

201305027A

厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業

メディカル・ゲノムセンター等における個人の解析結果等の報告と、公的バイオバンクの試料・情報の配布に関する
論点整理と提言

(H25-特別-指定-035)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高坂新一

国立精神・神経医療研究センター

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- メディカル・ゲノムセンター等における個人の解析結果等の報告と、
公的バイオバンクの試料・情報の配布に関する論点整理と提言 ----- 1
研究代表者 高坂新一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

II. 分担研究報告

1. 偶発的所見（IF）を含む、ゲノム網羅的解析結果の開示・報告のあり方 ----- 7
- 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
武藤 香織 東京大学医科学研究所
松原 洋一 国立成育医療研究センター研究所
森崎 隆幸 国立循環器病研究センター研究所
古川 洋一 東京大学医科学研究所

（添付資料1）

- 『大統領委員会の偶発的所見に関する報告書とわが国におけるその意義』 ----- 14
- 伊吹 友秀 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター

（添付資料2）

- 『大統領委員会報告書 概要の日本語訳』 ----- 21
- 有江 文栄 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課

（添付資料3）

- 『大統領委員会報告書 序章の日本語訳』 ----- 40
- 伊吹 友秀 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター

（添付資料4）

- 『欧州での研究結果の返却をめぐる議論』 ----- 49
- 井上 悠輔 東京大学医科学研究所

2. 試料・情報の産業界等外部研究者への配布のあり方 ----- 55

吉田 輝彦 国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野
新飯田俊平 国立長寿医療研究センター
古川 洋一 東京大学医科学研究所 臨床ゲノム腫瘍学分野
松原 洋一 国立成育医療研究センター
森崎 隆幸 国立循環器病研究センター研究所 分子生物学部

3. バイオバンクの国際標準化・規格化の動きに対応するための
海外におけるバイオバンク事業等に関する研究 ----- 101

増井 徹 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部
国立国際医療研究センター バイオバンク管理室
森崎 隆幸 国立循環器病研究センター研究所 分子生物学部

(添付資料5)

『ガイドラインの比較1 NCI_2011 と BRC_2013』 ----- 108

(添付書類6)

『ガイドラインの比較2 NCI_2011 と OECD_2007 と IS09001_2008』
----- 124

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
メディカル・ゲノムセンター等における個人の解析結果等の報告と、
公的バイオバンクの試料・情報の配布に関する論点整理と提言

総括研究報告書

研究代表者 高坂 新一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 所長

研究要旨

人体に由来する生体試料が重要な研究資源として注目され、その取扱いの標準化等が関心を集めている。本研究班は、疾患コホートを対象としているナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク（NCBN）とバイオバンク・ジャパン（BBJ）の担当者を中心に研究班を組織し、①偶発的所見（IF）を含む、ゲノム網羅的解析結果の開示・報告のあり方、②試料・情報の産業界等外部研究者への配布のあり方に関する論点の抽出・整理、③バイオバンクの国際標準化・規格化の動きに対応するための海外におけるバイオバンク事業等に関する調査研究、を行った。

①研究、検査等で見いだされる偶発的所見について、予期できる、もしくは、予期できない偶発的所見や意図的に探索しないと発見できない二次的所見などの用語の定義を明確にした上で、臨床的遺伝学的検査に関する ACMG ポリシーステートメント（2013年7月）の検討を行い、研究の文脈における偶発的、二次的所見の科学的、倫理的な取り扱いに関する論点を整理した。その概要は、偶発的所見の対処義務とガバナンス、同意取得過程での取り扱い、偶発的所見の発見から通知に至るまでの標準業務手順作成に関することなどである。欧米での現状をみるに、まだ定まった対処法が確立していない様子が見て取れるが、一方で2013年12月に米国大統領委員会からの偶発的、二次的所見に関する報告書が提示され、わが国の対応に関しても貴重な示唆を与えるものと考えられ、概要部分と序論の部分の逐語訳を行い本研究報告書に添付した。わが国の遺伝医療、ゲノム医療の体制整備と連動して、できるだけ速やかな対応が望まれ、オールジャパン体制のタスクフォースを結成して迅速に活動することが重要である。

②ヒト組織を含むバイオバンク事業における試料・情報の配布のあり方を、産業界の研究者への配布の場合も含めて検討した。抽出した論点に対する方針案として、「本分担研究者案」をまとめた。たとえば、費用の設定としては、バイオバンクが保持する全試料の収集・保管の経費を含めた完全な実費を請求するのではなく、国民の健康寿命延伸に資する研究を国が補助する観点から費用設定をする；その際、公的資金が投入されている研究にはより多くの補助をする；付随する臨床情報の範囲・量により費用に差をつける；配布の場合は、バイオバンク側は試料解析データの提供や知財の共有を要求しない；「試料・情報配付審査会（仮称）」はできるだけ all Japan で連携・整合性のあるものにしていく、等である。また、配布に関する論点検討の一環として、国内5箇所のバイオバンクを訪問調査し、3箇所のweb公開情報等の調査を行った。バイオバンクの多様性があらためて明らかになるとともに、国家戦略として推進されるバイオバンク事業においては、1) 経済的な自立よりも、健康・医療戦略への貢献を明確に示していくこと、2) その点も含めてバイオバンクの評価の時代に備える必要があること、3) 高インパクトのバイオバンクの必要条件とは、臨床病理情報の充実であること、4) 今後は分子網羅的（omics）データベースの連結が必須であること、5) そして何よりも、試料・情報提供者（患者）からバイオバンクのインフラチャーターを実務・財政的に支える人々まで、バイオバンクプロジェクトに関わる人々のミッションとパッションを高い水準で堅持することが肝要である。

③日本における多様なバイオバンクにおいても、一定の標準化を考えることが求められている点について、国際標準として ISO/TC276 の策定の動向をフォローしながら、日本のバイオバンクにおける手順等の標準化について検討を行った。本研究においては、TC276 の成り立ちを理解するために、OECD 生物資源センターのガイドラインなど基本となるガイドラインの比較検討を行った。その結果、「米国国立がん研究所のヒト生物資源保管施設のための実務要領 2011」を国内のバイオバンクの品質管理の検討の基本とすることが望ましいという結論に至った。

研究分担者

後藤雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長
吉田輝彦 国立がん研究センター研究所遺伝医学研究分野 分野長
増井 徹 医薬基盤研究所難病・疾患資源研究部 部長
国立国際医療研究センターバイオバンク管理室 室長
新飯田俊平 国立長寿医療研究センター 副バイオバンク長
古川洋一 東京大学医科学研所臨床ゲノム腫瘍学分野 教授
松原洋一 国立成育医療研究センター 研究所長
武藤香織 東京大学医科学研究所 教授
森崎隆幸 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部 部長

研究協力者

有江文栄 文部科学省研究振興局 ライフサイエンス課
伊吹友秀 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター 研究員
井上悠輔 東京大学医科学研究所 助教
久保充明 理化学研究所ゲノム医科学研究センター 副センター長
小林いずみ 国立がん研究センター研究所バイオバンク支援部門 看護師
福嶋義光 信州大学医学部 医学部長・教授
古田 耕 国立がん研究センター中央病院 臨床検査科医長
村上善則 東京大学医科学研究所 副所長

