

## 総 説

ヒト試料バイオバンク  
—現状と将来性—竹内朋代<sup>a), b)</sup>・野口雅之<sup>a), b)</sup>・川上 康<sup>a), b)</sup>・大河内信弘<sup>a), b)\*</sup>*Human tissue biobank –current and future trends–*

[Abstract] Biobank is the facility for preserving and providing biospecimens such as human cells, tissues and blood with their clinical data. Every year the establishment biobank has increased all over the world. The human biospecimens are rarely provided for researchers who want to use them for life-science research in Japan; the preservation is done well, though. Recently the ethical guidelines for life-science research using of human biospecimens have been amended. Through this revision, researchers can be easy to use these human biospecimens than before. It is expected this will provide the chances to progress life-science research. The next step of banking the human biospecimens is to examine the quality of the samples and to prepare the standard operating procedure. It is also extremely expected that biobank will be the basis for research toward the highly advanced medical technology.

**key words** : Biobank, human specimen, prevision of specimen, ethical guideline, quality control

(バイオバンク, ヒト試料, 試料提供, 倫理指針, 品質管理)

Tomoyo Takeuchi<sup>a), b)</sup>, Masayuki Noguchi<sup>a), b)</sup>, Yasushi Kawakami<sup>a), b)</sup>, Nobuhiro Ohkohchi<sup>a), b)\*</sup>

## はじめに

細胞, 組織等の研究試料は科学研究に欠かせないものであり, 研究試料なくして成果は得られない。そして, 研究成果が真実として認識されるためには研究結果が再現されることが必要である。研究を実施して再現性を確認するための十分な研究試料を確保することは, 研究者にとってとても重要な事項になる。しかし, 研究者が自分で必要な研究試料を入手することは容易ではない。個々の研究者が同じ条件で特定の試料を必要な数だけ収集することは, 過大な労力を要し, 研究費や時間を無駄に費やすことになり兼ねない。このような問題点を回避するために研究試料の集中管理を行う「バイオバンク」を利用して, 対象となる研究試料を確保することは非常に効率的である。バイ

オバンクは生物資源を研究用に収集して分譲する事業や施設であり, ヒト, マウス, ブタ, イネ, 花き, 細菌等の動植物や微生物等, 国内外にあらゆる生物資源を対象としたバイオバンクが設置されており, 細胞, 組織及び DNA 等の試料が収集されている。バイオバンクという言葉が学術誌等で度々使われるようになったのは 2000 年以降である。背景として遺伝子解析技術の進展が挙げられるが, 特に次世代シーケンサの登場により, 一度に大量の塩基配列データを得ることが可能になったため, あらゆる生物の遺伝情報の解析が進められ, 解析対象となる生物試料を保管するバイオバンクについてもその重要性が認識されることとなった。大学, 財団法人, 病院等の機関が運営母体となりバイオバンクを設置しているケースが多く, ヒト由来試料を始め, 小動物や微生物等の試料を収集した様々なバイオバンクが存在する。近年では, 手術検体や血液検体等の患者試料を収集しているヒト試料のバイオバンクが増加傾向にあり, 疾患メカニズムの解明, 創薬, 個別化医療

\*a) Faculty of Medicine, University of Tsukuba 筑波大学医学医療系

\*b) Tsukuba Human Tissue Biobank Center, University of Tsukuba Hospital 筑波大学附属病院つくばヒト組織バイオバンクセンター

