

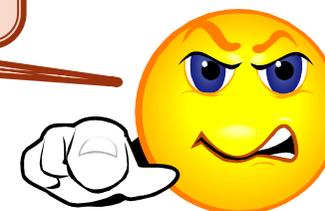
遺伝子解析研究における試料提供 とインフォームド・コンセント

2013.03.01

国立精神・神経医療研究センター
TMC 流動研究員(研究倫理特任)
伊吹 友秀

非倫理的な研究とは？

「君の研究は非倫理的だ」



1. 研究自体が不正
2. 非倫理的(?)な動物実験
3. ヒトを対象とした非倫理的な研究

不正な研究

不正な研究の例

- ▶ ハーバード大、
「iPS細胞移植例ない」と説明
 - iPS細胞の心筋移植をめぐる森口氏(48)の研究成果に疑義が生じている
 - 米ハーバード大学:「iPS細胞移植に関する森口氏の話はうそだと確信している」
 - 同当局者によると、森口氏が行ったとする心筋細胞の移植のためには、同大の倫理審査委員会の同意が必要だが、それを示す記録は一切なかった
 - 同大は過去の論文すべてを調査する方針で、結果次第で森口氏のすべての論文の信頼性がなくなることも
(2012.10.12 読売新聞)

不正な研究とは？

▶ 不正行為とは何か

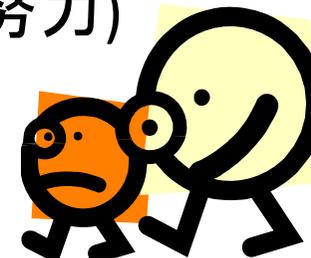
研究者倫理に背馳し、研究活動の本質ないし本来の趣旨を歪め、研究者コミュニティの正常な科学的コミュニケーションを妨げる行為であり捏造、改ざん、盗用などがこれに当たる

(「研究活動の不正行為への対応のガイドライン」)

- 研究活動[の本質]とは、先人達の研究の諸業績を踏まえた上で、新たな知見を創造し、知の体系を構築していく行為
- 科学研究における不正行為は、人々の科学への信頼を揺るがし、科学の発展を妨げ、冒瀆する
- 厳しい財政事情にも関わらず、(中略)、貴重な国費を効果的に活用する意味においても研究活動の公正性を一層確保すべき

不正な研究とは？

- ▶ データのねつ造、改ざん、データや論文の剽窃
 - 科学に対する一般社会の信頼性の失墜
 - 研究者にとっても不利益となる
 - 研究成果の公益性の観点からも許容されない
 - ・ そもそも研究成果は誰のものか？
 - **ピアレビュー制度**
 - 研究者自身による相互監視(自浄努力)



不正な研究とは？

- ▶ 利益相反
 - 利潤追求によって研究が歪められていないか？
Ex. コーラの広告実験
- ▶ 研究の悪用の問題
 - 研究成果の悪用の責任は誰にある？
 - 一般社会と研究者のコミュニケーション
(科学コミュニケーション)
 - 人々が受け入れ可能な科学を目指す
- ▶ オーサーシップの問題



不正な研究と倫理

- ▶ 何が研究を倫理的に不正にするのか
 - 科学研究における不正行為は、人々の科学への信頼を揺るがし、科学の発展を妨げ、冒瀆する
 - 科学の営みには普遍のルールがある(義務論)
 - 厳しい財政事情にも関わらず、(中略)、貴重な国費を効果的に活用する意味においても研究活動の公正性を一層確保すべき
 - 最大限の利益を目指すべき(功利主義)
 - この他には、捏造等をする研究者は「よい研究者」と言えるか？という立場からの議論も(徳倫理)

非倫理的(?)な動物実験

非倫理的(?)な動物実験

- ▶ ウサギ等を用いた化粧品等の毒性検査
 - 欧米などでは動物愛護団体が猛反対
 - 本当に検査はいらぬのだろうか？
- ▶ LD50試験
 - 実験動物に化学薬品を徐々に増やしていき、半数が14日以内に死亡する量によって毒性を調べる
 - 人の致死量を動物の致死量で決定できるのか？
 - 人で最初から毒性を試験することは倫理的か？