A. 研究目的

生命科学分野では、2001年のヒトゲノム配列草案の発表の前後より、ゲノム系を中心に分子網羅的解析技術とそれを支える各種リファレンスデータベースの進歩が目覚ましく、特に2007年頃からの次世代シーケンサーの普及がさらにその状況を加速している。医療情報についても日常診療と臨床試験の両方において、標準化と電子化が世界的に進められている。このような背景から、疾患研究とその出口部分に位置する創薬・個別化医療開発においてデータ駆動型科学の方法論の重要性が増している。

この研究戦略を支える主要研究基盤の一つが、患者試料・情報を収集し、研究者に提供するバイオバンク・データベースである。包括性の高い同意に基づくオミックス時代のバイオバンク・データベースの研究活用には多くのELSIが存在し、国内外の様々な枠組みで盛んに検討がなされている。その結果、一般的な理念についての提言等は複数発表されているが、個々のバイオバンク・データベース事業の具

体的運用方針は、国や地域の文化・風習・思想、対象とする疾患や研究領域の特性、個々の医療・研究機関が置かれている状況などによって個別に検討し、選択していく必要がある。また、研究成果を未来の患者を含む社会に広く還元するためには産業界との適切な連携が欠かせない。

さらに現在、ISO等において、バイオバンク事業を標準化・規格化しようとの動きがあり、これらに対応するためには、我が国の状況もさることながら、海外の動向等も調査しておく必要がある。

ゲノム医療の実現化として、特定の疾患へのゲノム情報を用いた臨床応用を実施するためには、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の指針ではその取扱いが具体的に記載されていない。①患者に対するゲノム解析結果の開示・報告のあり方（偶発的所見（IF）を含め、どのように患者に返却すべきか）、②バンク試料・情報の外部研究者への配布（不特定多数の研究者に分譲する非営利的事業）のあり方等は喫緊の課題であると同時に、「健康・医療戦略」推進本部（本部長：総理）の事務局機能を担っている内閣官房健康・医療戦略室からも、その検討について、「早急に検討すべき」との指摘・要請を受けており、その着手は緊急性を要するものである。

そこで、本研究班は、疾患コホートを対象としている6つのナショナルセンターが行っているナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク（NCBN）とバイオバンク・ジャパン（BBJ）の担当者を中心に研究班を組織し、①偶発的所見（IF）を含む、ゲノム網羅的解析結果の開示・報告のあり方、②試料・情報の産業界等外部研究者への配布のあり方、に関する論点の抽出・整理、提言、③バイオバンクの国際標準化・規格化の動きに対応するための海外におけるバイオバンク事業等に関する調査研究、を行うことを目的とした。

B. 研究方法

① 偶発的所見（IF）を含む、ゲノム網羅的解析結果の開示・報告のあり方

分担研究者の武藤を中心に、これまでの偶発的所見（IF: incidental findings）に関連する情報を整理するとともに、2013年6月にAmerican College of Medical Genetics and Genomicsから出された臨床的ゲノム網羅的解析（クリニカル・シーケンシング）におけるIFについてのポリシー・ステートメントを検討した。

また、2013年12月に米国大統領委員会から、IFに関する大部の報告書が出され、本研究班活動に密接に関係していると考えられる。

したがって、IFの定義や歴史の精査とともに、ACMGステートメント及び米国大統領委員会の報告書の内容を紹介、吟味、議論することで、研究の文脈におけるIFに関する重要な論点を抽出した。また、米国だけでなく、欧州での動向についても情報を得るた

めに、最近まで欧州に滞在していた東京大学医科学研究所の井上悠輔博士に報告書を依頼した。

② 試料・情報の産業界等外部研究者への配布のあり方

I. バイオバンク側の配布への対応可能性

- どのような臨床情報・試料品質関連情報を付随させるか？
- 試料そのものではなく、データベースからの分子解析データあるいは臨床情報のみの提供のニーズへの対応は？

II. 配布先への条件設定等

- 企業への配布では内資系と外資系、日本の法人税納税の有無等で区別するか？
- 費用の設定は？企業とアカデミア、付随する臨床情報の範囲・量等により変えるか？
- 一施設への最大許容配布数の上限を設定するか？
- 配布された試料の解析から得られたデータの提供を要求するか？

III. バイオバンク側の配布の方針設定等

- 将来の自立の方針は？医療機関やバンク側の知的貢献評価・ライセンス収入など配布費用徴収以外は？
- 配布の対価収入の配分は？
- 配布に係る審査委員会等の役割と設計は？
- 配布試料・情報の解析により得られる知的財産の取り扱いは？

上記10論点に関し、以下の2通りの調査検討を行った：

- ヒト試料・情報の配布を既に実施している国内の主なバイオバンクに対して訪問調査(ヒアリング)を実施した。さらにいくつかのバイオバンク事業機関については、既存資料とweb上の公表資料をもとに調査を実施した。
- 上記調査結果も参考にしつつ、論点に対する対応策の具体的な案を例示した。

③ バイオバンクの国際標準化・規格化の動きに対応するための海外におけるバイオバンク事業等に関する研究

本研究においては、TC276 の策定を意識して、OECD の生物資源センター (BRC) に関するガイドライン (2007)、及び、現在 ISO の議論の遡上に載っている「バイオバンクと生物資源センター及び生物資源の品質の質管理 "Quality management of biobanks/biological resource centres (BRCs) and quality of biological resources"」(素案、2013.10.9) と米国国立がん研究所 (NCI) の生物資源保管施設に関する Best Practice (2011) について、基本的な考え方に関して比較検討を行う。

TC276 の目的は国際的な多施設連携を目的としたガイドラインの策定にあり、一方、NCI のガイド

ラインは主に米国内でのさまざまな研究施設で行われている生物資源保管の標準化を目的としたものであり、ともに多施設のネットワーク構築を見据えたものである。しかし、前者が OECD の BRC の取扱う広範な生物資源を対象とするものであるのに対し、後者はヒト由来生物資源に限定した実務要領である。また、NCI の文書は、2002 年から開始された長年の実態調査と専門家、利害関係者の検討に基づいている。これらの文書の性質の違い、また、本研究では、その目的がヒト由来生物資源を対象とするものであることを勘案し、ここでは NCI の実務要領をヒト由来生物資源取り扱いに関する一つの基本的な考え方とみなした。

一方、BRC (生物資源センター) のガイドラインは、国際的覇権、政治的要素、官僚的ガバナンスの強い OECD における、より抽象的なガイドラインであり、また、他の生物種の生物資源を含む点で、ヒト由来生物資源特有な対応についての配慮は乏しい。しかしながら、この2つを比較することは、以下の2点で意義深いと考える。