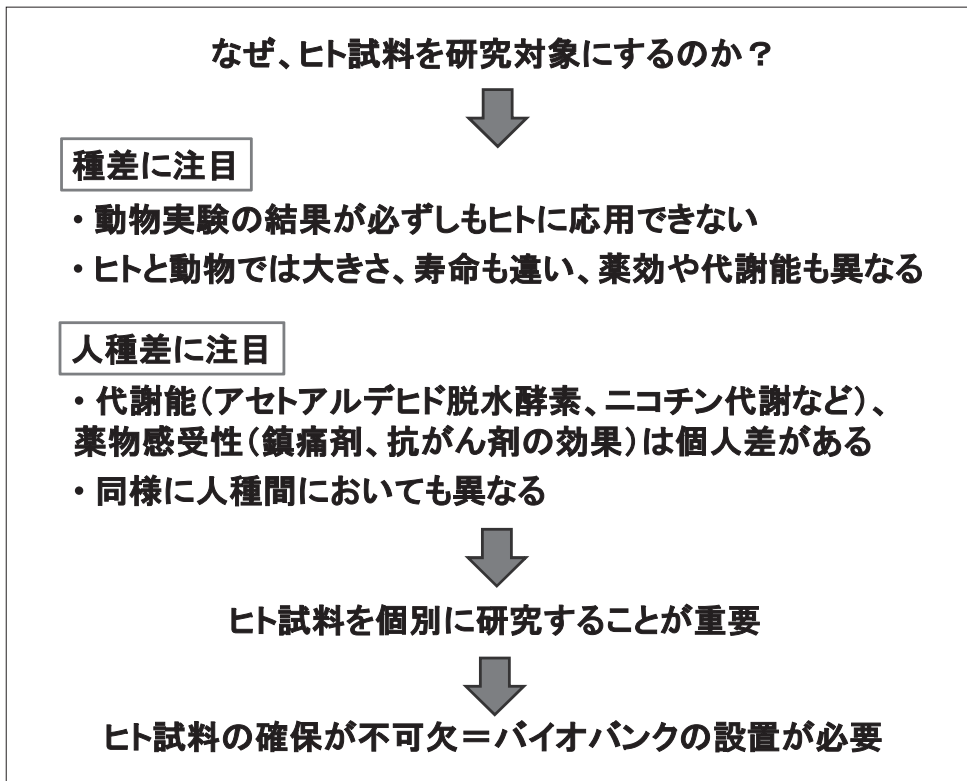


図1 ヒト試料バイオバンクの必要性

を目指した個体差・種族差に関する研究といった医学分野への応用が期待される(図1)。本稿では、主にヒト試料のバイオバンクについて述べる。

### 1. バイオバンクの役割とその重要性

薬効評価や作用機序の解明のようなヒトへの応用を見据えた研究において、現在でも動物実験による検証が行われている。動物実験のデータからヒトに対応するデータの予測を行い、ヒトへの適応がなされている。しかし、動物実験で得られたデータは必ずしもヒトへの影響を反映しないことも多数報告されている。よって、ヒトに適応できる正しい研究成果を得るためにはヒトに由来した試料を使用することが必要になる。ヒト試料を研究のために収集するには、病院等の医療機関と協力して患者からのIC取得、試料のサンプリングを行わなければならない。研究者がこれらのことを個別に行い試料を収集するよりは、バイオバンクに集約された試料を利用する方が効率的であ

る。品質についても多くのバイオバンクでは、標準作業マニュアルに基づき試料の収集・管理が行われており、安定的な試料供給が可能である。正確な実験結果を得るため、さらに再現性を確保するためにもバイオバンクで一括して管理された試料を用いることは非常に有効であるといえる。また、ヒト試料に限ったことではないが、研究室単位での試料保管は担当者の異動や組織改編により、管理がおろそかになりがちである。何か分からない試料が冷凍庫の片隅に何年も放置されたままになっているということも生じており、苦勞をして収集した試料が無駄になってしまうことも少なくない。また、災害対策においても個別の研究室での安全管理には限界があり、貴重な研究試料を継続的に安全に管理するという観点からもバイオバンクはとても大切な役割を担うといえる。

### 2. 海外のヒト試料バイオバンク

前述したように科学技術の進歩と共に解析に使

用する試料についてもその重要性が認識され、ヒト試料を収集するバイオバンクの設置が増加しているが、特にヨーロッパやアメリカ等、諸外国では、疾患に関する研究開発の進歩が国家の経済発展をもたらすという概念が強く、バイオバンクの設置、さらに法整備も活発に進められている。

