

JMACシンポジウム2013



~Molecular Genetic Testing and its International Standardization~

遺伝子検査と国際標準化

今後急速な普及、発展が想定される遺伝子検査は、
食品の安全性、環境評価や医療応用にいたるまで、大変身近なものとなりつつあります。
同時に遺伝子検査を取り巻く国際標準化も活発化しています。
今回のシンポジウムでは、遺伝子検査の現状、今後ならびに国際標準化活動について展望します。

会期

2013/11/6 水 10:00-17:45

会場

日本科学未来館 7F

シンポジウム / みらいCANホール 展示会場 / イノベーションホール

主催

特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム (JMAC)

後援

内閣府、経済産業省、産業技術総合研究所、日本臨床検査標準協議会、日本臨床検査薬協会

本シンポジウムは、内閣府最先端研究開発支援プログラム (FIRST) 川合プロジェクトの支援を受けています。

目次

3 ご挨拶

4 シンポジウム日程表

5 会場図

6 プログラム

8 講演者紹介・講演資料

8 Leming Shi

- Standardization of Genomics and Bioinformatics for Pharmacogenomics and Personalized Medicine: The MAQC/SEQC Project

10 Joachim Lonien

- International Standardization Organizations and What They Do in Biotechnology

12 野田 尚宏

- 核酸標準物質の開発と遺伝子検査

14 橘田 和美

- 食品遺伝子検査と国際標準化 1 分子標準物質開発とその意義

16 宮地 勇人

- 遺伝子関連検査の国際的標準化に向けた取り組み

18 久保野 勝男

- 臨床検査室における国際標準化

20 小出 博文

- 臨床検査の標準化と整合化 ー業界の活動と対応ー

22 中江 裕樹

- 次世代臨床応用技術とバイオチップコンソーシアムの挑戦

24 参考資料

28 論文

28 秋山 英雄

- バイオチップ実用化に向けた連携と今後 ーDNAチップ産業化に向けた標準化の動きー

32 中江 裕樹

- 食品検査用バイオチップの国際標準化 ー日本がリードするバイオ産業の標準化動向ー

38 正会員法人一覧

39 JMACシンポジウム2013展示会 出展社一覧

40 JMACシンポジウム2013実行委員

出口 雄吉

バイオチップコンソーシアム(JMAC: Japan MicroArray Consortium)は、バイオチップに関連する市場の創生と産業化を促進することを目的として、産業界を中心としたNPO法人として2007年に設立いたしました。参加企業は、DNAチップメーカー、加工技術企業、試薬メーカー、検査企業など多岐にわたっています。設立以来6年間、産業化を加速するために、バイオチップの標準化に取り組んできました。食品検査用途のバイオチップに関する用語の定義や評価手法の国際標準化を目指し、2008年にISO TC34 SC16に規格案を提案しました。その後各国のISO国際委員と議論を進めながらISOの承認ステップを一つずつクリアし、この10月にマイクロアレイに関する世界初の国際標準として承認されました。食品分野の遺伝子検査は、GMOのスクリーニングや、食中毒菌のスクリーニングなど、5年後に100億円以上の国内市場が期待されており、この国際標準が、食品検査用バイオチップの実用化に大いに寄与すると考えています。また、医療分野の標準化に関しても、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会(JCCLS)と共同で取り組んでいます。更に、ISOに創設されたバイオテクノロジー委員会への規格案の提案も検討しており、今後も、バイオ分野の様々な産業領域における国際標準化に取り組んでいく予定です。

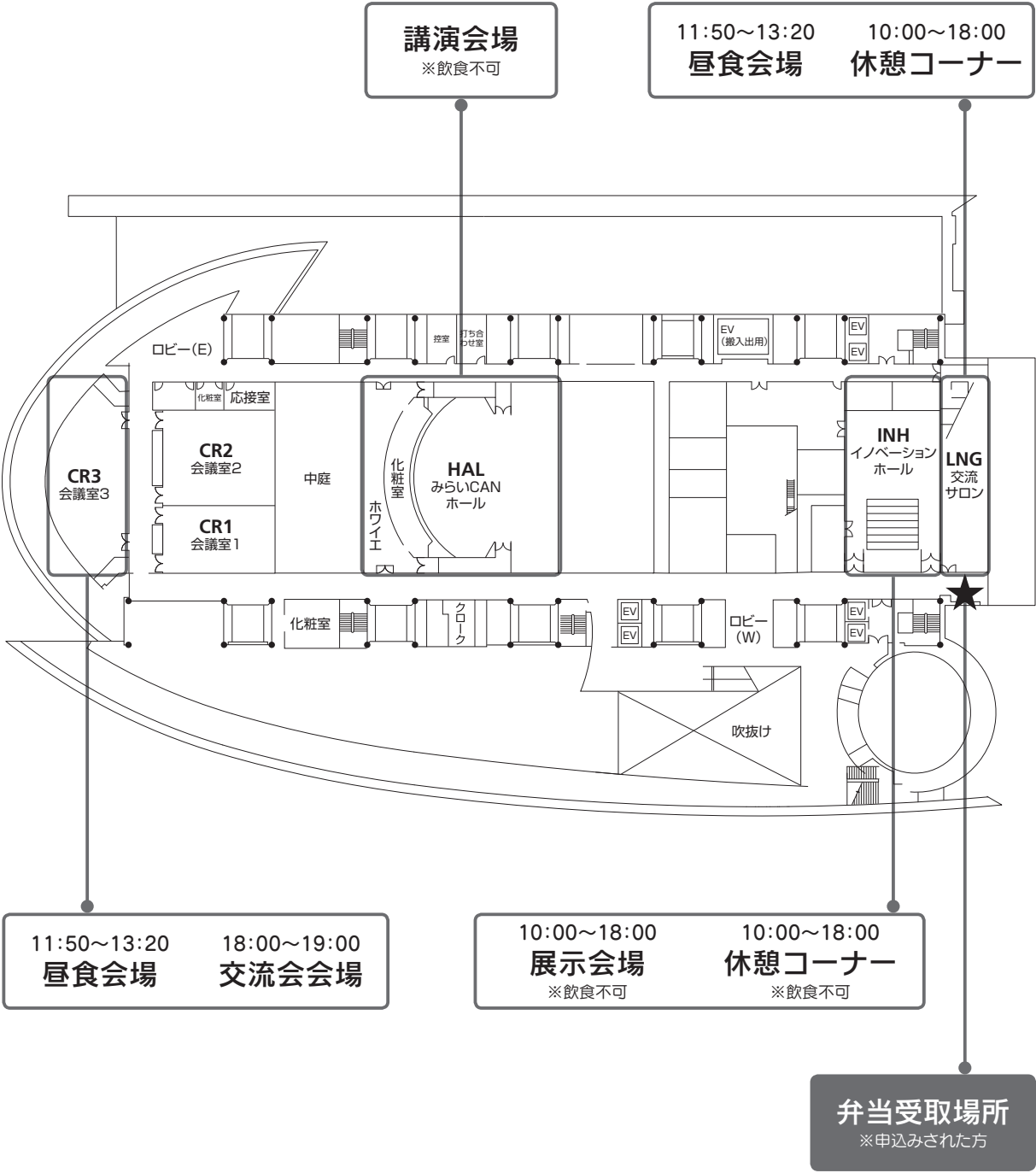
JMACが開催する本シンポジウム「遺伝子検査と国際標準化」では、国内外の遺伝子検査に関わる第一人者の先生方をご招待し、遺伝子検査の現状と将来展望、更には国際標準化の活動状況に関してご講演頂きます。急速に発展しつつある遺伝子検査に関する最新情報を、今後の皆様のお仕事に是非有効活用して頂きたいと思います。

シンポジウム日程表

	みらいCANホール ※終日 飲食不可	イノベーションホール ※終日 飲食不可	交流サロン	第3会議室
9:00				
15				
30				
45				
10:00	入場			
15				
30				
45				
11:00	講演		ドリンクコーナー	
15				
30				
45				
12:00	休憩 ※飲食不可		弁当受取コーナー ※申込みされた方 昼食会場 ※販売はしていません。	昼食会場 ※販売はしていません。
13:00				
15				
30				
45				
14:00	講演	企業展示、 休憩コーナー ※飲食不可		
15				
30				
45				
15:00				
15				
30	15:20～15:50 休憩		ドリンクコーナー	
45				
16:00	講演			
15				
30				
45				
17:00				
15				
30				
45				
18:00				交流会 ※申込みされた方
15				
30				
45				
19:00				
15				
30				
45				
20:00				

会場図

日本科学未来館 7 階



※昼食会場は、昼食を取って頂く場所として開放するものであり、昼食の販売は行われませんので、
どうぞご注意ください。

※お申し込みの際に昼食を申し込まれた方は、★印の場所で、弁当をお受け取りください。

●座長 **中江 裕樹**／特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム 事務局長・研究部長

布藤 聡／株式会社ファスマック 代表取締役社長

9:00～10:00 【開場】

10:00～10:05 【会長挨拶】

出口 雄吉／JMAC会長、東レ株式会社 常務取締役 研究本部長

●Opening Address

10:05～10:10 【来賓挨拶】

江崎 禎英／経済産業省 製造産業局生物化学産業課長

●Guest Speech

10:10～11:00 【招待講演 講演1】

Leming Shi／復旦大学
Professor, School of Pharmacy, Fudan University
アメリカ食品医薬品局
Guest Faculty at US Food and Drug Administration

●Standardization of Genomics and Bioinformatics for Pharmacogenomics and Personalized Medicine: The MAQC/SEQC Project

11:00～11:50 【招待講演 講演2】

Joachim Lonien／ドイツ規格協会
Deutsches Institut für Normung (DIN)
Innovation Manager, German Institute for Standardization

●International Standardization Organizations and What They Do in Biotechnology

11:50～13:20 【休憩・昼食】 展示会場をぜひご覧ください。

【Lunch Break & Exhibition】

13:20～14:00 【講演 講演3】

野田 尚宏／独立行政法人産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 主任研究員

●核酸標準物質の開発と遺伝子検査

●Development of Reference Materials for DNA/RNA Measurements and Genetic Testing

14:00～14:40 【講演 講演4】

橘田 和美／独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所
食品分析研究領域 GMO検知解析ユニット長

●食品遺伝子検査と国際標準化－1分子標準物質開発とその意義

●Standardization of Biomarker Detection Techniques for Foods－Challenge to Development of Single DNA Molecule Standard

14:40～15:20 【講演 講演5】

宮地 勇人／東海大学医学部基盤診療学系 臨床検査学 教授
特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会 常任理事

●遺伝子関連検査の国際的標準化に向けた取り組み

●Efforts for Global Standardization and Quality Services of Molecular-genetic Testing

15:20～15:50 【休憩】 展示会場をぜひご覧ください。

【Break & Exhibition】

15:50～16:30 【講演 講演6】

久保野 勝男／公益財団法人日本適合性認定協会 認定センター 副センター長

●臨床検査室における国際標準化

●International Standardization for Medical Laboratories

16:30～17:10 【講演 講演7】

小出 博文／一般社団法人日本臨床検査薬協会 常務理事

●臨床検査の標準化と整合化 －業界の活動と対応－

●Harmonization and Standardization of IVD－Activity and Implementaion of IVD Manufacturers－

