

FDAがPGx試験に関して科学的にしっかりとした規制方針を打ち出すための基盤を築くことである。そのためにFDAの担当者は、①企業が実施したPGx試験での遺伝子座や遺伝子発現プロファイル、②使用した検査システムと手法、③PGx検査を医薬品開発に用いる際に発生した問題、および、④正確性を保持しながら、大量の複雑なPGxデータを送ったり、保存したり、加工する能力などの科学的な課題に対する理解力を高めておきたいと考えているようだ。

ドラフトガイダンスに示されたFDAの以上のような方針に対して、企業など³⁾やNIH⁴⁾から寄せられたコメントは、①医薬品の適正使用にPGxデータを用いやすくなる、②審査資料の国際的な調和のために他国の当局と連携を図ってほしい、③用語の定義、特にバイオマーカーの定義の明確化を図ってほしい。バイオマーカーを段階化するのではなく、むしろ規制的な意思決定に使用するかどうかで分けるべき、④一般的なバイオマーカーの要件はPGx試験には厳しすぎる。最低限の

受け入れ条件を示すべき、⑤VGDSで提出された資料をFDAがどう取り扱うのかもっと明確にすべき、などであった。コメントが詳細にわたっているのは、各企業が実際に取り組むことを想定しているからであろう。

日本製薬工業協会・研究開発委員会も、ガイダンスに対してPGx研究の実行上の問題となる点に関してのコメントを提出した。

医薬品開発におけるPGx研究の役割 (図1)

医薬品の開発には莫大な研究開発費（394億円：2002年度国内大手20社平均）⁵⁾と十数年の長い期間を要する。加えて、その成功率は第I相試験以降でも20%程度であり、ほかの分野に比べて開発リスクは高く、企業の負担は大きい。したがって、PGx試験の利用により、①開発候補化合物の絞り込み、②初期臨床における薬剤コンセプトの確認、③用法・用量の選択、および、④安全性

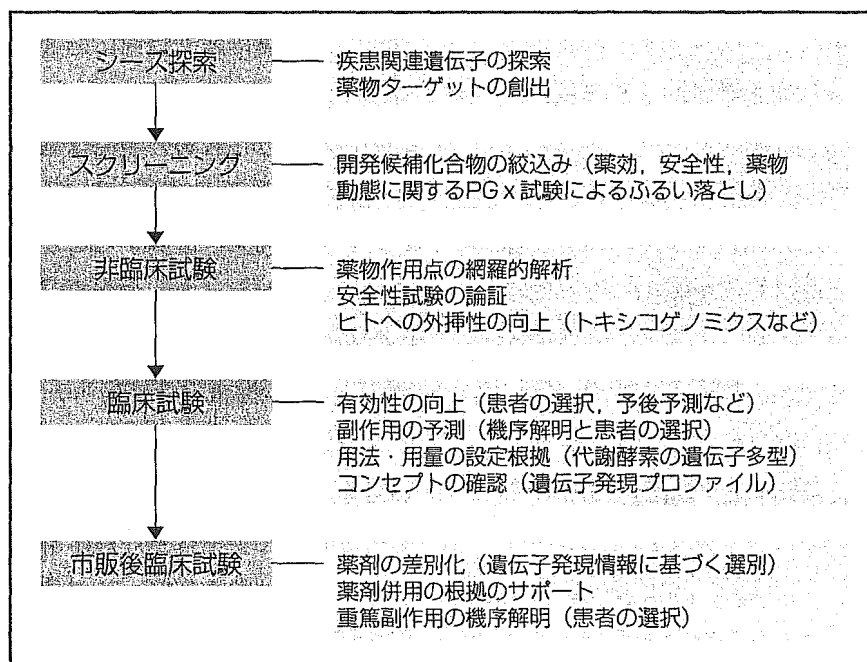


図1 医薬品開発におけるPGx研究の役割

や有効性の向上（患者の選択）が図れるならば、医薬品開発の効率化、開発期間の短縮、成功率の上昇につながり、企業のメリットも大きいと考えられる。また、市販後においても、①新規効能の探索、②同種同効薬との差別化（遺伝子発現情報に基づく薬剤選択）、③薬剤併用の根拠のサポート、および、④重篤な副作用の機序解明などに利用することで薬剤を「育成」し、製品価値を高め、製品寿命を延長できるメリットも考えられる。にもかかわらず、日本の企業が積極的に取り組んでいないのは、①対象を絞るので患者数が減少する（市場が小さくなる）、②治験で同意を得るのが難しくなり（PGx試験への理解が進んでいない）、治験期間が長くなる、③企業にとってのインセンティブが明確でない、および、④治験で得た検体のバンク化が難しい（個人情報保護システムが確立されていない）などのためである。しかし、新しい技術や情報には医療を変えてきた歴史があるように、むしろ医療に貢献できる有用な新しいツールとして積極的にPGx研究をとらえ、欧米に太刀打ちできるような環境を整備し、この技術を有効に活用していかなければ、世界との競争に伍していけないであろう。

日本製薬工業協会加盟企業でも、この観点から薬物代謝酵素やトランスポーターのSNPsの日本人における頻度解析を目的としたファルマ・スニップ・コンソーシアム（PSC）や、毒性予測システムの開発を目指す厚生労働省との共同プロジェクトであるトキシコゲノミクスプロジェクトを立ち上げ、準備を整えつつある。

医薬品開発におけるPGx研究の 応用例

ファーマコゲノミクス・ドラフトガイダンスの巻末付録および2003年11月にワシントンで行われ

たFDA-DIA-PGW-PhRMA-BIOワークショップの資料⁶⁾には多様なPGxデータ提出例が記載されている。そこに記載された例は医薬品開発における代表的なPGx研究の応用例を示すものである。ここではドラフトガイダンス記載例を参考にしつつ、医薬品開発におけるPGxデータの具体的利用例（実例ではなく仮想例）を示すこととする。

1) 非臨床試験での利用例

【例1】薬物のターゲット探索

臨床試験中に有効性を示せず、開発が断念されたある候補化合物について、興味ある薬理学的作用を有している可能性が臨床成績から考えられた。そこで、その化合物を用いて実験動物で遺伝学的研究を進め、薬物のターゲットとなる新しい薬理学的プロファイルを見出す予定である。

【例2】開発候補化合物の絞り込み

新しいクラスの薬剤を開発しており、効力試験から有効性が期待できる20化合物を臨床開発のために選択した。それらの化合物について、①トキシコゲノミクスデータを用いて動物およびヒトで毒性が予想される薬物を推測する、②ヒト肝細胞を用いた試験で酵素活性に影響する遺伝多型があるCYP2D6もしくはCYP2C19のみで代謝されることがわかった化合物の開発は避ける、および、③ヒト細胞でのターゲット遺伝子の発現パターンからヒトでの効果を予測することなどで優先順位づけし、毒性がもっとも少なく有効性がもっとも強い化合物を選択するのに利用する。

【例3】安全性試験の論証

ある化合物の慢性毒性試験中にラットで白内障が発症した。この知見は安全性を懸念させるものである。企業は毒性機序解明のためトキシコゲノミクス試験を行い、その機序がヒトには起こりえないことを見出した。ヒトでの安全性と白内障リスクがないことの論証としてこのデータを使

用する。

【例4】安全性試験の論証

ラットの2年間のがん原性試験を終了し、腫瘍様のものが腫瘍のできにくい部位である腎臓にあることがわかった。腫瘍様のものは薬剤の投与に関連しない自然発生的なものであり、企業は腎臓の遺伝子発現に対しても薬剤が作用しないことを示すことができた。一方、陽性対照は発がんの既知の経路と一致する遺伝子発現プロファイルを示した。データは薬剤が安全であり、ヒトに腫瘍リスクがないことを論証するために用いる予定である。

