、当初意図されないところに行ってしまうようなことがないように管理するといったことです。

そういった意味で、非常にざっくりとした言い方をすれば、そこに、著作物に著作者人格権があるのと同じような人格権的なものがあるかのような扱い方をするとよいのではないかと、個人的には思っています。ポイントとしては、インフォームドコンセントは一つの譲渡契約に近いものと見なしていいのではないかと思います。

ヒト試料に関する考え方

例えば UK の Medical Research Council (MRC) の報告書の中にも、研究用の組織サンプルは捨てられてしまったもの (abandoned) ではなくて贈り物 (gift) として扱われるべきということが書いてあります。また、日本組織培養学会については、この話が出てきた背景を必ずしも全て存じ上げているわけではないですが、ヒト組織・細胞の取り扱いに当たっては、人格権を尊重すべきだというのがこの委員会の報告の中にも書かれています。

2002年に一度、文部科学省の「研究成果の取扱い」委員会というものがありませんでした。このときはまだ国立大学を法人化する前だったのですが、マテリアルの原始的帰属について議論があったことがあります。大学において生じた発明が誰のものになるのかという議論と並行してマテリアルの帰属の話になったときに出てきたのが、民法 246 条です。

この民法 246 条は当然、マテリアルのことについて想定して書かれたものではありませんが、「他人の動産に工作を加えたる者あるときは、その加工物の所有権は材料の所有者に属す。但し、工作によりて生じたる価格が著しく材料の価格に超ゆるときは、加工者（が）その物の所有権を取得す」という条文になっています。どんな付加価値を加えたかということに着目した文言なのです。ですから、単に切除した患者さんの患部というだけではなく、それが細胞株のような形で研究のツールとして利用されるということは、付加価値が高まっているわけですから、これを援用すれば、その物としての所有権自体もドナーから研究機関あるいは研究者のサイドに移っているとも考え得るという条文です。そこまでは委員会の報告書には書かれていないのですが、むしろマテリアルの原始的な帰属は研究者にあるけれども、それが事後的に機関側に移転するというようなことが書かれていたように思います。

また、社会的に何らか決めておかなければいけないのは、ドナーへの対価の還元です。サンプルを提供してくれたドナーに対して、遺伝子解析結果を知らせることでギブ・アンド・テークが成り立つかというような議論もありますし、一般的には、試料採取時に対価を支払うのは、ヒトのサンプルを金銭的な取引の対象にするということで、倫理的ではないと考えられているようではありますが、採取時ではなく事後的に、そして集団に対して還元するということは、むしろ推奨されているかのような傾向があります。ただ、これは対価を払うということについては結局同じではないかという見方もあるわけです。特定の地域の住民に対して、コミュニティーセンターを作るなどして地域に還元する。また、特定の患者団体に還元する。還元するというのは、その病気が治るようになれば、その患者さん、あるいはその次の世代の人々がそれに対する恩恵を受けるということですが、それに加えて何か、無料で医薬品が入手できるというようなメリットを付けるかどうか。これはもう、できるだけ研究が推進され、そして社会的にも問題のないようなラインを引いて決めておくしかないと思います。

遺伝子特許

簡単に概略を申し上げますが、そもそもヒトの遺伝子が新たに見出されたときに、それが特許の対象となる発明といえるのか、単なる発見なのかということは、80年代からずっと議論されてきました。

ただ、日本と米国と欧州の3国の特許庁が、特許実務比較研究を1年に1回行うのですが、そのテーマとして、天然物、特に微生物学的発明に関するバイオテクノロジー分野における比較研究というものがありました。そのときに、これは遺伝子だけに特化したわけではないのですが、天然物とは、天然状態からヒトの手によって分離・抽出されて分析され、用いられているものである、そして精製された状態とは、天然に存在する状態とはまた違う状態なのだということで、それを一種の人工のものに見なして特許の対象にするという考え方が取られてきたわけです。これは本当にそうなのかというと、何がどうあるべきというよりは、そのように決めたということにすぎません。それで、このやり方ですと来たわけですが、これはどこかの司法判断を経たわけではなく、特許庁のプラクティスとしてそうやってきたということだったわけです。

ミリアド社の遺伝子特許をめぐる米国の裁判

それに対して、ミリアド社は乳癌と卵巣癌の遺伝子診断ができる BRCA1 遺伝子、BRCA2 遺伝子という遺伝子を見出して、「BRAC Analysis」という名前のビジネスで診断事業をしています。1人につき検査費用は約3000ドルで、保険会社と提携して事業を拡大していきました。

ただ、このミリアドのビジネスモデルは、当初、特許戦略としては非常にうまくいったのですが、社会からのアクセプタビリティ、アカウンタビリティの面では、人々の健康に関係する企業として、うまくそのイメージを高めていったかという点、そうではありません。こういう分野だと、特許戦略がうまくいって独占性が高まれば高まるほど批判を浴びるといえるところがあるように思います。こういったことが、特許自体を無効にしようという動きとつながっていったということです。

ミリアドの特許で、まず BRCA1 遺伝子の代表的な一つの特許のクレームの中に入っていたのは、BRCA1 ポリペプチドをコードする単離された DNA (Isolated DNA) です。これは DNA 塩基配列が特定されていないものです。だから単離された DNA というクレームがありました。もう一つは、BRCA1 ポリペプチドをコードする単離された DNA なのですが、これは cDNA に相当する塩基配列が記載されているものです。あとは、それらの一部分で、15 ヌクレオチド以上の長さの部分を持つものです。恐らく、15 ヌクレオチド以上の長さを持つものというのは、ユニークな配列として新規性があるということを経験して言っているのだと思います。

ミリアドの遺伝子特許に対して、これが無効であるとして裁判にまで持ち込まれて、第1審の米国連邦地裁 (the Southern District of New York) で、Sweet 判事という人がかなり長い判決を出しました。その内容は「天然に存在する遺伝子の特許化することはできない」という趣旨でした。先ほどの日米欧のプラクティスを真っ向から否定するものだったわけです。ですから、非常に驚きを持って迎えられたのですが、司法判断という意味では、これが特許庁のプラクティスに下された初めてのものです。

これをミリアドの方は控訴します。米国の高等裁判所、特許や知財関係の裁判を行う Court of Appeals for the Federal Circuit (CAFC: 連邦巡回控訴裁判所) は Sweet 判事の地裁判決を棄却して、DNA クレームは特許保護対象適格性があるとしました。Sweet 判事は、天然に存在する遺伝子と同じものを特許化することはできない、なぜならそこに元からあったからということでしたが、CAFC 判決は、従来の特許庁のプラクティスに沿ったような考え方を示しました。

次にこれが最高裁まで行ったわけですが、ここでは一度 CAFC 判決を破棄して見直しを要請し、別の判決との関係を精査するように求めました。それでまた CAFC に行くと、こちらでは単離された DNA の特許性を支持するというように、CAFC と最高裁でキャッチボールをするような形になったのですが、2013年6月13日に最高裁が「天然に存在する DNA は、単離されているというだけの理由に

よって特許対象適格性を持つものではない。しかしながら、cDNA は物としては天然に存在しないため、特許対象適格性がある」という判断をしました。これは、もちろん単離されているのであれば特許対象適格性を持つという立場もあり得て、アイソレーテッドされていれば、その末端の所などが、つながっているものとは厳密に言うとは違うわけですから、それをもって天然には存在しないというような言い方もできたのでしょうかけれども、それだけの理由では特許の対象とは認めないということでした。

ここで、近年の DNA の特許は物の発明として特許を得ているのですが、実際に保護したいのはその情報であるということに分かりにくさがあるのだと思います。特許で保護したいものがポリヌクレオチドにコードされた「情報」であるのに対して、特許は特定の塩基配列を持つポリヌクレオチドという「物」に対して与えられるわけです。だから、情報の包含関係や情報の新しさを考えると、cDNA の情報はアミノ酸配列や mRNA から一義的に決めることができ、情報として天然に存在するといえるのですが、物として考えると、cDNA は天然には存在しないといえるわけです。最高裁は、こういう形を取ることで一つバランスを取ったともいえるかと思えます。

それを受けて、今年3月にアメリカ特許庁 (USPTO) が、特に自然法則や自然現象、そして自然のプロダクトに関する点について特許対象適格性を決める審査基準を定めました。特許の審査のときに考慮される新規性や進歩性、産業上の利用可能性 (有用性) の考慮の前の段階として、特許対象適格性があるのかどうかということを経験するわけです。

自然法則、自然現象、天然物を含む発明の場合、特許審査において特許対象適格性を有すると判断されるためには、クレーム全体が自然法則、自然現象、天然物それ自体と「著しく異なる」ことが必要であるとされています。では、この「著しく異なる」というのは何かということが示されているわけです。

その条件として、まず物がクレームされている場合には、天然に存在しないものであるか、天然物とは明確に異なる構造を取っていることが必要である。また、天然物に何らかの要素・手順が加わっている、いわゆるプロセスのクレームの場合には、意味のある制限がかけられ、他者が天然物を使用することができなくなっていること。それから、付け加えられている要素・手順が単なる文言上のもの以上のものとなっていること。付け加えられている要素・手順が天然物の使用に関する一般的な説明以上のものとなっていること。天然物が特定の実用的応用へと変換されていること。当該分野においてよく知られたこと以上の特徴が付け加えられていること。こういったことが、「著しく異なる」の条件であると述べられたわけです。