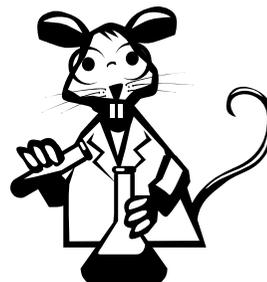


なぜ動物の倫理を考えるべきなのか？

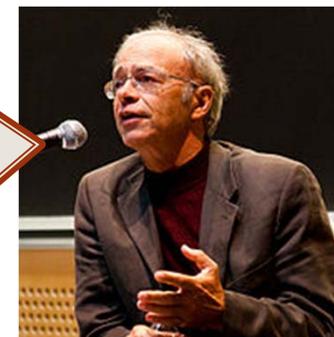


ルネ・デカルト
(1596～1650、フランスの哲学者)

動物は精神がないから「**単なる機械**」
人間は精神があるから「**単なる機械**」ではない
ゆえに人間は動物を**道具**として利用可能



苦痛を感じる能力のある存在は、等しく
倫理的に扱われなくてはいけない！
さもなくば人種差別ならぬ**種差別**に！



ピーター・シンガー
プリンストン大学教授¹

動物の倫理の3段階の立場 (ドゥグラツィア2003)

- ▶ **考慮しなくていい**(Ex. デカルト)
 - 動物はモノであるから自由に利用してよい
- ▶ **功利主義**(Ex. シンガー)
 - 動物の利用が引き起こす危害が利益を超えない限り利用可能
 - どこまでを利益と危害として考慮すべきか？
- ▶ **動物の権利**
 - 動物にも人格に付与される権利に類する権利がある
 - 生存権や、自然権などどこまでの権利をどこまでの動物に認めるべきか？

動物実験の3R

- ▶ ラッセルとバーチにより1950年代に提唱された中間的原則
(Russel and Burch 1959)
 - Replacement (代替)
意識・感覚のない低位の動物種、試験管内実験への代替、重複実験の排除
 - Reduction (削減)
使用動物数の削減、科学的に必要な最少の動物数使用
 - Refinement (改善)
苦痛軽減、安楽死措置、飼育環境改善など

ヒトを対象とした非倫理的な研究

非倫理的な医学研究①

- ▶ タスキーギ梅毒事件
 - 1932年から1972年まで行われた梅毒の自然経過観察研究
 - 研究参加者は主に黒人の貧困層
 - 薬が開発された後も利用せず
- ▶ ユダヤ人慢性疾患病院事件
 - 1962年までにNYのある病院において22名の末期の患者に対して「生きたがん細胞」を注射
 - 適切な説明もなく、同意も得られていなかった

非倫理的な医学研究②

- ▶ ハバスパイ族vs.アリゾナ州立大学の紛争
 - インディアンの一部族が、自分たちが承諾していない研究にまで自分たちの試料が利用されたとして、大学や研究者を訴えた
 - ・ ハバスパイ族:「糖尿病の関連研究のみに同意」
 - ・ 研究者:「広く研究一般に同意をえている」
 - 特に、精神疾患の研究や部族のルーツを探索する研究が無断で行われたことに抗議

ヒトが参加する研究

- ▶ ヒトに直接的に介入する研究(タスキーギ)
 - ヒトの体に直接影響を及ぼし、身体的・時間的な影響が発生
 - 場合によっては、多大な危害が及ぶ危険性も
- ▶ ヒトから採取した試料(ヒト由来試料)を用いての研究(ハバスパイ)
 - ヒトの体には直接影響しない
 - 抽出された試料や情報(遺伝子等)は半永久的に残存(Cf. HeLa細胞)