2) 臨床試験での利用例

【例5】用法・用量の設定

CYP2D6 (もしくはCYP2C19) が主要な代謝経路である薬剤について、第I相試験におけるCYP2D6 (もしくはCYP2C19) 活性の遺伝子型検査を行い、ある集団に特異的な用量を決めるのに用いる。

【例6】薬物濃度の個体間変動の論証

ケトコナゾールとCYP3Aの基質である新薬との相互作用を評価するために、健常成人を用いた臨床試験においてCYP3Aの遺伝子型検査を行った。AUC (area under the curve) の個体間変動への遺伝子多型の相対的関与を評価するためにPGxデータを使用する。

【例7】用法・用量の設定

β 受容体のハプロタイプ別に β 受容体刺激剤の肺機能改善効果を検討し、最も効きにくいハプロタイプ群でも有効な用量を選定した。以後の試験ではハプロタイプを測定することなく、すべての患者にその選定した用量を投与する。

【例8】有効性の向上

5-HT_{1A} Ser22アレルでSSRI抗うつ剤が効きにくいことを企業は見出した。有効性検証試験の第

II相試験で薬物の効果を上げるために、マーカー遺伝子型をもつ人は除外する。

【例9】有効性の向上

第II相試験において、化学療法に先立って生検で得た原発性の肺がん組織の遺伝子発現プロファイルを検討したところ、薬剤投与後に評価した腫瘍サイズに対する効果と相関していることがわかった。そこで、レスポンドーとノンレスポンドーを定義し、その定義に従い薬剤の効果と相関する92遺伝子を同定した。この予測遺伝子セットを用いて第III相試験を行い、予測遺伝子セットを検証し、添付文書に反映させる。

【例10】有効性の向上

糖尿病性網膜症の治療薬を開発中であるが、病態の進行は個人差が大きい。そこで臨床試験により、網膜症の進行と相関する疾患感受性遺伝子の組み合わせを探索した。網膜症治療薬の第III相試験では、予後が悪いと考えられる患者をこの予測遺伝子セットを用いて選択して網膜症進行予防効果を検討することで、短期間で、かつ少ない症例数で有効性を証明する。

【例11】安全性の向上

ある種のスタチンでは、グルクロン酸抱合酵素の遺伝子多型がCK (creatin kinase) レベルを上げることと、横紋筋融解症のリスクに関係していることが知られている。そこで、新しいスタチンの開発では高用量での安全性プロファイルを改善するためにこの抱合酵素の遺伝子多型患者を臨床試験から除外する。

【例12】薬剤の差別化

新しい抗血小板剤の臨床試験で、心筋梗塞再発予防効果をアスピリンと比較検討したところ同等であった。アスピリンとの差別化を図るためにレトロスペクティブに疾患と関連しそうな遺伝子群を網羅的に解析したところ、一部を除いて両薬剤間で有効な患者層が異なることがわかった。この

結果はさらなる臨床試験で確認後、薬剤の差別化に用いる予定である。

おわりに

ファーマコゲノミクス・ドラフトガイダンスから、FDAは承認審査へのPGxデータの活用の本格的に取り組む意気込みが感じ取れる。現時点では、VGDSで任意とされているデータの提出も、FDAが経験をつんだ段階では提出が必須となる

ことも予想される。また、海外企業は臨床試験にPGx研究をこれまで以上に取り入れることが予想され、海外展開している日本の企業もPGx研究を避けることはできなくなると思われる。加えて、数年内にはPGxデータを有する海外で開発された医薬品が国内に入ってくるのが予想される。国内企業も必要にせまられてあわてて取り組むのではなく、PGx研究の有用性を認識し各種のインフラ整備を急ぐとともに、必要性に応じて柔軟にPGx研究に取り組むことが重要であろう。

参考文献

- 1) Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions ; Draft Guidance. (<http://www.fda.gov/cder/guidance/5900dft.pdf>)
- 2) Multiplex Tests for Heritable DNA Markers, Mutations and Expression Patterns ; Draft Guidance for Industry and FDA Reviewers. (<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1210.pdf>)
- 3) Dockets Management. (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/default.htm>) [Docket No.2003D-0497]
- 4) NIH Comments on FDA's draft guidance for industry pharmacogenomic data submission. (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/feb04/021104/03D-0497_emc-000009-01.pdf)
- 5) 日本製薬工業協会：Data Book 2004.
- 6) 2003 Workshop on pharmacogenomics/Pharmacogenetics in drug development and regulatory decision making : The voluntary genomic data submission (VGDS) proposal. (<http://www.diahome.org/Content/Events/GDS%20Workshop%20Background-er%20version%20111.pdf>)

国際動向 ※※※※※※※※※※※※※※※※※※

個人遺伝情報リサーチ データベース(Human Genetic Research Databases)について OECD 東京ワークショップに参加して

増井 徹

国立医薬品食品衛生研究所

はじめに

OECDは「グローバル化に伴う経済、社会、ガバナンスの課題に取り組む国際機関」である。OECDが個人遺伝情報リサーチデータベース(Human Genetic Research Databases; HGRD)の検討に着手することは、この研究領域が経済活動の一環として国際的に位置づけられる必要性が生じたことを意味する。

OECDは、2月26~27日の2日間、参加国のゲノム研究に関わるオピニオンリーダーや実務者たちを招き、HGRDに関する約60人規模のワークショップ(WS)を東京で開催した。この会はクローズドであり、誤解を受けやすいこの種の課題について徹底的に話し合うためには重要なメカニズムである。そして、この成果は、今後のOECDの活動の中で生かされるという。本稿は、ポストシーケンス時代のゲノム研究が持つ問題点の一部を、この会での議論に沿って示すことを目的とする。誌面の制限があり、伝えるべきことの一部しかご紹介できないことが残念である。動きは世界的であると同時に、足元の問題でもある。尊厳を有する人という存在が、ゲノム研究の対象となってしまった時代の問題の大きさを感じていただければ幸いである。

1. 単因子遺伝子疾患から、多因子疾患である生活習慣病のゲノム研究へ

ゲノム研究は、ゲノムの支配力が決定的である単因子遺伝子疾患の研究で成功を収め、研究政策、研究費配分において地位を確保した。しかし、今後行われる環境要因とゲノムの複雑な相互作用の中で発症する生活習慣病のゲノム研究においては、人の生活を丸ごと

研究対象とする研究スタイルが重要となる。ヒトゲノム研究は、ゲノム情報という無機質なデータだけでなく、人により近い病歴、家族歴、生活習慣情報をも利用し、かつ経過観察、追跡調査という研究参加者との継続的關係を深める方向で進められようとしている。

シーケンス時代の非営利の科学研究・情報共有主義から、ポストシーケンス時代のゲノム研究は人に近づき、経済活動に接近した。アイスランドのデコード社の例が示すように、ゲノム研究が企業にとって魅力のあるものとなったことは確かである。個人の金融情報や信用情報以上に、尊厳を有する人の心身に関わる健康情報、病歴、生活習慣情報、家系情報などを研究に利用するとなれば、取扱いが慎重になることは当然である。国内問題だけでなく、国際的共同研究や研究成果の利用を考えると、それぞれの国の個人情報保護法制度や考え方が異なる中で、国際的なコンセンサスを構築する必要がある。しかし、試料や情報の行き来がどのような意味を持つのか、そしてゲノム研究と企業活動の接近の中での社会的問題や権利問題など、問題は山積みである。

2. 個人遺伝情報リサーチデータベース

これまでのヒトゲノム情報の取扱いと、今回のWSで問題としようとしているHGRDとはどのような違いがあるのであろうか。既存のデータベース構築の動きについての検討から、次の4点がHGRDの定義として挙げられた。

