

# 「6NC バイオバンク等の検討ワーキンググループ」 報告書

## Executive Summary

近年、ゲノム医学・再生医療分野の技術革新が急速に進むにつれて、バイオリソースのバンク化の重要性が認識され、各国は競ってバイオバンク構築への取り組みを始めている。我が国としては、将来を見通して、「医療・臨床研究」を強く意識した「付加価値」のある、そして活用目的を明確に設定したバイオバンクの構築が不可欠である。この付加価値の創出基盤として、我が国が先行し優位性を保っている“(iPS などの細胞株の)加工技術”とともに、日本ならではの“高精度な医療情報とその追跡システム”が挙げられる。ナショナルバイオバンク構想のなかで、主要な疾患を一通り網羅する 6NC 共同のバイオバンクは、その“中核”になり得るものである。バイオバンクの基盤インフラは、安全で効率的な試料保管施設/設備とバイオバンク情報システム(BIS: Biobank Information System)である。BIS への登録に際して、共通問診票と高精度な病名登録の 2 つは重要であるが、BIS にその他全ての種類の医療情報を経時的に収集・格納することは困難である。実務的に見て、長期間、追跡データを(試料に)連結させていくためには、各 NC の病院情報システムないし研究用データベースから、必要な情報を(半)自動的かつ効率的に収集できるシステムが必要である。そのためには、データ・フォーマットの標準化が鍵を握り、関連する施策とも連携しつつ汎用性のあるデータ管理、メディカルデータベースの構築を推進していく。ナショナルバイオバンクは、大きく Central bank と Local (ないし on-site) bank の 2 つの components を有することが望ましい。両者の機能整理には運営要綱を作成する必要がある。Central bank に管理されるものは、“iPS 細胞を含む培養細胞や DNA 等の増やせるもの + 各施設から提供の合意が得られたもの”であり、Local bank に管理委託されるものは、“品質管理上、取り扱いに注意と専門性が必要で量的にも限りのある組織・臓器等”である。これら Central 及び Local 部分から成る 6NC 共同のバイオバンク構築の前提として、各 NC にて、個別のミッション(使命)を達成すべく、他施設との共同研究を含めて自施設が主体的に進める開発研究等のための biorepository 整備の一層の拡充が求められている。トランスレーショナルリサーチの推進、創薬・医療機器開発への貢献を考慮した場合、上記のような特色を活かした生体由来試料等を活用できる産学官連携の仕組み作りが検討されねばならず、バイオバンクの設置形態はそれを考慮したものとなる。さらに、高齢化の進む我が国の今後の医療において、予防法の開発・推進(広義の個別化医療)は不可避な課題の一つであり、そのためにも発症前コホート(一般住民)と発症後コホート(病院受診者)の両者をバイオバンクの対象とすることが望ましい。6NC がバイオバンク事業を契機として biomedical research における相互連携を強めることは、使命の明確化と、国民への情報発信・アウトリーチ活動の観点からも有用と考えられる。6NC が共同でバイオバンクを構築し展開する際、包括性と相互互換性の高い同意の手続き、各 NC の施設倫理委員会(IRB)の判断の共通化が不可欠であり、持続的運営のためには倫理的基盤の整備が前提となる。

## 目次

1. 6 ナショナルセンター（NC）のバイオバンクの理念.....	2
1) ナショナルバイオバンク構想での6 NC バイオバンク .....	2
2) 6NC におけるバイオリソース収集の現状と課題 .....	3
3) 海外のバイオバンク .....	3
4) バイオバンクの目的、基本要素.....	6
2. 研究倫理指針の適用.....	8
1) 我が国の研究倫理指針の現状 .....	8
2) 倫理の羅針盤 作成 .....	8
3. 倫理審査委員会.....	10
1) 包括同意の必要性和倫理審査委員会判断の共通化 .....	10
2) 6NC 施設内倫理委員会（IRB）の意見・情報交換 .....	10
4. 生体由来試料付随情報 .....	11
1) 共通問診票作成と病名登録 .....	11
2) メディカルデータベース .....	11
5. 情報発信（アウトリーチ） .....	12
1) 6NC 連携による情報発信 .....	12
2) 情報発信のための活動案 .....	13
6. バイオバンク設置形態 .....	14
1) 6NC バイオバンクのロードマップ案 .....	14
2) 6NC バイオバンクのプラットフォームの目指すべき姿 .....	16
3) 6NC バイオバンク構築に際して予測される困難 .....	18
4) 6NC バイオバンクにおける産官学連携とゲノムコホート .....	20
参考資料：国立がん研究センター新包括同意—説明・同意文書.....	23

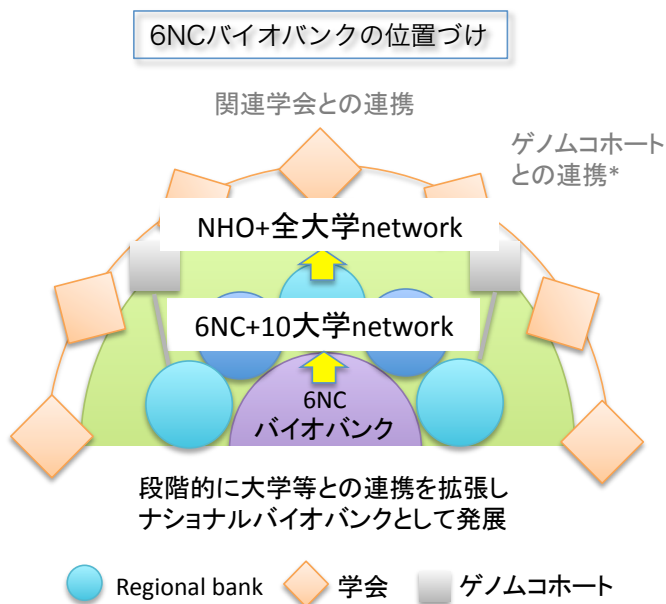
## ワーキンググループ第2次報告書

### 1. 6NCのバイオバンクの理念

多くのありふれた慢性疾患（common disease：がん、心血管病、認知症など）の成因・病態は極めて複雑であり、その解明・克服のためには多面的かつ統合的な研究アプローチが必要とされる。また、難病（rare disease：稀少疾患）の有効な治療法開発にも、実態調査・基盤研究から臨床への展開研究が必要である。従来から、ヒトの生体由来試料 — バイオリソース — が研究目的で収集保管され、それを活用することで最先端研究を推進しようという動きは見られた。特に近年、ゲノム医学・再生医療分野の技術革新が進むにつれて、バイオリソースのバンク化の重要性が認識され、各国が競って「バイオバンク」構築に取り組んでいる。

#### 1) ナショナルバイオバンク構想での6NCバイオバンク

医療イノベーション会議で議論されている「ナショナルバイオバンク」構想のなかで、主要な疾患を一通り網羅する6NC共同のバイオバンクは、その“中核”となり得るものである。6NCは、ともに電子カルテ化が進み、共有性の高い追跡型データベース（情報システム）が構築可能な点、また、受診者での病気の多様性のみならず、年齢層（小児から高齢者まで）の幅広さという点からも、モデルシステムの構築に適している。今後の見通しとしては、大学、国立病院機構等を含めて、地域拠点を“Regional Bank”として整備しながら、全国展開することにより、「医療・臨床研究」のナショナルバイオバンクとして、国際的に見ても先駆性の高いシステムを構築することが可能になると考える。その際、関係医療施設・大学に協力（試料収集含む）を促すうえで、学会との連携は不可欠であり、また日本人の地域差（遺伝情報、食事をはじめとする生活習慣、環境要因など）の存在を考慮して“地域ごとのゲノムコホート”とも連携することが、一般住民への健康影響の客観的評価と、遺伝-環境相互作用を踏まえた予防法開発において重要と考えられる。



\*地域差を踏まえて当該地域住民での「代表性」を確保すべく、地域ゲノムコホートと連携する

## 2) 6NC におけるバイオリソース収集の現状と課題

6NC が各々の専門性を生かしてバイオリソースを収集し医療・臨床研究に活用することは、その使命に即したものであり、既にいくつかの取り組みが NC ごとに進行中である。次ページにその現状を要約する。

