

シンポジウム

ゲノム研究の倫理的側面

—埼玉医科大学倫理委員会における審議の実情と今後の問題点

山内 俊雄

(埼玉医科大学精神医学教授・倫理委員会委員長)



座長 齋藤一之 (埼玉医科大学法医学)

山内先生についてはよくご存じのことかと思しますので、詳しいご略歴は省略させていただきます。先生は昭和61年に本学におみえになり、精神医学の主任教授、神経精神科センターの所長というご本務を持ちながら、まさに八面六臂のご活躍です。私も学務委員会ですとご指導を受けておりますが、本学の倫理委員会についても指導的な役割を担ってこられました。

一昨年のこの会でテーマになりました性同一性障害の治療に関して、日本で性転換手術を本学で開始する非常に指導的なお立場です。倫理というと、とかく机上の空論という面が多いのですが、実務的な視点を兼ね備えられた切り口で、非常に明晰な論理性を持っておられる先生だと、いつも畏敬の念を持って見上げているところです。

それでは山内先生、よろしくお願いいたします。



1. はじめに

本日のテーマであるゲノムの問題と関連して、「ゲノム研究の倫理的側面」についてお話しさせていただきたいと思っております。ただいま、大変先端的なマウスの研究、あるいは糖尿病、腫瘍などの領域における分子遺伝学のお話を伺いましたが、こういう研究をするときにどうしても配慮しなければいけない重要な点は、倫理的側面です。その点について話をするにあたって、倫理委員会についての紹介をさせて頂きたいと思っております。と申しますのは、倫理委員会の設立の経緯や審議の状況について本学でお話しする機会がこれまでありませんでしたので、この機会に埼玉医科大学の倫理委員会がどんな位置づけであるのか、あるいは審議の状況はどうであるのかといったこととお話ししたいと思います。そのうえで遺伝子解析の研究の審査の状況、審議を通じて明らかに

なった一般的な問題点、遺伝子解析研究における問題点、あるいは後程申し上げます三省の指針なども含めて、お話を申し上げたいと思っております。

2. 埼玉医科大学倫理委員会の位置づけと問題点

埼玉医科大学倫理委員会設立の経緯についてですが、最初は昭和62年に治験審査委員会という薬に係った委員会として発足しました。これが平成元年に倫理委員会となったのですが、それは全国の大学に倫理委員会が設立される気運と期を一にして設立されたもので、平成2年2月に第1回の委員会が開かれています。本学には、治験審査委員会や組み換えDNA実験安全委員会、腎移植連絡会議といったものがありますが、その高次概念ということで、倫理委員会はその上に属するという位置づけで考えられました。

ところで、いろいろな審議が行われる中で、倫理委員会のあり方や立場を明確にすることが求められるようになり、平成6年には本学における倫理委員会の役割とほかの委員会との関連があらためて論じられました。本学には脳死判定委員会や心臓移植検討委員会、治験審査委員会、新医療用具審査委員会と

いったいろいろな委員会がありますが、これらの既存の委員会で倫理性の判断に困難が生じた場合には本委員会に諮っていただく、あるいは、こういう既存の委員会で対処できない申請については、倫理委員会が対応する。それでも対応困難な状況が起きたときには、どう対処するかをあらためて議論をするということになりました。

平成10年には動物を対象とした研究の倫理的問題についても論議され、基本的には倫理委員会では扱わないことが再確認されました。つまり、ヒトを対象とした研究の倫理性を検討する委員会であることを確認したのですが、それでは動物の問題についてはどうするかについては、今後の課題とされました。その他に病名の告知や遺伝子解析の結果の告知の仕方についても、検討課題としてとりあげられてきました。このような審議の一方で、学内での倫理的意識の高揚をどのようにするのか、学生の教育も含めた啓発活動の必要性についても検討がおこなわれています。

ところで、ここで問題になりますのは、倫理委員会は、申請されたものを対象として審議するわけですから、申請をしなければ審議のしようがありません。逆の言い方をすれば、審議の申請をするかどうかについては研究者の倫理性が問われているということです。もし申請しないで倫理的責任が生じたとすれば、研究者はその責任を自ら負うべきであることはいまでもありません。また、逆に倫理委員会が承認した研究であっても、研究の責任は研究を行ったその人にあるのだということも当然である、という姿勢であります。

