

平成 23 年 11 月 1 日

自由民主党大阪府議会議員団

幹事長 花谷 充愉 様

政調会長 宗清 皇一 様

大阪府知事職務代理者

大阪府副知事 小河 保之

「成人病センター問題に関する質問状の回答に対する疑問点」について（回答）

平成 23 年 10 月 22 日付けで提出されました、標記の質問状に対して、別添のとおり回答します。

連絡先

健康医療部保健医療室医療対策課

西野・田中（内線 2502）

1. 「1. 全体の評価」に記載されている事実関係について

おそらく、成人病センターでP2実験を行っていることを認めた文書としては初めてのものと考えられ、また、ウイルスの大量増殖を行った点も認めており、これらの点については評価できる。

しかし、実験を行っている部屋の具体的な設備等の説明はなく、安全が確保されているのかがどうか不明確である。また、以下のとおり、回答には種々の資料と矛盾する点等がいくつかあり、この点についての説明が再度なされるべきである。

- 「1. 全体の評価」の記述のうち、下記2点について事実誤認があります。
- 「成人病センターでP2実験を行っていることを認めた文書としては初めてのもの」との記述がありますが、当研究所においては、これまでホームページや研究報告書、年報等において研究内容を公表しており、その内容から、P2レベルの研究は実施していますが、P3レベルの研究を実施していないことは明らかです。また、このことは、住民との意見交換会においても説明しています。
- 「ウイルスの大量増殖」の記述については、ウイルスの大量培養のことを意味していると思いますが、10月20日付けの回答書（以下、「回答書」という。）においても「臨床のために使う試験薬を製造するための大量培養については、当研究所では行っておりません。これらはGMP施設基準を満たした海外（イギリスグラスゴー）の医薬品製造専門施設で行うこととしています。」と回答しており、当研究所において大量培養実験を行ったことを認めた事実はありません。
- なお、ウイルスの大量培養については、「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」（平成16年文部科学・環境省令第1号）において、大量培養実験は培養又は発酵の用に供する設備の総容量が20リットルを超えるものに限定されていますが、当研究所の研究過程におけるウイルス培養では、培養機器の培養容量は総容量で0.6リットルを超えない範囲のものであり、大量培養実験には該当しません。

2. 「2. 質問1への回答(回答書1頁)について」に関する疑問点について

(1) 一つ目の○について

文中に、「特定の腫瘍細胞だけで増殖してがん細胞を破壊できるウイルスを開発し」とあるが、当該改変されたヘルペスウイルス(d12.CALP Δ)は、がん細胞だけでなく、腸管上皮細胞や生殖細胞など、細胞分裂の早いものに感染するものである。

事実、問題となっている「ウイルス工学を応用したがん細胞標的医療の開発」実験(以下、「本件実験」という。)の担当研究者である高橋克仁氏も、平成13年から15年に行われた「腫瘍血管を選択的に破壊する新しい遺伝子治療法の開発」と題する研究報告書で、改変ヘルペスウイルス(d12.CALP Δ)が、がん細胞だけでなく腸管上皮細胞等に感染することを認めている(資料C、10頁)。

したがって、上記記述には、研究そのものに対する認識として事実と異なる部分があり、安全性が完全に確保された実験とは言えないがいかがか。

○ 資料Cの研究報告書「腫瘍血管を選択的に破壊する新しい遺伝子治療法の開発」10頁の図3は、改変ヘルペスウイルス d12.CALP ΔRR(※)について、「カルポニンをもち」かつ「増殖する細胞」という2つの条件がともに満たされた細胞でのみウイルスの増殖がおこるように改変されており、カルポニンをもたない腸管上皮細胞や生殖細胞ではこのウイルスは増殖することができないことを示したものです。

○ したがって、資料Cの10頁図3に明記されているとおり、このウイルスは、肉腫や中皮腫などカルポニンをもち、かつ増殖する特定の腫瘍細胞に感染した場合にのみ増殖し、その腫瘍細胞を溶解しますが、それ以外の細胞では増殖できないよう遺伝子改変することでウイルスの病原性をなくしており、上記の2つの条件を満たさない細胞においてはウイルスが増殖することはなく、安全性の点で問題はありません。

※d12.CALP ΔRRとは、研究所で命名した改変ヘルペスウイルスの名称で、ΔRRとはウイルスの増殖に必要なリボヌクレオチド還元酵素 (**Ribonucleotide Reductase**)を欠失させた改変ウイルスであることを示します。

2.(2) 二つ目の○について

「ウイルスの遺伝子組換えについては、当研究所の生態病理学部門において、P2レベルの遺伝子実験組換え実験室に関する国の基準に則った研究室(9階)で行っております」とあるが、この研究室には「P2実験室」であることの表示や研究者の氏名等の記載はあるのか。

