

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤研究事業（ヒトゲノムラーニング研究事業）

ゲノム情報を用いた新しい医療の推進における  
倫理問題に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 位田 隆一

財団法人 比較法研究センター特別研究員

平成21（2009）年4月

## 目 次

1. 総括研究報告 .....	1
1. ゲノム情報を用いた新しい医療の推進における倫理問題に関する研究 .....	3
位田 隆一	
2. 海外調査報告 ブリティッシュコロンビア大学における研究倫理審査体制 玉井 真理子 .....	7
3. 研究会開催記録 .....	9
平成20年度研究会資料	
第1回 「ゲノム医療を見すえた研究資源の確保と利用に関する問題点」 ..	11
後藤 雄一氏 (国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部 部 長、同センター病院臨床検査部 DNA 診断・治療室 医長、小児神経科 (併 任医師)、遺伝カウンセリング外来 (責任指導医・専門医))	
第2回 「ドイツにおける妊娠葛藤相談と出生前の遺伝子診断について」 ..	27
小椋 宗一郎氏 (一橋大学社会学研究科博士課程修了、博士 (社会学))	
第3回 「アンケート調査『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (三省指針) 改善のための研究者の経験と希望調査』について—調査内 容と分析—」 .....	43
位田 隆一氏 (京都大学公共政策大学院 教授)	
高橋 貴哲氏 (京都大学大学院生命科学研究科)	
第4回	
「保険における責任開始期前の疾病の取り扱いについて—大阪高裁平成 16年5月27日判決を題材として—」 .....	91
齋藤 雅代氏 (山梨学院大学法学部 講師)	
国際ワークショップ「バイオバンクとゲノム医療」 .....	101
1. Current Developments of the Professional Guidelines Established by International Genomic Research Groups	
加藤 和人氏 (京都大学大学院人文科学研究所文化研究創成部門 准 教授、生命科学研究科生命文化学分野 准教授)	
2. Presentation of the Results of the Questionnaire on the Current	

Guidelines on Genomic-Genetic Research, with a proposal for the  
revision

位田 隆一氏 (京都大学公共政策大学院 教授)

公開国際シンポジウム「バイオバンクとゲノム医療—ゲノム医療の生命倫理—」 .....	117
1. 「我が国のバイオバンクと倫理的枠組」 武藤 香織氏 (東京大学医科学研究所准教授)	
2. 「台湾バイオバンク—現状と課題—」 范 建得氏 (台湾国立精華大学 教授)	
3. 「バイオバンクの倫理、法、ガバナンス」 Donald Chalmers 氏 (The University of Tasmania, Australia) 論文 “Ethics, Law and Governance of Biobanks”	
4. 「ゲノム指針の改正試案—提言—」 位田 隆一氏 (京都大学公共政策大学院 教授) 高橋 貴哲氏 (京都大学大学院生命科学研究科) 加藤 和人氏 (京都大学大学院生命科学研究科)	
4. ゲノム関連トピックス (2008~2009年) .....	191
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	203
III. 研究成果の刊行物・別刷 .....	207

## I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業(ヒトゲノムデータベース研究事業))  
総括研究報告書

主任研究者 位田隆一(財団法人 比較法研究センター特別研究員)

## 研究要旨

ポストシーケンス時代に入って、ゲノム・遺伝性解析研究の成果を利用した新しい医療や創薬が始まっている。そこで最も重要な役割を果たすのが、連結可能な状態で大規模に収集され多目的に利用されるヒト試料バンク(バイオバンク)と遺伝情報データベースである。これらに関連する生命倫理規範については三省共通倫理指針では十分カバーされていない。本研究は、そこで生じうる倫理的法的社会的問題についての解決とあるべき規律を検討し、指針等の作成に資する基礎的討議資料の提供と提言を行っている。本研究は、国際法・生命倫理を専門とする研究代表者を中心に、現場の研究者および医師、また科学コミュニケーション、民事法の専門家が班を構成し、単に理論的な倫理規範研究にとどまらず、現場の科学者との疎通のなかで現場の問題状況に対応し、かつ生じうる訴訟問題も視野に入れたうえで、さらに国際的標準にも合致したまたはリードする規範を提言することを旨とした。