世界的に最も有名な大規模バイオバンクである英国の UK Biobank は、医学研究支援を目的とする公益信託団体ウェルカム・トラスト、医学研究審議会、保健省、スコットランド政府及び北西地域開発機構により設立された<sup>1)</sup>。ヒトゲノムプロジェクトが進行している 1999 年頃、構想されて、がん、心臓病、脳卒中、糖尿病、関節炎、骨粗しょう症、眼疾患、うつ病および認知症等の疾患における予防、診断、治療の向上を目的とした主に国民の健康のためのリソースセンターである。立案から数年にわたる準備期間の中で専門家のみならず、一般市民も調査に参加して検討がなされてきた。2006 年から 2010 年の 5 年間で全国から 50 万人の参加者を募り血液、尿、唾液といった生体試料と病歴等のデータの収集が実施された。このような大規模なプロジェクトの成功は、提供した試料が将来的に有効に利用され、人類の共有の利益となり得るということを伝え、国民からの理解、関心そして期待が得られた成果であると考えられる。2011 年以降も予算を得て現在は MRI や骨密度測定等のデータ収集等も行っている。ヒト試料の収集、保管、利用の SOP (standard operating protocol) の作成から実際の運営まで国際的にバイオバンクのモデルとなっている。

米国の国立がん研究所 (National Cancer Institute: NCI) の Cancer Human Biobank (caHUB) は収集した組織の加工や解析も積極的に実施しており、組織像のデジタルデータや遺伝子解析データの取得も行っている<sup>2)</sup>。試料の品質に関することや加工、解析技術に対しての助言を行う病理医も配属されている。

以前に訪問したデンマークの Danish Cancerbiobank は、国家レベルでバイオバンクを運営する独自の組織体制を構築していた。国内の主要都市 5ヶ所にそれぞれ拠点となるバイオバンクが設置されており、そこで近隣病院から切除組織や血液等の提供を受けて保存・管理をしている。試料に

付随する臨床データは、国が設置している 5 施設共通のデータベースによって管理されており、試料を利用する研究者もこのデータベースにアクセスすることによって試料が分譲されるシステムになっている。

このように世界各地でバイオバンクの設置が進められており、ヒト試料を集約して管理することについて、その重要性が認識されていると言える。

### 3. 国内のヒト試料バイオバンク

国内においても大学、病院、研究機関を中心にバイオバンクの設置が進められている。自施設内で収集可能な手術検体、病理解剖検体等から組織試料や血液試料を収集・保存している施設が多く、紹介したデンマークの様に拠点となるバイオバンクが近隣の施設から試料を収集するというスタイルを採用しているバイオバンクは殆どない。以下に国内のバイオバンクの具体例をいくつか紹介する。

東京大学医科学研究所に設立されたバイオバンク・ジャパン (BJJ) は、文部科学省の委託事業「オーダーメイド医療の実現プログラム」のプロジェクトとして 2003 年より試料の収集・保存が行われており、既に 20 万人以上の患者試料を保有する国内で最大規模のバイオバンクである<sup>3)</sup>。第 1 期、2 期のプロジェクト期間で収集した試料について疾患別のゲノムワイド解析を行い、約 200 個の新規の疾患関連遺伝子、薬剤関連遺伝子が同定されている。現在はプロジェクト第 3 期に入り、個別化医療の実現を目指した予防法や治療法の開発に取り組んでいる。東北大学が中心となり始動している東北メディカル・メガバンクは、東日本大震災の被災地住民の長期健康調査を行い、その結果を組み込んだ地域医療情報の基盤を構築することで被災地の健康作り、将来的な医療支援を目指している<sup>4)</sup>。地域住民に対するコホート調査に加え、妊婦を中心に生まれてくる子供、父、祖父母の三世代を対象とした「三世代コホート調査」を実施している。2011 年に発足したナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN) は、全国 6 カ所の国立高度専門医療研究センターが連携してがん、心疾患、認知症等の主

