



積み重ねられた 実績を基盤としつつ さらなる飛躍を目指す

導入事例 — リヴァプール大学バイオバンク (LUB) — リヴァプール市〔イギリス〕

リヴァプール市とその周辺域は、英国最大の都市圏の1つです。元々は港町でしたが、産業革命時に、ロンドンに次いで重要な大都市に発展しました。リヴァプールは文化的にも歴史のある街ですが、社会経済的格差が広がり、貧困地域となっています。街の人々が貧困にあえぐ中、保健上の負担も生じています。その一方で、この街の周辺には保健医療に関する専門的な研究施設が集まり、革新的な研究がなされています。同市には世界的に知名度の高い大学もあり、たとえばリヴァプール大学バイオバンク (Liverpool University Biobank : LUB) は、医療資源の支援について高い評価を得ています。現在、LUBには英国で最も古い組織バンクの1つが併合されており、新規の治療法開発に向けて疾患の分子機構を研究する研究者に貴重な資源を提供するなど、大変重要な役割を果たしています。LUBのスタッフは研究者と密接に協力し、例えばがんについてなど、医療と健康に関する科学的知識を広めるだけでなく、世界的レベルで医療を前進させるための活動をしています。

組織改編をしながら意義ある研究を蓄積

LUBでは、疾患の治療や診断のために手術や生検を受けた患者の、組織や血液の生体サンプルを保管しています。同施設は比較的新しいベンチャー事業で、専門の研究者に高品質の生体サンプルやデータを提供するために作られた組織です。さらに、LUBは組織学に基づいた幅広いサービスも提供しています。同施設の母体はリヴァプール大学で、旧正式名称はリヴァプール組織バンク (Liverpool Tissue Bank : LTB) でした。その後、リヴァプール・バイオイノベーションハブ・

バイオバンク (Liverpool Bio-Innovation Hub Biobank : LBIH Biobank) となり、最終的にLUBと統合されました。1993年のLTB設立当初から、同施設はPHCbiと提携しています。

スーザン・ホールデン (Susan Holden) 氏はLUBのマネージャーで、施設の運営責任者です*1。各方面から寄せられる研究要請がバイオバンク審査委員会に提出される前に選別を行い、財務を管理し、施設代表として各地を訪れるなど、地方や国内のみならず国際的にも多方面で活動しています。

*1：担当者の氏名や肩書は、取材当時のものです。



導入事例 — リヴァプール大学バイオバンク (LUB) — リヴァプール市〔イギリス〕

「LUBは、2015年の設立以来、大きく発展し続けています。設立当初は、がん研究向けの生体サンプルに重点を置いていました。今でもがんはLUBにとって重要な領域の1つですが、現在は他の方面でも能力を発揮しています。LUBはリヴァプール大学と協力関係にあります。他にも数多くの病院や研究機関とも共同研究を行っています。特に、頭頸部・循環器系・アルコール関連疾患などの専門領域では、頻りに共同研究を行っています。また、集められている生体サンプルは、患者からのものだけでなく、健康なドナーの組織も含まれています。」と同氏は説明しています。

LUBは現在、以下を含む病院や健康関連の組織で手術を受けた患者の、生体サンプルと臨床情報を保存しています。

- ・ リバプール大学附属病院NHS財団トラスト (Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust)
- ・ リバプール・ウィメンズ病院NHS財団トラスト (Liverpool Women's Hospital NHS Foundation Trust)
- ・ リバプール・心臓・胸部疾患専門病院NHS財団トラスト (Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust)

科学と医療の飛躍的進歩を支援

LUBは、科学的知識や治療法に関して大幅な進歩をもたらすような研究プロジェクトと度々提携しています。最近の例としては、尿路上皮がん（膀胱がん）のサーベイランスの際に、尿中の揮発性有機化合物をバイオマーカーとして使用する可能性を検討したプロジェクトなどが挙げられます。尿路上皮がん（膀胱がん）は一般的にみられるがんですが、現状では、このがんの発生や再発についての検査法は、侵襲的な膀胱鏡検査（尿道を経由したカメラによる調査法）のみで、患者に負担がかかっていた。バイオマーカーが使えるようになれば、その負担が大きく軽減されるはずで。