- ①その地域の人口のすべて、あるいはかなりの割合の参加を考慮する規模であること。国民全体を研究対象としようとするアイスランド型から、数%の参加を期待する英国バイオバンクの事例までの広い範囲がある。追跡研究が含まれるかなどの参加の形態によって、社会と研究計画との関係性は異なる。また、事業主体が国あるいは公的機関である場合と、私企業が関わる場合、さらには混合型まで存在する。
- ②研究基盤として整備される性質。これは日本では全く議論をされていないのでなじみがない方も多いと思う。特定の仮説にのっとったデータベースではない。もちろん、研究が進んでその利用において特定の仮説に基づくゲノム研究に利用されることを予想している。しかし、構築時の汎用性はコンセントの

筆者紹介：ますい・とおる 国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官 理学博士 専門：発生生物学、研究基盤・研究戦略 連絡先：〒158-8501 世田谷区上用賀 1-18-1 E-mail masui@nihs.go.jp(勤務先)

問題と大きく関わる。この問題については後述する。

- ③採血のような、最小のリスクのみを含む活動であること。データも研究利用されるときは、匿名化され個人識別性を持たない。追跡調査の目的で、個人識別情報の別途継続的管理が必要である場合も、研究取扱いのときには匿名であり、最小リスクに含める。しかし、研究に利用される人に由来する情報の多様化と増大により、匿名化が難しくなったことは、大きな問題として議論された。この問題は、UNESCOの「ヒト遺伝情報に関する国際宣言(案)」(2003年)の中でも指摘されている。実際に、米国の有権者登録名簿を別の公開されているデータベースと照会することで、個人の特定ができることが発表された。
- ④研究成果が社会にもたらす恩恵について、長期的研究であり社会にとっては意味があるが、個人への意味は少ない。日本では生活習慣病が個人的病気であり、自己管理による健康観が主流であることから、その延長上として、オーダーメイド医療や個の医療として、個人への恩恵が強調されるかたちでゲノム研究が宣伝されている。これは短期のマーケティングとしては成功しているが、生活習慣病のゲノム研究の本質からは遠いといわざるを得ない。現実的な誇張のないゲノム研究の姿が説明され、理解される必要がある。

もちろん、既存、新規を含めて、この定義に合致しない研究計画もある。しかし重要な点は、大規模というだけではなく、社会基盤として整備されるこのデータベースの汎用性である。

このWSは、“Issue of Privacy and Security”に問題を限った議論を展開する目的で開かれた。そこでプログラムは、Welcome AddressののちWSの目的が紹介され、続いて①既存のHGRDの状況(この中で前述の定義が述べられた)、②守秘とデータ管理、③データベースへの研究目的でのアクセス、④データベースの所有権と商業化、⑤HGRDのガバナンスという五つのセッションによって構成される。本稿では、コンセンストとガバナンスに焦点を当て紹介する。

3. HGRDの構築が持つ意味

動物実験の場合には、人為的に均一なゲノム組成を持つ動物を作成し、コントロールされた環境で飼育し研究に利用することにより、その科学性が飛躍的に高まった。尊厳を持つ人の場合には、人為的介入はでき

ないので、後づけで均一な性質を持つ人集団をグループ化する。ゲノム情報は、ヒトという一生物種の多様な生物学的特性を担う情報であると同時に、個人識別情報でもあり、人集団のグループ化に適する情報である。さらに、収集された健康情報、病歴、生活習慣情報、家系情報をデータベース化し、同じ傾向を持つ人集団を選び出しグループ化し、グループの間での比較研究を行う。その成果は確率で表され、例えば公衆保健行政が医療資源の効率的・公正な配分を計画する場合には意味を持つが、個々人の健康に関する判断を決定できる性質のものではない。

このような研究スタイルは、人の「体質」といわれるものがゲノム情報の個人差によって分類できるという仮説に支えられている。人は個々人の間で0.1%の配列差を持つという。これは、600万文字分に当たり、普通の国語辞書2冊分に相当する。逆に考えると、それだけの膨大な差異を持ちながら、人は種として一定の範囲で問題なく生きていけるのである。生活習慣病の研究は、この膨大な差異の中から、貢献度は低い病気の発症に多様な関与をする差異を選び出すという、気の遠くなる研究なのである。それらの遺伝子の関与は、タバコの健康被害よりも低いだらうと考えられている。それだけに、統計学的に有意な研究成果が出たとしても、それを公衆保健政策に生かすことは別の難しさがある。タバコの健康への害をアピールするだけでは、禁煙を誘導することは難しい。それは、確率的に示される危険性を免れる人たちがいることを我々は普段の生活から知っているからでもある。

4. 西欧での危機感

ゲノム研究の持つ問題点は、国際的にも欧米諸国においても真剣に検討が行われている。紆余曲折はあるにしても、進展してきた個人主義的人間観への挑戦として、ゲノム研究の問題を捉えることがこの危機意識の契機となっていると考えている。新しい哲学的観点なしに乗り越えることができないのではないかと主張されるのは、このような西欧社会の根底に関わる主題を含む可能性があるからではないだろうか。このWS自体は、哲学的問題へ深入りすることを避けるかたちで運営されたが、この問題は避けがたく、議論のそここに顔を出していた。このような危機感は、日本では三省ゲノム研究指針策定(2001年)後には姿を消した問題意識である。

従来の定言命法的倫理観では支えきれない問題として、ゲノム研究の問題を捉えている。それは、倫理委員会の委員に求められる資格の話で鮮明に出た。生命倫理の専門家(bioethicist)による安易な解決という考えを排除して、法律、哲学、社会学、生物学、医学、一般市民というそれぞれの専門性(素人にしても professional lay といわれるように)を持つ委員によって構成される委員会を求める姿勢が主張され、受け入れられた。ゲノム研究の求める規範システムは、技術的進展の速さとそのインパクトの大きさという両側面からの要請である。その中で、同時進行と継続的可塑性をガバナンス(信用を得るためのメカニズム)として組織することの難しさに、倫理委員会が直面すべきであるということかもしれない。

5. UNESCO での議論

1997年11月に採択された「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」を発展させた「ヒトゲノム情報に関する国際宣言(案)」が、昨年の6月と10月に発表されている。それらを比較検討することによって、HGRDの広がりや今後について示唆を得たいと思う。

まず、最初に驚かされることは、この宣言がゲノム情報だけでなく、プロテオミクス解析情報、さらに解析に用いる人体試料を視野に入れていることである。この宣言が、モノと情報の収集、処理、利用、保管に対して原則として適用されるとする。

そして、この前文の中では、情報の収集が進むにつれて、完全に連結不可能匿名化することが困難となること、ゲノム情報が世代を超えて子孫を含む家族に対して、事例によっては集団全体に対して、重大な影響を及ぼすことなどが述べられている。これらの認識は前に述べた HGRD の定義に合致する視点といえる。

研究への資料提供に関しては、前もっての、自由な情報を提供された、明示的な、利益誘導によらない承諾を基本とする。承諾を得ないで収集できる場合として、国際人権法に抵触しない、国内法によって規定されるやむを得ない事情による場合を挙げている。6月版では national legislation or regulation(国内立法または行政規則)が、10月版では domestic law(国内立法、判例法、行政規則；国内法)となっている。UNESCO 事務局がフランスにあり、仏圏は英語圏と法体系が異なり詳しいことは分からない。6月版の記述に判例法が含まれないことが英米法においては問題

であったと考えられる。後に述べるように、海外の代表的 HGRD は議会制定法によって規制されている(①参照)。それを裏づけるように、第14条(d)において、医科学研究の目的で収集されたヒト遺伝子情報、プロテオミクス情報や生物試料を、特定の個人とリンク可能な状態(連結可能匿名化)で研究利用できるのは、研究実施上必須な場合であって、プライバシーの保護と、情報と生物試料の守秘が国内法によって保証される場合という条件を挙げている。詳しくは、宣言が正式に決まったときに検討されるべき問題である。しかし、ここで注目したいのは次の2点である。

