

「Avon両親・子ども縦断調査研究」(ALSPAC) から 学ぶことは何か?

What Do We Learn from ALSPAC
(Avon Longitudinal Study of Parents and Children)?

恒松 由記子
TSUNEMATSU, Yukiko

Abstract

The United Kingdom is widely recognized as a world leader in the production of longitudinal research resources and their use in the analysis of developmental and life course processes. I would like to introduce a unique population based longitudinal cohort study called ALSPAC (Avon longitudinal Study of Parents and Children) as a visiting report on 28th November 2006. My visit to Bristol University was supported by the Government Study Group of Prof. Utsugi (Chief investigator) concerning 'Ethical Issues of Secondary Use of Health Information.' Most of data prepared for writing this issue were mainly obtained from the URL of ALSPAC (<http://www.alspac.ac.uk>).

キーワード：ALSPAC、出生コホート研究、ゲノムコホート、エコチル調査

はじめに

わが国でも、いよいよ2011年から、国立環境研究所が統括する「子どもの環境と健康に関する全国調査」(いわゆる「エコチル調査」)が開始された。全国15箇所のユニットセンターで、2011年7月から3年間にわたり合計10万人の妊婦に参加を呼びかけ、生体試料も収集していく予定の日本で最初の国家プロジェクトとしての出生コホート調査である。エコチル調査の実施にあたり、環境省では、平成23年度予算として約46億円を計上した。環境省のホームページには、「胎児期から小児期にかけての化学物質曝露をはじめとする環境因子が、妊娠・生殖、先天奇形、精神神経発達、免疫・アレルギー、代謝・内分泌系等に影響を与えているのではないか」という大きな仮説(中心仮説)を解明するために、化学物質への曝露などの環境影響以外にも、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因など、さまざまな要因について、幅広く調べていきます。」とある。この調査の背景には、1997年に開催されたG8国際会議での「子どもの環境保健に関する8カ国環境大臣会合マイアミ宣言」と呼ばれる提言がある。この宣言は主として化学物質をはじめとする環境汚染の影響の研究に主眼を置いていて、実は「エコチル調

査」では遺伝要因の研究についてはまだ綿密な研究計画は途上にあり予算も計上されていない状況である。

米国では、National Research CouncilとInstitute of Medicineから「National Children's Research Plan」として「全米子ども調査研究計画」のレビューが2008年に冊子として刊行された。全米の各所に拠点を設け、10万人規模の出生コホート研究を目指しパイロット研究準備が進められ、2012年から本研究が開始される予定である。そのほか、ヨーロッパ諸国特に北欧各国では以前から多数の研究が試行されてきた。どこの国の子ども研究においても、一般集団の数%に認められ、最近増加しつつある発達障害や喘息などのありふれた疾患や先天奇形などの原因研究を主な課題としている。

筆者は、2006年に厚生労働省科学研究(ヒトゲノム再生医療等研究事業・個人情報医学・生物学研究利用を支える法的・倫理的・社会的基盤について・宇都木班)の班員として、英国西部の100万都市、ブリストルを中心に展開されている「Avon Longitudinal Study of Parents and Children」(以下ALSPACと記す)の研究本部を訪問する機会を得た。ALSPACは、「出生前から子どもと両親の長期にわたる個人情報、遺伝子研究資源とリンクされて保管されていること」では世界最大のゲノムコホートとして注目されている。この壮大な研究は、なぜわが国ではほとんど知られていない。

本稿の目的は、子どもを対象としたゲノムコホート研究に関する研究動向を解説することである。はじめに「なぜ今、ゲノムコホート研究が必要になってきたのか」といったゲノム研究の歴史から述べる。ついで、英国で1940年代から約15年ごとに行われて来た種々の縦断的出生コホート調査について考察する。これらの一般住民を対象とした調査は英国が医療政策立案のベースに掲げてきた「根拠に基づく医療」(EBM evidence based medicine)を支える原点の一つである。

そのあとで、開始から20年を経た現在、多くの研究成果を出し続けているALSPACについて、現在も勢力的に継続されている背景と研究状況について詳述する。また、ALSPAC研究組織におけるサンプルや情報の管理とそのセキュリティシステムについて、情報の取得に関する研究倫理審査委員会の報告書からの倫理的諸議論も含めて検討した。

なお、本稿は厚労科研費宇都木班報告書(2007年4月)に加筆修正を行ったものである。また、ALSPACに関する資料の大部分はURL (<http://www.alspac.ac.uk>)、中でも最近の主な状況については、www.bristol.ac.uk/alspac/documents/ouerau-progress-report-2006-2010.pdfから得た。訪問中に、聴取したこと、話し合われた内容、撮影した写真も掲載した。

I ゲノムコホート研究の背景

1. ゲノム研究とは?

現代の遺伝学研究は、20世紀の初頭のメンデルの法則の再発見に始まる。さまざまな単一遺伝病が発見され、遺伝病の差別、優劣思想の批判など、さまざまな議論が始まった。その後、1953年のワトソン・クリックによるDNAの二重らせんモデルの発見を経て急速に進展し、染色体の構造や機能を始め分子生物学的な遺伝現象のメカニズムが解明されていった。ゲノム(genome)とは、遺伝子(gene)と集合をあらわす'-ome'を組み合わせた言葉で、生物のもつ遺伝子(遺伝情報)の全体を指す用語である。その実体は生物の細胞内にあるDNA分子である。ヒトゲノム計画はアメリカ・英国・日本など6カ国が分担して、1990年から開始された国際研究である。予定を2年前倒して、2003年4月には全ゲノムの塩基配列(シーケンス)の解読終了が宣言された。

米国では、ヒトゲノム計画の全予算の3~5%が倫理的・法的・社会的諸問題の研究につき込まれてきた。人の遺伝情報を読み取り、遺伝子診断で未来の健康情報まで予知することは是非やDNA情報のソースとなる血液などの試料から提供者に無断でDNA解析がなされるこ

となどの倫理的問題点が1990年台になり、わが国でも盛んに議論されるようになった。

ヒトゲノム計画は、ポストシーケンス時代に入り人の遺伝学を「20世紀の遺伝学(genetics)」から「21世紀のゲノム学(genomics)」に転換させた。ゲノムの解読が実現した背景には、20世紀の後半以後急速に進歩したテクノロジーとくに、1997年に開発された、キャピラリー型のDNA自動解析装置の実用化とコンピュータサイエンスの発展がある。21世紀に入りこの進歩は加速度を増し、ヒトの全ゲノムを数十時間で、しかも数十万円という安価で解析可能な次世代型高速シーケンサーが登場し、年々性能が向上している。