この研究は革新的なものです。リヴァプール大学のクリス・プロバート (Chris Probert) 教授と西イングランド大学 (University of the West of England : UWE) のノーマン・ラドクリフ (Norman Radcliffe) 教授の研究チームは2016年、前立腺がんのバイオマーカー分析用に「オドリーダー」(Odoreader : 「におい読み取り装置」の意) と呼ばれるガスクロマトグラフィーセンサーシステムを開発し、同装置はその後、膀胱がん検出のために活用されるようになりました。研究結果は、オドリーダーによる診断と膀胱鏡検査によるサーベイランスの結果を比較する今後の調査について、統計的に有意な可能性を示しています。膀胱がんの治療用途で、オドリーダーが商品化される可能性があります。

**LUBは1993年の設立当初から
PHCbiと提携しています。**

「LUBは、プロバート教授と緊密に協力してこの研究を進めています。この研究は、いずれ膀胱がんの検査方法を根本的に変化させ、患者にとっても医療従事者にとっても、従来よりはるかに負担の少ない非侵襲的な方法で、しかも地域の開業医院でも診断に使用できる信頼性の高い検査法を作り出すでしょう。」とホールデン氏は述べています。

医療機関との連携によって公衆衛生の向上に貢献

英国の医療サービスは主に、公的資金で運営されている国民保健サービス (National Health Service : NHS) によって提供されます。イングランドとウェールズではNHSはNHSトラストに編成され、地域や専門領域に応じたサービスを提供しています。いくつかのNHSトラストがリヴァプール地域の住民に医療を提供しています。それらのトラストと協力することで、LUBはより多くの生体サンプルを得られる可能性があります。さらに大規模な医療研究プロジェクトに貢献することも可能になります。



「私たちはリヴァプールのNHSトラストの一部とすでに協力しています。さらに多くのNHSと協力するために、バイオバンクとしての承認を得ることが目標です。」とホールデン氏は説明しています。「これは私たちの最も大きな課題であり、同時にチャンスでもあります。リヴァプールの保健医療の状況は大きく拡大しながら変化しています。リヴァプール市で医療サービスを提供している複数のNHSトラストで、新しい臨床研究センター計画がいくつも進行中です。2020年には、新たにクラッターブリッジがんセンター (Clatterbridge Cancer Centre) が開業し、大規模病院であるロイヤル・リヴァプール病院 (Royal Liverpool Hospital) もまもなく完成します。NHSトラストとの協力関係を構築するためには複雑な承認プロセスを経なければなりません、一旦承認されれば公衆衛生に直接貢献できるようになります。」

規制を厳格に順守しながら組織を保管

英国では、ヒトの組織を研究目的で使用することは、国や地方自治体の指針によって厳しく規制されています。LUBでは、こうした規制に必要な手続きを厳格に遵守しています。NHSトラストと他の機関とでは方針や手続きに一部違いがありますが、バイオバンクでは、これら全ての手続きを取り入れて業務を行っています。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックに伴い、感染症に関するリスク評価・サンプルの殺菌手順の追加・研究室の人数制限、といった数多くの手続きが新たに加えられました。

貴重かつ膨大なサンプルを保管

現在、LUBは年間約800人の患者から同意を得て、組織や血液の生体サンプルを保管しています。このバイオバンクに保管されたパラフィン包埋サンプルや凍結サンプルは4万個を超えています。最も多く保管されているのは、乳房・大腸・膵臓の組織です。LUBの独自の点として、適切な同意を得た上でなら、収集された生体サンプル群も受け入れています。すでにLUBはかけがえのない重要な研究資源になっていますが、さらなる拡大を計画しており、そのための再構築のプロセスを進めています。

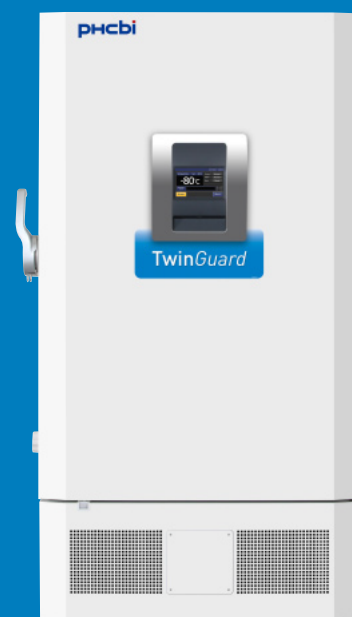
生体サンプルや臨床情報を提供する手続きの一環として、LUBを利用する研究者は、研究プロジェクトの公表後や終了後に、施設のサンプルを用いて得られた生データをLUBに提供することになっています。これにより、LUBは研究プロジェクトの将来的な方針に沿って支援を行ったり、研究グループ間での協力を促進したりといったことが可能になります。こうして、さらに幅広く、深く、研究計画に沿った貢献ができるようになります。