3. 審議内容の概要

こういう姿勢のもとにこれまで、「宗教上の理由により、輸血治療を忌避する患者への対応のガイドライン」「性同一性障害に関する総合的治療、ならびに臨床的研究」の審議をはじめ、2001年11月までに116件の審議をおこなってきました。

そのような折りに、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針が平成13年3月に出ました。本学の倫理委員会では今年の10月までに116件の申請研究の審議をしましたが、中には再審査もありますので、実際の延べ審議数はもっと多くなります。この3年ほどの申請件数は急速な伸びを示していますが、その背景には、皆さんの倫理的な意識の変化が反映されているものと思われます(図1)。

審議した申請研究の内容をみますと、図2に示すように、薬物療法に関するものが多いのですが、これは治験審査委員会では扱わないようなもの、例えばある患者に認可されない特定の薬を使って現在の症状の救済をしようといったものが含まれています。治療法につ

いては、薬以外のいろいろな治療法、例えば磁気刺激などが含まれています。あるいは、ある状況において生体の機能がどのように変わるのかという実験的研究(生体機能解明)もかなりあります。今日お話しする遺伝子解析は、数のうえからは4番目です。先程ご紹介いただきましたように、性転換手術の問題も我々が長い間にわたって審議してきたものです。あとは生殖医療、移植、それからエホバの問題も本委員会では長期にわたって検討した問題です。その中で遺伝子解析関連は13件あるのですが、これは本年になって急激に増えており(図1)、今後この領域の審議が、倫理委員会における重要な課題になるだろうと考えています。

実際にこの13件がどのようなものかみてみますと、表1に示すように、エストロゲン応答遺伝子の解析、概日リズム障害を伴う疾患の遺伝子解析といった、ある疾患についての原因遺伝子の解析が多く、内科、皮

倫理委員会審議件数の推移

(総件数116件、遺伝子解析関連13件)

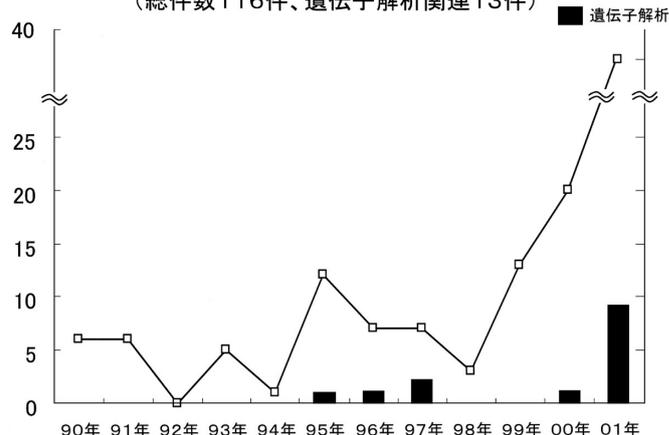


図1

倫理委員会審議件数の内容

(総件数116件)