17:10～17:35 【座長講演 講演8】

中江 裕樹／特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム 事務局長・研究部長

●次世代臨床応用技術とバイオチップコンソーシアムの挑戦

●Challenges of Japan MicroArray Consortium toward Next Generation Clinical Applications

17:35～17:45 【総括、閉会挨拶】

林 省治／JMAC副会長、三菱レイヨン株式会社 参与 横浜研究所 所長

●Closing Address

※講演は質疑応答含む

Standardization of Genomics and Bioinformatics for Pharmacogenomics and Personalized Medicine: The MAQC/SEQC Project

Personalized medicine aims to deliver the right medicine to the right patient at the right dose at the right time, thus minimizing adverse drug reactions and maximizing drug efficacy. It depends on reliable tools in genomics, bioinformatics, and cheminformatics for accurately characterizing patients, drugs, and their interactions at the genome-wide scale. The MicroArray and Sequencing Quality Control (MAQC/SEQC) project is a community-wide effort launched by the US Food and Drug Administration in 2005 to address concerns about the reliability of microarray and other genomic technologies as well as bioinformatic data analysis challenges in personalized medicine (www.fda.gov/MicroArrayQC/). MAQC-I evaluated technical performance of various microarray gene-expression platforms and data analysis approaches in identifying differentially expressed genes or potential biomarkers of treatment effects (www.nature.com/nbt/focus/maqc/). MAQC-II aimed at reaching consensus on “best practices” for developing and validating microarray-based predictive models for preclinical and clinical applications (www.nature.com/focus/maqc2/). MAQC-III (SEQC) has been evaluating technical performance and addressing bioinformatics challenges of next-generation sequencing, a pow-

erful genomics technology that holds great promise in bringing personalized medicine closer to reality by allowing for characterization of a patient’s genomic landscape at a single-base resolution. The MAQC/SEQC project is expected to enhance our capabilities of understanding, predicting, and eventually preventing serious adverse drug reactions by large-scale simulation and prediction of drug-protein interactions incorporating patient-specific genomic information (MAQC-IV or PADRE), thus helping the FDA fulfill its mission of promoting and protecting public health. This presentation will focus on lessons learned from the SEQC (MAQC-III) project. Next-generation sequencing has revolutionized the scale and scope of genomic research, making deep, whole-transcriptome sequencing (“RNA-Seq”) feasible with the advent of various alternative platforms. Reproducibility across platforms and laboratories is a crucial requirement for any new experimental method in research and clinical applications. The SEQC project set out to investigate this by utilizing two well-characterized reference RNA samples A and B from the MAQC-I project, with spike-ins of synthetic RNA from the External RNA Control Consortium (ERCC). Samples C and D were then constructed by com-

binning A and B in known mixing ratios, 3:1 and 1:3, respectively. All samples were distributed to several independent sites for RNA-Seq library construction and sequencing. Technical replicates permit the study of inter-site variation, site-to-site reproducibility, and differences between various platforms. In addition, we applied RNA-Seq to several research problems including a critical assessment of the prediction performance in neuroblastoma patient outcome in comparison with that of microarrays. In total, over 10 terabases of sequencing data were generated, representing the most ambitious effort in the generation and analysis of large reference datasets of the RNA-Seq community to date. While RNA-Seq showed comparable or superior technical performance over microarrays at the gene-expression level, we did not observe clear advantages of RNA-Seq over microarrays in terms of the prediction of patient outcomes. Furthermore, there remain big challenges for the accurate identification and quantification of isoforms based on RNA data, highlighting the needs for improving bioinformatics pipelines and experimental procedures of high-throughput genomics to realize accurate prediction of patient outcomes.

Leming Shi

Professor, School of Pharmacy,
Fudan University

● Profile

Dr. Leming Shi is a professor at the School of Pharmacy of Fudan University in Shanghai, where he established and directs the Center for Pharmacogenomics. Dr. Shi received his Ph.D. in computational chemistry from the Chinese Academy of Sciences in Beijing. As a Principal Investigator at the US Food and Drug Administration (FDA) from 2003 to 2012, Dr. Shi conceived and led the MicroArray and Sequencing Quality Control (MAQC/SEQC) project (www.fda.gov/MicroArrayQC/, www.nature.com/nbt/focus/maqc/ and www.nature.com/focus/maqc2/). Dr. Shi’s research focuses on pharmacogenomics, bioinformatics, and cheminformatics aiming to realize personalized medicine. Dr. Shi is a guest faculty at the US FDA.

International Standardization Organizations and What They Do in Biotechnology

When standardization organizations talk about standards, they refer to technical standards: formal documents that provide requirements, specifications, guidelines or characteristics that can be used consistently to ensure that materials, products, processes and services are fit for their purpose. Using standards, users can rely on recognized practices and approved levels of safety. Moreover, technical risks are minimized by using fit for purpose components that have been tested and proved to work for the intended application. Verification tests are carried out in international round-robin experiments prior to publication of an international (ISO) standard. The international standardization organization ISO has published over 19,000 standards since its foundation in 1947. ISO standards are created in technical bodies by experts from over 160 member countries, each represented at ISO through their respective national standardization

body (NSB). Germany's national standardization body is DIN (German Institute for Standardization), which holds 19% of all ISO technical bodies.

In 2012, DIN proposed the establishment of a new technical committee, ISO/TC Biotechnology, which will start its work in December 2013. DIN is also involved in the work of consortia and research organizations with which they publish Specifications, also called DIN SPEC.

Memo

Joachim Lonien

Innovation Manager,
Deutsches Institut für Normung (DIN)
German Institute for Standardization

● Profile

Joachim is Innovation Manager at the German Institute for Standardization.

He holds a Master's degree in Biotechnology and a Master's in Global Operations Management. Prior to his current position, he spent a decade in biotechnological research primarily at Brookhaven National Laboratory (NY, USA), investigating gene expression patterns in diatoms and generating metabolic flux maps for model plants *Arabidopsis thaliana* and *Brassica napus* in order to investigate their central metabolism and identify metabolic pathways. In 2010 Joachim joined DIN, one of the largest standardization organizations worldwide. At DIN he is responsible for standardization efforts in the realm of life sciences and Smart Cities.

核酸標準物質の開発と遺伝子検査

遺伝子検査における核酸高分子(DNAやRNA)の検出および定量は、臨床検査分野のみならず食品分野、環境分野、医薬品などの製造プロセスの評価等において重要な分析項目である。これ以外にも、犯罪捜査や災害現場におけるDNA型鑑定による個人識別、食品中の食中毒原因微生物検出、遺伝子組換え食品の組換え遺伝子の混入率検査、食品の品種鑑別さらにはバイオテロや環境計測などに至るまで遺伝子検査は利用されるようになってきている。遺伝子検査技術としては定量的PCR、マイクロアレイ、また近年普及が著しい次世代シークエンサーなどの多岐にわたる手法が利用されている。一方で、異なる装置間、技術間での測定結果の互換性向上や精度管理のための標準物質は十分に整備されているとは言えず、その開発が望まれている。このような要望に応えるべく、産業技術総合研究所は遺伝子検査に利用できる国際単位系(SI)へのトレーサビリティが確保された定量解析用のRNA標準物質(NMIJ CRM 6204-a)を開発した。

開発したRNA標準物質は、自然界に存在する既知の真核生物由来のゲノム配列などとの相溶性が低い人工的な配列で構成されている1本鎖RNAである。塩基長は約500塩基のものが3種類と約1000塩基のものが2種類の合計5種

類からなっている。この5種類はそれぞれ異なる人工配列で構成されているため、マイクロアレイや次世代シーケンサーなどの遺伝子発現解析において、濃度を変えたスパイクイン用のRNA標準として利用することができる。5種類の配列それぞれについて総RNA濃度が認証されており、マルチプレックス定量PCRなどの遺伝子検査技術の精度管理などにも応用することが可能である。

本発表では開発した定量解析用のRNA標準物質について述べるとともに、遺伝子検査技術の精度管理へ利用した実施例等を紹介する。

Memo

野田 尚宏

独立行政法人産業技術総合研究所
バイオメディカル研究部門 主任研究員

●略歴

学歴：1997年 早稲田大学理工学部 卒業
2002年 早稲田大学大学院理工学研究科
博士課程修了 博士(工学)

職歴：2002年（独）産業技術総合研究所
生物機能工学研究部門 特別研究員
2005年（独）産業技術総合研究所
生物機能工学研究部門 研究員
2010年（独）産業技術総合研究所
バイオメディカル研究部門 主任研究員

主な研究テーマ：

遺伝子検査技術の研究開発や評価、および定量用核酸標準物質の開発等の業務に従事。

食品遺伝子検査と国際標準化 1分子標準物質開発とその意義

経済のグローバル化の進展に伴い、われわれを取り巻く環境も大きく変化している。その一つがわれわれの生存に不可欠の食生活であり、わが国の食糧供給が海外からの輸入に大きく依存していることから明らかなように、国際的な依存関係が大きくなっている。このような中、遺伝子組換え（GM）作物の商業栽培は世界的に進展し、食品としての安全性審査を終了したGM作物のみが流通可能となるような仕組みが多くの国で確立されている。またそれと同時に、消費者の商品選択に資するため、多くの国において表示制度の導入が行われている。このため、未承認GM作物の監視、および表示制度の適切な運用等を目的として、GM作物の検査手法の開発が各国で進むと共に、GM作物の検査法の国際標準化が急務となった。GM作物の組換え遺伝子産物であるタンパク質を標的とした検査法とならび、組換え遺伝子を標的としたPCRを主体とする遺伝子検査手法が広く用いられており、ISO/TC34/WG7の下、GM作物検知に係る国際規格が策定・発行された。わが国で開発されたリアルタイムPCRに基づく定量検知法も国際規格に掲載されるに至った。生物分子の分析方法の適用範囲はより広範囲にわたるため、平成20年からはGM体検出技術に係る規格の見直しおよび新規規格策定作業は、新たに設立

されたISO/TC34/SC16（分子生物指標の分析に係る横断的手法分科委員会）において行われることになった。

一方、遺伝子検査は幅広い分野で利用され、更なる高感度化への要請も大きい。例えば、医療の現場では疾病マーカーを高感度で検出し、その結果に基づき治療の選択を行う等の、診断と治療の一体化が強く求められている。殊に末梢血等に存在する微量核酸の定量に基づく診断等は患者への負担軽減の観点から強く求められるが、高感度分析に適用しうる標準物質が存在しないため、検査法の妥当性評価に困難を来している。今後ますます需要の高まる高感度検出技術の精度管理システムを確立するためにも、1分子あるいは既知の数十分子の核酸の分子数を担保した標準物質の開発が強く求められる。

Memo

橘田 和美

独立行政法人
農業・食品産業技術総合研究機構
食品総合研究所 食品分析研究領域
GMO 検知解析ユニット長

●略歴

博士(農学)