- ①改訂の方向性からいうと、モノと情報の利用、特に既存や目的変更を含む場合には、国内法による研究体制の規定が予想されること。アイスランド、エストニア、スウェーデン、英国の大規模ゲノム研究計画において、前二者は特別法で、後二者は既存の法律体系の縛りを受けるかたちで研究が計画されている。先進国でのゲノム研究が国内法のもとで実施されることを標準とすることが当然となっているようである。ゲノム研究の形態が決定的に市民生活に近くなった現在、国内法による規制は当然のことと考えられているようである。また、開発途上国におけるゲノム研究体制への一定の縛りとも考えられている。
- ②情報のみでなく、そのもとになる試料を規制対象として並列していること。そして、試料(モノ)に注目したのは、試料からは収集時には予想もされなかった新しい情報が読み出される可能性があり、収集時には、そこから得られる情報について予測することが困難である点としている。

6. ガバナンスの枠組みの概要

HGRD を規制することの難しさについて述べたが、市民社会を深く巻き込むかたちで構築される HGRD は、法体系だけで支えられるものではない。ガバナンスという言葉が重要性を持つといわれるゆえである。研究の本質が持つ未来性・仮説性・想像性の入り込む余地の少ない「明確な尺度」により、研究の公正性・正当性を判断することは困難になってきている。特に、HGRD の定義の②や④で述べた、特定の仮説に依存しない集団の研究という性格は、困難な状況を生んでいる。

ガバナンスという言葉は流行言葉であるが、その実

態を表現することは難しい。WSの中では、「利益を異にする公式・非公式のグループ間での交渉を経た、可塑性を持つ合意への道のりを可能にする公式・非公式のシステム・構造」と表現された。その要件の中で、transparency(透明性)と openness(可塑性)を重要な概念として示し、それらをつなぐ responsibility(批判に対応する力)を位置づけている。要件については、このほかに public engagement(社会との連携)、participation(参加)、accountability(責任の明確化)、effectiveness(効果)、coherence(首尾一貫性)を挙げている。

透明性は、研究がどのように行われているかを明らかにする機構であり、外からの批判を得るためのメカニズムである。その批判に対応し、自らを変える可塑性が求められる。そして、この批判に応える能力が responsibility と考えられる。この批判に応える能力の中核が自律であると筆者は考える。

ガバナンスに関して、このように周到な要件のチェックリストが用意されても、これを単純に当てはめることでガバナンスが成就されるものではないと何度も強調された。そこで、失敗例の研究から、ガバナンスについて知ることが重要であると指摘され、失敗の原因として主に①個人と社会・集団との利益相反、②歩み寄ることの失敗、③過度の単純化という、三つの要因が挙げられた。

7. 専門家の自律

日本でもこの5年、人体由来の資料を利用した医学・生物学研究の倫理問題が検討され、多くの研究倫理指針が策定された。筆者は細胞バンクという研究専門家を相手にする仕事をしている。その中で痛切に感じることは、この5年間の研究倫理の議論を経て、研究の専門家たちにとって、この問題が外部の「倫理の分かっている先生方の問題」として捉えられ、自分にとっては、外からはめられた指針を守ることによって解決できる問題として捉えられるようになってしまったことである。

この状況について、WSでアイスランド哲学者と話をした。彼が「研究者は reactive になり、responsible ではなくなくなったということだね」とまとめたのは印象的であった。彼は発表の中で「被験者の autonomy を尊重する」ということでは、研究者の本来の意味での autonomy は育たないという、根本的問題意識を

披瀝している。

前に述べたガバナンスという機構を日本の中で構築するためには、研究の専門家の自律が重要な礎石となる。ここで考えるべきことは、自分たちの領域を護る姿勢から生まれる発言は、自律とは反対の方向性を持つことだ。前に述べたガバナンスの要件の中で、openness が日本の議論で抜けているのは、前に述べた研究倫理の基本が被験者の保護や尊重という「他人事」に終始しているところにあると筆者は考えている。

8. コンセントの問題

従来のゲノム研究は、特定の仮説を持った明確な研究計画の説明に依存したインフォームド・コンセント(IC)により支えられるものであった。しかし、このWSで検討されたHGRDは従来のICでは支えきれない、場合によっては、個人の同意によって支えきれないという性質を持つ。このWSの中でも community engagement という言葉が使われた。特に、国際的比較研究の中では「何々人は、何だから」という差別が生まれる可能性があるという。個人の差別でも問題が深かったのに、血縁の差別、さらに集団の差別。そして明確な理由に基づいての差異の指摘だけでなく、不確かなものまで含めると、思いもよらなかった方向へとゲノム研究の成果が波及する可能性は否定できない。

日本においては、この会で議論をされたような研究インフラとしてのHGRDを作る動きはない。明確な研究プロジェクト単位でゲノム研究を構築することで、この会で議論された先に広がる問題を回避している。しかし、長期のプロジェクトであっても、いつかは終わるものである。その間に集められたモノと情報をどのように次へ活かすのか。そのためには、この会で議論をされたガバナンスを真剣に考える必要がある。コンセントでは解決できない問題を社会に受け入れられるかたちで議論できる土俵を作るために、礎石を運び、しかるべき場所に据えておく必要がある。

UNESCOでの議論を紹介したのは、WSでは明確に提出されなかった諸問題への示唆を受けるためである。現在日本でも大きな問題である既存試料の問題、初期の目的と異なった使い方などについて、これを機会に議論しておく必要があるだろう。現在のように、負うことができない重荷をICに押しつけることでは問題は解決しないのである。

昨年成立した、個人情報保護法を背景として、個人情報を研究に利用することに関しての議論が始まっている。

個人情報には、ゲノム(全遺伝情報)、病歴、生活習慣などがある。こうした個人情報には、プライバシー保護の観点から、特に慎重な取り扱いが求められる。このため、現在では提供者が承諾することによって医学・生物学的研究の利用が可能となる。

提供者の自主的意思を基礎とする利用の枠組みは、人の尊厳に根ざしたものである。しかし、それだけでは解決できない問題も出てきている。一つは地域がん登録事業である。英国では二〇〇〇年に、個

論点



いわたる ますみ
おとこ
食品医薬品研究所
衛生研究官
主任研究官

それぞれのがんでの生存率がどれほどかを追跡・把握するのが、この制度だ。国のがん対策の立案と評価の根幹であり、英国では、従来は法的根拠なしに行われていた。個人情報保護法と人権法は、こうしたやり方に見直しを迫り、

を認めることとした。ただし、毎年更新することが必要だ。英国とは異なり、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、米国や北欧諸国では、がんは法律による届け出疾患とされ、がん登録の体制が整えられている。

研究と承諾 議論深めて

医療の個人情報利用

個人情報保護法と人権法が施行された。これらの法律は、プライバシー権や個人情報保護の枠組みを正式に英国社会に持ち込んだ。その運用を巡る議論の中で、英国で三十年間行われてきた「がん登録」が崩壊の危機に追い込まれた。

患者の承諾を前提とすべきだとの意見が出された。だが、この種の追跡調査は、承諾した患者を対象にするだけでは全体像を把握できない。このため、英国では二〇〇一年に法律上の規定を設け、保健大臣が審査し許可した事項については、特に、本人の承諾なしで、がん登録

一方、日本の地域がん登録は、医師の任意の届け出を基本として、三十三地域で実施されている。だが、世界保健機関(WHO)の下部組織、国際がん研究機関によって認められているのは一地域のみだ。例えば、一九九七年のがん権患者の推計値四十八万人は、実際は六十二万人ではな

い「実験的医療」でもある。医学研究の倫理原則をうたったヘルシンキ宣言は「人体実験」の重要性・不可避性を述べると同時に、その危険性について注意を喚起している。そして、先端医療を受けたい患者の予後を追跡調査する重要度は、治療法が先端的であるほど高い。

期待の大きな治療では、不調を来した患者と医師の関係は悪化する。治療がうまくいかなかった患者が治療を行った医師のもとを去れば、追跡は困難だ。また、治療を受けなかった同じ疾患の患者についても追跡調査し、比較することが必要である。こうした場合に「承諾」に依存した追跡調査では、治療法の公正な評価は難しい。

