

## 遺伝子治療の 技術と倫理

高久 史磨

たかく・ふみまる

1931年、東京生まれ。54年、東京大学医学部卒業。自治医科大学教授、東京大学医学部教授などを経て、現在、国立国際医療センター総長。



DNAの異常による先天性の難病は5000以上あると言われているが、ヒトゲノム解析計画などの急速な進展によってその原因遺伝子が次々につきとめられている。いま、遺伝子工学の臨床的応用が進む中で、DNA自体への実験的治療が注目されている。

血液凝固因子欠乏のために怪我などで出血したときに血が上まらなくなる血友病も、DNAの異常によっておこる。血液製剤のHIV汚染によって、日本の血友病患者約5000人のうち2000人あまりがエイズに感染して問題になったばかりである。この4月、世界保健機関WHOの遺伝病対策部は、血友病の遺伝子治療を2000年頃までに実用できるとの予測を発表した。患者の細胞に正常な（血液凝固因子を作る）遺伝子を入れて血が止まるようにする治療が、あと5～6年で実現するだろうというのである。

決め手になる治療がない難病の患者さんにとっては、まさに“福音”と言えそうだが……。

### “究極の治療”

遺伝子治療は生命の本体であるDNAに対する治療であるところから“究極の治療”とか、21世紀の治療と言われる。この意味について、高久史磨・国立国際医療センター総長は、「自然科学のあらゆる分野がマクロからマイクロへ向かう中で、生命科学も個体から細胞へ、タンパク質から遺伝子へとターゲットが絞られてきました。しかも生命の起源に関しては、DNAは中核的問題です。そうしたことから、まず先天性疾患はDNAの異常でおこることが明らかになり、次いでがんも、基本的にはDNAレベルの異常が結果としてがんという病気につながるということが解ってきました。それと前後して、様々な後天性の病気も、環境と体質、つまり外的要因と内的要因の相互作用によっておこることがはっきりしてきたわけです。感染症でもかかりにくい人とかかかりやすい人がいますね。今まで人間は外的な要因に対しては不十分ながら対応してきたが、内的な要因に対してはどうするこ

ともできなかったのです。この内的な要因への対応が遺伝子工学の発展によってはじめて可能になった。ということはDNAへのアプローチが、ある程度できるようになった。そこでいろいろな疾患に対して外的内的、両ファクターでの対策が考えられ始めました。例えば糖尿病や高血圧には食事療法等だけでなく、糖尿病や高血圧になりやすいDNAがあれば、それに対して何かできないか、という方向に進むことが考えられるのです。つまり、今まで手のつけられなかったDNAレベルで病気を治していこうという、まったく新しい発想。究極かどうかはわかりませんが画期的、エポックメイキングであることは間違いありません。」と語る。

### 遺伝子治療

1980年頃から遺伝子工学の発展が臨床的に応用され、インターフェロンや成長ホルモン、赤血球や白血球を増やすサイトカインなど、薬のようなかたちで使われ始めた。

1990年アメリカで、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症という免疫不全の遺伝病に対する遺伝子治療が行われた。膨大な基礎実験、動物実験のすえ、米国立保健研究所(NIH)の審査を経てのことだ。特定の酵素をつくる遺伝子の異常で、ADAができないためにリンパ球が壊れてしまい重症の免疫不全をおこす。患者数は全世界で約30人。この患者さんのリンパ球をとって、試験管内でADA酵素の遺伝子を入れて増やし、それをふたたび患者さんに戻すという治療である。アメリカに続いてイタリア、フランス、オランダ、イギリスなどでも実施され、現在では、造血幹細胞への治療に進んでいる。

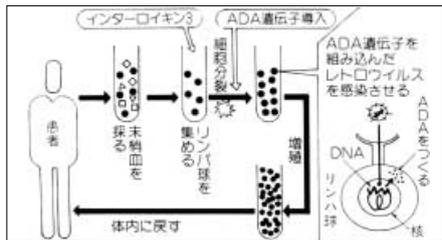
重症免疫不全症では、生まれてから12年間プラスチック製の無菌室で過ごし、84年に感染症で亡くなった少年が有名だ。日本でも年間40人程度の色々な型の免疫不全の子供が生まれるが、そのほとんどは2才位までに死亡してしまう

という。

以後、メラノーマ(悪性黒色腫)、嚢胞性線維症等、アメリカでは72のプロトコルがNIHの審議にかけられた。更にウィルソン病、ハンチントン舞踏病、筋緊張性ジストロフィー、神経線維腫症等の原因遺伝子も次々と発見され、DNA診断が可能になった。治療法の開発は時間の問題とも言える。遺伝病だけではない。ガンやエイズへの遺伝子レベルでの対応に、最も優秀な研究者達がしのぎを削っている。

