

23-A-1 医療イノベーション推進を目指した
国立がん研究センター等バイオバンクの設立と運用

独立行政法人国立がん研究センター研究所・分子病理分野 金井 弥栄

研究の分類・属性

基礎系

研究の概要

国家戦略「医療イノベーションの推進」中の喫緊の課題であるわが国発の創薬の成功のため、6 ナショナルセンター等の連携によるオールジャパンバイオバンクネットワーク構築が急務である。本研究では、オーム解析に耐える質と量を備え、疾患や病態の多様性に応じて十分数が確保され、説明と同意に基づく倫理性が担保され、質の高い標準化された臨床情報・病理情報が付随する臨床試料よりなり、オールジャパンネットワークに十分な貢献をなし得るバイオバンクを、国立がん研究センターに構築する。バイオバンク調整委員会の定める規定に従って運用の実務にあたり、中期計画に謳われている、病院と研究所が連携したがん等の疾患研究の基盤整備と活用を目指す。

具体的には、平成 23 年度に、オプトイン方式による新包括同意へ移行し、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に対応する研究採血を開始する。院内がん登録情報等と連結したカタログデータベースを開発し、実運用を開始する。以後、病理凍結組織、病理ブロック、診療採血血液、研究採血血液、がん予防・検診研究センター受診者試料、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 提供試料の各部門において、直ちに研究の用に供せる質を保持して試料を保管し、倫理審査委員会の承認する研究に試料を払い出し、適切に運営を行う。ナショナルセンターバイオバンク運営協議会各分会への参画等を通して、多施設連携に協力する。

新包括同意においては国立がん研究センター倫理審査委員会で承認された説明・同意文書を用いてインフォームド・コンセントを行い、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して試料を収集する。バイオバンク試料を個別研究に供する際には、その研究の内容に応じた各種指針を遵守した研究計画書の作成と倫理審査委員会の承認・機関の長による許可が行われることにより、研究対象者の人権や個人情報厳格に保護される。

本研究は、がんの個性に基づく創薬シーズ創出のための病変部位の解析と、がんの易罹患性・治療応答性解明のための生殖細胞系列の遺伝的多型等宿主要因の解析の、双方が可能な日常診療・検診受診者コホートバンクならびに多施設共同臨床試験のバイオバンクを構築し、6 ナショナルセンター等のバイオバンクの連携も推進する点で特色がある。国立がん研究センターバイオバンクは、個別化医療および創薬のための仮説の創出と検証に活用されると期待される。

平成 23 年度研究経費

175, 272 千円

研究班の組織

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・副所長	研究の統括・医療イノベーション 推進を目指したバイオバンク病理 検体部門の整備と運営ならびに 多施設連携のあり方に関する研究
吉田 輝彦	国立がん研究センター 研究所 遺伝医学研究分野 分野長・副所長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンクにおける説明と同意・ 試料等提供の体制構築ならびに 多施設連携のあり方に関する研究

西本 寛	国立がん研究センター がん対策情報 センター がん情報・統計部 院内がん登録室 室長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンクにおける診療情報の 整備と運営に関する研究
山下 紀子	国立がん研究センター 学際的研究支援室 室長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンクにおける説明と同意・ 試料等提供の体制構築ならびに 多施設共同臨床試験提供試料部門の 整備と運営に関する研究
加藤 健	国立がん研究センター 中央病院消化管 腫瘍科・消化管内科 医員	医療イノベーション推進を目指した バイオバンクにおける説明と同意・ 試料等提供の体制構築のあり方に 関する研究
津田 均	国立がん研究センター 中央病院病理科・ 臨床検査科 科長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンク病理検体部門の整備と 運営に関する研究
坂本 裕美	国立がん研究センター 研究所 遺伝医学研究分野 ユニット長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンク血液検体部門の整備と 運営に関する研究
古田 耕	国立がん研究センター 中央病院病理科・ 臨床検査科 医長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンク血液検体部門の整備と 運営に関する研究
落合 淳志	国立がん研究センター 東病院臨床開発 センター 臨床腫瘍病理部 部長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンクにおける診療情報の 整備と病理検体・血液検体部門の 運営に関する研究
佐藤 暁洋	国立がん研究センター 東病院臨床開発 センター 臨床試験支援室 室長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンクにおける説明と同意・ 試料等提供の体制構築のあり方に 関する研究
桑田 健	国立がん研究センター 東病院病理科・ 臨床検査科 医長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンクにおける病理部門の 整備と運営に関する研究
仁保 誠治	国立がん研究センター 東病院呼吸器 内科病棟 医長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンクにおける血液部門の 整備と運営に関する研究
松村 保広	国立がん研究センター 東病院臨床開発 センター がん治療開発部 部長	医療イノベーション推進を目指した バイオバンクにおける多施設共同 臨床試験提供試料部門の整備と 運営に関する研究
増井 徹	医薬基盤研究所 難病・疾患資源 研究部 部長	医療イノベーション推進を目指したバイオバ ンクの各種指針との適合性ならびに社会との 接点に関する研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間（目的と到達目標）：

国家戦略「医療イノベーションの推進」中の喫緊の課題であるわが国発の創薬の成功のため、6ナショナルセンター等の連携によるオールジャパンバイオバンクネットワーク構築が急務である。創薬標的の同定の研究戦略には、オーム解析に耐える質と量を備え、疾患や病態の多様性に応じて十分数が確保され、説明と同意に基づく倫理性が担保され、質の高い標準化された臨床情報・病理情報が付随する臨床試料が必須である。本研究は、これらの要件を備えた臨床試料・診療情報よりなり、オールジャパンネットワークに十分な貢献をなし得るバイオバンクを、国立がん研究センターに構築することを目的とする。バイオバンク調整委員会の定める規定に従って実務にあたり、当センター中期計画に謳われている、病院と研究所が連携したがん等の疾患研究の基盤整備と活用を目指す。

