

原 著

ヒト生体試料を利用した医学研究への実践的対応

武藤正彦

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野（皮膚科学） 宇部市南小串1丁目1-1（〒755-8505）

Key words : ヒト生体試料, 研究資源, 品質管理, 知的財産権の保護, バンク事業

和文抄録

稀少かつ難治な7つの皮膚疾患（天疱瘡, 表皮水疱症, 先天性魚鱗癬様紅皮症 [非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症], 膿疱性乾癬, 神経線維腫症（I・II）, 色素性乾皮症, 結節性硬化症）の7疾患の生体試料（血液由来の遺伝子, 血清および皮膚組織）の収集を厚生労働科学研究費補助金事業の一環として2009年度に着手した。その永続的な管理運営体制の構築に向けて, 乗り越えなければならない問題点を探索した。その結果, (1) 生体試料は一体誰のものか, (2) 研究成果物の知的財産権の帰属先はどこか, ということが問題点として浮上してきた。それに対して, 現行のインフォームド・コンセント法理をもってしても不十分であり, 社会への利益還元の方策を解決すること, そして配分的正義に基づく研究者間での利益分配の思想の導入の必要性を主張した。

はじめに

難病克服のために病因および病態の解明を促進していくことで, これまでにも診断・治療および予防の面で数多くの成果が得られてきた。しかしながら, 難治性遺伝性皮膚疾患である表皮水疱症（Epidermolysis bullosa）など, 未だ十分な原因療法が開発ができていない皮膚疾患も少なくないのがわが国の現状である。

本稿では, 稀少かつ難治な皮膚疾患（天疱瘡, 表

皮水疱症, 先天性魚鱗癬様紅皮症 [非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症]¹⁾, 膿疱性乾癬, 神経線維腫症（I・II）, 色素性乾皮症, 結節性硬化症を含む7疾患。以下, 「7疾患」と略する）を研究対象疾患として, 厚生労働科学研究費補助金事業（難治性疾患克服研究事業）の一環として進めてきた「7疾患」に関する生体試料（血液由来の遺伝子, 血清および皮膚組織）収集の研究の現状を紹介する。そして, 生体試料収集研究のより持続可能な管理運営体制としていくために, そこに潜む問題点を抽出し, これからの適正な医学・医療の発展に向け, どのように対応すべきかについて私見を述べる。

「7疾患」に関する生体試料収集研究の進め方

稀少難治性皮膚疾患克服のための「7疾患」に関する生体試料の収集に関する研究班（以下, 本研究班と略する）を2009年度（平成21年度）に設立し, 今日に至るまで活動を続けてきている²⁾。「7疾患」に関する生体試料の収集は, 本研究班に所属する班員に疾患を分担してもらい, 作業開始前に所属機関での倫理審査委員会での承認を経た上で当該疾患に関する生体試料の収集作業に着手してもらうこととした。それに先立って, 本研究班の研究代表者の所属する機関（山口大学）で, 「7疾患」についての生体試料の収集を行う研究課題に対して, 倫理審査委員会での承認を受けることとした。

研究期間内の成果と今後の課題

I 研究計画書の作成

(1) 臨床研究に関する倫理指針の遵守

世界医師会より出されたヘルシンキ宣言の内容を基本に、ヒトの疾病の病因・病態の解明および診断法の改善・新規治療法の確立ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施される臨床研究に対する倫理指針(2001年, 2004年全部改正, 2013年全部改正, 文部科学省・厚生労働省・経済産業省)を遵守しなければならない。本研究は余剰検体を使用するだけであるので、通常の診療範囲内の医療行為であって群間比較等の評価を行う研究でないで、非介入型臨床研究に分類される。

研究対象者からの自由意志に基づく文書によるインフォームド・コンセントの取得を必要とし³⁾、表皮水疱症など意思能力を欠く年齢層の乳幼児が多く含まれる疾患では、代諾者(共同親権者または後見人)からの同意が必要となる。また、神経線維腫症など学童期の小児が対象となり易い疾患の場合には、平易な言葉で記載されたアセント(assent)が必要となる。その際に、どの年齢層に焦点を絞って説明文書を記述すればよいのか、相手側の十分な理解が得られるよう熟慮を要する。本研究では、未成年者については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、16歳以上の未成年者については本人からの同意取得をも実施することとした。オランダやイギリスでは、16歳を治療に同意できる年齢と定められており、日本国民法でも遺言が可能な年齢は満15歳(民法961条)と定められていることを考慮すると、16歳以上について自己決定権を尊重する姿勢は妥当である。なお、未成年者のうち、6～7歳以下は意思無能力者とみなされている⁴⁾。