日本でも、リンパ球を刺激するインターロイキン6遺伝子を肺がん遺伝子に組み込む、腫瘍壊死因子(TNF)をリンパ球に入れる、P53というガン抑制遺伝子を直接がん組織に戻す、膵臓ガンをおこす遺伝子にふたをして増殖を防ごうという方法などが研究されている。「日本ではガンとエイズ。先天性疾患は世界的にも少数ですが、日本では特に少ない。エイズも少ない。さしあたってはガンが対象になっています。」と高久先生。ただし、これらはまだまだ実験段階のものだ。「日本では最初の臨床応用までにまだ1年位はかかる」という。

アメリカでも、ADA欠損症の遺伝子治療はうまくいく特殊な例のようだ。例えば、粘り気の高い分泌物のために気管支がつまる等の症状をおこす嚢胞性線維症に対して、風邪のアデノウイルスに正常遺伝子断片を組み込んで吸引させようという治療も、昨年NIHの許可を受けたが、「現実にはウイルスに対する抗体ができてしまい、必ずしもうまくいかない」という指摘もあるようだ。



ADA欠損症の遺伝子治療('93.3.31.朝日新聞)

### 遺伝子治療は将来産業になる?

NIHの組み換えDNA諮問委員会での審議は、「現在72件、恐らく今年中に100を越える」と予想される。日本では大学の倫理委員会などには提出されているが中央の評価会議(厚生省)ではまだゼロである。ヨーロッパでも研究されているものの、「遺伝子治療に関するテクノロジーは100%近く、アメリカがパテントを待っている」。

嚢胞性線維症の遺伝子治療の許可を得たのはジエネティック・セラピー社という企業だが、バイオ企業などの資金協力を得るベンチャー企業も20数社に及ぶという。遺伝子の運搬役(ベクター)の生産はほとんどが民間で行われており、「20世紀のワクチンや抗生物質に匹敵する、21世紀の重要な医学分野」「どんな病気も、将来的には遺伝子治療の対象になる」。ゆくゆくはアメリカの医療政策の一環として位置づけられ、大きな産業に成長する可能性もある。「パテント問題は非常に大きな問題になる。これによってアメリカは世界を支配するようになると言っても過言ではないでしょう」(高

久先生)という。

意味の解らない遺伝子も多数発見されているが、これでもすくなくとも機能の予測は可能になっているようだ。

### 倫理問題とガイドライン

遺伝性の難病には決め手になる治療がない。そうでない人にはまったく想像もできないような苦しみをなめなければならぬ患者さんにとっては、遺伝子治療は“福音”といえる。ガンやエイズも同様だ。まだまだ実験段階の治療とわかっていても、大きな期待が寄せられているようだ。期待が大きいのと裏腹に、様々な懸念、不安、批判があることも事実だ。危険が大きい、費用がかかり過ぎる等だけでなく、もっと根本的な批判もある。

「大勢の科学者がさまざまな研究から得た小さな断片的な知識や発見の積み重ねから生まれるこうした進歩の果てに(中略)、本来医療を高度にすることによって病むものを救い、人生に希望を与えるものだったはずだ。しかしいったん遺伝子の扉が開かれると底知れない落とし穴が待ち受けている予感を禁じ得ない。人間は自然の摂理に逆らってどこまで神の領域に踏み込むのか」(M.ウォルホルツ他『遺伝子の狩人』)というものなど。“優生政策”は悪夢ではなく歴史的現実だった。

高久先生も委員をつとめる厚生省の『遺伝子治療に関する専門委員会』のガイドラインは

- ①致死性が高い病気で、他の治療方法と比較して遺伝子治療が優れているか
  - ②遺伝子と遺伝子を運ぶウイルス(ベクター)の安全性が確認されているか
  - ③ベクターが他の病気を誘発しないか
  - ④動物実験などで効果が証明されているか
  - ⑤インフォームドコンセント(十分な説明と自発的な同意)が得られているか
- などを指針としている。

「あくまでも病気の治療を目的とし、生殖細胞を操作するとか、正常な人の能力を高めるとか、そういう方向には行くべきではない。」が、例えば「ニューロサイエンスの研究によって脳の働きに関係するDNAが解ったとき、その知識を社会とどのように調和させるか」(高久先生)は大きな問題だ。

科学はもろ刃の剣であり、「こうなる恐れがあるからやらない」という訳にはいかないのが科学者だから、やった後でそれを修正または、より高い技術で補うしかない。だとしたら、これからは進歩と抑制のバランスをうまくとることが必要のように思われる。

高久先生は「科学者全てに倫理的なものを求めるのは困難。周囲でやるしかないでしょう。」「個人的には、少なくとも委員会の倫理面の審議は公開にされるべきだと考えています。ただそれには、方向性が正確に伝えられなければ意味がありません。部分的に取り上げられるとミスリーディングにつながる恐れがありますから。」と慎重な意見だった。