

分担研究課題：新しい新生児・乳幼児マススクリーニング対象疾患の
登録・追跡・解析・情報提供システムの構築に関する研究

分担研究者 山口清次 島根大学医学部小児科教授

研究要旨：新生児スクリーニングにタンデムマスが導入されると、アミノ酸血症のみならず有機酸・脂肪酸代謝異常も一斉にスクリーニングできる。有機酸・脂肪酸代謝異常の自然歴を明らかにする目的で、タンデムマス・スクリーニングで発見された患者と、発症してから診断された小児の転帰を比較検討した。タンデムマス・スクリーニングで発見された 54 名のうち正常発達していた小児は 45 名（83%）であった。一方発症してから診断された小児 154 名のうち正常発達していたのは 55 名（36%）であった。新生児スクリーニングで発見された患児の予後が明らかに良いことを示す。一方、タンデムマス・スクリーニングで発見される小児の中には治療の不要な症例も含まれている可能性も指摘されている。これらの課題を解決するためには、遺伝背景、生活習慣も含めた検討が必要である。

研究協力者

長谷川有紀 島根大学医学部小児科
小林弘典 島根大学医学部小児科
重松陽介 福井大学医学部看護学科
福士 勝 札幌市衛生研究所
鈴木 健 東京都予防医学協会
田崎隆二 化学及血清療法研究所

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニングにタンデムマスの導入が検討されている。現在アミノ酸血症に加えて、有機酸血症、脂肪酸代謝異常が対象疾患に加わる。「有機酸、脂肪酸代謝異常」患者は、ふだん正常でありながら、急性脳症や突然死のような形で発症することが多い。スクリーニングの効果を検証するためには、対象疾患の自然歴を明らかにして、スクリーニングによる介入の効果を評価するシステム作りが必要である。短でムマススクリーニングで発見された患者の長期の追跡を通じて、疾患の自然歴を明らかにすることは、治療法向上、スクリーニングノ臨床的効果を高めるために不可欠である。一部で行なわれているタンデムマスによる新生児スクリーニングで発見された患者と、スクリーニングを受けずに発症した患

者の臨床経過を調査した。

B. 研究方法

1) タンデムマスによるパイロットスタディーで発見された患者

タンデムマスによるパイロットスクリーニングで発見された 54 名の患者。このうち 2001 年～2004 年は福井大学（重松教授）で行なわれたもので、2005 年～2007 年は厚生労働省科学研究費の補助を受けて福井大学を含む 5 カ所で行なわれたパイロットスタディーである。

2) 発症後に診断した患者

2001 年～2007 年の間に、島根大学小児科で GC/MS による尿中有機酸分析、またはタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析によって生化学診断された患者 255 例のうち、転帰の調査できた 153 名の有機酸血症または脂肪酸代謝異常症の患者である。

3) 調査方法

患者の臨床経過と転帰について、臨床記録、または 2007 年に行なった主治医に対するアンケート調査を行った。

C. 研究結果

1) タンデムマスによるパイロットスタディーで発見された患者

2001年～2007年にタンデムマスによるパイロットスクリーニングで発見された有機酸・脂肪酸代謝異常54名の患者の発見された年と転帰を図1に示す。転帰の明らかな51名のうち、死亡例は2例、障害を残した例が4例であった。残り45例は発達に関しては正常範囲であった。

2) 発症後に診断された患者

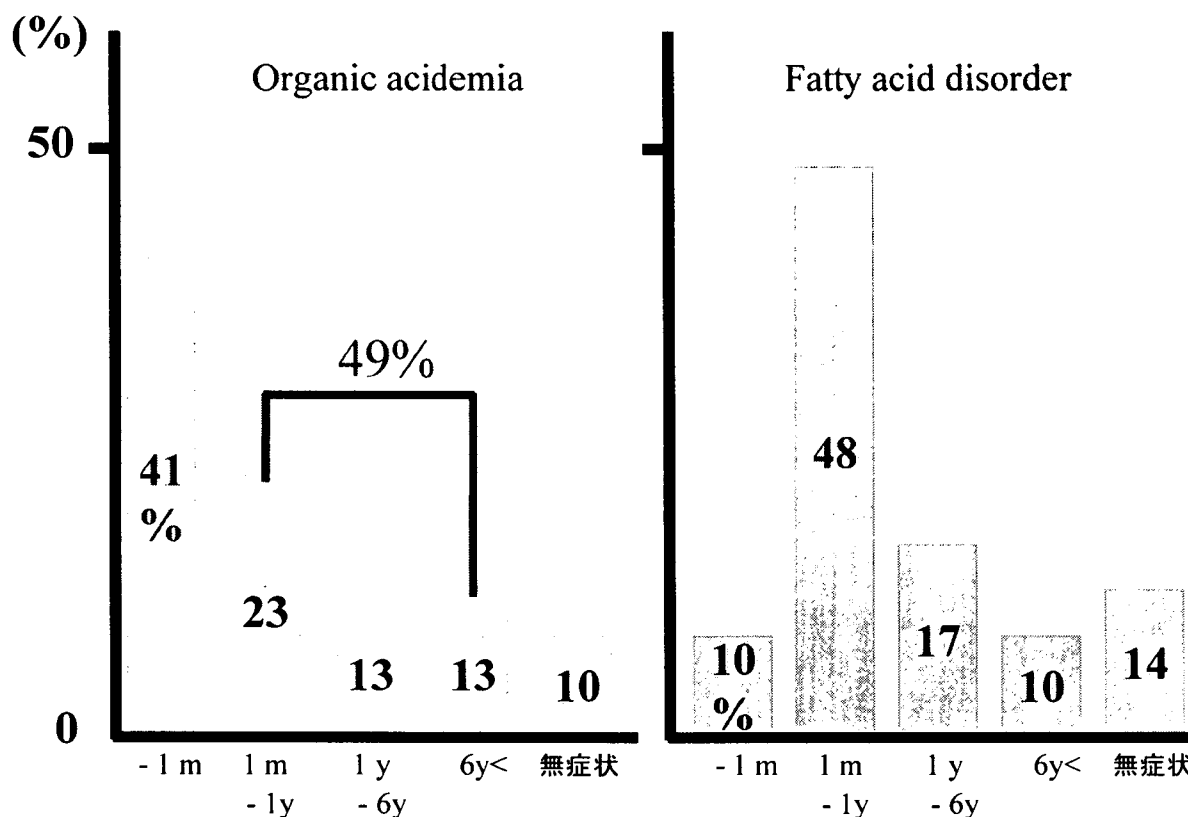
2001年～2007年の間に、島根大学小児科で生化学診断した有機酸・脂肪酸代謝異常153名の発症時期を図1に示す。発症時期に関して、生後1ヶ月以内の新生児期に発症したのは、有機酸血症で41%、脂肪酸代謝異常で10%であった。脂肪酸代謝異常症の90%は新生児期を過ぎてから発症するといえる。すなわち新生児スクリーニングの効果が有機酸血症以上に期待できる。

図1. タンデムマススクリーニングで発見された患者と予後

疾患 / 年	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007.11
1. MMA	●(3m 死亡) ●(4y 移植)			○	○		○○ ●(重度MR)
2. PPA	○	○	○		○		○○○○○ ○○
3. MCD				○	○		
4. GA1		○ ▲(筋緊張低下)	○				
5. IVA						○	
6. GA2		▲(7m 低血糖)	○			●(2m 死亡)	○
7. MCC欠損症					●(0m 高NH3)	○	
8. VLCAD欠損症		○		○		○	
9. MCAD欠損症			▲(飢餓時にアシドーシス)				○
10. CPT-2欠損症				○			○○○
11. CPT-1欠損症				○		○	○
12. PKU			○	○	○		○
13. ASL欠損症		▲(発達遅滞)					
14. Citrin欠損症	○	○				○	
患者数	4	7	5	6	5	6	18
スクリーニング数	3.7万	4.4万	4.7万	4.5万	6.9万	10.1万	17万