現在、6NC では、バイオリソースとして血液 (DNA 含む)、組織、細胞等が収集されている。主たる対象疾患が **common disease** であるか、**rare disease** であるか、によって、少なからず解析手法は異なるものの、臨床応用を目指した新規治療法・診断法の開発および効果的な予防法の確立が、6NC に共通した試料活用研究の目的である。よってバイオバンク事業に関する共通プラットフォームを構築することで、6NC の連携を図ることができる。付随する医療情報の“質”が重要であることは言うまでもないが、特に **common** な生活習慣病に関しては、成因の複雑さ、個個人間の病態の多様さゆえに“数・量”も必要となる。高品質なバイオリソースを相当な数量収集するには多施設の連携・協力が必要であり、そのためには、共通問診票の作成、試料と情報の収集・保管システムの標準化等が共通プラットフォーム構築に不可欠な課題となる。加えて、バイオリソースの、長期的視野に立った有効活用を可能とすべく、包括性の高い同意/代諾者からの同意の取得、倫理委員会判断の整合性確保等の、「倫理的手続きの整備」と、「企業との連携の促進」、「追跡調査（経時的な試料付随情報の収集）体制の確立」、なども 6NC 協同で取り組むべき課題として挙げられる。厚労省・文科省の既存バイオリソースバンク事業との連携も、重要な課題であろう。

倫理的手続きの整備						
協同で取り組む課題	包括同意	代諾者の同意	倫理委員会	共通問診票	企業との連携	コホート追跡
		(IRB意見・情報交換) 包括性の高い同意取得を6NC共通で導入すべく、6NC IRBの意見・情報交換を実施	(アウトリーチ活動) 小児等の代諾者同意が必要なケースを踏まえて、国民の理解を得るべく、バンク事業に関するアウトリーチ活動を推進	判断の共通化 (Left over試料の活用) 整合性のある倫理委員会判断の基盤として「倫理の羅針盤」を作成	疫学情報の収集の画一化と、common diseaseに関するNC横断的データの収集	産学官連携による試料活用を促進するための、ルールとインフラ(組織)整備

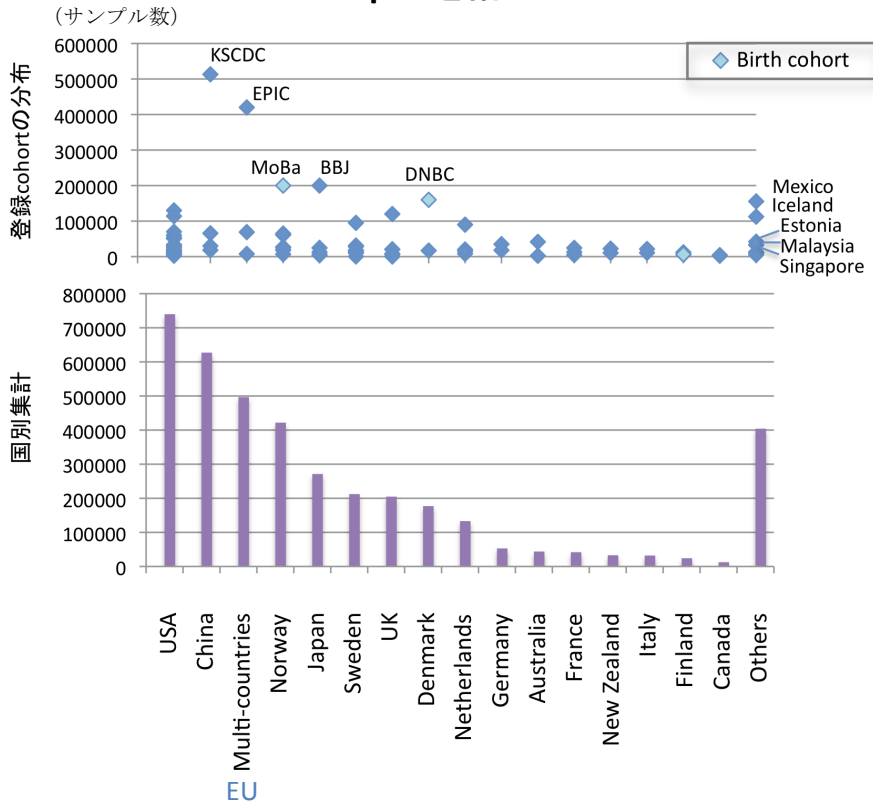
## 3) 海外のバイオバンク

バイオバンクには、①分子疫学研究における収集データの一つとして DNA 多型等 (個人差) を解析すべく、ゲノムコホート整備の一環で構築されるもの [ゲノムコホート型] と、②多面的かつ疾患指向的 (disease-oriented) な開発研究への直接的活用を意図して構築されるもの [開発研究型]、の大きく二つのタイプがある。しかし、両者を兼ね備えたタイプもあり、明確に区分されるものではない。たとえば日本の Biobank Japan (BBJ) は規模が大きいことから、世界の取り組みの中で比較するため、本項ではゲノムコホート型バイオバンクとして扱った。また本項で説明するバイオバンクには、**biobank** と **biorepository** の両者を特に区別せず含めている (本報告書での区別は第 6 項を参照)。

	NCC (がん)	NCVC (循環器)	NCNP (精神神経)	NCGM (国際)	NCCHD (成育)	NCGG (長寿)
収集するバイオリソース	<ul style="list-style-type: none"> <li>・築地/柏キャンパスで新包括同意を導入して血液・組織・DNAを収集</li> <li>・1万例以上の病理凍結組織検体の保管</li> <li>・1万例以上の予防検診センター受診者の血液</li> <li>・病理部門で、悉皆的収集と倫理審査承認研究への払い出しを実施中</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・剖検症例、センター受診者、実施した臨床研究への参加者等から血液・尿・組織を収集</li> <li>・1.5万例の組織(心筋・血管等)パラフィンブロックを収集保管</li> <li>・凍結臓器の試料収集</li> <li>・NCVC病院コホートとして余剰試料の収集予定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「筋レポジトリー」として凍結筋1万例、培養筋千例以上を収集保存</li> <li>・精神遅滞症例のDNA・リンパ芽球の収集保存</li> <li>・凍結剖検脳の全国networkメンバーとしての試料収集</li> <li>・種々疾患患者の髄液の収集保存</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「病院コホート」として様々な疾患の受診者から血液・DNA・尿を収集</li> <li>・HIV国内networkでの試料収集の取りまとめ</li> <li>・肝生検等の試料収集</li> <li>・CAGE networkという大規模共同研究体での5万3千例余の試料(血液・DNA)の収集整備</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生体肝移植時のドナー、患者由来の余剰肝(ブロック、細胞)を保存</li> <li>・難治性疾患患者由来細胞の保存[線維芽細胞、EBV感染リンパ球細胞株(LCL)、iPS細胞]</li> <li>・分娩時の胎盤組織</li> <li>・臍帯血+両親のろ紙血(DNA用)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「NILS-LSA」(老化に関する縦断疫学研究)として地域住民2300名の血液・DNAを収集</li> <li>・長寿ドックでの血液等の試料収集</li> <li>・もの忘れセンターでの血液・髄液等の試料収集</li> </ul>
付随臨床情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>・LISにはがん登録実務者による院内がん登録情報(予後情報を含む)、問診票情報を収集。DPCの活用、診療科DBの連携・統合を予定</li> <li>・予防・検診研究センターの生活習慣調査票活用検討中</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・研究コーディネーター、データマネージャーによる臨床情報収集</li> <li>・共通問診票の作成</li> <li>・研究情報DBの構築</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨格筋については、臨床情報に加えて、詳細な病理所見情報あり</li> <li>・臨床情報は、個別のDBの統合、もしくは新たなデータウェアハウスの構築を準備</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Medical Research Coordinator (MRC)の支援による情報収集</li> <li>・生活習慣調査票作成</li> <li>・施設内研究用DBの構築</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者診療情報</li> <li>・家族歴情報</li> <li>・遺伝子・細胞情報</li> <li>・上記情報を電子カルテから自動抽出できる研究用DBの構築</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・NCGG共通問診票の作成</li> <li>・認知機能・生活習慣を含む生活機能情報、生理検査情報、画像検査情報</li> </ul>
主軸研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>・がんの基礎・臨床公衆衛生・政策関連研究</li> <li>・がんは稀少がんからcommon cancerまでを含む</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・NCVC病院コホート研究</li> <li>・剖検組織、余剰手術検体、血液、画像情報、ゲノム情報を用いたTR研究</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神/神経疾患、筋疾患、発達障害の病因・病態研究</li> <li>・筋ジストロフィーの新規治療研究</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・糖尿病等の代謝性疾患、HIV、肝炎、院内感染におけるバイオマーカー・診断法の開発</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・先天性免疫不全症や代謝異常症など小児難治性疾患の病態解明</li> <li>・出生コホート</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アルツハイマー病を中心とした認知症の研究</li> <li>・運動器疾患の研究</li> <li>・老化による身体の脆弱性に関する研究</li> </ul>
試料共有 独自管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織はLocal bank、末梢血DNA/血漿はCentral bank管理</li> <li>・加えて全ての試料を自施設内使用用biorepositoryとしても保管</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上記TR試料をon site管理共有化可能な試料はCentral bank(ナショナルバンク)に管理委託</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・凍結筋、脳、髄液、初代筋芽細胞などの試料はOn site管理</li> <li>・DNAの一部、リンパ芽球、線維芽細胞、不死化筋芽細胞等は共有化可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HIV患者試料、肝生検組織等はOn site管理:iPS化可能な試料は共有化、承認の得られたDNAは共有化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・不死化細胞(iPS細胞、LCL)、ろ紙血の一部(DNA)はCBで共有可能</li> <li>・肝(細胞)・胎盤組織はon site管理</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DNA、剖検組織、余剰手術検体、髄液、血液、画像情報はon site管理:上記のうち共有化可能な臨床試料はCBIに管理委託</li> </ul>
発症前コホートへの取り組み	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1990年より全国11保健所・NCVC等による多目的コホートJPHCを推進中</li> <li>・次世代分子疫学コホートを計画(戦後世代を対象)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・承諾の得られたNCVC住民コホート検体はゲノムコホートとしても利用可能</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・承認の得られたCAGE試料(住民集団を対象とした部分)はCentral Bankに寄託</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・出生コホートとして収集されたもののうち承諾されたものに関してはCB寄託可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・承認の得られた長期縦断収集検体、長寿ドック、物忘れセンター・コホートの検体の寄託</li> </ul>



