

2002年11月12日

「ヒトゲノム解析を含む臨床研究」の現状についての研究
- 個人情報としてのゲノム情報の保護と医療機関における管理の状況 -

福島県立医科大学第二外科 教授 竹之下誠一
日本医科大学第四内科 講師 弦間 昭彦

はじめに

ヒトゲノムプロジェクトがほぼ終了した現在、ヒトゲノム¹解析の成果を活用した臨床研究の試みが種々企画されつつある。ヒトゲノムは、今まで得られなかった個々人における疾病の原因や進行度、治療の効果や副作用の予測など、診断・治療の内容を画期的に向上させる可能性を秘めた、多くの情報をもたらす。だが、これらのゲノム情報は、極めて重要な個人情報という一面も持っており、その取り扱いには、十分なモラルとそれを可能にするルールおよび体制作りが必要となる。

我が国において基礎研究成果の臨床への応用、すなわちトランスレーショナルリサーチ²を進める上で、解決しなければならない課題は、ほぼ2つに集約される。トランスレーショナルリサーチのガイドラインと、臨床試験実施施設における体制の整備が進んでいないという点だ。

実は、我国にはトランスレーショナルリサーチを対象にした公的ガイドラインが存在

¹ ヒトゲノムと遺伝子：ヒトの細胞ひとつひとつの中には核があり、その中に46本の染色体が入っている。この染色体の1セットをゲノムといい、この中に遺伝子が入っている。

² トランスレーショナルリサーチ：基礎研究で得られた成果を臨床に応用するための研究。

しない。遺伝子や細胞を使う先端医療を対象にした厚生労働省の通達、規制を転用しているのが現状だ。

臨床試験実施施設に関しては、平成12、13年度に、東京大学医科学研究所や京都大学医学部附属病院で、ヒトゲノム関連の臨床研究を行うための専用施設が整備された。ところが、こうした専用施設の整備が進められる中で、将来、トランスレーショナルリサーチの中核となるであろう、一般の臨床試験実施施設の体制整備は、全くといっていいほど手つかずの状態にある。

そこで、今回、我々は、「ヒトゲノム解析を含む臨床研究」に係る規制の現状と全国の一般臨床試験実施施設の実情を把握し、規制と施設整備の両面から改善すべき点を探った。

また、我々が実施した「難治固形癌術後再発症例に対するオーダーメイド化学療法の臨床試験」の経験を踏まえ、「ゲノム解析を実際の患者治療に反映させる臨床研究」を実施する上で必要不可欠な環境整備についての知見を報告する。

1 「ヒトゲノム解析を含む臨床研究」をめぐる規制の現状と問題点

前国会で、個人情報保護法案が大変な議論となったが、同法案は学術研究における個人情報を適用から除外している。現在、研究者が医療やゲノム研究を行う上で個人情報の取り扱いを定めているのは、刑法に基づく医師、薬剤師の守秘義務と、2001年制定の改正保健師助産師看護師法で新たに規定された看護師の守秘義務だけである。医療関係者以外の研究者への規制は省庁作成の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(<http://www2.ncc.go.jp/elsi/index.htm>)が拠り所となっている。

この指針は現実に即した規定と評価できる。しかし、最大のネックは罰則規定がないという点だ。バイオ産業は今後飛躍的な成長が見込まれる有望産業として大きな注目を集めている。その産業の「貴重な財産」とでもいふべき「遺伝子情報」をこのような罰則規定のないガイドラインで十分保護することができるのか、議論を尽くす必要がある。

2 「ヒトゲノム解析を含む臨床研究」の現状の施設現状

現在、全国規模の「ヒトゲノム解析を含む臨床研究」としては、非小細胞肺癌および乳癌に対する抗癌剤単独投与化学療法の研究がある。この第二相試験でゲノム研究が同時並行的に実施されている。

同研究では、単独投与化学療法の第二相試験で得られる抗癌剤の効果と副作用の情報と、網羅的遺伝子発現解析、SNPs³ のデータとを比較。その上で遺伝子的特性によって薬剤の効果や副作用の発現がどのように異なるのかを明らかにし、この療法を患者に適用するか否かの判断に活用することを最終目的としている。

第二相試験参加施設は、臨床試験を比較的積極的に行っている48施設（肺癌領域、乳癌領域各24施設）。詳細は表1に示すが、ゲノム研究に関する倫理委員会の設置されている施設は、肺癌19施設、乳癌16施設。試験スタート時の会議後10カ月経過した時点で、倫理委員会への申請を終了した施設は肺癌15施設、乳癌11施設。承認された施設は肺癌12施設、乳癌8施設という状況にある。