新しい治療の試みを慎重に行い、金と時間と人手をかけて追跡調査し、初めて新しい治療法を科学的に公正に評価できる可能性が得られる。研究と承諾のあり方について、こうした具体的な問題をもちき、議論を深めていくことが必要ではないだろうか。

◇ 共著に「人体の個人情報」50歳。

〈研究ノート〉

ゲノム研究を支える社会基盤を目指して*

——研究者の自律——

増井 徹**

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 1. はじめに | 8. 個人のゲノム情報の個性：ゲノム型 |
| 2. 人体を理解しようとする試みの歴史の中からの位置づけ | 9. ゲノム型と表現型の関係と距離 |
| 3. 倫理・生命倫理・バイオエシックスがもたらした現状 | 10. 質的情報としての表現型情報と環境情報 |
| 4. 遺伝とゲノム情報 | 11. 「実験動物」としてのヒト：人のグループ化がゲノム研究を支える |
| 5. 世代を超えて受け継がれるゲノム情報：ゲノム情報の共有 | 12. ゲノム研究の地平 |
| 6. 科学とは：検証性が要請する共有 | 13. 遺伝情報を参加者本人へ知らせること——専門家？ |
| 7. 遺伝情報の共有と個人の自律原則 | 14. おわりに：研究者の自律 |

1. はじめに

川喜田愛郎博士は、畢生の大作「近代医学の史的基盤」において、近代医学の始まりを17世紀ウイリアム・ハーヴィ（William Harvey）の血液循環論（1628年）に置く⁽¹⁾。

私たちがものを見て・理解する過程は、目の前に有るものを見ているわけではない。と同時に、人はときに、あらまほしきものを見てしまう存在でもある。そして、現在見えないものを否定するだけでは目の前にあるものを「観た」ことにならない。この単純な事実を、私たちは「見る」技術——それは肉眼では見えないものを見えるようにする技術でもあるのだが——の進歩の中で見失っているように思えるのである。

ハーヴィの仕事は、目に見えないがそれを仮定しなければ成り立たない血液循環の現象に数量的観察から迫った。膨大な量の血液が心臓から送りだされ、そして、心臓へ「戻ってくる」と考えなければ「説明のつかない」数量的結果を得たときに、それまでの思弁的辻褄あわせから、一歩科学の側へ踏み出したのである。その当時の技術では見ることの困難であった毛細血管が、カエルの肺組織において発見されたのは、その後30年を経てからのことで

*キーワード：科学，ヒトゲノム研究，ゲノム型，表現型，研究社会基盤

** Masui Tohru（国立医薬品食品衛生研究所）

あった。そして、ハーヴィの研究自体が、それより少し前から許可されるようになった死体を用いた本格的な人体解剖と、動物実験との両方の成果があつて初めて可能な研究であった。「実験医学序説」(1865年)の出版されるおよそ250年前の話である。物理学と天文学の科学革命が起きたこの時期に、人体の医学・生物学研究は、新しい物質観や宇宙観、人間観の変容の中で、実証と実験への門戸を開こうとしていたのである。

この4年間、私は多因子性疾患である生活習慣病をターゲットとしたポストシーケンス時代のゲノム研究の調査研究に関わってきた。本稿は、これまで積み重ねられてきた医学・生物学研究⁽²⁾の歴史と、ゲノム研究の諸相を重ねあわせることを最終的目標とする、断片的な基礎論考である。科学・技術と社会の視野からの、この問題の議論を活発にしたいという思いから、粗い全体像を提供することを目的とする。これまで、この主題に関わる諸問題について論考を重ねてきた、参考にさせていただければありがたい⁽³⁾⁻⁽¹¹⁾。諸賢のご批判を給えれば幸いである。

2. 人体を理解しようとする試みの歴史の中からの位置づけ

人間の肉体と精神は、私たちの存在を支えると同時に、一旦不調に陥ると私たちを悩ます元凶となる。この「病」を得た心身をどのように癒すかを人類は模索してきた。そして、その努力の大きな部分が医学を形成し、医療を生んできた。勿論、医学なしの医療の時代が長く存在したことは確かである。医学なしの医療も含めて、医療や医学、医学・生物学は根底において人体理解の歴史の中で位置づけることができると考えている⁽⁷⁾。現在進行中の器質ベースの「精神」理解としての脳科学を勘定に入れると、人体理解の努力の範囲は、人の心身に及ぶ。

自身の体は、人にとって最も「身近な存在」であると同時に、病の時には理解することも、介入をも寄せ付けない「遠い存在」となり、暴力的な姿を現す。そのため人類は人体を理解する努力をいろいろなレベルで行ってきた。それは、呪術的、神話的、宗教的理解から始まる。その端緒は葬祭であると言われる。生から死への移行の問題は、不可思議であると同時に、「説明し、納得し、受け入れる」必要のある事実を、「看取る周りの者」に迫る。この話にはここでは深い入りはしないのだが、ゲノム研究、医学・生物学研究、医療という問題の通低にこの問題があることを意識することは、健康意識の不健康な盛り上がりの中で重要性を増している。それは、医療の補助により、いろいろと変えることができるかもしれない人間にとって、必然的なことは死であり、これだけは100%来る未来だからである。

現在、ゲノム研究は人に対する見方の変更を迫っているという問題意識が存在する。それは、直接的には、人体理解のあり方の方向が変化することであり、個人と集団の関係性の変革であり、そのための「人」の扱い方の変更となる側面をもつ。先ず、これからの論考の基礎となる、生きている人を診るという行為について、極簡単に述べる。

人体は外から見ていただけでは、何が体内で起こっているか、理解しがたい。そこで、人類はあらゆる方法で、人体の中で何が起こっているかを知らうと努力してきた。現在診察室に入ってくる患者に対し、医師はその受答え、外観などを観察するところから診察を始める。例えば、答える声がかすれていて、熱っぽければ、風邪を考えるとというように。そして、問診をして、本人の訴えを聞く。と同時に、それが診断のためにどれほどの重さを持つかを推し量る。さらに、得た情報を他の人々のデータと比較しうるデータへと変換して、自分の中にある経験や、蓄積された症状についての知識と照らし合わせ専門家として診断し、治療計画を立てる。この際に、聴診、打診、触診を含む、患者の心身に関する基礎的情報が収集される。この聴診、打診の歴史は古いものではない。そして、それらの開発が、生たままでは覗くことのできない人体の内部の状態を知ろうとする努力の結晶で有ったことは、打診に関する論文の題名「新考案：胸壁の叩打によって胸郭内部に隠された病気の病徴を見つけるために」(1761年⁽¹²⁾)からも理解できる。それほどに人の体は、医師にとっても「遠い存在」であり続けたのだ。レントゲン撮影はさておき、超音波、CT、NMRなどの生体を覗くことのできる技術や、血液などの生化学検査が通常診療に導入されたのは、ここ数十年のことである。そして、このような多様な人体に関する情報の一つに、遺伝子検査の結果が採り入れられると言われている⁽¹³⁾。

3. 倫理・生命倫理・バイオエシックスがもたらした現状

私の立場は、一貫して科学の公正性と公共性を重視するものである⁽¹⁴⁾。そして、それを支える社会基盤は何であるかという問題に焦点を当てて検討をしてきた。海外の行政文書、報告等を読むと、彼らは Ethics と言いつつ、そこで論じられていることは、戦略であり、戦術であり、長期計画である場合が多い。そして、Ethics は Policy (私たちはどのような社会に住みたいのか、どのような社会を造りたいのか) に支えられる領域をもち、かつ、後に述べる日本の事情と異なり、Ethics は議論の俎上に載せることのできる問題として扱われる。これは、私が英語しか読めないせいかもしれない。というのは、フランスやドイツでのこの領域の議論に関する報告を読み、聞いていると、より観念的、原則的に聞こえるのである。例えば、ドイツの ES 細胞の輸入に関する議論は、自国での開発を人間の尊厳を基礎に禁止しておいて、海外からの輸入をいろいろと理由をつけて許可している。如何にも不自然と思われる。それと比較して、治療用クローン胚の作成も可能である英国のシステムは、その始まりのウォーノック委員会が絶対反対の意見を併記したところから始まり、厳しいが現実的対応をしている様子を見ると、そのシステムの発展経過は興味深い⁽¹⁵⁾。