## 分担研究者

- (1) 伏木信次(京都府立医科大学大学院医学研究科教授)
- (2) 高尾英弘(京都産業大学法務研究科教授)
- (3) 加藤和人(京都大学人文科学研究所准教授)
- (4) 玉井真理子(信州大学医学部准教授)

る大規模なヒト試料バンクや遺伝情報データベースの構築と管理、ならびにその医療応用に伴って生じる倫理的法的社会的問題を、現場の研究者・医師及び社会の双方に目を配りつつ検討し、三省指針の改正やバイオバンク・データベースの倫理・体制等、あるべき倫理規範の考え方を提言することを目的とした。

## A. 研究目的

ポスト・シーケンス時代に入って、ゲノム・遺伝子解析研究から得られる個人遺伝情報を利用した新しい医療が展開しようとしている。しかし、その基盤とな

## B. 研究方法

規範研究としての法律学、生命倫理その他の関連人文・社会科学の研究者と、生命科学・医学の研究者を糾合し、学際的で総合的かつ実際的な研究を行った。

具体的には、初年度に、基礎文献資料の検索収集とゲノム研究の現状把握を通じて、問題となる課題の抽出と班内での問題意識の共有を行った。第二・第三年度には、初年度に設定された問題であるバイオバンクの倫理、三省指針の問題点と改善策、および社会の理解と支援の三点に絞って研究を進行させた。これらは、文系と理系の研究者の対等な学際的議論を通じて、正確な科学的知識に基づく実証的な生命倫理の在り方の研究を目指しており、これを文献資料等の検索・収集・分析、海外での調査や意見交換、および各種メディアの記事の収集を中心としたトピックスデータベースで支える形で研究を進めた。

その際に、国際比較は有効な方法であり、報告者として外国の有識者を積極的に招き入れ、より広範な視点からの問題の把握に努めた。とりわけこの分野で先行しているオーストラリア、台湾の研究者の報告も行ない、先進的な取り組みについて知見を得るよう努めた。

(倫理面への配慮)

この研究は該当しない。

### C. 研究結果

2006年度は、問題意識の共有と、三省指針等これまでの資料や文献を整理し研究の基盤を設定すると共に、遺伝子医療、ヒト由来試料・情報を用いる研究における生命倫理、ゲノム疫学研究、ハップマ

ップ計画、大規模ゲノムデータベース等の現状と社会的課題、遺伝子例外主義の射程、DNAデータベースと家族への告知などについて検討を行った。さらに、バイオバンクで先行しているフィンランド、スウェーデン、エストニア、韓国の状況やOECDの指針策定作業につき、実地調査した。あわせてこれまでのゲノムおよび生命倫理に係る内外の政策や議論の動向をまとめて資料データベースを作成した。2007年度は、さらに(1)バイオバンクの倫理、(2)三省指針の問題点と改善策、(3)社会の理解と支援、の視点から、次のようなテーマについて文系と理系の研究者による対等な学際的議論を行ない、ゲノム研究の現状把握と倫理問題の抽出を行なった。ヒト由来物質の利用に関する民事法上の問題点、遺伝学的研究における公共的利益、研究倫理審査体制の基盤整備、人体構成体の取扱いと『人間の尊厳』、ゲノム情報の産業利用に向けた経済産業省の取組み、ヨーロッパのバイオバンク政策、バイオバンクと倫理的考慮、台湾バイオバンクと倫理規範、バイオバンクに対する日本の態度である。さらに2008年度は、ゲノム医療のための研究資源の確保と利用、出生前遺伝子診断にかかわる心理的問題、遺伝情報と保険、わが国のバイオバンクの倫理枠組み、バイオバンクのガバナンス、などを検討した。また三省指針について研究者にアンケート調査を行った。

三年間を通じて、生命倫理について日

本及び諸外国の立法、判決、審議会の答申や報告書、海外の情報、内外の事件、技術やビジネスに関連する情報を収集したデータベース「日本法トピックス」を作成した。

#### D. 考察

当初に確立した問題意識は、以下のようなものであった。

これまでのゲノム・遺伝子解析に関する倫理問題の処理方法や倫理規範は研究段階に焦点が合わされている。この分野の倫理問題が議論され、三省指針等が策定されたのは、まだヒトゲノムシークエンス解析が進行中で、SNPs解析も始まったばかりのころであった。その後の研究の進展にあわせて、諸外国ではヒトゲノム計画やバイオバンクに関して科学面とともに倫理面も検討され、法令や指針が作られている。しかし、わが国では、個人情報保護法に関連した三省指針の改正はあっても、この間の十年にわたる研究の進展やその成果の利用に関連した倫理問題への対応は図られてこなかった。

