

200607055A

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備

(H17-生命-001)

平成18年度 総括・分担研究報告書

平成19(2007)年3月

主任研究者 小林英司

(自治医科大学)

厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

総括研究報告書

タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備

主任研究者 小林 英司 自治医科大学

研究要旨

本研究は、先端医科学の研究をやっている者自身が作業班となることで“自主性”及び“具体性”を示すことを目的とした。2年目となる平成18年度は、これまでの各分担者の資料集を作成、合同検討会を行なった。小林は生体肝移植関連で4大学の協力者をつのり、自主ルールを調査した。絵野沢は、平成17年度から18年度にかけて調査した各機関に関する資料を整理し、自律性に関する事項の抽出を行った。また、シカゴ大学の生命倫理学者、Charles L Bosk 氏の著書、Forgive and Remember の概訳を行った。安東は、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)診療および研究の自主ルール作成の基盤とするために、アンケートによる意識調査を実施した。丸山は計7回に及ぶ班会議を催し、我が国で先端医科学研究を遂行する者と討議を重ねた。

A.研究目的

本研究は先端医科学の研究をやっている者自身が作業班となることで“自主性”及び“具体性”を示すことを目的にした。さらにその過程を内部監査し、ディスクロージャーすることで社会性をもたせることをねらった。これまで各分担者がタスクフォースとして多くの協力者をつのり、自主ルールで行われている研究についての討議を行った。平成18年度はこれらの討議から資料集を作成することを目的とした。

B.研究方法

近年、科学技術政策を推し進める上で、パブリックアクセプタンス(社会的受容性)が重視されている。我々は、これを啓蒙的意味合いをもって実行するのではなく、真の受容

を得るためには専門家集団の自律規範が必要という考えに基づき本研究を遂行した。

これまで、種々の先端医科学研究を既に遂行中の者に、その自主ルールを説明願い討議を通じて問題点をあらいだした。計7回に及ぶ班会議を催し、我が国で先端医科学研究を遂行する者と討議を重ねた。

C.研究結果及び D.考察

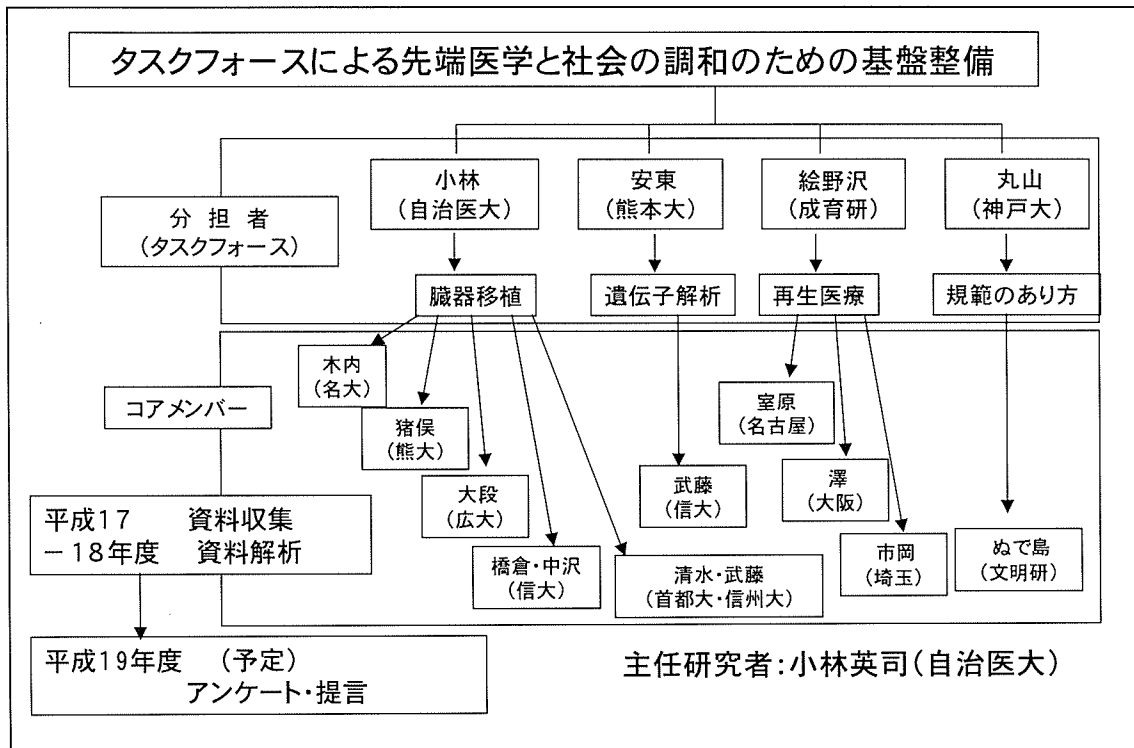
各分担者が専門とする分野から種々の先端医科学研究を既に遂行中の者を研究協力者として依頼した(図1)。その自主ルールを説明願い討議を通じて問題点をあらいだした。計7回に及ぶ班会議を催し、我が国で先端医科学研究を遂行する者と討議を重ね

