

□第1回国際医療福祉大学学会学術大会 特別講演口

遺伝子診療とチーム医療

金澤 一郎*

I. はじめに

本日は、チーム医療が大事であることを皆さんにお伝えすることを主な目的として、遺伝性の病気を例にとって話をすることにします。ただ、遺伝といっても、その言葉は聞いたことがあっても、その内容はあまりご存じない方も多いと思いますので、遺伝というものの説明からはじめようと思います。また、具体的なことがないと、さっぱり理解できないでしょうから、ハンチントン病という私が専門としている病気を例にして話を進めることにします。

II. 遺伝ということ

一般的に、病気を起こす要因には二種類あります。一つは遺伝要因ともう一つは環境要因です。例えば怪我や風邪などはほとんど環境要因で起こると考えてよいでしょうし、遺伝病はほとんどすべて遺伝要因によって起こる病気です。生活習慣病を考えれば分ると思いますが、そのほかのほとんどすべての病気はこの両方の要因が様々な程度に重なり起こって来るものです。

ならば、この「遺伝」とは、どんなものなのでしょう。19世紀の中頃を過ぎた頃から、エンドウマメの実験を始めたモラヴィアのグレゴール・メンデルが、いわゆる遺伝の法則を発見した頃には、彼は今で言う「遺伝子」をエレメントと呼び、その存在を予見していました。我々は、今では遺伝子とはDNAである、ということを知っています。つまり、ヒトで言えば22対プラス性染色体からなるいわゆる染色体を構成しているDNAの四種類の塩基の配列にこそ、その遺伝子の暗号が隠されていることを知っています。これは要するに、1953年にワトソンとクリックによって発見さ

れたDNAのラセン構造と、その後のクリック達の活躍によって明らかにされた連続した三塩基のかたまりが、アミノ酸に対応するという恐るべき原理です。そしてさらに、このDNAからRNAができ、RNAから蛋白質が作られるという流れも知っています。

こういふと、DNAという大きな分子は固定したもので、絶対に変化しないもののように思われるかもしれませんが、実はそうではなく、染色体にはかなりな頻度で「乗り換え」という現象が起こるのです。私たちの染色体は父親からワンセット、母親からも同じワンセットを受け取っていて、要するに2対ずつもっています。同じ染色体同士は細胞分裂の際には、一緒に行動しますので、その時に二つの遺伝子の距離が離れていけば「乗り換え」現象が起こることになります。でも、もしその二つの遺伝子が非常に近い位置にあるのであれば、一緒に行動することになり、「乗り換え」は起こり難くなります。このようにいつも一緒に行動することを「連鎖している」といいます。この原理を使うと、二つのうちの一方の遺伝子が病気の遺伝子で、もう一方が遺伝子座が分かっている遺伝子(これをマーカー遺伝子といい、例えば血液型や多型を示すDNA断片など)だとして、この二つの遺伝子がいつも一緒に行動すると、両者は非常に近い位置にあることになり病気の遺伝子座も分る、ということになります。世界で始めてDNA断片をマーカーにしたこの原理を使って、遺伝子座が決まった病気が、あとで述べるハンチントン病なのです。

また、遺伝病は親から子に伝わるわけですが、その伝わり方にもいくつかの形式があります。でも、実際には次の三つの形を理解すれば十分です。一つ目は、

* 国際医療福祉大学大学院長

X染色体劣性遺伝であり、血友病、色覚異常、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなどがその例です。特徴は男性しか発病せず、女性は保因者にとどまることです。次は常染色体劣性遺伝であり、ウィルソン病やその他多くの先天性代謝異常症がこれにあたります。特徴は、いとこ婚の家系に同胞発症として現れることです。三つ目は、常染色体優性遺伝であり、ハンチントン病や家族性大腸ポリポーシスなどがこれにあたります。

以上が、いわゆる「遺伝」の総論で、これを理解していただいたところで、いよいよ、病気の内容に入ろうと思います。

Ⅲ. ハンチントン病とは？

これまでもたびたび出てきましたハンチントン病とは、どんな病気なのかをまず簡単に説明します。この病気は、成人発病の進行性の脳の病気です。臨床症状としては、舞踏運動、精神障害、知的障害、人格変化などが特徴で、神経病理学的には、大脳基底核の大きな部分を占める線条体(尾状核+被殻)の約90%を占める小細胞の特異的な脱落が特徴です。さらに、常染色体優性遺伝する病気であるという特徴があります。ある発病者に注目すると、その両親のどちらかが発病者であるというパターンが普通です。また、困ったことに成人発病ですから挙子後に発病するということが多く、発病の危険を持ちながら今は正常である人たち(これを *at risk person* といいます)の悩みは大きいものがあります。