本研究により、(1)国立がん研究センターの日常診療余剰検体である病理凍結組織・病理ブロック・診療採血血液、新包括同意に基づく研究採血血液等の試料、(2)がん予防・検診研究センター受診者試料、(3)JCOG臨床試験において提供を受ける試料、(4)院内がん登録等と連結したカタログデータベース、からなるバイオバンクが運用される。本バイオバンクは、がんの個性に基づく創薬シーズ創出のための病変部位の解析と、がんの易罹患性・治療応答性解明のための生殖細胞系列の遺伝的多型等宿主要因の解析の、双方が可能な日常診療・検診受診者コホートバンクならびに多施設共同臨床試験のバイオバンクである点で特色がある。本バイオバンクを、個別化医療・創薬のための仮説の創出と検証に活用される強固な研究基盤に育成することを、研究の到達目標とする。

第1年次（到達目標）

1【新包括同意制度への移行（吉田・山下・加藤・佐藤）】

説明・同意文書を確定して倫理審査委員会の承認を得、リサーチコンシェルジェを雇用・教育して説明ブースを開設し、関係者に周知して新包括同意へ円滑に移行する。

2【カタログデータベース作製（西本・吉田・落合・佐藤）】

がんの特化した臨床情報データベース（カタログデータベース）の構築のために、バイオバンク試料とデータベースを用いた研究例を複数想定する。それらの研究に対応するため、データベースが備えるべき構造と機能を検討し、設定した方針に基づいて開発に着手する。

3【病理凍結組織・病理ブロック・診療採血血液・研究採血血液管理（金井・津田・古田・坂本・落合・桑田・仁保）】

- ・築地・柏両キャンパスにおいて、バイオバンク事務室・試料加工スペース・保管場所等を整備する。
- ・研究補助員等を雇用・教育して、試料採取・匿名化・試料加工・試料管理・払い出し・データベース管理の全工程に亘る標準業務手順書（SOP）を確立する。
- ・SOPを遵守して、実際に試料の採取・管理・払い出しを適切に行う。

4【JCOG提供試料管理（松村・山下）】

- ・多施設共同臨床試験に付随するトランスレーショナル研究の審査を行う。
- ・JCOGバイオバンクの試料回収・試料管理・匿名化のSOPを確立する。

5【6ナショナルセンター等連携対応（金井・吉田・西本・山下・加藤・増井）】

ナショナルセンターバイオバンク運営協議会の倫理検討部会・情報インターフェース部会・検体システム部会・情報データベース部会等に本研究班の研究者が参加し、6ナショナルセンターのバイオバンクの連携に関する基本設計に加わる。

（年次評価時点の実績要点）

倫理審査委員会の承認を得、関係者の協力を得て、築地キャンパスにおいては平成23年5月13日に、柏キャンパスにおいては平成23年6月13日に、新包括同意への移行を果たした。初診患者の90%超の高い同意率を維持している。がん研究に特化したカタログデータベースが備えるべき構造と機能の検討を終えたので、速やかに実際のデータベース開発を進めたい。試料管理に関しては、病理凍結組織・病理ブロック・診療採血血液管理・研究採血血液管理全部門において現時点でのSOPを確立し、採取・保管・払い出しが順調に行われている。JCOGバイオバンク整備を進めている。ナショナルセンターバイオバンク運営協議会各部会において、6ナショナルセンター連携の議論が継続している。以上のように、第1年次到達目標は概ね達成されている。今後は、実運用を行いながらのシステムの継続的な改良が重要である。国立がん研究センター内外の研究者による試料とデータベースの活用を促進し、疾患研究の進展にさらに貢献することを目指したい。

研究成果と考察

第1年次評価時点

1【新包括同意制度への移行】

臨床試料・情報を用いた研究が多様化し、網羅的分子病態解析など、仮説に依存しないデータ駆動型科学の手法が普及するようになってきた今日、包括同意の必要性が認識されるようになった。本研究の主体となる国立がん研究センタ

一受診者コホートの研究採血検体ならびに診療余剰検体よりなるバイオバンクに関しては、中央病院における包括同意に基づく研究計画書の倫理審査委員会の承認・機関の長の許可を2010年9月27日に受けている。平成23年度には、バイオバンク構築を東病院においても実施するため、研究実施計画書に東病院を追加するための変更申請を行った。築2011年5月26日に「国立がん研究センター受診者を対象にした、がん等の疾患克服の研究基盤としてのバイオリソースバンク・データベースの構築」として研究許可を得た。

具体的な開始準備として、以下の対応を行った。

・リサーチコンシェルジュによる初診患者診療前同意取得体制の確立

初診患者に対して研究について説明を行い同意を取得する人材として、リサーチコンシェルジュを採用し、築地・柏キャンパス合同で教育を行った。包括同意窓口・説明ブースを設営し、初診患者受診から新包括同意説明・採血までのSOPを確立した。各種書式を整理し、関係各部署（医事室・看護部・臨床検査部等）への調整を行った。

・電子カルテ（ミラクル）改訂

新たに行う研究採血に対応するため、ミラクル改訂を行った。患者の同意の状況に応じてステータスがミラクル上で変化し、それに対応して自動的に研究採血のオーダー画面がポップアップするシステムを導入した。

・新包括同意体制のセンター内外への告知

新包括同意体制への移行と、システムの改変について、全職員を対象に説明会（2011年4月19日-22日：246名参加）を行った。また、一般患者、メディアへの告知のために国立がん研究センターホームページに包括同意関連の記載を追加し、9月22日に記者会見を行った。また、他施設医療者を対象に、Medical Oncology Conference・多施設メディカルカンファレンスにおいても新包括同意体制の発表を行った。