1989年 東北大学農学部食糧化学科卒業

1991年 カリフォルニア大学デービス校食品科学部修士課程修了

1992年 農林水産省食品総合研究所(現(独)農研機構
食品総合研究所)食品理化学部研究員
(1998~2000年 タフツ大学USDAヒト栄養学加齢
研究センター客員研究員)

2002年 食品総合研究所食品素材部主任研究官

2006年 食品総合研究所食品分析化学研究領域 GMO
検知解析ユニット長
現在に至る

委員等：

内閣府食品安全委員会専門委員（遺伝子組換え食品等専門調査会）

ISO/TC34/SC16 遺伝子組換え体等規格専門分科会委員・国際専門家

日本食品化学学会編集委員・評議員

日本食品衛生学会情報委員 等

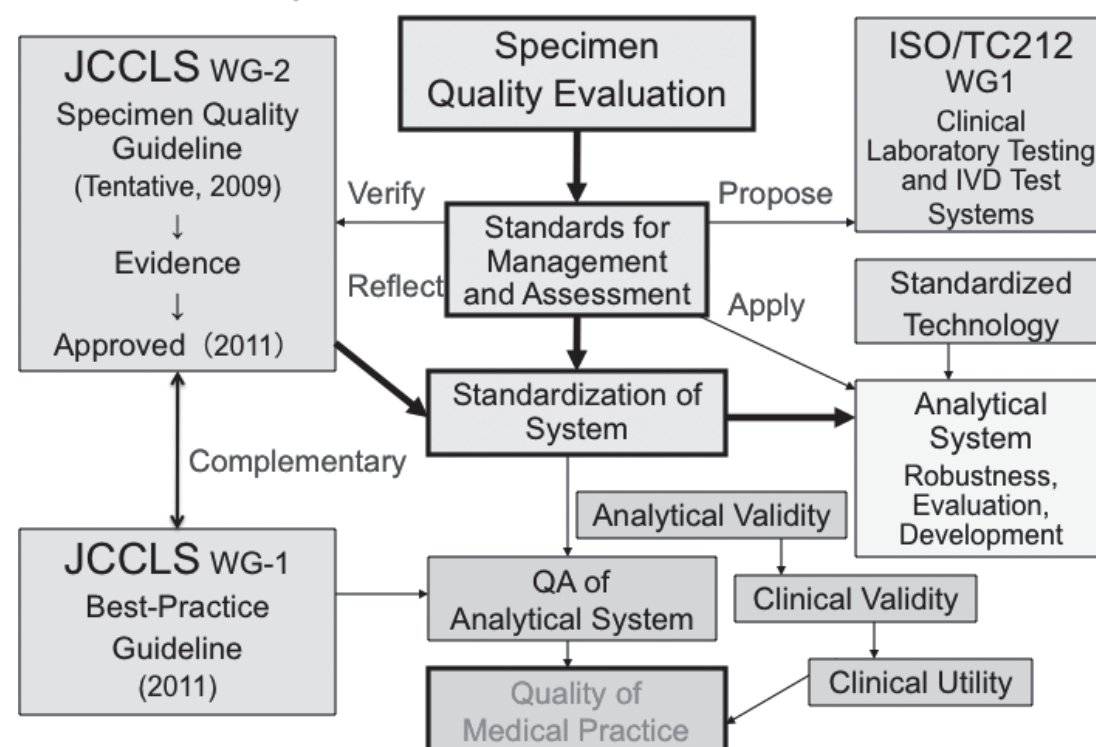
遺伝子関連検査の 国際的標準化に向けた取り組み

遺伝子関連検査は、研究から臨床応用への展開と社会浸透が見られ、国内のみならず国際的な商取引の対象となっている。遺伝子関連検査の実用化と利用拡大において、精度確保された検査の適正実施・利用による良質なヘルスケアが求められる。このため、遺伝子関連検査の標準化をめぐる、国内外の動きは活発化している。国際的な標準化活動として、経済協力開発機構OECD「遺伝学的検査の質的保証に関するベスト・プラクティス・ガイドライン」(OECD

ガイドライン)(2007年)、CDC「遺伝性疾患・状態のためのグッド・ラボラトリー・プラクティス」(2009年)、CLSI「分子遺伝学的検査の品質マネジメント」(2012年)、ISO/TC212委員会での文書規格(ISO15189-2012改定版等)、「IVDの測定前手法の標準化と改良のプロジェクト」(SPIDIAプロジェクト)(2009年～)などがある。国内ではJCCLSにて、OECDガイドラインを踏まえ、我が国の現状分析に基づき、検査施設の質保証実務に関する日本版「遺伝子

関連検査に関するベストプラクティス・ガイドライン」を作成し、2011年に公表した。遺伝子関連検査における検体の取り扱いに関する情報を取りまとめ、「遺伝子関連検査における検体品質管理マニュアル」(暫定文書)を2009年に公表し、さらに新たなエビデンスを加え、「遺伝子関連検査における検体品質管理マニュアル」(承認文書)を2011年に公表した。国内外の標準化の連携も進められている。JCCLSでは英語版作成と情報交換、それを踏まえたISO/TC212国際規格提案との連携を図っている。JMAC/JCCLSでは、マイクロアレイの標準化技術の検討成果を踏まえ、2013年ISO/TC212予備的新規提案「バイオマーカー分析のための水平法-多項目/多変量測定系のための一般的定義及び要求事項-核酸品質基準とその評価法」の準備中である(図)。これら国際的な枠組みでの標準化活動により、それを支える体制と精度保証のシステムの整備が進むとともに、検査が適切に利用実施され、良質な医療またはヘルスケアの推進に寄与することが望まれる。

Expected Effects and Outcomes



宮地 勇人

東海大学医学部
基盤診療学系臨床検査学 教授

●略歴

教 育：1981年 慶応義塾大学医学部卒業
学 位：医学博士
職 歴：1981年より慶応義塾大学病院勤務。慶応義塾大学医学部内科学教室(血液内科)助手の時に、米国シティオブホープ国立医療センターへ研究員として留学。1990年より東海大学医学部臨床病理学教室(現基盤診療学系臨床検査学)。同大学にて助手、講師、助教授(准教授)を経て、2004年より教授。
病院役職：2001年4月-東海大学医学部附属病院院内感染対策室室長
2003年4月-同、臨床検査科科長
認 定 医：検査専門医、内科認定医、血液専門医・指導医
受 賞 歴：松前賞学術部門受賞(1964)、日本臨床病理学会学会賞(Bergmeyer-Kawai賞)受賞(1996)、黒住研究振興基金受賞(1999)、小酒井望賞受賞(2005)

主な学会活動(現在)：

日本臨床検査医学会(理事、評議員、遺伝子委員会委員長)、日本検査血液学会(理事、評議員、血液認定技師制度審議会会長)、日本血液学会(代議員)、日本遺伝子診療学会(理事、評議員)、日本感染症学会(評議員)、米国がん研究学会(会員)、米国微生物学会(会員)

公的活動：日本臨床検査標準協議会(遺伝子関連検査標準化専門委員会委員長)、ISO/TC212国内委員会(副委員長、WG1代表)、ISO/PC272国内委員会(委員長)、神奈川県精度管理委員会(議長)

主な研究テーマ：

白血病における抗がん薬耐性の分子機構の解明と個別化医療への応用
造血器疾患の統合的診断システムと標準化
遺伝子関連検査の検体品質の評価・管理の手法の開発所属

臨床検査室における国際標準化

ISO 15189に基づく臨床検査室認定制度は、臨床検査を実施する臨床検査室の技術能力を決定する手段のひとつであり、認定機関が国際規格「ISO 15189（臨床検査室-品質と能力に関する要求事項）」に基づき、臨床検査室の審査を行い、臨床検査を行う能力を有していることを認定するしくみである。2005年、特定非営利活動法人 日本臨床検査標準協議会（JCCLS）と公益財団法人 日本適合性認定協会（JAB）により開始されてから8年目になる。これまでに69の臨床検査室が認定を受け、その内訳は、大学病院が18、他の医療機関が12、衛生検査所34、治験検査受託施設2、健診機関3である。国際規格ISO 15189を用いた臨床検査室の認定は世界中の国々で進められており、欧州やアジア諸国の合計は約6,000にもものぼる。多くの国では規制の中に組み込まれており、これが世界標準として普及することにより、各国間での臨床検査の共有化に貢献している。また、ISOの技術委員会TC212（臨床検査と対外診断検査システム）では、検査室の品質システム、基準システム、体外診断用機材、抗菌薬感受性検査の4つのワーキンググループが、それぞれ国際規格文書の制定を検討しており、臨床検査室関連の国際標準化に貢献している。特に国際的な高品位標準物質や基準操作法の開発が進められており、BIPM

(国際度量衡局)のJCTLM(臨床検査トレーサビリティ合同委員会)のホームページには、高位認証標準物質として148項目が、基準測定操作法として73項目が登録されている。

上述の臨床検査室の認定のほか、標準物質を生産する標準物質生産者認定、標準操作法の開発や試験を行う基準測定検査室の認定、臨床検査室の技術評価を行うための技能試験を提供する技能試験提供者の認定などが進められており、臨床検査の国際標準化が加速している。標準システムによって標準化された検査結果は、データの互換性と共有化を容易にすることが可能であり、国際標準にトレーサブルな検査結果の提供は、標準化作業、医薬品開発（治験）、健康診査の有効利用や疫学調査に役立つことが期待される。

Memo

久保野 勝男

公益財団法人日本適合性認定協会
認定センター 副センター長

●略歴

学歴：1976年 神奈川大学工学部応用化学科卒業
2000年 杏林大学医学部第二生化化学研究生
終了

学 位：医学博士

職歴：1976～2006年 株式会社エスアールエル
2001～2006年 杏林大学医学部 非常勤
講師
2006年より 公益財団法人日本適合性認定
協会 試験所認定部担当部長、認定センター
部長、臨床検査プログラムマネジャーなどを
経て、2011年より現職

研究歴：1994～2000年 Monoclonal抗体を用いたLipoprotein (a) 測定法の開発と臨床的有用性の研究(杏林大学医学部第二生化学教室)
1996年～2001年 IFCC (国際臨床化学会連合) LP(a) 標準化WG associate member として標準化作業を実施

関連団体、所属学会等：

- ・公益社団法人全国労働衛生団体連合会臨床検査専門委員会委員
- ・日本臨床化学会 評議員、関東支部会誌編集委員
- ・生物試料分析化学会 理事、編集委員、関東支部幹事
- ・国際試験所認定協力機構 (ILAC) 認定技術委員会委員、相互承認委員会 WG9 主査
- ・アジア太平洋試験所認定協力機構 (APLC) 技術委員会委員、臨床検査小委員会主査

臨床検査の標準化と整合化 —業界の活動と対応—

日本中の8,600の病院及び100,000の一般診療所で一日平均130万人の入院患者と140万人の外来患者が20万人の医師による診断、治療、経過観察を受けている。その医療行為の判断、決定に臨床検査は欠かせないものであり、検体検査用の試薬と測定機器の発展は、ベッドサイドでの測定や30分以内に十数項目の検査値を診療の場に報告することを可能とし、確かな診断に基づく迅速な治療、投薬に貢献している。

