

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08550

研究課題名(和文) 未成年者を対象とする全ゲノム解析研究におけるELSI

研究課題名(英文) ELSI Concerning Underage Subjects in Whole-Genome Sequencing Studies

研究代表者

大橋 範子(OHASHI, Noriko)

大阪大学・医学系研究科・特任研究員(常勤)

研究者番号：50739430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ゲノム解析技術の飛躍的な向上により、ゲノム・遺伝子解析研究が急速に普及しつつある。研究への参加には被験者の同意が前提となる。同意能力のない未成年者が被験者となる場合には、遺伝情報の特異性に由来する問題の他、代諾やインフォームド・アセント等特有の問題が生じる。さらに、全ゲノム解析研究などゲノム網羅的解析研究の場合、それに固有の問題も起こりうる。本研究では、未成年者を対象に、ゲノム網羅的解析研究を行う場合のELSIを検討し、そこで明らかにした適正な研究実施のための制度構築のあり方を、学会発表等により発信した。

研究成果の概要(英文)：Genomic and genetic analysis studies are rapidly spreading due to the drastic improvement of genome analysis technology. In order to participate in these studies, the consent of the subject is required. Using underage subjects who lack the ability to consent raises some issues, such as informed consent by proxy and informed assent, as well as other issues that concern the specific nature of genetic information. In case of comprehensive genome analysis studies, e.g. whole-genome sequencing studies, problems unique to them also arise. In this study, I examine ELSI concerning underage subjects in comprehensive genome analysis studies, and consider how best to develop regulations and systems for this kind of research. The findings have been presented at several academic conferences as well as in print.

研究分野：生命倫理学

キーワード：バイオエシックス ゲノム・遺伝子解析 遺伝情報 未成年者

1. 研究開始当初の背景

ゲノム解析技術の飛躍的な向上により、ゲノム・遺伝子解析を伴う臨床研究やコホート研究が普及し、国際的な共同研究の実施も増加しつつある。それとともにゲノム・遺伝子解析における ELSI (Ethical, Legal and Social Issues、倫理的・法的・社会的課題) は、ゲノム・遺伝情報の取り扱い、結果の開示(結果の返却)、データ共有等多岐にわたるようになってきた。特に、全ゲノム解析・全エクソーム解析・多遺伝子パネル解析といったゲノム網羅的な解析を伴う研究では、「偶発的所見(検査の本来の目的である疾患についてゲノム・遺伝子解析をしたとき、偶然、見いだされた、別の疾患についての所見)」や「二次的所見(検査の、本来の目的となった疾患ではないが、それと併せて意図的に探索し、得られた所見)」への対応も重要な課題となってくる。

ところが、本研究を開始した当初は、こうした課題に対する倫理的・法的規制や体制的枠組のあり方をめぐって、議論はされているものの、それらの検討はまだ途上にあると言わざるを得ない状況であった。

また、研究参加には、被験者の自発的同意が必要であるが、同意能力のない未成年者の参加が不可欠となってくる研究も多い。その場合、代諾者によるインフォームド・コンセントや、インフォームド・アセントのあり方等が問題となるが、日本ではこうした問題に関する研究もほとんどない状態であった。

2. 研究の目的

前述のように、近年、ゲノム解析において飛躍的な技術向上がもたらされた。その結果、日本でもゲノム網羅的解析を含む様々なゲノム・遺伝子解析研究が行われるようになり、そこではゲノム・遺伝子解析研究に固有の ELSI の存在が指摘されていた。

このような問題の中には、被験者が未成年者や胎児であることに起因するもの、被験者が未成年者・胎児の場合に一層複雑化するものがある。

本研究では、未成年者を対象とした、全ゲノム解析研究等ゲノム網羅的な解析を伴う研究に照準を合わせ、その ELSI を明らかにすること、そして、日本の現状や特殊性も踏まえながら、その解決に向け研究し、将来ますます盛んになるであろう国際共同研究も見据えた、適正な研究推進のための制度構築について提言することを目的とした。