Example として幾つかのものが述べられています。そのうち代表的なものを三つご紹介します。

Example1 は、「天然に存在する塩基配列を有する DNA プライマー自体は特許対象適格性が認められないが、プライマー以外に必要な組成物と反応手順を明記して、標的とする DNA を増幅するための方法をクレームに記載した場合は、特許対象適格性が認められる」。単に PCR のプライマーとして使うと書いてあるだけでは駄目だけれども、何か具体的な組成をキットのような形で示した場合には特許対象適格性が認められるということです。

Example2 は、「ヒト患者から血液試料を採取し、ミスフォールドされたタンパク質に特異的に結合する抗体を作用させて、フローサイトメトリーで結合の有無を分析することにより、ミスフォールドされたタンパク質が原因で生じる神経疾患に罹患しているかどうかを診断する方法は、特許対象適格性が認められる」。プリオンの診断方法のようなものです。これはもう具体的な診断方法になっているものです。アメリカの特許の審査基準は日本と違って、医療行為、医療方法でも特許になるという前

提があるので、こういう例が書かれているわけです。日本の例に引き比べてみると、このクレームに関しては、少なくとも日本では医療行為というハードルがもう一つあるということです。

Example3 が、先ほどの BRCA ですが、BRCA2 遺伝子の塩基配列を野生型と比較することにより突然変異を判定する方法のクレームについては、範例では抽象的な精神的なプロセスである、つまり配列を見て野生型と比較するというのは医師の精神的なプロセスである、医師の頭の中で起こることであるということで、特許対象適格性はないと判断されたわけです。「抽象的アイデアを含むクレームの特許対象適格性についての審査基準で判断される」、天然物であるかどうかというよりは、むしろ抽象的アイデアかどうかというところで判断されると書かれています。

今後の展望

これを総合してみると、ヒトの血液試料を採取し、特定の DNA を増幅して、変異体を物理的に分離するなどの方法によって特定の疾患への罹患を診断する方法は、特許対象適格性を有するものと考えられます。これは、具体的なプロセスとして書かれている場合です。

しかしながら、変異の検出方法まで含めた一連のプロセスを権利化したとしても、別の検出方法を用いれば権利を回避されてしまうために、あまり有効性の高い権利ではなく、権利の有効性は限定的であると言えます。

また、実施例では特定の検出方法が用いられているけれども、クレームでは検出方法を特定せず、いかなる検出方法を用いた場合でも権利範囲に入るように記載する場合、「天然物のすべての実用的応用が包含されるような高いレベルの一般化がなされている」「天然物を応用するために他者に使われるに違いない要素・手順である」、あるいは「当該分野においてよく知られた手順・手法が付け加えられたにすぎない」と判断されたら駄目だということが書いてあるので、一般的なクレームになりすぎると特許対象適格性が否定されてしまう可能性が、少なくともアメリカの中ではあるということです。

コンパニオン診断薬の開発への影響

大手製薬メーカーが自社内でコンパニオン診断薬の開発も行おうとする場合、コンパニオン診断薬には特許が成立せず、パブリックドメインになる、あるいはかなり工夫しないと特許にならないとしても、新薬とコンパニオン診断薬を並行して作るという前提であれば、新薬の方で市場での利益、研究開発投資を回収することができるということです。ただ、コンパニオン診断薬については、パブリックドメインになるとすると、診断薬開発を専門とするメーカーとの間で開発競争が生じる可能性があるということかと思えます。

また、コンパニオン診断薬の開発メーカーについては、この診断方法のデータを見るノウハウの蓄積が競争力を左右して、結局そういうコンピテンシーを持った企業が大手製薬メーカーと組んでコンパニオン診断薬を開発していくというのが一般的な傾向になっているのではないかと思います。

その他、遺伝子特許が否定されたということは結構センセーショナルに受け止められていますが、cDNA 自体は権利になります。もちろん原核生物をやれば cDNA はないのでともどもと駄目なわけですが、私は、今後この原核生物の遺伝子に特許が与えられない影響がどのぐらい大きなものかということは、逆に皆さまにお聞きしたいと思うのです。すごく影響があると言っていた人もいましたけれども、そんなに大きな影響はないのではないかと思います。また、ペプチド自体も、もちろん最初から合成するという事は少なく、遺伝子からやるわけですから、cDNA の配列で権利を押さえれば、特に問題はないのではないかと思います。ですので、そんなにセンセーシ

ョナルな大きな影響があるというわけではないですけども、少なくともアメリカの中で、遺伝子に対して権利を強化するというよりは、むしろある程度、権利化に制限をかけて、パブリックドメインの部分を増やしたという傾向に今なっているといたるところです。

(松山) ありがとうございます。休憩の後、隅藏先生のところから議論に入らせていただきたいと思います。

休憩

(松山) それでは、最後の隅藏先生の部分を中心に議論を再開したいと思います。質問やご議論などございましたら。後藤先生。

(後藤) Example3 のところで、実際に BRCA2 の遺伝子の検査に関して、出てきた検査結果が病気と関連があるかないかというところに医者判断のプロセスがある場合には特許にはならないことがあるということでした。遺伝子検査で、ある遺伝子の場合、ある一つのところが三つも見つかって、それが病気の原因と分かっているようなものもありますが、違う病気の場合は、同じ遺伝子の中であちこちに病気の変異が見つかる場合もあります。そういう場合には、それが本当に病気の原因かどうかを判断する作業が必ず入ってくるわけですが、そのようなもの場合には特許になりにくいということでしょうか。

(隅藏) そもそも病気の原因と結果がまだ分かっていないようなものについては特許になりにくいとは思いますが。診断の明確な基準がなく、サンプルごとに判断するということだと、特許の付与に必要な明確性がないと判断されてしまう可能性があります。

(堤) 関連して、実は uncertain というか、SNP が多型か変異かが分からないものが 60 ぐらいあったのを、ミリアドが一生涯懸命努力して、それが今、30 か 20 ぐらいまで減ってきている。要するに意味付けは全てミリアドがやっている。そうすると、先生方が判断するときの材料も、実はミリアドが提供して、意味付けはこうなっていますよということを教えるような状況になってきています。そういう縛りというか、そんなものも今、出てきているかと思えます。

(松山) ありがとうございます。

(箕輪) インフォームドコンセントなしで採取され、細胞株になっているものについてはどのように考えるべきかについてです。少し前に NIH が出した HeLa 細胞に関するいろいろな扱いとして、HeLa の遺族がいろいろ求めていた権利は最終的にはあまり認められなかったわけですが、たった一つ、HeLa の全ゲノムを使った研究に対しての審議の場に HeLa の遺族が参加することは認められたと聞いています。その意味は、恐らく全ゲノムは基本的に変わるものではないので、HeLa 細胞になったとしても、全ゲノムを扱う研究については何らかの HeLa の遺族に対する権利を認めたというところがあるのかなと思っています。6 枚目のスライドで紹介されているのは日本での考え方だと思いますが、何か少し違うのかなと思います。民法上の権利と HeLa の扱いはまた全然違うことだと思うので

すが、この文科省の研究成果の取扱い委員会の見解はいつ頃のものなのでしょうか。

(隅藏) これが日本で審議されたのは2002年です。その研究成果の取扱い自体も、国立大学を法人化する前なので、今はまた新たに考える必要があるところがあります。HeLa細胞の件についても、法的な切り分けとは別に、その当事者が参加するということはその場面でも必要だと思いますし、社会的なアクセプタンスを得るためにどうするべきかということは、法的に問題なければいいというものでもないと思います。むしろ社会的なアクセプタンスの方を重視すべきだと考えています。

(箕輪) ありがとうございます。

(松山) その他、いかがでしょうか。

(堤) 蛇足の蛇足ですみません。「ヒト由来試料は誰のものか?」(スライド3)の、「提供者」と「それ以外」というところで、基本的にこの図だともうアカデミアということになっているのですが、DTCの遺伝子検査を提供しているところに入ってくると、もろにここに企業の利益が入ってくる構図ができています。先ほどから研究での枠組み、研究で出た成果の特許という文脈で、固い枠組みの中で考えていることのいいところは全てDTCを提供している企業が取り込んでいるという構図ができています。ですから、これからもっとややこしくなっていくのではないのでしょうか。私がこれからナショナルセンターの先生などにもご相談していきたいのはそのところで、そういう企業が持つデータそのものが価値を持っていて、最初からもう価格が付いているので、既存の研究の枠組みから見ると、僕にはお行儀が悪いように見えるのですけれども、それがいわゆるビジネスモデルになりつつあります。ですので、少し間合いを考えなければいけないのではないかとあらためて思いました。これは本論とは違うのかも分かりませんが、まさにそれがあぶり出されてきているので、すごくいい整理をしていただいたと思います。