一方、研究への参加意志が無い施設の主な理由は、「ゲノム研究に対応する倫理委員会がない」4施設。このほか「個人情報管理体制が無い」「メリットがない」「施設の性格上」などの回答が各1施設であった。申請が承認されていない理由については、「倫理委員会がない」8施設、「倫理委員会における遅延」4施設、「個人情報管理の問題」2施設などが多かった。これらデータは48施設と対象こそすくないものの、「ヒトゲノム解析を含む臨床研究」を巡る問題点を浮き彫りにした貴重な資料といえる。

ゲノム解析で得られた成果を臨床に還元する際の最大の問題は、ゲノム研究と臨床試験の両方を理解し、対応できる倫理審査体制が整っていない施設が多数存在する点である。今回の調査対象になった48施設は、臨床試験に積極的に関わってきた施設であり、トランスレーショナルリサーチにおいても中核施設になるとみられる。こうしたことを考えれば、どれほど倫理審査体制の未整備が大きな問題であるか理解できるで

³ SNPs（スニップス）：ヒトゲノムの99.9%は人類共通で、個人差は残りの0.1%の違いで決まっている。これをSNPsと呼び、個性や体質の違い、病気の発現に関係していると考えられている。あろう。

あろう。

もう一つの大きな問題点は、個人情報管理体制の問題である。個人情報管理者を置いている施設は、肺癌では4施設、乳癌では1施設、暫定的に個人情報管理者を決定した施設が肺癌で7施設、乳癌で8施設であった。個人情報管理室を整備している施設は48施設中わずか4施設に止まる。今後、遺伝子情報が種々の分野の臨床に利用されるであろうことを考慮すると、個別研究ごとの対応ではなく、施設をあげての体制作りが必要になる。まずは、施設長が「ゲノム情報は重要な個人情報である」ということを十分に理解することが必要であろう。「ゲノム研究に関わる倫理委員会がない」「個人情報管理体制がない」状態で、研究が承認されている施設さえ存在した。

以上のことから、ゲノム研究と臨床試験の両方を理解し対応できる倫理審査体制の整備は未だ不十分であり、特に個人情報管理体制の整備がおくれていることが明らかになった。今後のゲノム医療、情報化の進展を考慮すれば、多量の個人情報を管理する体制を施設として整えることが必要不可欠である。

肺がん領域 (24施設)

	研究への 参加意思	倫理委員 会の設置	倫理委員会 への申請	個人情報 管理者	個人情報 管理室
ある (実施済み)	20	19	15	11	4
なし (未実施)	4	5	9	13	20
備考			申請15施設の うち12施設で 承認済み	選任方法 研究毎 7施設 施設として4施設	

乳がん領域 (24施設)

	研究への 参加意思	倫理委員 会の設置	倫理委員会 への申請	個人情報 管理者	個人情報 管理室
ある (実施済み)	18	16	11	9	1
なし (未実施)	6	8	13	15	23
備考			申請11施設の うち8施設で 承認済み	選任方法 研究毎 8施設 施設として1施設	

【表1】 全国一般臨床試験実施施設の実態調査結果

3 臨床試験の壁

次に我々が実施した「難治固形癌術後再発症例に対するオーダーメイド科学療法の臨床試験」を通して浮き彫りになった、問題点を紹介する。研究実施主体は福島県立医科大学第二外科と日本医科大学第四内科である。詳細は巻末に添付した参考資料をご覧ください。

この研究の実施にあたり、まず問題となったのは、この様な「遺伝子解析が、実際に診断治療等に利用される臨床試験」の審査機関である。日本医科大学を例に解説すると、従来、日本医科大学では、大学の倫理委員会と遺伝子倫理委員会、附属病院の倫理委員会が存在していた。臨床材料を遺伝子解析する研究については、遺伝子倫理委員会が対応し、臨床試験については、附属病院の倫理委員会が対応していた。その範囲を越える重要な問題を含む研究については、大学の倫理委員会が対応していたが、その内容は詳細な案件の検討というよりも、大きな判断が要求されるものに対する対応であった。遺伝子を解析した後、臨床試験を行う研究については、どの機関で審査するべきかの規定が無かった。このため、学長、各審査委員長の間で調整され、遺伝子委員会で遺伝子倫理と臨床試験倫理の双方に対応する体制を整えて審査することを決定。実際に審査が行われた。