発見患者総数 (51 名)。2004 年までは福井大学のパイロットスタディー、2005 年以降は厚労省科学研究の補助によるパイロットスタディー。略字：○=異常なし (42 名)；▲=新生児期を過ぎてから症状 (4)；●=新生児期に異常あり (5)。MMA=メチルマロン酸血症；PPA=プロピオン酸血症；MCD=マルチプルカルボキシラーゼ；GA1=グルタル酸血症 1 型；IVA=イソ吉草酸血症；GA2=グルタル酸血症 2 型；MCC=メチルクロトニルカルボキシラーゼ；VLCAD=極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素；MCAD=中鎖アシル-CoA 脱水素酵素；CPT-2 と CPT-1=カルニチンパルトイルトランスフェラーゼ；PKU=フェニルケトン尿症；ASL=アルギニノコハク酸会裂酵素。

図 2. 有機酸血症と脂肪酸代謝異常症の発症時期（島根大学で診断した患者 2001～2007）



3) 新生児スクリーニングで発見された患者の転帰

タンデムマスによる新生児スクリーニングで発見された患者の転帰と、発症してから診断された患者の転帰を比較して、表 1 に結果の概要を示した。診断後に正常発達した患者の割合は、有機酸血症では新生児スクリーニングで発見された患者の 79%、発症してから診断された患者の 32% であった。また脂肪酸代謝異常では新生児スクリーニングで発見された患者 15 例すべてであったのに対し、発症してから診断された患者の 52% に過ぎなかった。すなわち新生児スクリーニングで発見された患者の予後が良いという結果であった。

D. 考察

最近、世界的にタンデムマスが新生児スクリーニングに導入されつつある。タンデムマスによってアミノ酸血症のほかには有機酸・脂肪酸代謝異常

がスクリーニングできるようになり、対象疾患は 20 種類以上に拡大する。現在の新生児スクリーニングにおいて、アミノ酸血症は 3 疾患が対象であるが、これらの年間患者数は 20～30 名である。タンデムマスが導入されるとその対象疾患は、現行のアミノ酸血症を含む有機酸・脂肪酸代謝異常が加わり 20 種類以上となり、年間 100～120 名の患者が発見されると予想されている。

有機酸・脂肪酸代謝異常は、ふだんは正常と変わらぬ生活をしながら、感染などのストレスを契機に急性発症して死亡したり障害を残す可能性がある。新生児スクリーニングで発症前に診断された群の予後が明らかに良いというデータからみると、タンデムマスを導入した新生児スクリーニングの意義について議論の余地はない。

一方、タンデムマスで発見される患者の中には、生涯発症しないで住むかもしれない患者もあろう。たとえばプロピオン酸血症は急性発症してから診断される患者から推計すると 30～40 万人

表 1. 新生児スクリーニングで発見された患者の転帰

疾患	タンデムマス (発症前) スクリーニング*	発症後診断**
患者数	54	153
有機酸代謝異常症	39	120
正常発達	31 (79%)	38 (32%)
後遺症	6 (15%)	54 (45%)
死亡	2 (5%)	28 (23%)
脂肪酸代謝異常症	15	33
正常発達	15 (100%)	17 (52%)
後遺症	-	6 (18%)
死亡	-	10 (30%)

に一人の頻度と考えられていた。しかしタンデムマススクリーニングのパイロットスタディーのデータをみると3万人に1人の頻度で発見されることがわかってきた。SIDS 様症状で発症することで有名脂肪酸代謝異常である MCAD 欠損症は欧米で1万人に1人の頻度で発見されるが、実際に発症するのは約半数といわれている。これらを考えると、発症した患者とタンデムマスで見つかった患者の予後を単純比較できない。

今後タンデムマスの普及とともにこれまで珍しい疾患であった有機酸・脂肪酸代謝異常も発見される患者数は増えるであろう。タンデムマスで発見された患者の登録システムを充実して、自然歴を明らかにしてゆくことが不可欠となる。このことが患者の QOL、治療法向上、および母子保健の増進に貢献するであろう。

E. 結論

タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングによって発見された患者は、発症してから診断された患者よりも明らかに予後が良い。一方、タンデムマスによるスクリーニングの普及とともに、本来発症しなくてよかった患者まで発見する可能性もあることも念頭におく必要がある。遺伝背景も含めてこれらの鑑別、あるいは発症病態を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Purevsuren J, Yamaguchi S: ESI-MS/MS study of acylcarnitine profiles in urine from patients with organic acidemias and fatty

- acid oxidation disorders. *J Chromat B* 855: 80-87, 2007 (Aug).
- 2) Kanno J, Kure S, Narisawa A, Kamada F, Takayanagi M, Yamamoto K, Hoshino H, Goto T, Takahashi T, Haginoya K, Tsuchiya S, Baumeister FA, Hasegawa Y, Aoki Y, Yamaguchi S, Matsubara Y. Allelic and non-allelic heterogeneities in pyridoxine dependent seizures revealed by ALDH7A1 mutational analysis. *Mol Genet Metab.* 61:384-389, 2007.
- 3) Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Pirevsuren J, Yamaguchi S: A retrospective ESI-MS/MS analysis of newborn blood spots from 18 symptomatic patients with organic acid and fatty acid oxidation disorders diagnosed in infancy or in childhood. *J. Inherited Met. Dis.* 30: 606 (doi:10.1007/s10545-007-0642-7), 2007.
- 4) Uematsu M, Sakamoto O, Sugawara N, Kumagai N, Morimoto T, Yamaguchi S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Ihara K, Yoshino M, Watanabe Y, Inokuchi T, Yokoyama T, Kiwaki K, Nakamura K, Endo F, Tsuchiya S, Ohura T: Novel mutations in five Japanese patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Hum Genet* 52: 1040-1043, 2007 (Oct)
- 7) 山口清次: 新生児代謝異常マススクリーニング. *周産期医学 (増刊) 母子保健* 910-911, 2007 (4月)
- 8) 大日康史、菅原民枝、山口清次: タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析. *マススクリーニング学会雑誌* 17(3): 27-34, 2007 (12月)
- Pacific Regional Meeting International Society for Neonatal Screening (Plenary Lecture), Singapore, 2007 (Aug).
- 3) Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Pirevsuren J, Yamaguchi S: ESI-MS/MS study of acylcarnitine profiles in Urine from patients with organic acidemias and fatty acid oxidation disorders. 6th Asia-Pacific Regional Meeting International Society for Neonatal Screening, Singapore, 2007 (Aug).
- 4) 山口清次: わが国の新しい新生児マススクリーニングの体制作り. 第109回日本小児科学会ワークショップ、京都、2007 (4/21)
- 5) 山口清次: 大きく変わろうとしている新生児マススクリーニング. 第43回周産期新生児医学会 (教育講演)、東京、2007 (7月)
- 6) 山口清次: タンデムマス導入を機に進める新生児スクリーニング体制の立て直し. 第34回日本マススクリーニング学会 (シンポジウム)、幕張、2007 (9月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

学会発表

- 1) Yamaguchi S: Study on organic and fatty acid disorders in Shimane University. East China Metabolic Meeting, Shanghai, 2007 (May)
- 2) Yamaguchi S: Newborn screening in Japan: Restructuring for the new era. 6th Asia-

分担研究課題：新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と
目的外使用に関する意識調査－小児科医と産婦人科医への調査－

分担研究者 芳野 信 久留米大学医学部小児科教授

研究要旨：新生児マススクリーニング用の濾紙血のバイオバンク化に関する public comment を求めるための基礎情報を得る調査の一部として、今回小児科医と産科医を対象とし、使用済み濾紙血の目的外利用及び長期保存の是非について意識の差について検討する目的でアンケート調査を行った。その結果、小児科医と産婦人科医のいずれも少なくとも 68%以上が肯定的であった。しかし、設問によっては男性の方が女性に比べ肯定的意見が有意に多かった。