1. バイオバンクの実務において、日本が国際連携する際に不都合な事項の洗い出しを行える可能性がある。例えば、これまで収集したヒト由来試料や情報を国際連携等では利用できなくなるような条項の策定を避ける、など。
2. NCI の実務要領は、倫理審査、インフォームド・コンセント、採取、処理、保管、運搬、提供等、取り扱いのほぼあらゆる側面について、科学面、実務面と倫理面での配慮が行われている。従って、それと TC276 (案) を比較することにより、TC276 の議論の中で取り入れるべき項目の抽出が行える作業となりうると考える。

C. 研究結果

① 偶発的所見 (IF) を含む、ゲノム網羅的解析結果の開示・報告のあり方

1) 研究結果全体の中での偶発的所見の位置づけ

研究結果の中には、研究の過程で必要になった検査等において目的にかなった結果で得られる「本来の知見」と本来の目的から外れていて偶然見つかる「偶発的所見」とに分けて考えることができる。

2) 偶発的所見の定義

本研究で取り扱っている網羅的なヒトゲノム解析で明らかにされるものは、そもそも偶発的所見といえるかどうかという議論がある。また、2013年12月に提示された米国大統領委員会の報告書では、同じように本来の探索目的からは外れる偶発的所見であったとしても、それが予め予想されうるものか否か、積極的にそれらの目的外の結果を探索するの可否かによって、事情は異なってくる。予期されるものと予期されないものを区別しているのが、本報告書の特徴といえる。

この中でも重要なのは、偶発的所見と二次的所見

の区別である。この報告書では、わざわざ探索して発見する所見は、むしろ、二次的所見と定義して厳密に偶発的所見と区別されるべきとしている。ここでは、そのような研究の本来の目的とは無関係な所見の発見が、意図的になされることと（二次的所見）、非意図的・偶然的になされること（偶発的所見）が区別され、この区別はこれらの発見への対処方法においても、重要な意味を持つてくるとされる。

3) 偶発的所見をめぐって検討すべき課題

これには、研究の文脈における偶発的、二次的所見の科学的、論理的な取り扱いについての論点を整理した。その概要は、偶発的所見の対処義務とガバナンス、同意取得過程での取り扱い、偶発的所見の発見から通知に至るまでの標準業務手順作成に関すること、などに多くの検討すべき項目が挙げられる。とりわけ、研究と臨床の区別が重要な要素であり、臨床的遺伝学的検査に関する ACMG ポリシーステートメント（2013年7月）の検討を行いながら、わが国における遺伝学的検査が研究として行われている現状があるために、研究と臨床を明確に区別してそれぞれの対策についての議論を進めることができない弱みがある。その意味で、わが国における臨床的遺伝学的検査の体制整備と偶発的所見の取り扱いを連動させて考える必要に迫られている。

（詳細は、分担研究報告書1を参照）

② 試料・情報の産業界等外部研究者への配布のあり方

国内の主なバイオバンク4ヶ所（神奈川県立がんセンター、東京医科歯科大学バイオリソースセンター、医薬基盤研究所 JCRB 生物資源バンク、つくばヒト組織ばいおバンクセンター）を訪問し、3つの組織（バイオバンクジャパン、臨床研究・教育支援センター、エイチ・シー・ビー研究機構）はweb調査を行った。

その上で、とりまとめを担当した研究分担者である吉田の具体的な案として「本分担研究者案」がまとまった。

（詳細は、分担研究報告書2を参照）

③ バイオバンクの国際標準化・規格化の動きに対応するための海外におけるバイオバンク事業等に関する研究

（詳細は、分担研究報告書3を参照）

D. 考察

① 偶発的所見（IF）を含む、ゲノム網羅的解析結果の開示・報告のあり方

偶発的所見を論じるにあたり、その意味を明確にすることが必要であり、本来の知見と合わせた研究結果全体での位置づけ、予期したものか／予期しなかったか、意図的か／非意図的かなどを考慮して偶発的所見を捉える事が重要である。その意味では、

現在行われている議論を基本に立ち返って考え直すことも必要である。

また、偶発的所見を研究の文脈で考えるか、臨床の文脈で考えるかは大きな違いを生じる。本研究班の目的は研究における偶発的所見についてではあるが、その先に臨床的な遺伝学的検査としての網羅的ゲノム解析を見据えているので、この研究と臨床での違いを明確にした議論と論点整理が不可欠である。

この点については、米国 ACMG のポリシー・ステートメントに対する再評価の動きや大統領委員会の報告書、また欧米の現状など見ても、定まった方針が見えてこない。

② 試料・情報の産業界等外部研究者への配布のあり方

国家戦略的なバイオバンク事業として、1) 独立・自立よりも、わが国の健康・医療戦略の一部として推進させる必要のあること、2) 国や国民からの評価に備えること、3) 電子化医療情報・共通番号制時代への対応、4) バイオバンを分子情報データベースと結びつけること、5) バイオバンク運営に関わる人材の育成と情熱、などが必要である。

③ バイオバンクの国際標準化・規格化の動きに対応するための海外におけるバイオバンク事業等に関する研究

ヒト由来生物資源の研究利用における課題の解決策の一つとして、標準化が必要であることを常に意識し、標準化によって解決できる課題と、そうでない課題があることを理解することが重要である。高品質化が標準化によってかなえられるわけではない点は、特に認識が必要である。ただ、広範な利用者を想定するに、再現性の確保の一施策として、標準化は有用であろう。高品質な生物資源と、標準化された中程度の品質の生物資源が共存する環境を整えることを考えるべきである。

E. 結論

①偶発的所見の取り扱いの問題点を整理する際に、研究と臨床の峻別が不可欠である。しかし、わが国においてはその両者が明確になっていない点が大きな問題である。ゲノム医療を推進させる上で、解析手法やその有用性を精査するのは研究の範疇であるが、その先に臨床的な遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）への応用が直近の課題となっている現状を鑑みて、本報告書に記した論点について具体的な検討を行うことが不可欠である。

2013年7月に出された ACMG のポリシーステートメントをめぐり議論から種々の問題が見えてきており、わが国における遺伝医療、ゲノム医療における課題を総合的に捉えて、科学的、倫理的、行政的に対応策を講じる必要がある。この機を逸することなく、オールジャパン体制のタスクフォースを結成し

て迅速に活動することが重要である。

②「国家戦略に基づいて行われる、ヒト組織を含むバイオバンク事業における試料・情報の配布のあり方」を、産業界の研究者への配布の場合も含めて検討した。そのために国内の5箇所のバイオバンクを訪問調査し、3箇所バイオバンクのweb公開情報等の調査を行った。バイオバンクの多様性が明らかになるとともに、国家戦略として推進されるバイオバンク事業においては、経済的な自立よりも、健康・医療戦略への貢献を明確に示していくこと、その点も含めてバイオバンクの評価の時代に備える必要があること、高インパクトのバイオバンクの必須条件とは、臨床病理情報の充実であること、今後は分子網羅的データベースの連結が必須であると考えられること、そして何よりも、試料・情報提供者（患者）からバイオバンクのインフラストラクチャーを実務・財政的に支える人々まで、バイオバンクプロジェクトに関するミッションとパッションを高い水準で堅持する工夫と努力が肝要であると考えられる。