要な病気を網羅するそれぞれの施設の専門性を活かした疾患別のバイオバンクである。その他にもがん患者試料の収集を行っている神奈川県立がんセンター臨床研究所、千葉大学医学部、開頭剖検症例の収集を行っている東京都健康長寿医療センター研究所の高齢者ブレインバンク等、国内においてもバイオバンクの設置は増加傾向にある。しかし、課題となる点も多い。国内のバイオバンクでは、収集した試料を研究用に分譲する体制が整っている施設は殆どない。保管した試料は自施設内での利用、または共同研究として他の施設と利用するという条件がついており、本来のバイオバンクの機能である研究者への分譲が行われていないことが多い。収集された試料が積極的に研究利用されていないことは残念なことであるが、国内ではヒト試料の研究利用について法的な規制が明確でないことがその理由の1つとして考えられる。ヨーロッパを中心とした諸外国では、ヒト試料の研究利用について法規制がなされていることが多く、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンではバイオバンクに関する法律が制定されている。日本ではヒト試料の研究利用に対して法律ではなく、ガイドラインとしていくつかの指針が示されている。研究者はこれらの指針を遵守して試料を使用した研究を実施しているが、バイオバンクが収集した試料を施設外の様々な研究者に分譲するという点に関しては躊躇する施設が多い。このような状況の中で、文部科学省や厚生労働省を中心とした関連指針の改正、見直しが行われたことは、大きな進展である。平成25年2月に全部改正された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」では、バイオバンク(旧指針では「バンク」という言葉は使用されなくなってしまったが、バイオバンクに提供される試料について連結可能匿名化が認められて、分譲された試料に関する予後情報等の追加情報を得ることができるようになった<sup>5)</sup>。つまり、コホート研究等の長期的な追跡研究が可能になった。平成26年12月に制定された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(疫学研究に関する倫理指針と臨床研究に関する指針が統合されたもの)では、こちらもバイオバンクという語は使われていないが、試料の収集・分譲を行う場合の研究計画書の記載事項が明

記されている<sup>6)</sup>。このように国の指針もバイオバンクで収集した試料が研究者に分譲されて研究が推進されるように変化してきている。また、研究用の生体試料を収集・保存するための標準作業マニュアルがないこともバイオバンクの活用が積極的に行われていない要因の1つである。バイオバンクに提供された試料の収集・保存に関しては、患者からのIC取得に始まり、いつ誰がどのようにサンプリングを行うか、採取された試料はどのように処理を施し保存をするのか等、採取から保管されるまでの行程で検討しなくてはいけない項目が多く、各施設での設備、人員もまちまちであるために全国で統一した基準を設けることは非常に困難である。このような状況では積極的な研究の促進は難しいことはいままでもないが、現在この課題を解決するための方策として、日本病理学会でゲノム研究等に適した組織試料を全国の諸施設で集められるようにするために「ゲノム研究等に供する病理組織検体の取り扱い指針」の策定を行っている。組織試料について、次世代シーケンサを用いた遺伝子解析にも十分対応できるような品質を維持した試料の取り扱い方法を定めるために実証的な解析研究が行われている。これらの成果が近い将来、バイオバンク事業の活性化、さらには研究開発の推進に繋がることが期待される。

#### 4. 大学が運営するヒト試料バイオバンク

筑波大学でも附属病院で手術を受けたがん患者試料を中心に研究用試料の収集・保管並びに研究機関への分譲を行っている。大学附属病院で試料を収集する利点として、症例数や疾患の種類が多いことはもちろん、附属病院が医学教育の現場であるため患者からの協力が得られやすいことが挙げられる。