こうした意識を班内で共有しつつ、研究の進展に伴う倫理問題への対応を検討した。とりわけ顕著であったのは、わが国の三十万人バイオバンクに象徴されるような大規模で長期間連結可能匿名化された試料とデータを保存利用する方法の世界的な普及である。そこで、研究会やワークショップ、インタビュー、学会等での発表と討論を通じて、現状での三省

指針をはじめとする倫理規範の現状と課題の探究、および新しい方法としてのバイオバンク・遺伝情報データベースのわが国におけるあるべき姿を検討した。

#### E. 結論

まず大規模なバンクやデータベースに蓄積された試料や個人遺伝情報を用いた臨床研究や応用に関連して生じうる倫理的法的社会的問題を整理し、それらへの対応策について検討することができた。とくにそれらに関しては従来の管理運営のみでなく、試料・データ採集から管理、利用、その後のフォローアップまでも含めたガバナンスの考え方が重要であることがわかった。そこでは、透明性、説明責任、追跡可能性を原則とする管理運営体制の下で、quality, access, managementの三部門でのコンプライアンスコントロール、倫理審査委員会を中心とする倫理コントロール、公開性を旨とする社会コントロールの三本柱からなるコントロール・メカニズムを構築する必要があり、その上で、データの質の管理と信頼性の確保のために全国基準が必要であることも示された。そのために国が法的制度的に規律するシステムが必要であることが明らかになった。

また、三省指針の改正については、インフォームド・コンセント手続、個人情報保護と研究遂行の双方の観点からの連結可能匿名化、試料、データの取り扱い、遺伝情報の開示、海外との共同研究、機

関内倫理審査等の項目について、改善策を検討した。また、臨床応用の指針の必要性やゲノム創薬等、遺伝ビジネスへの対応不足を指摘した。これらの諸点はその骨子を提言の形でまとめている。

研究会やワークショップで検討したその他の様々な倫理的問題の検討成果も含めて、様々な機会を捉えて発表している。

#### **F. 健康危険情報**

この研究は該当しない。

#### **G. 研究発表**

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

特許等の産業財産権の出願・登録はない。

## 【海外調査報告】ブリティッシュ・コロンビア大学における研究倫理審査体制

玉井 真理子 信州大学医学部 准教授

○研究の成果として得られたゲノム情報を適切に医療に応用していくためには、倫理審査体制の整備が欠かせない。カナダのバンクーバーにあるブリティッシュ・コロンビア大学（以下、The University of British Columbia の略で UBC とする）の充実した倫理審査体制について、2009年3月に関係者と面談する機会を得たので報告する。

○UBCの倫理審査体制の中心は、ひとまず「研究支援室」という仮訳をあてておくが、Office of Research Services である (<http://www.ors.ubc.ca/ethics/index.htm>)。

倫理審査体制は、次の4つの委員会によって役割分担および有機的連携のもとに構築されている。

行動研究倫理審査委員会	Behavioural REB
臨床研究倫理審査委員会	Clinical REB
医療関連倫理審査委員会	UBC-Providence Health Care REB
がん研究倫理審査委員会	UBC-BC Cancer Agency Research Ethics Board

また、インターネットの利点を最大限生かす形での研究者支援システム (Researcher Information Services)、略してRISe=ライズと呼ばれているサイトがあり、研究者と倫理委員会およびその事務局をつないでいる。

<http://rise.ubc.ca/rise/Rooms/DisplayPages/LayoutInitial?Container=com>

臨床研究の倫理審査委員会だけでも、年間約7000件の案件をこなしているという。

なかでも興味深かったのは、事務局体制の充実ぶりである。委員会ごとに事務局があり、専従のフルタイムの職員が3～4人ずつ配置されている。(2005 Annual Report of the University of British Columbia, Clinical Research Ethics Board, Issued on June, 2006:

