

IV バイオバンクによる創薬研究

「日本と外国における創薬研究用のバイオバンク」

鈴木 聡、深尾 立 (HAB 研究機構)

1. はじめに

ドイツバイエルン州には、サノフィー、第一三共、バイエル、ベーリンガー・インゲルハイム、ロシュなどグローバルな製薬会社をはじめ大小 300 社以上の製薬会社、バイオベンチャー企業が研究所を構え、創薬産業は自動車産業、精密機器産業と並んでバイエルン州の重要な産業となっている。この度バイエルン州の州都ミュンヘンにあるバイオバンクを視察する機会を得たので(2018 年 3 月 11 日～15 日)、国内のバイオバンクとミュンヘンのバイオバンクの現状を報告する。

2. 日本のバイオバンク

わが国で、創薬研究においてヒト組織の有用性が本格的に論じられたのは、1998 年の厚生科学審議会先端医療技術評価部会専門委員会が纏めた「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」(黒川 答申、http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s9812/s1216-2_10.html)に遡る¹⁾。同答申は、ヒト組織を創薬研究に用いることで、化合物の薬効や代謝機序を正確に把握することができ、さらに疾病メカニズムの解析や治療法、診断方法の開発等医療に貢献できるとしている。

黒川答申は 1997 年に欧米の当局が薬物相互作用ガイドライン^{2, 3)}を制定して、薬物動態研究にヒト肝ミクロソーム画分、そして肝細胞を用いた *in vitro* 試験結果を申請書に求めるようになったことを受けて纏められたわけであるが、この答申を受け当時の厚生省は 2000 年 10 月ヒューマンサイエンス振興財団に研究資源バンク (HSRRB) を設置し、13 の医療機関と提携して手術摘出組織のバンク業務を開始した。しかしながら、そのバンク事業は既に報告したとおり研究者の求めるヒト試料、細胞の供給に至ることはできず、2013 年にバンク業務を医薬基盤研究所(医薬基盤・健康・栄養研究所)に移管した。

第 2 次安倍内閣が、創薬、医療産業を成長戦略の一環ととらえ、それまで各省庁で別個におこなっていた研究助成を一元化して効率的に管理するため日本医療研究開発機構 (AMED) を設立し、基盤研究事業部にはバイオバンク課を設けた。AMED は現在以下の 3 大メガバンク、既存の大学病院バイオバンクの支援と有機的な連携を通じ、創薬、医療産業の振興を目標として、以下のような活動をおこなっている。

- ・バイオバンク・ジャパン(BBJ)は、2003 年にオーダーメイド医療実現化プロジェクトをめざす研究基盤として構築されたもので、47 疾患、20 万人の患者の血液を収集し、そして DNA、患者情報と共に研究してきた。2013 年からは、さらに 38 種類の疾患を加え血液を収集し、DNA、カルテ情報、ゲノム情報を活用できる基盤を整えた。
- ・ナショナルセンターバイオバンクネットワーク (NCBN) は、2011 年にそれまでがん、循環器、精神・神経、成育、国際、長寿の 6 つのナショナルセンターがそれぞれの専門

性を生かして収集してきた生体試料（血液、病理組織）を統合して、産官学の研究者が活用できるネットワークシステムを構築した。

- ・東北メディカルメガバンク（ToMMo）は、東日本大震災の被災地復興の一環で設立されたもので、被災地域の住民 15 万人から血液、尿等を収集し、長期にわたって健康情報を追跡することを目標としている。健常人を含め 3 世代にわたった試料をも収集していることが特色で、さらに同意のとれたドナーの全ゲノム解析もおこなっていて、収集した試料だけでなく、解析した遺伝子情報も産官学の研究者に分譲し、遺伝子情報と被災者の環境要因が複合的に影響して生じる疾病の研究を振興している。

また、いくつかの国公立大学医学部附属病院が検査のために採血した血液や病理標本の残余分をバンキングしてきており、AMED はそれらのバンクの拡充をも支援しており、研究者は現在多くのヒト試料にアクセスできる状況にある。しかしながらこれらのバンクで扱っている試料は凍結、固定試料が中心で、研究者が新鮮組織を入手したい場合は容易ではなく、海外からの輸入または、研究者個人で対応してもらえる医療機関を探し、共同研究、委託研究等を通じておこなっているのが現状である。

3. ドイツのバイオバンク

ドイツ国内のバイオバンクに関しては、その登録機関である **Deutsche Biobanken-Register** (<http://www.biobanken.de/>) で、その概要を知ることができる。大学附属病病理部を中心に設置されたバイオバンクは現在、EU が 2010 年から開始した **BioSHaRE** プロジェクトでバンクの標準化が図られて、高品質の凍結および固定試料がバンキングされている。

一方、今回視察をおこなったドイツミュンヘン地区のバイオバンクは、1997 年に欧米の当局で制定された薬物相互作用ガイドラインに対処するために設立されたもので当時ミュンヘン地区の産学の研究者らが、**Universität Regensburg**（レーゲンズブルグ大学）外科教授・病院長の **Karl-Walter Jauch M.D., Ph.D.** の協力を得て、2000 年 12 月 18 日に **Stiftung Human Tissue & Cell Research (HTCR 財団、<https://www.htcr.de/>)** を設立したものである。同財団は、主に大腸癌の肝転移患者の手術で摘出された肝臓から肝細胞を調製し、非凍結、非固定で研究者に供給できるような基盤整備をおこなった。翌年には **Regensburg 大学** から **HepaCult** が独立し、手術室から摘出された組織の受け取りから、肝細胞の調製、研究者への試料発送までの一連の実務を担当するようになった。その後、**Jauch** 教授が 2002 年にドイツを代表する **Ludwig-Maximilians-Universität München Klinikum**（ミュンヘン大学）外科部長（現在は病院長）に転任されたのに伴い、バンク事業の拠点もミュンヘンに移転し事業を拡大して、薬物動態研究への肝由来試料の供給だけでなく、探索研究、薬理研究等へ新鮮ヒト組織を広く供給するようになった（図 1）。