研究協力者

藤井智恵子 久留米大学小児科大学院生
三橋睦子 久留米大学医学部看護学科
佐藤ゆき 国立成育医療センター研究所
流動研究員
原田正平 国立成育医療センター研究所室長
掛江直子 国立成育医療センター研究所室長
顧 艶紅 国立成育医療センター研究所
流動研究員
加藤忠明 国立成育医療センター研究所部長
新宅治夫 大阪市立大学小児科准教授
大和田操 女子栄養大学教授
梅橋豊蔵 熊本保健科学大学教授

A. 研究目的

新生児マススクリーニング検査に使用された乾燥濾紙血液（以下、検査済み濾紙血）の保管と現行の新生児マススクリーニング対象疾患の検査以外に用いること（以下、目的外使用）に関して、報告は少ない。そこで、本研究では、新生児マススクリーニング用の濾紙血のバイオバンク化に関する public comment を求めるための基礎情報を得ることを目的とし、新生児マススクリーニングの認知度、検査済み濾紙血の保管ならびに目的外使用について意識調査を行った。

B. 研究方法

小児科医（小児科学会会員名簿に記載されている 17454 人からランダム抽出した 1055 人、以前調査済み方に対しては依頼書に白紙返送を依頼）、2004 年病院要覧に掲載されている 500 床以上の病院の産婦人科外来とインターネット上に掲載している産婦人科（500 床以上の産婦人科外来 348 人、インターネット上に掲載され 500 床以上の産婦人科を除いた 2669 人からランダム抽出した 663 人、計 1011 人）に対して、検査済み濾紙血の保管と目的外使用に関する無記名の自記式質問票を用いた。質問票には新生児マススクリーニングに関する知識、検査済み濾紙血の目的外使用を例示し、その賛否を問う 6 設問を設けた。調査期間は 2007 年 11 月 1 日から 11 月 30 日までとした。名簿リストからのランダム抽出は SPSS:Ver. 14 を用い、有意差の検定は対比のない 2 群間の Pearson χ^2 検定で行った。

（倫理面への配慮）

本調査は久留米大学医療倫理委員会で承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

小児科あて送付分で返送分は小児科医 368 人、小児科以外 8 人、未記名 8 人、産婦人科送付分で返送分は産婦人科医 267 人、看護師 28 人、助産師 91 人、あて先不明で返送されたものが小児科 43 人、産婦人科 19 人であった。有効回答数は小児科医 390 人(38.5%)、産婦人科医 274 人(27.6%)であった(表 1 参照)。

現在までのアンケート対象者は表 2 示すとおりである。

以下、各設問に関する知っている、いない、または賛成、反対の意見の比率(%)を PKU 親の会／一般市民／久留米大職員／成育医療センター職員／小児科医／産婦人科医／MS 学会会員の順に示す(グラフ 1-8)。

1. 新生児マスキングを知っている(94.3%/26.6%/84.3%/70.8%/99.0%/99.3%/99.2%)。

2. 必要性である(99.4%/71.7%/85.7%/89.9%/97.9%/96.6%/98.9%)と回答。

使用済み濾紙血の利用について‘賛成’は、

3. 検査技術の維持・向上(79.0%/74.0%/82.3%/78.1%/85.9%/75.3%/83.3%)。

4. 災害犠牲者などの個人の特定(79.0%/74.0%/82.3%/78.1%/85.9%/75.3%/83.3%)。

5. 自分や家族のための健康問題や医学研究(77.8%/63.1%/76.5%/75.3%/80.8%/72.3%/81.4%)。

6. 社会のための健康問題や医学研究の目的への利用(69.9%/53.4%/70.5%/69.7%/74.6%/72.3%/79.1%)であった。

7. 長期保管に対する意見は、‘自分や家族のため’には(80.1%/67.8%/79.1%/79.8%/80.8%/80.1%/79.8%)が、‘社会のため’には(71.0%/59.9%/76.0%/74.2%/77.2%/77.2%/80.6%)が肯定的であった。

設問 1 については、一般市民の群が低く、それ以外の群は 70.8%以上認知されていた。

設問 3、4 に関しては意見の差はなく、設問 5-7 に関しては、一般市民の肯定的意見が低い結果となった。

今回調査した小児科医と産婦人科医については、小児科医が男女の比率で有意に女性が多くみられた。

設問 1 は、小児科医と産婦人科医の間で有意差は認めなかった。

設問 2 および設問 3-7 については、両群を合わせ少なくとも 73.6%以上が肯定的であり、その比率は小児科医と産婦人科医間に有意差はなかった。

しかし男女別に見ると、設問 4、5、6、7-2 については、肯定的意見の比率は女性の方が男性よりも多かった。

女性の小児科医、産婦人科医を比較すると、肯定的意見の比率は設問 3-5 については女性小児科医の方が高かったが、設問 6 については、女性産婦人科医の方が高い結果となった。

D. 考察

新生児マスキングは小児科、産婦人科医療関係者にも充分認知され、かつ必要と認められていると考えられた。

社会のための健康問題や医学研究の目的への利用や長期保管に対する意見は、‘自分や家族のため’と‘社会のため’については賛成意見の頻度は小児科医と産婦人科医の差が見られた。

目的外使用に関する諸設問に対し、女性小児科医の方が肯定的意見の割合が高い理由として、平均年齢や出産の有無などの背景要因には差もみられず、明らかにはならなかった。

自由記述においても両者間に著しい違いは見られず、今後、自由記述の意見と前回まで行った調査内容とも合わせたうえで分析し、バイオバンク構想のための基盤作りに役立てることが必要である。

E. 結論

新生児マスキング用の濾紙血のバイオバンク化に関する public comment を求めるための基礎情報を得る検査後濾紙血の活用に向けて検討を行い、おおむね小児科医と産婦人科医に

差が見られなかった。

しかし、設問によっては男性の方が女性に比べ肯定的意見の比率が高かった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表なし

2.学会発表

藤井智恵子、芳野 信、ほか：新生児マスキリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査-日本マスキリーニング学会会員と久留米大学病院職員調査-（2007.9.6 幕張メッセ）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