経済のグローバル化、輸送手段の発展とともに、ひと（患者）は国境を超えて移動し、有効性と臨床的に有益な医療技術、安全な製品を平等に患者、医療機関に提供することが求められてきた。

このような概念に基づき、医療機器規制の国際整合化を目的に医療先進国の日本、アメリカ、カナダ、オーストラリアとEUの4ヶ国1地域の規制当局と医療機器産業界で構成されるGHTF (Global Harmonization Task Force 医療機器国際整合化会議) が1992年に設立された。GHTFに続き、臨床検査や体外診断用製品、医療機器の製造や使用に関する国際規格を作成する技術委員会がISOに設置された。1995年に「臨床検査及び体外診断用システム」のISO/TC212と「医療用具の品質管理と関連する一般要求事項」のISO/TC210が設置された。

一般社団法人日本臨床検査薬協会（臨薬協）は臨床検査薬（体外診断用医薬品）を製造（輸入）、販売している企業118社で構成している。その事業活動の柱の一つに臨床検査薬に関する規格の作成、標準化の推進を上げ、JCCLS、臨床検査関係団体とともに国内及び国際標準化に取り組むとともに、法規制の国際整合化の活動に積極的に参画している。

Memo

小出 博文

一般社団法人日本臨床検査薬協会
常務理事

●略歴

東京工業大学大学院理工学研究科修士課程修了
工学修士
協和発酵（現協和キリン）及び協和メデックスにて医薬
品バルクの製造研究、品質管理、製造、体外診断用試薬
の研究開発、学術、品質保証、海外事業の業務に従事。
2005年11月より臨薬協事務局にて海外渉外、標準化
の事業活動を担当。

次世代臨床応用技術と バイオチップコンソーシアムの挑戦

バイオチップ関連市場が動いている。黎明期の研究用途の市場から、遺伝子検査など産業用途にシフトしているのだ。新しい産業用途市場を拡大するため、バイオチップ関連企業で構成されるバイオチップコンソーシアム(JMAC)は、各社の飛躍の後押しとなる基盤作りに取り組んでいる。

JMACは、2007年、バイオチップをはじめとする遺伝子解析技術の関連企業が業界団体を立ち上げ、発足した。現在は特定非営利活動法人として、事業を展開している。発足当初より、遺伝子解析技術の実用化・産業化を通じて、市場拡大を目指す中、JMAC加盟各社に横断的な取り組みとして、遺伝子解析技術の国際標準化活動に精力的に取り組んできた。

バイオチップコンソーシアムの英語名、Japan MicroArray Consortium (JMAC) は、米国FDA (食品医薬品局) におけるMAQCプロジェクト (Microarray Quality Control) に因んで命名されたものであり、発足以来、同プロジェクトとの交流を図ってきた。米国の国立の研究機関と日本の遺伝子解析技術関連の民間業界団体とで、立場は違っているが、目標プロジェクトの下に業界各社が横断的に参加している形態は同一である。彼らは国の指針であるガイドラインを成果物としているのに対し、我々は、遺

伝子検査の現場で活用できるマイクロアレイの
測定精度管理に関するISO標準化を目指した。
本日は、その成果について報告する。

マイクロアレイによる測定技術のISO 標準化に当たり、JMACでは、産業技術総合研究所と核酸標準物質の開発に取り組み、マイクロアレイとしての検出限界や信頼性区間を得るための“ものさし”とした。この成果は最終的に、国際標準ISO16578として結実した。JMAC発足以来、足掛け6年間の努力が実ったものである。

これら活動の背景には、JMACの中に発足した各作業部会の努力がある。オリゴ部会におけるプローブ等の提供、品質管理、文書化・標準化、材料加工部会における精細な材料の条件検討、そして何よりも一気通貫部会によるISO標準化への纏め作業が国際標準として結実したのである。各部会の努力には深謝したい。

また、JMACでは、2010年よりFIRST川合プロジェクト(内閣府)に参画している。この中では、大阪大学と名古屋大学が開発中のナノバイオデバイス(遺伝子向け1分子解析装置)向けにJMACは食品総合研究所と協力して、1分子解析用の核酸標準物質の開発を行っている。大阪大学と名古屋大学では、世界に先駆け、シリコン技術を用いたナノポアを配列解析に応用しており、次世代のさらに先をいく遺伝子解析装

置を、今まさに生み出そうとしている。

現在、手軽な装置が市場に出され、遺伝子検査自体も、急速な勢いで産業利用が進む過渡期にあると言える。このような情勢の中、JMACでは、当初マイクロアレイ開発技術を求心力として活動してきたが、この実績を足掛かりとして、来るべき遺伝子解析装置開発全盛の時代に柔軟に対応し、世界市場拡大における日本の役割を全うし、さらに我が国バイオ産業の活性化に役立つ標準化活動、および遺伝子解析関連業界発展のための基盤づくりを行っていきたいと考えている。"バイオ"を真の産業にする、これがバイオチップコンソーシアムの挑戦である。

Memo

This image shows a full page of primary-ruled notebook paper. It features ten sets of horizontal dashed lines for writing, each set bounded by two vertical solid lines forming a margin. The margins are wider on the left side than on the right. The entire page is white with no text or other markings.

中江 裕樹

特定非営利活動法人
バイオチップコンソーシアム
事務局長・研究部長

●略歴

理学博士

1986年4月、株式会社東芝入社後、1993年学位取得、1994年には、ドイツ・ザールランド大学・医学部へ在職留学。1999年5月より株式会社日立製作所に勤務、2003年12月、代表取締役CEOとして株式会社カナレッジを設立。2006年より株式会社メディビックに入社、2007年3月、同社常務取締役就任。

2008年9月、バイオビジネスソリューションズ株式会社を設立、代表取締役社長就任。2009年7月より2013年10月まで、株式会社ジェネティックラボ取締役。特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアムについては、設立時より関与し、現在事務局長と研究部長を兼務、バイオ分野の標準化を推進している。

参考資料

国際標準化の仕組みとJMACの取組み

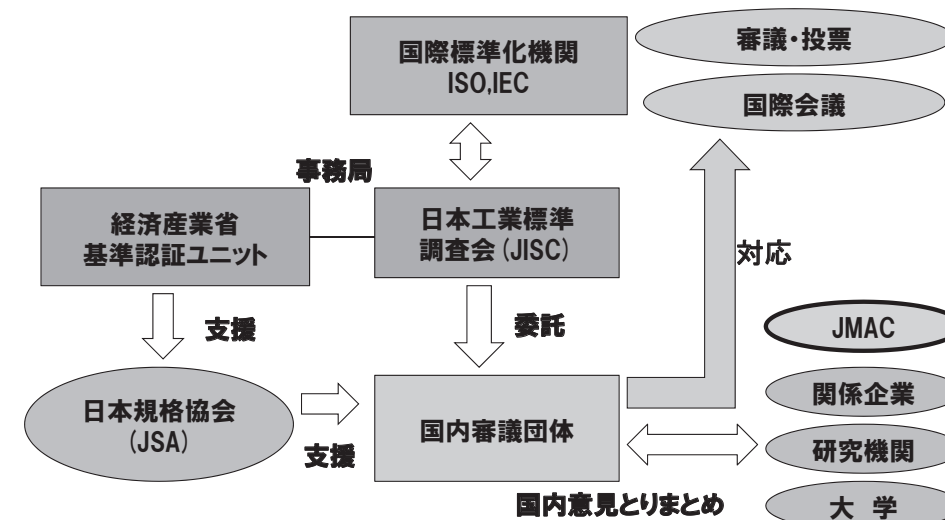
2013年11月6日
特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム

©JMAC All Rights Reserved



国内標準化体制

日本工業標準調査会 (JISC) を中心とする標準化体制



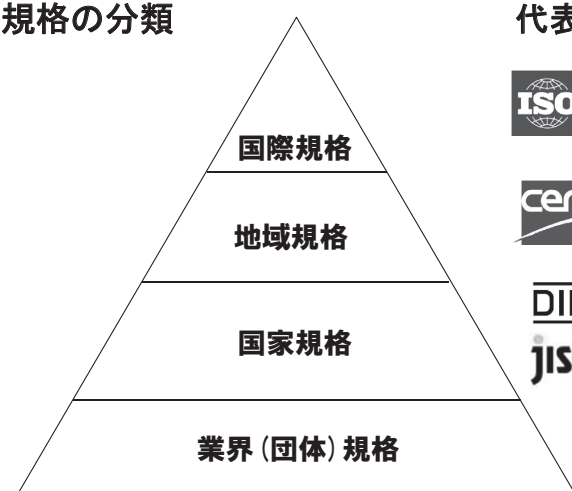
出典: 農林水産消費安全技術センター国際課資料より改変

3

©JMAC All Rights Reserved

ISO規格の位置づけ

規格の分類



代表的な標準化組織



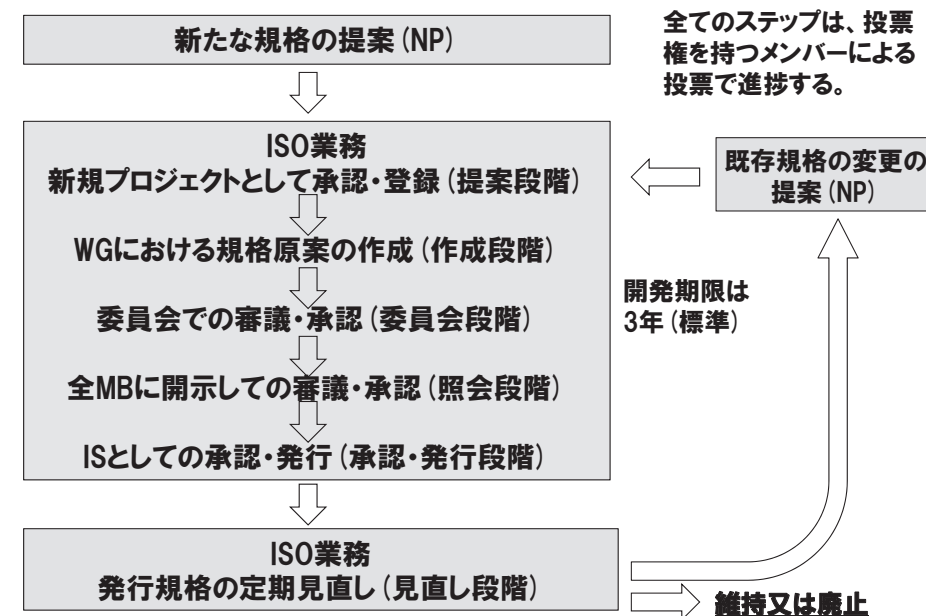
参考: 農林水産消費安全技術センター国際課資料より改変

©JMAC All Rights Reserved

2



標準化プロセスの全体イメージ



出典: 農林水産消費安全技術センター国際課資料

4

©JMAC All Rights Reserved



バイオチップの国際標準化 JMACの取組み



ISO TC34 SC16 食品専門委員会・
分子生物指標の分析に係る横断的手法
に係る分科委員会

提案規格名 「DNAマイクロアレイを用いた特定核酸配列の
検出に関する一般的定義と要求事項」

国内審議団体 農林水産消費安全技術センター(FAMIC)