築地キャンパスにおいて、2011年5月13日より新包括同意取得体制が開始された。2012年3月末日までに7,444名の患者対応を行い、対象患者（診療あり）5,735名中、5,355名の同意を取得している（同意取得割合93.4%）。この期間の同意撤回は2名であった。リサーチコンシェルジュの説明により、研究に対する理解が得られていると考えられた。柏キャンパスにおいて、2011年5月13日より新包括同意取得体制が開始された。2012年3月末日までに新患者3,437名に対してリサーチコンシェルジュによる説明を実施し、3,246名（94.4%）から同意を得た。この期間の同意撤回は3名であった。新包括同意については築地キャンパスより1年程度遅れて体制整備を開始したが、実際の業務は1ヶ月程度の遅れでスムーズに開始をすることが出来た。築地キャンパスの方法を参考に出来たことに加え、東病院内の連携が円滑に実施されたためと考えられた。次年度以降も、SOP・システムに必要な改訂を加えつつ、より強固な研究基盤としたい。

2【カタログデータベース作製】

データベースが運用される個々の研究の例（特定の治療法の有害反応・効果の評価と、要因に関する仮説を作る。特定の有害反応の頻度の評価と、発症要因に関する仮説を作る。等）を想定し、構築すべきデータベースの構造・機能について検討した。臨床情報データベースの匿名化を容易にするために、収載すべき情報を、(a) 患者ID・氏名・性別・生年月日・診断時住所・最新住所などからなる個人識別情報、(b) 喫煙歴・飲酒歴などの生活習慣や既往歴、家族歴からなる基本情報、(c) 診断・検査・治療情報を中心としたがんに関連情報、(d) がん種に特異的ながん種別情報の4つの情報に大別した。個人識別情報(a)をもとにした連結IDを別途作成することで、検体管理データベースとリンクする構造をとることとした。また、多重がんに対応するために、がん種ごとに特異的ながん種別情報(d)を、がん関連情報(c)にリンクさせる構造とした。この構造をとることで連結IDでは個人が特定できず、かつこの連結IDを検索することで、(b) 基本情報、(c) がん関連情報、(d) がん種別情報を検体と結合することができることになる。基本情報・がん関連情報は、連結IDによってリンクされているので、双方向的な検索・複合条件の検索ができる。また、がん関連情報とがん種別情報が1対1的に対応しているため、がん種別情報からの検索も、連結IDにリンクした形で、行うことが可能となる。

来年度は、この構造でのデータベースの開発を行い、部分的ではあるが試験的に運用を開始する。なお、この試験運用はがん研究センター中央病院診療情報管理室において行い、可能な限り、診療現場の医師に負担をかけない形での入力を可能にするとともに、来年度以降、想定される研究シナリオへの対応状況をみながら入力内容の妥当性を検証したい。

3【病理凍結組織・病理ブロック・診療採血血液・研究採血血液管理】

・築地キャンパス・柏キャンパス双方の各部門ごとに、セキュリティ対策等を厳格に施した、バイオバンク事務室・試料加工スペースを確保し、液体窒素タンク・超低温槽等を備えた試料保管場所を整備した。現在、確保した設備で個人情報保護に万全を期してデータベースを管理し、試料を直ちに研究の用に供する質を保って保管することが可能である。しかし、増加する試料に対応するためには、定期的な設備の拡張が必要である。さらに、より効率的な管理のため、匿名化番号発番システム・試料自動管理システム等の改良・新規導入を、今後過不足なく検討する必要がある。6ナショナルセンター間の連携のために要請があれば、上記システム等の仕様統一についても、考慮する必要があると推測される。

・試料採取介補・試料加工・データベース管理等に従事するため、法律上の守秘義務を負う臨床検査技師の国家資格である実務担当の研究補助員を雇用した。当センター入職時にも、個人情報保護について宣誓している。当研究班の研究

者は、作業の正確性と個人情報保護の双方の観点から確実に業務をこなすように、雇用した研究補助員に対して十分な教育を行った。現在、研究者の監督の下に、研究補助員による実務は効率的かつ適正に進められている。今後も、このような研究基盤整備に不可欠な人材の安定的な確保が望まれる。

・各部門で確立した SOP の概要は以下の通りである。

病理凍結組織：未固定手術材料について、臓器担当の病理専門医が肉眼的に観察し、病理診断に支障を来さない余剰検体の採取が可能と判断した手術検体の、がん部・非がん部より組織を採取する。組織は1-2ミリメートル角に細切し、使用時に残りの組織を傷めず必要量のみ解凍できるように留意しつつ、複数のバイアルに収納する。組織は可能な限り急速凍結し、液体窒素タンクならびに-80℃の超低温槽に保管する。凍結組織試料の出入庫については2次元バーコード等を用いた管理を行う。また、柏キャンパスにおいては、非がん部・がん部から採取された各1検体について、マイクロビーズ法によりRNAを精製し、濃度測定後に-80℃にて保存する。

病理ブロック：診療（病理診断）に用いるブロックについては、研究者の要請を受けて倫理審査委員会の承認を受けた研究のために薄切を行った時点で、その未染標本がバイオバンク試料となる。柏キャンパスにおいては、手術材料の切り出し時に、断端や深達度の判定には用いない余剰標本を1ブロック作製する。病理組織診断終了後に同ブロックが全ての病理組織学的因子（組織型や脈管侵襲等）の判定に必須でないことを確認した後、当該パラフィンブロックより代表的な病変部を径3mmの円柱状に抜き打ち、組織マイクロアレイ標本作製用に保管する。本年度は、一部検体について実際に組織マイクロアレイ標本作製した。

診療採血血液：クロスマッチ検査後・血清検査後の余剰検体、ならびに幹細胞移植科等診療各科の依頼を受けた検体を保管する。

研究採血血液：匿名化番号は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて個人情報管理室で発行され、匿名化対応表が個人情報管理室外に出ることはない。臨床試料等基盤情報管理システムRMSにより、匿名化番号のみを用いて試料を管理する。EDTA採血管に採血後、可及的に速やかに遠心分離し、血漿分画は2次元バーコード付きチューブ4本に分注して、-80℃超低温槽にて保存する。単核球成分は2等分し、一方についてはFlexiGene Kitを用いてDNAを精製し、濃度を測定後、バーコードを貼付した2本のチューブに分注する。残りの単核球成分については、RNA抽出液（BufferRLT）にて細胞を溶解した後、-80℃で保存する。