<http://www.ors.ubc.ca/ethics/clinical/CREB Annual Report 2005.pdf> )

○規制としては、国レベル、大学レベル、そして、実際のマニュアル的レベルと、3段階になっている。

### 国レベル

三審議会政策声明：ヒトを対象とする研究の倫理的な遂行 (Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans)

<http://www.pre.ethics.gc.ca/english/policystatement/policystatement.cfm>

三審議会 (Tri-Council) とは？

Canadian Institutes of Health Research  
Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada  
Social Sciences and Humanities Research Council of Canada

#### 大学レベル

ブリティッシュ・コロンビア大学の方針番号 89 番：ヒトを対象とする研究およびその他の調査  
(Research and Other Studies Involving Human Subjects)

<http://www.google.co.jp/url?sa=U&start=2&q=http://www.universitycounsel.ubc.ca/policies/policy89.pdf&ei=p9DSSdPeAoTwtAPVm8D3Cw&sig2=NsxZcwUKWgFopf-hUATF-Q&usg=AFQjCNEFECcf0UOYUlu5U7y9O1qpBW9dyQ>

#### 実際のマニュアル的レベル

臨床研究のためには詳細なガイダンス・ノート (UBC Clinical Research Ethics Board Guidance Notes for New Applications for Clinical Ethical Review) が用意されている。  
([http://rise.ubc.ca/helpCenter/GN/CREB\\_Guidance\\_Notes.html](http://rise.ubc.ca/helpCenter/GN/CREB_Guidance_Notes.html))

以上

平成 20 年度第 1 回研究会

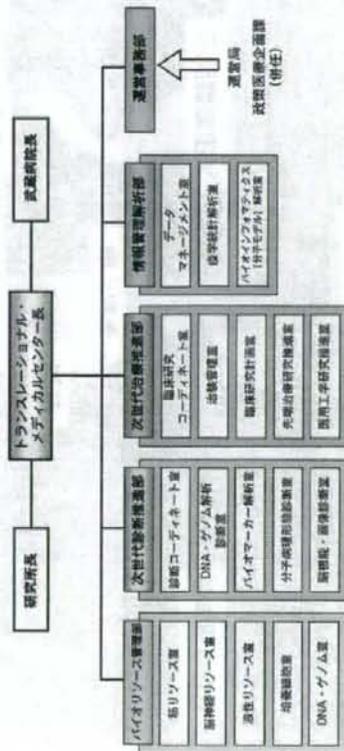
資料



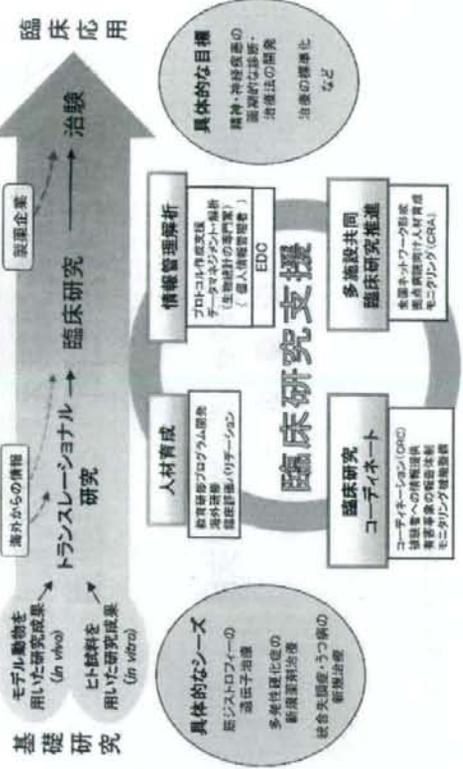
# 霊長類 (マーモセット)