(松山) まずバイオバンクに、サンプルだけでなく、情報もバンク化されていると考えるのであれば、DTCの企業が持っている情報もバンクそのものであり、そのバンクがパブリックドメインにあるのか、プライベートドメインにあるかによって、かなり様子が変わってくるということですね。そこから生み出されたものが、パブリックドメインであれば、かなり公共的な形でサイエンティフィックファウンディングとして表に出てくるのですが、企業の場合は死蔵されてしまって・・・。

(堤) もしくは特許が変わって、自社の特許で取ってしまうという構図になり得るのではないかと。そちらに向かうのではないかなということですね。

(松山) 僕だったら特許化せずにノウハウという形で死蔵すると思いますけれども、それだと社会に貢献しませんね。

(堤) それがまさに企業ですよ。貢献もしなければいけないのではないかと、そういう構図が今、クローズアップされてきているのだと思います。

(松山) その辺は増井先生と堤先生はよくお話をされていると思いますが、DTCの知財も含めて、どんな課題を先生は今お考えになっていますか。

(堤) やはり今、申し上げたように、例えば企業だとつぶれる可能性があるのです。公的バンクもお金の切れ目が継続性の切れ目になるかもしれませんが、そういうものとはもう少し違った意味で、経済的に成り立たなくなったときに、では誰が継承するのか、お金で買うのかということが出てきます。それは物もたまりませんし、血液ではなくて唾液で採りますから、もっと簡単なのです。けれどもDNAはきれいなものが採れて、GWASでもNGSでも解析できる物が残る。それと、これは精度はあまり高くないとは思いますが、バイタルサインのようなもの、ご飯は何を食べたかというものや、最近では運動量計とか何かで取れるものがあり、そういうものも全部ひっくるめて個人に関するデータがいっぱいたまって、すごい集合体になっている。ミリアドには90万人分のデータがあるということですし、日本の国内の会社にもたまりつつあるということですね。

あとは価格性です。提供されている検査で、難病の指定の病名が付いているもののリスクを測るというものもありますし、いろいろな問題があります。できるだけ分かりやすく消費者が理解しているかとかいうことでいけば、バンキングされるということに対しての意味を、一般の消費者が検査を買うときに十分理解しているかという、「包括同意ですよ」というのは多分イメージがわからないのではないかと、検査のこじか見ていないのではないかと。その研究の広がりを意識できているかどうかというところが非常に問題になるのではないかと私は思っています。

(隅藏) やはりDTC企業の中でブラックボックスになってしまわないようにするためには、極論ですが、国民全員のサンプルを採って、どこかナショナルプロジェクトでやるしかない。それはフィージビリティがあるかどうか分かりませんが、それは・・・。

(堤) そんな感じですね。

(隅藏) 確かミリアドについては、ミリアドと同じようなデータを作ろうと思って、再度集めたりしているのですよね。

(堤) ですから、先ほどのケース3でしたか、日本では、遺伝性の乳癌、卵巣癌のNPOを昭和大学の中村清吾先生が新しく立ち上げて、そこでミリアドからのデータをバックさせておいて、個人がそれを持ち込むような仕組みで、ミリアドが持つノウハウを解析しようというような動きも今、出てきています。結局ミリアドはたまたまデータを公開しませんので、それをどうやってアカデミア側に出してもらおうかということも含めて、新しいNPOがつい最近できたということですね。

(隅藏) その回収率は1%もないですね。

(堤) 多分ないと思います。ただ、今までは全くなかったわけですので、そんな取り組みも今、始まっているということですね。

(松山) 生物資源というものを広い意味で捉えたときに、データも当然入るとは思いますけれども、

その所在がパブリックドメインなのかプライベートドメインかによって、環境はかなり変わっているということはまず一つ言えると思います。少なくともこの場では、6NCのバイオバンクも十二分に絡んでいるし、いらっしゃる方々はパブリックドメインの方々なので、パブリックドメインの生物由来資源が知財を生み出す場においてどうすべきかという、あるべき論をまず一つ議論すべきだろうと思います。それから、増井先生や堤先生がされているようなプライベートドメインにある場合にはどのように手当てをしていくか。これは僕には今までなかった観点なので。

(堤) 逆にパブリックドメインのありようが明らかになればなるほど、プライベートドメインで考えなければいけないことが鏡のように映し出されてくると思います。そういう意味ではすごく期待したいと私は思っているのです。今あるアカデミアの動きこそがと言っているのだけれども、違うところで大きく動き出しているのはたかだかここ1年の話です。世の中、去年とは変わっていますので、それぐらいの感じで今、動きつつあるということですよ。

(松山) ありがとうございます。少し元に戻って、隅藏先生のところでご議論がもしあれば。

僕は個人的にはコンパニオン診断薬の開発への影響の部分に非常に興味があります。理由は、バイオバンクでは今後、何々の疾患というのではなく、薬剤の反応性、あるいはその患者さんの薬剤反応性のヒストリーを含めて情報がついていくのだらうと思います。そのときに新しい薬剤を開発したら、その患者さんにはこの薬が効くか効かないのかという話は確実に出てくるはずで、その部分は知財につながるのだらうと思っています。そうすると、このコンパニオン診断薬のところはかなり影響を与えるはずで、あるべき論になってしまうのかもしれませんが、皆さん、何か考えていることがあればぜひとも、コンパニオンのところにフォーカスを絞ってご議論していただければありがたいのですが。

(堤) これは私が最近、直接携わったのですが、BRCA1の変異の患者さん向けのお薬はファイザーが持っています。PARP1阻害剤です。その検査はまさにBRCA1・2の検査なのです。ですから新しくコンパニオン診断薬が出てくるのではなくて、既存の、まさにミリアドのこてこての特許の上にお薬が載ってきます。それで一方の倫理的な問題においては、非常にヘビーな遺伝性乳癌の遺伝情報を扱いながら、コンパニオン診断としての使い道があるという状況になってきています。最初に申し上げたとおり、PARP1阻害剤を使おうと思うと、今はミリアドの検査を受けて、BRCA1・2に変異があるかないかを見なければならず、それはある意味で今、1社が独占している形になっています。そんなことが今、起きているわけです。これ以外のところで新しくできたものに関しては、新しいアプローチで「どう一緒にやりますか」「いつ一緒にやりますか」「それぞれの特許をどうシェアしますか」という問題はありますが、BRCA1・2については、こてこての特許がもう目の前にあります。ファイザーの人と3週間ぐらい前に会いましたが、「エスアールエルでやってくれませんか」「いやあ、難しいですよ」という話をしたところですよ。そんなことがございました。

(松山) コンパニオン診断の開発に関しては、今おっしゃったように、初めに遺伝子診断ありきで薬剤が後からついてくるパターンがあります。また、薬剤を投与して反応性を見ていく、例えば治験の最中に、フェーズIIなどで、今まで有効でなかったとしてドロップアウトした薬があった中で、実はカルテを繰ってみると何例かの患者さんは確実に効いている、一方で残りは効いていないという場合、ディープにシーケンスしていったら、このミュレーションがあった場合には効くのだということ

が分かったら、それはコンパニオン診断になっていく。こういう二つのパターンがあると思います。薬に付随してくる方の場合には、治験をしている会社が見つかるわけだから、比較的、知財は簡単で、さほど大きな問題は起こらないと思います。一方で、初めにBRCA1のようなものがある場合には、これをどう考えていくかです。

効かない患者さんに薬剤を投与するのは非常に非倫理的だということもあるし、保険財政上も非常に問題があるので、そこはトレードオフなのかなという感覚はあるのですが、そのトレードオフを考えてロイヤルティーが決まってくるのかどうかです。トータルで見て、一部の企業がもうかっても、保険財政で効かない患者さんに投与されることが避けられるのであればお金はシェアでき、かつ、副作用の面で患者さんにはメリットがあるわけだから、企業はもうけてもトータルで見たらいいではないかという功利主義的な考え方は十二分にあるのだらうと思います。そこは例えばBRCA1の場合、ロイヤルティーのことを考えて、そこまで企業さんは考えるものなのでしょうか。あまり考えずに？

(堤) やはりBRCAが出てきたときには、隅藏先生が今までに書かれた論文を見せて、「今こうなっていますよ」と説明して、では、ファイザーさんが実際にはどうするかということはそのちらで考えていただくしかありません。そもそも、今、何が起きているのかという全体像がなかなか理解されていないということがありますので、そこを知った上でどう判断するかということになってくるのではないかと思います。

(松山) ありがとうございます。少し脱線してしまって申し訳ありません。

3. 討論

(松山) それでは、隅藏先生のディスカッションに限らず、何か話題提供やご議論をしていただければと思いますが、いかがでしょうか。

(隅藏) バイオバンクという意味では知財の問題は大体カバーされたかと思いますが、バイオバンクと次の細胞の特許というようなところは今日触れられなかった話題で、また議論がさらに必要かもしれないところですが、このプロジェクトはそこまではあれですかね。

(松山) ここはバイオバンクなので。細胞の特許を物質特許としていかに成立させるかということとは、個人的には非常にテーマなので、また次の機会にぜひともさせていただければと思います。