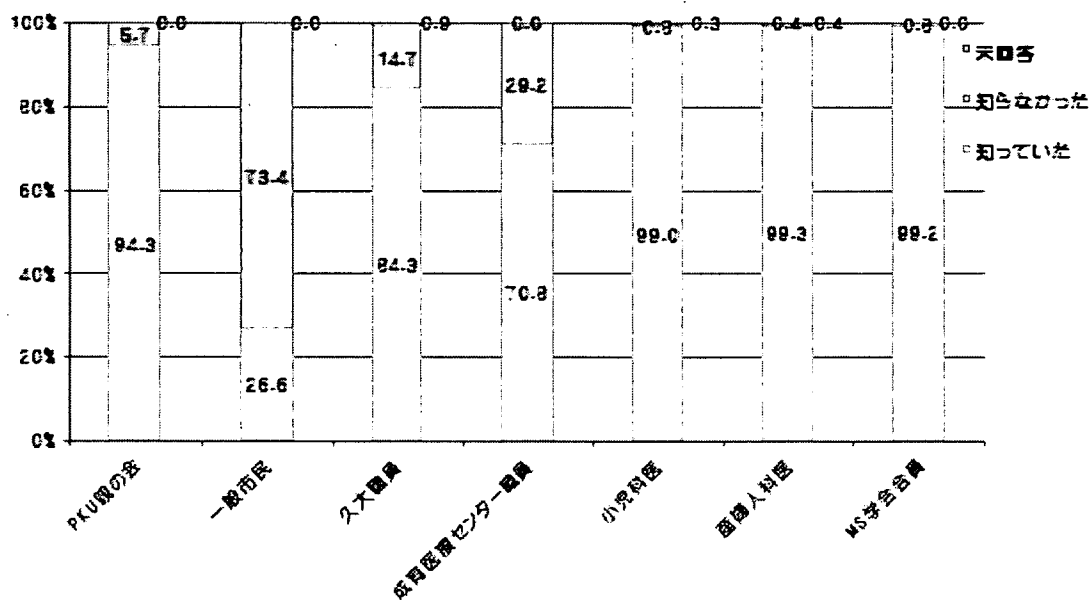
表1 記入者のアンケート結果:フェイスシート

	小児科医 (n=390)	産婦人科医 (n=274)	P
性別			
男性	255 (65.3%)	228 (83.2%)	<.001
女性	135 (34.6%)	34 (12.4%)	
男女合計	387 (99.5%)	274 (100%)	
回答なし	3 (0.5%)	0	
年齢(歳、M±SD)			
男性	50.9±12.4	56.9±15.2	NS
女性	45.5±12.7	54.0±16.1	
男女合計	49.0±12.6	56.5±15.6	
出産経験			
あり	62/135 (60.7%)	68/110 (64.8%)	NS
なし	46/135 (34.1%)	37/110 (39.6%)	
回答なし	17/408 (4.2%)	0	

表2 現在までのアンケート対象者

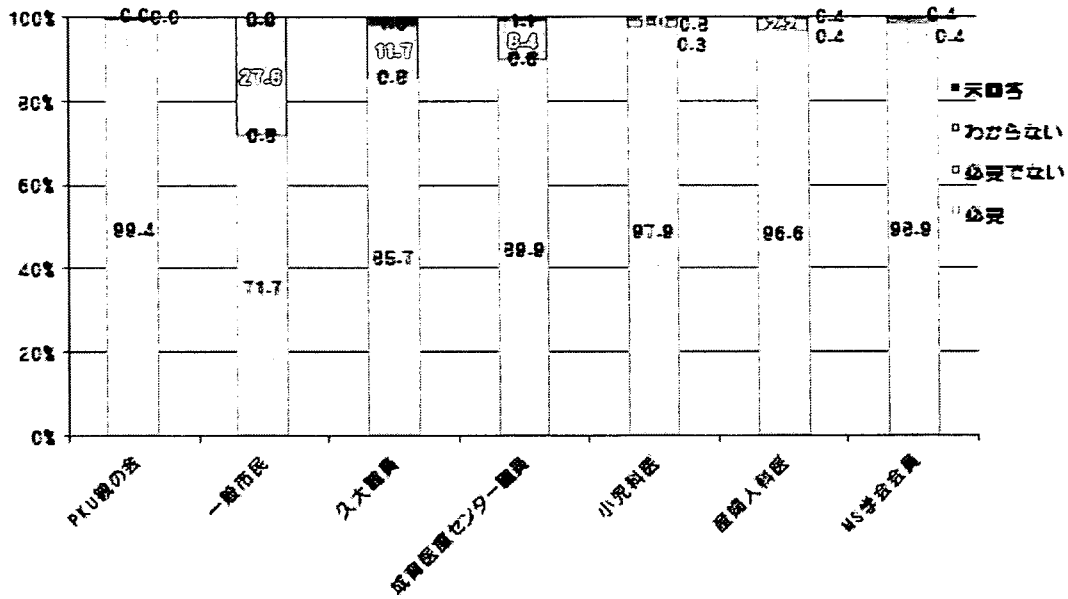
	神戸市立中央市民病院	神戸市立東灘市民病院	神戸市立中央市民病院	神戸市立東灘市民病院	小児科医	産婦人科医	MS学会会員
平均年齢	45.0歳	42.1歳	40.0歳	41.9歳	52.6歳	50.3歳	48.4歳
男性総数	37 (21.0%)	523 (50.7%)	240 (37.0%)	115 (55.3%)	242 (63.0%)	229 (87.1%)	153 (38.2%)
女性総数	139 (78.9%)	507 (49.2%)	408 (62.7%)	61 (34.7%)	142 (37.0%)	34 (12.9%)	110 (41.8%)