た。今年度は、これらの討議資料をまとめ資料集を作成した(表1)。

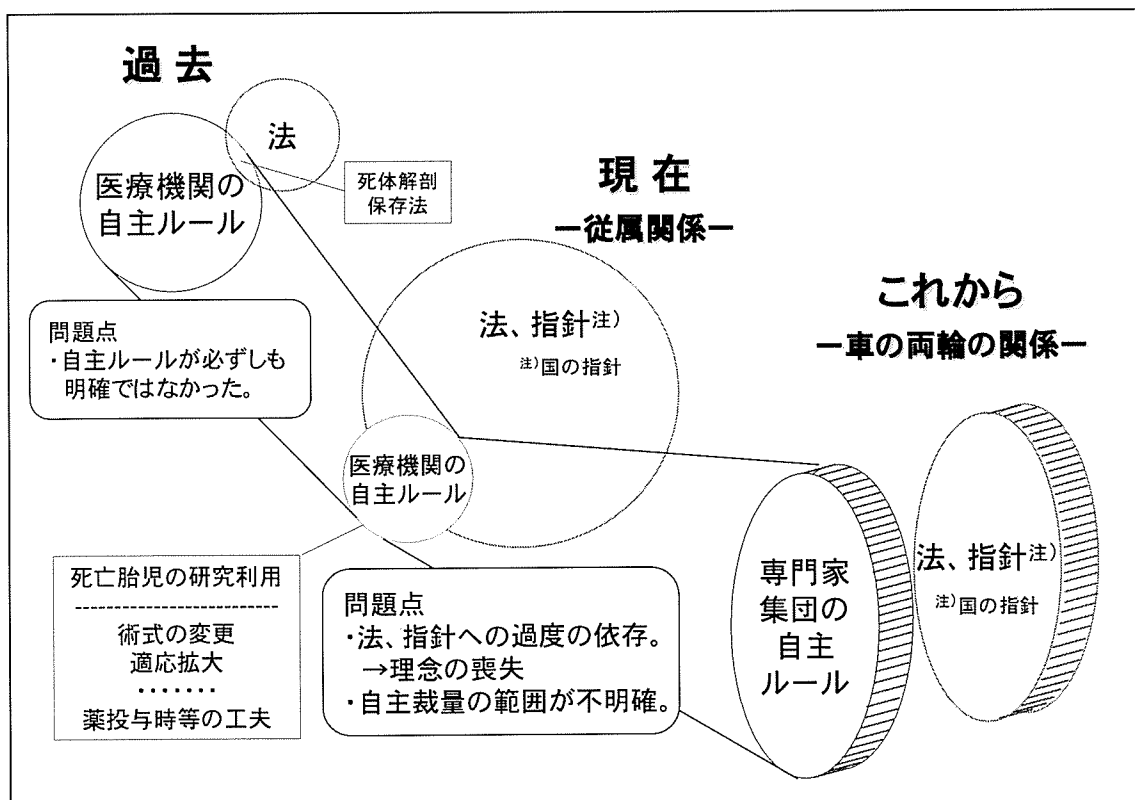
小林は、生体肝移植関連で4大学の協力者をつのり、自主ルールを調査した。安東は、信州大を協力者としFAP(家族性アミロイドポリニューロパチー)の遺伝子診断のありかたのシンポジウムを行い、その討議を資料集とした。絵野沢は、3大学の協力者を得て、再生医療についての自主ルール資料を収集した。丸山は、これらの自主研究について規範のあり方を協力者・島と討議した。

E.結論

最終年度となる平成19年度は、これまでの収集資料から抽出した問題点について、それぞれの分担項目につき協力者からアンケート調査を行う。そしてそれらの結果を反映させ、提言としてまとめたい(図2)。



(図1)



(図2)

会議名	内 容	発表者
第1回班会議	研究内容打合せ	
第2回班会議	骨髄細胞を用いた虚血性疾患の適応と限界 生体肝移植の適応と限界—ドナー及びレシピエント 胎児組織を用いた治療—世界の現状	室原 木内 絵野沢
第3回班会議	C型肝炎(肝癌)に対する生体肝移植に対する私見	猪股
第4回班会議	肝移植後肝細胞癌再発に対する肝臓内NK細胞療法 細胞移植のガイドライン必要性	大段 絵野沢
第5回班会議	心筋再生の臨床プロトコールとCPCの見学	澤
第6回班会議	皮膚欠損に対する骨髄細胞等添加人工真皮移植療法 —現状と課題— 皮膚欠損に対する骨髄細胞等添加人工真皮移植療法 —ラットモデルを用いた検討—	市岡 井上
第7回班会議	血液型不適合肝移植 肝移植後のC型肝炎再発に対するプロトコール・バイオプシー	橋倉 中澤
第8回班会議	遺伝子解析研究成果を研究と臨床に活かすための課題 —家族性アミロイドポリニューロパチーを通して—	柗中 安東
第9回班会議	研究者の自律性に思う	ぬで島

(表1)

厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

分担研究報告書

タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備

－研究者の自律性の検討－

分担研究者 小林 英司 自治医科大学

分担研究者 丸山 英二 神戸大学大学院法学研究科

研究要旨

ガイドラインが未整備な状態で行なわれる先端医学研究について、自主ルールを定めている研究者とともに資料収集を行なった。それぞれの考え方の根拠となる実験データを整理し、共通プロトコール作成のための基礎資料を収集し、本資料をもとに研究者の自律性に関する討議を行なった。

A.研究目的

本研究はまず先端医科学の研究をやっている者自身が作業班となることで“自主性”及び“具体性”を示すことを目的にした。

本分担研究では、分担者が各々他の先端医学研究を行なっている者を研究協力者とし、それぞれの分野で自主ルールとして行なっているまた行なおうとしているプロトコールを検討した。

本分担ではこれらの資料集(別途印刷)を作り、生命研究のよりどころについてまた研究者の自律性について討議した。

B.研究方法及びC.結果

種々の先端医科学研究を既に遂行中の者に、その自主ルールを説明願ひ討論を通じて問題点をあらいだした。計7回に及ぶ検討会を催し、我が国で先端医科学研究を遂行する者と討議を重ね資料集を作成した。これらをもとに、研究者の自律性の担保を討議した。