## 国立精神・神経センターTMC組織図 (案)



## 精神・神経分野の次世代型臨床研究推進



## ヒト研究資源の種類

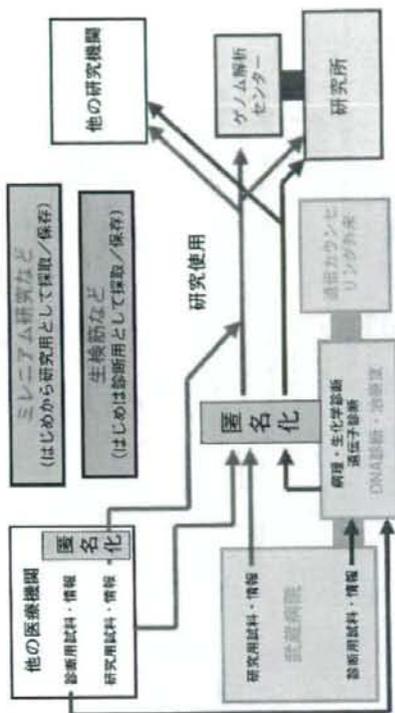
1. 頻度の高い疾患 VS 稀な疾患  
(認知症、糖尿病など) (筋疾患など)
2. 培養細胞 VS 非培養細胞  
(増やせる) (使用するとなくなる)
3. DNA利用可能 VS DNA利用不可能  
(凍結固定、保存) (その他の処理、体液)

# ヒト研究資源の種類

骨格筋レポジトリー

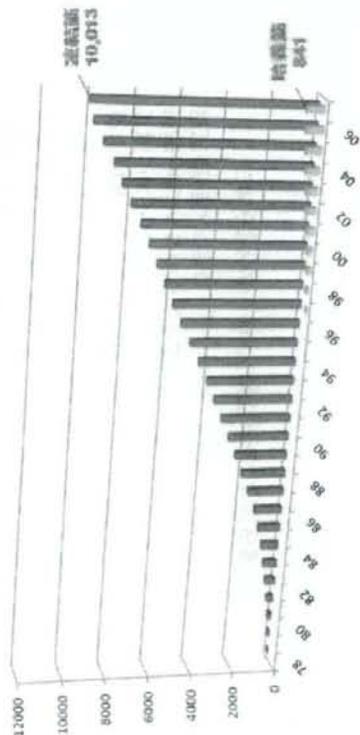
1. 頻度の高い疾患 VS 稀な疾患  
(認知症、糖尿病など) (筋疾患など)
2. 培養細胞 VS 非培養細胞  
(増やせる) (使用するとなくなる)
3. DNA利用可能 VS DNA利用不可能  
(凍結固定、保存) (その他の処理、体液)

# 国立精神・神経センターにおける臨床検体 (バイオリソース) を用いた研究の現況



# 筋レポジトリー蓄積検体数

2007年6月30日現在



# 凍結固定、冷凍保存



# 病理学的検査

特殊染色、免疫組織化学染色 電子顕微鏡



# 生化学的検査

# 遺伝子検査 (発現研究)

## NCNP筋レポジトリーを用いた研究成果

Dystrophinの局在	Nature 1988
MELASの遺伝子同定	Nature 1990
Sarcoglycan欠損症	Science 1995
Integrin $\alpha 7$ 欠損症	Nat Genet 1998
Danon病の原因	Nature 2000
$\alpha$ -dystroglycan異常	Nature 2002
cDNAマイクロアレイ	Hum Mol Genet 2003
遺伝型ミオパチー	J Biol Chem 2004
$\alpha$ -dystroglycan異常	Nat Med 2004
中心核ミオパチー	Genes Dev 2005
セントラルコア病	Brain 2006
新しい肢帯型の発見	Ann Neurol 2006
遺伝型ミオパチー	Hum Mol Genet 2007
マイクロRNA	PNAS 2007
全タイプ1線維肉の原因	Neurology 2008

掲載論文(国際誌): 350以上

## 説明と同意における重要事項

1. 説明を行う人  
基本的に主治医 (結果も主治医から報告してもらう)  
同意は、主治医を通してしか得られない

患者-主治医-診断医との良好な関係を保つ

- システム全体の理解(ガイドラインや説明文書の作成)
- 検査前から相談による
- 検査結果の正確性や迅速性を保つ
- 検査後の相談による(最新情報提供や学会発表のお世話)