③バイオバンクに関する標準化を考えると以下の点を考慮する必要があると考えられる。

1. 生体の生理状態を反映するヒト由来生物資源の高品質化と標準化は、異なる課題である
2. 品質に関しては以下の3つのカテゴリーを考える必要がある
 - ① 物理、化学、生物学的品質
 - ② 情報面における品質（個人情報保護、情報の流通も含む）
 - ③ 倫理面における品質（外部提供や共同研究

の可能性を含む)

3. 標準化においては2つの側面に注意する。
 - ① 決められた手順による採取、処理、保管、輸送、研究利用
 - ② 異なった条件を比較測度により標準化する
4. TC276の課題において、ヒト由来生物資源の標準化については、以下の問題意識を持つ必要がある
 - ① 標準化を、どの段階で、どこに導入するかなどの範囲と時期に関する事項
 - ② 当該研究領域の発展を阻害する可能性のある事項

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他該当なし
該当なし

分担研究報告書 1

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
メディカル・ゲノムセンター等における個人の解析結果等の報告と、
公的バイオバンクの試料・情報の配布に関する論点整理と提言
分担研究報告書

偶発的所見（IF）を含む、ゲノム網羅的解析結果の開示・報告のあり方

研究分担者	後藤 雄一	国立精神・神経医療研究センター神経研究所	部長
	武藤 香織	東京大学医科学研究所	教授
	松原 洋一	国立成育医療研究センター研究所	所長
	森崎 隆幸	国立循環器病研究センター研究所	部長
	古川 洋一	東京大学医科学研究所	教授
研究協力者	伊吹 友秀	国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター	研究員
	井上 悠輔	東京大学医科学研究所	助教
	福嶋 義光	信州大学医学部	医学部長・教授
	有江 文栄	文部科学省研究振興局ライフサイエンス課	

研究要旨

偶発的所見とは、一般的に「最初に行われた研究や処置の目的とは別に得られる結果」であり、被験者と実施者にとって、実践的、法的、倫理的などの一連の問題を引き起こすものである。予期できる、もしくは、予期できない偶発的所見や意図的に探索しないと発見できない二次的所見などの用語の定義を明確にすることが重要である。その上で、臨床的遺伝学的検査に関する ACMG ポリシーステートメント（2013年7月）の検討を行い、研究の文脈における偶発的、二次的所見の科学的、倫理的な取り扱いについての論点を整理した。その概要は、偶発的所見の対処義務とガバナンス、同意取得過程での取り扱い、偶発的所見の発見から通知に至るまでの標準業務手順作成に関することなどである。欧米での現状をみるに、まだ定まった対処法が確立していない様子が見て取れるが、一方で2013年12月に米国大統領委員会からの偶発的、二次的所見に関する報告書が提示され、わが国の対応に関しても貴重な示唆を与えるものと考えられ、概要部分と序論の部分の逐語訳を行い本研究報告書に添付した。わが国の遺伝医療、ゲノム医療の体制整備と連動して、できるだけ速やかな対応が望まれ、オールジャパン体制のタスクフォースを結成して迅速に活動することが重要である。

A. 研究目的

本研究班の全体像は、国立高度専門医療研究センター（NC）バイオバンク・データベース事業（NC BN）、バイオバンクジャパン（BBJ）等をはじめとする患者コホートにおける①ゲノム網羅的解析結果の開示・報告のあり方と、②試料・情報の産業界等外部研究者への配布のあり方に関する論点の抽出・整理、提言、③バイオバンクの国際標準化・規格化に関する動向等の調査を行うことである。その中で、本研究報告書が取り扱う点は、上記の①の研究項目である。

その背景は、2001年のヒトゲノム配列草案の発表の前後より、ゲノム系を中心に、分子網羅的解析技術とそれを支える各種リファレンスデータベースの進歩が目覚ましく、特に2007年頃からの次世代シーケンサーの普及がさらにその状況を加速している。医療情報についても日常診療と臨床試験の両方において、標準化と電子化が世界的に進められている。

このような背景から、疾患研究とその出口部分に位置する創薬・個別化医療開発においてデータ駆動型科学の方法論の重要性が増している。

特に、最近の全エクソンシーケンスや全ゲノムシーケンスなどの網羅的解析手法の進歩で、ヒト個人のゲノム情報が容易に獲得できる状況になってきた。その結果、網羅的解析によって予期せぬゲノム情報が見えてくる事態になり、その取り扱いが大きな議論となっている。この偶発的所見（IF: incidental findings）を含むゲノム情報の開示・報告のあり方については、ヒト遺伝子解析研究倫理指針や他のガイドラインの整備を行うかどうかを含めて、オールジャパンの視野での議論を惹起するとともに展開する必要に迫られている。今後、NCBN、BBJ以外の他の研究機関等においてゲノム解析研究が行われる場合の参考となるような論点整理を行うことを本研究の目的にした。

B-1. 研究結果全体の中での偶発的所見の位置づけ
 偶発的所見とは、研究結果全体のなかでみると、「個人に対する研究結果 (individual research results)」の一部であり、研究結果をいかにして参加者あるいは参加者集団にフィードバックするかという議論の一環として取り扱われるべきである。

図1 研究の結果と「偶発的所見」

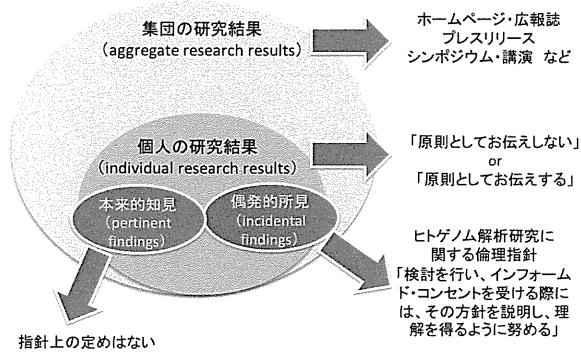


図1の模式図は、「研究結果」の大まかな分類を示したものである。まず、「集団の研究結果 (aggregate research results)」とは、研究全体の進捗状況報告や成果報告を指している。具体的な手段としては、プレスリリース、ウェブサイトでの公開、講演会やシンポジウムでの報告、サイエンスカフェなどが挙げられる。こうした取り組みは、いくつかの国の指針や財政的支援をおこなうスポンサーからも義務付けられており、多くの研究では実施されるようになっており、個人へ知らせることに関する議論と一見無関係のようにみえる。しかしながら、「集団の結果」とはいえ、個人に伝えるときには解釈が多様になることについて注意喚起をする論文も出ている (Beskow LM et al, Genet Med. 2012 Apr;14(4):490-6)。

次に、「個人の研究結果」には、意図した目的に沿って判明することがわかっている「本来的知見 (pertinent findings)」と、意図していない「偶発的所見 (incidental findings)」に大別される (Knoppers & Dam 2001)。

