

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

（総括）研究報告書

創薬支援のためのバイオリソースデータベースのネットワーク整備と
政策・倫理課題に関する研究

研究代表者 松山 晃文

独立行政法人 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 政策・倫理研究室 研究リーダー

研究要旨

ヒト疾患研究においては、人体に由来する試料と情報及び疾患モデル動物の研究利用が必須である。本研究事業においては、疾患研究資源のデータベースの整備と、それに付随する利用環境を主に倫理側面からの整備に貢献することで、ヒト疾患研究資源の流通を促進することを目指した。本事業で整備している横断検索のシステムに基盤研内部のデータベースを追加し、既存のデータベースの使い勝手の改善をおこなった。また、生体由来の試料と情報の流通に関する基礎研究の一環として、所有権に関するワークショップを開催し、問題点の洗い出しを行った。これらの情報面と倫理面の積み重ねにより、ヒト疾患研究の促進につなげた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

金井 弥栄：国立がん研究センター研究所
分子病理分野 分野長
後藤 雄一：国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・
メディカルセンター 部長
佐藤雄一郎：東京学芸大学 教育学部 准教授
塩谷 恭子：国立循環器病研究センター
動物実験管理室 室長
隅藏 康一：政策研究大学院大学 准教授
宮本 恵宏：国立循環器病研究センター
予防健診部 部長
山崎由紀子：国立遺伝学研究所
系統生物研究センター
系統情報研究室 准教授
増井 徹：慶應義塾大学医学部
臨床遺伝学センター 教授
松田潤一郎：医薬基盤研究所
難病・疾患資源研究部
疾患モデル小動物研究室
研究リーダー
水口 賢司：医薬基盤研究所
バイオインフォマティクス
プロジェクト
プロジェクトリーダー
山田 弘：医薬基盤研究所
トキシコゲノミクス・
インフォマティクスプロジェクト
プロジェクトリーダー
坂手 龍一：医薬基盤研究所
難病・疾患資源研究部
難病資源研究室 研究員

A．研究目的

ヒトの難病・疾患研究の促進のために、疾患モデル動物のデータの収集とDB化及び公開を行う、生物資源の情報の利用環境整備とデータベースの連携を行った、また、人由来の試料と情報の研究利用に関わる課題について検討を開始した。

これらは、情報面での利用環境整備と実際の研究資源の流通を支える倫理的基盤の整備を通じて、ヒト疾患研究の促進を目指す。

B．研究方法

目的で述べた3つの課題について、以下のように行った。

1. メディカル・バイオリソース・データベースでは、創薬・疾患研究のための生物資源の所在情報、及び、ヒト由来生物資源の利用枠組みに関する倫理的課題とリスクマネジメント施策に関する調査研究成果を公開している。平成26年度は、疫学研究情報の新規追加を行う。横断検索システムは、インターフェースの刷新、検索モジュールの追加等、DB連携機能を強化し、「創薬支援データベース統合検索」としてリニューアルする。Open TG-GATESについて、各種ツール開発やデータダウンロードを促進し、幅広い活用を図る。
2. ゲノム指針の実施状況と課題については分担研究者が関わる倫理審査委員会の活動の中で、改正ヒトゲノム指針の影響について基礎調査を行う。また、統合指針について

基礎検討を行う。

3. 生体由来試料にかかる「所有権」を key word に、米国判例、および諸制度の説明を、当局 HP などから収集し、取りまとめるとともに、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調査を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究においては同意のない個人情報の取扱いはない。アンケート結果の公表に関しても、アンケート結果の公表については、個人情報等の公表制限を決めて同意を得、それにしたがって公表した。

C . 研究結果

1-1 . 日本人を対象とする疫学研究情報を、論文及びウェブ検索によって調査・収集した。厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会の協力で登録している疾患モデル動物情報を更新するとともに、他 DB との比較調査も合わせて実施し独自性を確認した。加えて、情報登録者自らによる新規追加・更新を可能とするログインシステムを MBRDB に実装した。

1-2 . 横断検索システムに「独立行政法人 医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター」と「希少疾病治験ウェブ」を加え、合計 14DB の統合化を実現した。加えて、NBDC との共同研究により基盤研で構築・運用されている、創薬・疾患研究のための生命科学分野のデータベースの横断検索サービス (Sagace) の拡張に協力した。

1-3 .