筑波大学では平成21年4月より肺がん、大腸がん、腎がん等の悪性腫瘍の手術標本の収集・保存を開始した。試料処理室、保管室等の基盤整備を始めの2年間で行いつつ、バイオバンクの運営に関する規定や試料分譲に係る規定の制定を進めた。試料の収集から分譲までの取り決めを行い、平成25年11月よりつくばヒト組織バイオバンク

センターの名称で附属病院内の一部門として、企業も含めた外部機関への試料分譲を開始した。さらに大学附属病院で収集した試料を外部機関へ研究用に分譲するだけでなく、大学内の研究者にも有効に研究利用してもらえるように試料管理を一元化して行う体制を構築した。バイオバンクにも診療グループの医師や研究者にもメリットがある形でバンキングを行う取り組みを図っている<sup>7,8,9)</sup>。

対象となる患者には試料を収集して将来的に研究利用されること、研究に使用される際は自分が受診している診療科の医師だけでなく、筑波大学以外の大学や研究機関、企業でも使われる可能性があることも説明文書で説明して、担当医がインフォームド・コンセント (Informed Consent, 以下 IC) の取得を行っている。多忙な医師に第三者が研究に使用するためのバイオバンク用の試料について IC の取得を依頼することは心苦しく、担当医にもメリットがある形が取れないか思案し、説明文書並びに同意書を包括的な様式にすることで自分達の研究にも試料を使用できるようなシステムにした。つまり、IC を得る医師が自分の研究用に採取した試料の一部をバイオバンクに提供する、という形になっている。さらに院内の研究支援部門である Translational Research and Resource Core (TRRC) と連携して採取した試料の一元管理を行っている。採取した試料を TRRC とバイオバンクにおいて、学内で使用されるもの(診療グループ用)とバイオバンクで保存されるもの(外部機関への分譲用)に分けて調整して保管されている。各診療グループは試料を使用したい時に TRRC に連絡すれば必要な試料を受け取ることができる。IC 取得に費やした労力は、自分達の研究成果にも繋がることになる。また、研究室単位で個別にフリーザーを設置して管理をする場合、高額な設備費、維持費が必要になるためコストの削減にもなる。さらに診療グループで収集した試料が担当者の異動により放置されてしまい、何かの機会に由来が全く分からない組織や血液が大量に発見されて処分に困るという事態も避けられる。筑波大学では4つの診療グループでこのシステムを運用してバンキングを行っている。バイオバンクと診療グループの双方にメリットがあり効率的に試料を管理することができている。

組織試料の採取は病理医もしくは病理医の指導を受けた外科医師が行っている。手術標本摘出後に病理診断の妨げにならないよう研究用に切除された組織試料をバイオバンクのスタッフが受取り、診療グループ用とバイオバンク用に分割して保存処理を行う。バイオバンクから分譲する試料は約3mm角大(約5~10mg)の大きさに切り分け、専用容器で保存する。試料の受取り、保存容器の準備、組織の凍結、保管試料の確認作業までの流れが作業マニュアルとしてまとめられており、これに基づき試料が管理されている。現在は主に新鮮組織を凍結したものを分譲用の試料としている。今後はホルマリン固定パラフィン包埋ブロック、組織アレイ、血清の分譲も開始する予定であり、研究機関からの要望の多い腫瘍移植マウスについても分譲に向け検証実験を行っている。試料に付帯するデータは、病理診断や生化学検査の測定値等の臨床データと併せて標本が摘出されてから保管用の冷凍庫に入るまでの時間も記録しており、品質評価の目安としている。収集した試料と臨床データは連結可能匿名化されており、経過を追った調査にも対応できる。情報の管理体制は、データ管理室の入口に静脈認証システムを設置して入室制限を行い、データ管理用のコンピュータは起動、閲覧に指紋認証及び ID とパスワードによるアクセス制限を設けている。