振り返って日本では、いわゆる黒川委員会答申(1998年12月)以来5年の間、人体由来の組織・細胞と情報(以下「人資料」とよぶ)の研究利用のために、研究倫理指針等を策定してきた⁽¹⁶⁾。それ自身は、一定の成果をもたらしてきた。倫理委員会の設立、審査のために

研究計画申請が要請され、インフォームド・コンセントが（本来の姿ではないと思われるが）市民権を得たこと、個人情報保護の問題など、重要な項目は出てきたように思われる。ただ、私にとっては、今の方向性でよいとは考えられないのである。その点について、概念的な問題について簡単に述べたい（実際上の問題については文献6を参照）。そして、この問題を意識しながら、本稿をお読み解いていただければ幸いである。

「倫理」「生命倫理」「バイオエシックス」という日本語は、大変に強い響きをもつ。「倫理」という言葉は、議論に載るにはあまりにも原理主義的・権威主義的な響きのある言葉である。そして、御都合で用いられる権威主義も一つの原因であるかと思えるのだが、生命倫理の4原則というところから話を始める若い研究者が多く存在することに、絶望するときがある。このよく引用される原則は、海外の研究者がその時期の研究成果として結論した、よくできた仮説であり、それ自体の問題点を、それを発表した研究者たちは言及してもいるのである。4原則に依存した議論の展開は科学（文献14の意味で、6節を参考）として「生命倫理」を研究し、検証をするという立場を忘れた、都合のよいものの使いまわしによる自己権威付けのように思われる。それが、先に述べた「倫理」という言葉のもつ原理主義的、権威主義的語感とあいまって、作用していると考えている。印象的だったのは、2002年の生命倫理学会（広島）のシンポジウムで、倫理学についての講演をされた広島大学の名誉教授が、倫理学がディベータブルな「学問（私の科学の近い意味）」としてあることをことさらに強調されていた点である。発表者の意識の中では、現今の日本における「倫理」の「権威主義」は、倫理学の成り立ちさえ危うくするものであるという危機感があったのだと考えている。

日本のこのような倫理の権威主義を背景とし、突然始まった倫理についての議論の中で、準備なく傍観するしかなかった研究者の側は、外的権威に従うことで、「科学研究者の本来の意味での自律」を失う方向へと動いてしまった。そして、その他律的心性と同根に、公共性と学問の自由を基礎とした「研究の自由」の頑な主張がある⁽¹⁷⁾。どちらの場合も、研究者は自律を失いつつあるように思えるのだ。

今年の2月末にあったOECD（経済開発協力機構）のHuman Genetics Research Databaseのワークショップ（2004, 東京）で、この日本の事情についてアイスランドの哲学者と議論した。私が米国のInstitute of Medicineの「Responsible Research」(2002)という報告書と絡めて話したのを受けて、「日本の研究者はreactiveになり、responsibleでなくなったということだな」と、まとめてくれた。この二つの言葉の対立は興味深い。この問題は一人日本だけの問題ではないようだ。

医学・生物学の研究者がいわゆる「倫理問題」に積極的に関われない理由は多くある。競争環境の中で忙しすぎることで、業績としての評価のないことなどが挙げられる。しかし、そもそも、日本では研究や科学が集团的営為であるという意識が低すぎることに根本的な原因

があると考え。それゆえに、ピアレビューの未発達、学会活動の社会性（ただ社会へ向くということではない）の低さなどが出ているのだと考えている。IOMの報告書にしても、「Responsible Research」であって、「Responsible Researcher」ではない。この意味するところは大きいと思われる。この問題は、これだけで独立に論じる必要があるが、ここではこのあたりにしておこう。

研究倫理の障壁が大きくなった中で、医学・生物学研究が易きに流れる傾向が見られる。健常者を研究対象として選ぶことは、科学的には大変に重要である。しかし、同時に、倫理的には難しい問題を含む。そこで、この問題を回避するために、患者を医療の場で捕えて研究への参加を求めることが、流行っている。これは、ほんの一例に過ぎない。確かに人を研究対象とするときに、倫理的問題を回避するために、科学性を犠牲にしなければならない場合がある。それは、後で述べる実験動物と比較すれば明瞭である。動物実験の時には、生殺与奪さえ許されている。人を対象とした場合でも、ある程度以上の科学性を犠牲にしなければならないのなら、そもそもそのような研究をする価値があるのかという、根本的問題にたどりつく。

議論の初期に意識された倫理問題の方向性とは掛け離れた、意図していなかった混濁を、この5年間の生命倫理の議論は生んでいると考えている。その結果、「倫理的貧困」という言葉に脅かされる形で、日本における人を対象とした研究が「科学的貧困」への道を走るようになってしまったのが現状であると考えている。この問題を解決する鍵は、科学や研究の持つ集団的営為性の意識を高めることと、専門家の定義を「その領域の最終的責任を負うもの」とすることにあると私は考えている。

強調しておきたいのは、私はすべての問題が戦略や戦術や社会基盤の問題として語れるとは考えていない。「人倫のことわりの観念そのものが構造の見直しを求められている⁽¹⁸⁾」という認識を、私も共有する。そして、その構造の見直しは、学的営為と社会的議論、専門家集団のresponsibilityとして取り組まれるものである。現状での「倫理」という言葉は、日本の中では、逆の方向性を示していると考えている。

4. 遺伝とゲノム情報

両親から生まれた子供は多くの場合に親に似ている。似ていない場合には、「おばあちゃんにそっくり」と言われたりする。このような血縁者の性質を引き継ぐ現象を遺伝という。その本体がDNAという化学物質であることは、つい最近知られたことである⁽¹⁹⁾。そして、そのDNAがゲノム情報の本体である。

人類は、DNAやゲノムということを知らない時代から、遺伝という生物現象を用いて生活を構築してきた。今年収穫した種を来年撒けば同じ植物が生えてくるということを、私たちの祖先は知っていた。そして、育種と言われる活動も、古代から存在する。異なった性質

の小麦を交配してより都合のよい小麦を育てようという試みは、約7000年前から行われていたという。育種の話は、現在の遺伝子改変作物と異なる性質を持つように見える。育種では、コントロールできるものとして交配の基礎メカニズムだけを用い、生まれてきた多様な子孫の中から選別によって、より都合のよい子孫を得ようとする。見かけの違いにも拘らず、現在の先進の遺伝子改変においても、事情は似ている。重要な段階は選別である。選別する必要があるということは、遺伝子改変が一定の範囲での特定の効果を期待できたとしても、必ずしもコントロールできないという性質をもつためだ。

5. 世代を超えて受け継がれるゲノム情報：ゲノム情報の共有性

一人の人間は母親と父親からそれぞれ23本の染色体を受け継ぐ。この23本を「1組のゲノム」という。結果、人は両親から受け継ぐ46本の染色体をもつ。即ち2組のゲノムを有する。ゲノム情報はDNA という2重らせん構造をもつ化学物質にコードされており、基本的にA, G, C, Tの4文字からなる文字列情報として表される。その文字配列としての読了が去年のヒトゲノムプロジェクトの完了宣言(2003, April)である。今後は、その意味するところを解読する大きな仕事が残されている。