ゲノム解析情報は公的データベースに掲載され、人類共通の資源として利用される時代に入っている。

2. 多人数の参加による網羅的なゲノム・エピゲノム解析研究

90年代のゲノム解読研究により、新しい遺伝子解析の道具が発見された。SNP(スニップと読む)と呼ばれる一塩基多型である。ヒトゲノムには様々な種類の変異が存在し、その中で、ある集団間で1%以上の変異が観察されるものを多型、特に一塩基が変異したものを一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism)の頭文字を取ってSNP[スニップ]と呼ぶ。30億の塩基対からなるヒトゲノムでは平均すると1,000塩基対に1ヶ所のSNPがあると予想されている。複数あるありふれた疾患の原因遺伝子がどのSNPの多型と関連するかを、病気のある人とならない人に分けて、網羅的に統計解析し、例えば高血圧関連遺伝子はこのSNPの近傍にある可能性が高いなどと遺伝子の位置を探し出すのである。しかし、こうして見つかった疾患感受性遺伝子により、病気になるかどうかは環境によっても左右されるので、「ある疾患感受性遺伝子は普通の人より、1.3倍なりやすい」などというそれほど高くない統計的数値として表されるに過ぎないことがほとんどである。そのため、その数値が統計的に有意になるためには、数千人の以上の研究参加者を必要とする。しかし、漠然と体質とされてきた遺伝的背景の実態が多数の疾患感受性遺伝子によるものであることがあらわにされてきた。

一方、各細胞での遺伝子の働きは、マイクロアレイ法の開発による大量の情報処理により、生命活動が「遺伝情報により制御された複雑系システム」として理解されるようになった。そのため21世紀のゲノム科学は、健康と疾病とを「人の生体システムの流れ」と捉え、両者を丸ごと理解しようとする方向に向かっている。

また、エピジェネティクスと称される「遺伝子の配列の変化を伴わずに、かつ細胞分裂を経て伝達される遺伝

子機能の変化やその仕組み」の研究もゲノム学の中で発展し、体細胞レベルで、またがん組織などから網羅的に解析されつつある。先天異常も含めた多くの疾患は、ヒトが両親から受け継がれた遺伝子を持った一つの受精卵として発生し、分化し、胎児・乳児・小児期と成長していく過程で、遺伝因子と環境因子の相互作用や偶然の因子の絡みあいにより、エピジェネティクスの異常として発生することが想定され、また、この現象は次々と実証されてきている。ゲノム科学の進展は、エピジェネティクス解析が加わることにより、病気の原因が環境要因と遺伝的要因との相互作用であることの理解をますます深めてきた。ゲノム学を取り入れた遺伝と環境の相互作用の研究では、主としてありふれた疾患 (common disease) を対象としていて、研究機関を中心とした従来の臨床研究と比べてサンプルに偏りのない住民ベースのコホート研究 (population based cohort study) が重要になってきた。

3. コホート研究とケースコントロール研究

コホートとは一群となって行軍する兵士の集団を意味する語で、ある一定期間にわたってフォローされる研究対象者の群を意味する。Cohort study とは、研究対象者の群 (コホート) を一定期間にわたってフォローアップ (追跡研究) するというタイプの研究で、それには2つの基本的な目的がある。

その第一はフォローアップ期間中のアウトカム (例：喘息の発症) の発生率 incidence を記述することであり、第二は予後予測因子 (predictor variables) とアウトカムにある関連を分析することである。コホート研究はコホートを設定する時期により前向き prospective と後ろ向き retrospective に分けられ、前向きではアウトカムが発生する前にコホートが設定され、後ろ向き研究ではアウトカムが発生した後に設定される。前向きコホート研究の大きな利点は、重要な因子に関する測定を完全にかつ正確に行うことができることであり、これは食習慣のようにあとから思い出すことが難しいような因子の場合には特に重要なメリットになる。また、アウトカムが発生する前に予測因子を測定するほうが、後から測定するよりもデータが正確であり、アウトカムに関する対象者の知識が増えることによるバイアスを避けることができる。前向きコホート研究の大きな欠点は、稀な疾患の研究には効率が悪く、しかもコストがかかりすぎることである。

コホート研究に対比されるケースコントロール (症例対照) 研究は、少ないコストで、効率よく稀な疾患の発生要因を過去のデータからでも解析可能な方法である。ケースコントロール研究ではアウトカムをもった群と (ケ

ース群) ともたない群 (コントロール群) がまずサンプリングされ、次に、各種予測因子の存在率を両群間で比較して、どの因子がその疾患と関連があるかを検討する。ケースコントロール研究の利点は比較的少ない対象者から多くの情報が得られることで、新しい仮説を生み出すのに適している。しかし、ケースコントロール研究から得られる情報は限られていて、疾患の罹患率、有病率、寄与リスクなどを直接測定することはできない。またひとつのケースコントロール研究ではひとつのアウトカムしか扱えない。また、バイアスの影響がサンプリングの際にまた測定の際に入りやすいことが最大の欠点である。ALSPACはコストのかかるコホート研究であるが、別のケースコントロール研究を相補うものとされている。

4. 出生コホート研究の重要性と困難性

住民ベースのコホート研究の中で最重要視されているのが、未来を担う子どもの心身の発達を阻害するリスクや成人病の萌芽となるリスクの発見を目的とした疫学・遺伝疫学調査である。しかし、このような大規模出生コホート調査は出生前からの母親の登録が必要で、出生後は年々成長していく子どもを定期的にフォローアップしていく人的基盤と支援体制、そして試料を管理保存する場所とシステムが必要である。そのため、出生コホートを実施するには莫大な費用とともに、意欲的な研究者集団の継続的な力と住民の協力が必要で高い倫理性に支えられた研究基盤がなければ実現不可能である。

II 英国の主な出生コホート研究

www.cls.ios.ac.uk

英国では、1940年台から国家の事業として、小児の健康情報や生体試料を集めた出生コホート研究が10年～15年ごとに計画され、現在も継続されている。近年、全世界で多数試行されている、ゲノムワイド疾患関連研究 GWAS (Genome Wide Association Study) ではこれらの出生コホート研究に参加してきたもう60台以上になった人々のDNA試料も研究に供されている。さまざまなゲノム研究におけるケース (患者群) に対しランダムサンプリングされたコントロール群として、新たにインフォームドコンセントを取得して、研究使用されているのだ。以下に示す、1958年と1970年の研究参加者の住所等を管理しているのは、Center for Longitudinal Study CLS 縦断調査センターで www.cls.ioe.ac.uk ある。成人病を対象としたゲノムコホート研究としては50万人を対象としたUKバイオバンクが2009年から実施されている。