・SOPを遵守して、試料の採取・保管・払い出しを適切に行った。各部門の平成23年度の採取・払い出し・現有試料数は、以下の通りである。

部門	採取試料	払い出し試料	現有試料 (平成24年3月末日現在)
築地キャンパス病理凍結組織	1066例 (5,397バイアル)	781例 (1,427バイアル, 24研究課題)	12,245例 (48,164バイアル)
築地キャンパス病理ブロック	診療業務に含む	5,702ブロック (64,225枚)	約240万ブロック
築地キャンパス診療採血血液	83,783バイアル	532バイアル (11研究課題)	約75万バイアル
築地キャンパス研究採血血液	3,854例 (血漿15,294・DNA7,694・RNA3,693バイアル)	0例	3,854例 (血漿15,294・DNA7,694・RNA3,693バイアル)
柏キャンパス病理凍結組織	391例 (2,297バイアル)	0例	1,323例 (6,671バイアル)
柏キャンパス病理ブロック	診療業務に含む	900例のブロックを貸与	912,000ブロック
柏キャンパス診療採血血液	5,554例 (16,662バイアル)	0例	16,923例 (50,091バイアル)
柏キャンパス研究採血血液	3,017例 (血漿12,046・DNA6,023・RNA3,003バイアル)	0例	3,017例 (血漿12,046・DNA6,023・RNA3,003バイアル)

・本バイオバンクのプロトタイプであるバンクにおいて、慣習的に行われてきた払い出し手続きを、関係者の協議を経て明文化し、“バイオバンク試料利用細則”を定めた。細則の要旨は、以下の通りである。

-カタログデータベースを閲覧して研究に適した試料がバイオバンクに収納されていることを確認した研究者は、バイオバンクコンタクトパーソン（臓器担当病理医等を指し、部門ごとに定める）から臨床・病理情報等の提供を受け、研究計画についてバイオバンクコンタクトパーソンと協議する。

-バイオバンクコンタクトパーソンは、研究者から使用希望のあった症例の希少性や在庫状況を専門的に吟味し、研究使用の可否を判断する。原則として著しく希少性の高い試料・症例以外は使用を拒ばない。但し、病理ブロック・診療採血血液については、診療に用いられる可能性があることを考慮し、病理科・臨床検査科長の管理責任の下、バイオバンクコンタクトパーソンが研究使用の可否を判断する。

-バイオバンクコンタクトパーソンと協議した研究者は、当該症例の主たる診療各科科長・副科長または科長・副科長が指名する臨床医等（部門ごとに定める）を共同研究者とする研究計画書を、倫理審査委員会へ提出する。但し、論文等の共著者や知財の権利者等については、個々の研究組織内で取り決める。

- 倫理審査委員会による承認が得られた後、研究者は、研究目的での使用に対する試料等提供者（受診者）の同意が得られていることを確認した上で、試料管理者（本研究班の研究者）に試料の払い出しを申請する。試料管理者は、倫理審査委員会による承認が得られていることを、審査書類の写しを持って確認し、払い出しを行う。
- 試料は、原則として、各症例について最低1バイアルを10年以上保管するものとする。
- 試料管理者は、試料等提供者が同意を撤回した旨の連絡がリサーチ・コンシェルジュからあった場合は、直ちに研究者に通告する。通告があった場合、研究者は直ちに当該試料の解析を中止して、試料および付随する情報ならびにそれらを用いて得られた研究成果を廃棄しなければならない。但し、既に論文等で公表した研究成果についてはこの限りでない。
- 試料管理者は、新規受け入れ試料数・払い出し試料数・現有試料数ならびに払い出し対象研究者の氏名・倫理審査課題番号および研究課題名を、バイオバンク調整委員会に定期的に報告する。
- 試料の払い出しの可否について、研究者とバイオバンクコンタクトパーソンとの間で見解の不一致があった場合等必要のある場合は、試料管理者・研究者・バイオバンクコンタクトパーソンは、バイオバンク調整委員会に調停を依頼することができる。

4 【JCOG 提供試料管理】

- ・2課題の多施設 JCOG 付随研究につきプロトコール審査を行った。審査は手順書に従い JCOG 試料解析委員会のメンバーにより期間内に的確に行われ、審査意見は研究者らのプロトコールに適宜反映された。
- ・平成 24 年度の本格稼働に向け、以下の SOP を決定した。検体回収は JCOG 参加施設をほとんどカバーしている SRL 社にて行うことが決定された。検体は規格内（血漿・DNA・プレパラート）と規格外（RNA・細胞ペレット・凍結検体）に分けられ、原則として全ての JCOG 付随研究の規格内検体が収集される。全検体に 13 桁の JCOG 検体番号と 2 次元バーコードシールが添付され、血漿・DNA・規格外検体は-80℃に保存される。プレパラートは 1 枚の HE 染色標本とともに、室温にて保管ボックスに保存される。現在、Web を介した試料追跡システムを構築中である。匿名化に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、国立がん研究センター東病院内に JCOG 専用個人情報管理者を設定して一括して行うこととする。