3. 研究の方法

アメリカ、ヨーロッパ、アジアの全ゲノム解析研究等ゲノム網羅的解析研究における、未成年者の同意/賛意(インフォームド・コンセント/アセント)のあり方についての調査や研究に関する文献調査等を行った。また、ウェブサイト、文献、インタビュー等を通じて、各国の規制・制度構築の現状や議論の動

向についての把握・分析を行った。

国内では、この問題に関する先行研究がほとんどなかったため、主に、医療・研究の分野の現場で働く人々(研究者・医師・遺伝カウンセラー等)から、彼らが直面する様々な課題、現時点での対応といった情報の収集に努めるとともに、研究者自身らが実施した、全ゲノム解析研究に関する一般市民を対象とした意識調査(2014年3月実施。調査結果に基づく論文は「全ゲノム解析研究に関する一般市民を対象とした意識調査」として『医療・生命と倫理・社会』(Vol.12, 88-104, 2015)に掲載)の結果分析等も参考とし、適正な研究推進のための制度構築の方向性を探求した。

4. 研究成果

本研究では2つの大きな論点を扱うことになった。

第一は、全ゲノム解析研究をはじめとするゲノム網羅的解析研究に伴う論点、第二は、未成年者を研究の被験者とするに伴う論点である。

そもそも遺伝情報には不変性・予測性(血縁者間の)共有性といった特殊性があり、それゆえ、一般の医療情報に比べ秘匿性が高く、より慎重な取り扱いを要するとされ、その倫理的・法的規制のあり方については従来から議論されてきた。しかし、ゲノム網羅的解析技術の普及とともに、「偶発的所見」や「二次的所見」への問題も顕在化してきた。もっとも、こうした技術は「研究」以外に、「医療」・「ビジネス」の領域での利活用も想定され、そこにおいても偶発的所見・二次的所見への対応は重要な検討課題となっている。

本研究では、全ゲノム解析研究等ゲノム網羅的解析研究を対象としたため、第一の論点については、この偶発的所見・二次的所見に関する結果開示についての検討に重点を置くことになった。主にアメリカ・イギリスの文献研究、国内外の既に実施されているプロジェクトに関する資料(説明同意文書の様式・内容等)の調査、関係者へのインタビューなどを行い、最新の議論状況や動向、現場の実情等を把握・分析し、まず課題の抽出を行った上で、対応のあり方を検討した。

本研究はあくまで「ゲノム網羅的解析」が「研究」として実施される場面对象とするものであるが、「研究」における問題の本質をよりの確に把握するために、「医療」・「ビジネス(DTC 遺伝子検査)」といった領域についても必要な範囲で調査した。

こうした調査の結果、特に「医療」に場における「クリニカルシーケンス」との比較で明らかになったことは、「研究」においては、「解析結果の精度の信頼性が低い」、「被験者へのコンタクトが容易でない」、「(開示(返却)する側の)開示義務の法的・倫理的根拠が曖昧である」などの課題である。また、結果を開示する方針を取った場合には、研究

参加に際しての説明や、結果開示時の遺伝カウンセリングのあり方に新たな検討が必要となってくるため、研究に支障をきたす可能性が生じる点も問題となる。そのため、現時点の日本では偶発的所見・二次的所見の開示には消極的な研究者/研究機関が多い。

しかし、ゲノム・遺伝子解析研究は日進月歩の分野である。遺伝子変異と疾患の関連性、発症機序、浸透率などについて、次々に新たな知見が集積されていく。見つかった偶発的所見・二次的所見が生命に重大な影響を与える疾患に関連するもので、かつ「浸透率が高い」、「医学的な対処可能性 (actionability) がある (予防や早期発見・治療により予後の改善が期待できる)」場合、研究者の中にも、開示またはその検討を行う動きがあることがわかった。