1. 1946 Birth Cohort (National Survey of Health and Development) NSHD www.nshd.mrc.ac.uk

現在も継続している全英から1946年の3月のある一週間に生まれた子が登録されたBirth Cohortである。ロンドン大学の公衆衛生学と疫学研究グループがMRC(Medical Research Council)の基金で始めた子どもの健康と発達に関する研究である。

2. Aberdeen 'Children of the 1950' Cohort

スコットランドのAberdeenで1950年から56年に行われた学習障害研究に参加した12,000人のコホート調査である。生下時の体重や在胎週数などの記録と学校の成績、認知障害のテスト、社会経済的指標その他が集積されている。1998年現在ほとんどが追跡され、新しいデータも追加されて貴重な資源となっている。(Int. J. of Epidemiol., 2006; 35: 549-552)

3. 1958 Birth Cohort (National Child Development Study)

1958年3月のある1週間に生まれた英国全土の子どもの身体的、教育学的、社会経済的発達に関する縦断的調査研究でMRCがサポートしている。血液から不死化したリンパ球のサンプルも保存され、指導的立場の多くの研究者達がデータセットにもアクセスして研究利用している。(Int. J. of Epidemiol., 2006; 35: 34-41)

4. 1970 Birth Cohort Study

www.cls.ioe.ac.uk

1970年の4月の1週間の出生コホートで行われた、就職と経済状況などと子どもをもつどうかの社会経済学的コホート研究である。

5. Southampton Woman's Study

www.mrc.soton.ac.uk/sws

ALSPAC研究とある意味で対をなす研究。受胎前、出生前の状態が生まれる子どもに及ぼすあとの影響に関する研究

Ⅲ ALSPACのゲノムコホート研究

先述したゲノム研究の方向性として、一般集団を対象としたゲノムコホート研究が世界各地で展開されている。

本稿では、これ以下筆者が2006年に現地調査に赴いた英国の出生コホート研究ALSPACについて詳しく紹介する。ALSPACは現在も世界中から多額の研究費を得て、20年を経た今も継続されている。現在では成長した子どもを対象とした思春期とその後の生活の質の調査、およ

び母親やパートナーの成人病解析が加えられた。今後は、親子三代のゲノムコホート研究を目指している。

ALSPACの優れた特色は、第一に、指導者の適切な利用、開始時からの周到な計画性、および科学的合理性と倫理的妥当性が貫かれた研究デザインである。第二はこの研究の対象者として情報や生体資料を提供してきた両親、子どもたちの積極的な姿勢にある。第三には集積された情報と生物学的資源の適切な運営管理と世界中から申し込まれるこれらの資源を用いた多数の研究申請を吟味し指導する運営陣の力量にあると考えられる。

図1にはALSPAC開始当時にホームページに掲げられていた、両親・子ども・研究者の協力を表した気球を示した。



図1 ALSPACのHPより

子どもを中心に据えて、両親、先生、研究者などの熱気球が上がっている。海を越えて世界まで届きますようにと書かれている

1. ALSPACの概要

ALSPACは別名、「90年研究」とも呼ばれている。英国の南西部ブリストル市を中心とした人口100万の地域において、出産予定日が1991-2の2年間にあった妊婦が登録率90%で参加し、生まれた約14,000名の子とその両親が参加する非介入的な観察研究に基づく出生コホート研究である。長期にわたり、病院や診療所のカルテや学校の記録にもアクセスしながら、DNAサンプルも採取している。得られたデータセットは連結可能匿名化され、国内ばかりでなく国際的な研究資源となっている。すなわち、世界の研究者に開かれた研究資源として、遺伝子資源を含む生体試料とアンケート調査、直接の計測、病院情報などの情報がリンクして蓄積している。少なくとも子どもが20歳になるまでフォローしていく計画のユニークな研究として始められた。現在ここから得られたリソースによる研究から2011年までに400篇以上の‘peer review’された論文が刊行されている。

2. ALSPACが生まれた背景と地域的な特性

1985年の7月に欧州WHOの会議がモスクワで開かれ、現代における子どもの健康と発達の問題につき止め、予防策をたてるには長期的な縦断研究(longitudinal study)が必要であるとして、住民ベース(population based)のコホート研究がヨーロッパでマルチセンター方式により始められた。

ALSPACはその英国版である。この会議では、「このような目的の研究は、セレクトされない構成からなるコホート研究として初めて実現可能となり、症例対照研究ではできない研究である」とされた。ALSPACの他、英国のマン島、ロシア、ウクライナ、チェコ、スロバキアが参加して研究が継続されている。ALSPACは英国南西部のブリストルを中心とするエイボンAvonと呼ばれる人口100万の地域(図2)における住民ベースの縦断的な子どもと両親のコホート調査である。ALSPAC研究は国費をつぎ込んでGolding教授(後述)らにより周到に計画された。この地区、は人種を含む人口構成や地理的環境、社会経済的階層構成が英国全体の比率に近く、既知の環境汚染もない。そのため、そこで得られる研究結果は英国全体を代表すると考えられた。この地域が選ばれた理由である。図2にエイボン地域を示した。

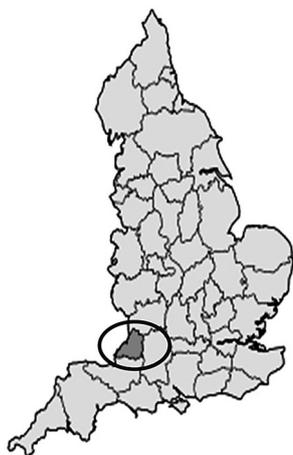


図2 ALSPAC 研究の対象地域
エイボン地区(丸囲みの中)

3. 研究組織をリードする指導者の陣容

1) 大英帝国勲章 OBE (Order of the British Empire) を受けたALSPACの創始者Jean Golding名誉教授はどのような背景を持つ人物か？

ALSPACの創始者Golding氏は2011年12月にOBE受勲者としてノミネートされた。2006年にALSPACのdirectorを退き一般研究者となったあともブリストル大学の名誉教授としてWHOや米国のNIHに招聘され、世界的な指導者として活躍している。専門は「子どもと胎児の疫学研究」で小児・胎児の環境疫学の専門雑誌であ

る“Journal of Pediatric and Perinatal Epidemiology”を創刊しchief editorを25年間続けている。彼女は1961年にオックスフォード大学を卒業、医療統計学者・疫学者として、前述した1958年、70年の国の出生コホート研究のデータ解析をOxford Record Linkage Studyに参入して行っていた。その後はジャマイカやギリシャの胎児・新生児死亡調査にも携わった。