LUBに保管されているすべてのサンプルについては、英国臨床研究共同組織ディレクトリ (UK Clinical Research Collaboration Tissue Directory) に掲載されています。また、LUBは英国のがんバイオバンク連合 (Confederation of Cancer Biobanks : CCB) に加盟しています。

将来を見越して十分な設備を備える

「LUBの設備は非常に整っており、現在も将来的にも、バイオバンクとしての機能を発揮することが可能です。」とホールデン氏は述べています。「当施設には20年近く前からPHCbi製品が納品されており、現在もPHCbi製の大容量フリーザーが稼働しています。これは極めて重要な点です。生体サンプルを扱う際に各自でフリーザーやその他の機器を購入する必要がないという点は、研究者がバイオバンクを利用するにあたって大きな魅力となります。当施設では現在、 -80°C 超低温フリーザー (MDF-U700VX-PEとMDF-DU702VX-PE) が25台、 -150°C 超低温フリーザー (MDF-C2156VAN-PE) が13台、フリーザー付き薬用保冷庫が1台稼働しています。メンテナンスやケアのサービスも、もちろんPHCbiから受けています。」

「PHCbiの製品とサービスはどれも細部まで細心の注意が払われており、私たちはその点を高く評価しています。本当にさまざまな点までよく気遣いがなされています。なおざりにされていることなどは見当たりません。例えば、新しい機器を設置するときは、あるドアを機器が通過できるかなど、必ず、設置に際して様々な点が確認されます。また、PHCbi製のフリーザーはラックが交換可能ですが、そうした特徴も高く評価しています。」



LUBはバイオバンク機能と併せて 研究機関としての側面も持つ

LUBは生体サンプルを保管する「バイオバンク」の機能を持つ一方で、非常に活発な研究施設でもあります。LUBによってもたらされる科学と医療の進歩への貢献は、ますます注目を浴びています。

「臨床研究の前進には提携や協力が不可欠です。患者や、その家族、医療従事者にとってより良い未来を作るためには、協働・緊密なコミュニケーション・質の高いサンプルやデータの共有が必要です。私たちは効果的な連携を保つことで研究を前進させることができ、その中で中心的な役割を果たせることを嬉しく思っています。」とホールデン氏は結論しています。

以下のウェブサイトではLUBのバーチャルツアーをご覧になることができます。

<https://www.liverpool.ac.uk/technology-directorate/360/?/cell-manipulation/liverpool-bio-innovation-hub-biobank/preparatory-laboratory-view-1>

LUBが提供しているサービス

- ・ 組織学的検査サービス（ホルマリン固定された組織の処理とパラフィン包埋を含む）
- ・ ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）切片および凍結組織切片の作製
- ・ 染色サービス（ヘマトキシリン・エオジン染色、免疫組織化学染色を含む）
- ・ 顕微鏡スライドスキャナーによるデジタルスライドスキャン
- ・ 固定サンプルや凍結サンプルからの核酸の抽出（QIAsymphonyを使用）
- ・ レーザーキャプチャー・マイクロダイセクション法による細胞の単離
- ・ 次世代シーケンサーによるシーケンシング（MiSeqを使用）

