

総説 ヒト組織からの初代細胞分離法シリーズ

ヒト組織バイオバンクの今 —欧州バイオバンク視察に学ぶ—

竹内朋代¹⁾・大和田洋平^{2, 3)}・宮崎貴寛^{2, 3)}・小田竜也^{2, 3)}・武川寛樹^{1, 2)}・
西山博之^{1, 2)}・大河内信弘^{1, 2, 4)}

Current status of Human tissue Biobank —Biobanks in Europe and Japan—

[Abstract] European Biobanks are known for well-organized governance and research oriented activities in the world. This year, we visited several biobanks in Europe including a private biobank. Basically, tissue banking is carried out for each research project in the academic biobanks, and specimens of specific diseases are collected and stored. The procedure of tissue preservation is almost the same as Japanese biobanks. Difference is found in informed-consent form; there were variety of items that indicate detail of expected use of specimens, compared to Japan where we use 'broad consent'. The private biobank in Germany manages not only banking but also research support such as immunohistochemistry, gene expression analysis and drug profiling. In Japan, collaboration among biobanks is developing lead by three major banks, Biobank Japan, National Center Biobank Network, Tohoku Medical Megabank. The movement will overcome ethical and management issues and the Japanese biobanks will contribute to biomedical research soon.

〔和文要旨〕ヨーロッパのバイオバンクは世界的に先進的であることが知られている。筆者らは、本年3月にヨーロッパの複数のバイオバンクを視察した。うちひとつは民間で運営しているバイオバンクであった。アカデミアのバイオバンクでは、生体組織のバンキングは研究プロジェクト毎に実施されており、特定の疾患の試料が収集されていた。組織試料の保存手順は日本のバンクで実施されている方法とほぼ同じであった。しかし、患者から試料提供の同意を得るための説明文書は、日本のものに比べ、項目が多岐に渡り、より具体的な記述がなされていた。ドイツの民間バイオバンクでは生体試料の保存だけでなく、免疫組織化学、遺伝子発現解析及び創薬プロファイリングなどの研究支援を実施していた。日本では、3大バイオバンク、バイオバンク・ジャパン、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク、東北メディカル・メガバンク機構が中心となってバイオバンク間の連携が進められている。この流れにより、わが国も倫理面や運営面の課題が解決され、バイオバンクが有効に活用されることが期待される。

key words : European Biobank, Japanese Biobank, Biobank Network, utilizing biospecimen

(欧州バイオバンク, 国内バイオバンク, バイオバンク連携, 試料利活用)

Tomoyo Takeuchi¹⁾, Yohei Owada^{2, 3)}, Yoshihiro Miyazaki^{2, 3)}, Tatsuya Oda^{2, 3)}, Hiroki Bukawa^{1, 2)},
Hiroyuki Nishiyama^{1, 2)}, Nobuhiro Ohkohchi^{1, 2, 4)}

1. はじめに

わが国では、バイオバンク・ジャパン(BBJ)、東北メディカル・メガバンク機構(TMM)、ナショナルセンターバイオバンクネットワーク(NCBN)

の3大バイオバンクを中心に、生体試料バンキングにおける研究基盤整備が進められている。近年、大学病院などの診療施設に併設したバイオバンクが増加しており、これらの中小規模のバイオバンクと3大バンクとの連携による利活用推進が期待されている。今回、生体試料バンクの歴史が長い欧州のバイオバンクを視察する機会を得た。本稿では、バイオバンクの国際標準化に力を入れているドイツ、イギリスのバイオバンクの視察報告と日本のバイオバンクの現状、課題について、さら

受付：2018年10月31日，受理：2018年12月3日

¹⁾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

²⁾Faculty of Medicine, University of Tsukuba; 筑波大学医学医療系

³⁾Kanto academic alliance for fostering cancer professionals; 関東がん専門医療人養成拠点

⁴⁾Mito Chuo Hospital; 水戸中央病院

に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の取り組みについて紹介したい。

2. 海外視察

2.1. 目的

2018年3月12~15日の日程で文部科学省「がんプロフェッショナル養成プラン」採択事業、多様な新ニーズに対応する「がん専門医人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン関東がん専門医療人養成拠点の活動の一環として欧州の生体試料バイオバンクを視察する機会を得た。