ALSPACのコホート研究では準備段階から、地域住民と係わり、データ収集と管理に関する綿密な研究計画を立てていった。彼女は研究組織が必要とするあらゆる職種の採用と教育も行った。150名のスタディーチームによるチームワークは完璧である。彼女は小児期に病弱であった。14歳でポリオに罹り、勉学も研究もつねに「座位」で行ってきた。「なぜある人は病気になり、ある人はならないのか？」という疑問を子どもの頃から持ちつづけていたという。この疑問を研究する学問が疫学である。

2) 現在の陣容と役割

2006年からScientific DirectorになったDr. George Smithはオックスフォード大学で、心理学、生理学、哲学を修め、その後、医学部に進み疫学者として活躍、成人病の起源が胎児期を含めたearly lifeにあることを、コホート研究で突き止めようとしている学者である。副DirectorのDr. Andrew Nessは疫学者で栄養・肥満研究・循環器の専門家である。executive managerのMs. Lynn Molloyは看護師のバックグラウンドを持つが研究管理責任者である。彼女は、1万1千組が登録されている、ヨーロッパで最も大きな双子研究のプロジェクトでデータベースとDNAの管理をしてきた貴重な人材である。Dr. John Hendersonは小児呼吸器科医で喘息の原因研究の第一人者であり、最近ALSPACの副Directorになった。以前にはALSPACの研究の倫理審査・法的問題の委員をしていた。Sue Ring氏は研究ラボの主任である。

このように、ポストゲノム研究に関連し成人病の原因論の研究者も含めた小児期・胎児期の医学研究者、遺伝と環境の問題にもっとも関係の深い双生児研究など、現在最も注目されている分野の専門家が起用された。これらの理事達は、週に一度のカンファレンスを開いている。研究申請者への対応は、まず非公式に、理事クラスの専門家がコンサルトを行う。世界に開かれた個人情報と遺伝情報がリンクしている研究資源を使って研究協力してもらう外部の研究者に対しては、吟味の仕方も周到である。

4. ALSPACの研究対象

出産予定日が1991年4月1日から1992年12月31日までであった14,541人の妊婦がこの研究に登録された。こ

これはAvon地区候補者全体の90%にあたる。妊婦への登録要請にはこの地域の助産師があたった。このあと、流産や中絶などで出生前に死亡した子どもを引き去ると出生した子の数は14,062であった。最終的に新生児期の死亡のあと生存した約14,000のコホートとなった。これらの女性とそのパートナーと子どもがコホート家族である。その後子どもが18歳になるまで継続される予算が計上された。

現在も積極的に約一万家族が参加している。

5. ALSPACの研究目的

胎児期、新生児期、幼児期、学童期の子どもの生存、および心身・人間性の健康な発達に関連する生物学的、環境的、社会・心理的因子とは何かをつきとめることである。すなわち、子どもの発育・発達、その後の身体や人間性の形成には環境因子の複合的関与 (complex way) がどのように関わるのが理想的であるか、という命題の研究の開発である。このような目的の研究には遺伝因子と環境因子との関連を解析する研究方法をとる必要がある。子どもが発達していく上で環境や社会へ挑戦していく能力は遺伝的多型 variation にも影響されると考えられるが、もともとその相互作用は複合体として複雑系で考える必要がある。本研究は主に小児のありふれた慢性疾患、たとえば喘息・アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、発達障害など、子どもの数%に生ずる疾患や障害を遺伝因子と環境因子との相互作用の複合体の解析用に特別に開発された。

さらに子どもを青年期以後まで追跡することにより成人のありふれた疾患 common disease の原因を母の妊娠前の因子や子の胎児時代、子ども時代にまでさかのぼって探求すること、なかでも胎児期・周産期の因子の何が統合失調症の発症、非行、妊孕性の変化などに関連しているかなどを分析することを目的としている。最終的には教育の力を全面的に発揮して、健康で幸福な社会の実現に寄与することを目指している。

6. 集積されるデータとサンプルの種類

主なソースは以下のように分類される。

- 1) 両親と子ども自身あるいは教師が書き込む自記式アンケート調査表 環境・栄養等
- 2) 各種のデータベースからのレコードリンケージ
 - a) Medical record (診療録)、特に退院サマリデータベース
 - b) 学校の記録 (教育省のデータベース・義務教育終了試験GCSE成績)
 - c) がん登録、死亡票などのデータベース

両親は本調査が診療所や病院の自分達や子どものカル

テを参照することを知らされている。両親が特別にカルテ情報を持ち出さないでほしいと要請していなければ、カルテの二次利用がなされる。

3) 生物学的サンプル

母の血液、乳汁、子の血液 (臍帯血) は全て、試験管に分注されて凍結される。子どもの毛髪、つま先の爪、乳歯も尿、唾液が収集される。12,000の胎盤と臍帯の組織も集積されている。母の研究への登録と血液、胎盤・臍帯の採取は助産師の業務である。

4) 直接の計測: 環境の計測、物理的・家の環境調査・社会・心理学的調査

5) 面接による質的調査を含む調査

10%のサブセットは4ヶ月か6歳までも集中的に調査される。7歳からは全ての子どもの一年に一回フォーカス・クリニック 'Focus clinic' と呼ばれる研究所内の調査用のクリニックに招待されて、身体計測値、面接調査も含め骨密度調査、呼吸機能調査、知能・心理調査などがなされる。調査項目については、研究グループがその年度始めに調整する。

6) 母の成人病検診と臨床検査

2008年から新しい予算で追加された。2010年までに6000人の母をフォーカス・クリニックに招待し、身長体重、腹囲、血圧、血液生化学、骨密度、頸動脈超音波検査などの成人病検診を行う。子どもについても17歳の時点で同上の検査が行われる。

7. 研究費とその主な費目

本研究はブリストル大学医学部の小児疾患研究所内の小児・周産期疫学ユニットで始められた。研究費はMRC (医学研究評議会) とウェルカム財団から年間1千万ポンドが支払われている。その他にも民間の慈善事業が運営する英国心臓病研究協会、国立喘息病基金など26の研究基金、公的資金 (ブリストル市、保健省、農林水産省、環境省など)、33社の企業、NIH (米国衛生研究所)・CDC (米国疾病対策センター) などのグラントを獲得している。主たるコストは150名の (パーマネントとパートタイマー) の人件費が2/3で、その他ではデータプロセッシング、cell line の管理費に多くが使われる。