設問1 わが国でマススクリーニングが実施されていることをご存知でしたか。



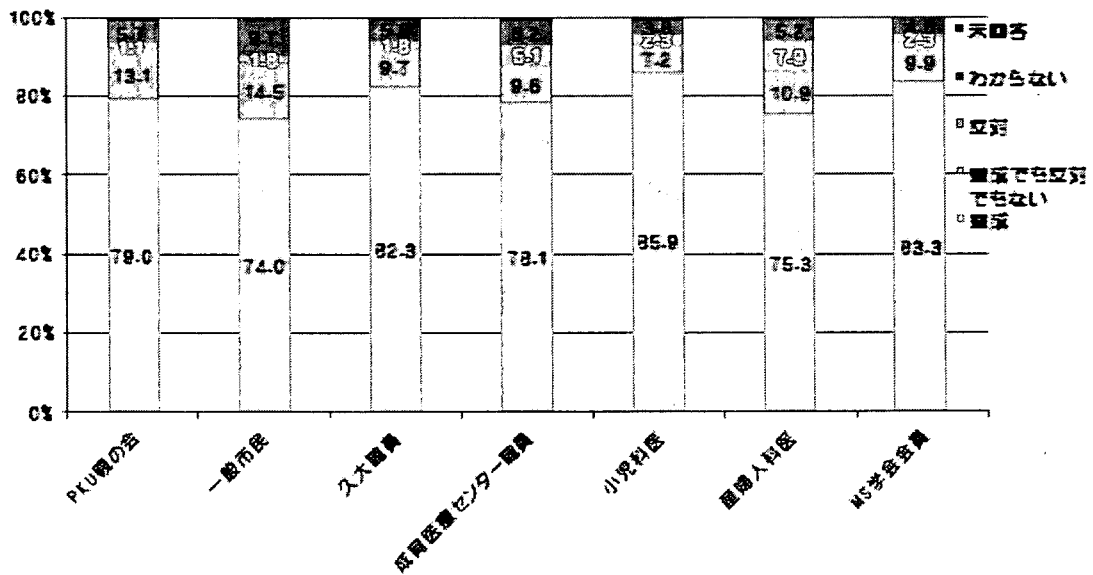
グラフ 1

設問2 新生児マススクリーニング検査は必要であると思われますか。



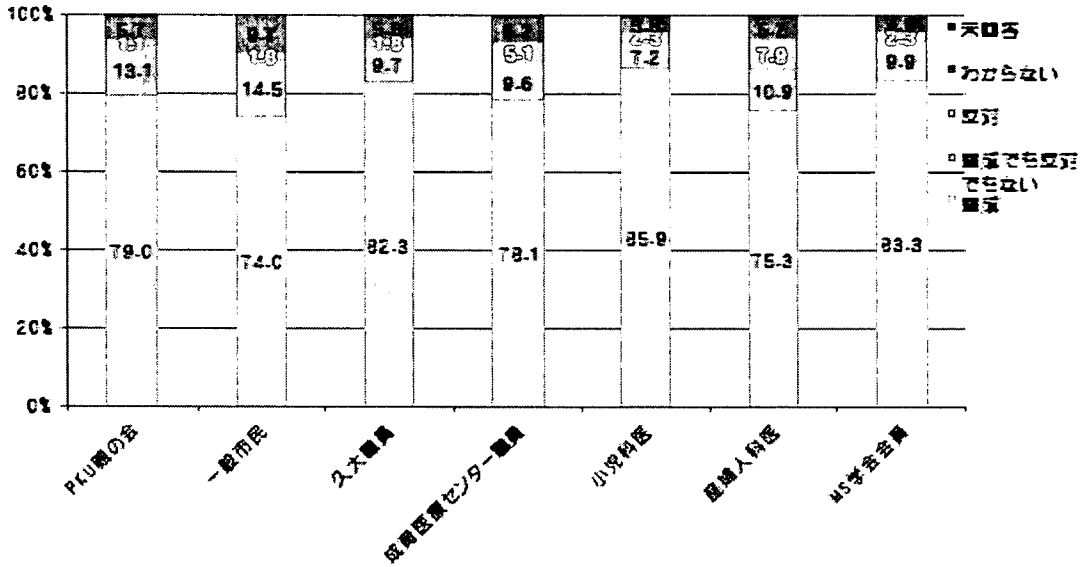
グラフ 2

設問3 検査済み濾紙血を新生児マススクリーニング検査の技術の維持や向上のために検査機関や研究施設で使用するかどうかについてどのようにお考えですか？



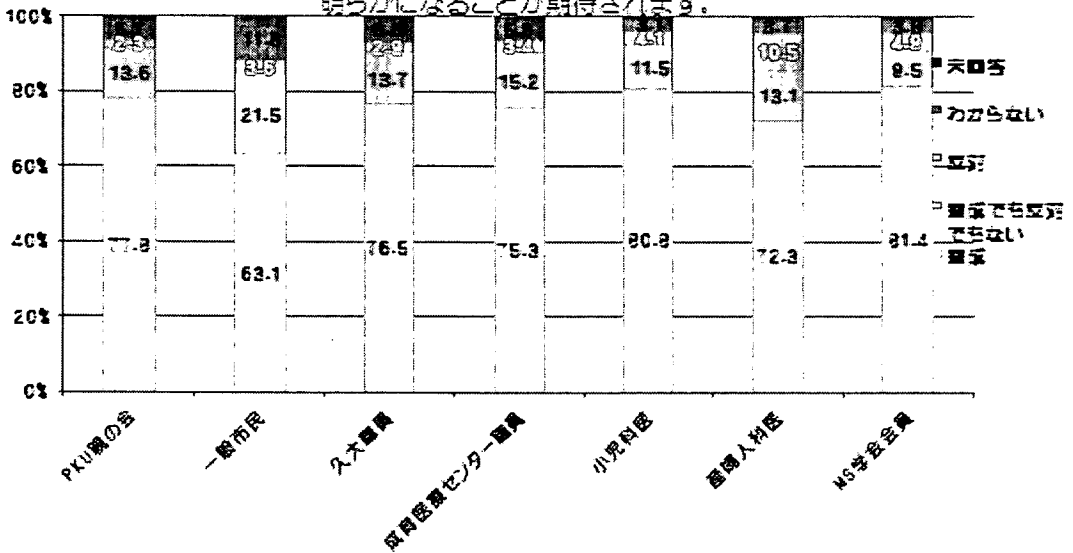
グラフ 3

設問4 施設火災や自然災害の犠牲者の身元確認のために保管していた検査済み濾紙血を使うことができます。海外においては2004年スマトラ沖大地震・津波災害のときに英国人のDNA鑑定による身元確認で使われました。使用済み濾紙血がそのような捜索に使用されることについてどうお考えですか。



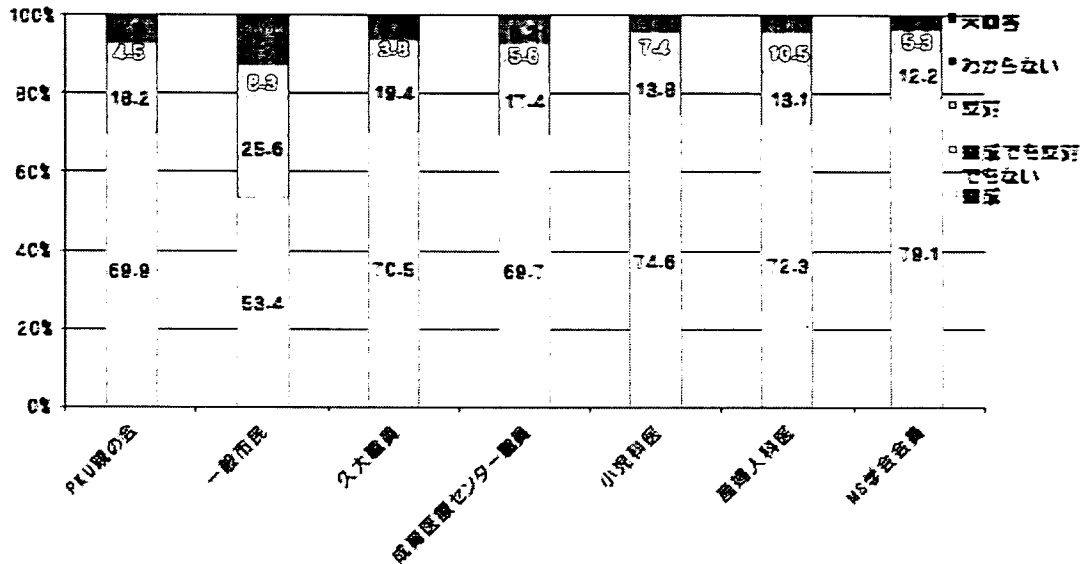
グラフ 4

設問5 あなたやあなたの家族の検査済み濾紙血が自分や自分の家族が直接関わる健康問題の調査や医学研究のための試料として、使用されることについてどうお考えですか。たとえば、子どもが亡くなった原因がわからない場合でも、検査済み濾紙血が保管されていると、医学の進歩による新しい検査法により原因が明らかになることが期待されます。



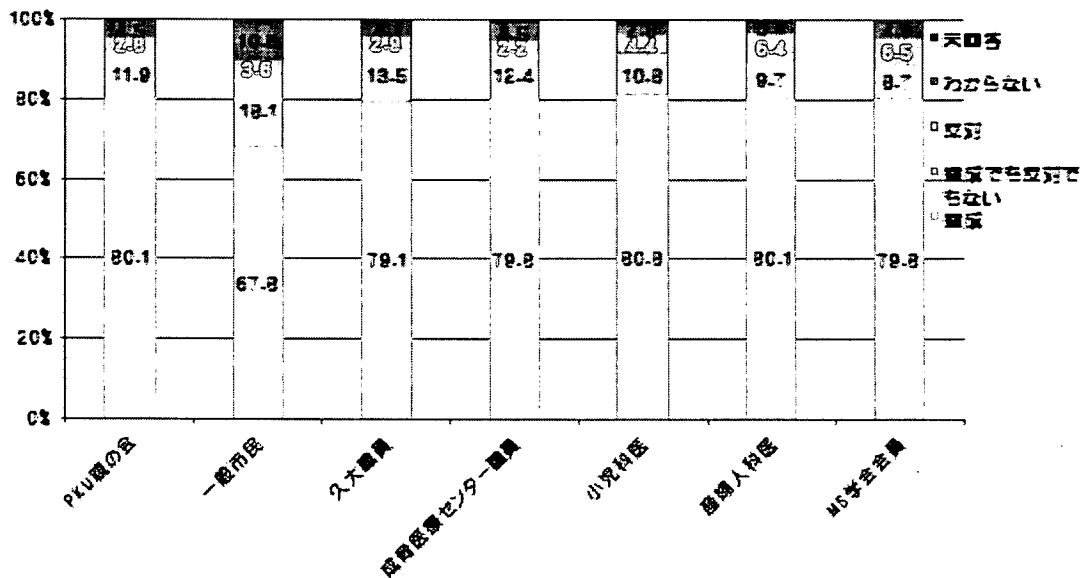
グラフ 5

設問6 検査済み濾紙が、自分や自分の家族が直接関わらない遠隔問題の調査や医学研究のための試料として、使用されることについてどうお考えですか。たとえば、広い地域での病気の頻度を調べるために検査済み濾紙血を活かすことができます。