いかがでしょうか。恐らくバイオバンクのサンプルを使って知財がたくさん出てくると思いますので、その中で、いかに正確な情報を集めるかがすごく大事だと思います。そこは特にNCのようにきっちり集められるところは、いわゆる市井の病院で集められているサンプルとは違うので、かなり価値があるのだらうと思います。

いかがでしょうか。今日は最後、まとめる気は全くないのですが、宇都木先生。

(宇都木) お話を伺っていてつくづく思うのですが、法律の体系は物を対象にして作られてきたのですが、そこへ情報という新しい、今まで法律が取り扱ったことがなかったものが出てきました。それで最初は無体財産法などと言っていましたが、今は知的財産法と言って、財産が関わっているから

法律の体系の中にはそれを組み込まざるを得ず、従来の所有権という形に結び付けるしかなくて結び付けているのだらうと思いますが、やはりしょせんは無理なわけです。

情報については、2003年にできた法律が専ら取り扱っているのですが、あそこでは知的財産というものは基本的に問題にしていなくて、知的「財産権」という形で問題にできてしまいました。それしか扱いようがなかったのだと思いますが、本来ですとやはり物とは違って、情報というのはもう少し精神的なところにも関わってくることも出てきてしまうわけですから、どうもやはり法律の中にもう一つ、物ではないものを本来的に取り扱う領域がやがて考えられていくのかなということをつくづく思いながら聞いていました。今のところはそういうことができなくて、無理やり突っ込んでいから、いろいろなところに無理が出てきてしまっているのだと思います。感想ですが。

(松山) ありがとうございます。先生にまとめていただいたとおりで、われわれも無理をしていると考えているところなんです。物ではない情報などを取り扱う法体系のようなものは、全く新しい領域でつくっていくものなのか、あるいは、例えば何かの法律にぶら下げていくようなものなのか。先生、何かもしアイデアがあれば。

(宇都木) それは私の中にアイデアはありませんけれども、民法体系は基本的に財産法なのですね。そして家族法は財産法ではなくて人間の関係を取り扱っています。同じ民法と言っても全然性質が違います。また、刑法は基本的に秩序論から来ているわけですね。そうすると、やはり刑法でも民法でも、従来言うところの財産法でも親族法でもなく、民法でもない、刑法でもない、もう一つの領域ができていいのかもしれないということは思いますけれども、それを誰がどうやっていつ作るのかという、いまの私には何もいえませんが。

今までの歴史の過程を見ると、法律は基本的に過去の積み重ねの中から選び取って、自分たちの社会の中の規範を作るという努力をずっと繰り返してきているので、そういう努力の中にしか生まれえないのだらうとは思いますが。近代以降の商業経済の中で「知的成果」の位置づけが、「昔は、知識を財産として扱ってたんだってよ！」と笑い話のタネになるような時がくるんじゃないかな、って思っているんです。

(松山) 非常に難しい話ですが、ありがとうございます。その他、先生方から何か。

(森田) 知財は果実であるという話だったと思いますけれども、すぐ利益を生み出すものという見方をするかどうか。今、現実には多分バンクは運転資金に困っているところがすごく多いのではないかと思いますので、知財は莫大な利益を将来生み出すものとして話をするか、運転資金の確保のためにどうしても必要だとして話をするかによって、だいぶ論点が変わってくるのではないかと思います。現実には、多くのバンクは運転資金の確保に何とかお金を回さなければいけなくて、けれども何かお金もうけをしようとしているように見られて、話がこじれることがあるのではないかと考えたのですが、バンクに関わっておられる先生たちは、将来的に今、自分がやっているバンクがすごくお金を生み出すと思ってやられているのか、どういう感覚でやられているのかということがすごく気になっています。

(松山) 恐らくお金を生み出すという感覚ではバンクをやっていないで、むしろ公共知というか、

社会のためのサイエンティフィックなファインディングを見つけるために皆さんご努力されているというのが本当のところだらうと思います。一方で、理想論と、現実的にお金というところはあるけれども、そこはやはり国が政策をもってして、今のところうまくグリップしてくれているのだらうと思います。特に6NCのバンクに関しては、国がやれという形で、やはりこじかできない専門的なところだから、これは施策として今後ずっと続くだらうと私も思っています。

果実というのは、確かに知財はお金を生み出す可能性はあるけれども、結局お金のためではなくて、産業応用してもらったら社会がより良くなるだらうと思って皆さんされていると思いますので、そこはやはりリサーチャーを信じてもらえたらありがたいです。

(森田) 実際にある地方大の医学部のバンクに少し関わって、サンプルを採るのは検査部ですが、実際に同意を取得するお医者さんたちにどう協力していただくかがすごく難しく、その先生たちに納得していただくために、理想からだいぶ離れていかざるを得ないということを見ているのです。もちろん私も研究者ですから、素晴らしい研究が生み出されて人類に貢献するために私たちは努力をしていると思いますが、実際、汗をかいている人たちはなかなかそこに思いが至らないですね。それは自分に返ってこないけれども、同意を取らなければいけない。そういう現実と理想がなかなか、実際に作っている現場でみんな共有できないなと感じています。どうということでもないのですけれども、そんなに簡単に理想にまい進できないなと思います。

(松山) 今おっしゃったことは、研究者のインセンティブではなくて、実際患者さんとフェース・トゥ・フェースで付き合う先生方や説明される方々のインセンティブですね。確かに僕の議論ではそういう視点は欠けていたと思います。ありがとうございます。それもぜひとも考えさせていただこうと思います。その他、いかがでしょうか。

(坂手) 今日いろいろと大変勉強させていただいたのですが、その中で私が特に思ったのが、物と情報ということと、プライベートとパブリックということ。両方関係していると思いますけれども、物と情報ということだと、情報というのは基本、物から出てくるのですが、特に知財に関係する場合、情報の中で発見と、あとは技法というものがあると思います。やはり研究者としてはゲノムや遺伝子の変異などは、特許というよりは広く使ってもらえる公知のものになってほしいし、知財は技法などの方向にあってほしいということが一つありました。

あとはプライベートとパブリックという話ですと、パブリックに関わっている者としては、社会に関係するという方向性はあるのですが、堤先生がおっしゃったように、プライベートとしての利益を生む部分があって、そこが逆に競争で進むという部分もあるというのが一つ感想としてはあります。そういった点が、今後ヒトの試料を使う意味で何かテーマになるのかなということを感じました。

(松山) ありがとうございます。まさにおっしゃっていただいたところは次のイシューになってくるのだらうと思います。その他、いかがでしょうか。

では、定刻になりましたので、宇都木先生をはじめ、わざわざ来ていただいて本当にありがとうございます。これに懲りずにご指導賜ればと思っておりますので、今後ともよろしく願います。どうもありがとうございました。

ヒト由来試料の第三者提供にかかる所有権並びに知財に関する実態調査

研究協力者：倉田真由美 医薬基盤研究所 政策・倫理研究室 特任研究員
研究分担者：松山晃文 医薬基盤研究所 政策・倫理研究室 研究リーダー

研究要旨

【背景・目的】本研究は、ヒト由来試料（既存試料）の保管の実態を明らかにするとともに、管理上の課題について広く意見を聴取することを目的に行った。【方法】ヒト由来試料情報を用いた医学研究に従事する医師を対象に、電子調査票を用いた先着順型自記入式調査を実施した。【結果】100名の病理医と27名のヒト由来試料を用いた研究に携わる医師より回答を得た。アンケートに回答した医師の93名（73.2%）がヒト由来試料を自施設に保管しており、うち約半数が保管上の問題として、保管スペースや個人情報管理の問題あげていた。また、4割が保管している試料を共有し、今後の研究に役立てるべきと回答していた。一方、バンク等の活用について質問したところ利用したことがあると回答したのは47名（37.0%）であった。【結論】貴重な社会資源であるヒト由来試料の公共性・公益性を鑑み、各施設単位で保存・管理されている既存試料の共有化を図り、新規採取に伴う試料提供者への負担・侵襲の軽減につながるよう、研究インフラとして既存試料の新たな価値を創出するシステムを検討していく必要がある。

A. 研究目的

人間の身体に由来する人体要素を研究活動における試料として利用することは、現代の医学・生命科学研究において不可欠な活動である。全国で数多遂行されている研究がそれぞれに被検者から採取し、利用保存している試料は相当数にのぼると推測される。これらの余剰・残余試料、研究期間が終了した試料、研究代表者の交替や移動、退官などで遺棄された状態の試料など、採取時の研究利用目的を果たし終えた多くのフリーの試料がどれほど国内に実存するのか。

本研究はこれまでほとんど明らかにされてこなかった、全国のそれぞれの研究機関において保存・管理されている既存試料の実態を可能な限り明らかにすることを目的に、ヒト由来試料を用いた医学薬学研究に従事する医師（病理科標榜に優先案内）を対象に、インターネットを用いた電子調査票・先着順型自記入式調査を行った。

B. 研究方法

調査時期：調査開始日2015年2月4日から、2015年2月6日（3日間）

標本設計：25万人の医師モニターを有するインターネット調査会社エムスリー株式会社 M3,Inc に登録する公募モニターのうち、ヒト由来試料を用いた医学薬学研究に従事する医師（病理科標榜に優先案内）を対象に、電子調査票を用いた先着順型自記入式調査を実施した。回答者総数100名を目標に、2月4日から5日の2日間にかけて病理・