5 【6 ナショナルセンター等連携対応】

他のナショナルセンターでもバイオバンク構築の必要性が従前より指摘されており、2011 年 1 月 12 日の 6 ナショナルセンター所長・副所長会議にて、バイオバンク等検討ワーキンググループが設立された。国立がん研究センターからは、本研究班の研究者等がメンバーとしてワーキンググループに参加し、6 ナショナルセンターのバイオバンクの連携に関する基本設計に加わった。本研究班の研究者等は、ワーキンググループにおいて、国立がん研究センターにおける包括同意に基づく研究計画書の倫理審査の経緯を説明した。6 ナショナルセンターが連携して包括同意に基づくバイオバンク構築を進めるための議論の要点は、ワーキンググループの報告書中の「包括同意の必要性と倫理審査委員会運営等の整合性」の項にまとめられた。ワーキンググループの報告書は 6 ナショナルセンターの研究所長を経て、6 ナショナルセンターの理事長・総長会議に報告された。上記報告書を受けて 2011 年 10 月 11 日に第 1 回ナショナルセンターバイオバンク運営協議会が発足し、事務局が国立国際医療研究センターに定められた。その下に倫理検討・情報インターフェース・検体システム・情報データベースの 4 部会が設置され、包括同意については引き続き倫理検討部会で議論されることとなった。国立がん研究センターからは、本研究班の研究者等が各部会員として参加することとなった。6 ナショナルセンターの連携体制の確立に、継続して参画しうると期待される。

倫理面への配慮

本研究における試料収集は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行う。すなわち、国立がん研究センター倫理審査委員会承認された説明文書である「診療目的で採取された血液・組織などの医学研究への利用と、研究用採血へのご協力をお願い」を用いて、試料等提供者に、リサーチコンシェルジュが個別に説明の上、文章で同意を取得している。匿名化番号は同指針に基づいて直ちに個人情報管理室で発行され、匿名化対応表が個人情報管理室外に出ることはない。がん予防検診研究センターにおいては、検診受診者を対象に、倫理審査委員会承認済の「検診受診と研究協力同意のための説明書」を用いて個別に説明を行い、文章で同意を取得している。同上の指針に基づいて、がん予防・検診研究センター個人情報管理室で匿名化を行い、匿名化対応表が個人情報管理室外に出ることはない。JCOG においては、個別の臨床試験の説明と同意の際に、バンキングについての同意を得ている。同上の指針に基づいて、国立がん研究センター東病院内に JCOG 専用個人情報管理者を設定して一括して匿名化を行い、匿名化対応表が個人情報管理室外に出ることはない。検体には匿名化番号の 2 次元バーコード等のみが貼付され、検体処置過程で個人情報が漏洩する可能性は皆無である。

本研究そのものでは個別の研究を実施しない。個々の個別研究の内容に応じた各種指針を遵守した研究計画書が、倫理審査委員会承認され、機関の長が研究を許可して初めて、バイオバンク試料が払い出される。試料の払い出しを受けた各研究者は、上記研究計画書に記載承認を受けた方法で、研究対象者の人権や個人情報を厳格に保護する。試料の払い出しを受けた研究者等が、初代培養株・継代株の作製等のために動物実験を行う場合は、動物倫理審査委員会の承認を得て、動物実験倫理規定に従って実験を行う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文: 本研究費に対し謝辞のあるもの)

- 吉田輝彦. バイオバンクの構築と運営-バンキングに対応したインフォームドコンセント. 「特集: バイオバンク構築における病理の役割」病理と臨床 30 (6), 印刷中, 2012.
- 金井弥栄. バイオバンクの構築と運営-疾患研究推進のためのバイオバンクの構築. 「特集: バイオバンク構築における病理の役割」病理と臨床 30 (6), 印刷中, 2012.

(学会発表)

- KohFuruta, Rebekah Less, AlptekinAksan, Allison Hubel. Response of Albumin solutions to stresses of freezing and thawing and processing. International Society for Biological and Environmental Repositories 2011 Annual Meeting.
- 古田耕, 横澤香倫. 検体に対するストレスと劣化の検討 第一報. 第58回日本臨床検査医学会学術集会.
- 古田耕. 遺伝子検査領域での検体保存とその管理. 第29回日本染色体遺伝子検査学会学術集会.

(政策提言 (寄与した指針等)): 6 ナショナルセンターバイオバンク等検討ワーキンググループ報告書

参考: バイオバンク試料を用いて行われた研究による発表論文

本研究班の直接の研究成果ではないが、バイオバンク試料が疾患研究の促進に寄与しうることを示すために、本研究班の前身であるがん研究開発費 21 特指-5「がん研究基盤としてのバイオバンク・データベース及び分子解析拠点の整備と運営に関する研究」で運営されていたバイオバンクプロトタイプの築地キャンパス病理凍結組織部門から、平成 21-22 年に試料の払い出しを受けた研究者より、バイオバンク試料を用いた研究の成果として報告のあった英文論文を以下に掲載する。

1. Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y. Copy number alterations in urothelial carcinomas: Their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. *Carcinogenesis*, 32: 462-69, 2011.
2. Nagashio R, Arai E, Ojima H, Kosuge T, Kondo Y, Kanai Y. Carcinogenetic risk estimation based on quantification of DNA methylation levels in liver tissue at the precancerous stage. *Int J Cancer*, 129: 1170-9, 2011.
3. Arai E, Wakai-Ushijima S, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in renal tumors of various histological subtypes and non-tumorous renal tissues. *Pathobiology*, 78: 1-9, 2011.
4. Arai E, Nakagawa T, Wakai-Ushijima S, Fujimoto H, Kanai Y. DNA methyltransferase 3B expression is associated with poor outcome of stage I testicular seminoma. *Histopathology*, in press, 2011.
5. Arai E, Kanai Y. Genetic and epigenetic alterations during renal carcinogenesis. *Int J ClinExpPathol*, 4: 58-73, 2011.
6. Gotoh M, Arai E, Wakai-Ushijima S, Hiraoka N, Kosuge T, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y. Diagnosis and prognostication of ductal adenocarcinomas of the pancreas based on genome-wide DNA methylation profiling by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. *J Biomed Biotechnol* 2011: 780836, 2011.
7. Kanai Y, Arai E. DNA methylation alterations in human cancers. Tollefsbol T Ed.:In: *Epigenetics in Human Disease*: Elsevier (Amsterdam) in press, 2011.
8. Ito H, Honda K, Satow R, Arai E, Shitashige M, Ono M, Sakuma T, Sakano S, Naito K, Matsuyama H, Yamada T. Combined functional genome survey of therapeutic targets for clear cell carcinoma of the kidney. *Jpn J ClinOncol*, 41: 847-53, 2011.
9. Osaki M, Takeshita F, Sugimoto Y, Kosaka N, Yamamoto Y, Yoshioka Y, Kobayashi E, Yamada T, Kawai A, Inoue T, Ito H, Oshimura M, Ochiya T. MicroRNA-143 regulates human osteosarcoma metastasis by regulating matrix metalloprotease-13 expression. *MolTher*, 19: 1123-30, 2011.
10. Shibata T, Kokubu A, Saito S, Narisawa-Saito N, Sasaki H, Aoyagi K, Yoshimatsu Y, Tachimori Y, Kushima R, Kiyono T, Yamamoto M. NRF2 mutation confers malignant potential and resistance to chemoradiation therapy in advanced esophageal squamous cancer. *Neoplasia*, in press, 2011.
11. Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Takahashi F, Asamura H, Sekine I, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Tsuda H. Comprehensive histological analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J SurgPathol*, 35, 1226-34, 2011.
12. Totoki Y, Tatsuno K, Yamamoto S, Arai Y, Hosoda F, Ishikawa S, Tsustumi S, Sonoda K, Totsuka H, Shirakihara T, Sakamoto H, Wang L, Ojima H, Shimada K, Kosuge T, Okusaka T, Kato K, Kusuda J, Yoshida T, Aburatani H, Shibata T. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nat Genet*, 43, 464-9, 2011.
13. Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Sasajima Y, Yamazaki Y. Mutant IDH1 confers an in vivo growth in a melanoma cell line with BRAF mutation. *Am J Pathol*, 178: 1395-1402, 2011.

14. Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Fukayama M, Furuta K, Shibata T. Frequent ALK Rearrangement and TTF-1/p63 Coexpression in Lung Adenocarcinoma with Signet-ring Cell Component. *Lung Cancer*, in press, 2011.
15. Okayama H, Kohno T, Ishii Y, Shimada Y, Shiraishi K, Iwakawa R, Furuta K, Tsuta K, Shibata T, Yamamoto S, Watanabe S, Sakamoto H, Kumamoto K, Takenoshita S, Gotoh N, Mizuno H, Sarai A, Kawano S, Yamaguchi R, Miyano S, Yokota J. Identification of genes up-regulated in ALK-positive and EGFR/KRAS/ALK-negative lung adenocarcinomas. *Cancer Res*, in press, 2011.
16. Saito M, Schetter AJ, Mollerup S, Kohno T, Skaug V, Bowman ED, Mathé EA, Takenoshita S, Yokota J, Haugen A, Harris CC. The association of microRNA expression with prognosis and progression in early-stage, non-small cell lung adenocarcinoma: a retrospective analysis of three cohorts. *Clin Cancer Res*, 17: 1875-82, 2011.
17. Yoshida A, Tsuta K, Nitta H, Hatanaka Y, Asamura H, Sekine I, Grogan TM, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Kohno T, Tsuda H. Bright-field dual color chromogenic insitu hybridization for diagnosing EML4-ALK-positive lung adenocarcinomas. *J Thoracic Oncol*, 6: 1677-86, 2011.
18. Kozu Y, Tsuta K, Kohno T, Sekine I, Yoshida A, Watanabe S, Tamura T, Yokota J, Suzuki K, Asamura H, Furuta K, Tsuda H. The usefulness of mutation-specific antibodies in detecting epidermal growth factor receptor mutations and in predicting response to tyrosine kinase inhibitor therapy in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 73: 45-50, 2011.
19. Iwakawa R, Kohno T, Kato M, Shiraishi K, Tsuta K, Noguchi M, Ogawa S, Yokota J. MYC amplification as a prognostic marker of early stage lung adenocarcinoma identified by whole genome copy number analysis. *Clin Cancer Res* 17: 1481-89, 2011.
20. Morofuji N, Ojima H, Onaya H, Okusaka T, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Nara S, Kosuge T, Asahina D, Ushigome M, Hiraoka N, Nagino M, Kondo T. Macrophage-capping protein as a tissue biomarker for prediction of response to gemcitabine treatment and prognosis in cholangiocarcinoma. *J Proteomics*, in press, 2011.
21. Hosako M, Muto T, Nakamura Y, Tsuta K, Tochigi N, Tsuda H, Asamura H, Tomonaga T, Kawai A, Kondo T. Proteomic study of malignant pleural mesothelioma by laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis identified cathepsin D as a novel candidate for a differential diagnosis biomarker. *J Proteomics*, in press, 2011.
22. Kikuta K, Kubota D, Saito T, Orita H, Yoshida A, Tsuda H, Suehara Y, Katai H, Shinada Y, Toyama Y, Sato K, Yao T, Kaneko K, Beppu Y, Murakami Y, Kawai A, Kondo T. Clinical proteomics identified ATP-dependent RNA helicase DDX39 as a novel biomarker to predict poor prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Proteomics*, in press, 2011.
23. Kubota D, Orita H, Yoshida A, Gotoh M, Kanda T, Tsuda H, Hasegawa T, Shimada Y, Katai H, Kaneko K, Kawai A, Kondo T. Pftin as a prognostic biomarker for gastrointestinal stromal tumor: validation study in multiple clinical facilities. *Jpn J ClinOncol*, 41: 1194-202, 2011.
24. Mima T, Tsuta K, Takahashi F, Yoshida A, Kondo T, Murakami Y, Okada M, Takeuchi M, Asamura H, Tsuda H. Steroid receptor expression in thymomas and thymic carcinomas. *Cancer*, 117: 4396-405, 2011.
25. Muto T, Taniguchi H, Kushima R, Tsuda H, Yonemori H, Chen C, Sugihara Y, Sakamoto K, Kobori Y, Palmer H, Nakamura Y, Tomonaga T, Tanaka H, Mizushima H, Fujita S, Kondo T. Global expression study in colorectal cancer on proteins with alkaline isoelectric point by two-dimensional difference gel electrophoresis. *J Proteomics*, 74: 858-73, 2011.
26. Suehara Y, Tochigi N, Kubota D, Kikuta K, Nakayama R, Seki K, Yoshida A, Ichikawa H, Hasegawa T, Kaneko K, Chuman H, Beppu Y, Kawai A, Kondo T. Secernin-1 as a novel prognostic biomarker candidate of synovial sarcoma revealed by proteomics. *J Proteomics*, 74: 829-42, 2011.
27. Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in precancerous conditions and cancers. *Cancer Sci*, 101: 36-45, 2010.
28. Arai E, Kanai Y. DNA methylation profiles in precancerous tissue and cancers: Carcinogenetic risk estimation and prognostication based on DNA methylation status. *Epigenomics*, 2: 467-81, 2010.
29. Kanai Y, Arai E. DNA methylation status in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. In: *Molecular Genetics of Liver Neoplasia*. ed. Wang XW, Grisham JW, Thorgeirsson S, Springer, New York, pp147-159, 2010.
30. Nishiyama N, Arai E, Chihara Y, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in urothelial carcinomas and urothelia at the precancerous stage. *Cancer Sci*, 101: 231-40, 2010.
31. Hiraoka N, Ino Y, Sekine S, Tsuda H, Shimada K, Kosuge T, Zavada J, Yoshida M, Yamada K, Koyama T, Kanai Y. Tumour necrosis is a postoperative prognostic marker for pancreatic cancer patients with a high interobserver reproducibility in histological evaluation. *Br J Cancer*, 103: 1057-65, 2010.
32. Ojima H, Yoshikawa D, Ino Y, Shimizu H, Miyamoto M, Kokubu A, Hiraoka N, Morofuji N, Kondo T, Onaya H, Okusaka T, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Nara S, Kosuge T, Hirohashi S, Kanai Y, Shibata T. Establishment of six new human biliary tract carcinoma cell lines and identification of MAGEH1 as a candidate biomarker for predicting the efficacy of gemcitabine treatment. *Cancer Sci*, 101: 882-8, 2010.
33. Akishima-Fukasawa Y, Ino Y, Nakanishi Y, Miura A, Moriya Y, Kondo T, Kanai Y, Hirohashi S. Significance of PGP9.5 expression in cancer-associated fibroblasts for prognosis of colorectal carcinoma. *Am J ClinPathol*, 134: 71-9, 2010.
34. Miyazawa Y, Uekita T, Hiraoka N, Fujii S, Kosuge T, Kanai Y, Nojima Y, Sakai R. CUB domain-containing protein 1, a