欧州では生体試料を利用して実施される医薬品開発、疾患研究の成果が国家の経済発展に結びつき、生活を豊かにできるという考えが強く、将来的に使用されることを想定した試料の保存に、国民の関心と期待が向いている。このような背景から、世界的に有名な英国 UK Biobank を始め、各国に多くのバイオバンクが設置され、法的・倫理的事項に関しても整備が進んでいる。日本では、バイオバンクの設置は進められているものの、バンキング試料の利活用、運営、法的・倫理的事項については課題が多い。そこで、わが国のバイオバンクの活性化に繋げていくことを目的とし、バイオバンク先進地である欧州を視察した。今回の視察では、アカデミアのバイオバンクだけでなく、収集試料を活用した研究支援を中心に行っている民間のバイオバンクも訪問することができた。

2.2. アカデミアのバンク

大学病院が主体となっているアカデミアのバイオバンクとして、ドイツのミュンヘン大学、英国のオックスフォード大学、ロンドン大学を訪れた。

ミュンヘン大学は人文、社会、理、医学系など18の学部を擁するバイエルン州立の総合大学で、2018年の世界大学ランキングでは34位の名門校である。バイオバンクは2000年に外科グループが中心となって設立された。現在は6名の専属のスタッフが配置され、癌組織の手術検体を収集している。主に若手の外科医が患者への説明・同意取得を行い、手術で標本が摘出された後に、バイオバンクスタッフが手術室で標本を受け取る(図1)。標本は病理部のある別棟に搬送され、待機し



図1 ミュンヘン大学バイオバンクにおける手術検体の収集

手術標本摘出後にバイオバンクスタッフが外科医から標本を受け取り、別棟で待機している病理医が研究用保存部位の切除を行う。標本摘出から凍結保存されるまでに要する時間は30分から1時間程度である。

ている病理医が組織の一部をバンキング用に採取する。バンキング用の試料は、バイオバンクスタッフにより速やかに保存用に調製、凍結される。これは日本のバイオバンクの流れとほぼ同じであった。手術室と組織調製室が別棟にあるため、移動や着替えが必要になるが、標本が摘出されてから凍結処理が終わるまで30分から1時間程度であった。外科医、病理医、バイオバンクスタッフの連携がスムーズに行われていることが印象的であった。試料保存は、公的バイオバンクとして外部へ提供するためではなく、あくまでも自分達の研究に使用する目的でバンキングを行っている。ミュンヘン大学では大学でポストを得るために8本の原著論文が必要になるという。そこで、研究試料を適切に管理し、いつでも研究に取りかけられるよう体制が整えられているのである¹⁾。

オックスフォード大学は世界大学ランキングで、常にトップレベルとして評価される世界有数の名門大学で、多くの英国首相やノーベル賞受賞者を輩出している。バイオバンクは2009年に血液病理の教授が設立し、院内で採取される大腸癌や造血器腫瘍等の組織、血液のバンキングを開始した。2014年より、プロジェクトベースのバンキングを主体とした generic biobank となった。ミュンヘン大学と同様に基本的には内部の研究者のためのバイオバンクで保存試料は主に学内研究者が使用しているが、ICF (Informed Consent



図2 オックスフォード大学バイオバンクにおける手術検体の収集

手術標本から病理医が切除を行った後、biobankerが研究保存用に切り分けて凍結保存をしている。切り分けた組織片と保存容器との対応も管理されており、同一症例中のロット差(切り分けた組織片間の腫瘍細胞の割合の違い等)も検証できるようになっている。