Open TG-GATEs については、RDF 化によるデータ連携の仕組みの構築がされ、Toxygates や NBDC 生命科学系データベースアーカイブでの活用も進んだ。将来的な運用改善のため、システムの移植性調査を実施した。

2 . 改正ヒトゲノム指針については、大きな混乱を検出することはできなかった。その大きな原因は、ゲノム指針の改正が現実に実施状況を整理し、それを認めるという形で、改正内容を検討したためであると考えられる。ゲノム研究の遂行に関して統合指針が倫理申請や審査にどのような影響を与えるかは、不明であるが、大きな問題は生じな

いように思われる。

3 - 1 . 生体由来試料に関し、ムーア対カリフォルニア大学理事会の訴訟が歴史的な判決であり、自身の体の一部の所有権の問題を扱ったものであった。ジョン・ムーア (John Moore) は、UCLAメディカルセンターの医師 David W. Golde の下で毛様細胞白血病の治療を受けていた。のちに、ムーアの癌は商業化された細胞株へと開発された。カリフォルニア州最高裁判所は、自身の廃棄された体の一部から開発されたあらゆる物の商業化に由来する利益の割当てを受ける権利を、ムーアは一切有していないとの判決を下した。

3 - 2 . 医学・生命科学研究において生体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、生体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かった。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た。

D . 考察

国内随一の生物資源と産学官連携等の研究プロジェクト成果を有する基盤研は、創薬支援を強力に推進するポジションにある。本研究は、その一環として、(1) ヒト由来生物資源等の所在情報の調査とそれらの利用に関する政策・倫理研究 (MBRDB)、(2) 基盤研DBの統合化研究 (創薬支援データベース統合検索) を実施している。基盤研内部のデータベースの横断検索システムの整備について、データベースが疾患生物資源と結びつくことが重要な課題である。そのために、今後の方向性として、利用研究の対象疾患名等を付ける等のデータベースへの付加価値の創出が重要であろう。

ゲノム指針の改正により、現実のゲノム研究の場で行われていたグレーゾーンの解消が行われ、混乱を解消し、円滑にゲノム解析研究を行うことが可能となったといえる。しかしながら、

- 1) 全ゲノム領域を対象とした GWAS 研究などと全エクソーム解析や全ゲノム解析の違いについて。これは専門家の検討が先にあるべきだという理由で、初期に検討項目から外れた。
- 2) それとも関係する偶発的所見の取扱いについ

て。具体的な取扱は各機関の検討に委ねられた。

3) 個人情報と遺伝情報の取り扱いの差異について。個人情報保護に偏った検討となり、1や2との関係で重要となる血縁者と共有される情報としてのゲノム情報の性質に従った検討がなされなかった。

4) DTCなどの企業が商業活動として行ったゲノム情報を研究利用することについて。また、ゲノム情報を用いた臨床研究の位置づけについて、明確な議論に至らなかった。大きな理由は、遺伝情報の共有の議論が3の課題の部分で止まってしまったことが大きな原因と考えている。