- prognostic factor for human pancreatic cancers, promotes cell migration and extracellular matrix degradation. *Cancer Res*, 70: 5136-46, 2010.
35. Kohno T, Kakinuma R, Iwasaki M, Yamaji T, Kunitoh H, Suzuki K, Shimada Y, Shiraishi K, Kasuga Y, Hamada GS, Furuta K, Tsuta K, Sakamoto H, Kuchiba A, Yamamoto S, Kanai Y, Tsugane S, Yokota J. Association of CYP19A1 polymorphisms with risks for atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma in the lungs. *Carcinogenesis*, 31: 1794-9, 2010.
 36. Miyake M, Sugano K, Sugino H, Imai K, Matsumoto E, Maeda K, Fukuzono S, Ichikawa H, Kawashima K, Hirabayashi K, Kodama T, Fujimoto H, Kakizoe T, Kanai Y, Fujimoto K, Hirao Y. Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in voided urine is a useful diagnostic marker and significant indicator of tumor recurrence in non-muscle invasive bladder cancer. *Cancer Sci*, 101: 250-8, 2010.
 37. Kobayashi E, Masuda M, Nakayama R, Ichikawa H, Satow R, Shitashige M, Honda K, Yamaguchi U, Shoji A, Tochigi N, Morioka H, Toyama Y, Hirohashi S, Kawai A, Yamada T. Reduced argininosuccinatesynthetase is a predictive biomarker for the development of pulmonary metastasis in patients with osteosarcoma. *Mol Cancer Ther*, 9: 535-44, 2010.
 38. Satow R, Shitashige M, Kanai Y, Takeshita F, Ojima H, Jigami T, Honda K, Kosuge T, Ochiya T, Hirohashi S, Yamada T. Combined functional genome survey of therapeutic targets for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 16: 2518-28, 2010.
 39. Shitashige M, Satow R, Jigami T, Aoki K, Honda K, Shibata T, Ono M, Hirohashi S, Yamada T. Traf2- and Nck-interacting kinase is essential for Wnt signaling and colorectal cancer growth. *Cancer Res*, 70:5024-33, 2010.
 40. Shibata T, Kokubu A, Miyamoto M, Hosoda F, Gotoh M, Tsuta K, Asamura H, Matsuno Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. DEK oncoprotein regulates transcriptional modifiers and sustains tumor initiation activity in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Oncogene*, 29: 4671-81, 2010.
 41. Iwakawa R, Kohno T, Enari M, Kiyono T, Yokota J. Prevalence of human papillomavirus 16/18/33 infection and p53 mutation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 101: 1891-6, 2010.
 42. Kikuta K, Tochigi N, Saito S, Shimoda T, Morioka H, Toyama Y, Hosono A, Suehara Y, Beppu Y, Kawai A, Hirohashi S, Kondo T. Peroxiredoxin 2 as a chemotherapy responsiveness biomarker candidate in osteosarcoma revealed by proteomics. *Proteomics ClinAppl*, 4: 560-7, 2010.
 43. Kikuta K, Gotoh M, Kanda T, Tochigi N, Shimoda T, Hasegawa T, Katai H, Shimada Y, Suehara Y, Kawai A, Hirohashi S, Kondo T. Pftin as a prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumor: novel monoclonal antibody and external validation study in multiple clinical facilities. *Jpn J ClinOncol*, 40: 60-72, 2010.
 44. Arai E, Ushijima S, Gotoh M, Ojima H, Kosuge T, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in liver tissue at the precancerous stage and in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 125: 2854-62, 2009.
 45. Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, Nakagawa I, Matsuzaki J, Kanai Y, Hibi T. Chromatin remodeling at Alu repeats by epigenetic treatment activates silenced microRNA-512-5p with downregulation of Mcl-1 in human gastric cancer cells. *Oncogene*, 28: 2738-44, 2009.
 46. Ojima H, Kanai Y, Iwasaki M, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Sakamoto M, Hirohashi S. Intraductal carcinoma component as a favorable prognostic factor in biliary tract carcinoma. *Cancer Sci*, 100: 62-70, 2009.
 47. Nakagawa T, Kanai Y, Komiyama M, Fujimoto H, Kakizoe T. Characteristics of prostate cancers found in specimens removed by radical cystoprostatectomy for bladder cancer and their relationship with serum prostate-specific antigen level. *Cancer Sci*, 100: 1880-4, 2009.
 48. Sekine S, Nakanishi Y, Ogawa R, Kouda S, Kanai Y. Esophageal melanomas harbor frequent NRAS mutations unlike melanomas of other mucosal sites. *Virchows Arch*, 454: 513-7, 2009.
 49. Akishima-Fukasawa Y, Nakanishi Y, Ino Y, Moriya Y, Kanai Y, Hirohashi S. Prognostic significance of CXCL12 expression in patients with colorectal carcinoma. *Am J ClinPathol*, 132: 202-10, 2009.
 50. Yamanashi T, Nakanishi Y, Fujii G, Akishima-Fukasawa Y, Moriya Y, Kanai Y, Watanabe M, Hirohashi S. Podoplanin expression identified in stromal fibroblasts as a favorable prognostic marker in patients with colorectal carcinoma. *Oncology*, 77: 53-62, 2009.
 51. Yamamoto Y, Kosaka N, Tanaka M, Koizumi F, Kanai Y, Mizutani T, Murakami Y, Kuroda M, Miyajima A, Kato T, Ochiya T. MicroRNA-500 as a potential diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Biomarkers*, 14: 529-38, 2009.
 52. Matsubara J, Ono M, Negishi A, Ueno H, Okusaka T, Furuse J, Furuta K, Sugiyama E, Saito Y, Kaniwa N, Sawada J, Honda K, Sakuma T, Chiba T, Saijo N, Hirohashi S, Yamada T. Identification of a predictive biomarker for hematologic toxicities of gemcitabine. *J ClinOncol*, 27: 2261-8, 2009.
 53. Negishi A, Masuda M, Ono M, Honda K, Shitashige M, Satow R, Sakuma T, Kuwabara H, Nakanishi Y, Kanai Y, Omura K, Hirohashi S, Yamada T. Quantitative proteomics using formalin-fixed paraffin-embedded tissues of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*, 100: 1605-11, 2009.
 54. Yamaguchi U, Honda K, Satow R, Kobayashi E, Nakayama R, Ichikawa H, Shoji A, Shitashige M, Masuda M, Kawai A, Chuman H, Iwamoto Y, Hirohashi S, Yamada T. Functional genome screen for therapeutic targets of osteosarcoma. *Cancer Sci*, 100: 2268-74, 2009.