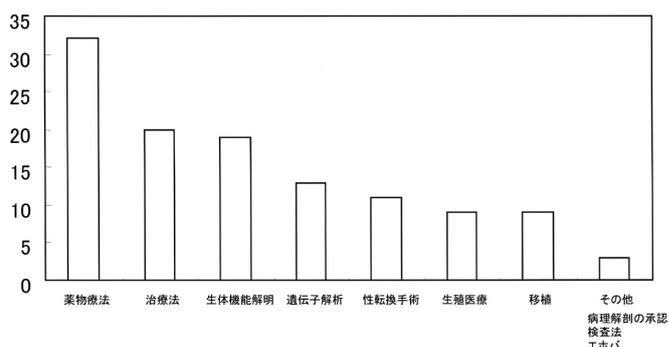


図2

膚科、輸血関係などいろいろな領域にわたる、臨床的な立場からの研究であります。

4. 倫理委員会審議における一般的な問題点

倫理委員会がこれまでの審議を通して問題になった一般的な点を表2に示します。まずはじめに、審議は書類に基づく審査ですから明確な研究目的や計画が示されている書類でなければいけないということです。対象選択というのは、例えば健常人をコントロール・スタディとしてとるときに、どのようにして、どういう手段で健常人の選択を行うのかを含めて対象選択の方法が示されているべきでしょう。また、いつ、どのくらいの期間に、どのような方法で研究を行おうとするのかということも明記する必要があります。さらにまた、マテリアル(試料)をどのように採取するかも重要です。たまたま、ある検査をするときに採った試料を別の目的に使うことや、たとえば黙って血液を少し余分にもらうということが許されないのは当然です。予想される危険性、利益、不利益、個人の秘密の保持に対する配慮と説明、得られた結果をどのようなかたちで公表するか、本人に情報をどのようにフィードバックするかということも問題になります。

しかも説明と同意は、文書をもっておこなわれることが原則ですから、これまでに述べたようなことが、説明文書にもきちんと述べられていなければいけません(表3)。

5. 遺伝子解析研究で特に問題となる点

ですから、遺伝子解析研究においても、このような一般的な問題点が明確に記載されていなければいけませんが、中でも遺伝子解析研究で特に問題となるものを3つほど表2に挙げておきました。

1つは病名告知の問題です。例えば遺伝性の要因が非常に強い疾患を持つ患者に対して、どのようにして病名告知を行い、研究の同意を得るかということがあります。また、そのことに関連して、そこで得られた個人情報などがどのように本人や家族にフィードバックされたらいいのかという問題があります。

例えばある研究で、遺伝性疾患に罹患している子どもとその親から試料をいただきたいということだったのですが、その子どもは意識障害があつて判断能力がなかったので、親から説明と同意を得るということで倫理委員会は研究を許可しました。しかし親の方では、検査の結果、どちらの親に責任があるかということになると困る、家庭争議に発展すると困るということで同意が得られませんでした。このような説明と同意の問題は遺伝子解析研究で非常に重要な点です。その他には一般的な問題として、先程から申し上げましたように、試料をどのようにして採取するか、あるい

はほかの目的で採った試料を研究に使ってもいいかという問題が遺伝子解析の研究でも起こります。

6. 三省指針について

我々はこのような問題について検討を重ねて、13の研究について答えを出してきたのですが(表1)、平成13年3月29日付で文部科学省、厚生労働省、経済産業省がいわゆる「三省指針」を出しました。そこには、今言ったような疑問に対する回答が含まれています。研究を行う皆さんには、ぜひ熟読していただきたいと思いますが、今日は簡単に先程の3つの論点と絡めて説明をしたいと思います。

この三省倫理指針の項目としては、基本的な考え方や研究者の責務などがあげられており、研究責任者、あるいは個人情報管理者、倫理委員会の責務という問題や、提供者に対するインフォームド・コンセント、遺伝情報の開示、遺伝カウンセリング、試料等の取り扱いについてそれぞれ克明に述べられています。

1) 病名告知・情報公開

最初に、先程の病名告知の問題と情報のフィードバックについて、三省指針はどのように言っているかについて説明したいと思います。この中では、「知る権利」と「知らないでいる権利」ということが述べられていますが、「基本的に提供者は、研究の結果明らかになった自己の遺伝子情報を知る権利を有する」というのが大前提です。ただ、そこで問題になるのは、試料は匿名化されなければいけない、だれであるかがわかってはいけないということも、もう一つの原則になっています。その場合、連結不可能、つまりあとで調べようと思っても、調べることができない、したがってだれであるかがわからない方式をとったときには、どんな結果が出たとしても、提供者は知ることができないわけですから、最初にそういう状況にあるということ伝えて、同意を得ておかなければいけないわけです。

また、得られた遺伝情報が必ずしも診断に結びつかないことも少なくないわけですから、役に立つ情報が提供されるとはかぎりません。したがって、その情報の意味や有用性、あるいは診断についての意味合いについても十分に説明して、情報の持つ意味や、それがわかったからといって、すぐに診断や治療に結びつくわけではない場合のあることについても説明をしなければいけないわけです。特に多くの研究は多施設で、大規模にやりますので、匿名化が行われていると一層、フィードバックが困難になります。ですから、そのような状況であることをきちんと説明したうえで、同意を得なければいけないわけです。