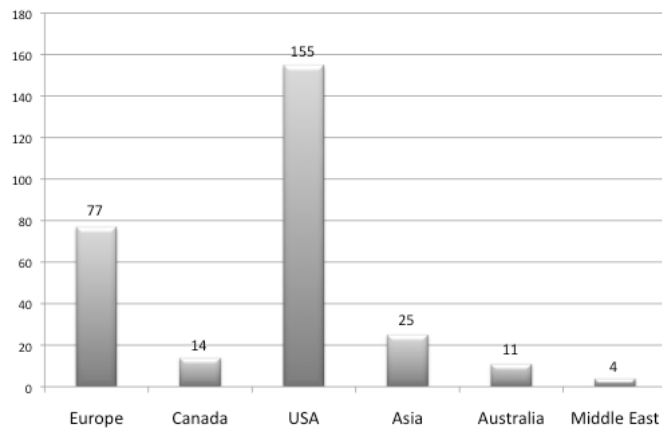
## DNA samplesを備えたcohort



### ① ゲノムコホート型バイオバンク

Population Project in Genomics (通称 P3G, <http://www.p3gobservatory.org/>) に登録されているプロジェクトのうち、バイオリソース (主に血液・DNA) を既に収集しているものを上図に抜粋した。現時点で入手可能な情報に基づく国別集計結果では、日本は第5位である。コホート別にみると、DNA 収集済みサンプル数は、中国の KSCDC (51.3 万人) が最大であり、EU の EPIC、Norway の MoBa がそれに次ぎ、日本の BBJ は第4位である。これらの海外のスタディの多くは疫学コホートであり、必ずしも精密な医療情報を備えていないものの、数を必要とする研究課題に関しては、もはや日本の優位性を保つことが難しくなっている。過去 10 年間に、3 万名以上の被験者を含むゲノムコホートが、BBJ 以外に 27 カ所 (Singapore、Malaysia などのアジアの国々を含む) 作られている。ゲノムコホート型バイオバンクでも DNA 以外の試料の収集・活用の重要性が認識されつつある。

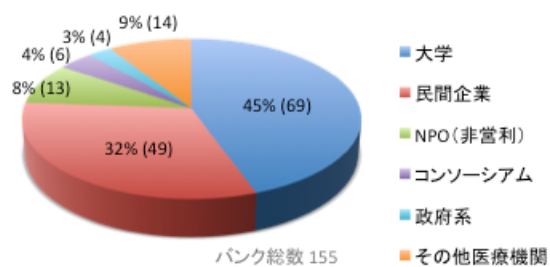
世界的に見たバイオバンクの地域分布



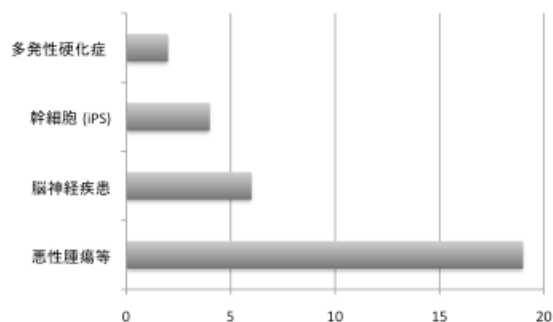
## ② 開発研究型バイオバンク

世界的に見ると、こちらのタイプのバイオバンク構築も精力的に進められている。Global directory of biobanks, tissue banks and biorepositories (<http://www.specimencentral.com/biobank-directory.aspx/>) に登録されているものを地域別に比較すると、米国が圧倒的に多く、全体の 54% を占める。

また、米国内の登録バンク (155 ヶ所) を運営形態別にみると、45% が大学、32% が民間、8% が非営利的事業 (NPO) という順になっており、なかには特定疾患等を取り扱うバンク (悪性腫瘍を対象としたものが最も多く、iPS 細胞を主体とするものなど) も存在する。バイオリソースの主要な配布先が (創薬等を手がける) 企業であること、および保険医療制度が日本とは大きく異なることを反映しているものと推測される。注目すべき点は、30 年以上の歴史を持つ 2 つの米国のバイオバンク - Coriell Medical Institute と NDRI (National Disease Research Interchange) - がともに NPO の形態で運営されていることである。



米国におけるバンクの運営形態

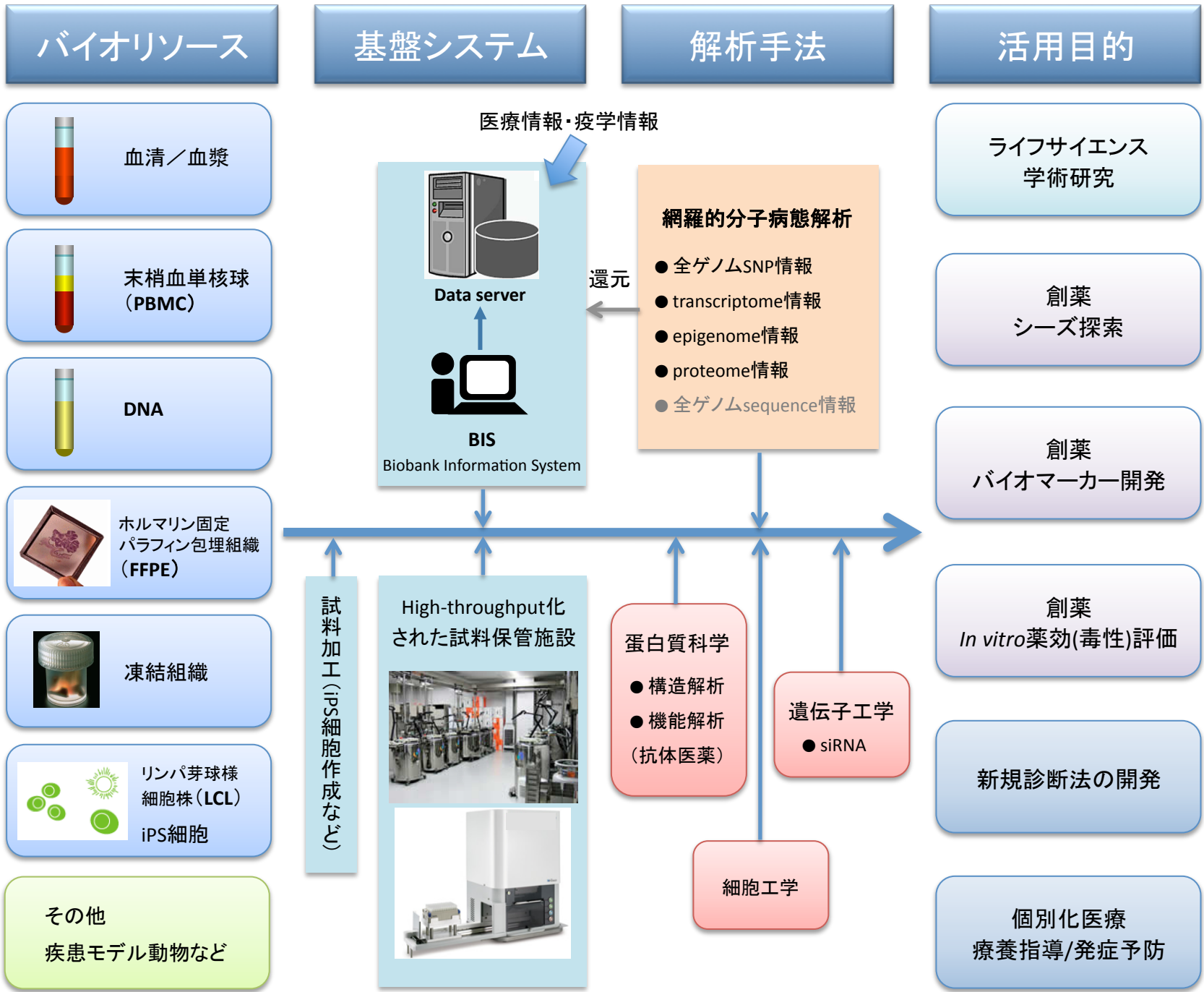


特定疾患等を取り扱うバンク数 (米国)

