

Ⅲ 創薬研究と臨床研究

「ゲノム指針と創薬研究 ゲノム解析の倫理的問題」

野崎亜紀子（京都薬科大学教授）

① はじめに

平成5（2003）年ヒトゲノムの全塩基配列の解読が完了しヒトゲノムの構造が解明された。その後のポスト・ゲノム時代においては、次世代高速シーケンサーが普及し、それにともない個人のゲノム解析が急速に進んでいる。個のゲノム情報の解析が、疾患機序の解明、疾患予防、治療法の開発、新薬の開発に接続する時代、すなわちパーソナル・ゲノム時代の到来である。個のゲノム解析スピードは加速度的に上がり、解析にかかる費用の下落は進んでいる。これらゲノム解析技術の進展とパーソナルゲノム医療との接続は、一方で人類の、また個人の健康や福祉の発展と、新たな産業育成に直結する。他方で、個人の尊重および人格的自律の保護に対する懸念も大きい。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に対しては、早い段階から倫理的・法的・社会的問題（Ethical Legal Social Issues／ELSI）が指摘され、一定の規律の下に置くべきであるという考え方が社会に共有された。「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針（2000）」の策定以後、現行の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（以下、ゲノム指針）」に至るまで、この分野においては、行政指針という形式によって主に規律される現状にある。

以下、創薬という視角をもって、現行指針に至るまでの経緯、その概要、課題および今後の展望について論じる。

② 経緯と現状

現行のゲノム指針は、平成29（2017）年2月、一部改正されている。同改正は、個人情報保護法改正にともなう対応を主たる要請として、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の改正とともに行われた。

我が国最初のヒトゲノム・遺伝子解析研究への規律は「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針（ミレニアム指針）（2000）」である。本指針はミレニアム・ゲノム・プロジェクトを対象とした指針であり、その後展開が予想されるヒトゲノム・遺伝子解析研究の展開に向けた規律としては、科学技術会議生命倫理委員会によって「ヒトゲノム研究に関する基本原則（2000）」が同年策定された。基本原則は、インフォームド・コンセント（I.C.）の不可欠性、個人情報保護、遺伝性疾患への配慮といった

「研究試料提供者の権利保護」、研究の適正性等を審査する倫理委員会組織およびその審査の透明性といった「研究の基本的実施要件」、また社会に対する教育および情報提供の重要性等の「社会との関係」のあり方といった基本原則を提示しており、この理念は現行のゲノム指針の根幹であり続けている。

③ ゲノム指針の基本的考え方

ゲノム指針は、「ヒトゲノム研究に関する基本原則（2000）」の下、ヒトゲノム・遺伝子情報の特性にともなうその解析研究の特色を踏まえた上で、人間の尊厳および人権の尊重とともに、社会の理解と協力を得た上での研究の適正な推進を図るという目的に基づき

策定されている。指針の適用範囲に明示されるように、ゲノム情報を用いた研究の中でも特に、ELSIとして懸念されることは、「提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノムおよび遺伝情報を用いる研究」、つまりは（体細胞ではなく）生殖細胞系列に対するヒトゲノム・遺伝子解析をとまなう研究に対する懸念である。生殖細胞系列の遺伝情報には、①情報内容の唯一の固有性による個人の同定可能性、②遺伝疾患発病の予測可能性、および③親族血縁間における遺伝情報の共有性、といった特性がある。ゲノム・遺伝子解析をとまなう研究の実施に際しては、上記の特性にとまなう情報提供者等関係当事者らが被るかもしれない社会的不利益の重大さ等に鑑みて、それ以外の臨床情報を用いる研究以上に、プライバシー保護が要請される。この場合のプライバシー保護は、情報保護にとどまらない内容を含み、また情報提供者である個人にとどまらない血縁関係にある親族等のプライバシー保護等をも含むことが要請される。

こうした懸念からも明らかなように、ゲノム指針の適用範囲は生殖細胞系列のヒトゲノムおよび遺伝子の構造または機能を明らかにしようとする研究とされている。体細胞系列についてその変異を対象とする研究、遺伝子の発現に関する研究等については、指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれるとしつつも、原則として指針適用外とされる。

④ ゲノム創薬研究と ELSI

バイオ医薬品等の開発、ファーマコゲノミクスの展開著しい現代ゲノム創薬の時代に至り、医薬品のイメージは多様化ないし転換しつつある。化学合成によって作られるマスかつ均質なものとしての医薬品から、生物学的に生成されたり個々の生体の状況に対応した医薬品への転換（ないし多様化）である。その最前線に、個々の遺伝子情報提供者の情報を起点とするゲノム創薬があり、テーラーメイド医療がある。これは、社会に大量に流通する“もの”の品質、有効性及び安全性の確保という観点から捉えられる医薬品から、固有性、特定の遺伝性疾患発病の予測可能性、血縁関係のある親族による共有性という特性を持った情報を内包する医薬品への転換（同）を意味している。そうである以上ゲノム創薬領域では、従来の創薬のあり方に止まらない、新たな ELSI に向き合いつつ創薬に向けた研究・医療実践を進めるための検討の枠組みおよび制度設計が要請されるのである。

パーソナル・ゲノム時代の到来が予見される初期段階から、情報提供者に対する解析結果のフィードバックに関して ELSI が指摘されてきた。具体的には治療不可能な遺伝性疾患に関わる遺伝子変異等の内容を含む情報についての知る権利、知らないでいる権利問題、大量のヒトゲノム情報の解析が可能となることで本来の研究とは無関係な遺伝性疾患がわかってしまうケース、いわゆる偶発的／二次的所見の取り扱い問題、さらには情報提供者本人に止まらない血縁関係にある親族へのフィードバックの問題等が指摘される。この問題については諸外国の動向を踏まえつつ、検討が進められてきており、現行指針では、提供者が自らの遺伝情報の開示を希望している場合には、原則開示とすべきことを明確にしている（なお一定の条件下では全部又は一部を開示しないことができる）。その他にも遺伝カウンセリング体制の整備問題等が挙げられる。