年間約700万ポンド (当時の日本円で年間16億8千万) 消費され、始めの5年間に3400万ポンドの経費がかかった。2006年に新たに、向こう5年間の予算として900万ポンドをすでに獲得していて、少なくともこの集団が20歳になるまで継続されることになった。2008年になり、新たに英国心臓病財団から90万ポンドの研究費が拠出された。2011年から5年分1000万ポンドが追加された。

8. ALSPACの面接データの収集と管理およびフォローアップ

ALSPACの活動の大半は精度の高いデータ収集とその管理およびそれを利用する研究者への試料と情報の提供である。以下に列挙する。

- 1) 14,000人のコホートメンバー(研究参加者)への定期的な質問紙調査票の開発と送付
- 2) 質問紙調査表の回収、催促と無回答者への訪問
- 3) 情報の編集作業とコーディングおよび施錠(key)操作
- 4) コンピュータに格納されたデータベースから共同研究者へ秘匿性を保ちながら適切にデータセットを提供すること
- 5) 血液、尿、DNA、組織などのサンプルの保存とメンテナンス
- 6) 保存された試料にリンクした情報から、その生体試料がいつの時点にとられたものであるかをチェックし、温度管理の記録簿をチェックし、凍結、融解がなかったかどうかを監視すること
- 7) これらをコンピュータのデータベースで管理すること
- 8) 保存されたサンプルを要請に応じ小分けして、研究室のスタッフに供与すること
- 9) ALSPACの無名化された統計データベースのgenotype遺伝子型、化学、生化学的数値などの結果をフィードバックしデータの管理を行うこと
- 10) コホートのメンバーに現在の研究成果をニュースレターなどで知らせること
- 11) 政府機関、共同研究者、一般の人たちにウェブで途中の経過や成果、論文刊行情況を公表すること

9. ALSPACの研究における倫理的課題の検討(主として文献^{1),2)}より引用)

1) 研究の性質

調査項目から多くの倫理的な問題があることが予想される。

郵送による質問紙には、母に関する詳細なバックグラウンドの調査として、母の子ども時代からの健康、ライフスタイル等の調査項目がある。パートナーも同様の調査票を母から渡される。母の妊娠中の定期検査の時に採血した余剰の血液をDNA解析用に保存する。また住居の環境について、訪問調査により子供部屋の気温やラドンガス濃度等が調べられる。また、参加者の10%では乳児期に採血され、貧血の調査等が行われる。それらの結果については、参加者には知らせない。

2) 倫理委員会^{1),2)}

'local research ethics committee'だけでなくALSPAC独自の倫理委員会による審査が必要であるとされ、10名よりなる委員会が結成された。

構成メンバーは、疫学、産科、小児保健、看護学を含む専門医学分野の人、法律家、哲学者を含む非専門家からなる。また、ステークホルダー(利害関係者)の参加も重要視して、母親の代表を含めた。委員会は2ヶ月に一度開催され、この委員会において、プロトコルが検討され、洗練化されて、研究そのものが形作られていった。専門的なサイエンスおよび遺伝学についての科学的合理性についての論議はそれぞれの'subcommittee'でまず行われた。委員会はALSPAC独自の倫理問題を検討することから始めた。

英国では保健省から出された医学研究に対する法律によりlocal research ethics committeeが個々の研究の評価を行うことになっている。またヒトを対象とした科学研究はヘルシンキ宣言に従うことはいままでのない。これは被験者保護と厳密な科学性をうたっている。

しかし、従来の'local committee'の役割は主として臨床試験の審査への関与であった。そのためnon-invasiveな疫学調査には関与したことがなかった。しかし、1991年になってCIOMS(Council for International Organization of Medical Science)が疫学研究の枠組みを策定した。これではいわゆる倫理4原則を登用させている。しかし、ALSPACでは、疫学研究で優先させるべきことが臨床医学研究とは異なっているという立場に立った。Gostin(Ethical principles for the conduct of human subject research: population based research and ethics. Law, Medicine and Health Care 1991; 19: 191-201)の見解によると、'person dominated medical ethics'という今までの個人を中心とした倫理原則を集団に当てはめることは不十分であるという。例えば、無危害'avoiding harm'の原則は個人のスティグマと同様に集団のスティグマについても考えなければならないし、harmの概念についても、羞恥・気後れ(embarrassment)、疎外(ostracism)なども含む広範囲の定義が必要であるとした。

3) 新たに申請される研究の倫理審査

ALSPACの倫理委員会は、ALSPACが集めたりソースを使って行うアイデアを募集し申請者のアイデアの段階からscientific committee, ethical committeeが科学的合理性、倫理的妥当性についての審査を行う。あらかじめauthorshipの取り決めも文書化されている。ALSPAC倫理委員会は先に述べた多数のグラントへの応募に対してもユニークな立場に立っている。

4) 研究参加者に対する責任

ALSPACは参加する両親と子どもを、単なるsubjectとしてではなくむしろpartnerとして扱ってきた。母親の87%が研究に参加したことをenjoyしていると回答した。先述したようにBristolが選ばれたのはこの地のpopulationが正確に英国を代表していると考えられたためである。これは統計学的に重要であるとともに研究対象に選ばれた人たちが偏見をもってみられることがないようにという配慮もあった。

5) たった数種類の質問やインタビューがharmとなり得た事例

ALSPACが行った調査は単にアンケートやインタビュー調査でも決して倫理的に無害とはいえないものが含まれている。たとえば母の配偶者や両親との関係である。これらに答えることが回答者にとっての苦痛を招くリスクがあるとともに結果が漏洩すれば更なる'harm'となる。

この対策のために研究開始時から、British Psychological Societyのガイドラインを採用して調査票を組み立てる際に起こりうる危害の防止に努めた。インタビューアーはいつでも参加者が不快に感じたら、その質問はストップし、再開しないこととされている。参加者の中には初めから不安状態のものもいて、心理支援が必要とされる時もある。しかし、倫理委員会は研究スタッフに「調査は精神科の調査ではなく疫学調査である」という立場をとるようにされていて、カウンセリングは行わないとされた。しかし、そこではサービスを伴わないサーベイはすべきでないという反対意見も強くあった。参加者が自らの健康問題の利益となるのではないかと思って自宅訪問などに応じ、健康に障害を持っていた場合、何の利益もないのは不正ではないかなどという意見である。

その解決策として、ホットライン体制が生まれ、一般医の紹介から、レイプ・クライシスセンターへの通知の指導まで、細かい対応リストが提供された。緊急を要する場合にはインタビューアーが相談先を紹介するなどして対処した。また家庭訪問調査の際に明らかな虐待が生じていたときには、ALSPACの全体を統括しているGolding教授に報告し彼女が地域の小児科医と相談して対処した。