一方、先程の子どものケースでお話ししたように、研究の結果明らかになった自分の遺伝子情報を、知

らないでいる権利もありますので、それについても十分に説明されるべきです。ただ、予防が可能であった

表 1

遺伝子解析研究				
申請番号	申請課題名	申請者	所属	申請年月日(平成)
28	エストロゲン応答遺伝子の解析	村松正実	第二生化学	7年10月17日
32	概日リズム障害を伴う疾患の遺伝子解析	山内俊雄	精神医学	8年1月18日
41	遺伝性進行性ミオクローヌス症におけるメチル転移酵素の遺伝子発現に関する分子遺伝学的解析	横山富士男	精神医学	9年5月26日
42	概日リズム障害を伴う疾患の遺伝子解析(2)	山内俊雄	精神医学	9年8月20日
77	脊椎後縦靭帯骨化症の原因遺伝子の解析に関する研究	都築暢之	医療センター整形外科	12年9月29日
93	骨髄異形成症候群の遺伝子研究	松田 晃	第一内科	13年7月7日
95	造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の重症度を支配する遺伝子群の研究	川井信孝	第一内科	13年5月25日
96	Ph染色体陽性慢性骨髄性白血病の多様性に関する原因遺伝子及びその遺伝子多型に関する研究	矢ヶ崎史治	第一内科	13年5月25日
104	尋常性乾癬感受性領域の全ゲノム高解像度マッピング	土田哲也	皮膚科	13年9月20日
106	シクロスポリンの作用機序および薬剤感受性に関する遺伝子研究	別所正美	第一内科	13年7月2日
109	消化管疾患(潰瘍、炎症、腫瘍)の発生機序に関する研究	太田慎一	第三内科	13年10月12日
112	混合性結合組織病患者の自己抗原リボヌクレオプロテイン遺伝子の変異の解析	大久保光夫	医療センター腫瘍・細胞治療部	13年10月9日
115	血管内皮一酸化窒素合成酵素の遺伝子多型と川崎病に関する研究	小林 順	小児科	13年9月27日

表 2

審議を通じて明らかになった問題点

1. 一般的な問題点

- 1) 研究目的・計画の明確さ
- 2) 対象選択の方法
- 3) 研究期間, 研究の方法
- 4) 適切な試料の採取と利用
- 5) 予想される危険性, 利益, 不利益
- 6) 個人の秘密の保持
- 7) 結果の公表, 本人への情報提供
- 8) 適切な説明と同意の文書

2. 遺伝子解析研究で特に問題となる問題点

- 1) 病名告知の問題
- 2) 個人情報の匿名化と情報の feed back の問題
- 3) 試料の採取と目的外使用

表 3

説明と同意の文書に記載すべきこと

- ① 研究の目的
- ② 研究の方法
- ③ 予想される効果
- ④ 予想される危険
- ⑤ 試験により患者が受ける苦痛
- ⑥ 他の治療方法の有無 (選択の自由の説明を含む)
- ⑦ 研究からの離脱について
(医師の判断で中止する場合・患者の希望で中止する場合)
- ⑧ 人権保護 (公正におこなうこと, プライバシーを守ること)
- ⑨ 事故の対応 (どのような時, どのような緊急措置をとるか)

り, 治療や薬剤の副作用の予測が可能であるような結果が出たときには, 提供者の人命を救うという意味で, 遺伝情報と判断が提供者に伝えられる方がいいという場合もあるわけです。ですから, そのことについてはインフォームド・コンセントのときに説明する必要があります。時には検査した本人だけではなく, 血縁者にまで影響が及ぶ場合もあります。その場合でも, 原則として提供者本人の承諾がなければ情報を伝えてはならないのですが, それが疾病に関する重要な意味を持っていたり, 予防治療が可能とみられる場合には, 倫理委員会の審議を経て血縁者にその判断を伝えることができます。遺伝解析をした結果出てきたものをどのようにフィードバックするか, あるいはしないかということは, 遺伝子研究の中では非常に重要なテーマであるわけです。要するに, いろいろな場合を考えてインフォームド・コンセントを取りなさいということなのです。