未成年者は研究参加に同意しているが、共同親権者が不同意の場合など、いろいろな局面が想定され得るが、特に遺伝性疾患である場合、病型により生命予後が全く異なるので、結果として患者が権利を害されたり、不利益を被ることがないように十分な配慮を施した。

(2) 既存の生体試料の取り扱い

既存試料を用いる臨床研究の場合にも、研究対象者からのインフォームド・コンセントを取ることを原則とするが、どうしても研究対象者からのイン

フォームド・コンセントを得ることができない場合には、本研究班が開設しているホームページ(<http://www.bsbank.jp/>)上に研究実施についての情報を公開し、研究対象者が必要に応じて試料の提供を拒否する機会を設けることとした(図1)。

(3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の遵守

本研究ではヒト遺伝子を取り扱うために、三省(文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省)から出されている「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守することとした。当該試料を提供元医療機関から、共同事業者である難病バンク(独立行政法人「医薬基盤研究所難病研究資源バンク」内に設置)に寄贈してもらうにあたり、①本研究の場合には、診療を実際に受けている医療機関だけでなく、研究班に所属する他の研究機関でも利用したい当該試料を使用する場合があること、②当該試料の管理にあたり、高品質性を維持するために、付随する遺伝情報、バイオマーカー情報、臨床情報が連結していること、③要請があれば当該試料の破棄処分もできること、④必要に応じて遺伝カウンセリングも対応できること、など寄贈に際して当事者間で遵守されるべき合理的内容を確認・合意しておく。わが国における遺伝子の取り扱いについては、現在のところ、法的処罰規定がないので、指針に基づく倫理規範の拘束で対応していくしかない^{5, 6)}。

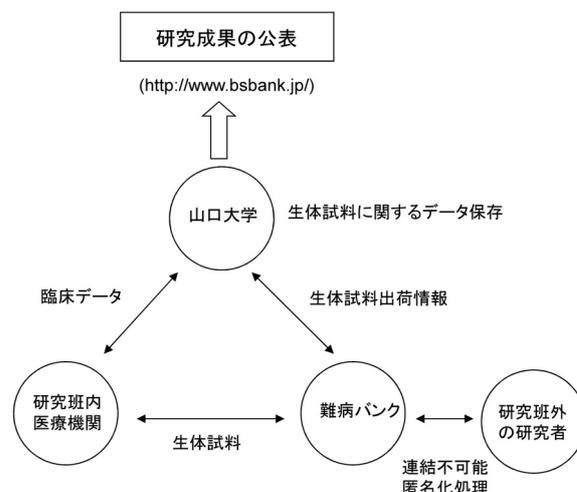


図1 稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料収集に関する生体試料と情報の流れ

II 高品質な生体試料の保存・管理運営体制の構築

本研究班の研究手法の最大の特徴は、「7疾患」について当該試料の保管を患者臨床情報（多発家系の有無，治療効果，予後など）と連結した形で行うところにある。むしろ，生体試料をこのような連結可能匿名化したデータベースへのアクセス許可の環境は，互いにMTA（Material transfer agreement）契約を交した研究班員内だけのものであって，フリーにアクセスできる第三者たる申請者に難病バンクから無償提供されるときには連結不可能匿名化処理した形で提供される（図1）。このとき，もし特許性のある研究成果が得られた場合にその知的財産権は誰に帰属するだろうか。この問題については，後述することとする。

生体試料を利用して研究した班員には，当該生体試料を用いた研究の成果を互いに秘密保持契約を交わした当事者で構成される本研究班に報告することを義務付け，本研究班では一定期間毎に研究成果をまとめwebsite上で公開し，それを以って社会へ還元する予定にしている。