## Informed consent form

- Approved by the Ethical Committee at NCNP
- Regularly updated

病理・生化学検査

遺伝子検査

研究使用について

1996年から承諾書を使用

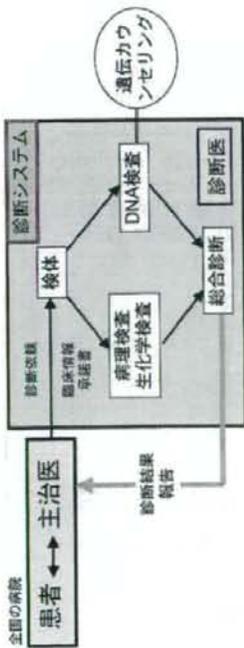
## 説明と同意における重要事項

1. 説明を行う人  
基本的に主治医 (結果も主治医から報告してもらう)  
同意は、主治医を通してしか得られない

2. 説明内容  
診断システム  
情報・リンクシステム  
研究使用システム

これをわかりやすく説明することが必要

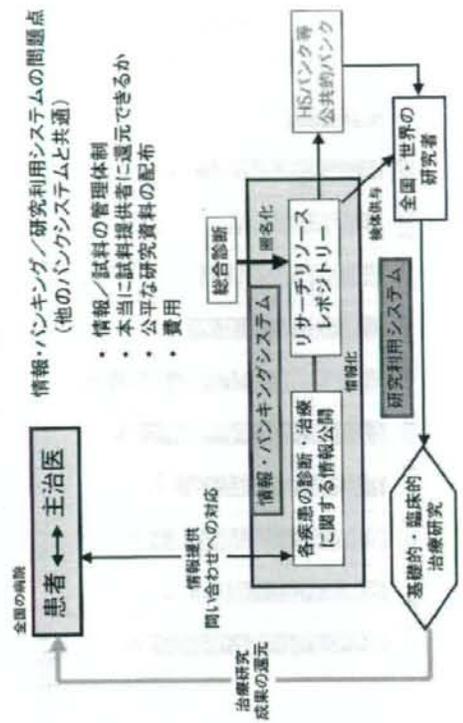
## 診断システム



### 診断システムの問題点

- ・ 先端診断法の導入(希少性の確保)
- ・ 問い合わせへの対応(診断医の確保)
- ・ 費用の問題

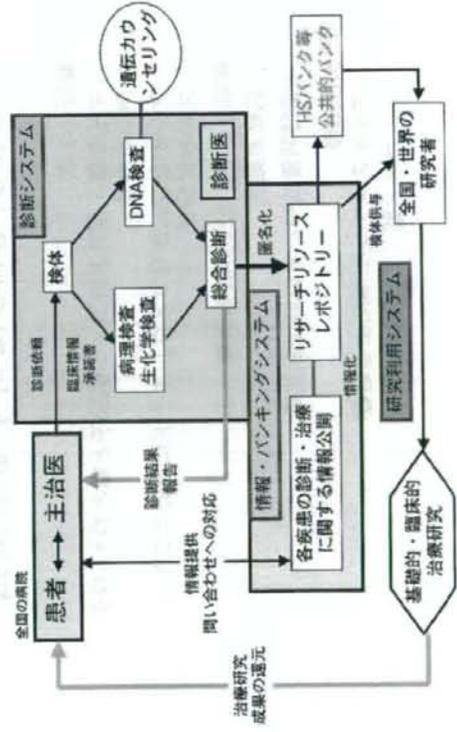
## 情報・バンクング／研究利用システム



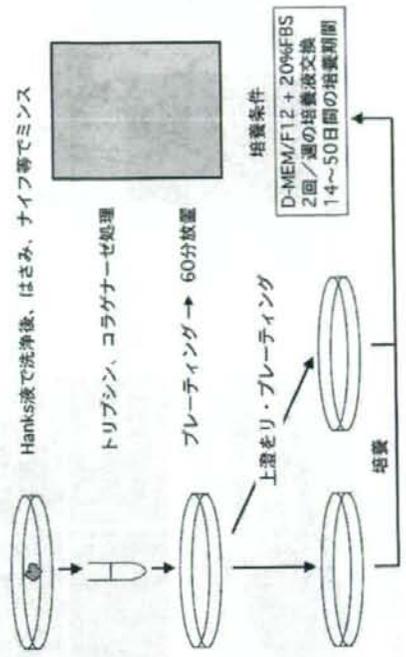
### 情報・バンクング／研究利用システムの問題点 (他のバンクシステムと共通)