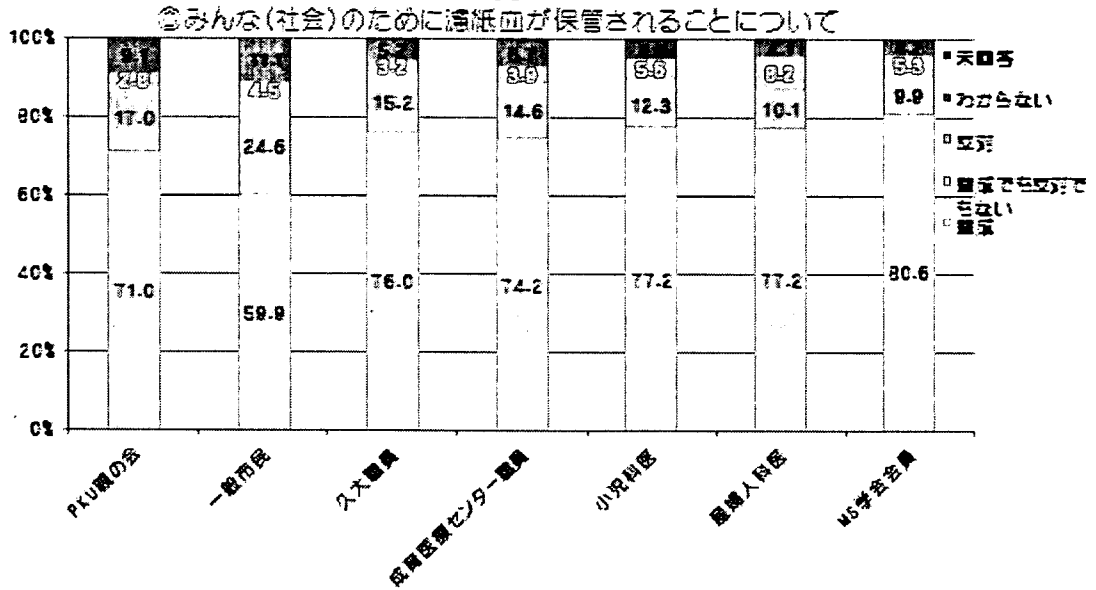
グラフ6

設問7-1 検査済み濾紙血が将来、有効に使われる可能性があるとしたら、検査済み濾紙血を長期間(数十年)保管し、利用することについてどうお考えですか。
◎自分や自分の家族のために濾紙血が保管されることについて



グラフ7

設問7-2 検査済み濾紙血が将来、有効に使われる可能性があるとしたら、検査済み濾紙血を長期間(数十年)保管し、利用することについてどうお考えですか。



グラフ 8

専門医間比較1

		小児科(%)	産婦人科(%)	P
1. マスクリーニングについて知っている	男	98.8	100	NS
	女	100	97.1	P<0.05
	計	97.1	99.3	NS
2. マスクリーニングは必要である	男	98.4	99.6	NS
	女	99.3	100	NS
	計	95.7	97.4	NS
3. MS技術の進歩が向上のため必要	男	85.9	82.5	NS
	女	87.3	71.4	P<0.05
	計	85.6	87.4	NS
4. 個人の特定への費用	男	84.6	83.0	NS
	女	90.9	71.4	P<0.01
	計	85.8	87.9	NS

分担研究課題：新生児マススクリーニング検査済み乾燥濾紙血液検体の
長期保管と目的外使用に関する研究

経済協力開発機構での個人遺伝情報研究用データベースに関する
ガイドライン作成状況調査

研究要旨：経済協力開発機構(Organisation for Economic Co-operation and Development、OECD)における Human Genetic Research Databases (HGRDs) (個人遺伝情報研究用データベース) への対応を明らかにするために、1) OECD biotechnology newsletter updates、2) 「ヒトバイオバンクおよび遺伝情報研究用データベースに関するガイドライン草案」(Draft Guidelines for Human Biobanks and Genetic Research Databases) を解析した。その結果、1) OECDは平成 16 年 2 月 26、27 日に東京でワークショップ「個人遺伝情報研究用データベース：プライバシーとセキュリティの問題」を開催し、Creation and Governance of Human Genetic Research Databases (OECD Code: 932006091P1 ISBN: 9264028528)として出版していることが明らかとなった。また2) ガイドライン草案の 10 月 30 日版を入手し翻訳した。

研究協力者

原田正平 国立成育医療センター研究所室長

分担研究者

芳野 信 久留米大学医学部小児科教授

以外に用いること（目的外使用）は、こうした活動の一つとなる可能性を秘めているが、その実現のためには個人情報保護を含め、解決すべき問題が山積している。

こうした活動はバイオバンクという言い方以外に、Human Genetic Research Databases (HGRDs) (個人遺伝情報研究用データベース) と表現され、先進各国でその規制などについて論議が進められている。なかでも、先進 30 各国が加盟する国家間組織である経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development、OECD) のバイオテクノロジーに関する主要組織のうち、Committee for Scientific and Technological Policy (CSTP) の下部組織であるバイオテクノロジー作業分科会 (Working Party on Biotechnology、WPB) がHGRDsに関して取り組んできている。

A. 研究目的

生体資料（血液、組織等）も含めた個人情報を長期に保管し、疾病の遺伝的基礎研究などに利用することで新しい診断法や治療法の開発に役立て、最終的に人類全体の公共の福祉向上に寄与することを目的とした活動が世界各国で行われている。英国ではUK Biobank (<http://www.ukbiobank.ac.uk/>) が、またわが国でも東京大学医科学研究所内のバイオバンクジャパンが中心となって「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」(<http://www.biobankjp.org/plan/object.html>) が進行中である。

新生児マススクリーニング検査に使用された乾燥濾紙血液（検査済み濾紙血）を長期保管し現行の新生児マススクリーニング対象疾患の検査

研究協力者（原田）は医学・医療に関わるデータベース構築の専門家 (Expert Group on Human Genetic Research Databases) として、平成 19

年4月以後、「ヒトバイオバンクおよび遺伝情報研究用データベースに関するガイドライン草案」(Draft Guidelines for Human Biobanks and Genetic Research Databases)作成に関する情報を得てきたことから、その現状を明らかにすることを目的に調査研究を行った。

B. 研究方法

1. OECDのこれまでのHG R D sに関する取り組みについての文献的調査を行った。

OECDとその加盟国は1982年以来、バイオテクノロジーに関する諸課題に取り組み、1993年、農業、科学、技術、産業、環境、貿易などOECD各部門での協同を促進するため the Internal Co-ordination Group on Biotechnology (ICGB) が創設され、OECD biotechnology newsletter updates が発行されている (http://www.oecd.org/document/52/0,3343,en_2649_34537_2078004_1_1_1_1,00.html)。

平成16年9月の第13号に、同年2月26、27日に東京で開催されたワークショップ「個人遺伝情報研究用データベース：プライバシーとセキュリティの問題」(Human Genetic Research Databases - Issues of Privacy and Security) が開催されたことが報告されており、それ以降のニュースレターで現状を把握した。

2. バイオテクノロジー作業分科会 (Working Party on Biotechnology) の活動状況把握

平成19年4月28日に医学・医療に関わるデータベース構築の専門家 (Expert Group on Human Genetic Research Databases) 宛として、WPBの担当者である、OECD・Biotechnology DivisionのChristina SAMPOGNAから電子メールが送られ、以降、「個人遺伝情報研究用データベースに関するガイドライン草案」(Draft Guidelines for Genetic Research Databases) 作成が開始された。

電子メールでのやり取りに加え、平成19年5月28、29日、7月24～26日、10月15、16日にパリのOECD本部でWPBの会合が開かれ、草

案の改稿が行われ、草案の名称が「ヒトバイオバンクおよび遺伝情報研究用データベースに関するガイドライン草案」(Draft Guidelines for Human Biobanks and Genetic Research Databases) と変更された。