さらにますます現実化する個別化医療の開発にとまない、現行のゲノム指針上では創薬の開発にあたり検討すべき ELSI に十分に対応し得ない可能性が生じている。現時点で論点化されている代表的な点について、ここで示しておく。

第一の点は、研究・解析対象の限定にかかる問題である。すでに一人の全ゲノム解析の急速な高速化と低コスト化（2019年現在、解析にかかる日数は1日程度、価格は800ドル（2020年代には300ドル程度になることが予測される））が進んでいる。¹こうした状況を前提として、例えば癌研究を考えてみよう。癌は複数の遺伝子の異常によって発生するが、癌組織遺伝子は後天的な遺伝子異常であって子孫に継受されず、従ってこの遺伝子変異の解析研究は指針対象外である。しかし、遺伝性癌の病巣に特異的に見られる遺伝子変異の解析研究が進む現在、癌組織遺伝子解析研究は結果的に生殖細胞系列の研究と同様のELSIを孕むことになる。

第二に、現行ゲノム指針では診療上のゲノム解析は指針の対象外とされる点である。医療・研究機関において、癌治療の一環としての外科手術によって摘出された癌組織の遺伝子解析および遺伝子発現の解析と集積等が実施されており、これは患者個々人の個別化医療および予防・発症前治療を目的として行われている。²診療と研究とが密接に結びつくこの領域においては、研究か診療かという線引きをすることなくプライバシーへの配慮が要請される。

第三の点は匿名化の問題である。今日ゲノム創薬を進めるにあたりゲノムバンク事業は不可欠な仕組みといえよう。バンクという性質上、事後如何なる研究等に利用されるかについては、情報提供時に確定しない（それこそがバンク事業の核心である）。したがって提供者との間でのI.C.のあり方、匿名性問題がELSIとして検討されてきた。ELSIと創薬の社会的利益とについての検討を経て現行ゲノム指針は、匿名性概念を、連結可能・不可能の如何に関わらず特定個人の識別性を規準とした匿名性概念へと修正をした上で、2013年改正で導入した個人情報に戻ることの出来る形（対応表を残した形式）で個人情報を第三者機関に提供（分譲）することを可能とする姿勢を維持した。このことは、分子疫学コホート研究をはじめ、ゲノム創薬の展開を支える制度枠組が構想されたということも出来よう。しかし、個人の全ゲノム解析が進む現状にあって、提供資料の解析結果自体から提供者及びその血縁関係にある親族が結びつけられ得る可能性、或いはそれに止まらず提供者の属性に伴う集団等に影響が及ぶ可能性もまた指摘される。³こうした状況を踏まえて、果たして匿名化という規準を用いて情報提供者を初めとする当事者等のプライバシーが保護され得るのかどうか問われる。

⑤ おわりに

¹ 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会ライフサイエンス委員会（第89回）資料3-1（JST-CRDS 島津フェロー 説明資料）平成30年7月23日開催。

² 静岡県立静岡がんセンターHOPE研究を参照。<https://www.scchr.jp/project-hope.html>

³ 1000 Genomes Project: Developing a Research Resource for Studies of Human Genetic Variation. CONSENT TO PARTICIPAT. 特に 7. What are the risks of participating? <http://www.internationalgenome.org/sites/1000genomes.org/files/docs/Informed%20Consent%20Form%20Template.pdf>, 及び Ethical considerations for investigators proposing samples for inclusion in the 1000 Genomes Project. 特に 7. Beyond individual informed consent: Considering the appropriateness of community engagement/consultation. <http://www.internationalgenome.org/sites/1000genomes.org/files/docs/Informed%20Consent%20Background%20Document.pdf> を参照。

オーダーメイド医療の開発に向けたゲノム創薬研究は、医療及び創薬の新たな段階へと接続し、国境を越えて展開している。そしてそれは、ゲノム創薬の進展に大きな影響を及ぼす医療機器等の開発にともなう研究及び医療実践の状況変化とともに、プライバシーの保護のあり方然り、解析研究と発現に関する研究との異同然り、創薬研究を支える規律のあり方について、既存の視角の再考を喚起する。

研究対象者の保護を前提として、創薬研究を促進する、両者を如何に統合的に捉える視角を醸成し得るか、が問われている。

【基本文献】

米村滋人編著『生命科学と法の近未来』信山社、2018年（特に、森崎隆幸「第9章 生命科学研究・先端医療の実際的課題—ゲノム研究規制の今日的課題」）。

奥田純一郎・深尾立編著『バイオバンクの展開—人間の尊厳と医科学研究—』（上智大学出版）2016年。

堤正好「「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の改正概要」『Organ Biology』VOL. 21 NO.1. 2014. 9-15 頁。

磯部哲他「テーマ企画—遺伝情報をめぐる問題状況」『慶應法学』第18号（慶應技術大学法科大学院）2011年、1-136頁。

青木清、町野朔編著『医科学研究の自由と規制 研究倫理指針のあり方』（上智大学出版）2011年。

町野朔、雨宮浩『バイオバンク構想の法的・倫理的検討』（上智大学出版）2010年。

白井泰子「ゲノム時代の生命倫理・医療と医学研究の狭間で」『生命倫理』VOL.13 NO.1 2003年、63-69頁。