まず科学的必要性和妥当性とは、前者は「ある現象を知り解明するために何を行なわなければならないか」であり、後者は「決められた科学的目標を得るのに適した実験デザ

インかどうか」を意味する。

さらに科学的必要性和有用性が論議されたが、前者は「産業・医療に応用して役立つかどうか」であるのに対し、後者は「その現象を知るためにどのようなことをすることが必要か」に起因すると考えられた。

これらの点を研究者が理解した上に、

1. 個々の研究計画の科学的必要性和妥当性を“第三者”が事前に審査し評価すること。
2. その評価は専門家だけでなく非専門家(一般)の意見も交えて行なうこと。
3. それらの審査の過程が公となっていること。

で、研究倫理を担保できると考えられた。

D.考察

共通のガイドラインが未だ存在しない状況下での先端医療には研究者の科学的及び倫理的にすぐれたプロトコール作りが大切である。本研究の分担として、分担者がそれぞれの研究専門分野のタスクフォースとなり、先端医学研究を行なう研究者を協力者として自主ルールのプロトコールを検討した。本資料はテープ起こしをしたうえ、整理した。(別途印刷)

これらの資料をもとに、研究者の自律性について討議した。

E.結論

最終年度となる平成19年度は、これまでの既存のガイドラインの活用度を調査し、その実態を総括する。

F.研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会等発表
 1. 小林英司:Transborder Transplants in Japan. 第42回 日本移植学会総会/第6回 日韓移植フォーラム. 2006年9月7~9日、千葉(移植、41:162, 2006)
3. その他
 1. 小林英司: 実験動物の福祉と動物実験の倫理—動物実験のあり方捉え方を考える—。座談会第1回. Biophilia 2:4, 2006
 2. 小林英司: 病気腎移植, 「第3の道」へハードル多し. 日経メディカル 12:21, 2006
 3. 小林英司: 渡航移植, 死刑囚の臓器提供が国際問題に. 日経メディカル 7:31, 2006
 4. 小林英司: 渡航移植者の実情と術後の状況に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金特別研究事業「渡航

移植者の実情と術後の状況に関する
調査研究」総括報告. 平成18年3月

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)
分担研究報告書

タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備
再生医療における研究者の意識調査

分担研究者 絵野沢 伸 国立成育医療センター研究所移植・外科研究部

研究要旨:再生医療臨床研究を進める際の専門家集団の自律性のあり方について考察した。法や指針が整備され、研究者は規則に則った形で研究をできるようになった。規則は研究の自由度を低下させ、進歩を阻害するという見方もあるが、規則に従う限り、研究は公的に認められ、研究者は保護されるという考えもある。ただし、後者は、研究者の規則依存という弊害を生む危険性がある。つまり、規則に従っていさえすればよいと考え、規則の理念の理解がないままに臨床研究を遂行してしまうということである。患者に対し臨床研究参加の協力を求める説明の適格さは、現状では説明文書の文言を以て審査しているだけである。実施時は研究者の倫理観に任せられており、ここに専門家としての自律性の重要性がある。本年度は、再生医療臨床研究機関の調査結果から自律性の現状を抽出するとともに、医学教育における自律性の高め方について考察した。

A. 研究目的

以前から主張しているように、医療と医学は異なると考えるべきである。すなわち、医療は確立された技術として市民に提供されるものであり、一方、医学は多分に研究的要素を含むものである。本稿では医学分野の動物実験を除外するため、以下、医学を臨床研究という言葉に置き換えるが、改めて言うと、臨床研究は実験である。しかし両者の境界は明確でない。概ね、健康保険に収載されているものを医療、それ以外を臨床研究としよう。臨床研究に関する倫理指針の定義では、臨床研究とは「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を

対象とするもの（個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。）をいう。」とある（1）。ここには肯定的、前進的な意味合いの言葉はあるが、実験であるという否定的側面は読みとれない。臨床研究の実施者はまずこの点を心得るべきと思う。

指針などの規則ができると、拘束される反面、依存関係が生じる。規則に従えばいい、倫理審査を通過すればいい、という意識である。審査は書面を以て行われ、研究者の意識まで踏み込んだ判断は不可能である。従って、先行研究で使われた説明文書の文言を手直しして倫理審査を通過し、実際の説明時には十分な説明をしないという場合も考えられる。ここで「十分な説明」が果たしてどのようなものかという点は差し置き、現指針上では臨

床研究プロトコルの履行状況の第三者監視は定めてはいない。つまり研究者本人の自律性に委ねられている。臨床研究の実施前審査が厳しいのに比較して、実施は比較的楽であるように感じられる。それではいけないのであって、規則と自律性は車の両輪として研究を支えなくてはならない（D. 考察中の図2参照）。

もうひとつ、自律性が必要な理由を述べる。前述のように医療行為と臨床研究の境界は明確ではない。通常の医療現場でも薬の投与量を変えたり、新しい手術方法を採用することは日常的に起きる。どのあたりから臨床研究と考えるかは、施術者の裁量に任せられている。従って、施術者は「研究」というもの意味をわきまえて、医療行為あるいは研究行為の実施に臨まなくてはならない。ここでも専門家の自律性は重要になる。もちろん倫理指針の適用範囲かどうかの判断だけでなく、すべての行為において指針の精神は生かすべきである。

以上、臨床研究における自律性の重要性を述べた。本研究の大目的は、専門家集団の自律性を高める方策を提言することである。本年度の目的は、今までに調査した先端医療研究者の有する自律性を洗い出し、共有できるものを抽出した。