2010年7月投票	NP提案: New Work Item Proposal(新作業項目提案)
2011年5月検討 開始	WD: Working draft(作業原案)
2011年9月投票	CD原案: Committee Draft(委員会原案)
2012年6月投票	DIS案: Drafted International Standard(国際規格原案)
2013年7月投票	FDIS案: Final Draft International Standard(国際規格最終案)
2013年10月承認	FIDSの承認後、ISO規格として発効

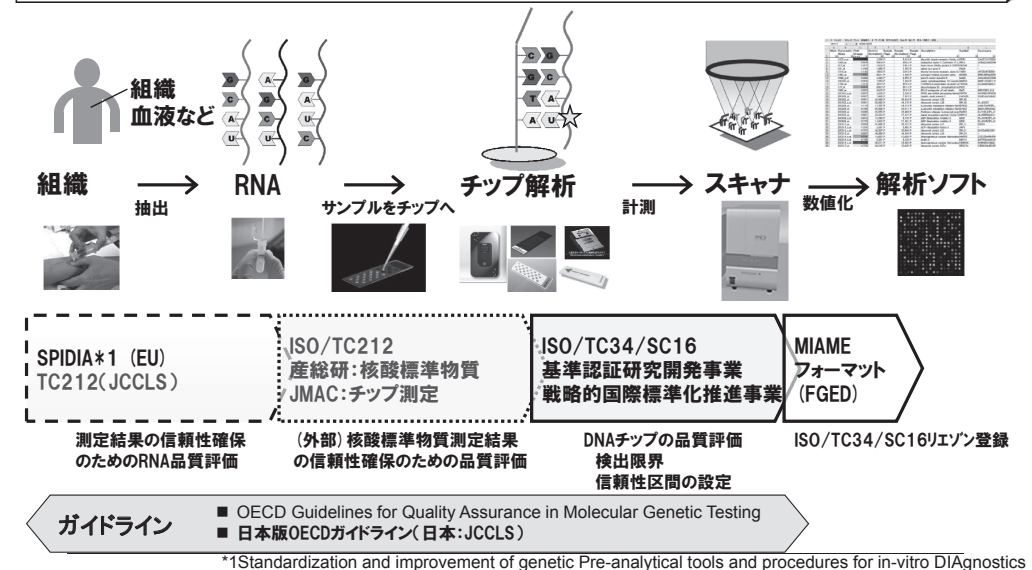
5

©JMAC All Rights Reserved

DNAチップ測定における標準化動向



測定データの信頼性・再現性の確保を目的に、核酸標準物質によるヒト由来生物試料の管理から
バイオチップ測定まで一貫通貫で測定データの品質を保证するプロセスを確立する



7

©JMAC All Rights Reserved

バイオチップの国際標準化 JMACの取組み



年度	2008	2009	2010	2011	2012	2013
研究開発	バイオチップの互換性および評価方法に関する標準化※1			マイクロアレイに関する一般的定義及び要求事項に関する国際規格開発※2 医療用バイオチップ実用化促進に向けたヒト核酸の測定プロセスに関する国際標準化※3		
バイオチップ測定に関するISO規格提案	※1 経済産業省「基準認証研究開発事業」 ※2 経済産業省「国際標準開発事業」 ※3 経済産業省「国際標準共同開発事業」 ※4(独)日本学術振興会「最先端研究開発支援プログラムの採択研究課題 「1分子解析技術を基盤とした革新ナノバイオデバイスの開発研究」 FIRST川合プロジェクト		1分子解析技術の産業利用および臨床応用に向けた標準化研究開発※4	分子生物指標の分析に係る横断的手法分科委員会 (ISO/TC34/SC16) ▲新規作業項目提案 ▲委員会原案提案 ▲委員会原案提案 ▲最終国際規格案 ▲ISO規格発効		
標準物質開発		▲DNAチップによる測定に適用できる標準物質を開発 協力機関:(独)産業技術総合研究所		臨床検査と体外診断検査システム専門委員会(ISO/TC212)		▲新規作業項目提案

6

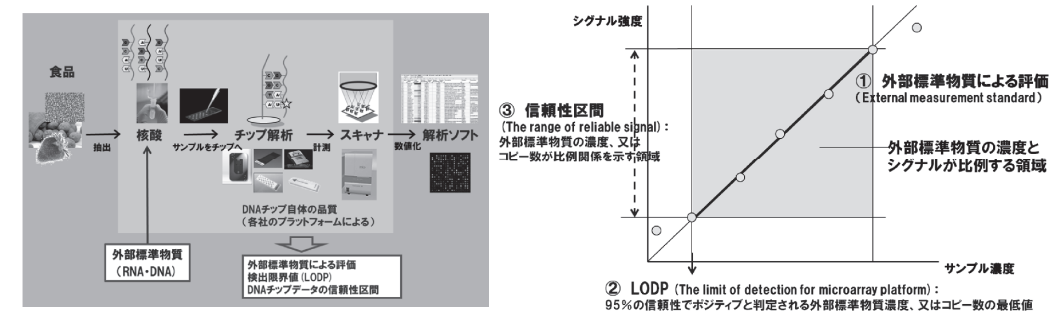
©JMAC All Rights Reserved

国際標準化活動(食品分野)



経済産業省プロジェクト(平成23~25年度)
開発テーマ「マイクロアレイに関する一般的定義及び要求事項に関する国際規格開発」

ISO16578



ISO/TC34/SC16
食品専門委員会/分子生物指標の分析に係る横断的手法に係る分科委員会)

8

©JMAC All Rights Reserved

バイオチップ実用化に向けた連携と今後 ーDNAチップ産業化に向けた標準化の動きー

バイオチップコンソーシアム 秋山 英雄

1. はじめに

DNAチップをはじめとするバイオチップは近年、飛躍的に技術発展を成し遂げ、今日では有用な研究ツールとして、大学等の研究機関や製薬・食品企業等の研究所にて広く利用されている。しかし、より大きな市場規模が想定される産業用途での立ち上がり当初の予想よりも遅れており、精度測定、サンプル前処理、データ解析・判定、試薬管理などの方法や手順における標準化の遅れが原因の一つと指摘されている。

欧米では、高いニーズが期待される医療・医薬領域で先行してDNAチップの標準化について検討が進められている。しかし医療・医薬領域では試料のばらつきに由来するノイズに直面しやすく、標準化の基準はチップそのものに対する基準だけではなく、試料の質までも含んだものとならざるを得ず、必然的に標準化システムは複雑になりやすい。

一方、我が国でも産業界が中心となってDNAチップをはじめとするバイオチップの産業化に向けた標準化を検討し、国内外の団体との協調を通じてバイオチップ関連の産業化促進、および市場創生を行うことを目的に、2007年10月にバイオチップコンソーシアム(Japan MicroArray Consortium、通称JMAC)が設立される等、標準化の気運が急速に高まっている。本稿では、バイオチップ、特にDNAチップ産業化に向けた標準化の現状と国内外における最新の動向、ならびに産業化のための課題について触れたい。

2. DNAチップ産業化の課題

バイオチップとは、DNA(デオキシリボ核酸)やタンパク質、糖鎖等の生体物質の量や構造の違い等を調べる解析ツールの総称であり、測定対象毎にDNAチップ、タンパクチップなどに分類される。

現在、最も開発が盛んなのはDNAチップであり、国内市場規模は研究用途が中心で約70億円と推定されている。一般にDNAチップは、ガラスやシリコン、プラスチック基板上に予め塩基配列のわかっているDNA断片を整列配置させたツールである。ここに患者の血液や組織等から抽出・前処理したDNA(或いはRNA)を加えると特定の配列をもつDNA同士が特異的に結合し、これを蛍光や電気信号として読み取る。例えば特定の病気を調べるチップであれば百個前後の遺伝子を並べ、信号を読み取ることで病気の状態を短時間に調べることができる。

さらに実用化が進めば、図1に示すようにベッド

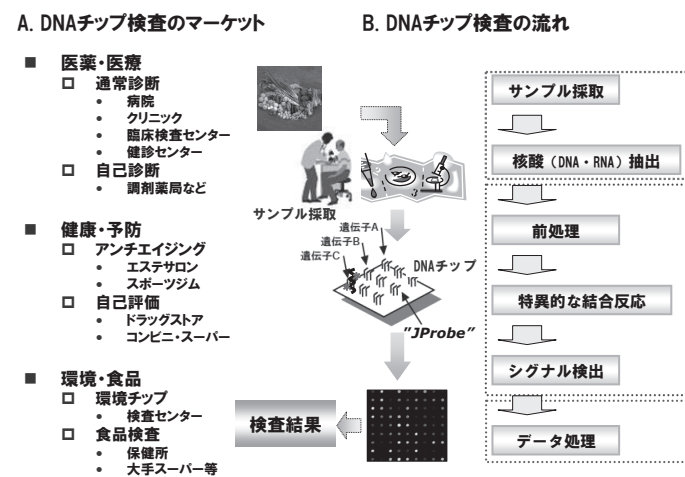


図1: DNAチップの実用応用分野と検査の流れ

サイド医療やテーラーメイド医療の実現、食品や環境、更にはバイオテロなどの分野において安心・安全な社会の構築に大きく貢献するものと期待されている。しかしながら産業利用のためには解決すべき課題も多く、特にデータ品質に関する信頼性の確保、測定値の確からしさや再現性を保証する標準化やデータ互換性、ポータビリティへの対応は必須とされている。

3. バイオチップコンソーシアム(JMAC)の発足

このような状況のなかで、2007年3月にバイオチップコンソーシアム(JMAC)の設立にむけた準備委員会を立ち上げ、その後十数回にもおよぶ議論を重ねて、同年10月の設立総会を経て正式に発足した。参加企業は70社、電機、精密機械、化学、素材、製薬、試薬、診断等といった多岐の業種にわたり、各企業には検出原理、素材、製造技術等、バイオチップに関し有望な技術、そして何よりも、蓄積された確かな「ものづくりの強み」をもつ。

そして参加企業の強みを生かし、DNAチップで得られるデータ信頼性を保証するための標準化や医療、健康、食品、環境といった多くの領域での斬新な出口の発掘を目的に、事業企画・推進、標準化、対外連携の3WG(下記)を発足させ、世界をリードするDNAチップ事業が育つ一翼を担うべく、活動

を開始している(図2)。

WG1: 事業企画・推進ワーキンググループ

DNAチップのビジネス展開を強く意識し、様々な業種・立場の企業が各社の知恵や創造力を結集して産業化のための課題を解決すべく、議論を深めて実ビジネスの創出を目指す。ビジネスの対象としては、特定疾患や薬剤応答に関係する診断事業のみならず、参加企業の技術や専門性に合わせて健康食品、食品の安全性やトレーサビリティ、アンチエイジングを始めとする美容、ケアビジネスまでをも視野に入れ、産業化の出口を発掘する。