考 察

無償提供された生体試料を利用した臨床研究の遂行にあたり，いくつかの乗り越えなければならない課題がある⁶⁾。

第一に，生体試料は一体誰のものか，ということである。“My body is mine.”といえるだろうか？研究対象者に対しては，患者用説明文書中に，「将来，ご提供いただいた余剰検体を用いた研究から大きな成果が得られた知的財産権が生じる可能性もありますが，その権利は国・研究機関・民間企業を含む共同研究機関および研究者などに属することになり，患者さんやご家族に金銭的対価をお支払いすることは予定されておりません。」と研究対象者には帰属し得ない旨を明示している。しかし，法的観点を含め，そこに問題はないのだろうか。

(ア) ヒトの生体試料利用上の法的議論を概説してみる。一つは，生体試料に所有権を認めるべきとする見解で，他の一つは人格権的地位を与える見解である。先ず，所有権説であるが，所有権の移転を觀念することが，かえって医学研究をはじめ医学の発展に資するのではないかというのである。しかし，

通常の物と同じ様に生体試料を単一的扱いをすることには抵抗を感じる人も少なくないのではなかろうか。また，仮に所有権説に立つとしても，所有権が研究者側に移転した場合でも，通常の売買契約と違って遺族には一定の権利が留保されるべきと考えたい。法律家の中には，人の血液（遺伝子，血清）および組織は，身体から分離されたものであることから，その生体試料には切り離された人に属する有体物（民法85条）としての所有権が，臓器売買など公序良俗に反しない限り成立する（民法206条）と説く考え方が^{7, 8)}。

(イ) もう一つ的人格権的立場に立つときの妥当性はどうか。人格権を有する人体から切り離された生体試料に人格権があると評すべきだろうか。また，一身専属的な故人の人格権を遺族が行使することには首肯し難いとする見解もあり得る。

(ウ) 以上の二つの学説に対して，四宮・能見説が主張するように⁹⁾，研究目的の寄贈の場合には，従来の生命を失った死体に対する埋葬目的等とされてきた所有権の議論は不成立とみるべきであるとする主張がある。当事者の間での贈与契約によることを原則とすべきであると説く。生命倫理4原則の一つである自己決定（autonomy）を基に行うインフォームド・コンセント法理を大切にすることの見解に，私は賛成である。乳幼児など意思表示ができない者が一方当事者となる場合には，共同親権者等の代諾が容認されてよい。なお，当事者本人が生体試料提供後に死亡してしまった場合の生体試料の取り扱い（廃棄又は返還を含め）は遺族との協議が必要な場合もでてくるが，生前の本人の意思（16歳以上）がやはり尊重されるべきと考える。その際の承諾の範囲は患者用説明文書で合意された範囲内のものに限る。もし，上記のルールが遵守されずに当事者間の高度の信頼関係が崩れた場合には，遺族による当該生体試料の返還請求は認められてよい。

(エ) 患者側の権利に関して，人体組織の価値判断に関する1990年カリフォルニア州で発生したムーア（Moore）事件（Hair cell leukemiaに罹患した患者から摘出された脾臓より無断で研究用細胞株を作り，医師が莫大な富を得て患者側から訴えられた事件）では，カリフォルニア州最高裁判所は患者に対する医師の説明義務違反は認めしたが，患者側の所有権に基づく特許の利益分配までは認めなかった¹⁰⁾。

(オ) 研究寄贈目的でなされた生体試料から、人類の健康と福祉に有益な研究成果物が得られた場合に、どのような形で社会へ還元すべきか(すなわち、①治療に反映させる、②市民を対象とした発症予防のための啓蒙活動を行うなど)については、時代の流れに沿った公序良俗の枠内で一般人からみた社会的価値の妥当性を検討していく必要があると思う。

第二の問題として、生体試料を介した研究者間の利益をどのように保護すべきだろうか。生体試料を提供した研究者と、それを利用して発明加工した研究者との間でも所有権及び知的財産権の帰属争いが生じ得る。当該生体試料を利用して有益な成果物が得られた場合に、①共同特許として申請する、あるいは②論文発表時には共同著者として配慮をする、③研究成果の公表時に研究資源提供者に謝辞を表明する、等々いくつかの対応が考えられる。本研究班内でも年余にわたり熱い議論を交した結果、有体物の受領を確実なものとするために各施設間での秘密保持契約を締結した上で、著者らが考案した山口大学方式の生体試料提供に関する出荷指図書と出荷報告書を活用することで簡便・迅速を担保できるものにした(図2)。いずれにしても、当事者間での契約締結(有体物移譲契約および物を加工して得られた成果物の特許権に関する契約)は必須になる。そして、話をさらに複雑にするのは、研究者個人と当該研究者が所属する研究機関との間でも、利益の配分比率をめぐる紛糾する危険性を秘めていることである。