そうすると次に問題になってくるのは、開示対象の疾患・変異をどのように選定するのかということである。これについては、「クリニカルシーケンス」の文脈であるが、アメリカで 2013 年に American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) がその勧告において、積極的に探索・返却すべき遺伝性疾患・遺伝子変異のリストを発表しており、さらに ClinGen の Actionability Working Group (AWG) が、選定の判断基準となる対処可能性の評価方法を提案している。これらを精査したところ、「研究」の場合においても一つの指標として参考にしようが、「日本」で、そして、被験者が「未成年者」である場合に、それを踏襲できるのかについては疑義があり、さらなる検証を重ねていくことが必要と思われた。

ところで、ACMG や AWG では医学的な対処可能性が検討されているのであるが、発症可能性の判明は、結婚・生殖・就職など人生の諸場面での自己決定に役立つという見方もできる。このような観点に立てば、医学的対処可能性がなくても、すなわち、予防法や治療法がない疾患の場合でも、開示を望む者がいると思われる。もっとも、現在のところ、「医療」の場面での偶発的所見・二次的所見開示の検討においても、こうした観点は判断材料となっていない。被験者の個別事情を知ることが一般的には困難な「研究」(ただし、後述のように、研究のあり方は多様である)では、これらの検討は現実的ではないかもしれない。ただ今後は、このような、いわば人生設計上の対処可能性についても、検討していく余地はあると考えられた。

第二の「未成年者を研究の被験者とする」とに伴う論点でも多くの検討課題が見つかった。

未成年者は成長途上にあり、それゆえ、未成年者に特有の状況と問題が生まれる。

未成年者に特有の状況とは次のようなものである。

未成年者はある程度の年齢 (後述) まで理解力・判断力が未成熟であり、そのため「同

意能力」がなく、「インフォームド・コンセント」を与えることができない。そこで、「代諾者によるインフォームド・コンセント」が必要となるが、「児童の意見表明権」を尊重する流れの中、保護者の代諾とともに「インフォームド・アセント」を得ることが提唱されている。未成年者の能力は成熟に向けて変化していく過程にあり、やがて同意能力を具備する。未成年者の場合、同意能力の個人差が大きい、などである。

こういった未成年者に特有の状況は、「研究」でも「医療」でも「ビジネス」でも、共通の形で、またそれぞれに固有の形で問題となってくる。

「研究」に関して言えば、「医療」とは異なり、基本的には被験者自身に直接的利益がなく、しかも、侵襲の度合いに応じてリスクは発生する。したがって、保護者の代諾で研究参加は可能となるものの、「未成年者の参加が当該研究に不可欠と言えるのか」、「代諾者が被験者の最善の利益の真の代弁者であると言えるのか (たとえば、虐待の可能性はないのか)」は、より慎重・厳格に判断されなくてはならない。

特に、リスクに関しては、身体的・精神的なリスクにとどまらず、遺伝情報が扱われることに付随するリスク、すなわち、情報漏洩やそれによって引き起こされる差別等の問題の他、結果 (疾患の発症可能性) が開示された場合には、発症や将来への不安といった精神的なダメージも予想される (一方、発症可能性が判明することで医学的介入が可能になるという利益もある)。ゲノム網羅的解析研究による偶発的所見・二次的所見の判明には、発症前診断と同様の問題 (未成年者の場合は本人の自律的判断を尊重するため、成年期以降に発症する疾患の発症前診断を原則行うべきでない) とされる。これと同様の配慮が偶発的所見・二次的所見の開示についてもなされるべきであろう) が発生するだけでなく、発症前診断とは異なり、意図せず (発症前診断は、そもそもある疾患の発症可能性を疑って受けるものであるが、偶発的所見判明の場合は、予め特定の疾患が想定されているわけではない) 所見が得られてしまうという問題もある。