WG2: 標準化ワーキンググループ

DNAチップで測定するときの「核酸標準物質」や「基準値」等を規定した評価方法を方法規格として標準化することによりデータ互換性を確保し、さらに実用応用面を勘案して検査プロトコルを国際規格案として提案・提言することを目指す。また並行してバイオチップ関連製品の認証業務の可能性を検討する。

WG3: 対外連携ワーキンググループ

DNAチップ分野において先行する欧米をはじめとした国際動向の調査、および国内外の関連各機関との密接な関係を築き、連携や協同の可能性を探る。また国内バイオチップ産業を代表して必要な意見を業界団体として国内外に発信する。

設立目的: バイオチップ関連の産業促進、市場創出 ー21世紀の健康産業の発展を担う事業創出につながる活動ー

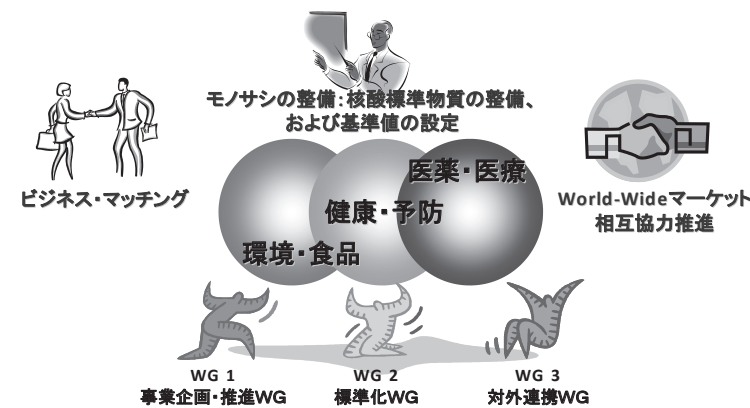


図2: バイオチップコンソーシアム(JMAC)の活動内容

4. 標準化の最新動向

1990年代に開発されたDNAチップがようやく実用レベルに近づいている。国内では、(株)東芝が積水メディカル(株)とともに子宮頸がんを対象とする診断チップを国内企業として初めて薬事申請し、さらに肝炎患者向けに治療薬の投与基準を判定するチップの開発を臨床現場と連携して進めている。また東レ(株)も松

下空調エンジニアリング等と共同で土壌中の微生物を迅速に検出する高感度DNAチップを開発、横河電機(株)も検体の前処理から検査までの全自動システムを開発する等、検査・診断市場が立ち上がりつつある。

また市場の立ち上がりは、国内ガイドラインの整備状況からも実感できよう。2005年、DNAチップ等の新規技術を活用した次世代医療機器について、開発の迅速化及び薬事法審査の円滑化を目的に、厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が設置された。そして2年後の2007年に、DNAチップの標準化と薬事承認審査に関するガイドライン案が公開された。今後、産業界やコンソーシアム等の意見が反映された形でガイドラインが策定されると、それにしたがって企業は申請すればよく、認可が円滑となることが見込まれる。

一方、欧米では政府機関である米食品医薬品局(FDA)が中心となって診断チップの実用化や標準化を加速させている。具体的にはホフマン・ラ・ロシュ(スイス)／アフィメトリクス(米)の薬剤感受性を調べるDNAチップが2004年、アジェンディア社(オランダ)／アジレントテクノロジー(米)の乳がん手術後診断用チップが2007年に認可され、DNAチップによる診断市場を立ち上げている。その一方でFDAは主導的に官学民のコンソーシアム(MicroArray Quality Consortium、通称MAQC)を立ち上げ、2006年にDNAチップの信頼性や再現性など、いわゆる「DNAチップ」の基本性能に関する評価を科学誌「Nature Biotechnology」に公開した。さらに同年9月から医薬・医療領域での標準化案の作成を開始する等、いよいよ研究から臨床段階へと動き始めている。

5. 今後の課題

DNAチップの産業利用への課題を整理すると、DNAチップ測定の信頼性とIT基盤の整備に大別できる。上述したバイオチップコンソーシアム(JMAC)における標準化の取り組みは、前者を解

決するものである。今後、標準化の取り組みにより異なるプラットフォームにおけるデータ互換性が確保できれば、DNAチップはオープンプラットフォームとして用途に応じた仕様が次々と規格化され、高品質、低価格を実現する原動力となる。その結果、医薬・医療における検査・診断や食品検査をはじめとする多くの産業にとって使いやすい、適正なツールを提供することになり、引いてはライフサイエンス産業のみならず広範な産業領域に普及して新たな市場や産業の創出につながることであり、その経済効果は計り知れない。

【DNAチップ測定の信頼性】

- ①測定精度
 - ・核酸標準物質
 - ・精度測定方法(データ互換性の保証)
- ②コンテンツ
 - ・検知に有用な遺伝子の種類
 - ・遺伝子特許のライセンス
- ③サンプル
 - ・臨床現場等でのサンプリングマニュアル
 - ・測定サンプルの種類(組織、状態など)

【IT基盤の整備】

- ④データ解析・判定
 - ・統計手法
 - ・システムバリデーション
 - ・データベース管理
- ⑤保管・管理
 - ・試薬・サンプルの管理データベース

一方ヒトを対象に検査・診断を行う場合、DNAチップの解析データは生体情報そのものになることから、暗号／復元機能や匿名化をはじめとするIT基盤の整備が必要不可欠であり、特に情報の中央管理、かつ片方向での情報交換に対するニーズは極めて高い。ただし、情報収集に関しては各サイト(クリニックや病院等)、もしくは同一サイト(検査センター等)で行うケース等、ユーザ視点での利便性も考慮しなければならず、おそらく局所運用が可能な管理区画(サイト)単位での分散管理のニーズが高まると考

えている。

またDNAチップなどを用いて遺伝子の解析を、特にヒトを対象とした検査に用いるサンプルで行う際には、様々な法令やガイドラインも考慮する必要がある。特に、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の3省により告示された、通称3省指針と呼ばれる「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および、日本製薬工業協会が発表した“考慮すべき事項”とよばれる「医薬品の治験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項(暫定版)」については、特にバイオチップにフォーカスしたものではないが、これを広く遺伝子研究ととらえて、目を通しておくべきであろう。

これらのガイドラインの中で、遺伝子研究や遺伝子研究を伴う治験には、匿名化が必要とされている。まず3省指針には、医療機関など試料等の提供が行われる機関の長、研究責任者、個人情報管理者の責務として匿名化についての記述がある。また、“考慮すべき事項”においては、「ファーマコゲノミクス検討のための試料等の取扱い」のセクションに「匿名化の原則」が謳われている。

今後バイオチップがどのような形で利用されるかは、まだ明確でないところもあるが、少なくとも、ヒトのサンプルを扱う検査・診断においては、なんらかの形で、匿名化を検討しなければならないであろう。匿名化には、「連結可能匿名化」と、「連結不可能匿名化」があり、また連結可能匿名化には、匿名化の段階数に応じてシングルコードとダブルコードの2種類がある。

シングルコードは、一種類の対応表により個人を識別できる情報に結び付けられるコードを指し、ダブルコードは、二種類の対応表をもって個人を識別できる情報に結びつけられるコードを指す。このダブルコードは、シングルコードを、さらに異なるコードで置き換え、対応表を作成することにより実現される。また、連結不可能匿名化は、コードを管理する者が対応表を破棄することにより行う。連結不可能匿名化により、誰もが患者や被験者を識別することが不可能な試料あるいはデータとして管理することが可能になる。

もし診断に関連するようなDNAチップ解析のデータを、連結可能匿名化で管理する場合には、個人を識別できる情報と、匿名化コードを結びつける対応表の管理については、特に注意しなければならない。つまり、検査・診断をトータルに考えた場合、そのシステムにおいては、DNAチップ測定を行う場合には、匿名化されていて、それを疾患データなど、個人情報と一緒に管理されているデータと付け合せるときには、連結可能であり、さらに対応表の管理が厳密に行えるシステムを考慮する必要があるのである。

6. 今後の展開

平成20年4月から医療制度改革の一環として、「特定健診」が開始された。今後、予防・健康増進を重視する保健医療により、未病の段階で罹患リスクを検査・診断し、将来発症しうる病気を予見して適切な生活指導や投薬指導を行うことで発症を防ぐ、もしくは遅らせることを目的とした市場がダイナミックに動く可能性は極めて高い。当然、DNAチップ等の新規技術を活用した次世代医療機器におけるデータの信頼性を保証するシステム以外に、DNAチップの解析データをはじめ、個人の遺伝子情報を管理するシステムの開発、運用が必須となる。バイオとITとの融合が今後さらに深化し、ユーザ視点での安心・安全なシステムが提供できるよう、データ互換性等に係わる国際標準化を進め、新たな市場創出に貢献したい。

●筆者紹介

秋山 英雄

博士(理学)
(執筆当時) 東レ株式会社 先端融合研究所 主任研究員
(現在) 東レ株式会社 新事業開発部門 主席

※本論文は、日本工業出版株式会社の許諾を得て、転載しています。

食品検査用バイオチップの国際標準化 ー日本がリードするバイオ産業の標準化動向ー

特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム 中江 裕樹

アブストラクト

これまで遅れていたバイオ産業分野における標準化が、日本発の活動によって進捗を見せている。バイオチップによる測定の際、異なるプラットフォーム間のデータ互換性を担保する標準物質が日本で開発され、今、バイオチップの国際標準化をリードしている。

はじめに

近年、GMO検出など食品検査を対象としたバイオチップ利用に関する国際標準化が進んでいる。標準化が遅れているバイオ産業分野において、日本からISOに対して標準化に関する提案がなされた稀なケースである。本稿では、日本がイニシアチブをとりつつ進められている、バイオチップの国際標準化について紹介する。

バイオ分野における 標準化の遅れとバイオチップ

標準化が進んでいる医療機器産業分野と対比して、食品検査をはじめとするバイオ分野の受託解析や受託検査、さらには遺伝子関連の測定法等の分野においては、国際標準化が進んでいなかった。標準化が進まない原因はいくつか考えられるが、バイオ産業そのものの持つ特性が、標準化に遅れをもたらしているとも考えられる。たとえば以前は、遺伝子の活動の指標となるRNAの量を調べるために、まず一旦ゲル電気泳動で分離したRNAを薄い膜に写し取り、放射性物質を使って検出していた。この技術は、本報のテーマであるバイオチップや次世代シーケンサーと呼ばれる新たな手法にとって代われ、今ではほとんど論文等で使われることはなくなって

いる。このように、バイオ分野では技術の発展が非常に急速に起こり、また技術が蓄積するというよりも、それまであった既存技術を駆逐しながら新しい技術が台頭する構造になっているのである。そのため、同じ技術、同じ製品が、世界中で長期に亘ってつかわれるという状況が生じにくい分野となっていた。

これまでバイオ分野の製品サービスの市場が研究向けであったことも標準化が遅れた原因と考えられる。研究用途では、末端顧客である研究者の要望に応え、常に新しい仕様の製品を開発することが求められ、それに追従できない製品・サービスは市場からすぐさま追い立てられる結果となっていた。そのため、既存技術を世界各国が同意して標準化し、共通認識の上で利用するという動きがなかなか進まず、市場に出された新しい技術がほとんどのシェアを奪って事実上の標準となるデファクト・スタンダードが、バイオ分野では主流となってきた。