一方、福島県立医科大学では学内の倫理委員会が一本化され、やはり、遺伝子倫理、臨床試験倫理に対応する体制とし、一切を同一の倫理委員会で行う体制が整った。

先の48施設の調査結果が示すように、「ゲノム研究に関わる倫理委員会がない」「個人情報管理体制がない」施設で、研究が承認されている事例が存在する状況はいかにもちくはぐであり、審査機関の設置のみならず、遺伝子研究と臨床試験の両方を理解し対応できる倫理審査体制が整備されて、初めて遺伝子情報を利用した医療が可能になると考えられる。多くの臨床試験実施施設でこのような体制が整備されることが望まれる。

次に、問題となったのが、個人情報管理である。この「難治固形癌術後再発症例に対するオーダーメイド科学療法の臨床試験」では、正常組織遺伝子解析が行われるため、個人情報管理が十分に為されるべき研究と言える。日本医科大学および福島県

立医科大学では、遺伝子情報を最大限生かす将来の医療を見据え、個人情報管理室を設置し、個人情報管理者を明確化するとともに保管場所を整備。多くの研究に対応できる体制を整えた。「臨床材料を用いた遺伝子解析」や「遺伝子研究と臨床試験を併行して行う研究」と異なり、「遺伝子解析が、実際に診断治療等に利用される臨床試験」においては、臨床診療に携わる臨床試験研究者が個人情報の一部を知る場合がある。その場合、個人遺伝子情報の一部は臨床試験研究者が個人を特定した形で知る事となる。これは、遺伝子情報の臨床応用への段階で必要となる流れであるが、臨床試験研究者が、他の遺伝子情報について接することの出来ない体制を留意して整えることが重要である。

4 おわりに

遺伝子情報は、変更することの出来ない重要な個人情報で、保険、就職、結婚などに際し差別に用いられる可能性を秘めており、その保護は極めて重要な問題である。反面、遺伝子情報の有効利用は人類に限りない恩恵を与える可能性も秘めている。この貴重な情報、財産を有効に利用するためにこそ、個人情報保護の観点から出来る限りの体制を整える事が重要と考える。

(参考資料)

遺伝子診断治療等の臨床試験の紹介

「臨床材料を用いた遺伝子解析研究」の対応については、遺伝子研究を行っている施設毎にほぼ前出の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿った形で対応されつつあるのが現状である。しかし、「遺伝子解析を利用した診断治療等の臨床試験」の環境整備はほとんど進んでいないのが実情である。すなわち、こうした試験を実施しているのは研究機関ではなく、臨床施設であり、これらの施設では先の48施設のデータが示すように必要な環境整備が行われていない。

我々は、下記に示すような「難治固形癌術後再発症例に対するオーダーメイド化学療法の臨床試験」を進めてきた。この研究は、下記のような研究背景のもとで企画された臨床研究であり、遺伝子解析が患者の治療方法の決定に大きな役割を担っているという点で、「臨床材料を用いた遺伝子解析」や前項の「遺伝子研究と臨床試験を併行して行う研究」と大きく異なっている。そして、この種の研究こそ、ポストヒトゲノムプロジェクトの果実として望まれている代表的な臨床研究である。

「難治固形癌術後再発症例に対するオーダーメイド化学療法の臨床試験」で経験した問題点を検討することこそが、「遺伝子解析を利用した診断治療等の臨床試験」に向けた環境整備を検討する上で重要な意味をもつと考える。まずは、「難治固形癌術後再発症例に対するオーダーメイド化学療法の臨床試験」の研究背景とその研究の概要について紹介する。

「難治固形癌術後再発症例に対するオーダーメイド化学療法の臨床試験」

1. 研究背景

癌は、1981年以来日本人の死亡原因の第1位となり、疾病対策において最重要課題と考えられているが、その死亡数は増加の一途を辿っているのが現状である。癌による死亡を、その部位別にみると、男では肺癌が最も多く、次いで胃癌、肝臓癌、結腸

癌の順となっている。一方、女では胃癌が最も多く、次いで肺癌、結腸癌の順となっている。この死亡原因の統計は、とりもなおさず、これら腫瘍に対する手術による治療の限界を示すものであり、早期診断技術や抗癌剤治療、新治療標的に対する治療等の全身療法の進歩が期待されている。