検査で登録している医師2,565名に配信し、2月6日からは大学関連施設に勤務している医師20,000名を対象を拡大して配信した。目標予定数の定数100名と不適切回答などを考慮し、予備として数名を加えた合計127名に達した時点で調査を終了した。

調査内容：調査内容は年齢・性別・所属先・専門科または診療科の「属性」と、「ヒト由来試料の管理保管実態並びに、第三者提供にかかる所有権並びに知財に関する課題」の大きく2部で構成し、回答を順に入力していく方法を取った。

研究機関において保存・管理されている既存試料の実態並びに、直面している所有権や知財の問題について可能な限り明らかにすることを目的に質問項目を設定した。具体的には、以下の内容について質問した（アンケートの詳細は文末資料4-1参照）。

- ① 現在、所属施設で保管されているヒト由来試料（既存試料）の有無について
- ② 既存試料の保管期間と研究期間終了後の処理の方法について
- ③ 既存試料の他施設（バンク等含む）への第三者提供の有無と、有の場合はその具体的な提供先について
- ④ 保管されているヒト由来試料の管理保管上の問題について
- ⑤ ヒト由来試料を他の施設へ第三者提供する際の懸念事項について
- ⑥ 研究期間終了後のヒト由来試料を集積する公

的施設（バンク等）の設置にかかる将来利用について

- ⑦ 研究に必要なヒト由来試料の収集方法について
- ⑧ 所有権並びに知財にかかる問題について

以上、回答方法は多肢選択法で、問いにより単一回答法、複数回答で回答を得た。該当する項目がない場合は「その他」に回答を記述するよう指示した。この他、④ヒト由来試料の管理保管上の問題、⑤第三者提供する際の懸念事項、⑧所有権並びに知財にかかる問題についてはいずれも記述式で質問した。さらに、⑥ヒト由来試料を集積する公的施設（バンク等）の将来利用については、「する」「しない」の回答に対し、サブクエッションでその理由を記述式で尋ねた。

それぞれの回答の信頼性を高めるため、矛盾回答にはエラー表示をして訂正を促した。なお統計解析には IBM の SPSS Statistics 21.0 を使用し、各群間の差の検定には Kruskal-Wallis の検定を用いて確認した。

倫理的配慮：研究の依頼にあたっては、エントリーフォームで「個人の回答を特定したりその内容を問題にすることは決してありません。なおこのアンケートへのご協力は皆様の自由意志に基づいて実施するもので、調査にご協力いただかなくても皆様の不利益となることはございません」と案内し、内容に同意したモニターのみが回答するよう、モニターの権利に配慮した。

C. 研究結果

【回答者の基本属性】回答に矛盾のない 127 名を分析の対象とした。平均年齢は 47.5 歳（最年少 27 歳・最高齢 87 歳）であった（図 1）。

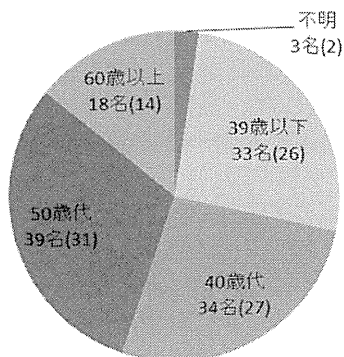


図 1. 回答者の属性（年齢階層別）

回答者の性別は男性 111 名（87.4%）・女性 16 名（12.6%）、専門科または診療科は病理医が 100 名（78.7%）、その他の診療科 27 名（21.3%）であった（図 2）。所属先は大学病院 77 名（60.6%）、

その他医療施設が 46 名（39.4%）であった（図 2）。

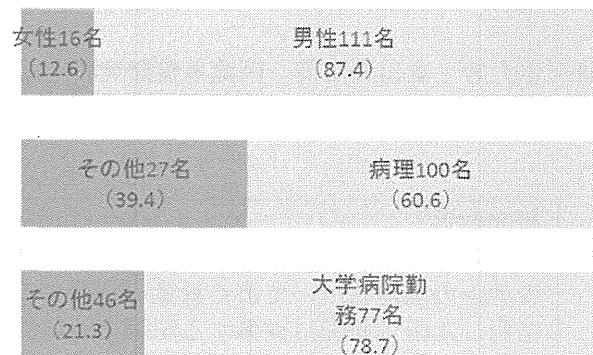


図 2. 回答者の属性（性別・専門科または診療科・勤務先）

① 所属施設で保管されているヒト由来試料（既存試料）の有無について

ヒト由来の血液や細胞、手術の際の余剰組織等、保管しているか、保管している場合はその総数を尋ねたところ、保管していない 34 名（26.8%）、保管している 93 名（73.2%）であった。引き続き、保管していると回答した者に保管している試料数を尋ねたところ、100 検体未満と答えた者が 30 名（23.6%）、100～500 検体未満 18 名（14.2%）、500～1000 検体未満 6 名（4.7%）、1000 検体以上 12 名（9.4%）、種類も多岐におよび、数量も多いため算定できないほどの試料を保管していると答えた者は 27 名（21.3%）であった（図 3）。

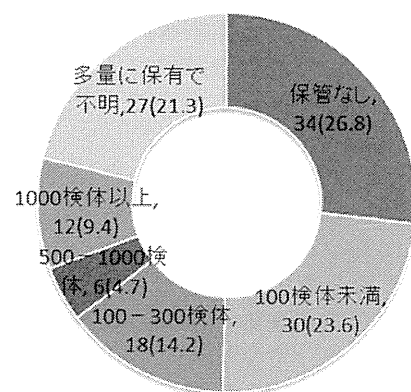


図 3. 既存試料の保管実態と保有検体数 (n=127)

② 既存試料の保管期間と研究期間終了後の処理の方法について

保管していない 34 名（26.8%）と回答した者に保管せずにどのような形で既存試料を処理しているのか尋ねたところ、「検査または解析後すぐに廃棄している」と答えた者が 17 名、「別の施設で保管している」5 名、「被験者に返却している」0 名、

「具体的に保管に関するルールは取り決めておらず、その時その時で対応している」12名、「その他」でカルテ同様に5年間保存し廃棄していると答えた者が1名であった。

③ 既存試料の他施設（バンク等含む）への第三者提供の有無と、有の場合はその具体的な提供先について

これまでに、試料を他の研究施設（バンク等含む）に提供されたことがありますか尋ねたところ、あると回答した者は47名（37.0%）、なしと答えた者80名（63.0%）となしと回答した者のほうが多かった（図4）。他施設への提供について、病理とその他の専門の両群の人数比率に差はみられなかった。また、年齢階層別の4群（39歳未満・40歳代・50歳代・60歳以上）で比較しても有意な差はみられず、専門領域や年齢階層による特徴はみられなかった。

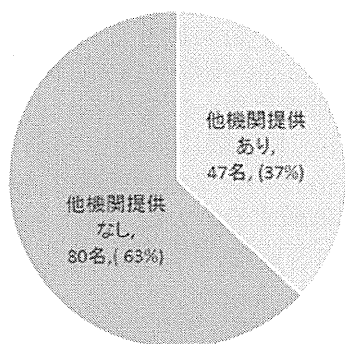


図4. バンクの利用の有無

他機関への提供について、提供したことがあると回答した47名に具体的な提供先を複数回答で尋ねたところ、他大学と答えた者が35名、他の国公立の研究所24名、民間の研究所9名、公的バンク5名、民間バンク9名とバンクの活用が十分にされていないことが明らかになった（図5）。

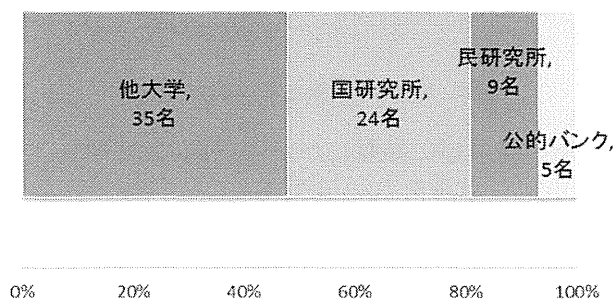


図5. 他機関への提供先 (n=47 * 複数回答)

他機関への提供をしたことがないと回答した80名に、将来的に他施設へ試料の提供を検討して

いるか尋ねたところ、考えていると回答した者は10名、考えていない33名、考えたことはない37名と、今後も他機関並びにバンクなどへの提供を検討していないことがうかがえた（図6）。

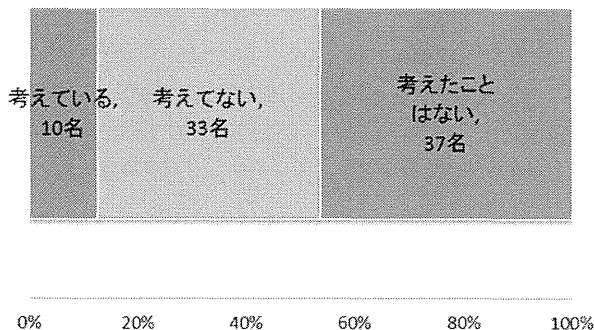


図6. 他機関への提供先 (n=80)