仮に、9階の研究室の安全設備が、「無菌環境下閉鎖系セルベクタープロセッシングアイソレーター」を指すのであれば、これは単なるクリーンルームであり、検体に対する外部からの雑菌等の進入は防げるものの、外部へのウイルス漏出を完全に防ぐことはできないのではないか。

- 回答書にある「研究所9階の安全設備」は「無菌環境下閉鎖系セルベクタープロセッシングアイソレーター」ではなく、P2レベルの研究室にある安全設備を指しています。
- P2レベルの研究室においては、回答書にあるように、国の基準に則ったP2レベル遺伝子組換え実験室の安全設備として、安全キャビネット、オートクレーブ（高圧滅菌器）等を備えており、外部へのウイルスの漏出を防ぐほか、「P2レベル実験中」の表示や部外者の立ち入りを禁止する旨の表示を行い、実験のために出入りする研究者の氏名を記載しています。

2.(3) 三つ目の○について

回答書では、ウイルスの大量増殖については、「当研究所では行っておりません。これらは、GMP施設基準を満たした海外(イギリスグラスゴー)の医薬品製造専門施設で行うこととされています。」とされている。

しかし、成人病センター研究所の病態生理学部門HPでは、「研究テーマ」の中の、「1)臨床試験 トランスレーショナル・リサーチ」という記載の中に、「2005年10月には、科学技術振興機構(JST)の研究プロジェクトとして、腫瘍溶解性ウイルス試験薬臨床ロットのGMP準拠製造が可能な小型・ハイテクのアイソレーター国内第一号機を当部門内に設置した(図3)とあり(資料A、2頁)病態生理学部門には、GMP施設基準を満たした施設があることが明らかである。

また、既述の「腫瘍血管を選択的に破壊する新しい遺伝子治療法の開発」と題する研究報告書には、高橋克仁氏の研究チームとして、高木睦氏(大阪大学生物工学国際交流センター)が「ウイルスの大量培養法についての情報提供を担当」されており(資料C、11頁)、わざわざイギリスのグラスゴーへウイルスの大量増殖を委託される必要はないのではないかと思料する。

したがって、ウイルスの大量培養も成人病センター研究室で行われているのではないか。

- 当研究所の病態生理学部門のホームページに記載した「GMP準拠製造が可能」という表現は、「GMP施設基準を満たした」という意味ではありません。「GMP準拠」という表現は、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年12月24日厚生労働省令第179号)を参考に、(2)の質問にもあるとおり、検体に対する外部からの雑菌やウイルスなどの混入を防ぐためにアイソレーターを設置しているということを示しています。
- 1.でお答えしたとおり、当研究所では大量培養実験を行っておらず、お示しのアイソレーターは大量培養実験を行うための設備ではなく、その性能もありません。
- GMP基準で臨床試験薬を製造するための大量培養については、GMP施設基準を満たした海外(イギリスグラスゴー)の医薬品製造の専門施設に委託することとしており、こうした方法について、情報提供をいただくために、高木睦氏(前大阪大学准教授)に研究に参画いただきました。

2.(4) 四つ目の○について

「これを取り扱う施設は、P2レベルに指定されています。」とあるが、これは、病院の安全委員会など第三者機関が認定しているという趣旨か。

- 単純ヘルペスウイルスⅠ型については、全国的な基準として定めた、文部科学省令（研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令第3条）において、クラス2に分類されています。それを扱う場合は、同省令の第5条第1号のハの規定により、P2レベルとされています。

3. 「3. 質問2に対する回答(回答書2頁)について」に関する疑問点について

安全施設の内容として、P2レベルの遺伝子組み換え実験を前提に回答がされている。

しかし、①ウイルス自体に人体に感染する危険性が排除できず、②ウイルスの大量培養が必要な実験であり、③動物実験がされる場合には、取り扱うウイルスがたとえP2レベルのものであっても、実験としてはP3レベルの封じ込めが必要であるというのが、日本国内での標準的な考え方であると思料する。

この点、本件で問題となっている実験や、成人病センターでの過去の実験を鑑みると、P3レベル相当の実験が行われていたのではないかと思わざるをえない。

すなわち、①既述2(2)の通り、改変された特異型ヘルペスウイルスががん細胞にのみ感染し、人体には完全に安全であるというのには実際にはありえず、このような見解は安全神話に近いものといえる。

