

[教育講演1]

血液検体を用いた研究課題とその成果

永井 正

日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

日本赤十字社の血液事業の使命は、献血者の安全に最大限配慮しつつ、安全な血液製剤を確実に臨床の現場に届けることである。この目的を達成するために、日本赤十字社では活発な研究活動が行われている。本稿では、とくに献血者からの血液検体を用いて行われている研究を中心に、研究活動の全体を見渡してみたい。

1. 日本赤十字社で実施する研究の目的

日赤で行う研究は“血液事業への貢献”すなわち、a) 血液製剤の有効性・安全性の向上、b) 献血の安全性の向上が重要な目的となる。一方、多数の善意の献血者の血液を使用するため、血液事業との関連の有無に関わらず“広く国民の健康福祉に役立つような研究”も期待される。

献血者の血液を研究に使用する場合、国の「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」で示されているように、献血実施前に文書による説明・同意を得ることが前提になる。さらに、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の2つの研究倫理指針に沿った対応が求められる場合も多い。以上の点をふまえ、現在日赤のHP上では指針に沿った献血血液の研究利用についての説明や、実際に献血血液を用いて行われている研究課題についての情報が公開されている。実際には、図1に示したような献血由来の血液検体が研究に活用される。

2. 献血時検査による調査研究

日赤では献血時に検査用血液を採血し、さまざまなルーチン検査を行っている。すなわち、年間500万人という膨大な数の献血者の献血時検査デ

ータが性別、年齢、地域を問わず集積されており、このデータを集計・解析することで貴重な情報を得ることができる。たとえば、HBV、HCVやHIV、HTLV-1といった感染症検査の結果を集計することで、各ウイルス感染の性別・年齢別の分布を全国規模で示すことができる。さらに、年度ごとの推移をみることで、それぞれのウイルス感染のトレンドが明らかにされている。

一方、HBV、HCV陰性ドナーをそれぞれ4年間、5年間追跡調査し、陽転率を明らかにすることで水平感染のリスクを示そうという試みもされている。その結果、男性のHBV水平感染リスクは女性の2.5倍であり、HCVの水平感染リスクはHBVと比較して低く、また男女間で差がないことが示された。HTLV-1についても同様に抗体陰性ドナーの陽転率から地域別、男女別の水平感染リスクが算出された。このような調査研究は、全国にまたがる献血者のデータを、しかも継続的に得ることで実施が可能となっている。

3. 血液検体を用いた研究

日赤では、献血時検査の残余検体、期限切れ製剤や不適格品などが研究に用いられてきた。一方、保管検体については遡及調査用のみに使用するという取り決めがあったが、最近、研究使用への可能性についての検討がなされている(後述)。平成28年度に、日赤で採択されて研究費が支給された研究課題は62課題あり、その中に血液検体を積極的に使用しているものが約20課題含まれている。さらに、未採択の課題も含めると血液検体を用いた多くの研究が行われていることになる。

これらの研究課題は、図1に示したように大きく4つのカテゴリーに分けることができる。感染

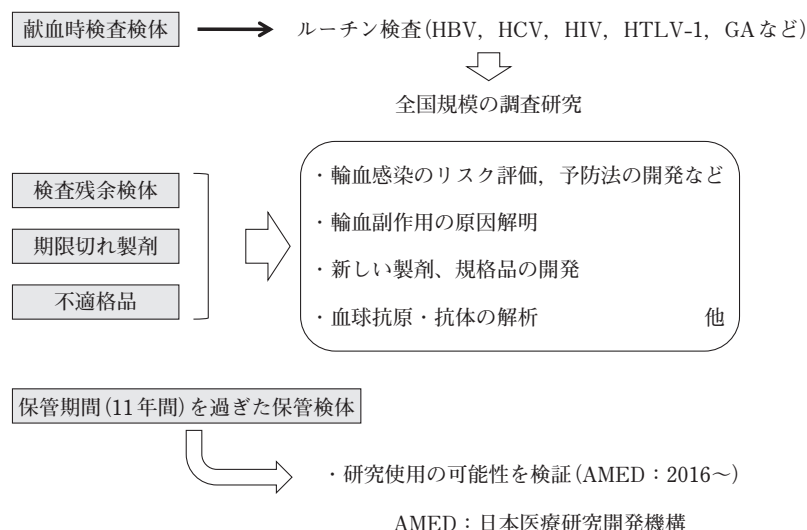


図1 研究で使用する献血血液検体

症関連では、培養細胞による肝炎ウイルス感染モデルの構築、HBs抗体による感染阻止試験、さらには、低体重出生児に対するCMV感染源の同定など、さまざまな検討が活発に行われている。副作用関連では、年間約1,500件の非溶血性・非感染性輸血副作用が日赤に報告されているが、重篤な副作用の機序や原因物質については不明の点が多い。そこで、培養肥満細胞や好塩基球の活性化、白血球のプライミング等を指標とした原因物質の探索など、多角的なアプローチがなされている。受血者の免疫応答の違いが影響する可能性も高く、その機序は複雑で全体像の解明までは平坦な道のりではないが、地道な研究活動により成果もあがりつつある。製剤開発に関する研究は、血液事業の戦略に直接関連する場合も多い。洗浄血小板、置換血小板、病原低減化における血小板機能への影響、新しい製剤や規格品での感染リスクの評価など重要な検討がなされている。また、血液製剤の保存液の開発も、従来に引き続き意欲的に行われている。血球抗原および血球抗原に対する抗体についての解析は、重型、溶血性副作用、TRALIなど血液事業や輸血の臨床における重要なテーマを理解するのに必須である。全国規模で赤血球研究グループや白血球・血小板研究グルー

プが組織されており、さまざまな亜型、HNA遺伝子型、HPA遺伝子型、またHLA抗体、HNA抗体、HPA抗体などの調査が行われている。さらに、まれな赤血球型の遺伝子変異や発現調節機序の解析も併せて行われており、国内外で積極的に情報が発信されている。

検査残余検体については、日赤以外の研究機関への提供も行われている。実際、2016年度には社外の29研究課題において検体を提供する予定になっており、それぞれの研究課題あたり10～1,500本の検体が提供される予定である。

4. 大量の献血者データおよび血液検体を利活用した研究の可能性

前述したように、日赤では年間500万人もの献血者のデータが蓄積されつつある、一方、11年間の保管期間を過ぎた保管検体については、毎年500万本のペースで廃棄されているのが現状である。従来、保管検体は遡及調査のみに使用するという理解であったが、2016年に日本医療研究開発機構(AMED)により保管検体の研究使用における有効性を検証するスタディが企画された。その結果、アレルギー関連および女性の健康に関連する4つの研究課題が採択され、保管検体の提供

が始まっている。保管検体を活用することによって、一度に大量の健康人由来血液検体を研究に使用することが可能となるが、一方で保管検体の品質の検証、条件にあった保管検体を迅速に選択・抽出するシステムの構築など、保管検体を用いた大規模研究を実施するためには今後検討すべき課題も残っている。

また、日々大量に廃棄されている検査残余検体を有効に利活用することも、日赤ならではの魅力

的な研究になりうる。今後、保管検体と同様に具体的な実施に向けての検討が期待される。

以上、血液検体を用いて日赤で実施している研究について概観した。今後、血液事業をめぐる状況や日赤に期待される内容の変化に応じて、多くの新しい研究プロジェクトも始められると思われる。