保存試料の分譲も既に開始しており、これまでに企業を含めて6件の研究機関へ試料を分譲している。試料の分譲を希望する場合、バイオバンクに分譲希望の申請をする前に各自の所属機関で研究課題の倫理審査を受けてもらう。所属機関で既に承認されている研究課題に対し、筑波大学附属病院でもう一度内容を確認、必要に応じ倫理審査を実施している。申請者の所属機関と筑波大学附属病院の間で Material Transfer Agreement (MTA) を締結した後に検体搬送を専門に請け負う業者が指定した温度帯で搬送・納品を行う(図2)。これまでに収集した試料は約2,000症例分でまだバイオバンクとしては症例数が少ないが、今後、近隣の病院との連携を図り症例数を増やしていく予定である。

バイオバンクの実務・運営は学内の医師、教員、看護師、臨床検査技師、事務官といった様々な職

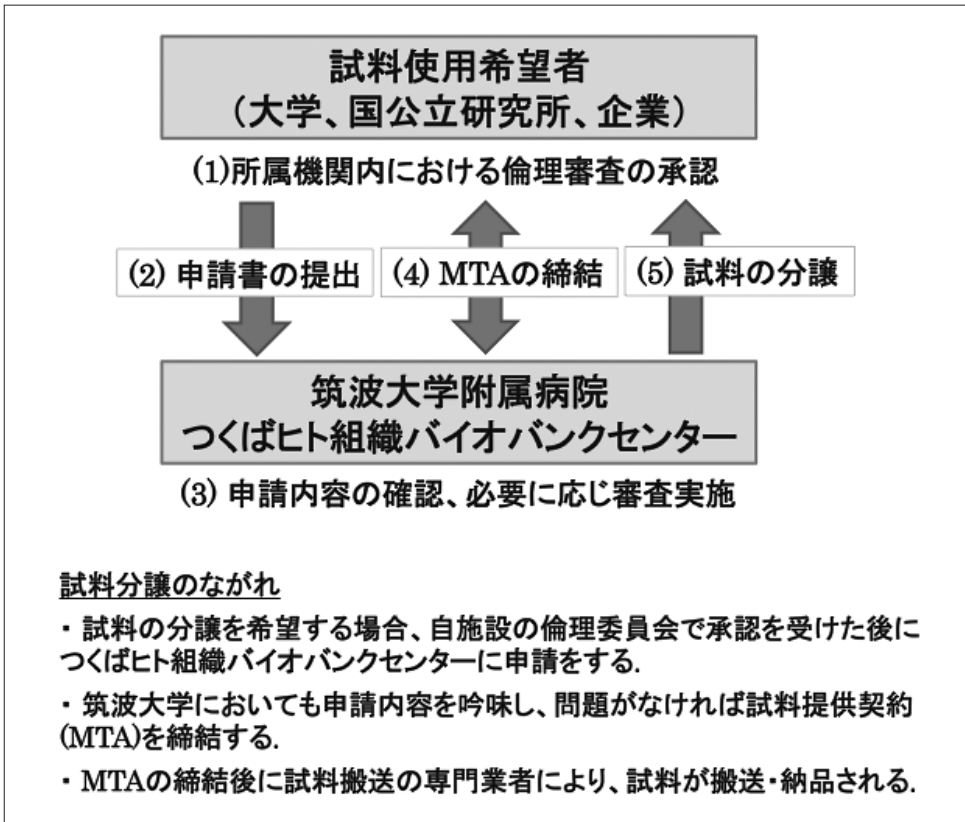


図2 つくばヒト組織バイオバンクセンターにおける試料分譲のながれ

種の職員が協力して行っている。採取した試料の分注、凍結処理は看護師や臨床検査技師が中心になって進めている。試料を扱う技術スタッフに加えて、将来的には既に国立がん研究センターで実施しているようなICの取得を行う専門スタッフを配置することを構想している。学内のスタッフ以外にバイオバンクの活動について客観的に評価を受けるために学外者で構成される外部評価委員会を設けている。委員は倫理学、医学、薬学の専門家で構成されており、バイオバンクの実務・運営に対して助言を受けている。