B. 研究方法

1) 実地調査記録からの考察

平成17年度から18年度にかけて調査した各機関に関する資料を整理し、自律性に関する事項の抽出を行った。

2) 教育による自律性育成に関する準備

シカゴ大学の生命倫理学者、Charles L Bosk

氏の著書、Forgive and Remember の概訳を行った。

C. 研究結果

1) 実地調査記録からの考察

医学の進歩プロセス. どんな施術でも、初期段階があって成り立つ。現在、臨床研究はトランスレーショナルリサーチ（基礎から臨床への橋渡し研究）として取り組むことが推奨されている(2)。トランスレーショナルリサーチでは、エンドポイントや症例数の設定を含めたプロトコルの確立が必須である。しかしながら、その前の段階、つまり臨機の処置を許す臨床研究も必要と考える。トランスレーショナルリサーチという言葉の定義として、動物実験も含めて臨床研究にまで持って行く過程全体を示すという意見もある。トランスレーショナルリサーチが基礎から臨床への橋渡し研究であるなら、当班で課題としている移植や再生医療の場合はこの定義の方が適合する。

共通プロトコルはどこで必要か. ある程度の実験的立証を経たのちは、例数を増やし、有害事象と効果を統計的に明かにしなくてはならない。必然的に多施設共同研究も必要となる。しかしながら、その導入時期を見極めないと、共同研究が円滑に動かなくなる。

GMPに見られる自律性. 治療に用いるために細胞に対して種々の処理をする場合、GMP (Good Manufacturing Practice) 基準によって行う必要がある。こう言うと、やり方が決まっているように感じてしまうが、実際には、研究実施者が自分達で基準を作り、守ってゆくものである。ここにおいて臨床研究の倫理指針遵守とGMPは自律性の在り方、必要性が大いに異なる。

見直しの必要性. 冒頭で、医療は確立された技術、保険収載のものとして書いたが、確立されたとは言い難い部分もある。例えば生体部分肝移植

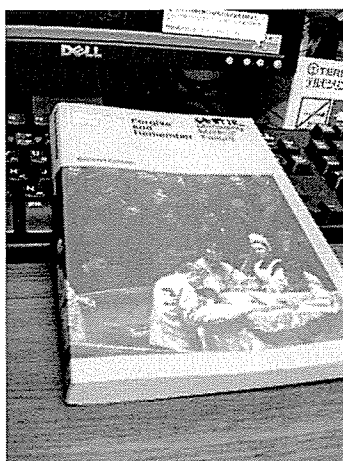
において、ドナー、レシピエントの血液型の適合性は問われていない。しかしながら、血液型不適合移植の予後は悪い。こういった事実のとらえ方にも自律性が関与する。

補償について、現状は、臨床研究で有害事象が出現した場合は、出来る限りの治療を行い、経済的な補償は、研究者に明かな落ち度がない限り行わないことになっている。これに対し、保険制度を設ける案や国が補償するという案がある。

2) 教育による自律性育成に関する準備

前述のように、どんな医療技術も初期段階を経て発展する。また、どんな医師も初心者を経て成長する。残念ながらこの過程で大なり小なり事故の発生を避けて通れない。この実態を調査し、どのように対応すればよいかをまとめたのが、Charles L Bosk 氏の著書、Forgive and Remember である。本年度は、本書の概訳を行った。これは次年度に予定している若手医師や医学生らを対象としたグループメールによる輪読会の準備である。

図1 Charles L Bosk 氏著 Forgive and Remember

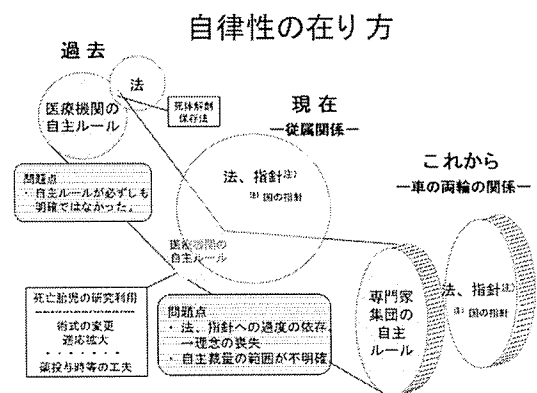


D. 考察

医学研究において現在の法や指針の体系が整備され始めたのは平成 12 年のミレニアム指針

が契機である。それ以前は、死体解剖保存法、献体法などごく一部の法が関与していたに過ぎず、多くは自主規範によってなされていた(図2 過去)。法、指針によってほとんどの臨床研究に規範ができた現在は、規範依存が高まり、自律性がやや衰退している観がある(図2 現在)。当班の目的は、法や指針と自律性が車の両輪として臨床研究遂行を支える社会の実現のための提言である(図2これから)。

図2 臨床研究における法、指針、自律性の位置付け



今までに調査した研究グループは、それぞれに自主規範を有し、自律性を持って臨床研究あるいは医療にあたっている。また、彼らが学会や研究グループで会う医師らもほとんどが同様な対応をしているという。極めて先端的な医療現場は、相応の自律性をもって運営されている。もちろん、この自律性は相互評価されて初めて完成すると考える。今回の調査はその点でも意義があるように感じた。

では自律性確立が特に必要なのはどこであろうか。近年の医療過誤を見ると、知識、技能のない者が行った内視鏡手術での事故や十分な説明や被験者の意思表示のないままに行われた抗癌剤投薬事例など、第一線のやや後に位置する領域で起きている。