また、②既述2(3)の通り、ウイルスの大量増殖については、成人病センター研究所でも行っている可能性が高い。③さらに、「腫瘍血管を選択的に破壊する新しい遺伝子治療法の開発」と題する研究報告書には、清水研究員や永元研究員により「動物実験」が研究項目としてあげられているほか(資料C、12頁)、病態生理学部門のHPでは、臨床実験報告として、「**d12.CALP ΔRR**は、動物実験で原発巣のみならず、離れた場所にある転移巣も次々に破壊した」との記載があり(資料A、2頁)、成人病センター研究所で動物実験が行われていることは明らかと言える。

したがって、成人病センター研究所の各実験報告等は、P3レベル相当の実験であるかどうかの目安とすべき上記①～③の要件を全て満たしており、同研究所でP3レベル相当の実験が行われていたことが強く推察できる。

そのため、備えるべき設備はP3相当の安全設備であると考えられ、この点についての設備を備えておられるかどうか、再度説明されたい。

- ご質問にある、要件①ウイルス自体に人体に感染する危険性が排除できないことについては、2.(1)で回答したとおり、特定の腫瘍細胞以外の細胞では増殖できないよう遺伝子改変することでウイルスの病原性をなくしており、安全性の点で問題はありません。また、要件②の「ウイルスの大量培養が必要な実験」については、2.(3)で回答したとおり、大量培養実験は行っておりません。
- 要件③の「動物実験」については、我が国の感染症研究において最も実績を有する「国立感染症研究所」において、同所の「病原体等安全管理規程」の中で、単純ヘルペスウイルスⅠ型は Biosafety Level (BSL) (※1) 2 に分類され、それを使った動物実験を行う場合でも ABSL (※2) 2 として、遺伝子組換え実験の P 2 レベルに相当する拡散防止措置をとる実験とされております。

- このように、①～③の要件を全て満たす場合は「取り扱うウイルスがたとえP2レベルのものであっても、実験としてはP3レベルの封じ込めが必要であるというのが、日本国内での標準的な考え方である」との主張については根拠が確認できず、当たらないと考えています。

- なお、P2レベルの研究室に備えるべき安全設備としては、回答書のとおり、安全キャビネット、オートクレーブ（高圧滅菌器）など、国の基準に則った安全設備を備えており、P2レベルの遺伝子組換え実験が行われる際の拡散防止の対応は十分であると考えています。また、使用器材や廃棄物、実験作業衣は全てオートクレーブ滅菌、UV滅菌又は次亜塩素酸滅菌を行っています。しかも、当研究所で研究を行うに際しては、上記2.(1)の項に記載のように、ヒトに対する病原性をなくすように改変された単純ヘルペスウイルスⅠ型を用いており、安全性については問題ありません。

※1 **Biosafety Level (BSL)**

生物危険度。細菌・ウイルスなどの病原体を生物学的な危険度で分類した指標。**WHO**（世界保健機関）が制定する指針に基づき各国が独自に定める。病原体を危険度に応じてレベル **1 (BSL-1)** からレベル **4 (BSL-4)** に分け、取り扱い手順、感染性微生物を扱う実験室の設備や施設の基準を定める。

※2 **ABSL**

動物実験施設バイオセーフティレベル(**Animal facility Biosafety Level**)。動物実験施設における生物危険度。

4. 「4. 質問3に対する回答(回答書2頁)について」に関する疑問点について

二つ目の○の中で、「すでに研究成果の一部については、ホームページでも公表されているところです。」とあるが、この記載が住民に対する分かりやすい公表になっているとは言い難い。

少なくとも、住民が研究の内容と危険性を十分に把握できる程度の公表がされるべきと考えるが、いかがか。

- 研究成果の一部については、すでに当研究所のホームページの中に一般向けのホームページも設けて公表しているところです。今後とも、住民に分かりやすい公表となるよう努めてまいります。
- なお、現在、成人病センター研究所においては、P3レベルの実験は行っておらず、すでに回答したとおり、P2レベルの施設は安全対策も十分とられており、地域住民に危険が及ぶことはありません。

5. 「5. 質問4に対する回答(回答書3頁)について」に関する疑問点について

従来の研究自体が上記の通り住民に開かれたものではなかったため、今後は、住民、学者、成人病センター研究所当事者を含む委員会で危険性の情報を公表すべきと考えるがいかがか。

- 成人病センターにおける遺伝子組換えの研究は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(平成 15 年 6 月 18 日法律第 97 号)及び「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」(平成 16 年文部科学・環境省令第 1 号)に基づき行っています。また、研究の実施にあたっては、「遺伝子組換え生物等の第二種使用等に係わる組換えDNA実験安全委員会」を設置し、研究計画について審議し承認したうえで行っております。
- また、研究成果については、「大阪府立成人病センター年報」で公表するとともに、すでに研究成果の一部についてはホームページでも公表しているところです。
- 今後とも、住民に分かりやすい公表となるよう努めてまいります。