6) 守秘と自律性 (confidentiality & autonomy)

confidentialityの問題は、ALSPACの最重要課題である。具体的には質問紙調査、面接調査、検査などの情報をどの程度に研究者、さらに外部の研究者が利用可能にできるようにするか、あるいはすべきであるかという課題である。(具体的な手順は考察・結論に示した)英国では、1998年にデータ保護法 Data protection Actが制定され

るまでは、一般的なプライバシー保護の権利がなく、奇妙なことにconfidentialityについての議論は非常に乏しかったという。医師と患者間のconfidentialityの論議については伝統的にGeneral Medical Council (GMC) に委ねられていた。その後、国務大臣の諮問機関として、PIAG (Patient Information Advisory Committee) が開設され、患者情報を患者の同意なく利用するための規則が作成され、データ利用の規制が強くなった。

7) 質問紙調査の内容についての議論の1例

ALSPACで子どもの虐待のテーマを研究していたチームは児童虐待は母親が虐待(特に性的虐待)をうけた経験に関連しているという仮説を証明するために、「16歳以下で誰かが性交渉をあなたに要求したか」(Did anyone have sexual intercourse with you before you were 16?)というきわめてセンシティブな質問項目を作ったところ、倫理委員会ではかなり反対意見があった。けれども、虐待は英国では重大な課題であり、真実を知るためにはやむをえないとされた。

8) サンプルの遺伝子研究への利用に関する問題

もし、重篤な特定の疾患の遺伝子解析を行うのであれば、あらかじめ個々の疾患に関してのインフォームドコンセントが必要であろう。しかし、ALSPACで行う予定の遺伝子解析は主に正常のvariationについてである。国立ゲノム研究センター(National Center for Genome Research)の倫理問題Working Groupによれば、ハイリスクの変異を調べることに、遺伝子多型研究(polymorphism research)では、問題が異なることを指摘している。ALSPACでは遺伝子解析の検査結果の一部を知ることは個人の参加者へのメリットは何もないことにされていて、もちろん結果の開示は行わないとした。

10. ALSPAC訪問調査

2006年11月28日に、Bristolの旧小児病院内にあるALSPACの研究本部を訪問した。(現在は新しい研究所が建てられて転居している。)Cardiff大学の小児科医で遺伝学を専門としているAngus Clark教授、増井徹班員(国立基盤研究所)にも同行していただき、理解を深めることができた。ALSPACの遺伝疫学研究でChiefをしているMarcus Pembrey教授とあらかじめアポイントをとり、各部署を回って見学し意見交換を行った。

1) Questionnaire 部門

母への妊娠中の調査票に始まり、そのパートナー、やがて7歳からは子ども自身が書き込む調査票があり、父や母へも毎年何種類かの調査票が郵送される。すべて検

証された (validate) されたものを使用している。毎日平均250通のアンケートが回収される。一旦スキャンングを行い、オリジナルは10年間保存される。

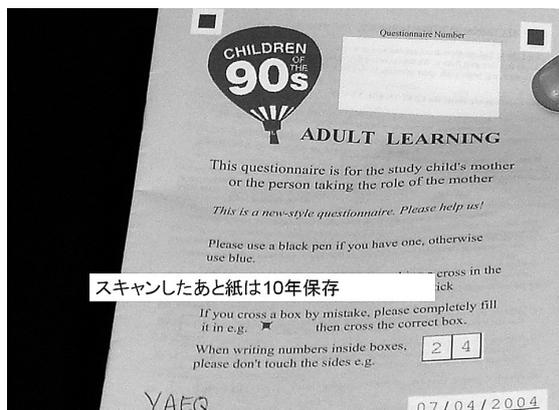


図3 アンケートの表紙の一部

2) Focus Clinic

7歳になると、すべての子どもは研究所内のFocus Clinic に招待される。7歳児で8500名が参加、8歳児が7500名参加、13歳児は6380名、2006年10月には15歳半のこどもの調査を行った。訪問当日現在は17歳半のための計画をしていた。

最高一日32人を受け付けて、20分を8セッション2日にわけて 1日目は身体計測や骨密度などの検査および診察を2日目にはインタビューを行って、心理的なテストなどを行う。年齢が進むと、たとえば恋愛についてのインタビューはコンピュータ上で行う。このクリニックでは異常が判明しても、その結果をインタビュー時点では親に知らせない。改めて受診してもらう。ここにすれば診療もしてくれるというインセンティブを与えていないのである。深刻であれば、小児科医に相談、倫理委員会に諮る。

3) コホート保持 (Cohort Retention) 部門

14000名が登録されたコホート家族を長期にわたり保持するための部署で、家族の相談にもなる。心理をバックグラウンドとしているスタッフとジャーナリストがこの部署にいた。そのほか定期的にニューズレターを刊行して、研究の進行状況、研究で明らかになったことをニュースとして掲載するほか子どもや母親、そして研究者を積極的に取材している。

Teenager Advisory Panel を結成して参加者の倫理問題の解決に一役買っている

4) Ethical Division

調査から得たデータの管理はEthical Divisionと呼ばれる方式で厳重管理されている。

Administrative data is available to administrators not to researchers or collaborators.
Research data is available only to researcher or collaborators and not to administrators.

Administrative dataとは、参加者から得られた個人の生データでこれはスキャンされて、メインのOracleと呼ばれるデータベースに蓄えられている。これには管理に携わるものしかアクセスできない。すべてのデータはコード化されてプロセスされAdministrative dataとは別個のコンピュータに入力され、さらにデータクリーニングがおこなわれる。Research dataは個人識別情報がはざされてコードされたデータで研究者のみがアクセスできる。互いをリンクできるのはコンピュータチームのみである。研究者用に供与されるデータにはそれぞれの研究プロジェクトごとに別々のID番号がふられる。

研究者とのデータのやり取りは、CDで行われ電子メールは使用しない。

5) 採取サンプルについて

母のサンプルは妊娠中のルーチン採血の余りを保存しておく。第一回目の子どものサンプルとしては、臍帯血から採取されたものである。母が研究への登録時に血液の保存と研究使用に対してまた、DNA解析に関して、母から包括同意としてのインフォームドコンセントを取得する。資料については、母からのALSPACへのGiftと位置づけられた。

その後参加者の10%にあたる乳児に対して観察と採血(毛細管)を行う。7歳児には全員から静脈採血を4ml行うが、子どもの採血は英国小児科学会のガイダンスに従い、ベテランのナースが、塗布麻酔(Elma cream)を行ったあとで、ビデオなどで気を紛らせながら子どもへの危害を最小にして行っている。どうしても採血を拒否する場合には口腔スワブに変更する