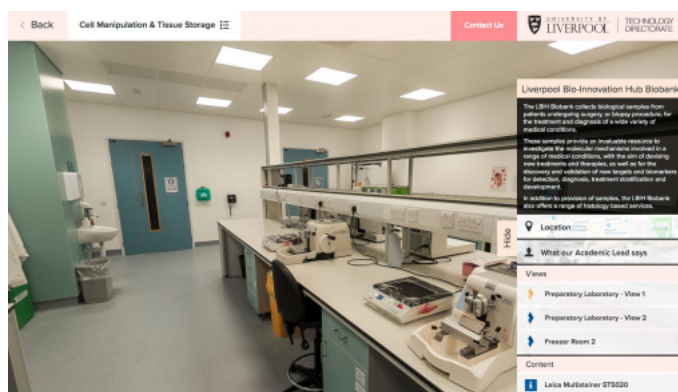
幅広いサービスの提供を可能にする設備の数々

- ・ -80℃超低温フリーザー 25台
- ・ -150℃超低温フリーザー 13台
- ・ フリーザー付き薬用保冷庫 1台
- ・ オートステイナー
- ・ バイオハザード対策用キャビネット×2
- ・ クリオスタット
- ・ DNAロボット
- ・ ミクロトーム
- ・ サンプル準備システム
- ・ 熱機械測定装置
- ・ スライドスキャナ
- ・ 倒立顕微鏡
- ・ 蛍光顕微鏡

LUBはさまざまな規制の枠組みに適合

LUBには以下をはじめとした英国の規則が適用されます。

- ・ 2004年ヒト組織に関する法令（Human Tissue Act 2004）と付随する規則
- ・ 人体組織局（Human Tissue Authority）が発行したヒト組織に関する法令の実施規則（Human Tissue Act Code of Practice）
- ・ 2003年保健社会福祉法（Health and Social Care Act 2003）
- ・ 1998年データ保護法（Data Protection Act 1998）
- ・ 2018年一般データ保護規則（General Data Protection Regulation Act 2018）



LUB が提供したサンプル等を用いて研究発表がなされた科学論文のリスト

2019

Hannah A. Davies, Eva Caamaño-Gutiérrez, Ya Hua Chim, Mark Field, Omar Nawaytou, Lorenzo Ressel, Riaz Akhtar & Jillian Madine. **Idiopathic degenerative thoracic aneurysms are associated with increased aortic medial amyloid.** Amyloid, DOI:10.1080/13506129.2019.1625323

2018

Areege Kamal, Anthony Valentijn, Roger Barraclough, Philip Rudland, Nihad Rahmatalla, Pierre Martin-Hirsch, Helen Stringfellow, Shandya B. Decruze and Dharani K. Hapangama. **High AGR2 protein is a feature of low grade endometrial cancer cells.** Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 59), pp: 31459-31472

2017

Raymond Q. Migrino, Hannah A. Davies, Seth Truran, Nina Karamanova, Daniel A. Franco, Thomas G. Beach, Geidy E. Serrano, Danh Truong, Mehdi Nikkha, and Jillian Madine **Amyloidogenic medin induces endothelial dysfunction and vascular inflammation through the receptor for advanced glycation endproducts.** Cardiovascular Research, Volume 113, Issue 11, 1 September 2017, Pages 1389–1402.

Ahmed A, Pritchard DM, Burkitt MD. **PTH-060 Expression of MAdCAM-1 in the upper gastrointestinal tract: Is there a role for disrupting interactions between MAdCAM -1 and alpha-4/beta-7 integrin in upper GI Crohn's disease?** Gut 2017. 66 (S2) A236. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314472.459 Presented as a poster at the British Society of Gastroenterology's Annual Meeting 2017.

Thamir M. Ismail, Daimark Bennett, Angela M. Platt-Higgins, Morteta Al-Medhity, Roger Barraclough, and Philip S. Rudland. **S100A4 Elevation Empowers Expression of Metastasis Effector Molecules in Human Breast Cancer.** Cancer Res; 77(3) February 1, 2017

2016

Rasheed Zakaria, Angela Platt-Higgins, Nitika Rathi, Daniel Crooks, Andrew Brodbelt, Emmanuel Chavredakis, David Lawson, Michael D Jenkinson and Philip S Rudland. **Metastasis-inducing proteins are widely expressed in human brain metastases and associated with intracranial progression and radiation response.** British Journal of Cancer (2016) 114, 1101–1108 | doi: 10.1038/bjc.2016.103

Hiu-Fung Yuen¹, Ka-Kui Chan¹, Angela Platt-Higgins², El-Habib Dakir^{1,4}, Kyle B. Matchett¹, Yusuf Ahmed Haggag^{1,7}, Puthen V. Jithesh⁶, Tanwir Habib⁶, Ahmed Faheem⁵, Fennell A. Dean³, Richard Morgan⁴, Philip S. Rudland², Mohamed El-Tanani⁴. **Ran GTPase promotes cancer progression via Met receptor mediated downstream signalling.** Oncotarget, Vol. 7, No. 46