仮に保険収載されている医療行為であっても、生体部分肝移植のように高度で多くのスタッフが必要な医療を行う際に倫理審査を行うというものはあるだろう。倫理委員会は機関長の諮問機関としての活用ができる。ただ、別の整理をすると、米国で言う Hospital Ethics Committee (病院倫理委員会) に対応する組織が日本に存在しないために、いわゆる IRB, Institutional Review Board が医療行為の倫理性まで審議する責を負っているとも言える(3)。これらの制度に共通することは、当事者だけの判断でなく、第三者の意見を聞くことの重要性である。意見自体が有効であることもあり、また、議論をすることによって自身の思考の整理ができる効果もある。本稿で繰り返し述べているように、研究という行為に明確な境界線はない。手術の方法を変更する、適応症を拡大する、薬の投与量を変えるとといったことは治療でもあり研究でもある。こういった行為すべてを臨床研究指針に照らして行うべきとはいわないが、ある程度の線をもって、段階的な判断基準を置くことは必要である。同僚との相談、所属部門長の許可、所属施設長の許可、倫理審査を経た施設長の許可、といった判断手段である。この判断を行うところに自律性の真の意義が存在するのではないだろうか。

<参考文献>

(1) 厚生労働省. 臨床研究に関する指針.
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>

(2) 福島雅典, 他. 創薬・新規医療技術開発の拠点形成—トランスレーショナルリサーチ (TR) 振興のために必要な施策—. *Organ Biology*, 13(2); P.145-151, 2006. あるいは、福島雅典他. トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての

共通倫理審査指針(最終改訂 2004 年 3 月 8 日).
<http://office.med.kyoto-u.ac.jp/rinnriinkai/sanshouufairu/TRguideline.pdf>

(3) 白井泰子. 遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究. 平成 13 年度総括報告書 P.2(平成 14 年 4 月刊)

E. 結論

- ・ 先端的医療を推進しているところでは、相応の自主規範を定めて行っている。
- ・ この自律性は相互評価によって完成されると考える。
- ・ 自律性が特に必要なのは、先端的医療から少し後方に位置する領域である。
- ・ 自律性育成のひとつの試みを次年度行う。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 絵野沢 伸. 再生医療への期待と不安 —市民アンケートの結果から—. ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業 先端医学研究等普及啓発セミナー 「再生医療はどこまで進んだか、更に発展させるには何が必要か？」 pp103-115, (財)ヒューマンサイエンス進行財団 平成 19 年 1 月発行

2. その他の発表

1) 絵野沢 伸. (講演) 人由来組織の医療、研究、創薬の視点からみた利用の現状について. 第 124 回ヒューマンサイエンス振興財団研究資源委員会. 平成 18 年 4 月 21 日、東京

- 2) 絵野沢 伸. (講演)再生医療研究をめぐる科学コミュニケーション. 第1回科学コミュニケーション研究会. 工学院大学新宿校舎(林真理研究室主催)平成18年7月27日
- 3) 絵野沢 伸. (講演)再生医療への期待と不安
市民アンケートの結果から. 先端医学研究普及啓発セミナー(ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業)平成18年8月3日(大阪)、8月23日(東京)
- 4) 絵野沢 伸. (新聞記事)ES細胞使った再生医療、根強い慎重論. 平成18年8月4日 読売新聞朝刊2面
- 5) 絵野沢 伸. (新聞記事)ES細胞研究に市民の4割慎重. 平成18年8月7日日本経済新聞朝刊19面
- 6) 絵野沢 伸. (学会発表)再生医療市民アンケートの結果からー必要とされる臨床研究のしくみについてー. 第6回日本再生医療学会総会 2007年3月13日、14日 パシフィコ横浜、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

遺伝子解析研究成果の啓発法の検討

—「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についての医師の意識調査—

分担研究者 安東由喜雄 熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学

研究協力者 終中智恵子 熊本大学医学部保健学科

研究要旨 遺伝性疾患の診療と研究を行っている医師が遺伝子解析研究をする上で、三省指針をどのようにとらえているか現状を把握し、家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）診療および研究の自主ルール作成の基盤とするために、アンケートによる意識調査を実施した。その結果、三省指針の制定により、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を実施する上で、倫理基準が明確になったという利点は評価できるが、実際の運用の観点からはいくつかの問題点があることが明らかになった。現場で研究対象の多様性にどのように向き合うか、診療と研究の両立をどのように図るのかなどの点について具体的なマニュアルおよびシステムの構築が必要であることが示された。

A. 研究目的

昨年、我々は熊本大学における家族性アミロイドポリニューロパチー（familial amyloid polyneuropathy : FAP）診療および研究の自主ルール作成のための基盤として、FAP診療の現状と問題点を整理した。その上で、FAPの臨床現場における遺伝子診断については、発症前遺伝子診断、疾患確定のための遺伝子診断、ドナー候補となるための発症前遺伝子診断という3つの側面で課題を検討する必要があることを確認した。

さらに、それらを踏まえてFAPの遺伝子解析研究についても検討した結果、いくつかの課題があることが明らかになった。特に、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（以下、三省指針と略す）の中で、B群およびC群試料の取り扱い方法については、FAPの遺伝子解析研究を遂行する上で解決すべき課題であった。なぜなら、FAPのように、診療と研究が密接に結びついている疾患においては、検体はほとんど連結可能匿名化になっているからである。しかし、C群試料の中には、亡くなって身内も