「本来的知見」は、研究の過程で必要となった検査等においてその目的にかなった結果のほか、研究全体の結果を含む。前者については、疫学のベースライン調査の結果、感染症スクリーニング検査の結果、臨床試験参加者個人の様々な検査項目の測定結果などが挙げられる。多くの研究の場合、「本来的知見」では、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを満たし、医学的な評価が確立しているものが多い。しかしながら、現在の日本の法令・指針では、「本来的知見」の取り扱いについても定められておらず、どのような時期、

方法で結果を伝えているのかについては、各研究現場に委ねられているのが現状である。

他方、「偶発的所見 (incidental findings)」とは、一般的に「最初に行われた研究や処置の目的とは別に得られる結果」であり、研究参加者や被験者と実施者にとって、実践的、法的、倫理的などの一連の問題を引き起こすものである。もともとは脳科学研究の分野で脳イメージングを行った結果として明らかになる、予想外の腫瘍や動脈瘤の発見を「偶発的所見」と呼んでいたが、次世代シーケンサー等によるDNA解析技術の革新的な進歩により、ゲノム解析における結果の扱いをめぐる議論に波及した。Wolfらは、「研究を実施する過程で発見されるものの、当該の研究目的の射程からは外れているような、研究参加者個人に関する所見のうち、健康面または生殖面での重要性が認められる可能性のある所見」と定義している (Wolf et al, Journal of Law, Medicine & Ethics, 36: 219-248, 2008)。

こうした状況を受けて、「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) では、平成23年度の改正時において、新たに「偶発的所見の開示に関する方針に関する細則」を設け、「研究責任者は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見 (incidental findings) が発見された場合における遺伝情報の開示に関する方針についても検討を行い、提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、その方針を説明し、理解を得るように努めることとする」と定めたところである。

B-2. 用語の定義：「偶発的所見」とは何か？

近年、網羅的なヒトゲノム解析で明らかにされる事柄を「偶発的所見」に含めるかどうか、そもそも「偶発的所見」という用語が妥当かどうかについては、以下のように批判的な文献もある。

- この用語が指す内容は、明確に臨床的な意義のある発見を指しているのか、まだ 検証の余地のある結果を指しているのかが曖昧である (Parens et al. Hastings Cent Rep. 4:16-9, 2013)。
- 「偶発的所見」 (IFs) という用語は、一般的に検査や臨床評価のうえで知らされずに済まされない帰結を指している。したがって、ゲノムの網羅的解析から、特定の遺伝子を探し出す作業とは異なる (Dorschner, et al. The American Journal of Human Genetics 93, 631-640, 2013)。

一方で、この用語の明確化に関しては、2013年12月に「生命倫理問題の研究に関する大統領諮問委員会」(Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues: 以下、PCSB I)から提出された報告書『事前予想と意思疎通』(原題: *Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical Research, and Direct-to-Consumer Contexts*, the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (Bioethics Commission) が参考になる。報告書 P27 にある表を日本語訳して表 1 として文末に掲載する。

同じように本来の探索目的からは外れる偶発的所見であったとしても、それが予め予想されるものか否か、積極的にそれらの目的外の結果を探索するの否かによって、事情は異なってくる。予期されるものと予期されないものを区別しているのが、PCSB I の特徴といえる。

この中でも重要なのは、偶発的所見と二次的所見の区別である。遺伝学的な研究を例にとると、既知の疾患関連遺伝子がある場合、これらを積極的に探索すれば、当該研究とは無関係な疾患関連遺伝子を発見できるかもしれない。このようにして発見される所見は、本来の研究の目的を超えているという意味では、広義の偶発的所見に含まれるかもしれない。しかし、PCSB I の考えでは、このようにわざわざ探索して発見する所見は、むしろ、二次的所見と定義して厳密に偶発的所見と区別されるべきとしている。ここでは、そのような研究の本来の目的とは無関係な所見の発見が、意図的になされることと(二次的所見)、非意図的・偶然的になされること(偶発的所見)が区別され、この区別はこれらの発見への対処方法においても、重要な意味を持つてくるとされる。

また、「偶発的所見」の取り扱いについては、使用する動詞についても注意が必要である。国立衛生研究所(NIH)の公式文書を含め、米国の文献では、ほぼ「返却する(return)」という用語を使用している。他方、「ヒトのバイオバンクおよび遺伝学研究用データベースに関する OECD ガイドライン」

(2009)では、「フィードバックする(feedback)」という用語を使用している。

日本では、「開示する(disclose)」という用語も用いられる場合があるが、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」における「遺伝情報の開示」の内容、あるいは、個人情報保護に関する法律」や「行政機関の保有する情報の公開に関する法律」に基づく開示請求行為と混同されやすく、使用することには十分留意が必要である。「知らせる/通知する(notify)」といった表現もみられる。

C. 「偶発的所見」をめぐる検討すべき論点

偶発的所見の取り扱いに関して、研究と臨床では大きく異なる。研究の本来の目的は科学的な真理を追究するものであり、用いる方法により結果や解釈が後に変更されることが常であり、結果を研究参加者に戻すことを前提にしていない。一方で、臨床では、確立した方法で診断や解釈が行われることを目的にしておき、結果を被検者に戻すことを前提にしている。したがって、研究と臨床を同じ文脈で取り扱うことは基本的に困難であると考えられる。

2013年7月に米国臨床遺伝・ゲノム学会(American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG)のワーキンググループが、臨床検査として実施される全エクソンシーケンス解析において、被験者にその結果を開示すべき24疾患、56遺伝子を公表した(Green RC et al, AJMG 15: 565-574, 2013)。主な疾患としては、遺伝性乳がん卵巣癌症候群(HBOC)などの遺伝性腫瘍(16疾患)、Marfan 症候群や遺伝性不整脈などの循環器疾患(7疾患)および悪性高熱症が含まれている(表2)。これらの疾患・遺伝子は、変異が明らかになった場合には、浸透率が高くほぼ間違いなくその疾患に罹患すること、および診断された場合に治療法・予防法があり、被験者・血縁者にとって健康上のメリットがあることから、偶発的所見が見出される可能性をあらかじめ認識しておくことと、被験者への十分な情報提供と意思疎通を行うことが必要としている。

しかしながら、このACMGポリシーステートメントには、検査サイドに過度の負担がかかること、拒否する権利が認められていないこと、子どもの人権が守られていないこと、結果報告が健康の保持に役立つという根拠が十分ではないことなどの批判があり、ACMGでは再度、会員に対してアンケート調査を行っているところである。

この研究と臨床の区別という点については、PCSB I の報告書は臨床、研究、Direct-to-Consumer(直販遺伝子検査)の3つの文脈での倫理的マネジメントに関して記述している。しかしながら、これら3つの文脈に共通の提言も記載しており、PCSB I の報告書にある提言に関しては、章を改めて論述する。

本研究班の目的は、研究における偶発的所見の取り扱いであるので臨床、直販遺伝子検査についてはその範囲外ではあるが、わが国における遺伝学的検査が研究として行われている現状があるために、研究と臨床を明確に区別してそれぞれの対策についての議論を進めることができない弱みがある。その意味で、わが国における臨床的遺伝学的検査の体制整備と偶発的所見の取り扱いを連動させて考える必要に迫られている。