もし, インフォームド・コンセントを取るときには予想されなかったような, 重要な結果が出たときには, 倫理委員会にもう一度, 審議を依頼したうえで, どうしたらいいかを定めることとなります。この情報の提供とフィードバックは, 遺伝子の解析研究では非常に重要な意味を持っていますので, この点については十分に配慮する必要があるのではないかと思います。しかも, 単に結果を知らせればそれでいいというわけではありません。得られた結果の意味や, 時には遺伝カウンセリング等の社会的・心理的な支援を提供することも求められています。

2) 差別の禁止

もう1つ, 差別の禁止についてですが, アメリカなどでも遺伝子解析で得られた結果が生命保険会社などに伝わって, いろいろな問題を起こしていますし, 今後, 日本でもそういう事態が起こり得ると思います。そのために「提供者の遺伝情報は, ヒトとしての多様性を示す基盤であり, 提供者は研究の結果明らかになった遺伝情報が示す遺伝的特徴を理由に, 差別されてはならない」とされています。我々は心して, そういう問題を考えなければいけないと思います。

3) 個人情報匿名化と管理

個人情報匿名化と管理の問題も, 遺伝子解析の研究では非常に重要な課題です。外部に情報が漏洩しないようにすることや, 個人情報から個人を識別する情報の全部または一部を取り除いて, 符号化・匿名化することが必要です。匿名化の方法として, 「連結可能匿名化」といわれるものがありますが, これはある順番で番号をつけ, あとで対応表をみれば個人が特定できる場合をいいます。一方, 「連結不可能匿

名化」はそういう対応表もなく、対応のしようもないというものです。いずれかの匿名化をしますが、その管理のために情報管理者を設けなければいけないとされています。

これについては、本学の倫理委員会で許可した申請が多施設研究だったために、情報管理者がいないという理由で、本学では研究が進まない状況になっているものがあります。早急に対応しなければいけないと思っています。情報管理者の役割、責任についても指針では細かに規定しています。

試料の採取と適用外試料については省略しますが、本来の目的ではないことで採ってあった試料はどう用いることができるかということも含めて指針に書かれています。

4) 全体の流れ

これらの流れをまとめますと図3のようになります。研究しようとする責任者、あるいは担当者は研究計画書を作って、それを研究機関の長、本学では学長に申請します。そして学長から倫理委員会に諮問があり、それを受けて倫理委員会は審議し、その結果を答申し、それに基づき研究機関の長は判断をします。許可が得られると、研究者は試料提供者に説明し、同意を得る、あるいは血縁者や代諾者をお願いするというようになります。そういった手続きを経て研究が行われるわけですが、そのときに個人情報管理者を設けて、匿名化をすることが特に求められています。また、遺伝カウンセリングも重要な1つの柱になっています。もう1つは、本当にそれが適切に行われているかどうかを実地調査し、その結果を倫理委員会あるいは個人情報管理者に伝えるよう求めています。

7. 本学倫理委員会の抱える問題

三省指針をもとに、埼玉医大がヒトゲノム、あるいは遺伝子解析研究をするときに抱える倫理的問題点について考えてみたいと思います。

1) 委員の構成

倫理委員会の委員構成の問題があります。三省指針に書いてあるところから従うと、倫理・法律を含む人文・社会科学領域の有識者、自然科学領域の有識者、一般の立場の者から構成されなければいけないと書かれています。また、外部委員を半数以上置くことが望ましいが、困難であれば複数名置かなければいけない。しかも、外部委員の半数以上は人文・社会科学領域の有識者、一般の立場の者でなければいけない。男女両性で構成されなければいけない。運営に関する細則でも、一般の立場の委員が1名以上出席しなければならないなど、いろいろと事細かに述べられています。