Ⅳ. ハンチントン病の遺伝子医療

1873年に、米国のジョージ・ハンチントンがこの病気を正確に記載した時から、この病気の遺伝性が指摘されてきました。けれども、この遺伝病の責任遺伝子そのものの性質はおろか、どの染色体に局在しているのかさえ、長い間謎のままでした。それに対して、1983年に米国のジェームス・グゼラ博士とナンシー・ウェクスラー博士らの努力が実って、先ほど述べた「連鎖」の手法によってこの病気の遺伝子座が、第四染色体短腕先端部であることが判明しました。この連鎖解析の

マーカーとなったDNA断片を用いて、世界中のハンチントン病家系で連鎖が調べられ、頻度的に非常に稀である日本の家系の遺伝子も頻度の高い欧米の家系の遺伝子と同じであることも分りました。けれども、本当に知りたいハンチントン病の原因遺伝子そのものは、それ以後長い間分らないままでした。ちょうど10年後の1993年に、やはりグゼラ博士らの努力が実って、正常人でも蛋白質に翻訳されるエクソン部に存在するCAGリピートが、正常の範囲を超えて異常に伸長することによって発病する、いわゆるCAGリピート病、あるいはCAGのコドンであるグルタミン鎖が伸びるという意味からポリグルタミン病といわれる病態であることが判明したのです。

Ⅴ. 遺伝病における倫理問題

ハンチントン病の遺伝子異常が判明しましたので、それまでは「分かりません」で済んでいた *at risk person* の発病前の診断が可能になってきて、ハンチントン病の家系の人からの依頼によって遺伝子検査をしなければならぬ事態が生じることが明らかになってきました。こうした事態に備えて、私は当時属していました東大医学部の倫理委員会に対して、次のような問いかけをしました。すなわち、残念ながら治療法も予防法もない進行性の病気であるが故に、医療者側から遺伝子検査を勧めることはしない。その上で、ハンチントン病家系の一員であること、検査の申し出が強制されない自発的なものであること、遺伝や遺伝子検査の内容を熟知していること、などが確認された場合には、慎重に検査を行うこともやむを得ないのではないか、と問いかけたのです。倫理委員会から、それで良いという返答をもらったのは、1993年12月のことでした。

こうして、実際の臨床の場面で遺伝子検査を行うことが起こり始めました。しかし、そこにはいくつかの問題がありました。例えば、発病者であれば断りなく検査して良いものなのでしょうか？ 当然答えは「否」です。なぜなら、結果が陽性であると、それまで遺伝病の家系とは夢にも思わなかった人達が、突然 *at risk person* になってしまうのですから、キーパーソンの了

解なしには遺伝子検査は行ってはならないのです。また、出生前診断を求めて妊婦さんが胎児の検査を依頼してくることもあります。ひどい話で妊婦さんの中には、自分が異常遺伝子を受け継いでいるかどうかは知りたくないが、お腹の中の胎児がどうかだけを知りたい、などと言いつける人もいて、「遺伝リテラシー」の不足にはあきれざるばかりです。通常は胎児の検査は行いませんが、外国例も含めて仮に胎児が陽性であると分かったとすると、今度は妊娠中絶をする人が出てきます。

妊娠中絶に関連して、「優生学」について触れないわけにはいきません。優生学とは、「生存に、より値する人種または血統に対し、劣った人種または血統よりも、より速やかに繁殖する機会を与えることによって、人類を改善する科学」のことだそうです。ナチスによって徹底的に利用された忌まわしい「科学」ですが、我が国には平成8年まで「優生保護法」というとんでもない法律があったことを我々日本人は忘れるべきではありません。法律がなくなったからと言って、優生学的な考え方が顔を出す場面がなくなったわけではありません。例えば、上述のような妊娠中絶において、遺伝病の家系の人との結婚において、あるいは保険などの社会生活での差別において、優生学が顔を出します。私はこのことによって、例えば妊娠中絶はまかりならん、異常児でも生み育てるべきだ、と言っているのではありません。中絶する場合には、優生思想が顔を出していることをしっかりと意識するべきだ、と言いたいのです。