はっきりしないものもある。倫理指針には提供者に対して研究の同意を得るように示してあるが、誰が、いつ、誰に対して、どのような形で同意を得ていくのか、研究遂行のためには結論を出さなければならない課題である。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究は、生命科学や保健医療研究の進歩に大きく貢献し、人々の生活や健康にも寄与する一方で、同研究を通じて得られた遺伝情報がヒトの遺伝的素因を明らかにし、場合によってはさまざまな倫理的・法的・社会的な問題を引き起こす可能性がある。そこで、2001年に文部科学省・厚生労働省・経済産業省の3省でこれらの問題に指針を出すべく、研究・医療機関のガイドラインとして策定されたものが三省指針である。その後、個人情報保護法（2005年施行）を踏まえ、個人情報の取り扱いをはじめ、倫理面で必要な手続きを明らかにすることなどによるヒトゲノム・遺伝子解析研究の適正な実施の確保が必要となったことから、見直しが行われ2004年に改定された。

今年度の研究では、遺伝性疾患の診療と研究を

行っている医師が遺伝子解析研究をする上で、三省指針をどのようにとらえているのか現状を把握し、FAP診療および研究の自主ルール作成の基盤とするために、昨年度の研究結果をもとにアンケートによる意識調査を実施した。

B. 研究方法

1. 調査対象

A病院において遺伝子解析研究実施経験があるか、または今後実施する可能性のある医師33名

2. 調査期間

平成18年9月～平成18年12月

3. 調査方法

①郵送法による自記式アンケート調査

②A病院各診療科管理者に遺伝子解析研究に関わっている、または今後実施する可能性のある医師の人数を確認し、調査用紙を渡してもらった。

③「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」について、改正ポイント及び内容の抜粋と掲載されているホームページアドレスを記載した文書を同封し、調査用紙の必要箇所文書の頁を記した。

④回答用紙は無記名とし、学内便で研究責任者宛に送付してもらった。

4. 調査内容

アンケート調査内容は、資料1の通りである。

5. 分析方法

①回答用紙には番号をつけ、コード化した。

②選択式回答については、単純集計を行なった。

③記述式回答については、研究者間で検討し、内容分析を行ない、カテゴリー化した。

6. 倫理的配慮

以下の件について文書にて説明し、アンケートの返送をもって同意を得たとみなした。

①調査の目的と意義、内容

②方法

③参加協力の自由意志と拒否権

④プライバシー及び個人情報の保護

⑤研究結果の公表方法

C. 結果

アンケート回収20名で、回収率60.6%（有効回答率60.6%）であった。

1. 三省指針による研究遂行への影響（図1、表1）

三省指針ができたこと及び三省指針の改定によって円滑に研究ができるようになったと答えた人は7名（35%）であった。その理由としては、指針が示されたことで、日本においてあやふやであった倫理基準に一定の目安をつけることが必要とされ実行されていることが最終的に研究をすすめていく上で非倫理的研究を除外するというメリットを生み出していると思うからといったように、倫理基準が明確になったことが挙げられていた。

逆に、円滑に研究ができるようにはならなかったと答えた人は2名（10%）であった。その理由としては、遵守されていない事項および指針内容も多くあるが、研究への制約の増大を挙げた人や、三省指針を運用する手順が不明確な点が挙げられていた。

どちらともいえないと答えた人は11名（55%）であるが、その理由としては、安全性の確保ができた、基準が明確化されたといったように、どちらかというとは有効的な意見を述べた人と、運用システムが煩雑、試料の暗号化による利便性の問題、試料の位置づけの問題、ケースバイケースであること、指針の情報不足など、どちらかというとは否定的な見解を述べている人もいた。

2. 三省指針の見直しの必要性について（図2、表2）

見直しが必要だと答えた人6名（30%）、必要ではないと答えた人7名（35%）、どちらともいえないと答

えた人 7 名(35%)であった。

見直しが必要な項目とそれに対する意見としては 5つの項目が挙げられた。「指針の適応範囲」については、旧指針時の研究に改定指針が適応されないことへの疑問が挙げられた。「研究実施前提供試料等の利用」については、提供者不明の試料の取り扱いの疑問が挙げられた。「試料等の保存及び破棄の方法」については、試料別に基準を設けるべきではないかという疑問が挙げられた。「倫理委員会の責務及び構成」については、膨大な審査が必要になることでの委員会機能の危惧と申請範囲の判断が難しいことが挙げられた。「保護すべき個人情報」については、社会状況とあわせて継続した見直しの必要性が挙げられた。

また、三省指針を上手く運用するためには、まず施設ごと(もしくは国レベルで)既定の同意書、説明書類のマニュアルを用意することが必要ではないか、研究指導體制を充実させる必要があるのではないかといった意見があった。罰則規定について確認する意見もあった(表3)。

3. 海外との共同研究について(表4)

海外との共同研究について困難さを感じたことがあるかどうかについて、あると答えた人は 4 名(20%)であった。その理由としては、相手国の倫理基準が不明確であることを挙げている人がほとんどであった。

また、どちらともいえないと答えた 7 名(35%)の理由としては、経験がないということの他に、相手国の基準が不明確ということや手続きが煩雑といった内容が挙げられた。

4. インフォームド・コンセントについて(図3、表5)

インフォームド・コンセントの困難感があると答えた人は 8 名(40%)であった。その理由は、病気の重篤さなどをインフォームド・コンセントした後、サンプル提供をお願いして協力を請う話をしにくいといっ

たような診療と研究の両立の難しさが挙げられていた。また、ケースごとに家庭環境、知識のレベル、必然性が全く異なるといった対象者の多様性やどこまで詳しく話すべきか、インフォームド・コンセントを必要とする状況かどうかの判断に対して困難を感じている人もいた。

困難感がないと答えた人は 8 名(40%)であり、その理由としては、通常診療と同じであり支障なく行えているからということが挙げられていた。また、実施経験なしという人もいた。

どちらともいえないと答えた人は 4 名(20%)であり、その理由は、インフォームド・コンセントの雛形が必要という意見や現在実施経験なしということが挙げられていた。