- ・ 情報／試料の管理体制
- ・ 本当に試料提供者に還元できるか
- ・ 公平な研究資料の配布
- ・ 費用

## DNA診断・治療室の機能

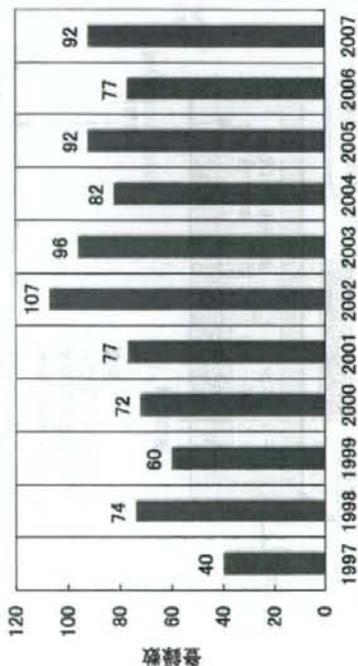


## 筋芽細胞の樹立



## 筋芽細胞の登録数

2007.12.31現在 869 検体

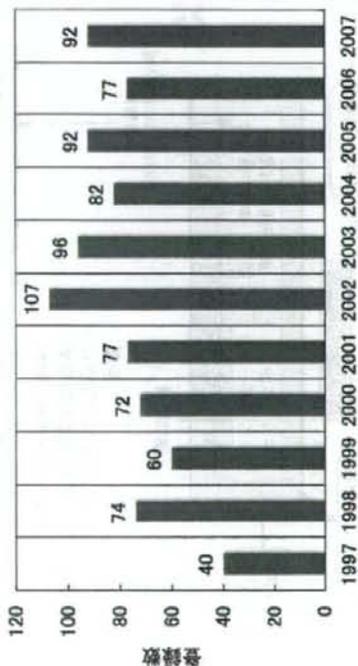


## 保存されている筋芽細胞の内訳

筋ジストロフィー	検体数
DMD	217
BMD	65
LGMD	30
FCMD	39
OPMD	21
その他	11
神経原性筋萎縮症	51
ミトコンドリアミオパチー	27
遠位型ミオパチー	122
先天性ミオパチー	22
その他	96
診断不明	153
未診断	202
合計	36
869検体	(2007.12.31 現在)

## 筋芽細胞の登録数

2007.12.31現在 869 検体



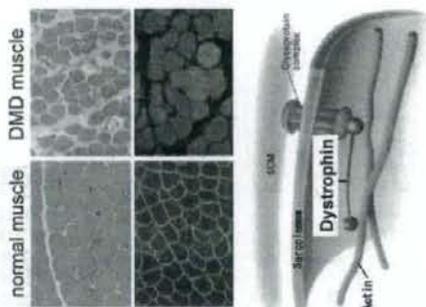
遺伝子疾患治療研究部  
武田伸一 部長

デュシエンヌ型  
筋ジストロフィー



H & E

IH for  
Dystrophin



(I. Nonaka, in Muscle Pathology)

(H. Lodish et al., in Molecular Cell Biology, p999)

## DMD/BMDに対する治療法

1. 遺伝子治療
  - ・マイクロ・ジストロフィン遺伝子と組み換えAAVを用いる方法
  - ・アンチセンスオリゴヌクレオチドによるエクソン・スキッピング
2. 幹細胞を用いた細胞移植治療
  - ・筋衛星細胞
  - ・骨髄間質細胞からの筋細胞誘導
3. 薬物治療
  - ・マイオスタチン抗体による治療
  - ・ステロイド剤



# ヒト研究資源の種類

精神遅滞レポジトリ

1. 頻度の高い疾患 VS 稀な疾患

(認知症、糖尿病など)

(筋疾患など)

2. 培養細胞 VS 非培養細胞

(増やせる)

(使用するとなくなる)

3. DNA利用可能 VS DNA利用不可能

(凍結固定、保存)

(その他の処理、体液)