この課題については、今後の検討が必要であろう。

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

本事業の出発点である、人の尊厳と基本的人権の尊重と、疾患研究の振興という目的の達成を強く意識する研究の展開を行った。このような意識の基に、次年度も実験動物モデルと人由来の試料と情報の研究利用体制の整備と構築を行っていく。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- A) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, 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, in press
- B) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, 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, in press
- C) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, 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, in press
- D) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, 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 1, in press
- E) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, 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 1, in press
- F) Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, **Matsuyama A**, Sato Y. Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells. Biologicals. 2014 Dec 16.
- G) Okura H, Soeda M, Morita M, Fujita M, Naba K, Ito C, Ichinose A, **Matsuyama A**. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in liver fibrosis. Biochem Biophys Res Commun. 2014 Dec 6
- H) Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, **Matsuyama A**, Hayakawa T. Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. Stem Cells Dev. 2014 Sep 15;23(18):2211-24.
- I) Ozasa M, Sawada K, Iwayama T, Yamamoto S, Morimoto C, Okura H, **Matsuyama A**, Komoda H, Lee CM, Sawa Y, Kitamura M, Hashikawa T, Takedachi M and Murakami S. Periodontal tissue regeneration by transplantation of adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells. Inflammation and Regeneration, 2014, in press

- J) 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 2014. pp5-8
- K) 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)
- L) 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)
- M) 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)
- N) **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 pp89-94 2014.
- O) Fan Z, Zhao G, Li P, Du L, Yi Y, Batzer MA, Wang H, **Sakate R**, Osada N, Xing J, Zhang X, Yue B, Li J. Whole genome sequencing of Tibetan macaque (*Macaca thibetana*) reveals its homozygous genetic background and genetic variation as compared with rhesus macaque and crab-eating macaque. *Mol Biol Evol.* 2014 31:1475-89
- P) International Glossina Genome Initiative. (**Sakate R**) Genome Sequence of the Tsetse Fly (*Glossina morsitans*): Vector of African Trypanosomiasis. *Science* 2014: Vol. 344 no. 6182 pp. 380-386
- Q) **増井徹**、齋藤加代子、菅野純夫 [編集]: 「遺伝子診断の未来と畏 こころの科学増刊」、日本評論社、2014年9月
- R) 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」、増井徹、齋藤加代子、菅野純夫編集: 遺伝子診断の未来と畏 こころの科学増刊、p. 2-15、日本評論社、2014年9月
- S) **増井徹** 「まとめ: 自分のもので、自分のものでないもの」、増井徹、齋藤加代子、菅野純夫 編集: 遺伝子診断の未来と畏 こころの科学増刊、p50-153、日本評論社、2014年9月
2. 学会発表
- A) 楠博文、**坂手龍一**、中谷知右、**増井徹**、武井貞治 希少疾病・難病の治験の現状(第1報) ~ 医療現場の意識調査 ~ Clinical Research Professionals (in press)
- B) 中谷知右、楠博文、**坂手龍一**、武井貞治、**増井徹** 希少疾病・難病の治験の現状(第2報) ~ 製薬企業の意識調査 ~ Clinical Research Professionals (in press)
- C) **坂手龍一**、古江-楠田美保、**松田潤一郎**、小原有弘、川原信夫、小阪拓男、保富康弘、米田悦啓 「厚生労働省: 創薬・疾患研究用生物資源 - 薬用植物、医学実験用霊長類、ヒト組織、培養細胞、実験動物、幹細胞、難病資源 -」(実物つきパネル展示「バイオリソース勢ぞろい」NBRP) 第37回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2014年11月25-27日
- D) **水口賢司**、**坂手龍一**、深川明子、五十嵐芳暢、長尾知生子、陳怡安、伊藤真和吏 「創薬・疾患研究のためのビッグデータ探索」(特別企画「使ってみようバイオデータベース - つながるデータ、広がる世界」) 第37回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2014年11月25-27日
- E) 宇都木伸、**金井弥栄**、**後藤雄一**、**塩谷恭子**、鈴木睦昭、**隅藏康一**、堤正好、箕輪真理、森田瑞樹、**増井徹**、**山崎由紀子**、**山田弘**、**松田潤一郎**、**坂手龍一**、**松山晃文** 「ヒト由来の生物資源の知財等の環境について」平成26年度 厚生労働科学研究費補助金「創薬支援のためのバイオリソースデータベースのネットワーク整備と政策・倫理課題に関する研究」ワークショップ、TKP 品川カンファレンスセンター、2014年11月17日
- F) (独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部(**坂手龍一**、**松田潤一郎**、**松山晃文**) 同 霊長類医科学研究センター、同 薬用植物資源研究センター 「(独) 医薬基盤研究所 創薬・疾患研究用生物資源 - 薬用植物、医学実験用霊長類、ヒト組織、培養細胞、実験動物、幹細胞、難病資源 -」 第87回日本生化学会大会 国立京都国際会館 2014年10月15-18日
- G) **坂手龍一**、深川明子、**水口賢司**、**山田弘**、**増井徹**、**塩谷恭子**、**松田潤一郎**、**宮本恵宏**、**松山晃文** 「創薬・疾患研究のための生物資源・疫学研究データベースの開発」 トーゴーの日シンポジウム2014、時事通信ホール、2014年10月5日
- H) 伊藤真和吏、森田瑞樹、五十嵐芳暢、陳怡安、