## 4) バイオバンクの目的、基本要素

6NC バイオバンクは、各 NC でのバイオリソース収集の現状を踏まえて、ゲノムコホート型と開発研究型の両者を兼ね備えたタイプを目指す。基本要素の概要図を次ページに示す。

6NC バイオバンクの主たる目的は、①ライフサイエンスの学術研究、②創薬 [シーズ探索、バイオマーカー開発、*in vitro* 薬効 (毒性) 評価]、③新規診断法の開発、④個別化医療 (至適薬物療法、療養指導/発症予防) の開発への試料活用である。その基盤となるのが、高品質で大規模な「もの」と「情報」の収集・分譲を可能とするインフラ - 安全で効率的な試料保管施設 (設備) と試料加工システム、および BIS (Biobank Information System) - である。また、ライフサイエンス分野における近年の研究動向からすれば、網羅的分子病態解析 (Omics 解析等) は個別研究でなく協同して実施され、そのデータは原試料に準ずるものとして保管し共有されることが望ましい。ただしその場合、学術的な priority、データ活用のルールを明確にしておくことが不可欠である [第 4 項参照]。バイオバンクの設置形態に関しては第 6 項で記述する。





## 2. 研究倫理指針の適用

### 1) 我が国の研究倫理指針の現状

我が国では、バイオリソースに関連して、下記のような 10 の倫理指針（ないし指針・指針案）が作成されている。最初から大きな“枠組み”を設定して、各々の指針が体系的に作られてきたわけではなく、指針同士の整理が混沌としている。そして、たとえば「ゲノム指針適用外 → 疫学指針適用外 → 臨床研究指針に該当」というような“構造・区分け”が施設ごとの倫理審査委員会で必ずしも尊重されていない現状である。

1	ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（ゲノム指針）
2	疫学研究に関する倫理指針（疫学指針）
3	遺伝子治療臨床研究に関する指針
4	臨床研究に関する倫理指針（臨床研究指針）
5	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
6	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
7	厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針
8	日本移植学会倫理指針
9	日本臨床細胞学会「LBC を含めた細胞診の余剰検体を用いた臨床研究に関する倫理指針（案）」
10	国際看護協会「看護研究のための倫理指針」

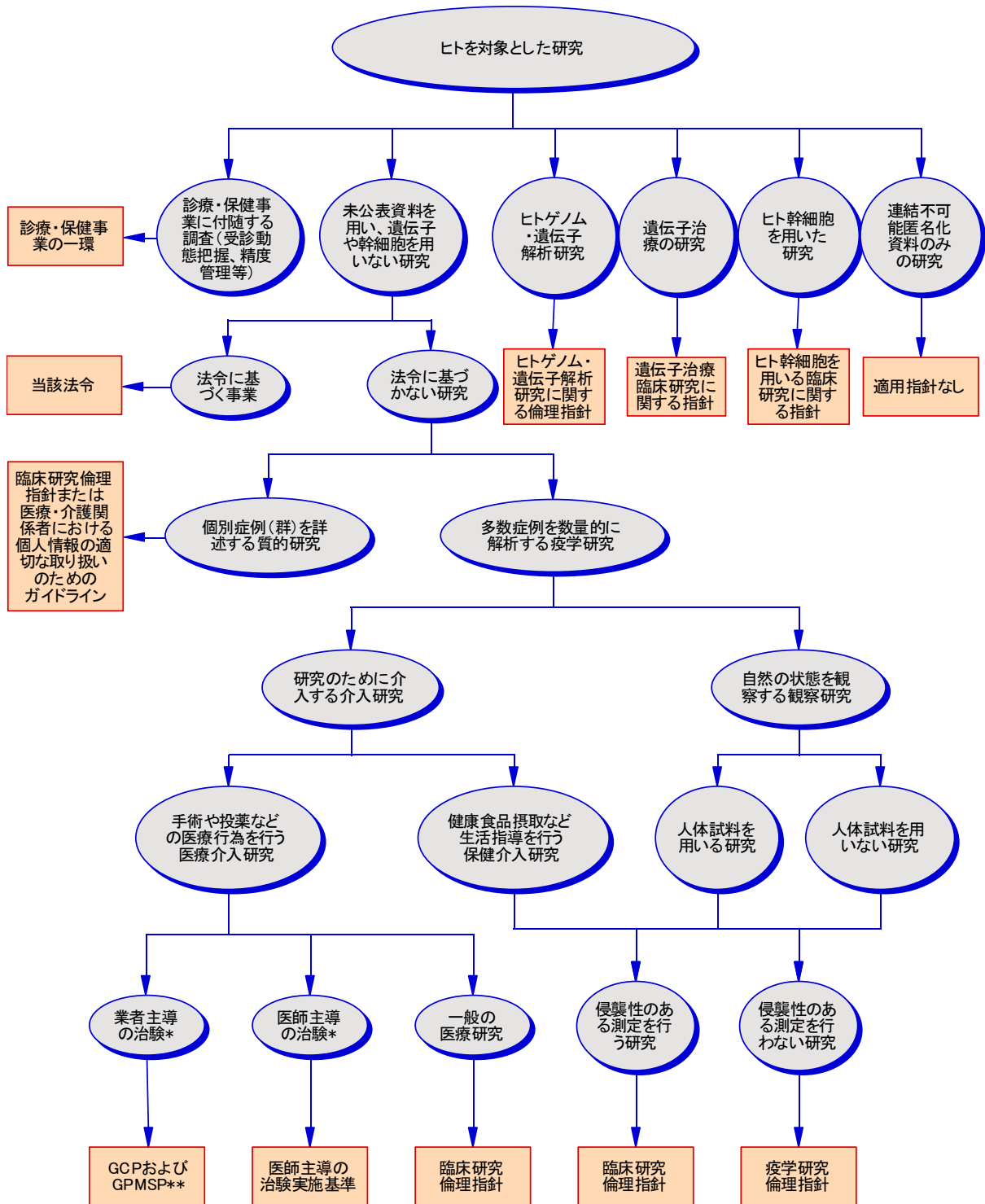
\*1-7 は「医学研究に係る厚生労働省の指針一覧」に含まれるもの。

### 2) 倫理の羅針盤 作成

上述した我が国の状況は、米国が連邦規則集 CFR (Code of Federal Regulations)のもとに統一した規制を定めて体系的に管理するとともに、関連する部署のガイダンスという形で柔軟かつ迅速に（倫理問題に）対応できる仕組みを持っているのとは対照的である。欧州各国（英、仏、独）が生体試料取り扱いの大枠について法律を制定しているという事実も留意する必要がある。バイオリソースを活用した研究の倫理指針が多岐にまたがっているという我が国の現状において、6NC の共同作業により「倫理の羅針盤としての原則」を明示的に整理し、次項で述べる包括同意の問題を含めて「共通性、整合性」の基盤を固めることが肝要である。それにより NC の倫理審査委員会の判断に適切な形での整合性を確保することができる。京都大学大学院医学研究科 医の倫理委員会が、医学研究という視点で現行倫理指針の適用をフローチャートにまとめており、参考資料として次ページに示す。

# ヒトを対象とした医学研究の倫理指針

2009.8.10 改訂版



\* 治験：薬事法上の承認を得るための医療介入研究

\*\* GCP (Good clinical practice): 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

GPMSP (Good post-marketing surveillance practice): 医薬品の市販後調査の基準に関する省令

### 3. 倫理審査委員会

#### 1) 包括同意の必要性と倫理審査委員会運営等の整合性

バイオリソースを活用する研究が多岐にわたり、網羅的分子病態解析など、従来は想定し得なかった解析手法が実施されるようになってきた。それとともに、各 NC で包括同意の必要性が論じられつつあるが、共通の方式は存在していない。たとえば「common disease 対 rare disease」等の、専門とする疾患及びその医療体制の特殊性に基づく、根本的な施設同士の違いの他、倫理審査委員一人一人の考え方の違い等、当然であり、かつ健全な違いが存在する。しかし NC 共通の課題や国民全体に関わるような基本的方針に関して NC 間で異なる判定結果が出される場合、実務面での支障が生じるため、6NC の倫理審査委員会同士で情報・意見交換を行い、適切な形で整合性を確保することが望ましい。本報告書で提言するバイオリソースの大規模化による‘価値’の創出、NC 内外での有効な試料活用、バンク事業としての安定した維持などを考えた場合、共通性・整合性のある包括同意実施体制の構築が望まれる。包括同意を導入するに際して、研究結果（特に遺伝性疾患の原因遺伝子変異の有無など）の個人への還元の問題は慎重に考慮する必要がある。