その10月30日版を入手し翻訳を行った。

なおその後も改稿が進行しており、平成20年1月21、22日のWPBの会合前には、平成19年12月19日版が出されているが、翻訳作業が間に合わなかったため、本研究報告書には含まれていない。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者および患者検体を研究対象とするものではなく、また、直接、診療情報・個人情報扱うものではないため、倫理面での問題は無いものと判断される。

C. 研究結果

1. OECDのこれまでのHG R D sに関する取り組み

1) ワorkshop「個人遺伝情報研究用データベース：プライバシーとセキュリティの問題」(Human Genetic Research Databases - Issues of Privacy and Security)

ワークショップの目的は以下の通りであった。(以下はニュースレター第13号の記述による)

- ・ 個人遺伝情報やゲノム情報の取得及び維持のための現在みられる取り組みについて国際的に理解を深める。
- ・ 遺伝情報データベースの管理における解決すべき問題 (保管、使用、移動、処理、廃棄及び廃止等に関する問題を含む) を特定する。
- ・ 個人遺伝情報研究用データベース管理のグッド・プラクティスがあるならば、そのようなグッド・プラクティスを特定する。

このワークショップには60名以上の専門家が参加し、以下の結論が得られた。

- ・ 個人遺伝情報研究用データベース (HG R D s) は、疾病の遺伝子的基礎に関する研究にとって非常に貴重なツールである。

・ 遺伝子情報を他の医療情報とは別個に取り扱うかどうかについては専門家のコンセンサスは得られなかった。しかし、多くの人々はそのように受け取っており、この事は政策決定に強い影響を与えつつある。そのような認識から不適切な結果が生じることを避けるため、更なる努力が求められる。

・ HGRDの開発・管理・ガバナンスに対する社会の人々特に患者への信頼は、健康、医療に関する研究や、当該分野のイノベーションの環境を整える上で極めて重要である。本ワークショップでは、社会の人々の関与と信頼を確保するための幾つかの実践的アプローチについて検討された。

・ 遺伝情報提供者の遺伝子データがHGRDsでどのように使用されるかについての遺伝情報提供者への説明の明確な手続きを確立する必要がある。ワークショップ参加者からは、インフォームド・コンセントへの現行のアプローチが、遺伝情報提供者のプライバシーを確保し、研究のためのデータアクセスとのバランスを適切なものにするのに充分であるかどうかという問いが提起された。公共政策においてそのようなバランスが実現しているかどうかは、遺伝子科学が革新的な製品・プロセス、健康の向上の原動力として、どの程度成功するかということに影響をおよぼすだろう。

・ OECDは個人遺伝情報研究用データベースの管理・ガバナンスのためのベスト・プラクティス原則を開発すべきである。

最終的にワークショップの成果は、Creation and Governance of Human Genetic Research Databases (OECD Code: 932006091P1 ISBN: 9264028528)として出版されている。

OECD biotechnology newsletter updates は平成19年9月に第18号が発行され、次項で紹介する新しいガイドラインの作成について触れられている。

2. ヒトバイオバンクおよび遺伝情報研究用データベースに関するガイドライン草案」(Draft Guidelines for Human Biobanks and Genetic

Research Databases)

OECD・Biotechnology DivisionのChristina SAMPOGNAから入手した、10月30日版を業者に委託して翻訳した。参考資料として添付する。

D. 考察

わが国では、個人情報の医学・生物学領域での利用については、平成13～15年度厚生科学研究費補助金 総合的プロジェクト研究分野 ヒトゲノム・再生医療等研究事業(生命倫理分野)「遺伝子解析研究、再生医療等分野において用いられるヒト由来資料に関する法的倫理的研究-その体系的あり方から適正な実施の制度まで」として、東海大学専門職大学院実務法学研究科教授の宇都木伸を主任研究者とする研究班が組織された。その後、宇都木らにより、平成16～18年度厚生科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 ヒトゲノム・再生医療等研究【ヒトゲノム遺伝子治療研究】「個人情報の医学・生物学研究利用を支える法的・倫理的・社会的基盤について」が行われ、最終的には「医療情報法」制定を提言して終わっている。

これら一連の報告書中では、諸外国の情報について現地調査も含め複数の事例が紹介されているが、OECDの取り組みについては、全く触れられていない。また、新生児マススクリーニング検査に使用された乾燥濾紙血液(検査済み濾紙血)の取り扱いについても検討がされていない。

OECDは少なくとも平成16年2月には東京でワークショップを開催しており、また検査済み濾紙血の取り扱いも含め、”Property Rights in Blood, Genes and Data”(Jasper A. Bovenberg, Martinus Nijhoff Publishers, Leiden, ISBN: 9004150536, 2006)が世界の状況についてまとめている。

わが国においても、松田がすでに平成7年には「新生児マス・スクリーニングの生命倫理」(日本マススクリーニング学会誌 5(3): 7-12, 1995)の中でマススクリーニングに使用後のサン

プルの取り扱いについて考察し、日本マス・スクリーニング学会は「マス・スクリーニングの思考に関するガイドライン」（日本マススクリーニング学会誌 7(3): 2, 1997)の中で、以下の原則を提示している。

「検査検体は、本来の目的以外に用いてはならない。ただし、次の2つの条件を満たす場合には研究者が所属する施設の倫理委員会（または日本マス・スクリーニング学会倫理審査委員会）及び自治体（マス・スクリーニング委員会）の承認を得た後に、研究材料として利用できる。a) その目的が医学の進歩発展のための調査・研究である場合。b) 個人名および個人情報に関する部分は削除された状態で提供される場合。」

その後、平成13年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書「検査済み乾燥濾紙血液の倫理面に配慮した管理・有効利用法の研究—検査機関における検査済み乾燥濾紙血液の保管・管理の実態—」（p. 137-141）、平成18年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」（p. 126-130, 141-155）の中で検討が続けられた。

また平成18年9月に開催された第6回国際新生児スクリーニング学会（日本マススクリーニング学会誌 16(2): 13, 2006）において、“Biobank of residual dried blood spots”と題するシンポジウムが開かれ、上記、研究班の成果が一部報告された。同シンポジウムで報告されたデンマークでのバイオバンクについては Norgaard-Pedersen により “Storage policies and use of the Danish Newborn Screening

Biobank” (J Inherit Metab Dis. DOI 10.1007/s10545-007-0631-x)として論文化されている。

このように、新生児マススクリーニングという限られた領域では検査済み濾紙血の取り扱いについて、バイオバンク化も含め国内外で議論が進められているが、わが国では個人情報の取り扱いの専門家にすら十分意識されていない現状がある。本研究におけるOECDの取り組みの情報公開を継続すること、加えて一般市民に対する啓発を進めることが今後の検討事項と考えられた。

E. 結論

「ヒトバイオバンクおよび遺伝情報研究用データベースに関するガイドライン草案」（Draft Guidelines for Human Biobanks and Genetic Research Databases）翻訳も含め、先進30か国が加盟する加盟する国家間組織である経済協力開発機構（OECD）での Human Genetic Research Databases (HGRDs)（個人遺伝情報研究用データベース）への取り組みについて紹介した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