6) 血液の貯蔵とDNAの抽出³⁾

ALSPAC研究所ではPopulation Genetics Laboratoryと呼ばれる研究所でロボット(オートサンプラー)を備えた研究室を持っている。子どもと母の血液および一部のパートナーからDNAが抽出された。これはウェルカム財団の資金で行われた。2003年から始められた、遺伝子研究のためのサンプル保存については参加者からの新たな協力と更なる資金を得て、EBウイルスで不死化したサンプルとして保存している。これらのサンプル数は住民ベースのゲノムコホート研究としては、最も多い。現在様々な遺伝子多型の研究がすすめられている。

採血後EBウイルスで不死化する前に、一部は'native' DNAとして別に保存し、今後エピジェネティクスの研究に生かしていくという。2010年にはEBウイルス不死化されたリンパ球の株として、子どものものが7000、母からのものが6000、パートナーからのもの3000を保存することが予定されている。

7) 遺伝疫学的研究³⁾

2004年9月までに、子のサンプルが10,232、母のものが10,364、母のパートナーからのものが886、母と子の組み合わせ(duo) 6669、母と双生児の組み合わせ99、母と父と子のトリオ'trio'(生物学的な関係が実証されたもの)が700集められた。"trio"の検体は貴重である。

ALSPACでは表面に現れている形質のほかに遺伝子型も含めて人集団を分けて考えている。遺伝子型の解析により分離比歪曲現象解析'segregation distortion analysis'の施行が可能となる。Cystic fibrosis(のう胞線維症)においては、ヘテロ接合型の劣性遺伝の保因者が正常遺伝子保有者より生存に有利であるいわゆる雑種強勢'heterosis'という概念の証明がこの研究ではじめて可能になる。またfamily studyばかりでなく、成人病の胎生時発生DOHaD(Developmental origin of Health and Disease)を明らかにするためにも重要なサンプルとして、画期的研究ができる基盤ができたという。

8) フェノーム・スキャンphenome scan³⁾

現在、遺伝子研究では大量の試料でゲノムスキャンが行われている。同様の大量スキャンによりトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、メチロームなどの概念が生まれてきた。

Pembreyはフェノタイプ(表現形質)に関連して、フェノーム・スキャンphenome scanという造語を生み出した。すなわち、ALSPACのデータベースに登録された、数千のアウトカム因子(outcome variables)の中から一定の項目を固定し1760項目のライブラリを作り、これを配列されたアレイに見立てて、遺伝子型主にSNPとの関連性を見るのだ。このフェノーム・スキャンにより、どのクラスの遺伝子多型がヒトの健康と発育・発達にとって重要であるのかをスクリーニングするためのツールとすることができるとした。

以下はPembrey談である。「ALSPACはセレクトされない多数のフェノタイプで分類された集団'unselected richly-phenotyped population'と呼べるだろう。ゲノムスキャンをすることで、遺伝子レベルでは仮設の設定の意味はなくなった。いまや仮説を設定しないで、一つ一つの遺伝子型(genotype)をフェノタイプのアレイでフェノーム・スキャン'Phenome scan'してみる。そうすれ

ば、新たな遺伝型-表現型関連解析"genotype phenotype association"が可能となるであろう」

9) 環境因子の考え方と曝露についての'exposome'の概念³⁾

Pembreyによれば、遺伝子発現のエピジェネティックな修飾を考える上には、異なる発達段階における環境因子への反応を射程に入れることが重要である。彼は、さまざまな曝露の状況についてもフェノームについて'exposome'の概念を持ち出した。また、発達とは受精から思春期を終えるまでと考えられ、このコンテキストにおける環境因子への曝露がおよぼす影響については、接合子(受精卵)形成から出生までが最も危険度が高い(most hazardous)時期であると考えられるという。胎児期における環境因子には、物理的、栄養学的、母の心理社会的因子、感染症、毒物、生体異物への曝露などが含まれる。

10) ALSPACが利用している健康情報のデータベース

ALSPAC研究ではカルテやその他の健康情報のデータベースにアクセスする研究であることが特徴とも読み取れる。実際にアクセスして来たデータベースは

- ・Data base of Population-based Child Health Computer Records,
- ・Maternal dental records
- ・Office National Statistics Record as well as hospital records.

であるが、カルテ情報担当のKaren Birmingham氏の言では出生時の記録を産科退院サマリのデータベースから拾うことは不正確すぎて役に立たなかった。結局出産時の記録はすべてカルテに遡り、コピーを作成した。Office of National Statistics Recordについては母のがんへの罹患などを調査するときに使用した。

Maternal dental recordsについては母の歯へのアマルガム充填と子の水銀曝露を意図して、データを点検したが、役に立つデータベースとはいえなかった。1991年当時の英国における診療情報(カルテ、退院サマリデータベース)はまだ不備が多く、英国ではその後診療情報についてかなりの改革がなされているという。英国では診療情報管理の資格認定制度はない。医療情報IT化の中で病歴コーディング'clinical coding'を行う診療情報管理士の養成が急務であるとした報告書もある。ちなみにALSPACでは診療情報管理士を置いていない。

また、この研究開始時から15年が経ち、英国では医療情報の利用の規制に関する法規制も年々変わり、医療情報を収集するコホート研究の混乱も生じている。

11) その他のコラボレーター

ホームページの中のCollaboration with ALSPACの項で研究に協力した人への感謝として、第一にあげられているのはすべての母親に、そしてリクルートに協力してくれた助産師に感謝するとされていて、助産師が研究の対象者に最初に関わり、リサーチコーディネータとしての役割を持っていることがこの研究の特徴のひとつとも言える。助産師は日常診療中で、妊婦の採血のほか臍帯と胎盤の処理に関わっている。また助産師は日常的に医薬品の原料や研究資源としての胎盤や臍帯血処理も行っているのだ。医療現場では助産師に10ペンスが支払われることが通例であるという。研究開始時の倫理委員会ではこのことの論議から血液は誰に属するかという法的問題に発展した。その結果「放棄された(abandoned)体からはなれたもの」から「母からのギフト」と考えることに結論づけられた。

その他の研究協力しているスタディーチームには、

- ・インタビューアー
- ・コンピュータ・テクノロジスト
- ・研究室のテクニシャン
- ・事務員
- ・研究者
- ・データ・マネージャー

などが含まれ、多様な業務を多種類の職種のメンバーが支えていることがわかる。

11. ALSPAC訪問で得られた結果の考察

ALSPACのホームページには‘Working towards a better life for future generations’と書かれている。すなわち「この研究が研究参加者の直接利益になるのではなく、次世代のよりよい生活を目指している」ということを参加者に理解を得て行われていることが重要である。