今後も他機関への提供を「考えていない」「考えたことはない」と答えた70名に、他機関への提供を検討しない理由について複数回答で尋ねたところ、「所属されている施設に、併設の倫理委員会がない」11名、「手続き等の過程で断念した」6名、「研究の性質上、必要性がないと考える」25名、「患者の同意が得られていない」29名、その他の理由が9名で、IRBの申請や提供にかかる煩雑な手続き、他機関への提供についての再同意取得などの要因が既存試料の有効活用の障壁となっていることが明らかになった（図7）。その他を選んだ者の具体的な理由をみると、「他機関への提供が認められていない」「研究のために入手した試料なので他へは譲渡しない」などの理由をあげていた。

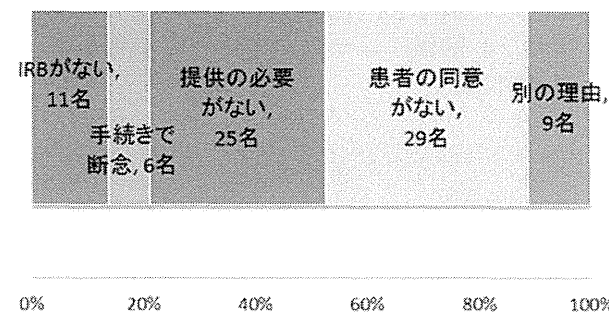


図7. 他機関へ提供しない理由 (n=80)

④ 保管されているヒト由来試料の管理保管上の問題について

所属している施設において、保管しているヒト由来試料の管理運営上でどのようなことが困っているか自由記述で尋ねたところ34名は特に困ったことはないと答え、59名と多くの者が困ってい

ると回答していた。具体的な理由を見てみると、物理的な問題として、28名が「管理スペースの問題」を、3名が「管理者の退職や交代」同数の3名が「管理コストの問題」をあげていた。他方、倫理的側面の問題として、7名が「個人情報保護にかかる匿名性の担保の問題」、4名が「再同意の取得の問題」をあげ、3名が「IRB など手続きが困難な問題」を指摘していた。その他、「試料が古いもので取扱いに困っている」「明確な取扱いルールがまだ決まっていない」「対応窓口が整備されていない」などの問題を抱えていることがわかった。

⑤ ヒト由来試料を他の施設へ第三者提供する際の懸念事項について

ヒト由来試料を保管していると回答した 93 名に、他の施設へ試料を提供する際、煩わしく感じていることがあるか自由記述で質問したところ、34名が「特になし・なし」と答え、59名が第三者提供にかかるさまざまな懸念要因をあげていた。最も多かった要因が「IRB の承認」で 13 名、次いで「患者の同意取得」11 名、7 名が「個人情報保護にかかる問題」を指摘していた。このほか、「他機関での保管状況が不明である」「十分なコンセンサスが得られていない」「MTA の手続きは煩雑すぎる」などの要因をあげていた。

⑥ 研究期間終了後のヒト由来試料を集積する公的施設（バンク等）の設置にかかる将来的利用について

所属している施設で保管しているまたは処理しているヒト由来試料を、研究期間終了後に公的施設へ提供するようなシステムができれば利用するか否かについて尋ねたところ、49名（38.6%）が利用したいと回答し、78名（61.4%）が利用しないと答え、4 割程にニーズがあることが明らかになった（図 8）。

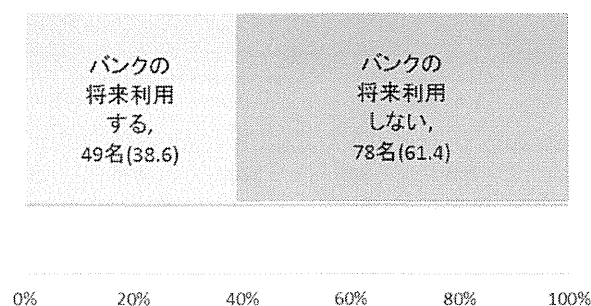


図 8. 一括集積型公的バンクの将来利用 (n=127)

公的既存試料集積バンクの将来利用について、「利用する」「利用しない」と答えた理由について

それぞれ自由記述で回答を得たところ、「利用する」49名の具体的な主な理由として“試料の有効活用”をあげており、具体的には「今後の研究に役立てたい」「貴重な試料を有効活用すべき」「医療の発展に資する」「研究資産として共有したい」などの研究基盤インフラとして共有活用することで医学研究の進展に寄与することを理由にあげていた。

一方、「利用しない」と回答した者の理由は、「使用目的や誰が利用するか不明な状態では提供はあり得ない」「当院の利益にならない」などのほか、「同意を得るのが難しい」「改めて本人の同意を得ることは事実上不可能である」など、提供者の同意の取得を利用しない理由にあげている回答が多数あり、同意取得が困難な場合の取り扱いについて解決すれば利用のニーズが増す傾向が示唆された。

⑦ 研究に必要なヒト由来試料の収集方法について

研究で用いるヒト由来試料を現在どのような方法で、収集しているか複数回答で質問したところ、「受け持ちの患者に声をかける」と答えた者が最も多く 79 名、以下順にみると、「研究班などに依頼する」27 名、「バンクなどで購入する」12 名、「製薬企業に依頼する」3 名、「ホームページで公募」2 名となっていた（図 9）。

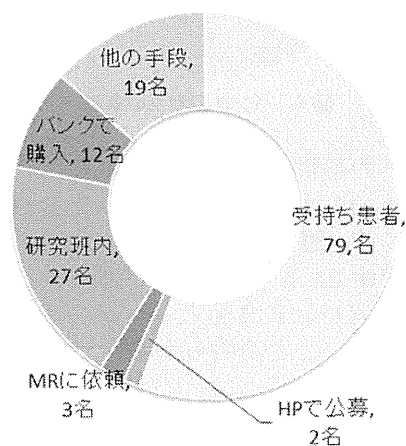


図 9. 被験者の募集方法（複数回答）

⑧ 所有権並びに知財にかかる問題について

最後に、自身あるいは所属している施設において、知的財産の問題で困った事象について自由記述で質問したところ、25 名が困った経験があると回答し、その具体的な内容は、「所有権や知財の帰属に関して」が最も多く、この他、申請の手続きにかかる内容として「手続きが煩雑・厄介・記載が多すぎる」など苦慮している様子がうかがえた。また、利益相反に関し基準が異なることなどを指摘するものもみられた。

D. 考察

医学・生命科学研究においてヒト由来試料とその情報は不可欠である。毎年新たに採択され着手される研究課題において採取される、ヒト由来生体試料のほとんどは共同研究事業内のみで利用され、その後、各研究機関の研究者の手元に保存・管理されたままの状態にあり、現在国内にどれほどの既存試料が保管されているのか、その実態はこれまで明らかにされていない。

そこで、本調査ではこれら各研究者の所属機関において長年保管されたままとなっている既存試料の実態を把握するとともに、管理保管上の問題を明らかにしようと試みた。

結果、73.2%の研究者が自施設においてヒト由来試料を保管していることが明らかになり、うち1割が数量が見積れないほど集積していることが明らかになった。また、保管していると回答した93名のうち半数が保管上の問題を感じていた。具体的には、「管理スペースの問題」「管理者の退職や異動による保管受託者不明の試料の問題」「管理保管コストの問題」などの物理的側面の問題が最も多く、一部、長期にわたる保存の間に照合が困難となり、試料提供者が特定ができない「個人情報情報の消失・紛失の問題」や、廃棄や第三者へ寄託・提供しようにも提供者の所在が不明でコンタクトが取れない「再同意の取得困難」など、法的・倫理的に問題のある状態にあった。

このほか、既存試料の「明確な管理運営の規定がない」、「対応窓口が一本化（されていない）」など、管理運営上のルールや、保管管理を担う部署が明確化されていない施設も複数見られた。

1990年代から研究などのために収集された様々な生体由来試料を保管・管理し、共同研究等で有効に活用することを目的に、公民の生体（またはヒト由来）試料バンクが全国に設置された。これらのバンクを利用したことがあるか否かについて、今回のアンケートで尋ねたところ80名（63%）が利用したことがないと回答しており、周知活用されていない実態がうかがえた。こうした背景には、前述した、各施設単位での試料の管理運営体制の未整備も、活用が進まない要因のひとつとなっていると推察される。

現行の『臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改定）』では、他機関へ既存試料を提供する際の手続きとして、文書による同意の取得を原則としているが、再同意の取得が困難な場合は、通知または公開による手段で研究の主旨を明示したうえで、拒否の機会を確保し、併設の倫理審査委員会（IRB）の承認を得ることで、学術的・社会的に重要性が高い研究に限り、第三者機関への試料提供が認められている。