公用

DSTI/STP/BIO(2007)17/REV2

経済協力開発機構

2007年10月30日

英語 - 原文 英語

科学技術産業局

科学技術政策委員会

2007年10月1日付の同文書を使用中止し、差替え

バイオテクノロジー作業部会

個人遺伝情報研究用データベースに関するガイドライン草案

バイオテクノロジー作業部会

OECD本部、パリ

2007年11月12～14日

本ガイドライン草案は、バイオテクノロジー作業部会の第22回会合に提出し、討議と論評を行う。

さらに詳細な情報については、下記にお問い合わせください：

Christina Sampogna 電話：+33 (0) 1 45 24 98 21；ファックス：+33 (0) 1 44 30 63 36；

電子メール：christina.sampogna@oecd.org

JT03234885

完全な文書は OLIS 上でオリジナルの形式で入手可能である

事務局注記

本文書は、個人遺伝情報研究用データベースに関するガイドライン草案の最新版から成る。2007年を通して、ガイドライン草案は、意見の提起および専門家会議によってかなり進化してきた（さらなる詳細については DSTI/STP/BIO(2007)49 を参照）。本ガイドライン草案は、次の複数のパートから構成されている：「前文」、「範囲」、「原則とベストプラクティス」、「注釈」、「用語集」。代表者の方々も気づくと思われるが、本文書中には検討すべき問題がいくつか含まれている。本文書に記載したガイドライン草案は、最終的に出版するときの形式で書かれている。

代表者には下記をお願いしたい：

- ・ガイドライン草案を討議する。
- ・2007年11月30日までにガイドライン草案文に対する意見を提出する。

バイオバンクおよび個人遺伝情報研究用データベースに関するガイドライン草案

前文

個人情報や医療情報とともにヒトの遺伝情報およびゲノム情報を含むデータベースを使用する遺伝子研究が重要性を増しつつあり、特に新しい医療品および医療サービスの研究と開発にとって重要になってきている。バイオテクノロジーとバイオインフォマティクスによって、次第に量が増大している生物学的試料および遺伝子データの保管と分析の実現が可能となっている。データ、情報、生物学的試料を重点的に収集している

データベースは、複雑で多因子的な疾患原因（遺伝的要素と非遺伝的要素がある）の科学的解明に非常に有用であり、また、原因解明の結果として、疾患の発見、予防、診断、治療および治癒の改善に大きく貢献すると思われる。

上述のようなデータベースは、疾患関連遺伝子の特定によって疾患のリスク、進展および治療を理解すること、特定集団における遺伝子変異頻度を明らかにし、遺伝子変異に関連した寄与危険度を解明すること、環境感度および遺伝子・環境相互作用を理解すること、ならびに、薬物反応（好ましい反応と好ましくない反応の両方を含む）の原因と、他の環境因子に対する反応の原因をさらに解明することに、大いに役立つと思われる。

（草案作成上の注記：HBGRD が有用と思われる分野のリストはかなり長く、複雑になっており、おそらく重複があると思われる。可能であれば、このリストの簡略化を考慮すべきである）

本ガイドラインは、原則とベストプラクティスを提供するものであり、バイオバンクおよび個人遺伝情報研究用データベース（HBGRD）の創設、管理、ガバナンスにかかわるすべての原則とベストプラクティスを記載することを目標としている。ガイドラインは、経済協力開発機構（OECD）加盟諸国および非加盟諸国の政府が、HBGRD に適用する政策を策定する際の支援を目的とする。総体的には、本ガイドラインは、診断法、治療法、薬剤などの新製品および新サービスの開発支援を目的とする研究を育成し、より大勢の人々に高品質の医療をさらに効果的に提供するという目標に貢献することを目指している。

ヒトゲノムに関する研究と研究成果の応用によって、個人および人類全体の健康増進にとって新たな展望が開けている。過去の経験から、医療情報とそれに関連した遺伝子データを含むデータベースを生物医学界が利用すれば、世界的に重要な疾患に対する感受性など、健康と疾患にかかわる遺伝子の特定が次第に可能になるという事実がわかっている。こうした情報を利用すれば、診断、予後、潜在的介入に関する新たな目標が明らかになり、また、薬剤治療に対する各個人の反応に関する情報が見つかる可能性がある。まれな遺伝疾患の研究とさらなる解明は、罹患した家族の協力と参加に頼るところが大きい。多因子性で複雑な一般的疾患の原因となる、遺伝因子、環境因子などの因子をさらによく理解するためには、大規模な HBGRD を創設し使用する方法しかない。また、上述のようなデータによって、各国は公衆衛生ニーズに対してさらに優れた計画を策定できるようになるはずである。

生物医学の発展のために遺伝子データを広範に利用するには、研究参加者の利益に関する懸念とバランスをとる必要があるという点も明らかである。研究においては、研究に参加する個人に加え、人間としての尊厳、基本的自由、人権を尊重しなければならない。研究用データベースにある個人の遺伝子データが生物医学界に広く流通する可能性があるため、新たに考慮すべき問題がいくつか出てくる。その主要な二つは、電子データベースの情報は非常に広範かつ急速に流通する可能性があるという点、また、遺伝子データは、十分な量で、かつ追加的な関連情報を備えたものであれば、そのまま個人の特性を示す特有の情報であるという点である。

生物医科学の進歩と実用化には、ヒトの研究とヒト由来の生物材料を使用する研究を

要する知見および発見が必要である。ヒトの遺伝物質および遺伝子データの収集、処理、使用、保管は、生命科学および医学の進歩と応用にとって、ますます重要になっている。また、ヒトの遺伝子データの収集、処理、使用、保管は参加者にとってリスクにもなりうる。生物学と医学の進歩は、現代そして未来の人々に利益をもたらすものでなければならぬ。

(草案作成上の注記：「前文」は主要なテーマごとに分割すべきだろうか。分割する場合、伝えるべき明確なメッセージのテーマと内容はどのようにするか。テーマの例としては、研究の重要性、HBGRD が研究で果たしうる役割、社会的利益を目指した取り組みにおける研究の役割、研究参加者の重要な貢献、研究参加者の人権、自由、プライバシーの機密性等を保護する必要性などがある。)

本ガイドラインは、広い範囲の活動をカバーしており、状況に応じて解釈するようになっている。さらに、本ガイドラインによって、HBGRD の全側面を余すところなくカバーするつもりはない。バイオバンクおよび遺伝情報研究用データベースに関する勧告が、xxx に OECD 理事会によって採択された。

本ガイドラインは本来、進化させていくものであり、関連事項の進展に合わせて再検討すべきである。したがって、ガイドラインによって、目指した目標の達成が促進されるように、最後の採択から 4 年後、その後は定期的に本ガイドラインを評価する必要がある。本ガイドラインは常に、目的にかなった解釈および適用の仕方をされなければならない。

第 1 部では、HBGRD に適用される「原則」を、関連する「ベストプラクティス」とともに記述している。第 2 部には、第 1 部の「原則とベストプラクティス」を詳細に説明する「注釈」を記載する。

範囲

本ガイドラインの目的は、遺伝子研究を目的に使用するバイオバンクおよび個人遺伝情報研究用データベース (HBGRD) の創設および運営に関する指針を提供することである。

本ガイドラインにいうバイオバンクおよび個人遺伝情報研究用データベース (HBGRD) とは、遺伝子研究を目的に使用可能な、構造化した情報資源であり、その中には次の情報が含まれる：a) ヒト由来の生物材料や同材料の分析から得られた情報；b) 関連する広範な情報¹。

本ガイドラインは可能な限り広範に適用されることを目指しているが、HBGRD の性質と規模によっては、ガイドラインが有用となる場合がある一方で、全体を直接適用できない場合があると考えられる。例えば、共有を意図していない小規模で個人的な HBGRD に対しては、本ガイドラインに記載した原則とベストプラクティスのすべてが適用されるわけではないと思われる。創設前の HBGRD にも科学的価値がありうると考えられる。本ガイドラインは創設前の HBGRD に適用可能となっているが、原則とベストプラクティスの一部が適用に適さない場合も想定される。本ガイドラインは、主として、販売承認取得を目的とした、医薬品、診断機器や医療機器の研究開発用に創設した HBGRD には完全に適用できない場合がある。

本ガイドラインは、診断、治療法、治療、法医学、移植、輸血、検査、アッセイバリ