研究におけるリスクとベネフィット

- ▶ あらゆる研究に大なり小なりリスクは付随
 - 重要なのは、リスクの最小化と、最小化されたリスクがベネフィットと比して許容可能であること
- ▶ ただし、基本的には個人にとって直接的なベネフィットがあることは稀
 - 個人にベネフィットがあることがわかっているならそもそも研究する必要があるか？
 - 直接的なベネフィットがあったとしてもあくまで偶然
 - 社会のベネフィットは個人へのリスクをどの程度正当化しうるか？(CIOMS ⇔ ヘルシンキ宣言)

研究におけるリスクとベネフィット

- ▶ ヒトに直接的に介入する研究
 - 主なリスク: 身体上の危害、精神上的の危害、時間的拘束
 - ベネフィット: 時には個人に直接的な恩恵がある場合も(Ex. 新治療薬の成功)
- ▶ ヒト由来試料を用いた研究
 - 主なリスク: 情報の漏えい(遺伝情報等)、自己情報コントロール権の侵害
 - ベネフィット: 直接的な恩恵はあっても極小(Ex. 偶然的な疾患の発見)

研究倫理の歴史的経緯

- ▶ 1946年 ニュルンベルグ綱領
 - 研究参加者の同意(インフォームドコンセントの原型)
- ▶ 1964年 ヘルシンキ宣言
 - 研究参加者の利益は社会的な利益よりも優先
- ▶ 1978年 ベルモントレポート
 - 3原則(生命・医療倫理の4原則の原型)
- ▶ 1993年 CIOMSのガイドライン
(国際医学団体協議会)
 - 利益の最大化と害悪の最小化



研究倫理における3原則

▶ 人格の尊重

- 研究参加者を自律的な人格として扱う
- 自律性が低い人の保護は慎重に

▶ 善行

- 利益の最大化と害悪の最小化

▶ 正義

- 研究参加者は公平に選ばれなくてはならない
- 研究参加のリスク、及び、研究による利益は公平に分配されなくてはならない

日本における新聞報道された事例

- ▶ 横浜市立大学の事例(2001年)
 - 横浜市大のある医師が、大腸がんの患者から切除した大腸の一部を当人に無断で持ち出し研究に利用
 - 同医師は倫理委員会に虚偽の報告
- ▶ 名古屋大学等の事例(2010年)
 - 名大が中心となって国内10か所の研究施設が協力していた多施設共同コホート研究(約55000人の試料)
 - このうち、約4500人分を遺伝子解析しようとしたところ、135人の分に関しては遺伝子解析に関する同意がとれていなかったことが判明

日本における研究倫理指針の歴史

- ▶ 2000年 ヒトゲノム研究に関する基本原則
- ▶ 2001年 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ▶ 2002年 疫学研究に関する倫理指針
- ▶ 2003年 臨床研究に関する倫理指針
 - (3指針のどれが適用されるかもこの順番に従う)
- ✓ 2003年 個人情報保護法
 - 2004年 ゲノム指針、疫学指針、臨床指針改正
 - 2007年 疫学指針改正
 - 2008年 臨床指針改正
 - 2013年 ゲノム指針改正(予定)

指針に違反しなければ倫理的か？

- ▶ 指針は原則的に遵守すべきなのだが、、、
 - 指針に違反しなければ常に倫理的か？
 - 指針に書かれていないことをするのは常に不正か？
 - ▶ 研究者が自らの頭で考えることも重要
 - 科学のルールに反さないか？
 - 最大限の利益を(社会に)もたらすか？
 - 「よい研究者」がやることか？
- 指針は研究の手順書ではないので、一人一人
がその意味を解釈・実践することも重要

指針に違反しなければ倫理的か？

- ▶ これから紹介する事例は、応用問題
- ▶ 一般的にヒト由来試料を扱う研究においては、試料と個人情報が連結可能かどうかで取り扱いが変わる
 - 米国: コモンルールの対象となるか
 - 日本: 多くの指針において利用の要件が変化
- ▶ 本当に連結不可能匿名化すれば、問題は解決するのか？
 - 指針の遵守を超えて自ら考えることの必要性を示唆してくれるケース