現在、これらの腫瘍に対する全身療法として広く施行されている化学療法は、生存期間を延長させることが明らかになっているものの、その効果は十分なものとはいえない。最近新薬が続々と開発され、一定の有効性を有する薬剤は多数存在するものが、それぞれの効果はごく限られたものであり、薬剤や投薬方法などを適切に選択するシステムの確立が望まれている。

一方、前述のようにヒトゲノムプロジェクトがほぼ終了し、ヒトゲノムを鳥瞰することが可能な状況になってきた。この状況に呼応するように、cDNA array 技術が開発され、腫瘍の性格を総合的に把握することが可能になるとともに、SNPs の研究が進み、薬剤代謝予測も為されるようになってきた。

こうした状況下で、それぞれの腫瘍に応じた最適な治療を総合的な遺伝子解析や遺伝子発現解析から選択するオーダーメイド治療が現実味を帯びてきた。これは、難治固形癌治療の現状を考慮した場合、正に臨床応用が望まれる魅力的なコンセプトである。

現在までに、少数の因子を解析し薬剤選択を行うオーダーメイド治療が検討され、胃癌や脳腫瘍で良好な治療成績が報告された(1-3)。肺癌でも、レトロスペクティブスタディーではあるが、薬剤耐性に関する因子の解析により感受性や生存を予測するという報告が為されている(4)。

今まで、個別化治療の方法として、感受性試験が検討されてきたが、この方法には十分量の試料があり、培養可能な腫瘍でなければきょうすることができないという制約があった。今回の方法は、ほぼ全例の検討が可能であり、また、副作用の面での検討も並行して実施できるという点で大きな期待が寄せられている。

2. 研究概要

(1) 課題名

難治固形癌術後再発症例に対するオーダーメイド化学療法の臨床試験

(2) 実施責任者

消化器癌グループ

福島県立医科大学第二外科 教授 竹之下誠一

肺癌グループ

日本医科大学第四内科 教授 工藤 翔二

(3) 協同研究者

消化器癌グループ

福島県立医科大学第二外科 助教授 関川浩司

助手 福島俊彦

福島県立医科大学第二内科 教授 佐藤由起夫

助教授 小原勝敏

群馬大学医学部第一外科 教授 桑野博行

助教授 浅尾高行

肺癌グループ

埼玉県立がんセンター呼吸器科 部長 米田修一

医長 小林国彦

埼玉県立がんセンター臨床検査部部長 西村仁志

埼玉県立がんセンター胸部外科 医長 秋山博彦

日本医科大学第四内科 講師 吉村明修

講師 弦間昭彦

助手 竹中 圭

日本医科大学第二外科 教授 田中茂夫

助教授 小泉 潔

(4) 研究期間

平成14年から3年間

(5) 目的

消化器癌および肺非小細胞癌の術後再発例を対象として、手術時摘出腫瘍の発現プロファイル解析および薬剤代謝に関わる因子の解析により最適と考えら

れる化学療法を選択するオーダーメイド化学療法を行ない、その奏効率および副作用を検討することを目的とする。可能な症例については感受性試験と併せ施行することにより、副次的に、化学療法の効果、発現プロファイル、感受性試験の三者の関係を検討する。

(6) 研究実施計画

1) 本人の同意を含む対象の各種基準を満たす症例に対し、手術時摘出腫瘍および正常肺組織凍結標本より DNA および mRNA を抽出し、当グループにより作製された専用フィルター (Genetic Lab) を用いた発現プロファイル解析および薬剤代謝に関わる因子の遺伝子解析を行ない化学療法の選択を行なう。発現プロファイル解析は Genetic Lab に受託し、遺伝子解析は、福島医科大学第二外科および日本医科大学附属病院第四内科で行う

(解析結果および薬剤選択は2週後を目途に報告する)

2) 以上より選択された化学療法を施行する。選択される化学療法の投与スケジュールはプロトコールに示す。

3) 評価

下記の奏効率および副作用の検討 (施設外校閲を行う) を行う。

- (1) 奏効率、奏効期間
- (2) 骨髄抑制 (NCI-CTC による grade)
- (3) その他の副作用 (NCI-CTC による grade)

4) 目標症例数

目的について、17例施行、奏効率を評価し試験の継続の是非について検討する。続行の場合、最大30例までとし、早期中止又は終了の条件は、無効で中止する場合を有効率が25%以上となる確率が10%以下の場合とし、有効で終了する場合を有効率が75%以上となる確率が90%を超える場合とする。

以上が、この研究の背景と概略である。