私のゲノム情報は、両親のどちらかから受け継いだものである。そして、そのまた両親、そのまた両親という具合に、一人の人間に受け継がれるゲノム情報の系譜をさかのぼることができる。そして、10世代遡ると、一人の人間のゲノム情報は、約1,000人の祖先から受け渡されたものであることが判る。そして、自分のゲノム情報の起源や受渡に関わった人の数は、単純に計算して約2,000人に及ぶのである。そして、このような膨大な遺伝的背景が複雑に絡まりあいながら、約1億2,000万人の「私」が日本に存在する。

この遺伝の実態を背景にゲノム情報の共有の問題を考えると、ゲノム情報の利用に関しては、個人や「今見える血縁」だけでは片付かない問題があることを理解していただけるだろう。

さらに言うならば、人のゲノム情報は99.9%が共有されている。0.1%は、割合としては少ないが600万文字の情報であり、普通の国語辞書2冊に相当する。そして、この膨大な情報差がありながら、人が「ヒトという生物種」として一定の存在の形を保っていることは大きな驚きである。2つのことについて、此处で強調しておきたい。

- ① 遺伝子研究は、膨大なゲノム情報の一箇所の変異で重篤な疾患を起す単因子遺伝子疾患における変異の研究において成功を収めてきた。これは、研究面や社会的インパクト、説明し易さ、分かり易さなどの面で大変なメリットを持つ。しかし、現在始まろうとしている生活習慣病のゲノム研究では、ゲノム型の違い(多数の変異)の意味は異なる。この場合のゲノム配列の変異ひとつひとつは、大変に軽い意味しか持たない。このように生物学的意味は全く異なるが、単因子遺伝子疾患の場合も生活習慣病の場合も文

字列の差異自体は明確に表すことができる。そして、600万文字の差があっても、人間として一定の生活を営むことができるのに、一文字の差で、重篤な疾患を被ることになるという落差の大きさが、大きな混乱を招いている。

- ② ゲノム研究が成り立つのは、人のゲノム情報が大部分は共有されていて、割合としては少ないが、情報量として膨大な差異を人のゲノムが持つからである。全く異なっていたり、全く同じであるなら、ゲノム研究は成り立たない。

6. 科学とは：検証性が要請する共有

5節で述べた生物学的共有の問題とは趣を異にする、科学から要請されるゲノム情報の共有について考える。

「科学とは何か」という問いに対しては、多様な答えがありうるだろう。私はその中から、以下の立場を採る。「私が言っているのだから正しい」ということを非科学的とする。即ち、個人の最終的発言権と個人的権威を否定することをもって科学的とする立場である⁽¹⁴⁾。

実験科学では再現性ということがある。同じ材料と同じ方法を使って同じ結果を得るということを基本的に意味する。この「再現性」は、科学の中で実験科学を優れて、公共性・公正性の高いものとした仕組みである。そのためには、同じ材料と同じ方法を共有することが重要となる。そこで、現在、実験科学系の学術誌は投稿規程の中に、発表された研究成果を再現するために、そこで用いた研究資源で、購入などの一般的方法で入手困難なものを、他の研究者に提供することを要請している⁽²⁰⁾。ここには、いくつかの条件がつく場合がある。増やすことのできるもの（例えば培養細胞、クローン化された遺伝子など）、入手困難なものなどは特に共有することが義務付けられている⁽²¹⁾。Materials and Methods（材料と方法）といわれる部分に研究材料の入手法（例えば購入先や型番など）や方法について細かく書くのは、この再現性の問題があるからだ。

そして、現在、情報の共有に関する投稿規定を持つ雑誌もある。特に遺伝子・たんぱく質の塩基配列は、公共データバンクへ登録・公開して、論文投稿の時にその登録番号が要求される。さらには、インフォマティクスが重要な領域では、解析前の粗データを提供することを求めている⁽²²⁾。この粗データは、結果を導き出すプロセスを「方法」とすれば、研究「材料」にあたる。しかし、現時点においては、後で触れる病歴情報等の個人情報に関する共有規定はみられない。現在進捗しつつあるゲノム研究において、その重要性が増している個人情報の研究利用の問題は、ゲノム情報の利用の問題と同じように、多くの国々で現在議論の最中である。国際的にも各国内においても、個人情報である病歴や生活習慣などを、どのような枠組みで、長期的視野にたって利用可能にできるのかを検討し、現実的対応策を実施することが、焦眉の急を要する課題である⁽⁴⁾⁻⁽⁶⁾。

7. 遺伝情報の共有性と個人の自律原則

ここで、振り返って、ゲノム情報の共有性と個人の問題、自律原則の限界という問題に戻ってみよう。それは、医療における個と集団という問題とも深く関わりつつ、今後のゲノム研究を支える枠組みへの示唆を与えると考えるからである。

遺伝情報の共有性は、先ほどから述べた人類・血縁、科学性の確保と共に、公共政策での共有という異なった枠組みからも要請される。しかし、現在のゲノム研究を支える仕組みは、個人の自律原則によって組み立てられてきた⁽¹⁶⁾。ゲノム研究を支える指針の中で重視されているのは、インフォームド・コンセント（自律原則）、倫理審査、個人情報保護である。しかし、遺伝情報の広範な、性質の異なった共有性の中で個人の自律の性質を考えたときに、3つの支柱の中で最も強い免罪符として扱われているインフォームド・コンセントがそれほど単純なものではないことが分かる^{(3)・(11)}。

ゲノム研究のある場面では家系図が決定的役割を果たす。しかし、家系図は他の多くの人が認識できる情報を有する。そこで、米国のNHGRI（国立ヒトゲノム研究所）が作成した同意書作成の手引きには、家系が特徴を持っている場合には、匿名化をしても、識別される可能性があることを研究参加者に知らせるべきであるという記述がある⁽²³⁾。先に述べたOECDのゲノム研究データベースWS⁽²⁴⁾の感触からも、あるいは、海外の多様な報告書からしても、ゲノム情報の研究利用をどのように位置づけ、支えるかという問題は未解決である。

自分の遺伝・病歴情報などの研究利用を承諾したとしても、自分につながる人々がそのことについてどう考えているのかを確認しているわけではない。承諾した本人が意識していなくても、研究用に提供された情報は、広範な個人にかかわる情報を含む。また、先に述べたように家系図からは、承諾を与えた本人でない血縁者が識別される危険性もあるのだ。

これらの問題をどのように解決するかは、大きな挑戦である。日本における遺伝、血という言葉の持つ呪縛を考えると、欧米での議論をそのまま持ち込むことは難しいと考えられる。日本における解決策を、長期的視野から、「人の営みとしての研究活動」を基礎にして構築することが重要で、今から真剣に始めても国際的に遅いということはない。結局、日本は、国際的、諸外国の動きに影響され、学ぶとしても、独自の体制を作っていくしかない。

8. 個人のゲノム情報の個性：ゲノム型

血縁の間での共有といっても、一人一人の人間が見た目に異なるように、ゲノム情報にも個性がある。多産の時代には明らかなことだったのだが、一組の両親から生まれる子供の容姿や性質は多様である。この問題について少々解説をしておこう。

母親や父親の体内で卵子や精子が作られるときに、父母のそれぞれの父母（子から見れば

祖父母) から受け継いだ遺伝子情報は「ある大きさの単位」(ハプロブロックと呼ばれ、通常5万から10万文字の長さであると言われる) で組替えを受ける。生まれる子には、4人の祖先から遺伝子が受け渡される。「父の父あるいは母から」と、「母の父あるいは母から」である(両親の両親4名)。そこで子供が受け継ぐ遺伝子は、遺伝を通じて以下の4つの組み合わせで受け渡される。一組のハプロブロックについて、①母方の祖父からと父方の祖父から、②母方の祖父からと父方の祖母から、③母方の祖母からと父方の祖父から、さらに④母方の祖母からと父方の祖母からという組み合わせである。そして、生殖システムがシャッフルして次の世代に伝える遺伝情報の単位(ハプロブロック:10万文字と考えると)は3万単位(30億文字割る10万文字)存在する。極単純に組み合わせを考えても4の3万乗というとてもない組み合わせが可能性としてあると考えられる。一卵性双生児は別であるといわれるが、この場合でも、遺伝過程での個々の遺伝子の変異や、女子においてはX染色体の不活性化パターン(父母から受け継いだX染色体の片方が不活性化されるのだが、そのパターンは双子の間で異なる場合がある)など個体差が存在することが知られている。