第三に、運営上の適正な監視体制の構築に向けた対応はどうすべきだろうか。2010年10月に開催された遺伝資源およびその派生物を対象とした利益配分のあり方が議論された生物の多様性に関する条約第10回締結国会議(名古屋議定書)によれば、提供者と受領者との間における利益の公正かつ衡平な配分の実施が求められている¹¹⁾。国内においても、特許権等の知的財産権の処理に対応した公の指針が早急に提示されることが望ましい。

患者と医師との間での高度の信頼関係に依拠した本研究のような余剰の生体試料を利用した臨床研究も、人類の健康と福祉に貢献できる有益な研究事業としてなされているわけだから、医師側も受任の本旨(患者の生体試料を人類のために役立ててほしいとの願い)に従い、生体試料の取り扱いに関しては

最善の注意を払う(民法644条)必要性は、倫理規範上、当然にあると解すべきである。たとえ、1999年にイギリスで発覚したオルダー・ヘイ小児病院における死体児から取り出した臓器保存(親族の同意なし)問題に端を発し、それを契機として成立したとされるイギリスの人体組織法(Human Tissue Act 2004:2006年9月1日から施行)のように¹²⁾、同意を基本原則としていても、例外規定により倫理委員会を経て匿名性を維持した生体試料に関しては、法律で本人からの余剰生体試料を同意なくして医学研究に使うことができる。この際、刑事罰に問われることもないが、個人の尊厳をおろそかにすることは許されまい。近い将来、ヒト生体試料収集の研究活動に支障を来さない配慮のもと、当該施設内あるいは国家レベルでの倫理委員会および知的財産の保護・活用に関する管理委員会による生体試料の適正管理等、新法制定を含む体制作りが望まれる。

難病・疾患研究資源(生体試料) MTA 契約出荷指図書		
・山口大学(医)研究班代表者: 教授 武藤正彦 印		
・医薬基盤研究所(独法)	・〇〇〇〇大学大学院医学研究科	
・難病研究資源バンク	生体試料等利用者:	
・難病資源研究室: 〇〇〇〇 様	・皮膚疾患研究室△△教授 様宛	
・送付研究資源(生体試料)	1、品名	
	2、数量	
	3、本数	
	4、包装形態	
	5、特記事項	
・希望納期	1、第一希望	平成〇〇年〇〇月〇〇日 AM時必着
	2、第二希望	
・添付資料及び添付書類	1、◆MTA 譲渡契約書(写) A4版X〇枚 添付	
・生体試料出荷指図依頼日	平成〇〇年〇〇月〇〇日	
・注意事項(試料受入・分譲時)	「難病バンク研究倫理委員会事前承認」済*or 未了*	

註) *試料の受入・分譲時「難病バンク研究倫理委員会の事前承認」が済んでいるのか否か確認下さい。

難病研究資源(生体試料) 出荷報告書		
・医薬基盤研究所(独法) 難病資源バンク: 責任者 〇〇〇〇 印		
・医薬基盤研究所(独法)	・山口大学・大学院医学研究科	
・難病研究資源バンク	・生体試料収集研究班代表	
・難病資源研究室: 〇〇〇〇	・教授 武藤 正彦 様	
右の通り下記の試料利用者に生体試料配送しました。 ・〇〇大学大学院医学研究科 ・皮膚疾患研究室 △△教授 様宛	1、品名	平成〇〇年〇〇月〇〇日 平成〇〇年〇〇月〇〇日 AM時受取 冷凍車にて搬送
	2、数量本数	
	3、配送日	
	4、到着日時	
	5、特記事項	
・添付資料及び添付書類	1、◆MTA 譲渡契約書(写) 参照	
・注意事項(試料受入・分譲時の確認)	①分譲時: 難病バンクへ研究計画書付き申請書提出要 ②受入時: 難病バンク研究倫理委員会の事前承認要	