補足：各指針における再同意が得られない場合の 既存試料の研究利用の条件

	臨床指針、 疫学指針	ゲノム指針
連結 可能 匿名化	倫理審査＋ 1)対応表を有さない 2)not1) 研究利用に関する同意＋ 情報の公開＋ 試料提供時の同意との関連性 3)not1),2) 情報の公開＋ 研究対象者の拒否権の担保＋ 公衆衛生上の必要性＋ 再同意取得困難	倫理審査＋ 1)試料提供時の同意との関連性 ＋ 研究目的の通知または公表 2)not1) 提供者の危険、不利益がない＋ 公衆衛生上の必要性＋ 研究の代替不可能性＋ 再同意取得困難
連結 不可能 匿名化	倫理審査	倫理審査＋ 提供者に危険、不利益がない

遺伝子解析研究における試料提供 とインフォームド・コンセント

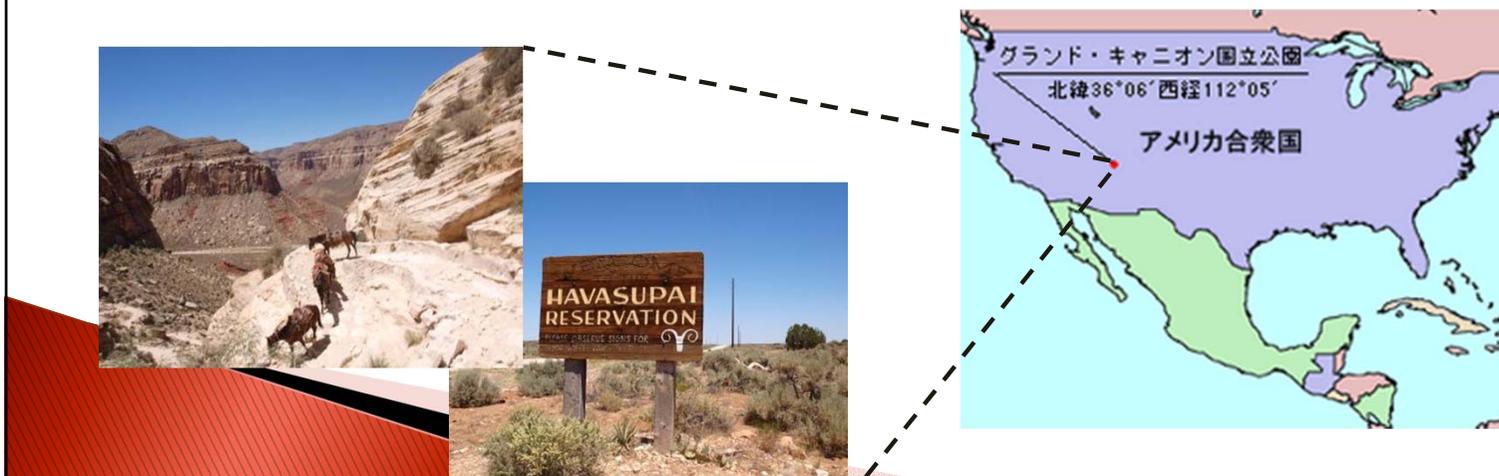
ヒト対象研究におけるICの重要性

- ▶ ヒト対象研究における紛争事例が問題に
 - ヒトに直接的に介入する研究においてICが必要であることはいうまでもない
 - 直接的な危害以外にもICを巡っての争いも増加傾向
 - ▶ 近年、米国において注目を集めた研究上のICについての一つの紛争事例
- ⇒ ハバスパイ族vsASU(Arizona State University)

ハバスパイ族vsASU①: 紛争の背景

▶ ハバスパイ族の特徴

- ✓ アリゾナ州のグランドキャニオンに住む650人程のネイティブ・アメリカン
- ✓ 遺伝的多様性が低い
- ✓ 2型糖尿病が大きな問題に(女性で罹患率55%)