このように指針の中で所定の手続きを踏めば、本来の利用目的外であっても他施設へ提供できることが示されている。にもかかわらず、保管管理上、様々な問題を感じながら、長期に渡って試料を手元に保管したままの状態、バンク等との協力・連携も進んでいない。一部の施設では今以て、既存試料の管理運営体制や取扱いについても明確化されておらず、個人情報や試料付随情報も含め、試料管理がうまくいっていない施設が全国に多数あることが今回の調査で確認された。

各指針で取り決められている“既存試料の他施設への提供”にかかる取扱いについて、改めて個々の研究者に周知徹底するとともに、各研究機関単位において、貴重なヒト由来試料の管理運営業務をどこが担うのか体制を見直し、他施設提供を含む外部機関との調整並びに手続等を担う“窓口”の設置についても早急に対応を進める必要がある。また、担当部署を自施設で設置することが困難な小中規模の施設に対しては、管理運営を委託する等の体制の整備も急務である。

前述の体制の見直しとともに、個々の研究者に対する働きかけも必要である。今回の調査で他施設への提供について、検討しないと回答した者の理由に、「手続きが面倒」「再同意をとるのが大変」など諸手続きにかかる負担を理由に、他施設への提供を断念していることが明らかになった。

現行では、IRBの申請や試料提供者への同意・再同意の取得など、いずれも他機関へ試料を提供するための手続きは研究者（医師）自身が行わなければならない、このため研究者にかかる負担は大きい。倫理面に十分配慮したうえで、外部機関へ既存試料を提供する際の手続きについてまとめたマニュアルの作成や、IRB申請の際の倫理面での支援者の配置など、諸手続きにかかる研究者の負担を軽減する方策の検討も必要である。

総じて、今回の調査で改めて研究者に貴重なヒト由来試料に対する正しい認識と理解を深めるための啓発・教育が重要な課題であることが示唆されたと言える。バンクの利用をしないと回答した中には、提供者の承諾などの再同意の問題や、手続きにかかる負担のほかに「自施設のものとして管理したい」「当院の利益にならない」など、試料を抱え込み、共有化を阻むような意見も見られた。

提供された試料は研究者個人のものではない。公共性・公益性の観点から、ヒト由来試料の共有化を図り、医学研究のさらなる進歩のために役立てることを考えなければならない。だからこそ、現在、研究室・検査室単位で保存・管理されている、これらの既存試料を、今後の医学研究に有効に活用できる仕組みが求められている。

既存試料を再び研究で有効に活用することで、

新規採取に伴う試料提供者への負担・侵襲の軽減にもつながる。新規の試料採取は必要最低限の範囲で検討計画し、既存試料の新たな利用価値の創出を意識し実践できる、特に次世代を担う研究者の意識改革を進める必要があるだろう。適切な試料採取と採取した試料の有効活用により、被験者への尊厳及び人権を尊重する姿勢を養い、研究倫理意識を向上させることも重要と考える。

E. 結論

ヒト由来試料（既存試料）の他機関への提供・寄託の手続きが煩雑であり、尚且つ、個々の研究者にかかる負担が大きいことなどが主たる要因で、各機関において長年にわたって集積されている貴重なヒト由来試料が有効に活用されていないことが今回の調査で確認された。

リソースのないリサーチはあり得ず、インフラストラクチャーの充実は重要な課題である。そこで、研究機関において蓄積され続ける、研究成果をもたらした次回利用予定のないまま保管された状態にある既存試料に目を向け、新たな研究のインフラとして価値を見出し、有効活用を図ることができる仕組みを構築する必要がある。

本研究の限界と課題

本調査はこれらの保管されたままの既存試料の実態を把握し、保管上の問題を明らかにすることを目的とした調査であり、インターネットを用いることで全国の研究者から忌憚のない意見を募ることができた。加えて、ヒト由来試料の管理保管という *Sensitive* な側面のある質問のため、直接聴取するのではなく調査会社を介すことで、完全な匿名化に努め調査を実施することができた。

一方、匿名性ゆえの問題として、ネットアンケートの信頼性の問題が残る。また、登録モニターを対象としたインターネットによる調査手法を選

択したことに付随する、回答者のランダムサンプリングが不十分という点から結論を一般化するために、対象者を広げ、従来型の郵送や面接などの調査方式との比較検証などが必要と考える。

今後、さらに焦点付けた効果的な調査法を創出し、実態の調査を進め、そこから抽出された課題を改善するための方策の検討が課題である。

謝辞

今回の調査にあたり、難病資源研究室の樋野村亜希子様、深川明子様をはじめメンバーの方には常に刺激的な議論を頂き、精神的にも支えられました。ありがとうございます。

そして、本研究の趣旨を理解し協力して頂いた、調査対象者の皆様に心から感謝します。本当にありがとうございました。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

ヒト由来試料情報を用いた医学薬学研究に関わられている医師の方・病理医の方

このアンケート調査はヒト由来試料(既存試料)の管理上の課題について広く意見を聴くための調査です。

個人の回答を特定したりその内容を問題にすることは決してありません。

また回答者のプライバシーの保護には万全の注意を払いますのでどうぞご安心ください。

なおこのアンケートへのご協力は皆様の自由意志に基づいて実施するもので、調査にご協力いただかなくても皆様の不利益となることはありません。

- Q1: 現在、ご自身あるいは所属している施設において、研究目的で採取または提供を受け、保管されているヒト由来試料(既存試料)についておかがいます。
ヒト由来の血液や細胞、手術の際の余剰組織等、保管されているヒト由来試料の総数を概数で結構ですでお聞かせください。
* 研究目的で採取または提供を受け保管されているヒト由来試料・情報のことを既存試料といいます。

1	<input type="radio"/>	保管していない
2	<input type="radio"/>	100検体未満
3	<input type="radio"/>	100~500検体未満
4	<input type="radio"/>	500~1000検体未満
5	<input type="radio"/>	1000検体以上
6	<input type="radio"/>	種類も多岐におよび、数量も多いため算定できないほどの試料を保管している

- Q2: 前の質問で「保管していない」と回答された方にうかがいます。
保管せずにどのような形で既存試料を処理されていますか。差しさわりのない範囲で結構ですでお聞かせください。
また、下記にあげた種類以外の方法で取り扱われている場合は具体的にどのような方法をとられておられますか。
その他の欄にご記入ください。

(複数回答可)

1	<input type="checkbox"/>	検査または解析後すぐに廃棄
2	<input type="checkbox"/>	別の施設で保管している
3	<input type="checkbox"/>	被験者に返却している
4	<input type="checkbox"/>	具体的に保管に関するルールは取り決めておらず、その時その時で対応している
5	<input type="checkbox"/>	その他[自由回答]

- Q3: これまでに、試料を他の研究施設(バンク等含む)に提供されたことがありますか。

1	<input type="radio"/>	ある
2	<input type="radio"/>	ない

- Q4: 前の質問で「ある」と回答された方にうかがいます。
試料を提供された施設を差支えがなければお聞かせください。

(複数回答可)

1	<input type="checkbox"/>	他の大学
2	<input type="checkbox"/>	他の国公立の研究所
3	<input type="checkbox"/>	民間の企業や研究所
4	<input type="checkbox"/>	公的のヒト試料を取り扱っているバンク
5	<input type="checkbox"/>	民間のヒト試料を取り扱っているバンク
6	<input type="checkbox"/>	その他[自由回答]

- Q5: 前の質問で「ない」と回答した方にうかがいます。
将来的に他施設へ試料の提供を考えていますか。

1	<input type="radio"/>	考えている
2	<input type="radio"/>	考えていない
3	<input type="radio"/>	考えたことはない

- Q6:** 前の質問で提供を「考えていない」、または「考えたことはない」と回答された方にうかがいます。他施設への提供を検討しない理由について、下記にあげた理由であてはまるものに印をつけてください。また、下記にあげた以外の理由の場合は、差支えない範囲で結構ですのでその他の欄にご記入ください。(複数回答可)

1	<input type="checkbox"/>	所属されている施設に、併設の倫理委員会がない
2	<input type="checkbox"/>	手続き等の過程で断念した
3	<input type="checkbox"/>	研究の性質上、必要性がないと考える
4	<input type="checkbox"/>	患者同意が得られていない
5	<input type="checkbox"/>	その他 [自由回答]

- Q7:** ご自身あるいは所属している施設において、保管されているヒト由来試料の管理運営上、お困りになっていることがございましたらお聞かせください。また、保管されているヒト由来試料を他の施設へ第三者提供するにあたり、手続き上、障壁に感じておられることがございましたらお聞かせください(自由記述)。

保管されているヒト由来試料の管理運営上、お困りになっていること

1	
---	--

保管されているヒト由来試料を他の施設へ第三者提供するにあたり、手続き上、障壁に感じておられること

2	
---	--

- Q8:** ご自身あるいは所属している施設において、研究に必要なヒト由来試料を現在どのような方法で、収集されていますか。あてはまるものに印をつけてください。また、下記以外の方法で収集されておられる場合はその他の欄に差支えない範囲で収集方法をお聞かせください。(複数回答可)

1	<input type="checkbox"/>	受け持ちの患者に声をかける
2	<input type="checkbox"/>	ホームページで公募
3	<input type="checkbox"/>	製薬企業に依頼する
4	<input type="checkbox"/>	研究班などに依頼する
5	<input type="checkbox"/>	バンクなどで購入する
6	<input type="checkbox"/>	その他 [自由回答]