5. 遺伝カウンセリングについて(表6)

遺伝カウンセリングについて、困難感があると答えた人は 7 名(35%)だった。その理由としては、研究自体に熟知したカウンセラーが必要だが体制が整っていないといった体制の不備の指摘や、ケースごとに家庭環境や知識レベルが異なり必然性が全く異なるといった対象の多様性、患者に理解してもらうためにどのように話せばいいのか難しいといったカウンセリング知識の不足が挙げられていた。

困難感がないと答えた人は 5 名(25%)であるが、ヒトゲノム・遺伝子解析研究における遺伝カウンセリングの経験がないという理由がほとんどであり、どちらともいえないと答えた人 8 名(40%)と同じであった。

6. 研究実施前提供試料等の利用について(図4、表7)

研究実施前提供試料等の利用についての困難感があるという人は 10 名(50%)であった。その理由としては、目的も出所も不明確な試料の取り扱いをどうしたらいいのか、B群試料やC群試料で提供者の同意が得られておらず、提供者が死亡している場

合の同意の取り方をどうしたらいいのかといったように、試料の位置づけに戸惑う意見が挙げられていた。さらに、B群およびC群試料を使用する上での手続きが煩雑ということや患者・家族が研究のメリットを感じていないといったことが挙げられていた。

困難感がないと答えた人は8名(40%)、どちらともいえないと答えた人は2名(10%)であり、人権、個人情報観点から考えると当然であり、特に問題を感じていないということが挙げられていた。

① B群試料について(表8)

今回のような指針ができたことはいいことと評価する、同意を得るのは当然であり遺伝子解析研究に利用したいという人がいる一方で、死亡した患者の検体の取り扱いが不明確であり実用的でない、原則として解析に使用すべきではないといったB群試料の位置づけに問題があるといった意見があった。また、B群試料として要件を満たすか否かの判断基準が不統一ではないかといった意見もあった。

②C群試料について(表9)

C群試料についても、B群試料とほぼ同じような意見であったが、C群試料の存在そのものが問題ではないかと指摘する声もあった。

D. 考察

臨床家であり研究者である医師らは、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を遂行する上で、三省指針が施行されたことは、倫理基準が明確になったという意味において大変有効であるととらえていた。しかし、半数以上は戸惑いがあることがわかった。その理由としては、研究への制約の増大、手順の不明確さ、運用システムの煩雑さ、指針の具体的運用の際の情報不足、試料の暗号化の利便性、試料の位置づけが不明確など、実際の運用上の課題が挙げられていた。本来、三省指針は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究が生命科学や保健医療研究の進歩に大きく貢献し、

人々の生活や健康にも寄与する一方で、同研究を通じて得られた遺伝情報が、場合によって様々な倫理的・法的・社会的な問題を引き起こすことがないように制定されたものである。そのために、三省指針を現場に活かすためのマニュアルや方法など具体的に示してもらいたいと考えている研究者が多いことがわかった。また、法的拘束力はない当該三省指針にどのようにして実効性を持たせるのかを危惧している研究者がいることもわかった。以上のことから、実際に研究者がこの指針の内容を遵守し運用していくためには、基本理念や細則に則った同意書や説明書などのマニュアルを現場に用意することも重要な対策だと考えられる。

海外との共同研究、インフォームド・コンセント、遺伝カウンセリングについては、困難感がないと答えた人が半数近くいたが、経験がないということが主な理由であった。しかし、どちらともいえないという人の中にも同じ理由を挙げている人がいたことから、必ずしも実際に「困難ではない」という意味で受け取るべきではないであろう。従って、海外との共同研究においては、困難であると答えた人は4名に過ぎないが、その理由として挙げられている「相手国の基準が不明確」ということは重視しなければならない。インフォームド・コンセントおよび遺伝カウンセリングにおいては、臨床家が同時に研究者でもあるということに伴う心理的苦悩が結果に表れていたことに注目すべきであろう。以上のことから、三省指針を遂行するために求められていることは、対象の多様性に配慮しつつ、研究の同意が得られるようなマニュアルおよびシステムの構築である。

研究実施前提供試料等については、B群およびC群試料ともに、どのように試料を取り扱うかが課題であることが明らかになった。FAPの遺伝子診断は高度先進医療として承認されているため、本来は三省指針の適用外になるが、FAPの発症については既

知のトランスサイレチン以外の遺伝子の影響も考えられており、トランスサイレチン以外の遺伝子を解析する必要もある。この様な場合、他の遺伝子変異が発見される可能性も否定できず、FAPの遺伝子解析研究は三省指針の対象となりうることを確認した。さらに、診療と研究が密接に結びついている疾患においては、検体はほとんど連結可能匿名化になっておりFAPも例外ではない。したがって、対象者や身内までも既に死亡しているようなB群およびC群試料をどのように取り扱うかは大変大きな課題であった。今回の調査結果でも、我々と同じ課題を抱えている医師の実態が明らかになった。あくまで三省指針に依拠するとすれば、現場のマニュアル作成が重要となるであろう。

E. 結論

三省指針の制定により、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を実施する上で、倫理基準が明確になったという利点は評価すべきであるが、実際の運用の観点からは非常に問題があることが明らかになった。つまり、現場で研究対象の多様性にどのように向き合うか、診療と研究の両立をどのように図るのかなどについての具体的なマニュアルおよびシステムの構築が望まれていることが示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sun X, Ueda M, Yamashita T, Nakamura M, Bergström, ZEleidon-Raminez ME, Okajima M, Misumi S, Shoji S, Moyomiya Y, and Ando Y
Lipid droplets are present in amyloid deposits in familial amyloidotic polyneuropathy and dialysis

related amyloidosis. *Amyloid* 13:20-23, 2006

2) Rimessi P, Spitali P, Ando Y, Mazzaferro V, Pastorelli F, Tassinari CA, Calzolari E, Salvi F, and Ferlini A. Transthyretin RNA profiling in livers from transplanted patients affected with familial amyloidotic polyneuropathy and identification of a dual transcription start point. *Liver Int* 26:211-220, 2006