長尾知生子、深川明子、坂手龍一、水口賢司
「創薬・疾患研究のためのデータベース横断検索システム Sagace」 トーゴの日シンポジウム2014、時事通信ホール、2014年10月5日

- I) 陳怡安、ロケシュ・テリパチ、ブノア・デザイ、ヨーハン・ニーストロム、シャンダー・アハマド、水口賢司 “Integrated pathway clusters for gene set analysis and target prioritization” トーゴの日シンポジウム2014、時事通信ホール、2014年10月5日
- J) 五十嵐芳暢、Johan T. Nystrom-Persson、山田弘、石井健、水口賢司 「アジュバントデータベースの開発とトキシコゲノミクスデータの統合に向けて」 トーゴの日シンポジウム2014、時事通信ホール、2014年10月5日
- K) 多田まや子、平田誠、佐々木光穂、樋野村亜希子、前畑みどり、高橋一朗、増井徹、山野嘉久、吉良潤一、坂手龍一、勝本真平、小原有弘、米田悦啓、松山晃文 「難病研究資源バンクにおける収集試料のHLAタイピング実施による難病研究の推進」 日本組織適合性学会大会、長崎大学熱帯医学研究所、2014年9月13-15日
- L) 坂手龍一 「希少疾患生体試料バンクの構築」 第二回 希少疾患登録ワークショップ、品川インターシティホール、2014年7月25日
- M) 坂手龍一 「独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンクの展開」 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成26年度 第1回総会、慶應義塾大学病院、2014年7月11日
- N) 坂手龍一 「疫学研究情報の収集とデータベース化」 平成26年度 厚生労働科学研究費補助金「創薬支援のためのバイオリソースデータベースのネットワーク整備と政策・倫理

課題に関する研究」班会議、コンベンションルーム・AP品川、2014年7月9日

- O) 渡辺智子、増井徹、平田誠、樋野村亜希子、倉田真由美、前畑みどり、多田まや子、青木昌子、田中早苗、坂手龍一、高橋一朗、小崎健次郎 「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」の取り組み 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学11月ホール、2014年6月26-29日
- P) (独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部(増井徹) 同 霊長類医科学研究センター、同 薬用植物資源研究センター 「(独) 医薬基盤研究所 創薬・疾患研究用生物資源 - 薬用植物、医学実験用霊長類、ヒト組織、培養細胞、実験動物、幹細胞、難病資源 -」 第87回日本生化学会大会 京都 2014年10月15-18日
- Q) 増井徹、ゲノム研究とゲノム情報の利用の現状と将来、ゲノムテクノロジー-164委員会第49回勉強会、2015年2月17日、東京
- R) 増井徹、TC276/ WG2: Biobank Ethics、ヒト生物試料科学研究会第1回シンポジウム、2015年1月19日、東京
- S) 松山晃文 「創薬支援に向けたヒト由来試料の位置付けについて」 平成26年度 厚生労働科学研究費補助金「創薬支援のためのバイオリソースデータベースのネットワーク整備と政策・倫理課題に関する研究」班会議、コンベンションルーム・AP品川、2014年7月9日

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