以下、偶発的所見をめぐる問題の論点を具体的に整理する。

C-1. 偶発的所見の対処義務とガバナンス

研究としておこなっている限りは、法的に何らかの対処義務があると想定されていないが、道徳的な義務などを検討する必要がある。また、対処の程度、費用負担、労務負担についての検討が必要である。

- ① 研究者の偶発的所見の対処義務の根拠をどこに求めるのか。また、義務の範囲をどう定めるのか。
- ② 偶発的所見に対処する義務も含めた「追加的ケア」を提供する責任が発生する。裁判になった場合のその責任のあり方を法的にどう定める（解釈する）べきか。
- ③ 研究者が臨床医や被験者の診療上の担当医である場合と、非医学研究者の場合における責任の違いと、あり方をどう位置づけるべきか。
- ④ 偶発的所見における一連の過程（発見・評価・開示・その後のフォローアップなど）の全体について、どのようなシステムのもと、全体の管理・責任をもつべきか。
- ⑤ その他として、研究の管理監督機関（内閣府・文科省・厚労省・経産省など）、倫理委員会（IRB）、Funding Agency である助成機関、共同研究者などにおける責任はどうあるべきか。

C-2. 同意取得過程での偶発的所見の取り扱い

すでに三省指針に記載されているように、研究を行う際のインフォームド・コンセントに関連しての方針を定めることが必要になる。

想定される項目としては、以下のようなものである。

- ① できるだけ具体的に、通知対象となりうる情報のイメージがわくような説明
- ② 同意取得から一定の年月を経過してから、突然、連絡がやってくる可能性
- ③ 通知する価値があるかどうかを、誰がどのように判断・情報を共有し、誰から連絡がくる可能性があるのか
- ④ 通知されることの利益と不利益
- ⑤ [予め同意を得ておく場合のみ該当] 意思変更の申し出方法
- ⑥ 費用負担
- ⑦ 不安が生じた場合の相談先
- ⑧ その他

C-3. IF の発見から通知に至るまでの標準業務手順作成に必要な論点

実際の手順に関して、研究計画立案段階から具体的に検討しておく項目としては、以下のような項目が挙げられる。少なくともこれらの論点について十分な議論を尽くし、標準業務手順書を作成しなければ、偶発的所見への具体的な対応に至るべきではない。

- ① 発見した偶発的所見に関して、研究参加者に開

示するかどうかを考える上で、何らかの医学的対応が可能な場合（actionable）かどうかは重要な要素であり、何に対するどのような対応なのかを明確にすることが必要である。この点に関しては、Wolf ら（2008）のまとめの表が参考になるので掲げておく（表3）。これらの項目に対して日本ではどうするかを検討が必要である。

（たとえば、生殖にかかわる意思決定に役立つと思われる情報の通知について、通知時に対象者が妊娠中だったらどうするか、など）

- ② 開示に値する所見かどうかを誰がどのように判断し、研究参加者に通知するまでの手順をどうするか
- ③ 分析妥当性（検査法が確立し、再現性の高い結果が得られ、精度管理の適切性）をどのように担保するのか。ACCE モデルに則り、遺伝子ごとの評価を誰がどのように決めておくか。
- ④ 科学的妥当性（NGS の結果の正確性、サンガー法での確認の必要性、病的かどうかの判定法など）をどこまで担保するか。
- ⑤ 再検査の可否や必要性
- ⑥ 三省指針では、本人の希望しない通知はしない原則となっている。たとえ事前同意があり、当該結果の伝達に有用性が認められたとしても、研究参加者に再連絡をする時期における「適時性」には留意が必要である（その適切さをどのように確認するかを確認すべきである。たとえば、研究参加者と最後にコンタクトをとってからの期間、子の成長などへの配慮が必要である）
- ⑦ どのように医療に組み込むか（疾患の種類で異なるであろう）
- ⑧ コンサルトできる専門家がいるか（学会、研究班？）
- ⑨ 再検査や遺伝カウンセリングの費用負担をどうするか
- ⑩ その他

D. 米国の状況

【添付資料1】

『大統領委員会の偶発的所見に関する報告書とわが国におけるその意義』（伊吹友秀）

【添付資料2】

『大統領委員会報告書 概要の日本語訳』（有江文栄）

【添付資料3】

『大統領委員会報告書 序章の日本語訳』（伊吹友秀）

E. 欧州での状況

【添付資料4】

『欧州での研究結果の返却をめぐる議論』（井上悠輔）

F. 今後の方向性

偶発的所見の取り扱いの問題点を整理する際に、研究と臨床の峻別が不可欠である。しかし、わが国においてはその両者が明確になっていない点が大きな問題である。ゲノム医療を推進させる上で、解析手法やその有用性を精査するのは研究の範疇であるが、その先に臨床的な遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）への応用が直近の課題となっている現状を鑑みて、本報告書に記した論点について具体的な検討を行うことが不可欠である。

2013年7月に出されたACMGのポリシースタートメントをめぐる議論から種々の問題が見えてきており、わが国における遺伝医療、ゲノム医療における課題を総合的に捉えて、科学的、倫理的、行政的に対応策を講じる必要がある。この機を逸することなく、オールジャパン体制のタスクフォースを結成し

て迅速に活動することが重要である。

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他該当なし

該当なし

表 1 発見される結果の種類と具体例

発見される結果の種類	説明	例
一次的所見	実施者は A を発見しようとし、結果は A に関連する	水痘の予防接種の前に、ワクチン接種歴のわからない子供に免疫があるかどうかを調べる
偶発的所見： 予期されるもの	実施者は A を発見しようとしたが、その検査や処置が行われた場合に関連が知られている結果 B がわかる	生物学的な親子関係があると信じている生体腎移植のドナーとレシピエント候補者が検査によって、親子関係がないことがわかる
偶発的所見： 予期されぬもの	実施者は A を発見しようとし、その検査や処置が行われた場合との関連は知られていない結果 C がわかる	DTC で遺伝子検査を提供する会社が、試料採取時には知られていなかった新しく発見された遺伝的関連に基づく健康リスクを同定する場合
二次的所見	実施者は A を発見しようとし、同時に専門家の勧告を受けて D についても探索する	ACMG は、大規模な遺伝学的解析を行う検査者は、その臨床的目的によらず、24 の疾患関連表現型形質に関連する変異を探索すべきとした
発見的所見	実施者は A を発見しようとするが、その際に、広範な結果を探索するために検査や処置 Z を利用する	「ウェルネスクキャン」と呼ばれる全身の CT は、全身のあらゆる異常所見を発見するように企図されている

表 2 ACMG のポリシー・ステートメントで掲示された 56 遺伝子

ACMG POLICY STATEMENT

Green et al | ACMG recommendations on incidental findings

Table 1 Conditions, genes, and variants recommended for return of incidental findings in clinical sequencing