バイオチップの標準化についても例外ではない。最近になるまで標準化を推進する動きはなかったと言ってもよい。バイオチップ市場では、米国のAffymetrix、AgilentTechnologies、Illuminaの3社が80%~90%を占めている状況であった。すなわち、少数の会社が、製品の先進性で市場を占有し、デファクトスタンダードを獲得してきたのである。

バイオチップとは

バイオチップとは、DNA、RNAといった核酸、蛋白質、糖鎖などの生体分子や細胞を固定化して、生体分子や生体活動を定性的、定量的に検出する機能を持ち、さらにこれに生体分子の分離や反応などの機能を組み合わせて、ガラスや、プラスチックの基板、電極基板、中空繊維などに構成したものを、一般的にバイオチップと呼んでいる。現在最も普及しているのが、DNAマイクロアレイと呼ばれるバイオチップの一種である。DNAマイクロアレイは、一般的にDNAを基板上に固定化し、DNAの有無や、配列の違い、RNAの量を検出するデバイスである。多くの対象を1度の測定で同時に検出できるため、網羅的な解析が可能になるばかりでなく、多くの対象の検出をほぼ同一条件で実施することができるということが特徴である。ヒトゲノムプロジェクトの成果により、ほぼすべての遺伝子の塩基配列が明らかになると、あらかじめ全てのプローブを設計することが可能になり、そのため、全遺伝子の活動を同時に測定することができる研究用ツールとして、開発当初大きく注目を集めることになる。

研究用途から産業利用へ

DNAマイクロアレイの中で、商業的な成功を収めたのはAffymetrix®であろう。同社が開発したGeneChip®は、フォトリソグラフィ技術と固相反応化学技術を使用して、基板上で20mer程度のオリゴヌクレオチドを人工的に合成し、数万の遺伝子を検出するためのプローブ(探針)を形成するタイプの製品である。他には、あらかじめ合成しておいたDNAを基板上に固定化するタイプもあったが、開発当初は市販されているものを購入するというよりは、実験室内で自作する研究者も多かった。その後、様々な会社が独特の形式のDNAマイクロアレイを開発し市場に投入したが、前述のように、Affymetrix®、AgilentTechnologies®、Illumina®の3社が市場の大部分を押さえる状況が構築されて来たのである。

近年になってこの状況が変わり始めることとなる。バイオチップに関する技術が、成熟の域に達し、分析の精度、再現性などの性能も上がったことによって、製品市場が研究用途から食品検査をはじめとする産業利用へとシフトし始めたのである。

研究用に用いるのであれば、1つの解析対象に対し、複数のチップを用いて結果を統計解析することが可能である。実際にAffymetrix®のGeneChip®を用いた研究では、1つの条件に対して複数のGeneChip®で測定し、結果を統計的に解析することによって結果を導いているものが多い。しかし、産業利用を考えた場合、1つの試験に複数のチップを用いることは、特にコストの面から難しい。GMOの検査を1つのサンプルに対して複数のDNAマイクロアレイでの測定を実施することは、食品市場の検査としては全く受け入れられない。食品検査と比べれば1検査あたりの単価に余裕がある医療現場でも、1人の患者の診断を複数のチップで行い、統計解析をすることなど不可能である。

すなわち、DNAマイクロアレイの産業利用を考えた場合、たった1枚のチップで試験を実施し、その結果の精度を何らかの方法で担保しなければならないのである。このような精度担保のしくみは、1つの会社のDNAマイクロアレイ、1つの国の中での検査でのみ信頼されるものであっても不十分である。世界共通の認識のもとで、実施される基準でなくてはならない。産業化が本格的になれば、参入する会社も増加すると考えられ、公的機関が所定の手続きを経て発行する文書による標準化、すなわち、デファクトスタンダードに対して、デジュールスタンダードが必要となるのである。

バイオチップ標準化の流れ

バイオチップの標準化も、欧米、特に米国を中心に進められている。

標準化活動の中で良く知られているのは、MAQCの活動であろう。MAQCは、FDAを中心とする組織であり、医療応用を目的として標準化を検討してきている。設立の目的は、ファーマコゲノ

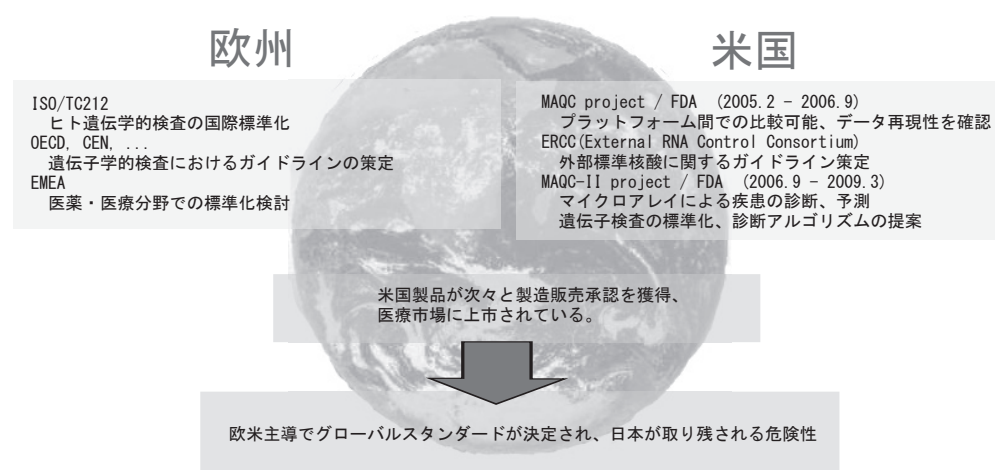


図1. バイオチップに関する世界の標準化動向

ミクス、トキシコゲノミクスのコア技術であるマイクロアレイ、さらに近年には次世代シーケンサーを加え、製品の開発から承認申請、治療への応用までを支援するための標準化、品質評価である。

MAQCは、MAQC-I、MAQC-II、MAQC-III3つのフェーズにわかれている。MAQC-I⁽¹⁾は、各社チッププラットフォームの精度など性能の検証であった。QCツールの提供、マイクロアレイデータ解析のガイドライン開発、QC評価指標の開発や、種々のマイクロアレイのパフォーマンスを客観評価するための評価指標と基準値の確立、さらにはデータ解析手法の利点・欠点の評価を目的として実施された。マイクロアレイプラットフォームとRNAサンプルのプロバイダであるFDAのセンターが参加し、2つのヒトリファレンスRNAサンプルを選択して、2つのサンプル間の発現の違いをマイクロアレイとqPCRなど、他の技術を使って計測した。このデータセットを用いて、精度とクロスプラットフォーム/施設間互換性を評価し、qRT-PCRとの比較により、qRT-PCRとマイクロアレイの間にあるシステムバイアスの特徴と大きさを評価したプロジェクトである。ここで開発された、解析データがそろっている2つのRNAサンプルと、マイクロアレイとqRT-PCRの測定・解析データのデータベースは、個々のラボで行われている手技上の誤りを特定し、さらに修正するのに役立つと考えられる。

MAQC-II⁽²⁾は、DNAマイクロアレイの臨床応用

に際し、診断結果を導くためのアルゴリズムの精度検証であった。このプロジェクトでは、個別化医療のためのマイクロアレイ発現/タイピングデータに基づく予測モデルの開発と評価のためのベストプラクティスを提供するために、実際にマイクロアレイベースの予測モデルを開発して、それを評価することによって、データ解析手法の性能と限界が評価された。現在はMAQC-IIIが進められているが、このプロジェクトはSequencing Quality Control (SEQC) と呼ばれ、次世代シーケンサーの標準化がテーマとなっている。

MAQCのアクティビティが進めば、これまでのデファクトスタンダードと同様、米国主導の標準化が進められる可能性も危惧される。また、MAQCによる標準課は、正確にはコンソーシアムスタンダードと呼ばれ、全世界でコンセンサスが取られたデジュールスタンダードと呼ぶまでには至らない。このままでは、産業化への基盤作りが遅れていく可能性も否定できなかった。このような背景から、わが国でも、バイオチップによる測定・検査についての国際標準化が進められることになる。

バイオチップコンソーシアム

バイオチップによる測定・検査の標準化を推進しているのが、バイオ産業分野の業界団体、特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム(JMAC)で

ある。JMACは、2007年10月に設立され、2008年11月に特定非営利活動法人となった。バイオチップのプラットフォームについて、デバイスから計測機器まですべてのシステムを提供している大手企業から、プラスチック材料、加工サービス、DNAの短い断片でDNAマイクロアレイに固定化するオリゴDNAのメーカー、ITベンチャー、コンサルタント会社までが、一同に会し、食品検査だけではなく、医療・医薬分野、健康・予防分野、環境分野など、幅広いバイオ産業の領域に対し、市場創出を主な目的として活動を継続している。

特に、これら様々なマーケットに共通する基盤をなす活動が標準化である。バイオチップ測定の結果の互換性を担保するためのモノサシ、すなわち核酸標準物質の整備、そして業界各社の共通認識のもとに、信頼できる測定濃度区間の決め方などの基準値を設定していく活動である。標準化というと、何でも文書にしまい、基準を守るだけで製品が設計できてしまうような印象を受け、人件費の安い地域に世界市場を奪われてしまうという危惧を感じる方も多いかもしれない。しかし、JMACでは、あくまで標準化によって業界各社の事業活動に貢献する標準化を目指している。たとえば、上述のようにモノサシを決め、その企業の製品が“良い”製品であることを、客観的に示すことができるような標準化である。

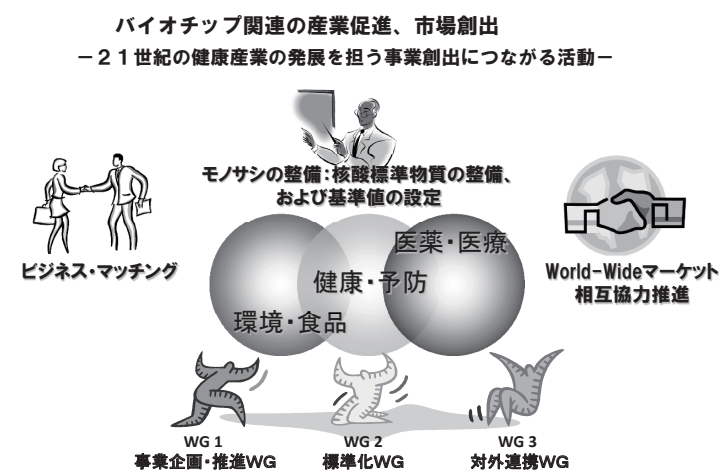


図2. バイオチップコンソーシアム(JMAC)