### 5. ヒト試料バイオバンクの将来性

年々、増加傾向にあるバイオバンクであるが、試料を収集して分譲するといった基本となる部分は一般的概念として広く社会に浸透してきている。次の段階として試料の品質管理、標準化が課題となるであろう。質の悪い試料が研究に使用さ

れ、誤ったデータを導いてしまうことはバイオバンク事業で懸念される事項となる。試料の質を良い状態に維持するための管理について基準を定めることが必要になってくると考えられる。国際的な動向としては、2013年12月に国際標準化機構(ISO)のバイオテクノロジー分野の技術委員会(TC)、ISO/TC276が設立された。このTCにおいては、用語の定義、バイオバンクとバイオリソース、分析方法、バイオプロセッシングの4分野の部会が設置され国際基準を定める検討を進めている。また、試料保存を自動化するためのロボット技術を搭載したフリーザーの開発や保存容器の材質や形状の改良が進められており、試料の品質管理を考慮した新しい技術開発が促進されている。疾患に関する研究では特に全ゲノムシーケンスが主流な解析方法となっている現在では、試料の品質はもちろん得られたデータの利用法や管理についても取り決めを行い、想定される様々な事象に対しての対応策を講じなければならない。以

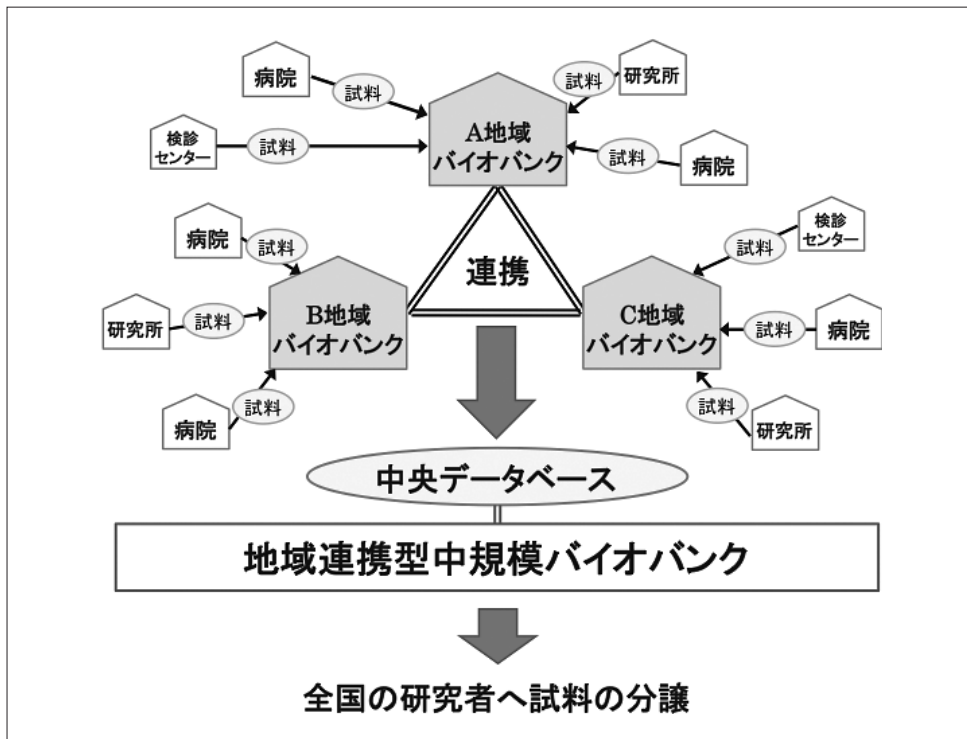


図3 地域で連携したヒト試料バイオバンクの構築

上のような現在、そして今後の課題となる事項について、生物環境レポジトリのための国際団体である ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) では、バイオバンクにおける収集試料の保存、品質管理、データの活用方法、IC の取得等のあらゆる項目について世界各国のバイオバンク関係者が情報交換を行い、課題を解決するための方策を検討している。