Phenotype	MIM-disorder	PMID-Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM-gene	Inheritance ¹	Variants to report ⁴
Hereditary breast and ovarian cancer	604370 612555	20301425	Adult	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	113705 600185	AD	KP and EP
Li-Fraumeni syndrome	151623	20301488	Child/adult	<i>TP53</i>	191170	AD	KP and EP
Peutz-Jeghers syndrome	175200	20301443	Child/adult	<i>STK11</i>	602216	AD	KP and EP
Lynch syndrome	120435	20301390	Adult	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	120436 609309 600678 600259	AD	KP and EP
Familial adenomatous polyposis	175100	20301519	Child/adult	<i>APC</i>	611731	AD	KP and EP
MYH-associated polyposis, adenomas, multiple colorectal, FAP type 2; colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with gliomatricomas	608456 132600	23035301	Adult	<i>MUTYH</i>	604933	AR	KP and EP
Von Hippel-Lindau syndrome	193300	20301636	Child/adult	<i>VHL</i>	608537	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 1	131100	20301710	Child/adult	<i>MEN1</i>	613733	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 2	171400 162300	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
Familial medullary thyroid cancer ⁵	1552401	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
PTEN hamartoma tumor syndrome	153480	20301661	Child/adult	<i>PTEN</i>	601228	AD	KP and EP
Retinoblastoma	180200	20301625	Child	<i>RBI1</i>	614041	AD	KP and EP
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	168000 (PGL1) 601650 (PGL2) 605373 (PGL3) 115310 (PGL4)	20301715	Child/adult	<i>SDHD</i> <i>SDHA2</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>	602690 613019 602413 185470	AD	KP and EP KP KP and EP
Tuberous sclerosis complex	191100 613254	20301399	Child	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	605284 191092	AD	KP and EP
WT1-related Wilms tumor	194070	20301471	Child	<i>WT1</i>	607102	AD	KP and EP
Neurofibromatosis type 2	101100	20301380	Child/adult	<i>NF2</i>	607379	AD	KP and EP
Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	130050	20301667	Child/adult	<i>COL3A1</i>	120180	AD	KP and EP
Marfan syndrome, Loays-Dietz syndromes, and familial thoracic aortic aneurysms and dissections	154700 609192 608967 610168 610380 613795 611788	20301510 20301312 20301299	Child/adult	<i>FBN1</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>SMAAD3</i> <i>ACTA2</i> <i>MYLK</i> <i>MYH11</i>	134797 190181 190182 603109 102620 600922 160745	AD	KP and EP

Table 1 Continued

Phenotype	MIM-disorder	PMID-Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM-gene	Inheritance ¹	Variants to report ⁴
Hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy	115197 192600 601494 613690 115196 608751 612098 600858 301500 608758 115200	20301725	Child/adult	<i>MYBPC3</i> <i>MYH7</i> <i>TNNI2</i> <i>TNNI3</i> <i>TPM1</i> <i>MYL3</i> <i>ACTC1</i> <i>PRKAG2</i> <i>GLA</i>	600958 160760 191045 191044 191010 160790 102540 602743 300644	AD	KP and EP KP KP and EP KP KP KP and EP
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	604772			<i>RYR2</i>	180902	AD	KP
Arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy	609040 604400 610476 607450 610193	20301310	Child/adult	<i>PKP2</i> <i>DSP</i> <i>DSC2</i> <i>TMEM43</i> <i>DSG2</i>	602861 125647 125645 612048 125671	AD	KP and EP KP and EP KP KP and EP
Romano-Ward long QT syndrome types 1, 2, and 3, Brugada syndrome	192500 613688 603830 601144	20301308	Child/adult	<i>KCNQ1</i> <i>KCNH2</i> <i>SCN5A</i>	607542 152427 600163	AD	KP and EP
Familial hypercholesterolemia	143890 603776	No GeneReviews entry	Child/adult	<i>LDLR</i> <i>APOB</i> <i>PCSK9</i>	606945 107730 607786	SD SD AD	KP and EP KP
Malignant hyperthermia susceptibility	145600	20301325	Child/adult	<i>RYR1</i> <i>CACNA1S</i>	180901 114208	AD	KP

¹Some conditions that may demonstrate semi-dominant inheritance (SD) have been indicated as autosomal dominant (AD) for the sake of simplicity. Others have been labeled as X-linked (XL); *KP: known pathogenic, sequence variation is previously reported and is a recognized cause of the disorder; EP: expected pathogenic, sequence variation is previously unreported and is of the type that is expected to cause the disorder. Note: The recommendation to not report expected pathogenic variants for some genes is due to the recognition that truncating variants, the primary type of expected pathogenic variants, are not an established cause of some diseases on the list. ⁴Although carriers may have modestly increased risk, we recommend searching only for individuals with biallelic mutations; ⁵On the basis of evidence presented to the Working Group after the online posting of these Recommendations, the decision was made to remove one gene, NTRK1, from the recommended list.

表3 Wolfらが提案した対応方針 (Wolf et al. J Law Med Ethics 36: 219-248, 2008)

<p>対象者への利益が大きい</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 生命を脅かす健康状態に関する情報 2 回避や改善が見込める深刻な健康状態に関する情報 3 生命を脅かす状態に至るような重要なリスクに関する遺伝的情報 4 生殖の意思決定に用いる遺伝的な情報 <ol style="list-style-type: none"> (1) 子の生命を脅かす状態に至るような重要なリスクに関する遺伝的情報 (2) 深刻な事態を改善しうる遺伝的な情報 	<p>対象者が知りたくない場合を除き、偶然の発見として伝える</p>
<p>対象者への利益が見込める</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 致命的ではないものの深刻または重篤な健康状態に至る可能性があり介入すれば回避や改善が見込めるような健康状態に関する情報であって対象者が重要と考える可能性が高い場合 2 深刻または重篤な健康状態に至る可能性をもつ遺伝情報であってリスクを改善することはできないまでも対象者がその情報を重要だと考える可能性が高い場合 3 対象者が重要だと考える可能性が高い遺伝的情報であり生殖の意思決定に利用できるもの： <ol style="list-style-type: none"> (1) 子が重篤な健康状態に至るリスクを回避しうるもの (2) 子が深刻な健康状態になるのを改善しうるもの 	<p>対象者が知りたくない場合を除き、偶然の発見として伝える</p>
<p>対象者への利益が低い</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 深刻な健康状態や生殖の意思決定と関わらない情報 2 本人の健康状態や生殖の意思決定にとっての重要性が確証できない情報 	<p>伝えるべきではない</p>

大統領委員会の偶発的所見に関する報告書の概要とわが国におけるその意義

文責:伊吹友秀

1. 背景：偶発的所見と PCSBI

遺伝子解析研究に限らないが、研究の遂行上、本来意図していなかったような情報が偶然判明し、しかも、それが研究参加者の健康上、ないしは、生殖上の意思決定に何らかの影響を及ぼしうる情報となることがありうる。例えば、研究のために全ゲノム解析を行ったところ、偶然既知の疾患関連遺伝子が見つかってしまった場合や、親子がともに研究に参加した結果、実は血縁上は親子関係がなかったことが発覚するような場合が想定される。このような研究遂行上偶然発見される健康上(・生殖上)重要な情報のことを、偶発的所見(Incidental Findings)と呼ぶ。近年の研究倫理において、偶発的所見に関連する問題は一つの重要な課題となっている。