加えて、「研究」には、健常者を対象としたコホート研究のようなものから、「医療」との境界にあるもの (たとえば、希少難病の領域では、「研究」として実施されているが、事実上、治療を行っている) とみなせる場合がある) まで多様性が存在し、一律に論じることができないという難しさもある。

また、前述のように、未成年者は理解・判断能力の成熟度において個人差が大きい。しかし、現実には、インフォームド・コンセント (研究・医療における同意能力は必ずしも成年 (日本では原則 20 歳) に達することを要件とするものではなく、日本では概ね 16 歳が一つの目安となっている) インフォー

ムド・アセント(年齢に応じて、いくつかのパターンが用意されることも多い)の別は年齢によって判断されることが多い。個人の多様性に応じた柔軟な対応が謳われていても、実際には現場のマンパワーの問題等が障壁となつて、被験者個人の状況に応じた対応は難しい。

こうした成熟度の個人差の他に、未成年者は徐々に成熟に向かい、やがて同意能力を有するようになる。研究の中には長期間にわたるものも多いため、成長の各段階でどのように意思確認をしていくか、特に不参加の意思表示、参加意思の撤回をどのように取り扱うかは重要な検討課題である。

以上のようなインフォームド・コンセント/アセントのあり方や、未成年者への対応のあり方についても、第一の論点同様、国内外のプロジェクト、機関(アメリカの National Human Genome Research Institute (NHGRI) Genomics England, Children's Hospital Boston など)におけるインフォームド・コンセント/アセント文書の記載内容や対応の方針を調査・分析した(「研究」領域だけでなく、「医療」・「ビジネス」領域も比較のため研究対象とした)。

第一、第二の論点に加え、近年は国際共同研究も広まりつつあり、その流れの中で、国内外でのデータ共有が進むと同時に、情報セキュリティの問題もクローズアップされてきている。ゲノム網羅的解析研究における望ましい制度構築のためには、こうした観点からの検証も必要であり、日本、アメリカ、EU等の個人情報保護に関連した各種法規制の検討も必須であることが示唆された。

3年間の研究期間における各年の具体的取組は以下である。

平成27年度は、下記の . . . を中心に行った。

平成28年度は、下記の . . . に重点を置いた。

平成29年度は、それまでの . . . の各ステップにおける成果を踏まえ、主を実施した。

日本の現況と課題の認識 海外の現況や最新の議論・動向の把握 日本及び各国の比較・検討による、ゲノム網羅的解析研究をめぐる共通の課題の抽出 研究以外の分野(医療・ビジネス)における、ゲノム・遺伝子解析に伴う問題や対応についての調査 国を超えて共通の課題及び各国に固有の課題に対する、各国の具体的対応例の調査

各年の成果は、ヨーロッパ人類遺伝学会等国内外の学術会議において発信している。また、研究の集大成として、本問題に対する提言的な内容を含む論考の執筆及び投稿先の検討を進めている。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計3件)

Noriko Ohashi

ELSI Concerning Underage Subjects in Genome and DNA Analysis Research: The Situation in Japan and the Issues We Face.

European Society of Human Genetics Conference 2017

(2017年5月27~30日、コペンハーゲン、デンマーク)

Noriko Ohashi

Current state and ELSI of DTC genetic testing in minors or fetuses in Japan.

European Society of Human Genetics Conference 2016

(2016年5月21~24日、バルセロナ、スペイン)

大橋 範子

未成年者の遺伝子検査における ELSI と規制の方向性。

第27回日本生命倫理学会年次大会

(2015年11月29日、千葉)

[図書](計1件)

霜田求編『テキストブック生命倫理』、大橋範子「第11章遺伝子医療」、法律文化社、2018年、122-133

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大橋 範子 (OHASHI, Noriko)
大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究
員 (常勤)
研究者番号: 50739430

(2) 研究分担者

無し ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

無し ()

研究者番号:

(4) 研究協力者

無し ()