- Q9:** ご自身または所属されている施設で保管されている・処理されているヒト由来試料を、研究期間終了後に公的施設へ提供するようなシステムができれば利用しますか。「する」と回答された理由、「しない」と回答された理由をそれぞれお聞かせください。

1	<input type="radio"/>	する
2	<input type="radio"/>	しない

上記のように回答された理由

3	
---	--

Q10: ご自身あるいは所属している施設において、知的財産の問題でお困りになられたことはありますか。
ございましたら、どのような問題か差し支えない範囲で結構ですのでお聞かせください(自由記述)。
(例: ライセンス取得が困難・利益相反の問題・著作権侵害・所有権知財の帰属に関する問題等)

1

--

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎由紀子	細胞バンクのデータベース	内藤雄樹	今日から使える！データベース・ウェブツール	羊土社	東京	2014	164-168
山崎由紀子	NBRPデータベース	内藤雄樹	今日から使える！データベース・ウェブツール	羊土社	東京	2014	162-163
塩谷恭子	総説 - ミニブタの特徴 -	安全性評価研究会	谷本学校 毒性質問箱	サイエントイスト社	日本	2014	24-29
増井徹、 齋藤加代子		菅野純夫	遺伝子診断の未来と畏 ころの科学増刊	日本評論社	東京	2014	
水口賢司	計算生物学によるシステムの理解から創薬へ	米田悦啓 堤康夫 石井健	生命科学から創薬へのイノベーション	南山堂	東京	2014	82-88
伊藤真和吏 水口賢司	Sagace 創薬・疾患研究のためのデータベース横断検索サービス	内藤雄樹	今日から使える！データベース・ウェブツール 達人になるための実践ガイド100	羊土社	東京	2014	60-61

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, <u>Matsuyama A</u> , Yamanaka S, Yamato M.	Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human somatic stem cells	Regenerative Therapy	1		2014 In press
Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, <u>Matsuyama A</u> , Yamanaka S, Yamato M.	Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human somatic stem cells	Regenerative Therapy	1		2014 In press
Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, <u>Matsuyama A</u> , Yamanaka S, Yamato M.	Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human induced pluripotent stem (-like) cells	Regenerative Therapy	1		2014 In press

Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, <u>Matsuyama A</u> , Yamanaka S, Yamato M.	Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human induced pluripotent stem (-like) cells	Regenerative Therapy			2014 In press
Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, <u>Matsuyama A</u> , Yamanaka S, Yamato M.	Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of human embryonic stem (-like) cells	Regenerative Therapy			2014 In press
Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, <u>Matsuyama A</u> , Sato Y.	Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells	Biologicals			2014
Okura H, Soeda M, Morita M, Fujita M, Naba K, Ito C, Ichinose A, <u>Matsuyama A</u> .	Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in liver fibrosis	Biochem Biophys Res Commun			2014
Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, <u>Matsuyama A</u> , Hayakawa T.	Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions	Stem Cells Dev.	23(18)	2211-24	2014
Ozasa M, Sawada K, Iwayama T, Yamamoto S, Morimoto C, Okura H, <u>Matsuyama A</u> , Komoda H, Lee CM, Sawa Y, Kitamura M, Hashikawa T, Takeda chi M and Murakami S.	Periodontal tissue regeneration by transplantation of adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells	Inflammation and Regeneration			2014 In press
大倉華雪、松山晃文	細胞医療での申請にあたっての注意点—品質の観点から— 先進医療NAVIGATOR II	再生医療・がん領域の実用化へのTOPICS		pp5-8	2014
大倉華雪、松山晃文	再生医療の開発および規制の歴史	再生医療. 情報機構			印刷中
大倉華雪、松山晃文	再生医療にかかる規制の現状	日本臨床			印刷中
大倉華雪、松山晃文	再生医療製品の品質管理と規制への対応	再生医療事業の課題解決のための手引書. 技術情報協会			印刷中
佐藤 雄一郎	「ワークショップII 再生医療」	年報医事法学	29	61~66	2014
隅藏康一	遺伝子特許の現状と今後	臨床病理レビュー 特集	第135号	89-94	2014

Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Takegami M, Murakami Y, Okayama A, Miyamoto Y.	Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study.	American Journal of Hypertension	27(11)	1362-9.	2014
Tatsuaki Kurata, Shino bu Nakanishi, Masayuki Hashimoto, Masato Tachikawa, Yukiko Yamazaki, Toshiaki Isobe, Jun-ichi Kato	Novel essential gene involved in 16S rRNA processing in Escherichia coli	Journal of Molecular Biology	427	955-965	2015
Shimada Y, Yamazaki Y, Tanaka K, Ishihama A.	The whole set of constitutive promoters recognized by RNA polymerase RpoD holoenzyme of Escherichia coli.	PLoS One	9(3)	E90447	2014
Kenjiro KONNO, Yumi SHIOTANI, Naoki ITANO, Teppei OGAWA, Mika HATAKEYAMA, Kyoko SHIOYA, Noriyuki KASAI	Visible, Safe and Certain Endotracheal Intubation Using Endoscope System and Inhalation Anesthesia for Rats	Journal of Veterinary Medical Science	Vol. 76 No. 10 October	1375-1381	2014
Kenjiro KONNO, Naoki ITANO, Teppei OGAWA, Mika HATAKEYAMA, Kyoko SHIOYA, Noriyuki KASAI	New Visible Endotracheal Intubation Method Using the Endoscope System for Mice Inhalation Anesthesia	Journal of Veterinary Medical Science	Vol. 76 No. 6 June	863-868	2014
古川洋一・白井泰子・齋藤加代子・増井 徹	座談会1「遺伝子診断を超えて—新しい医療の先駆け」	遺伝子診断の未来と畏 ころの科学増刊		2-15	2014
増井徹	まとめ：自分のもので、自分のものでないもの	遺伝子診断の未来と畏 ころの科学増刊		50-153	2014
鈴木治、松田潤一郎	心筋症のマウスモデル—拡張型心筋症マウスモデルの心機能解析と遺伝子解析	医学のあゆみ	252巻10号		2015 印刷中
Kumagai A, Fujita A, Yokoyama T, Nonobe Y, Handasaba Y, Sasaki T, Ito H Y, Koura M, Suzuki O, Adachi S, Ryo H, Kohara A, Tripathi LP, Sanosaka M, Fukushima T, Takahashi H, Kitagawa K, Nagaoka Y, Kawahara H, Mizuguchi K, Nomura T, Matsuda J, Tabata T, Takemori H.	Altered Actions of Memantine and NMDA-Induced Currents in a New Grid2-Deleted Mouse Line.	Genes	5(4)	1095-1114	2014
Miyoshi Y, Yoshioka Y, Suzuki K, Miyazaki T, Koura M, Saigoh K, Kabejimura N, Monobe Y, Kusunoki S, Matsuda J, Watanabe M, Hayasaka N.	A new mouse allele of glutamate receptor delta 2 with cerebellar atrophy and progressive ataxia.	PLoS One	24:9(9)	e107867	2014

Tang C. K., Aoshi T., Jounai N., Ito J., Ohata K., Kobiyama K., Dessailly B. H., Kuroda E., Akira S., Mizuguchi K., Coban C., Ishii K. J.	The chemotherapeutic agent DMXAA as a unique IRF3-dependent type-2 vaccine adjuvant	PLoS One	8(3)	e60038	2014
Dessailly B. H., Dawson N. L., Mizuguchi K., Orengo C. A.	Functional site plasticity in domain superfamilies	Biochim Biophys Acta	1834(5)	874-89	2014
Fujita J., Maeda Y., Nagao C., Tsuchiya Y., Miyazaki Y., Hirose M., Mizohata E., Matsumoto Y., Inoue T., Mizuguchi K., Matsumura H.	Crystal structure of FtsA from Staphylococcus aureus	FEBS letters	588 (10)	1879-85,	2014
Murakami Y., Mizuguchi K.	Homology-based prediction of interactions between proteins using Averaged One-Dependence Estimators	BMC bioinformatics	15(1)	213,	2014
Chen Y. A., Murakami Y., Ahmad S., Yoshimaru T., Katagri T., Mizuguchi K.	Brefeldin A-inhibited guanine nucleotide-exchange protein 3 (BIG3) is predicted to interact with its partner through an ARM-type alpha-helical structure	BMC Res Notes	7(1)	435	2014
Shirai H., Ikeda K., Yamashita K., Tsuchiya Y., Sarmiento J., Liang S., Morokata T., Mizuguchi K., Higo J., Standley D. M., Nakamura H.	High-resolution modeling of antibody structures by a combination of bioinformatics, expert knowledge, and molecular simulations	Proteins	82(8)	1624-35	2014
Yamada H., Nagao C., Haredy A. M., Mori Y., Mizuguchi K., Yamanishi K., Okamoto S.	Dextran sulfateresistant A/Puerto Rico/8/34 influenza virus is associated with the emergence of specific mutations in the neuraminidase glycoprotein	Antiviral research	111	69-77	2014