#### 2) 6NC 施設内倫理委員会（IRB）の意見・情報交換

IRB 審査では、当該施設のミッションに関する深い認識が不可欠である。6NC IRB の意見・情報交換は、単に手続き上の技術論や、倫理指針の解釈談義に留まってはならず、政権の変遷等の外的要因に対しても容易に揺らぐことのない、各 NC 固有の使命と 6NC 共同で担うべき使命とを明確化し、推進する信念が肝要である。そのために行われる、6NC IRB の意見・情報交換での最初の共通課題として、「Central bank への試料等供出を含む、包括同意型バイオバンクの構築計画」の作成を目指す。同作業の Time table 案は以下の通りである。

①	H23.4 月	6NC 所長・副所長会議に 6NC バイオバンク（BB）等 WG 報告書の提出。
②	H23.5-6 月	6NC 理事長・総長会議に 6NC 所長・副所長会議から報告。各 NC IRB の意見・情報交換への（理事長・総長名での）協力指示と対応者の選定。
③	H23.7-10 月	担当者が各 NC を訪問し、各 NC 対応者に NCC の新包括同意（Central bank 対応版）について紹介する。NCC の新包括同意に対する疑似事前審査（予備審査）の実施。
④	H23.10-12 月	第 1 回 6NC IRB 合同会議開催、NCC の新包括同意に対する疑似審査の実施。
⑤	H24.1-3 月	上記③・④の過程を通して、 i. 各 NC IRB の特殊性と共通性の把握。 ii. バイオバンク NC 間連携を図る上で取り組むべき課題等の明確化。 iii. 包括同意研究計画書＋説明同意文書の 6NC 共通コア文書（ひな形）の作成。
⑥	H24.4-9 月	各 NC は上記⑤iii)に基づいて、各 NC で作成した研究計画書＋説明同意文書の倫理

		審査を終了し、実施体制の構築に着手する。
⑦	H24.10-H25.3	Central/local bank としてのバイオリソース収集・管理を稼働する。

#### 4. 生体由来試料付随情報

##### 1) 共通問診票作成と病名登録

生体由来試料に如何に適切な医療情報を付随させるかが、その（研究）活用における“価値”を大きく左右する。収集された試料は予防医学、バイオマーカーの探索・検証、遺伝子解析等、様々な研究に活用される。個々の被験者より入手できる臨床情報（検体検査情報・治療履歴等）に関しては、6NC間でも病気の種類ごとに少なからず事情が異なる。一方、疫学情報の収集に関しては「共通問診票」を導入することにより、ある程度の共通化が可能である。しかし、共通問診票の作成は必ずしも容易でなく、その項目構成は用途によっても大きく異なる。すなわち診察する医師の問診補助となることを想定したものと、問診票がそのまま診療録（カルテ）の一部として収納されるものがあり、特に後者の場合は研究目的のデータベースへも格納されることが予め意図される。これら大きく二種類の問診票が Research Hospital である NC 病院では用いられている。収集項目のうち、特に生活習慣情報は、想定する疾患に依存するため、重点疾患をある程度絞り込む必要がある。複数施設での収集が可能であり、比較的多数の国民の健康に影響を与える重点疾患として、①がん、②心血管病とその危険因子、③認知症、④アレルギー・免疫、の4群が挙げられる。これらを念頭に置いて、“共通性の高い”項目は6NC共通問診票に入れ、希少疾患や、小児疾患等、“比較的对象の限られる”項目は、別途、施設ごとの問診票に入れて、各NCでは、これら2種類の問診票を組み合わせる形で運用する。自記式では精度が下がること、および限られた受診時間内に多くの項目への回答を求めること、から問診票での情報取得方法に入念な工夫が必要である。たとえば、ホームページからの事前 download を可能にするとともに、リサーチ・コーディネーターによる初診患者の対面式調査なども実施していく方法等を検討していく。また6NCで大規模かつ継続的にバイオリソースと医療情報を収集するためには、リサーチ・コーディネーターの配備が不可欠であり、その養成システムの中央支援を検討する必要がある。

バイオバンクに保管される試料の“索引”として、共通問診票とともに重要なのが、病名登録である〔第6項参照〕。被験者本人の、直接の受診病名とともに、共通登録疾患の罹患の有無に関する情報を共通の方式で収集する。この病名登録の精度を上げるには、入院病歴での病名の確認、外来担当医による直接診断など、単なる保険病名（カルテ病名）の転記でなく、確固とした正確な情報源の活用が不可欠であり、その品質管理システムを6NC

間で共有する。病名は、国際的に統一されたものを用いる必要があり、その標準化の方法に関しては検討を要する。

## 2) メディカルデータベース

個別の研究ごとに必要性の高い情報の種類は相当異なるため、BIS (Biobank Information System) に全ての種類の医療情報を収集・格納することは困難である。実務的に見て、長期間、追跡データを（試料に）連結させていくためには、病院情報システムのデータウェアハウスまたは各 NC の管理する研究用データベース〔これが LIS (Local Information System) そのものであるケースも存在〕から、必要な情報を（半）自動的かつ効率的に収集できるシステムが必要である。こうしたデータ収集と管理に際して、フォーマット（形式）の標準化等に基づく汎用性のあるデータ管理が、バイオバンクに不可欠である。治験や一部の臨床研究等で用いられる、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) 標準などを活用した、厚労省電子的情報交換推進事業が別途進められているが、そうした動きとも密に連携しながら、高精度な追跡型メディカルデータベースの構築を Central Bank および Local (On-site) bank で行う。また、個人情報保護の観点から、予後に関わる個人識別情報の保持方法については、分離した形態での保持を含めて検討する必要がある。

Omics 解析などの網羅的分子解析は精度と網羅性が急速に向上しつつあり、そのデータは多くの研究において、原試料に準ずる価値をもつと位置付けられる。同一あるいは同様の網羅的分子解析を、同じ試料に対して複数の研究者が別々に行うのは資源・研究費の無駄でもあり、そのような解析結果はデータベースとして共有することが望ましい。ただし、そのような網羅的分子解析自体の（研究としての）学術的 priority、素データ活用ルールを明確化しておく必要がある。さらに、臨床検査に準ずるような、エビデンスと検査（解析）の品質が既に定まっている、公知の分子の解析結果も、試料に付随する基本情報として研究者間で共有することが望ましい。こうした“共有”を実務的に可能とするような、網羅的分子解析等のサービス業務、共同利用施設の構築を検討していくことも肝要である。

## 5. 情報発信（アウトリーチ）

### 1) 6NC 連携による情報発信

6NC は、平成 22 年 4 月に一斉に独立行政法人となり、ミッションの明確化と、国民への情報発信・アウトリーチ活動が強く求められている。今回の「ナショナルバイオバンク」構想のなかで 6NC バイオバンクが中核的役割を果たすためには、その認知度を高めて、社会との“対話”に積極的に取り組むことが重要である。米国の NIH (National Institutes of Health) は 27 の研究機関／センターより成り、各々が特定の研究課題を担当している。同様



に 6NC は相互に異なる疾病分野を担当しているが、医療・医学研究に関しては、各々の独立性を保ちつつ、横の連携を強めることにより、国内外に多大なインパクトを与えられる可能性が大きい。6NC は、その規模、網羅性において、米国 NIH には遥かに及ばないものの、各々が研究所と病院の両者を擁している点は、大きな強みである。6NC が virtual NIH として biomedical research における相互連携を強め、共同のホームページを立ち上げる等、情報発信することにより、国民は biomedical research 中の疾患研究を通じて、NC の活動、最新情報を入手することができるようになる。すなわち、これまでの、個別 NC という「個人プレイヤー」から、「6NC チーム」を形成することで、米国の NIH に匹敵する組織（日本版 virtual NIH）としての活動へと展開できるメリットがある。その具体的な活動／事業の一つに 6NC バイオバンクが位置付けられる。本バイオバンク事業を契機として、まずはバイオバンクに関連する 5 つの課題〔①バイオバンク試料の収集・配布に関わる情報、②希少疾患の“one-stop” database（難病バンク等の試料の情報、及び各稀少疾患の医学情報の統合・整備）、③試料活用研究を含む、6NC で進行中の臨床研究・治験の情報、④試料活用例としての基盤研究の情報、⑤倫理関連情報〕についての、国民への情報発信に取り組んでいく。まずは、バイオバンク連携に関するホームページ構築を具体的な活動の第一歩として、さらに 6NC の他の活動に関する情報も含めたホームページへと進化させていくことが日本版 virtual NIH 実現への一つの工程であると考えられる。こうした活動は NC に対する国民の信頼獲得にも繋がり、未成年者等に関する代諾者からの同意取得、研究への積極的な協力を得るうえで不可欠である。