国内でも試料の品質管理や作業標準化についての検証はなされているが、日本のバイオバンクで最も問題となっている点は、収集した試料が研究者に分譲されていない、つまり研究に使用されていないことである。国内では収集試料を外部機関へ分譲しているバイオバンクは殆どなく、分譲機関として機能するバイオバンクを構築していくことが重要な課題となる。ヒト試料の研究利用に関連する各指針も改正され、バイオバンクの運営にあたっては以前に比べて運営上の縛りが少ない内容となった。しかし、試料の採取に携わる医療従事者の意識は、第三者に試料を分譲することについて前向きでないことも多い。もともと患者の一

部であった試料を患者と直接的なつながりのない研究者に渡してしまうことに抵抗を感じるのだと思われる。ヒト試料を使った基礎研究の重要性、ヒト試料を研究に使うために適した保存・管理が行わなければならないことを広く周知する必要がある。

今後、国内のバイオバンク事業を促進するためにあらゆる疾患、臓器を集積した大規模なバイオバンクの構築が望まれる。既に6施設のナショナルセンターが連携して進めている NCBN や日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) と BBJ の連携バイオバンク等は全国から集められた多数の試料をベースに大規模バイオバンクとして始動し始めている。しかし、国家レベルでバイオバンクの体制が整うまでにはいくらか時間を要する。そこで、大幅な改革をせずに比較的すぐの実現ができる案として、現在運営している大学や病院単位のバイオバンクが協力して地域レベルでのバイオバンクを設立することが挙げられる(図3)。例えば、筑波大学と茨城県内の病院との連携で「茨城県バイオバンク」を設営するというような既存の設備を

利用した中規模バイオバンクの構築であれば実現可能であると考えている。

最近では個別化医療を実現するための基礎研究が盛んに進められており、研究リソースとしてヒト試料を収集して使用することについてもその重要度が認識されてきた。しかし、試料の品質管理、解析データの効率的な運用等をどのように行うかといったバイオバンクをいかに有効に使ってもらうかという課題に取り組む欧米諸国と比べて、日本のバイオバンク事業は試料を流通させる仕組み作りに苦勞しており、バイオバンクとしての機能を十分に果たしているとは言い難い。試料を分譲できるバイオバンクを増やし、県や地域単位で築いたバイオバンクを段階的に拡張して、研究開発を根底から支えるバイオバンクネットワークの構築がなされることを目指したい。

## 文 献

- 1) UK Biobank ホームページ, <http://www.ukbiobank.ac.uk/>.
- 2) National Institute of Health, Biorepositories and Biospecimens Research Branch ホームページ, <http://biospecimens>.

- 3) [cancer.gov/programs/cahub/default.asp](http://cancer.gov/programs/cahub/default.asp).
- 3) オーダーメイド医療の実現プログラムホームページ, <https://biobankjp.org/index.html>.
- 4) 東北メディカルメガバンク機構ホームページ, <http://www.megabank.tohoku.ac.jp/>.
- 5) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 平成 13 年 3 月 29 日(平成 25 年 2 月 8 日全部改正).
- 6) 文部科学省, 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. 平成 26 年 12 月 22 日.
- 7) 竹内朋代, 森下由紀雄, 野口雅之. 大学病院を中心とした地域レベルのバンキングシステム構築の試み. 病理と臨床 30(6): 646-653, 2012.
- 8) 竹内朋代, 野口雅之. 生体試料バンキングの現状と将来. 呼吸 33(6): 548-551, 2014.
- 9) 筑波大学附属病院つくばヒト組織バイオバンクセンターホームページ, <http://www.s.hosp.tsukuba.ac.jp/outpatient/facility/biobank.html>.

別刷請求先: 竹内朋代  
〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2-1-1  
筑波大学附属病院 つくばヒト組織バイオ  
バンクセンター事務局