55. Kikuta K, Tsunehiro Y, Yoshida A, Tochigi N, Hirohashi S, Kawai A, Kondo T. Proteome expression databases of Ewing sarcoma: a segment of the Genome Medicine Database of Japan Proteomics. *J Proteomics Bioinform*, 2: 500-4, 2009.
56. Kosaihiira S, Tsunehiro Y, Tsuta K, Tochigi N, Gemma A, Hirohashi S, Kondo T. Proteome expression databases of lung adenocarcinoma: a segment of the Genome Medicine Database of Japan Proteomics. *J Proteomics Bioinform*, 2: 463-5, 2009.
57. Suehara Y, Kikuta K, Nakayam R, Fujii K, Ichikawa H, Shibata T, Seki K, Hasegawa T, Gotoh, Tochigi N, Shimoda T, Shimada Y, Sano T, Beppu Y, Kurosawa H, Hirohashi S, Kawai A, Kondo T. Anatomic site-specific proteomic signatures of gastrointestinal stromal tumors. *Proteomics ClinAppl*, 3: 584-96, 2009.
58. Suehara Y, Kikuta K, Nakayam R, Tochigi N, Seki K, Ichikawa H, Fujii K, Hasegawa T, Shimoda T, Kurosawa H, Chuman H, Beppu Y, Kawai A, Hirohashi S, Kondo T. GST-P1 as a histological biomarker of synovial sarcoma revealed by proteomics. *Proteomics ClinAppl*, 3: 623-34, 2009.
59. Yamada M, Fujii K, Koyama K, Hirohashi S, Kondo T. The proteomic profile of pancreatic cancer cell lines corresponding to carcinogenesis and metastasis. *J Proteomics Bioinform*, 2: 1-18, 2009.
60. Uemura N, Nakanishi Y, Kato H, Nagino M, Hirohashi S, Kondo T. Antibody-based proteomics for esophageal cancer: Identification of proteins in the nuclear factor-kappaB pathway and mitotic checkpoint. *Cancer Sci*, 100: 1612-22, 2009.
61. Uemura N, Nakanishi Y, Kato H, Saito S, Nagino M, Hirohashi S, Kondo T. Transglutaminase 3 as a prognostic biomarker in esophageal cancer revealed by proteomics. *Int J Cancer*, 124: 2106-15, 2009.
62. Kikuta K, Tochigi N, Shimoda T, Yabe H, Morioka H, Toyama Y, Hosono A, Beppu Y, Kawai A, Hirohashi S, Kondo T. Nucleophosmin as a candidate prognostic biomarker of Ewing's sarcoma revealed by proteomics. *Clin Cancer Res*, 15: 2885-94, 2009.