## 2) 情報発信のための活動案

上述した 5 課題のなかで、まずバイオバンク試料の収集・配布に関わる情報の提供（課題①）と、バイオバンクの活動を国民に分かり易く発信していくための基盤整備（課題⑤を含む）に着手する。バイオバンクに関しては、6NC 連携の具体的なかつ象徴的な‘もの’としてホームページ（日本版 virtual NIH として、たとえば、National Center Research Network という名称のホームページ）を開設し、各 NC のバイオバンクの情報を発信する。同ホームページでは、試料活用希望者（研究者／企業）には、バイオバンク保管試料のたまかな検索ツールを提供し、試料活用申請の手続き（申請書のダウンロード／アップロードなど）を電子媒体で進められるように支援する。さらに同ホームページから、一般国民も含めて、試料活用実績等に関する情報を広く発信していく。また、より直接的な情報発信の手段として、市民講座・公開セミナー等の開催、啓発用パンフレットの作成、science café（カフェのような雰囲気の中で、科学者と一般市民との間で科学についての話題について語

り合う場)の設置、倫理・法律・社会的問題や遺伝に関わる問題の相談窓口としての対応、などを検討する。

### 情報発信による社会との対話



## 6. バイオバンク設置形態

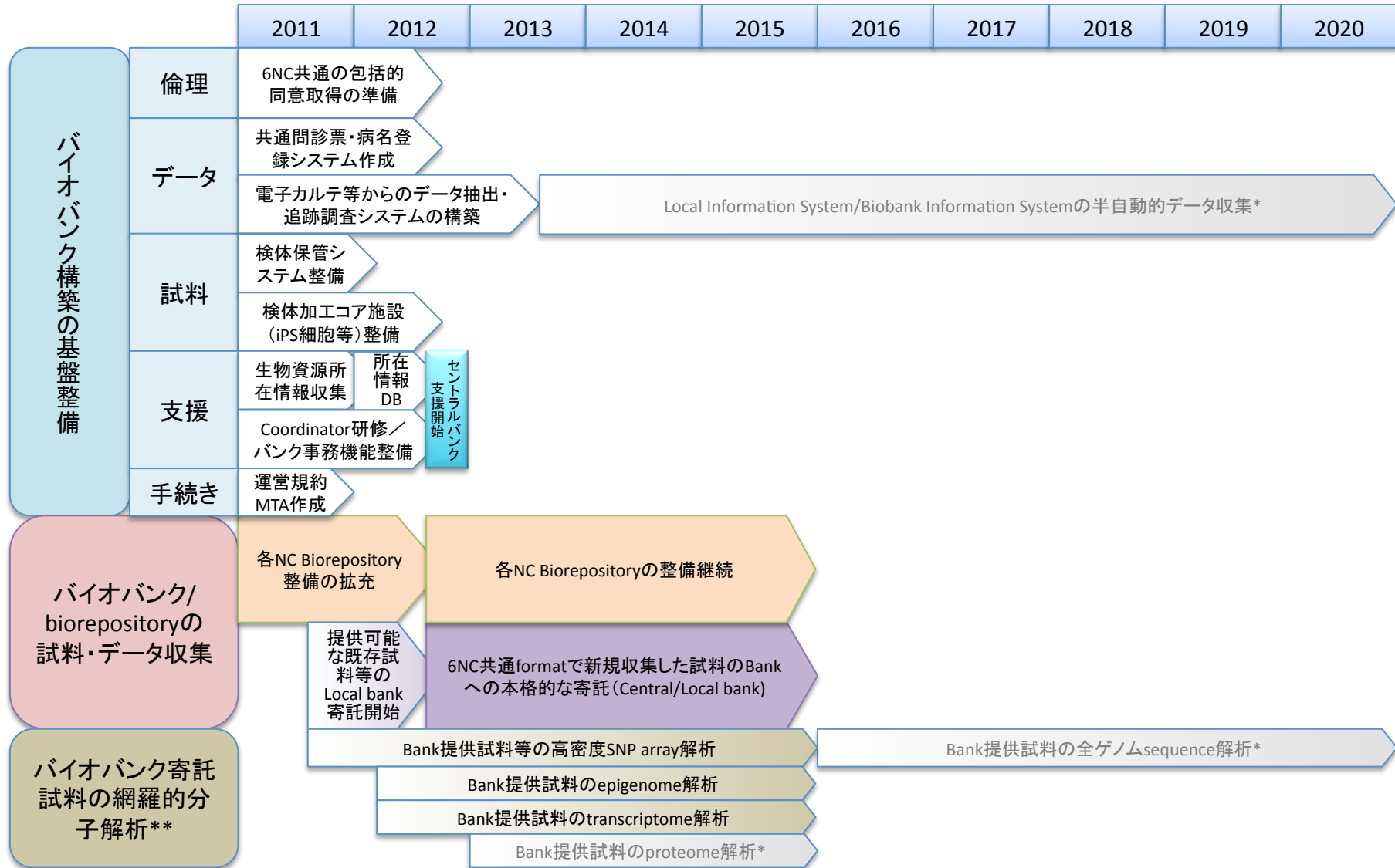
### 1) 6NC バイオバンクのロードマップ案

6NC 共同でバイオバンクを構築する際のロードマップ案を次ページに示す。初めの約1年半の間に、倫理関係、データ（試料付随情報）収集、試料収集、支援体制、手続き（運営規約、Material Transfer Agreement (MTA)作成など）等の基盤整備を行い、その後に6NC 共通 format での新規試料等の収集を開始する。それまでの間、各 NC が個別の biorepository を整備・拡充することで、6NC バイオバンク構築の実務的基盤を強化する。〔注記：各 NC で収集蓄積されたバイオリソースのうち、我が国の医学研究発展のために他者（試料活用希望者）に使ってもらうものをバイオバンクとし、自分達を使うためのものを biorepository として、本項では、用語上区別する。〕6NC でのバイオリソース所在情報のデータベース化から着手し、MTA 等の手続きに関わる基盤整備が成された後、まずは（現状で）倫理規定上、提供可能な既存試料等の Local bank への寄託を開始する。その後に、6NC 共通 format で新規に収集した試料等を中心に Central bank への寄託へと段階的に進む見通しである

（Central/Local bank の区別は次項を参照）。バイオバンク寄託試料に関して Omics 解析などの網羅的分子解析を行い、試料に付随する基本情報として研究者間で共有する（素データ活用ルールを設定する必要あり：第4項の2）メディカルデータベースを参照）。