Form)は研究目的でバンキングをするという包括的な内容になっている。学内だけでなく、英国のあらゆる医学研究に利用される可能性があること記載され、製薬会社などの企業で利用されることもある。また、ICFには、研究の結果、深刻な病気が分かった場合に通知して欲しいか否か、遺伝子解析によって自身に影響を与えるような結果が生じる可能性があることについての同意、さらに試料を産業利用することについても同意取得の項目が設けられていた。日本で多く用いられている包括的同意の様式と比較すると、かなり具体的な内容が掲げられているように感じた。同意の取得は、医師が手術や治療の説明を行う際に、試料採取についても簡単に説明を行った後、research nurseが実施している。項目ごとの同意・不同意の状況については、コンセントフォーム専用のデータベースで管理されている。このデータベースは、ユーザーの直接アクセスはできないようになっており、biobanker(バイオバンク専属のテクニシャン)がプロジェクトに応じて条件を選択し、適切な試料を抽出している。組織試料の調製は、病理医がサンプリングしたものをbiobankerが保存用に5mm角程度に切り分け凍結保存している(図2)。試料そのもののデータ、保存状況はLIMS(Laboratory Information Management System)により管理されている。バイオバンクの運営に関しては、

UK Biobankと同様に、医学研究支援を目的とする公益信託団体ウェルカム・トラストの助成を受けており、スタッフの給与等が賄われている。日本では、ウェルカム・トラストのような公益信託を活用したバイオバンクは馴染みがないが、欧米では医学研究支援団体の支援で成果を上げているバイオリソース事業も少なくない。また、具体的な内容については聞くことができなかったが、試料採取に携わった医師に対してインセンティブが付与されることになっている。

視察最終日に訪問したロンドン大学は、英国王室の許可を得て設立された大学で英国国内でも規模の大きい国立総合大学である。17のカレッジで構成されており、その中の1つであるQueen Mary University of Londonに設置されたBarts Cancer Instituteを訪ねた。研究所には学生も含め総勢400名程が所属しており、バイオバンクに従事しているスタッフは20人とのことであった。英国には膵癌の試料を収集しているPancreatic Cancer Research Fund(PCRF) Tissue Bank、生殖器腫瘍の試料を収集しているOrchid Tissue Bank、乳癌の試料を収集しているBreast Cancer Now Tissue Bankの3つの国営バイオバンクがある。今回の訪問ではPCRF Tissue Bankの責任者であるHemant教授に話を聞くことができた。PCRF Tissue Bankはロンドンやオックスフォード等、6カ所の拠点病院で試料を収集しており、Barts Cancer Instituteがcentral bankとなっている。膵癌は非常に死亡率が高く、術後の予後も悪い傾向にあり、早期診断や画期的な治療法の開発が必要であるが、英国では膵癌研究のための資金も少なく、施設により採取法が異なるため研究用の試料を集めることも困難な状況であった。そこで、膵癌学会の協力で統一されたプロトコールで試料収集を行う、世界初となる国レベルの膵癌バンク、PCRF Tissue Bankが設立された。試料や臨床情報は治療経過に沿って追加され、試料を使用して実施された研究成果も含めweb上で閲覧できるようになっている。特に研究成果のフィードバックに力を入れており、研究者に試料を最大限に活用してもらい、その情報を集積していくことで研究の効率化、活性化を図ることを目指している。同意の取得や試料の管理は各拠点病院に配属され



図3 ロンドン大学 Barts Cancer Institute バイオバンクに設置されている試料保存用冷凍庫
試料保管室には 500 ℓ 程度のフリーザーが 20 台ほど設置されていた。ロボットフリーザーや二次元バーコードシステムによる試料の管理はしていないようであったが、プロジェクト(臓器)別にフリーザーが分かれており、試料の検索がしやすいようになっていた。凍結組織以外にパラフィンブロックも保存されている。

た tissue collection officer が担当している。組織試料は前述のアカデミアバンクと同様に病理医が採取を行っている(図3)。年間で 15 課題程度の研究に対して試料提供を行っており、1 課題あたりの提供サンプル数は多いもので 100 サンプル程度になるとのことであった。