29

ハバスパイ族vsASU②:ゲノム研究

- ▶ ASUの研究者はハバスパイ族の人々の依頼を受けて糖尿病のゲノム解析研究を開始
 - 1990年代から200人以上の血液サンプルを収集
- ⇒ 有効な発見には至らず
 - ただし、保管は継続(約10年間放置)
- ▶ 2002年ASUの別の研究室の大学院生Aが新しい解析手法により研究を開始

ハバスパイ族vsASU③: 発覚～紛争

- ▶ 発覚の契機: 2002年大学院生Aの発表をハバスパイ族の女性Bが傍聴
 - ▶ 紛争のきっかけ
 - 大学院生A: ハバスパイ族の遺伝的ルーツを探索
 - ハバスパイ族の伝承とは異なるルーツが明らかに
- ⇔ 同意の範囲を超えていると女性Bが反発



31

ハバスパイ族vsASU④: 事後調査

- ▶ 同意事項についての認識の食い違い
 - 遺伝的ルーツの解明は同意の範囲内か
 - ASUのRECで承認された同意事項とハバスパイ族の人々が主張する同意事項に相異
- ASU: 糖尿病、統合失調症、うつ病等と遺伝子の関係に関する研究
- ハバスパイ族: 行動障害と医学的疾患に原因する研究
- その上、ハバスパイ族にとって英語は第2言語



ハバスパイ族vsASU⑤: 事後調査

▶ 試料の杜撰な保存と管理

- 一部匿名化されずに試料を別の研究室に提供
- ハバスパイ族の人々は血を神聖視していたが、試料は一部放置される形で保存されていた

ハバスパイ族:

「ASUの職員も参加して血を埋葬する儀式を行いたい」

⇒ 2004年法廷闘争へ(2010年に和解)
70万ドルの賠償金＋血液の返還



33

本事例の倫理的な争点

1. 包括同意の問題
(Mello and Wolf2010)
2. 研究者と提供者のコミュニケーションや
科学リテラシーの問題(村松2011)
3. ゲノム研究のような研究での連結不可能
匿名化された試料の扱いの問題
(伊吹、前田2011)

1、包括同意の問題

- ▶ 今後我が国でも疫学やゲノム研究において将来の研究のための包括的な同意の取り方が必要となる
 - バイオバンク、データベース等の必要性の増加
- ▶ 個別の研究の目的を特定せずに試料提供の同意を得ることは有効か？
 - 何に同意するか具体的にイメージできず、ヘルシンキ宣言の考えに反する(Arnason2004)
 - 「人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない」(ヘルシンキ宣言 第14条)

包括同意の問題への対応

- ▶ 従来のICとは別のものとして理解する
 - 権限付託(Arnason2004)、許諾(Greely1999)
- ▶ より条件設定を細かくして従来のICと同様の枠組みで考える
 - 同意する研究を選択式にする(Mello and Wolf2010)
 - 除外してほしい研究を選んでもらう(Lo2009)
- ▶ 倫理審査の実施や研究参加者への情報提供と参加撤回の担保

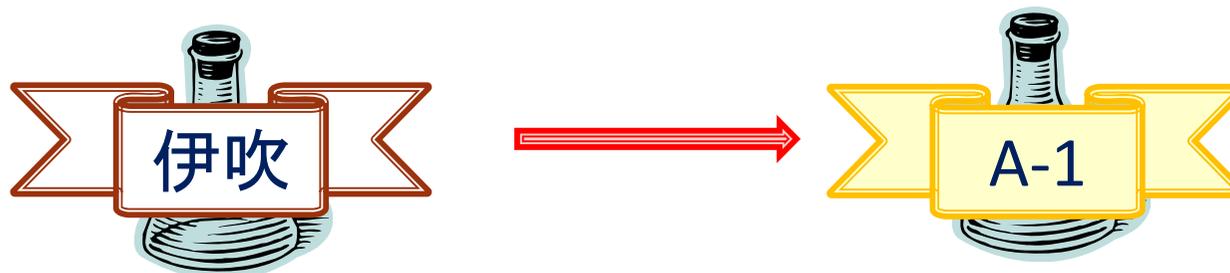
2、コミュニケーションの問題

- ▶ 研究結果が研究参加者に直接的には利益を与えることは稀
 - 研究者と研究参加者との間でこの点について共通理解が成立している必要がある(村松2011)
 - 研究参加者は治療的誤解(Therapeutic misconception)しやすいことも知られている
- ⇒ 研究参加者とのコミュニケーションを工夫する必要あり