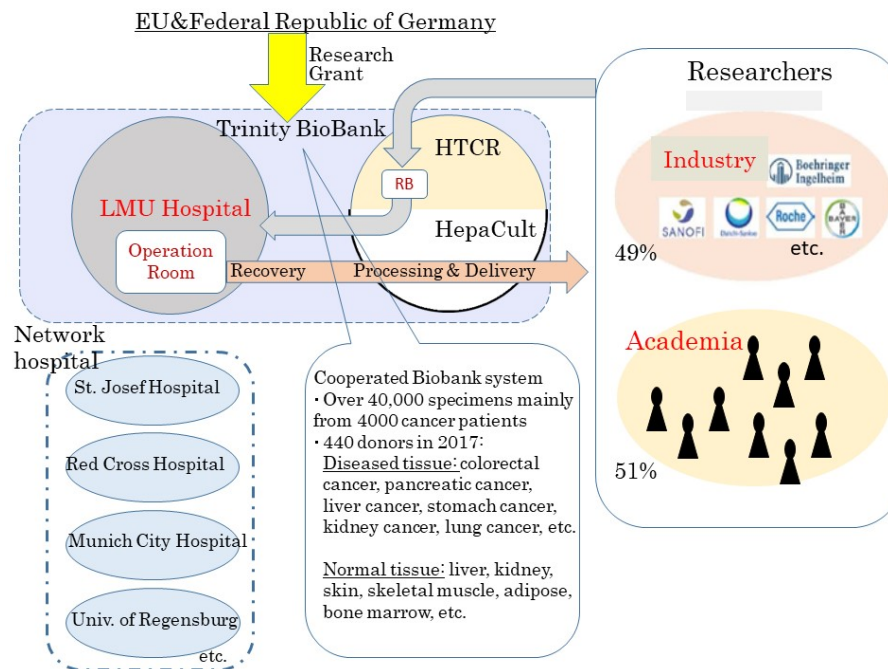


図1 ドイツミュンヘン地区におけるバイオバンク

ヒト組織を入手する研究者は、HTCR 財団に入会して研究申請をおこなう。研究計画は、HTCR 内の IRB で審査され、承認が得られた後に、HTCR 財団からミュンヘン大学附属病院に組織提供の依頼をおこなう。手術日には、HepaCult の職員がハーベスト部隊として手術室前で待機し、手術切除後すみやかに組織を受け取り、組織を別棟の病理学教室に運び病理診断に必要な部位の切除をうけ、残余組織を隣接している HepaCult のラボに運び込み、研究者向けに発送する。昨年は、大腸がん、膵臓がん、肝臓がん、胃がん、腎臓がん、肺がん等の組織も供給したとのことであった。

4. まとめ

メガバンクで収集した試料は、各種コホート研究、Omics 解析を通じた疾病の新規ターゲットの探索等について極めて有用であり、欧米諸国をはじめ、わが国でもメガバンクの基盤整備をおこなってきた。一方で、薬効・薬理、薬物動態、安全性研究をおこなうためには生理活性を保持した生細胞が必要である。ドイツミュンヘン地区では HTCR 財団を設立して、ミュンヘン大学、HepaCult と共同して、手術で摘出された組織、そしてまたその組織から高い生存率の細胞を調製して非凍結、非固定で速やかに研究者に供給してきた。

エコシステムとは本来「生態系」を意味する科学用語であるが、近年「複数の機関が結びつき、共存共栄していく循環型社会」という意味で使われている。ミュンヘンの新鮮ヒト組織供給は、HTCR 財団、ミュンヘン大学、HepaCult の 3 つの機関が三位一体となっておこなっていて、研究者は摘出後のアーティファクトを最小化した組織、細胞を入手して、効率的に創薬研究がおこなえるようになった。その形態は、まさにイノベーション・エコシステムといえる。翻って、わが国では HSRRB が手術切除組織のバンク事業を模索したが軌道にはのらず、ヒト組織、細胞を海外からの輸入に頼り続け、現在に至っている。

わが国がより安全で有効な医薬品開発そして個別化医療開発の推進を目指すのであれば、新鮮組織が手術室から研究者の手まで速やかに供給されるようなエコシステム型バイオバンクの設置が急務であり、メガバンク、エコシステムバンク両者が有機的に連携して活動する必要がある。そのためには医療関係者、創薬研究者だけでなく法学的研究者、報道関係者等も英知を結集して、これを実現するために共働することが重要である。

謝辞：今回のミュンヘンバイオバンク視察の趣旨を理解し、快く協力していただきました、第一三共株式会社 安藤 治博士、栗原 厚博士、三浦 慎一博士、Jürgen Müller 博士に深謝いたします。

文献：

- 1) 「わが国のヒト組織の研究利用の現状と経緯」奥田純一郎＝深尾立（編）『バイオバンクの展開—人間の尊厳と医科学研究—』（上智大学出版、2016 年）331-337 頁
- 2) Guidance for industry: Drug metabolism/drug interaction studies in the drug development process: Studies *in vitro* (FDA, 1997)
- 3) Note for guidance on the investigation of drug interactions (EMA, 1997)
- 4) 鈴木聡 深尾立「わが国のヒト組織の研究利用の現状と経緯」奥田純一郎 深尾立（編）『バイオバンクの展開—人間の尊厳と医科学研究—』（上智大学出版、2016 年）87-97 頁