# 精神遅滞 (MR) の定義と疫学的情報

定義: IQ < 70の状態

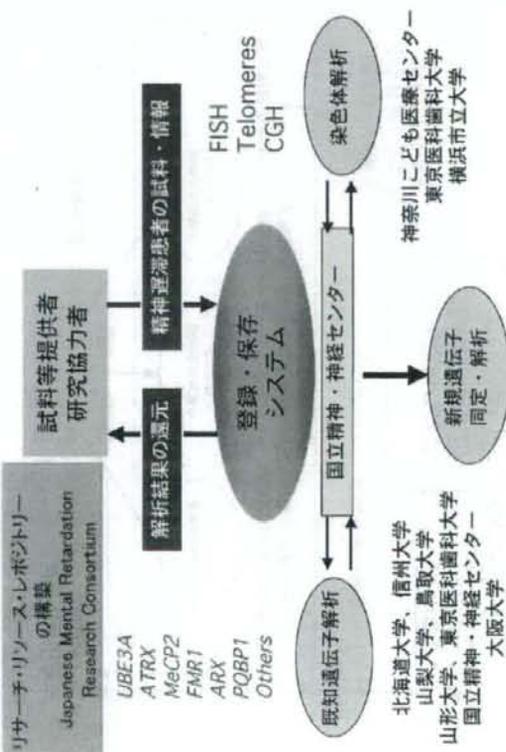
50 ≤ IQ < 70 mild MR

IQ < 50 moderate and severe MR

頻度: 個々の疾患の頻度の報告はあるが、MR全体をとらえた報告は少ない。診断基準の相違あり。  
男児 > 女児

入学前の子どもの5-10% (北米, 1992)  
子ども集団の2.5% (スウェーデン, 1983)

原因: moderate and severe MRの25-40%、  
mild MRのほとんどが原因不明



# 研究計画と進捗状況

- (1) 対象とする遺伝性精神遅滞患者の基準の決定
- (2) 患者情報の項目の決定
- (3) 採取する試料の選定と処理方法の決定

対象: 家系内に2名以上の患者がいる家系

試料の流れ:



## 研究計画と進捗状況

- (1) 対象とする遺伝性精神遅滞患者の基準の決定
- (2) 患者情報の項目の決定
- (3) 採取する試料の選定と処理方法の決定
- (4) 個人情報管理システムの策定
- (5) I Cに関わる各種書類の作成
- (6) 主任及び分担研究者の所属施設での倫理審査

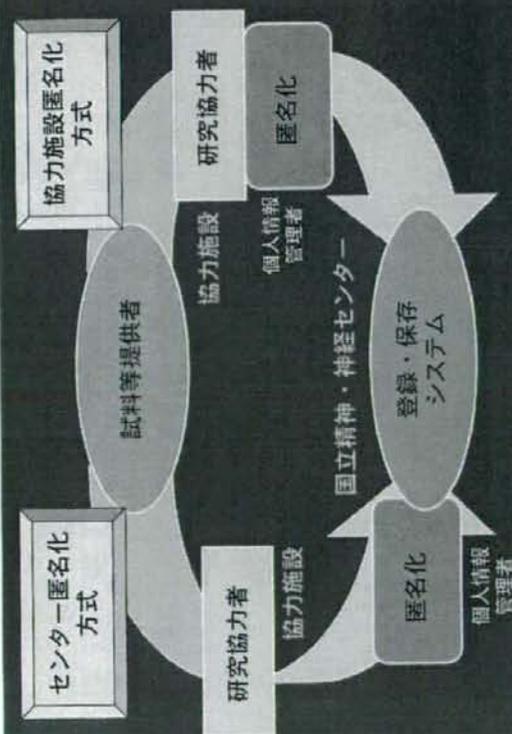
## 研究施設の倫理委員会での審査状況

### 研究実施施設として、倫理委員会承認済み

国立精神・神経センター  
 信州大学病院遺伝子診療部  
 東京医科歯科大学難治疾患研究所  
 山梨大学大学院医学工学総合研究部  
 山形大学医学部小児科  
 鳥取大学生命機能研究支援センター  
 北海道大学病院小児科  
 横浜市立大学大学院医学研究科

### 研究協力施設として、倫理委員会承認済み

神奈川県立こども医療センター



## 研究計画と進捗状況

- (1) 対象とする遺伝性精神遅滞患者の基準の決定
- (2) 患者情報の項目の決定
- (3) 採取する試料の選定と処理方法の決定
- (4) 個人情報管理システムの策定
- (5) I Cに関わる各種書類の作成
- (6) 主任及び分担研究者の所属施設での倫理審査
- (7) 広報活動（日本小児神経学会等）