3、連結不可能匿名化された試料の扱い

- ▶ 連結不可能匿名化: 個人を識別できないように、提供者と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化



- ▶ 連結不可能匿名化されたヒト由来試料は一般的には(比較的)利用規制が緩い
- ⇔ 連結不可能化するだけでは解決しがたい問題がこの紛争から浮き彫りに

連結不可能匿名化で解決されない問題①

- ▶ 稀少試料の非匿名性
 - 連結不可能匿名化された試料の規制が緩くなる一つの根拠は個人情報との関係が切断されるから
 - 稀少な試料は匿名化しても個人を特定可能な場合がある
 - 国内で数例しかない遺伝性疾患患者の遺伝情報



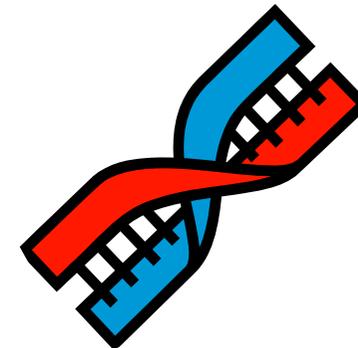
連結不可能匿名化で解決されない問題②

- ▶ 集団としての情報の非匿名性
 - 試料を連結不可能匿名化しても、提供者の所属する集団は特定可能
 - 個人の情報の保護と同程度に集団としての情報の保護が大事になる集団も存在しうる
- ⇒ 「集団としての情報コントロール権」の問題



集団としての情報コントロール権の問題

- ▶ 「集団としての情報コントロール権」の保護と研究の推進との対立
 - 研究対象集団に固有の価値観を尊重するのであれば、これは(一定程度)保護されるべき
 - 研究協力者の理解なくして研究は成立しない
 - ✖ ゲノム研究の場合、遺伝子差別の問題も



連結不可能匿名化することの弊害

- ▶ 研究者は連結不可能匿名化すれば全ての倫理問題がなくなると考えるべきではない
 - 通常、研究参加者が研究参加を辞退する権利が認められている(Ex. ヘルシンキ宣言 第24条)
 - 連結不可能匿名化した場合、途中での研究参加の事態が非常に困難に
- ⇒ 研究参加者側から見れば辞退する権利の放棄
 - [連結不可能匿名化すると]参加者からの要請があった場合でも、サンプル取り下げや個人結果の返却といった措置を取ることは不可能(中略)HBGRDは[連結不可能]匿名化の持つ意味合いを考慮すべきである
(「HBGRDに関するOECDガイドライン」)

連結不可能匿名化で解決されない問題への対策

- ▶ 連結不可能匿名化しても匿名化できないことを前提として説明し、同意を得る
 - 非匿名性を前提とした同意

- ▶ 研究参加者集団に研究に協力してもらう
 - 研究計画段階から参加してもらう
 - 研究倫理審査委員会に参加してもらう



本事例が本邦に示唆すること

- ▶ 本邦でも類似の問題は発生しうる
 - 特定の地域を対象とした研究
(離島、山間部等)
 - 特定の集団を対象とした研究
(稀少疾患患者、少数民族等)



個人や集団の情報の非匿名性を前提としたICや情報保護の在り方の検討が必要

終わりに

- ▶ ヒトを対照とした研究において、倫理指針は基本的な規則を提示
- ▶ 研究者は指針を手順書として盲目的に従うだけでなく、時には自らの研究が「倫理的」かどうか自問することを大事
 - 研究参加者は(たとえ細胞の一つだろうと)大事な研究のパートナー
- ▶ 現在、倫理審査や支援などによって、独善に陥らないための仕組みは整備されつつある