今回視察したアカデミアバンクで実施している試料保存、データ管理については日本のバンクと大きく異なる点は見受けられなかった。いずれのバンクもプロジェクトベースでのセレクトティブな試料収集から開始しており、広範なバンキングに関しては消極的であった。試料保存、データ管理についてはバンキング専属のスタッフが配置されていることから研究用試料の保存・管理を重要な項目として捉えている姿勢がうかがえる。特に組織試料の採取には病理医が密に関与しており、外科医、biobanker、病理医の連携が非常に重要であることを再認識した。

2.3. 民間のバンク

欧米では民間の生体試料バンクが存在する。今回の視察ではドイツの民間バイオバンクである Indivumed 社を訪問することができた(図4)。Indivumed 社は 2002 年に民間資金で設立された、生体試料・情報の供給と試料を用いた研究支援を

行う企業である²⁾。社名は individual medicine に由来しており、本社はドイツ(ハンブルク)でポーランド、アメリカ、インドに拠点をもち、50 施設以上の病院と連携している。従業員は 140 人以上で試料の採取・保存を行う research nurse や、research nurse を教育するための外科医、病理医、試料を利用した研究支援を実施する研究員などがある。ファイザー、メルク、ロシュなどの大手製薬企業とパートナーシップを持っている他、ドイツ、アメリカの癌研究者がサイエンティフィックアドバイザーとなっている。設立から 15 年以上が経過しており、運営状況も順調のようだ。設立後の数年間は倫理規定や SOP (Standard Operation Procedure) の作成、試料保存のインフラ整備などの基盤整備の期間があり、その後、ISO 9001 の取得を経て本格的にコマーシャルバイオバンクが開始された。この 5 年間では連携医療機関を拡大し、事業を充実させることで収入が増加傾向とのことであった。今後はさらなる事業拡大、グローバルネットワークの構築を目指しているそうである。

試料の採取、調製は research nurse が行っている。数年前に訪問したデンマークのバイオバンクでも組織試料の採取を外科医や病理医ではなく research nurse が行っており、採取部位や採取後の標本の扱いについて病理技師並みの知識を有していた。特に indivumed 社の research nurse は徹底した研修制度が課せられており、外科医や病理医などの専門家から 6 か月のトレーニングを受け、会社で認定されなければならない。連携病院に必ずしも病理医がいない、または協力が得られないという背景があるのかは定かでないが、research nurse が各連携病院に出向いて手術標本の採取を実施している。驚いたことはほぼ全てのサンプルが標本摘出から 10 分以内に処理(凍結)されていることだ。処理の平均時間は 7.5 分で試料は処理にかかった時間によってグレード分けされている。保存試料は組織だけではなく血清、血漿さらに尿などもあり、25,000 人以上の患者試料が約 650,000 サンプル保存されている。試料の品質管理についてはオリジナルの SOP に基づき管理されている。中身を見ることはできなかったが、かなりしっかりした厚みの SOP が病理医用に 2 冊、



図4 ドイツで民間バイオバンクを運営する Indivumed 社
生体試料のバンキングと試料を使用した組織アレイの
作製、免疫染色、シークエンスなどの研究支援にも力
を入れている。

テクニシャンとラボワーク用に 15 冊作成されていた。患者データの収集・管理についても research nurse が中心になって行っている。必要に応じて患者への術後のヒアリングも実施しており、多いものでは 300 項目程度の臨床データが付随されている。試料及び臨床データは患者データ、病理データ、タンパクデータ、シークエンスデータに分類されており、これらの中から必要なものを自由に組み合わせて使用できるような仕組みになっている。ICF については既に紹介したオックスフォードのように試料や臨床データの使用、遺伝子解析の実施、商業利用まで非常に多くの項目について意思確認がなされている。