図2 生体試料の出荷に関する指図書・報告書

おわりに

医学用研究資源の供給体制の整備が他国に比べて著しく不十分であるわが国において、稀少かつ難治な「7疾患」に関する持続可能な管理運営体制を目指した血液・組織という具体的な生体試料収集の臨床研究の概要とそこに潜む問題点について、私の見解を述べた。生体試料を生物資源とみなしたとき、そこに発生する法的環境整備の必要性和同時に、知的立国として生きていかなければならないわが国の現状を鑑みると、ヒト生物資源特に遺伝資源の収集アクセスの迅速化とそこから産み出された利益の公正かつ衡平な配分に関する枠組みをどのように構築するかが、実効力のある政策として早急に取り組むべき課題ではなかろうか。

謝 辞

本研究の推進にあたり、終始ご指導を賜っている稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班班長の岩月啓氏岡山大学教授および神経皮膚症候群に関する調査研究班前班長の犬塚藤男筑波大学名誉教授、そして難病バンクとの連携同事業の立ちあげにご尽力いただいた独立行政法人「医薬基盤研究所難病研究資源バンク」の高橋一朗先生・増井 徹先生ならびにMTA契約（山口大学方式）の企画から締結まで懇切丁寧に御指導いただきました山口大学研究推進機構ライフサイエンス室の野利本悠先生にここに記して謝意を表します。本研究は、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業（H23-難治-一般-028）による研究助成を受けたものである。

文 献

- 1) Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyosis : results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soréze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010 ; 63 : 607-641.
- 2) 武藤正彦. 稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 平成21年度総括・分担研究報告書, 2010.
- 3) 谷田憲俊. インフォームド・コンセントその誤解・曲解・正解. NPO医薬ビジランスセンター. 大阪, 2006 ; 251-268.
- 4) 内田 貴. 民法 I 総則・物権総論 [第4版]. 東京大学出版会. 東京, 2008 ; 126.
- 5) 手嶋 豊. 医事法入門 [第3版]. 有斐閣アルマ. 東京, 2011 ; 174.
- 6) 樋口範雄. 続・医療と法を考える. 有斐閣. 東京, 2008 ; 130-150.
- 7) 我妻 榮. 新訂民法総則 (民法講義 I), 岩波書店. 東京, 2003 ; 202.
- 8) 田中整爾. 第85条『注釈民法(2)』. 中川善之助, 柚木 馨, 谷口知平, 於保不二雄, 川島武宣, 加藤一郎編, 有斐閣. 東京, 1974 ; 388-389.
- 9) 四宮和夫, 能見善久. 民法総則 [第8版]. 弘文堂. 2010 ; 161-162.
- 10) Herring J, Chu P-L. My body, your body, our bodies. *Medical Law Review* 2007 ; 15 : 34-61.
- 11) 磯野弥生. 名古屋議定書に関する論点と内容. *ジュリスト* 2011 ; 1417 : 8-15.
- 12) ヴェロニカ・イングリッシュ. 岩田 太, 新沼径訳. 生命倫理と法 II. 樋口範雄, 岩田 太編, 弘文堂. 東京, 2007 ; 147-170.

Practical Approach for Collection Study of Human Biomaterials on Intractable Skin Diseases

Masahiko MUTO

Department of Dermatology (Dermatology), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Our research project was to collect human biomaterials, as a part of the Research on Measures for Intractable Diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, including human blood and skin tissue from the patients

who are affected in 7 different intractable skin diseases. The seven diseases consisted of pemphigus, epidermolysis bullosa, congenital ichthyosiform erythroderma, generalized pustular psoriasis, neurofibromatosis (I · II), xeroderma pigmentosum, and tuberous sclerosis (Bourneville-Pringle diseases). We are trying to develop bio bank for a continuous medical research for the intractable skin diseases.

In order to carry out the study plan, we have the two major problems ; first, who has the

property for the corresponding human bio materials? Second, who has an official right based on patent law?

To resolve the above problems, between patients including their family members and doctors, there should be fiducial qualities on thinking informed consent, based on freedom of choice from the patient side and fairness. Moreover some practical laws including material transfer agreement should be present in Japan.