ゲノム医学を支える4本の柱として「網羅性・記載性・情報科学化・社会性」が挙げられる。(菅野純夫:実験医学23(4)増刊18-24 2005) ALSPAC研究はまさにこの4者を柱にして研究に取り組んできた。

今後のゲノム研究を包含した疫学研究では膨大なサンプル収集とそれにリンクした臨床情報の収集が必要で、これらの臨床情報の記載はコード化されている必要がある。ALSPACでは実際の病院の退院サマリのデータベースは正確性に欠けて使用できなかったということから、努力することなくリンク可能なデータベースに頼る疫学研究は現在では簡単には望まない方がよいことが考察される。

今後も、わが国でも、英国のような大規模疫学調査が開始されていくと考えられるが、カルテ情報のサマリをコード化したデータベースの構築とそれを可能にするシ

ステム、とくにセキュリティー・システムの本格化に向けての制度化が不可欠である。わが国でも医療のIT化戦略が進められているが、レセプト情報のオンライン化などの安易な情報入手方法では、エビデンスの高い臨床研究・疫学研究を実施するために寄与するとは思われない。

ALSPACの現地調査により、機密性の高い個人情報、医療情報を研究利用するために、以下のことが重要であると考察された。

- 1) 研究の実施前の計画段階から、具体的な個人情報収集の必要性、倫理的妥当性を十分検討すること。
- 2) 収集される個人情報の正確性について検討すること。
- 3) 正確な情報を参加者から得るには参加者の調査票、面接、検査結果などの情報の完璧な秘匿性の担保を示すことである。ALSPACでは以下に示すethical divisionと称される方式、すなわち、生の情報を取得して管理するスタッフと、データを分析して研究する研究者とは、完全に分離することがなされていること。
- 4) すなわち、①個人識別情報つきで扱う生データを一旦スキニングして格納すること、②結果は完全にコード化されること ③研究者にはコード化された情報のデータセットのみを提供すること、その際には研究プロジェクト毎に別のID番号を振りダブルキーとすること ④生データを扱うスタッフと研究者は完全に分離すること ⑤生データとコード化されたデータのキーをもつスタッフはコンピュータスタッフのみとすること ⑥生データを格納するコンピュータとコード化されたデータを格納するコンピュータとは分離すること、⑦研究者へのデータ配布には電子メールを使用しないこと、があげられる。
- 5) 病院が提供している退院サマリなどのデータベースは正確性において限界があるが、なおも将来に向けてレコードリンケージを追求していくこと。(英国では1991年当時にはとくに診療録の整備が悪かった)
- 6) わが国では、研究プロジェクトが診療録や死亡票にアクセスできるような体制と参加者のコンセンタが必要であること、などである。

おわりに

近年のヒトゲノム・遺伝子解析研究の進展は著しい。超高速シーケンサーの登場により、データ解析は年々高速さを増し、低コストでホールゲノムのシーケンスデータが得られるようになった。また、遺伝子解析研究結果や得られる情報とその意味付けも変化した。ホールゲノム解析では、個人のゲノム解析がより網羅的になり、遺

伝子発現解析、体細胞変異、エピゲノム解析結果など、従来では狭義の遺伝子解析研究には属していない解析結果でも、予期せずに特定の疾患発症リスクが予測可能な情報となって来ている。

10年前、わが国では、ヒトゲノム解析研究が多数の施設で行われるにあたって、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年厚生労働・文部科学・経済産業省告示第一号・いわゆる三省指針）が策定された。この指針は現在でも運用されている。しかし、前述のように、解析は網羅的になり、指針が規定する遺伝子解析の範囲の意味があいまいとなった。ヒトゲノム解析情報は個人を超え、研究チームを超え、国際的なデータベースが構築されている。研究を通じて得られたデータは国際的な学術誌に掲載するにあたり、公的データベースに登録することが要件となっている。こうした研究の急速な進展とグローバル化への対応に関して早急な検討が必要であるとして、文部科学省研究費新学術領域研究「ゲノム支援」にかかわる研究者を中心に、三省指針の改定が提言されている。以下「ゲノム指針の改正に向けた提言」を引用する。

具体的には、「指針の対象とする研究の範囲を研究の現状に合わせて定義しなおすこと、公的データベースについての定義および運用に関する記述を加えることを求める。後者については、日本も参加して策定されてきた『ヒトのバイオバンクおよび遺伝子研究用データベースに関するOECDガイドライン』を含む、国際的な場で行われてきた検討の結果を参照することを提案する」とある。

ALSPACもいち早く状況の変化に対応し、国際的な公的バイオバンキングプロジェクトである the Public Population Project in Genomics (P3G) と共同研究を始めた。またALSPACは、ウェルカム・トラスト・サンガー研究所が主催するUK10K プロジェクトへの参入を参加メンバーに呼びかけた。このプロジェクトは一万人が参加して、次世代シーケンサーで稀な疾患と健康に関連したすべての遺伝子多型を網羅的に探し出す計画である。

レコードリンケージについても、英国では、健康情報と電子カルテとをリンク可能にさせる法整備を進めている。ALSPACでは、狭い範囲の環境汚染の観測値などのデータベースともリンクさせている。

また、ALSPACでは18歳となったメンバーたちで作る委員会も結成された。次世代の子どもが次々に誕生し、2011年から5年分として、1000万ポンド（現在の日本円で約12億円）の予算を新規に獲得、3世代研究の段階に突入した。若年者の委員会は、自分たちの生活、友人関係、幸福感などに関する質問紙調査の開発にも参加している。

世界のゲノム解析研究は人類全体が「ゲノム配列デー

タ」をシェアし、人類の生命活動の深い理解、疾病の理解と健康を守るために寄与する方向に向かっている。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導をいただきました、元東海大学教授宇都木伸先生、独立行政法人医薬基盤研究所増井徹先生に深謝します。なお、本調査研究は厚生労働科学研究費補助金、創薬基盤推進研究事業「疾患研究のための生物資源の所在情報データベース等の構築と維持と関連する政策・倫理課題の研究」(H23-創薬総合-指定-016) から助成を受けた。

引用参考文献

- 1) Mumford SE.: Children of the 90s: ethical guidance for a longitudinal study. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 1999; 81: F146-F151.
- 2) ethics and law committee. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 1999; 81: F228-F231.
- 3) Pembrey M, ALSPAC Study Team. The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) —a resource for genetic epidemiology. European Journal of Endocrinology 2004; 151 (Suppl. 3): U125-U129.