また、試料のバンキングだけでなく試料を使用した研究支援に力を入れていることも Indivumed 社の特徴である。パラフィン包埋組織を使った TMA (Tissue Micro Array) の作製や免疫組織化学染色、gene mutation profiling、細胞単離など様々な支援を行っている。研究支援業務を行う実験室も目的別に部屋が分かれており、セキュリティーも厳しく(そのためあまり見学することができなかった)ユーザーとの厳密な秘密保持の下で進められているようであった。企業であるため公的資金の獲得はしておらず、試料やデータ、研究支援業務のサービスフィーを徴収して運営をしている。収入の内訳についても詳細は聞くことができなかったが、研究支援業務に対するサービスフィーの割合はかなり大きいようであった。Indi-

vumed 社の他にも米国の cureline 社などで生体試料の供給以外に研究支援のような副業を並行している企業が存在しており、このような複合型バイオバンクは、今後、増えていくかもしれない。日本では、外部資金に頼らずにはバイオバンクの運営、維持が難しい状況であることから、このような副業を取り入れたスタイルは日本のバイオバンクにとってのロールモデルとなるかもしれない。

3. わが国の状況

海外で広い研究室、充実したスタッフ、最新のデータベースを目の当たりにすると、隣の芝生は青い、というように日本のバイオバンクが遅れをとっているように感じてしまう。確かに倫理的問題、試料の品質維持、情報管理、試料提供の手続き等、こらから整備していくべき課題は多く残っているが、現在、日本のバイオバンクはこれらの課題を少しずつ解決する方向に進んでいる。これまでは各バイオバンクが独自に運営をしており、保存試料の利用方法も施設間でまちまちであった³⁾。しかし、この数年で診療施設を併設する大学病院を中心にバイオバンクの設置が急増しており、バイオバンクを運営する側も利用する側も、バイオバンクの利用に関するガイドラインの必要性について声を上げるようになった。このような背景から、バイオバンク関連の研究会、意見

交換会も盛んに開催されるようになり、参加者も回を重ねるごとに増加している。近年、バイオバンクや生体試料の品質管理に関して整備が進められた事例としては、日本医療研究開発機構 (AMED) の「ゲノム医療研究支援機能」として開催されているバイオバンク連絡会、AMED のホームページ上で公開されている「バイオバンク情報一覧」、日本病理学会で策定された「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」などが挙げられる^{4,5)}。バイオバンク連絡会は試料の付随情報、倫理問題など毎回テーマが設定されており、バイオバンクの運営者と利用者の情報・意見交換の場として有用な会である。バイオバンク情報一覧は、全国のバイオバンクでどのような種類の試料が収集されているか、試料の利用条件や連絡先等が閲覧できるようになっている。これらの情報は、近く現在準備中の「バイオバンク情報横断検索システム」に移行され、各バイオバンクで保有する試料の詳細情報が検索可能になる。また、2015年に北海道大学や岡山大学が中心となって設立したクリニカルバイオバンク研究会が、2018年よりクリニカルバイオバンク学会に移行し規模を拡大しており、バイオバンクの運営者、利用者の意識の変化や関心の高まりがうかがえる⁶⁾。

4. 筑波大学での取り組み

筑波大学では2009年より悪性腫瘍の手術標本を中心に生体試料の収集・保存を開始した。数年間かけて設備等の基盤整備、運営や試料分譲に関する規定を定め、2013年より附属病院の一部門「つくばヒト組織バイオバンクセンター」として、試料・情報の学内への払出しと企業も含めた外部機関への試料分譲を開始した^{7,8)}。患者への説明、同意取得 (Informed Consent : IC) は診療科の医師が行い、組織試料のサンプリングは外科医または病理医が行っている。ICの補助や試料の保存・管理のために、看護師と臨床検査技師が *biobanker* として雇用されている。試料の採取から保存までの流れは、欧州のバイオバンクとほぼ同じ形である。約3,000症例の組織試料を保有し、国内では中規模のバイオバンクであるが、全国の大学に先駆けて外部機関への試料の有償分譲を開始し