基準認証に向けたプロジェクトの推進

発足当初からの標準化事業の中心は、経済産業省からの委託事業であった。JMACは、設立後すぐに、経済産業省の調査研究委託事業：基準認証研究開発事業「バイオチップの互換性及び評価方法に関する標準化」(2008～2010年度、最終年度である2010年度はNEDO事業として実施)を受託した。この調査研究においては、当初から考えていたモノサシとなる核酸標準物質を開発した。共同研究を行った独立行政法人産業技術総合研究所(産総研)が既存の核酸配列のデータベースの情報をもとに、ヒトなど解析対象の生物のゲノム配列とは、相同性が低い配列をもつ内部標準用の配列を複数デザインし、JMACが、様々なバイオチッププラットフォームを用いた測定を実施して、チップ測定に適切な標準物質のセットを選択することに成功した。

バイオチップは、多くのプローブによりたくさんのターゲットを検出できるため、その性質を利用して、濃度を変えた複数の標準物質を解析対象のサンプルにスパイクイン(添加)して、それぞれの標準物質をプローブによって検出した際のシグナルから、検量線に相当する直線を算出することができる。数多くの標準物質を含むサンプルを用い、複数の会社の提供する異なったプラットフォームで計測することによって、結果としてプラットフォーム間で相互に比較し、互換性を議論できるレベルの再現性、直線性を示す標準物質のセットを得ることができたのである。

国際標準化

基準認証プロジェクトを通じ、産総研とJMACが共同で標準物質のセットを開発することができたことで、世界各国で使われるマイクロアレイデータを相互に比較できる可能性が出てきた。これを実現するためには、世界各国が、マイクロアレイによる測定において、同じように標準物質をスパイクインし、標

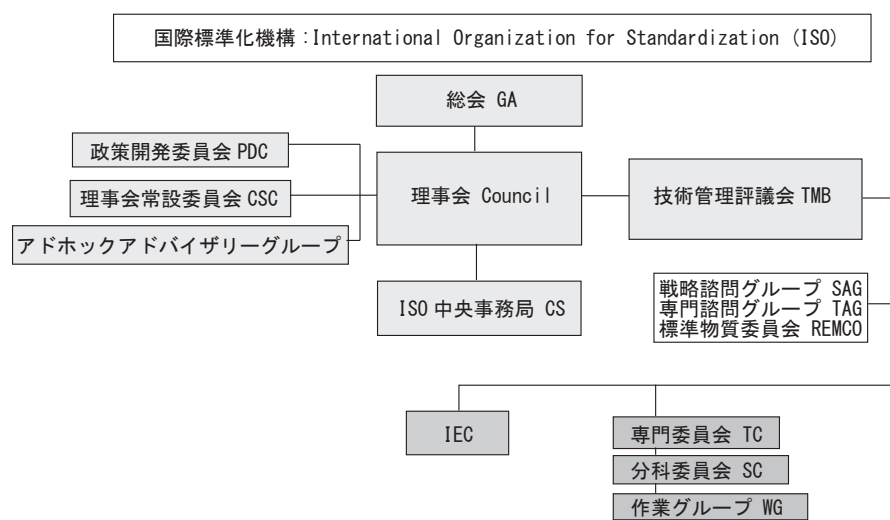


図3. ISOの組織

準物質から得られるシグナル値を含む測定結果を出すように取り決めていく必要がある。そこで、標準物質を軸とした、バイオチップ関連の用語の定義や評価手法の国際標準化に取り組むこととし、ISOでの国際規格作成を目指すこととなった。

ISOでは、技術管理評議会(TMB)が設置、解散を行う専門委員会(TC)の下に、いくつかの分科委員会(SC)が置かれるという組織構造になっている。

今回の提案の対象となる分野は、近年GMOスクリーニングのためのチップがドイツのEppendorf®から発売され、チップの産業応用が始まっていたGMOの食品検査である。図に示すISO構造のTCやSCには番号が付けられており、食品検査、特にGMOの検出についての標準化を議論する分科委員会は、記号で表記するとISO/TC34/SC16となる。ISO/TC34/SC16は、食品TCの下に造られたSCであり、邦文分科会名称は、「分子生物指標の分析に係る横断的手法」である。

バイオチップの国際規格案の提案は2010年2月日本で開催されたISO/TC34/SC16の国際会議での報告から始まった。この会議で初めて、日本からマイクロアレイの規格案についての議論をISOで行うことが提案されたのである。規格案には、シグナルとRNAなど測定対象の濃度や、DNAなどの変異の関係のものさしとなる標準物質、それを基に定義することが可能な、チップが測定できる対

象の最小濃度や、測定可能な濃度範囲などが、盛り込まれている。

ISOでは、規格原案は原案作成前の予備段階から、提案段階、作成段階、委員会段階(現在)、照会段階、承認段階、発行段階へと決められた⁽³⁾手順で審議が進んでいく。

マイクロアレイの規格案は、国際会議における提案を経て、新規

作業項目提案(NP)としてISO/TC34/SC16に提出され、投票の結果賛成多数で作業項目として登録されることが承認された。その後規格案は、各国からの意見を踏まえて修正され、CD(Committee Draft)の原案として各国の専門家による議論の対象となった。2011年10月に行われたISO/TC34/SC16の国際会議でも、日本から原案についてのプレゼンテーションが行われ、議論が進められた。国際会議の後、CDは、投票の結果可決され成立した。現在はCDをもとに、DISの原案作成に向けての準備が進められている。

プロジェクトの段階	関連文書名称	関連文書略語
予備段階	予備業務項目	PWI
提案段階	新作業項目提案	NP
作成段階	作業原案	WD
委員会段階	委員会原案	CD
照会段階	照会原案	DIS
承認段階	最終国際規格案	FDIS
発行段階	国際規格	IS

図4. 国際標準化の手順

今後の展望

今後、日本から提案され、日本が議論をリードしている規格案は、ISOの手順に従って議論が進められて行くと思われる。これからマイクロアレイの産業利用が進むにあたり、国際標準が、わが国のバイオチップの性能を客観的に評価し、競争する国々の製品よりも優れていることを実証するために貢献することを期待している。

同様のバイオチップ標準化に関わる様々な活動は、マイクロアレイの医療応用へもつながる活動へと展開を見せている。医療応用では、特に血液や組織などバイオサンプルの品質が測定結果に影響するが、この品質を評価するための標準化が遅れており、日本では、特定非営利活動法人 日本臨床検査標準協議会が、その標準化を推進してきた。本年より、JCCLSとJMAC、そして産総研は、医療分野において、ヒトのサンプルから診断に使われる測定結果まで、その品質を担保するための様々な技術開発と標準化に取り組んでいくプロジェクトを開始している。ISOでは、領域ごとに異なった用語の定義などは許されないため、当然のことながら、これまでISO/TC34/SC16で進めてきた国際規格案の内容については、TC212(臨床検査及び体外診断検査システム)など医療関係で造られる国際規格にも影響を及ぼしていく。これらの活動を総合して、バイオチップが広く産業で利用されるための国際的基盤が構築されていくであろう。

さらに、JMACは、大阪大学・川合教授、名古屋大学・馬場教授が推進するバイオナノ技術を開発する最先端研究開発プログラムにおいて、次世代シーケンサーのさらにその先の将来技術に関する標準化にも着手している。このプログラムでは、1分子解析技術の開発とその産業利用を目指しており、産業化に不可欠な標準化に関する研究開発を、対象技術が大学での基礎研究である段階から、並行して実施しようとする画期的な試みである。

主なテーマは、1分子標準物質の開発であるが、このテーマが成功し、実際に世界で1分子標準物質が開発されれば、PCRなど、1分子から検出可能

と言われている技術の検出限界(LOD)の定義も書き換えられてしまうかもしれない。

これまで、標準化に弱いと言われていた日本が、同様に標準化が遅れていると言われているバイオ産業分野において、標準化のイニシアチブを取りつつある。今後、標準化が産業の拡大、ひいては個々の企業の利益につながる事が多くの企業経営者に認知され、標準化活動が発展していくことが望まれる。

<参考文献>

- (1) Canales, RD, et al., (2006) "Evaluation of DNA microarray results with quantitative gene expression platforms", Nature Biotechnology 24, 1115 - 1122, "http://www.nature.com/nbt/focus/maqc/index.html"
- (2) MAQC Consortium, (2010) "The MicroArray Quality Control (MAQC) -II study of common practices for the development and validation of microarray-based predictive models", Nature Biotechnology 28, 827-838, http://www.nature.com/nbt/journal/v28/n8/index.html
- (3) ISO, (2011) "ISO/IEC Directives part1", "http://www.iso.org/iso/standards_development /processes_and_procedures/iso_iec_directives_and_iso_supplement.htm".

●筆者紹介 中江 裕樹

博士(理学)
特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム
事務局長

※本論文は、日本工業出版株式会社の許諾を得て、転載しています。

(2013年10月18日現在)

株式会社朝日FR研究所	株式会社テンクー
アフィメトリクス・ジャパン株式会社	株式会社東芝
アルプス電気株式会社	東洋製罐グループホールディングス株式会社
株式会社池田理化	東洋鋼鈑株式会社
オペロンバイオテクノロジー株式会社	東レ株式会社
株式会社カケンジェネックス	日本ゼオン株式会社
株式会社鎌倉テクノサイエンス	日本航空電子工業株式会社
倉敷紡績株式会社	Biocosm 株式会社
コニカミノルタ株式会社	パナソニックエレクトロニックデバイス株式会社
高信化学株式会社	バイオビジネスソリューションズ株式会社
株式会社島津テクノリサーチ	株式会社ファスマック
JSR 株式会社	プレシジョン・システム・サイエンス株式会社
住友ベークライト株式会社	株式会社ベックス
シグマアルドリッチ株式会社	北海道システム・サイエンス株式会社
株式会社ジェネティックラボ	株式会社メイズ
株式会社セルフリースサイエンス	三菱レイヨン株式会社
大日本印刷株式会社	横河電機株式会社
株式会社DNAチップ研究所	ライフテクノロジーズジャパン株式会社

※入会は随時、受け付けております。お気軽に事務局までお問い合わせください。

株式会社朝日FR研究所

アース環境サービス株式会社

株式会社鎌倉テクノサイエンス

住友ベークライト株式会社

株式会社DNAチップ研究所

株式会社東芝

東洋製罐グループホールディングス株式会社

東レ株式会社

Biocosm 株式会社

株式会社ファスマック

三菱レイヨン株式会社

最先端研究開発支援プログラム(FIRST)川合プロジェクト 大阪大学

最先端研究開発支援プログラム(FIRST)川合プロジェクト 名古屋大学

特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム

JMACシンポジウム2013実行委員

足達	慧	日本ゼオン株式会社
五十嵐	幸太	住友ベークライト株式会社
池田	純子	特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム、株式会社DNAチップ研究所
國正	英彦	東洋製罐株式会社
白井	真	東レ株式会社
布藤	聡	株式会社ファスマック
毎熊	美枝	特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム
森泉	康裕	株式会社ベックス



特定非営利活動法人
バイオチップコンソーシアム

〒102-0083 東京都千代田区麹町2-4-10 三誠堂ビル2階201
TEL : 03-6261-1947(直通) FAX : 03-6261-1948
URL : <http://www.jmac.or.jp>