3) Sato T, Ando Y, Susuki S, Mikami F, Ikemizu S, Nakamura M, Suhr O, Anraku M, Kai T, Suico MA, Shuto T, Yamagata Y, and Kai F. Chromium (III) ion and thyroxine cooperate to stabilize the transthyretin tetramer and suppress in vitro amyloid fibril formation. *FEBS lett* 580:491-496, 2006

4) Zeledon RME, Ando Y, Asonuma K, Nakamura M, Sun X, Ueda M, Fujii J, and Inomata Y. Effect of tacrolimus and partial hepatectomy on transthyretin (TTR) metabolism in rats: the double-edged sword effect of the liver *Transplant Int* 19:233-238, 2006

5) Wakita M, Kawaji T, Ando E, Koga T, Inatani M, Tanihara H, Ando Y. Ocular decompression retinopathy following trabeculectomy with mitomycin C associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Br J Ophthalmol* 90:515-516, 2006

6) Ueda M, Ando Y, Haraoka K, Katsuragi S, Terasaki Y, Sugimoto M, Sun X, and Uchino M. Aging and transthyretin-related amyloidosis: pathologic examinations in pulmonary Amyloidosis. *Amyloid* 13:24-30, 2006

7) Sakashita N, Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Yamashita T, Nakamura M, and Takeya M. Severe congestive heart failure with cardiac liver cirrhosis 10 years after orthotopic liver transplant

- tation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Pathol Int* 56: 408-412, 2006
- 8) Bergström J, Ueda M, Une Y, Sun X, Misumi S, Shoji S, and Ando Y. Analysis of amyloid fibrils in the Cheetah (*Acinonyx jubatus*). *Amyloid* 13: 93-98, 2006
 - 9) Bergström J, Engström U, Yamashita T, Ando Y, Westermark P. Surface exposed epitopes and structural heterogeneity of in vivo formed transthyretin amyloid fibrils. *Biochem Biophys Res Commun* 348: 532-539, 2006
 - 10) Goto T, Yamashita T, Ueda M, Ohshima S, Yoneyama K, Nakamura M, Nanjo H, Asonuma K, Inomata Y, Watanabe S, Uchino M, Tanaka K, Ando Y. Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplant* 6: 2512-2515, 2006
 - 11) Wada Y, Ando Y, Kai N, Takahashi W, Kikukawa H, Nakanishi J, Jinnouchi Y, Ueda S. Lower Urinary tract dysfunction in type 1 familial amyloidotic polyneuropathy in Kumamoto, Japan. *Int J Urol* 13: 1475-1478, 2006
 - 12) Ueda M, Ando Y, Nakamura M, Tamashita T, Himeno S, Kim J, Sun X, Saito S, Tateishi T, Bergstrom J, Uchino M FK506 Inhibits Murine AA Amyloidosis: Possible Involvement of T Cells in Amyloidogenesis. *J Rheumatol* 33: 2260-2270, 2006
 - 13) Ueda M, Ando Y, Hakamata Y, Nakamura M, Yamashita T, Obayashi K, Himeno S, Inoue S, Sato Y, Kaneko T, Tnkamune N, Misumi S, Shoji S, Uchino M, Kobayashi E A transgenic rat with the human ATTR V30M: A novel tool for analyses of ATTR metabolisms *BBRC* 352: 299-304, 2006
 - 14) Ando Y, and Nakamura, M Gene therapy by liver transplantation and single stranded oligonucleotides (SSOs) in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Curre Ppharmacogen* 4: 79-86, 2006
 - 15) 植田光晴, 安東由喜雄 血清蛋白とアミロイドーシス *臨床検査血液学会誌* 7:92-99, 2006
 - 16) 安東由喜雄 家族性アミロイドポリニューロパチーと部分生体肝移植 *神経内科* 64:500-504, 2006
 - 17) 安東由喜雄 アミロイド関連蛋白と検査医学 *臨床病理* 54:494-496, 2006
 - 18) 安東由喜雄 トランスサイレチンその機能と病原性 *臨床病理* 54:497-502, 2006
 - 19) 植田光晴, 安東由喜雄 トランスサイレチン分析への応用 *臨床病理* 54:601-608, 2006
 - 20) 安東由喜雄 アミロイドーシス 今日の治療指針 2007年版 527, 2006
 - 21) 安東由喜雄, 大林光念 家族性アミロイドポリニューロパチーに対する治療法の展望 *難病と在宅ケア* 12:56-60, 2006
 - 22) 植田光晴, 安東由喜雄 アルツハイマー病の病態と診断の動向 *臨床化学* 35:322-331, 2006
 - 23) 安東由喜雄, 立石多貴子, 姫野真悟 血清アミロイド A 蛋白質 検査と技術増刊号 34: 1172-1174, 2006
 - 24) 安東由喜雄 各種炎症マーカーの特性 検査と技術増刊号 34:1175-1178, 2006
 - 25) 安東由喜雄, 三隅洋平 家族性アミロイドポリニューロパチーの抗体治療 *Annal Neview 神経疾患*, 2007 in press
 - 26) 終中智恵子, 安東由喜雄 家族性アミロイドポリニューロパチー診療における看護師の役割