VI. 遺伝子医療はチーム医療

私が、ハンチントン病の勉強を始めた1970代は勿論のこと、遺伝子座が判明した1980代初めあたりまでは、ハンチントン病という病名さえ世の中では知っている人は少なく、知っている人は「知的機能が低下する恐ろしい病気」という理解している位でした。ですから、ハンチントン病の家系の人達は、その病気を隠そうとし、時には夜逃げさえ厭わないという有様でした。ですから、患者さんや家族が手に手を携

えてお互いに助け合いながら、病気と闘う、などと言うことは夢のまた夢という時代が続きました。けれども私は、かなり早くから欧米では、ハンチントン病友の会のようなもの(lay group 素人の会)が活発に活動していることを知っていました。有名なフォークシンガーの Woody Guthrie がハンチントン病を発病して亡くなりましたが、その奥さんの Marjorie Guthrie 達が作ったグループは、世界各国に広がっていて、研究者とともに国際会議を開くほどの実力をつけていました。けれども、もともと患者数は少なく、家族が患者を隠そうとするこの日本では(ふた昔前までは患者は座敷牢に入れられることもあったことを忘れてはなりません)、こうした患者の会の形成は困難であろうと半ばあきらめていました。

ところが、遺伝子が判明する直前あたりから、こうした遺伝病に悩む家族の人達に温かい眼差しを向ける人達が少しずつ育ってきていて、遂に2000年には、「日本ハンチントン病ネットワーク：JHDN」が設立されたのです。私は本当に嬉しく、多少のお手伝いをしています。つい先日、このJHDN設立10周年の記念講演をしてきたばかりです。始めは名前を名乗らない覆面の数名の集まりでしたが、今では数十人の大所帯になっています。ただ、欧米のそれとは異なって、資金がなく、ちゃんとしたニュースレターを発行することさえ困難な状態であるのは残念至極です。しかし、幸いにもこの会の世話人には、医者ではありませんがキチンとした臨床的な眼を持っていて、患者さんや家族の相談に乗り、適切なアドバイスを与えている社会学者がついています。こういう人達との連携が、今後ますます大事になることであろうと思います。

私がやっていることは、もうひとつあります。それは、遺伝カウンセラーへの支援です。遺伝医療は、医者が独りでやることは不可能ではありませんが、極めて大変です。現実的には、通常診療との区別が困難になってしまいます。一步引いて、客観的な立場から遺伝カウンセラーに任せるべきところは任せるということがないと医者独りでは十分なことができないと思います。これこそが、遺伝医療はチーム医療だ、という

理由です。それでは遺伝カウンセラーは十分に育っているのでしょうか？そして、活躍の場が十分に与えられているのでしょうか？残念ながら「否」であります。2004年にお茶の水女子大学大学院に「特設遺伝カウンセリングコース」ができました。これはJSTのプロジェクトが採択されたために特別に設置されたコースでしたが、我が国には数少ない遺伝カウンセラー養成コースとして、注目される中で順調な発展を遂げてゆきました。そして、プロジェクト終了後の2010年からは、大学院の正規のコースとして定着しています。このコースで作られ、実施されたカリキュラムは大変貴重であり、少しずつ増えてきた他校での参考になっています。こうして大学院を修了した院生たちは、遺伝カウンセリング学会が行う試験に合格すれば「認定遺伝カウンセラー」の資格がもらえることになっています。ところが問題は、こうして生まれた「認定遺伝カウンセラー」がこの世の中で十分に活用されていない、言い換えれば就職先がない、のです。そこで、私は、友人でありますお茶の水女子大学の室伏君子教授の発案で実現した「NPO 法人 遺伝カウンセリング・ジャパン」の「お飾り理事長」として、認定遺伝カウンセラーの方々の支援や遺伝リテラシーの向上、などに多少なりとも力を尽くそうと頑張っています。認定遺伝カウンセラーを求める組織があり、最近そこへ一人ご紹介したのは大変嬉しい出来事でした。

Ⅶ. 終わりに

ここに述べてきましたように、私のこれまでの来し方を振り返りますと、ハンチントン病という遺伝病を中心として、臨床神経学、生理学、生化学、遺伝学、分子生物学、遺伝子学、などとともに、医療倫理学や社会学なども学んだと思っています。けれども、実際の医療は、独りだけの力で行うものではなく、看護師、薬剤師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士、放射線技師、臨床検査技師、医療事務職、臨床心理士、遺伝カウンセラーなど、様々な職種の人達との、まさにチームで立ち向かうものであると思います。本学の精神はまさにそうしたチーム医療を推進することにあるのを私は誇りに思います。