た。分譲開始からの5年間で分譲した保存試料は14件、166症例になる。生体試料の研究利用は、製薬会社等の企業から強い要望があり、しかも多くの企業が共同研究ではなく、試料提供同意契約 (Material Transfer Agreement, MTA) による分譲を希望している。しかし、今まで国内では分譲による試料提供を実施しているバイオバンクはほぼ皆無であった。このようなことから当院では試料を外部機関へ分譲する仕組みを作り、保存試料の利活用を図りたいと考えていた。ところが、実際に分譲を開始すると、保存試料を分譲するだけでは対応が困難な、実に様々な要望が寄せられた。保存試料の外部分譲という道を作れば円滑な事業運営が進められるという、淡い期待はすぐに霧散し、バイオバンクを積極的に利用してもらえないような方策を早急に考えなければならぬ事態になった。当院バイオバンクでは、腫瘍患者の主に組織試料を収集して凍結保存しているが、凍結処理を施す前の新鮮組織、炎症性疾患の組織、組織試料と同一患者の血液試料の両試料、健常者の試料等、これまでに収集の対象に考えていなかった試料を希望するユーザーの真の声を聞くことができた。そこで、1年間の準備期間を経て、ユーザーの要望に応じた試料の採取、提供を実施する「オンデマンド型」の試料提供を開始することになった。ユーザーから希望試料についての詳細をヒアリングした後、既に保存されている試料で対応できるか、前向きな採取が必要か、分譲と診療科との共同研究のどちらの形で提供が可能か等、バイオバンク内での協議を行い関連診療科への交渉を行う。提供する試料の条件、提供方法等、診療科の協力が得られた場合は倫理審査申請を行い、承認後に提供開始となる。オンデマンド型の試料提供開始を公表してから半年で20件以上の問い合わせを受けている。残念ながら受け入れられない要望もあるが、可能な限り提供に向けて前向きに進めている。今後は、当院で先進的に進めたオンデマンド型の試料提供スタイルで得た経験や課題を、国内のバイオバンクで共有して、現在進められている国内バイオバンクの連携・ネットワーク化に貢献したい。

5. おわりに

今回の欧州バイオバンクの視察では、医師や biobanker ら、バイオバンクに携わる研究者の生体試料バンキングに対する熱意や、試料を提供することに對する患者(国民)の意識について知ることができた。また試料の採取や保存法については、国内で実施されているプロトコールと差はなく、試料管理に関する国際標準化には本邦も十分に対応ができると感じた。国内のバイオバンクも連携に向けた基盤整備が進んでおり、今後はバイオバンクの利活用が促進されることが大いに期待できるであろう。

文 献

- 1) Wolfgang ET, Reinhard MKT, Celine S, Karl-Walter J. Biobanking for research in surgery: are surgeons in charge for advancing translational research or mere assistants in biomaterial and data preservation? *Langenbecks Arch Surg* 398: 487-499, 2013
- 2) <https://www.indivumed.com>
- 3) 竹内朋代, 野口雅之, 川上 康, 大河内信弘, 再生医療の実現を支える生体試料バンキング. *Organ Biology* 22(2): 153-157, 2015
- 4) <http://www.biobank.amed.go.jp/biobank/index.html>
- 5) 一般社団法人日本病理学会 ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程 2016
- 6) www.clinicalbiobank.org
- 7) 竹内朋代, 野口雅之, 川上 康, 大河内信弘. 「つくばヒト組織バイオバンクセンターの試み ―ヒト試料の外部施設への分譲」バイオバンクの展開. 上智大学出版, 98-110, 2016
- 8) 竹内朋代, 野口雅之, 川上 康, 大河内信弘. 創薬に向けたヒト細胞・組織の利用 ―ヒト試料の外部施設への分譲つくばヒト組織バイオバンクセンターの取り組み―. *レギュラトリーサイエンス学会誌* 6:57-63, 2016

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
E-mail : tomotake@hosp.tsukuba.ac.jp