# 6NCバイオバンク/biorepositoryのロードマップ

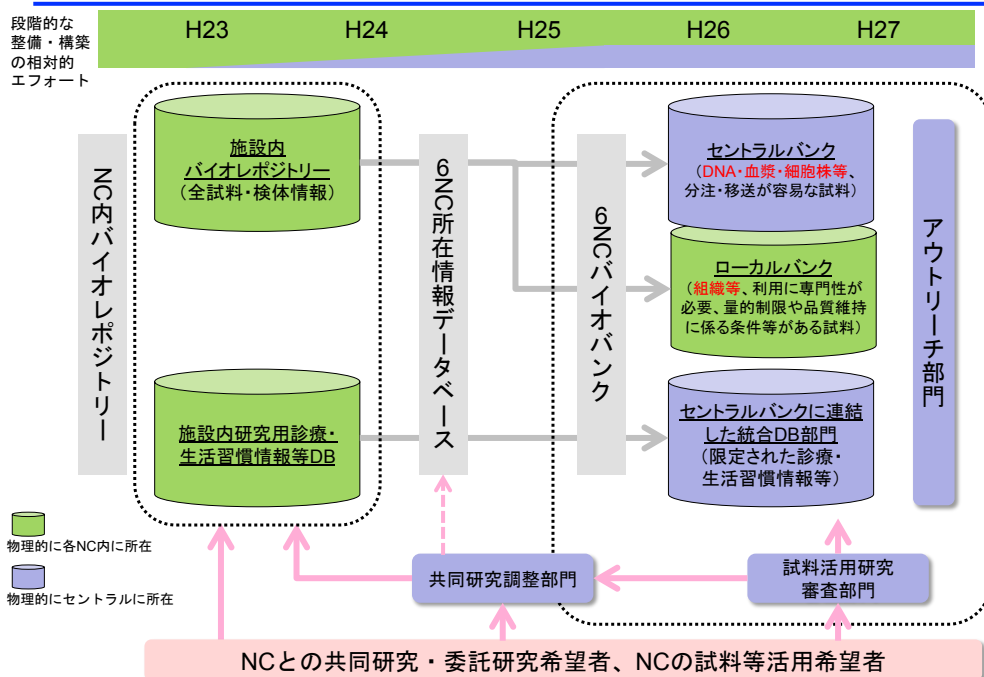
← 基盤整備 → バイオバンクの本格稼働



\*技術課題の克服、市販コスト等に依存するため、開始時期はやや流動的

\*\*共有化を意図した網羅的分子解析では、前提として活用ルールの設定が必要

NC内バイオレポジトリ整備を基とした、国の疾患対策としてのバイオバンク構想

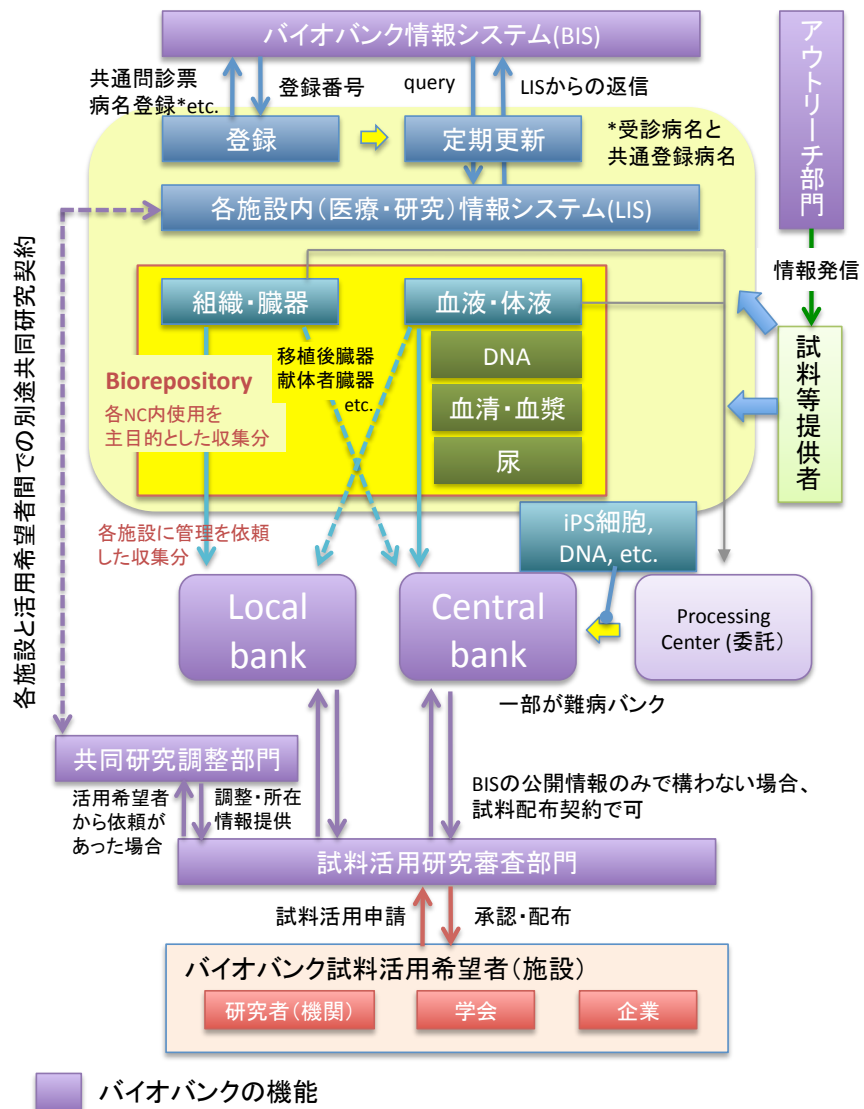


2) 6 NC バイオバンクのプラットフォームの目指すべき姿

第1項の4)「バイオバンクの目的、基本要素」で述べた通り、安全で効率的な試料保管施設／設備と試料加工システム、および BIS (Biobank Information System)がバイオバンクの基盤インフラを成す。BIS への登録に際して、共通問診票と病名登録の2種類が中核を成す〔第4項参照〕。病名に関しては、当該医療機関での直接的な受診病名と、共通登録病名(バイオバンクの重点収集対象疾患として、その罹患の有無を一律に調査するもの)とが必要である。この BIS が、バイオバンク内の試料検索時の索引となる。

6NC を初めとする多施設によって構築されるバイオバンクは、大きく Central bank と Local (ないし on-site) bank の2つの components を有することが必要である(次ページ図参照)。各 NC でのバイオリソース収集の現状を鑑みると、Central bank に管理委託されるものは iPS 細胞や DNA 等の“増やせるもの・あるいは分注や移送が容易であるもの + 各施設から提供の合意が得られたもの”であり、Local bank で管理されるものは取り扱いに注意と専門性が必要で量的にも限りのある組織・臓器等であるという機能整理がバイオバンクの運営形態として提案できる。後者に関しては、(量が有限なため、Local bank 内に提供可能枠を設けたうえで) 審査し、それを通過した研究課題に対して分譲されるか、あるいは、当該施設との「共同研究」として進められる。この「共同研究」の場合、Local bank 管理の試料でなく、それと並行して保管されている“本来、施設内使用を主目的に収集された試

料を用いた外部研究者（機関）との共同研究”の形になるため、現行の倫理指針が規定している、バンクとして提供するために連結不可能化する必要性はない。すなわち、各 NC 「local」に保管されている試料はたとえ同じ液体窒素タンクに入っている、整理としては、6NC 合同バイオバンクの一部としての管理を受けが、こうして「local」に保管・管理されている試料〔Local bank 試



料〕と、(そのような中央管理を受けずに) もともと自施設内部での使用を目的として保管されている試料〔施設内 biorepository 試料〕との二種類があることになる。

「試料活用研究審査部門」は、6NC 合同バイオバンクの利用（Central あるいは Local bank への払い出し請求）に対して、研究課題の科学性・重要性の評価・審査を行うとともに、収集した研究者（機関）の意向をある程度反映できるように配慮する。一方、Local bank 用としてではなく、自施設内部用として保管されている biorepository 試料の利用は、上記の「共同研究」としての払い出しを含め、従来通り、各施設の倫理審査委員会等の審査及び施設判断に従い、「試料活用研究審査部門」の管理は受けない。また各 NC が大量・長期の試料保管コスト等の削減や、バックアップ目的で、単に保管業務を Central bank 寄託する例もあり得ると想定されるが、こうした“サービスとしての寄託”の可否は運営経費の余力等に基づいて判断される。そのようにして「central」に保管されることとなった自施設



由来の試料を「払い戻す」場合も、「試料活用研究審査部門」の管理は受けない。なお、iPS細胞の作成、血液からのDNA抽出に関しては、基本的に Processing Center に外部委託して、iPS 細胞/DNA とした後 Central bank に格納する。

ただし、Local bank 試料ではなく、biorepository（共同研究を含めた、自施設が主体的に利用するための試料保管で 6NC 合同 biobank 構想には直接含まれないもの）のみを主体的に整備したいと希望する NC があれば、当該 NC はバイオリソースのバンク事業に関して、当面、Central bank 部分に限定して 6NC 合同バイオバンクに参加する形となる。また Biobank 試料活用希望者の中で、連結可能状態での共同研究の方がデザイン的に適切と考えられ、その調整依頼があった場合、あるいは最初から 6NC の保有する biorepository の活用希望があった場合、biobank の「共同研究調整部門」が、NC および国内他施設の保有する貴重なバイオリソース活用を促すべく biorepository の所在情報提供や共同研究の調整を行う（次ページ図参照）。

Local bank および LIS（Local bank Information System）に関しては、各 NC の特別枠予算を基にして平成 23 年度より構築に着手し、Central bank および BIS に関しては、入念な予備調査や、運営要綱作成を進めつつ、平成 24 年度以後、別途費用を計上したい。

### 3) 6NC バイオバンク構築に際して予測される困難

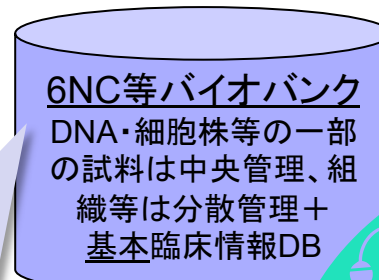
予測される困難として、①高品質な試料/医療情報が、しかるべき期間内に十分な数と量収集できるか否か、②意図された通りバイオバンクの試料が他者（活用希望者）に使ってもらわれ、研究資源として有用な成果の創出に繋がるか否か、③予後情報等の追跡が正確に、かつ省力化して実施できるか否か、などの点が挙げられる。

①に関しては、多面的な取り組みが必要である。医療現場での被験者リクルートの労力的負担を減らすべく coordinator を各 NC に配備すること、共通のデータ収集を効率化・電子化すること、パンフレット等の啓発媒体を用いて参加（試料等提供）を広く呼びかけること、新規の研究用試料採取のみならず日常診療（採血、検査・手術）での残余検体の利活用も合わせて行い収集の“ハードル”を低くすること、医師等に対しても何らかの incentive を与えることなど、が考えられる。②に関しては、収集された試料・データの質/数量の問題と利用ルール（知財の取扱い含む）の問題が大きく影響する。また③に関しては、電子カルテ等からの効率的なデータ抽出・追跡調査システムの構築の成否、および予後調査“システム”構築の成否が鍵を握る。