これまで述べてきたように、人のゲノム情報は共有されていると同時に、個性を有する。

9. ゲノム型と表現型の関係と距離

8節で述べた個人のゲノム情報の個性は、ゲノム型といわれ、卵子と精子の受精の段階で決定され、一生変わらず、体のどの部分も同じ情報を持ち、どこからでも読み出すことができる。それどころか、死体から、あるいは、体から排泄された体液、毛髪などからもゲノム型は検出できる。そのために、ゲノム型は、法医学において個人識別情報として利用できる。

ゲノム型の驚くべき不変性に対し、人は一個の細胞である受精卵から発生して、胎児、乳児、幼児を経て成人へ、そして老年期へと、変化する。このような個体発生や刻々変化する健康状態を「表現型」と呼ぶ。例えば、先ほど食べたてんぷらの油のせいで、おなかのごろごろしているとか。今日は、風邪を引いているから体調が悪いとか、今日は花粉が多く飛んでいるからアレルギーがひどい、というような体の状態は、表現型である。

変化しないゲノム型と変化する健康情報である表現型を、別の枠組みで対置させてみよう。ゲノム情報の5%ほどに約3万個の遺伝子がコードされているといわれる。人間の体の異なった細胞は、同一のゲノム情報を持ちながら、異なった遺伝子を発現することによって、筋肉細胞、骨細胞、脳細胞など約200種の異なった細胞へ分化している。ゲノム情報から遺伝子が発現され、たんぱく質がつくられ、多様なたんぱく質が協働して、特定の機能をもつ細胞へと統合される。細胞はさらに組織・器官へと、そして最終的に個体へと統合されていく。これらの各段階で、周りの環境の影響を受ける。

そこで、ゲノム型と表現型、表現型へ影響を与える環境要因、例えば食事内容や運動内容など、これら3種類の情報をデータベース化して研究することによって、ゲノム型と環境の

相互作用の産物としての表現型を研究することが、生活習慣病のゲノム研究である。

10. 質的情報としての表現型情報と環境情報

血縁者の疾病情報と兆候などについての情報を正確に得ることができれば、それらを総合して、個人についてずいぶんと多くのことを知ることができる。そのために、問診の最初に「両親、兄弟、親戚で癌、高血圧、糖尿病の方はいらっしゃいますか」という質問がなされ、その結果がカルテに記載される。遺伝子を調べなくても、詳しい観察から得られる個人の健康情報の量は、思っている以上に大きいといわれる。しかし、此処には、患者は必ずしも正確に答えない、答えられない、という問題も存在する。それにも拘わらず、医師の状況把握にとって、患者の家系情報は大きな助けになるという。

現在始まろうとしているゲノム研究は、表現型とゲノム型と環境情報をつき合わせて、ゲノム情報の意味を読み解こうとしている段階である。ここには、2つの大きな問題がある。それは、①ゲノム型と表現型の生物学的距離が大きいこと。そこで中間に一つ測定点を設けようというのが、プロテオームやプロテオミクスと言われる研究分野である⁽²⁵⁾。②質的情報である表現型や環境情報を、科学的検討に耐える質を持つ情報として得ることは、思っている以上に困難である。それは、裏返すと、人に対する情報の中でゲノム情報が表現的には、あまりにも明確なデジタル情報であることに起因する。と同時にだからこそ、ゲノム情報を用いた人のグループ化が重要な戦略となるのである。

質的情報である表現型情報と環境情報の質を高めるためには、いくつかの方策がある。一つは、数値化可能な表現型情報の利用である。例えば血液検査データのようなものだけを用いること。もう一つは標準化された医療を通じて、病歴の記載をでき得る限り標準化すること。これらは、どちらも多くの問題をはらんではいない。というのは、数値的に表される検査結果は断片的であり、その数値の意味を知るためには、どこかで、曖昧模糊とした健康情報を扱う必要が出てくる。また、標準化された診療に基づく健康状態の記載をするためには、教育の段階から、チェック体制から、時間とお金を掛けないと実現しないものである。さらに此処での問題は、標準化医療が必ずしも「その患者個人」の診療のためではなく、医学・生物学研究のために、貯めるデータをとるといふ、その患者の医療とは直接関係のない作業として重要であることに留意しなければならない。この問題は、ここでは扱わないが、診療と研究の関係性と、個人と社会の関係性を構築しなおすこと無しには、解決できない課題である。

人の健康が示す朦朧とした状態を、明確で検証可能な（こんなことが可能であるか自体も疑問ではあるのだが）情報として収集することは、思っているよりも難しい。そして、医療は目の前の人の「病」を癒す人の業であるとすれば、さて、科学の比較研究性に足りる標準化が医療の場にそぐうものかは、疑問でもあるのだ。現在、主治医や家庭医、そして地域医

療の重要性が叫ばれるのは、医療の持つ人間の関係性の重要性とともに、医師の得た、医師と患者の間に固着した、他へ伝えがたい（これは守秘の意味ではない）、共有の難しい（いわくいいがたい）情報を活かす場として医療を創出することが構想されていると考えられている。これは、現在の、一見標準化され、測定可能な指標に頼る医療、それゆえに誰にでも交代可能な医療、への反省として提示されているのではないだろうか。

このように、ゲノム研究の問題は、研究室でゲノム解析をしていけばよいわけではなく、医療のあり方をも巻き込んだ、大きな支えがない限り実現が困難な研究領域である。

11. 「実験動物」としてのヒト：人のグループ化がゲノム研究を支える

ヒトゲノム研究の、もう一つの本質的性質について考えてみたい。

生物学研究は2つの大きな前提をもつ。①反復可能な生物現象とその担い手の存在。②現象を記録し比較することのできる方法の存在。これら2つの前提が存在しなければ、生物を対象とした研究は成り立たない⁽¹¹⁾。

実験動物は特に①の要請を背景に開発された。すなわち、個体差が実験結果と再現性を脅かさないようにするために、兄弟一姉妹間での交配を行って遺伝的に均一な複数の個体を作りだしている。また、一定の照明、温度、湿度、餌などの条件を整えるのも、実験動物の福祉という側面もあるが、実験の再現性の要請である。

一方で、ヒトゲノムプロジェクトによって得られたゲノム情報は、人を階層化（多様な遺伝的背景について、注目したゲノム型を持つグループを抽出）して均一な集団として扱えるグループを得ることによって、ヒトの遺伝的背景を均一にし、生物現象の再現性を確保しようとする。そのような考え方にに基づき、ゲノム研究の一つの領域であるファーマコジェネティクス（Pharmacogenetics）では、ゲノム情報による選別によって遺伝的背景の等しい集団を得、それを対象として治験を行うことによって、薬の効果について科学的な説明が容易になると期待されている⁽²⁶⁾。

もう一つ、人に対しては実験動物のように一定の条件での生活を強いることができない。そこで、生活習慣、環境情報、表現型を集積し整理し関連付け検索可能とするデータベース化を通じて、後付で、注目した項目について均一な集団を選別し、比較する。そしてデータベース化することで効率的に比較可能性を得ることができれば、個人の生活習慣や環境の多様性が、研究にとっては重要で不可欠な要素となる。しかし、その多様性の利点を生かすためには、多くの市民が、個人の情報の研究利用を受け入れるという、一方ならない研究参加が重要となるのである^(4,5,26)。

重要な点は、ここで述べたことは全て仮説であって、今後のゲノム研究が検証していくことが期待されているということなのである。ここに、一般市民にこの科学の本質に関わる仮説・実証の問題を説明することが大変に難しいという問題がある。そこで、勢い参加者に利