2013年に改訂された『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』では、わが国の公的な研究倫理指針で初めて、偶発的所見への対応が記載された。さらに、このような見解は、現在改定作業が進んでいる『疫学研究に関する倫理指針』、および、『臨床研究に関する倫理指針』においても、議論の俎上に挙げられ、公的な関心が集められている。

この偶発的所見の問題において、今後の国内外の議論に影響を与えうる一つの報告書が昨年提出された。それが、「生命倫理問題の研究に関する大統領諮問委員会」(Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues: 以下、PCSBI)の報告書、『事前予想と意思疎通』(原題: *Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts*)である。同報告書の影響に関して否定的な見解もあるものの、同委員会の性質上、今後の議論の一つのメルクマールとして、これを分析しておくことには一定の意義があるものと考えられる。そこで、本稿では、米国大統領の生命倫理問題に関する諮問委員会である PCSBI が、偶発的所見の問題を取り上げたことの意義について確認したうえで、同報告書の概要と、特に、研究用のヒト試料を扱う公的バイオバンクを想定した場合に重要となる点についてまとめた。

2. 米国における生命倫理問題と大統領生命倫理委員会

米国における生命倫理、研究倫理の歴史を語る上で、社会的な事件となったタスキギー事件²の話題を避けることはできない。タスキギー事件、および、それに対する反省として誕生したという側面を持つベルモントレポートの発表は、米国における生命倫理、研究倫

¹ 第6回疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る合同会議議事録: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000015901.html>

² 1972年にニューヨークタイムズ紙に報道されて、一大事件となった米国の医学研究。治療法が開発されて以降も、梅毒患者を治療することなく、観察研究し続けた。また、社会的マイノリティー(アフリカ系アメリカ人)ばかりが被験者とされたことも問題視された。

理の一つの端緒とみなされている³。特に、ベルモントレポート中でその原型の三原則(人格の尊重原則、善行原則、正義原則)が提唱され、後に、ビーチャムとチルドレスによって広く世に知らしめられた生命・医療倫理の四原則(自律尊重原則、善行原則、無危害原則、正義原則)は、現在のわが国の生命倫理学の教科書にはほぼ必ずといっていいほど取り上げられている。

上記のベルモントレポートを発表したのが、現在まで続く米国の国家レベルでの生命倫理問題を議論する委員会(以下、大統領生命倫理委員会と総称する)の始まりとされる「国家委員会」である。その後、大統領生命倫理委員会は、途中で中断などはさみながらも、大統領が変わるごとに組織されて現在へと続いている。これらの各委員会は、その組織の形態や設置根拠等もそれぞれに異なっており、そこから発表される報告書の性質や内容も委員会ごとに大分異なっている⁴。

現在の大統領生命倫理委員会である PCSBI は、2009 年 11 月にオバマ大統領によって組織された。そのスタート以来、ペンシルヴァニア大学の学長で政治学者のエイミー・ガットマンが委員長を務めている。PCSBI の最初の仕事は、当時、クレイグ・ヴェンター博士が発表し、「生命の創造ではないか」として議論となった合成生物学についての審議であった⁵。その後、米国によりグアテマラで 1940 年代に行われていた梅毒の研究に関連する研究倫理の問題や全ゲノム解析に係る倫理的な問題など、約 3 年間で 6 本の報告書を発表し、精力的に活動している。

一つ前のブッシュ大統領時の大統領生命倫理委員会が米国を代表する保守系の学者(レオン・カスとエドゥモンド・ペレグリーノ)を歴代の委員長として起用し、保守的な議論を展開していたのに対して、PCSBI の一つの特徴はリベラルであり、先端医科学技術の利用に関しても規制ありきの議論には必ずしもなっていないという点がある。そのため、今回の偶発的所見に関する報告書においても、知的自由の原則(とそれに伴う責任)を強調しているというのは特徴的と言えるだろう。

3. 報告書の概要と要点

上記のように、報告書『事前予想と意思疎通』は、基本的にはリベラルな観点から偶発的所見の問題について議論を展開している。報告書は、(非常に短い第 7 章を除いて)実質六つの章から構成されている(表 1 参照)。各章について簡潔に紹介すると、第 1 章では、報告書の基本的な議論の姿勢やよりどころとなる倫理原則が示されると同時に、以降の章の議論に関連する用語の定義が行われている。第 2 章では、特定の機器、特に大規模な遺伝学

³ アルバート・ジョンセン著、細見博志訳、『生命倫理学の誕生』、勁草書房、2009。

皆吉淳平、「バイオエシックスの誕生」はどのように理解されているのか、小松美彦、香川知晶編、『メタバイオエシックスの構築へ』、エヌティティ出版: 41-72、2010。

⁴ 額賀淑郎、『生命倫理委員会の合意形成』、勁草書房、2009。

⁵ 佐藤真輔、米国大統領諮問生命倫理委員会の報告を踏まえた合成生物学の安全面、セキュリティ面及び倫理面からの考察、『生命倫理』21(1): 127-133、2011。

的解析と画像技術によって生じる偶発的所見(および二次的所見)の具体的な事例が紹介されている。第3章では、各文脈を超えて適用される包括的な勧告が説明され、第4~6章では、臨床と研究とDTCの場面で生じる文脈特異的な問題が検討される。このように報告書では、偶発的所見の問題が、全体から、あるいは、文脈ごとに議論されている。本稿に関して言えば、臨床やDTCの文脈は直接的には関連するわけではないが、それでも、偶発的所見の問題を考えるにあたって、それが必ずしも研究の文脈に特異的な問題でないということは頭に入れておくべきだろう。

表1、『事前予想と意思疎通』章立て

第1章	序論
第2章	偶発的所見、二次的所見の在り方と可能性
第3章	偶発的所見、二次的所見全般に関する勧告
第4章	臨床の文脈における偶発的所見、二次的所見の倫理的なマネジメント
第5章	研究の文脈における偶発的所見、二次的所見の倫理的なマネジメント
第6章	DTCの文脈における偶発的所見、二次的所見の倫理的なマネジメント
第7章	結論

この報告書では、A)用語の定義の明確化、B)四つの基本的原則の提示、C)17の具体的提言という3つの重要な特徴を有している。そこで、以下では、これらの特徴に沿って、報告書での議論の内容を概観していく。

A) 用語の定義の明確化

まず一つ目の特徴は、この報告書が用語の定義について、先行研究を網羅的に調査し、できる限り精緻化しようとしているという点である。実は、偶発的所見といった場合でも、その意味する内容が文脈や研究者ごとに微妙にずれている場合がある。また、同じように本来の探索目的からは外れる所見であったとしても、それが予め予想されうるものか否かや、積極的にそれらの目的外の結果を探索するの否かによって、事情は異なってくる(表2参照)。

表2、発見される結果の種別と具体例⁶

発見される結果の種類	説明	例
一次的所見	実施者はAを発見しようとし、結果はAに関連する	水痘の予防接種の前に、ワクチン接種歴のわからない子供に免疫があるかどうかを調べる

⁶ 報告書 p.27 より引用