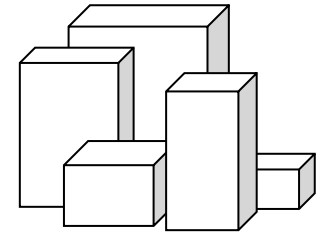
# 目標：個別化医療及び創薬等の開発研究を強化するバイオバンク・データベースの二層連携構造

## 長所と短所

- 高い検出力 (high power)
- スケールメリットでのコストダウン
- 試料及び情報の「質」の標準化
- 窓口の一本化・明確化
- 施設横断的な追跡・予後情報を収集する独立した予後情報センターと連結 (国民共通番号制導入等とも連動)
- 次世代medical informatics情報基盤の創出
- 災害対策: 試料の保全等
- 多施設共同発症前分子疫学コホート
- × 臨床情報の「量」が限定的
- × 多施設由来の試料は比較可能性に問題 → Garbage-in, garbage-outの危険性
- × 個別病態の生物学・メカニズム探究が困難



・産学官の医学・薬学系研究者に広く試料等を提供



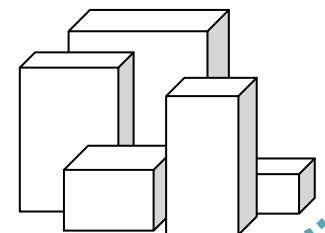
・同意が得られた一部の試料・情報

予後情報収集部門  
(予後情報のみを集積する独立の組織)



・各NC固有の使命達成のための研究

・産学官との共同研究等として試料等、あるいは創薬テーマ・標的を提供



- 試料及び臨床情報発生源における詳細情報・追跡情報が入手可能
- 比較可能性 (単一施設)
- 当該疾患を深く理解する専門家の集積
- 疾患の原因究明・本態解明・技術開発の現場
- 臨床試験の企画・実施の現場
- 以上の長所を引き出す共同研究の契機
- × 小規模研究 (under-powered)
- × バンク構築・維持の十分で安定した資金不足

#### 4) 6NC バイオバンクにおける産官学連携とゲノムコホート

バイオバンク事業として、バイオリソースを分譲する仕組みは様々であるが、大学等の学術研究機関とともに企業にも提供できる仕組みとして、米国の **Coriell Institute for Medical Research** (DNA と stem cell のバイオバンクを運営) および **NDRI (The National Disease Research Interchange)** (組織・臓器、体液等のバイオバンクを運営) が参考となる。これらは、ともにNPO法人である。また、6NCバイオバンクの設置形態を考慮する際には、現行のゲノム指針が、“ヒト細胞・遺伝子・組織バンク”を「提供されたヒトの細胞、遺伝子、組織等について、研究用資源として品質管理を実施して、不特定多数の研究者に分譲する非営利の事業をいう。」(第6の16の(20))と定義していることに留意する必要がある、こうした観点からもNPO法人等の非営利の事業体が選択肢の一つとなり得る。学術研究とは事情が大きく異なるため、企業が、どのような試料と付随情報をバイオバンクに希望するかについては、具体的なニーズを聴き取り、把握する必要がある。

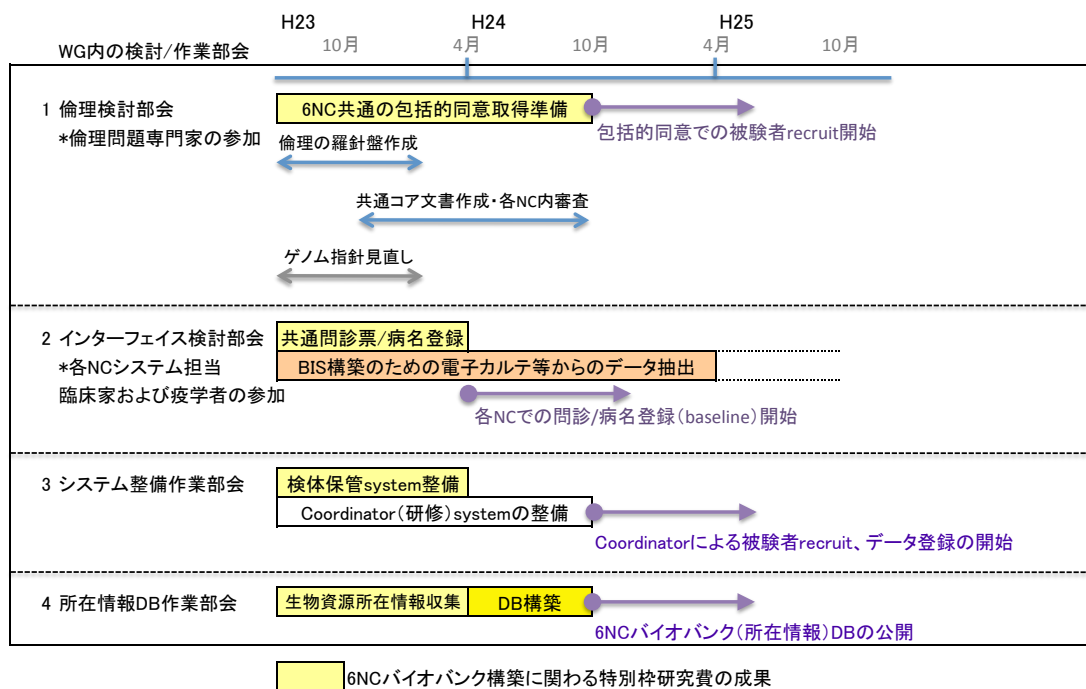
通常、NCの病院受診者を対象としたものは発症後コホートである。6NC病院としての強みはこの発症後コホートである。一方、一般住民を対象とした発症前コホートは主に予防法開発を目指したものである。大規模な、かつ長期追跡用のコホートを構築することにより、多くのNC (NCCHDは、出生コホート) の対象疾病を網羅できる、我が国としても予防法開発戦略上、貴重な共有バンクとなりうる。大学等も含めたナショナルバイオバンクとしては、これら両方のコホートが重要と考えられる。第1項の各NCでのバイオリソース収集の現状の一覧表(4ページ)内に、各NCのゲノムコホート(特に発症前コホート)への取り組みを記載した。

高齢化が進む我が国の今後の“医療”において、予防法の開発・推進は、創薬・医療機器開発・再生医療とともに不可避な課題である。またバイオバンクの活動に、臨床家とともにコホート研究の専門家である疫学者にも積極的に関わってもらうことは、長期的に見て、**motivation**を維持し人材(実務者及び研究者)を確保・育成する意味で重要性が高い。

## 結語

共通プラットフォームのソフト部分（説明・同意文書と倫理委員会判断の適切な形での整合性確保、共通問診票の作成、付随する臨床及び検体情報の収集・管理システムの構築など）を着実に整備しつつ、6NC間での“coordinator”機能などを手始めに、段階的に Central Bank の基盤インフラ等のハード部分を整備していくことが肝要である。そのための 6NC バイオバンク構築の実務機関として、本ワーキンググループでの継続的検討が重要であるという認識において、メンバー全員の意見は一致していた。

本ワーキンググループとして、4つの検討/作業部会（倫理検討部会、インターフェイス検討部会、システム整備作業部会、所在情報 DB 作業部会）を先ず設置し、必要に応じて分科会や新規部会の増設も行いつつ、下記の time table で進めていくことを提案したい。



本ワーキンググループの構成

世話人	加藤 規弘 (NCGM)
世話人補佐	吉田 輝彦 (NCC)
世話人補佐	後藤 雄一 (NCNP)
メンバー	金井 弥栄 (NCC)
	有馬 邦正 (NCNP)
	三島 和夫 (NCNP)
	三森 明夫 (NCGM)
	小野寺 雅史 (NCCHD)
	松本 健治 (NCCHD)
	植田 初江 (NCVC)
	宮本 恵宏 (NCVC)
	森崎 隆幸 (NCVC)
	新飯田 俊平 (NCGG)
	細井 孝之 (NCGG)
オブザーバー	増井 徹 (医薬基盤研)
	秋月 玲子 (MHLW)
	新田 惇一 (MHLW)
	秋楽 伸也 (MHLW)

敬称略

1. これまでの活動の概略

第1回開催	平成23年1月12日	17:10~17:30
第2回開催	平成23年1月25日	13:00~15:00
第3回開催	平成23年2月18日	15:00~17:00
第4回開催	平成23年3月7日	15:00~17:15
第5回開催	平成23年4月12日	13:00~15:20