現在の埼玉医科大学倫理委員会のメンバーで女性

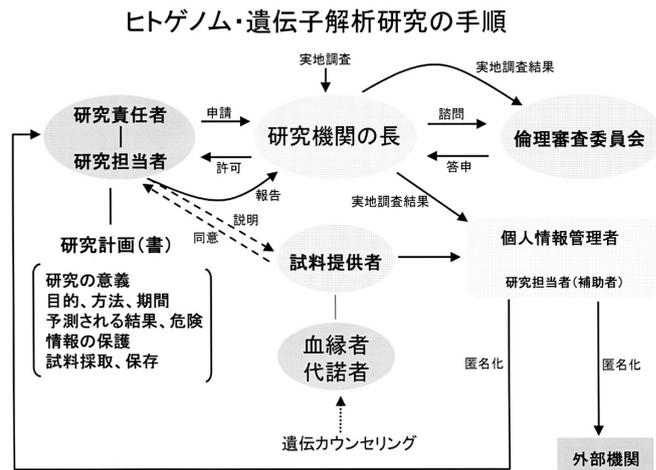


図3

委員は五十嵐先生お一人です。両性で構成しなければいけないという意味では良いのですが、一般あるいは人文・社会学の方が入るといった点で問題があります。

もうひとつの問題は、迅速審査という制度があり、時間をかけずに審査をする方式を認めていますので、これも今後、導入してかなくてはなりません。また、個人情報管理者の問題があります。これは試料や遺伝情報の匿名化、補助者の監督という役割をもち、違反した場合の罰則も厳しく記載されています。

そのほかに遺伝カウンセリングという問題がありますが、本当の意味で家族、血縁者あるいは提供者に正確な情報を提供し、疑問に適切に答え、遺伝性疾患等に関する理解を深めて不安や悩みに答えるという援助・支援をするカウンセリング制度を整備し、習熟した医師、医療従事者が協力して行わなければならないので、その制度を作る必要があります。また、今後は実地調査の制度を作り、適切にこのシステムが運営されているかをチェックする外部査察のような機構も、本学として備えなければいけないのではないかと思います。

そのようなことで、本学の倫理委員会もまじめにこの問題に取り組もうとしています。まだいくつかの問題をかかえていますので、今後も解決に努力していきたいと思っています。是非、皆さんにその趣旨を理解していただき、適切な運用にご協力していただきたいと思っています。

座長: ありがとうございます。現状と問題点についてわかりやすくお話しいただきました。この問題は話を始めると長いのですが、フロアからのコメントやご意見はおありでしょうか。五十嵐先生は唯一の女性の倫理委員として、委員会の活動の中でこれに関連して

ご意見・ご発言はありますか。

五十嵐：女性といっても年を取っておりますので、あまりそういう意識をしてくださらないと思っておりますが、今、そこに出ました条件だけは満たしていると思いますので、その言葉で許していただきたいと思えます。条件として、人文科学など3つ、4つ出ましたが、女性であることで、本当は辞退しようと思いましたが、今度は外部としてもう少しということで、よろしいでしょうか。

村松：一言だけ追加をさせていただきます。私は分子生物学的にDNAをどのように見るかということから相談され、委員として出席させていただいていますが、審査を受ける用紙に書いてくる文章にはなっていないものが多く、悩まされております。

第1には、本気で書いていないということがあるのではないかと思うのです。

第2には、そういうものの書き方をトレーニングされていないことがあります。ここにおられる方はいいと思いますが、欠席されておられる方は、目的や方法などをしっかり書いて、委員が読みやすいものを書いていただきたいのです。何をやろうとしているのか、何を目的としているのか、本当にわかりません。委員としてそういうむだな時間を費やすことが多いということを、私の方から追加しておきます。よろしく願います。

座長：ほかにありませんか。では時間ですので、どうもありがとうございました。

ご発表はこれで終了しましたが、予定の時間を少し過ぎてしまいました。本当は15分ほどディスカッションの時間を取ってあったのですが、特に外からお忙しい中をおいでくださった先生方に、ここはお聞きしたいという方がいらっしゃいましたら、どうぞ。

なければ、シンポジウムはこれで終了させていただきます。終了にあたり、本医学会の会長であります東学長から一言、お願いしたいと思います。



東学長：本学のゲノム医学研究センター設立記念にあたり、このようなゲノムに関するきわめて先端的なお話を伺いました。ありがとうございます。お忙しい中、しかも夕方から数時間にわたりお話をいただき、本当に感謝の言葉もございません。また、プログラムを見たときには、最後に山内先生がどのようにお話しになるのかと考えておりましたが、このゲノムに関する諸々の倫理的側面からの見方、考え方、やり方をきわめてわかりやすくお話しいただき、ありがとうございました。

座長：ありがとうございます。これにて公開シンポジウムを終了いたします。

座長：ありがとうございます。これにて公開シンポジウムを終了いたします。