

健康文化

遺伝子治療の幕開け

鳥居 新平

立秋が過ぎてもまだ残暑は厳しい。札幌の町並みが疎らになると急に視界がひろがり緑の丘陵地帯がどこまでも続いていた。夏休みの最後を楽しむ学生らしい若者たちで列車の中は賑やかであった。車窓にうつる雄大な田園風景を楽しんでいるうちにいつの間にか眠り込んでしまった。運よく目的地のトマムを告げるアナウンスで目が覚めた。緑に覆われた山間のこじんまりした駅であった。駅前にマイクロバスが迎えにきていた。北米の山岳リゾート『アスペン』がモデルといわれているだけあって広々とした山肌に広がる樹海はまさに北海道ならではの雄大な景観であった。

バスにゆられてしばらく車窓の景観を楽しんでいると突然目の前に巨大なビルがあらわれた。よくみるとそのビルから木立ちの間をぬって山肌にくもの足のように広がっているガラス張りの廻廊がキラキラ輝いていた。これはホテルからレストランやその他のレジャー施設に繋がる渡り廊下であった。私はこのリゾートシティの建物の1つであるホテルアルファ・トマムで開かれる原発性免疫不全症に関するWHOの主催するシンポジウムに **adviser** として出席する機会をえたのである。

この会はずいぶん人里離れた孤島で行われることが多かったようだ。雑念に惑わされず十分討論を深めるためであろう。

そろそろ行楽シーズンの谷間か行楽客も少なく、確かにこの地は陸の孤島のような印象があった。時は1991年の8月31日のことであった。翌日から2日間の日程で会はずいぶんもたれた。

この道の世界的な権威である多くの学者と身近に接し、直接話ができるまたとない機会に対する期待に胸をふくらませていたことが昨日のこのように思い出される。

免疫不全の研究の細胞レベルからいまや分子生物学的な研究が主流である。多くの研究テーマが話しあわれたが、何といてもトピックスは遺伝子治療に成功したADA欠損による重症複合免疫不全症の2例に関する報告であった。

当然のことながら医学における分子生物学的研究の目指すところは治療への応用である。

難しい話は省略するが、簡単にいえば ADA(adenosine deaminase)は重要な酵素であり、その酵素のため中間代謝産物であるデオキシアデノシンを蓄積させ、これが細胞毒である dATP を生成し、免疫の中核的な役割を果たすTリンパ球を障害するのである。その結果は液性免疫、細胞性免疫の両者が犯され、ほとんど免疫能はなくなるので、通常的环境下では重症な感染のために生存することができないのである。

この治療では患者さんのTリンパ球を取り出し試験管内で培養し、これに ADA の遺伝子を挿入し、ADA を正常に産生するようにして、患者さんの体内に戻すという方法である。この方法で2例ともに免疫能が回復し、日常生活が可能になったのである。

このような患者さんの治療にはこれまでは合成された ADA を注射する方法、正常な骨髄細胞を移植する方法があった。前者は注射する酵素の半減期が短いのでその効果を維持するためには頻回の投与が必要であり、その効果を持続させることは殆ど不可能といってよい状況であった。また骨髄移植は HLA 型の一致する適当な骨髄提供者が得られにくいという問題点があった。

このような患者さんに対する骨髄移植でわが国で初めて私たちのグループが成功したのは忘れもしない今からおよそ12年前(1981年)の出来事である。

それから数年後(1985年)米国ではじめて遺伝子治療のガイドラインができた。丁度そのころ今は亡き大阪大学の山村雄一教授が編集されていた雑誌にこのテーマで原稿を依頼されたのを覚えている。確かに当時はこのテーマに面食らったが、米国のガイドラインを参考にしてなんとかまとめあげ、その意義と将来性についての認識を新たにすることができた。

その後米国では1989年にすでに臨床試験が始まっている。ところがヨーロッパではそのガイドライン作成はかなり遅れ90年代に入ってからである。さすがに米国は新しいものへの取組みが早い。

わが国では本年(1993年)4月ようやく厚生省でそのガイドラインがまとめられ、文部省でもその作成に着手したところであり、わが国でも遺伝子治療の幕が切って落とされようとしているのである。

米国ではすでに3ヵ月毎におよそ10件の治療が認可されているという。

この報告をした NIH の Blease 博士は最後のディナーで私の隣の席であったので、夜のふけるまでホットな話題を楽しんだのを今もはっきり覚えている。

現在いろいろなたんぱく質の生成に関与する DNA のライブラリーはかなりそろっており、これを細胞内に移入する逆転写酵素をもった安全なウイルス（レトロウイルス）のベクターも容易に手に入るようになった。わが国の医学のレベルからみてもこのような治療は決して難しいものではなくなったのである。

医学の目覚ましい進歩はこれまではなんともならなかった遺伝子病の治療にまで発展し、さらに遺伝子治療は癌の治療にまで応用されようとしている。

その一つの方法は私たちが自己防衛のために必要に応じて体内で生成しているサイトカインの1種である腫瘍壊死因子（TNF）の遺伝子を入れてその生成を増強しようとするものである。すばらしい成果である。しかしまだこれらの治療が一般化するまでには踏み越えねばならぬ多くの問題がある。例えば現代の遺伝子工学の技術を用いればかなりの酵素やサイトカインを生成させることは難しいことではない。しかしこれらの生成を制御する仕組みも同時に考えねばならない。遺伝子の運び屋になるレトロウイルスベクターの選択の問題もある。遺伝子組み替えもその方向を誤ると取り返しがつかない事態を招くことになる。

よく考えてみると医学の輝かしい成果であるが、一方では途方もない方向に進んでいくのではないかという不安もある。私たちは人が踏み込んではいかない聖域に足を踏み入れてしまったのかもしれない。自然淘汰という自然の摂理に対する挑戦でもあるからである。

遺伝子による人間の改造なんてSF小説の世界の出来事と思われてきたが、これが身近な問題になるとそうのんきに構えているわけにはいかない。

会議の最終日、farewell party のディナーも終わり、もうすっかりアルコールがまわっていたが、外にでるとさすがに北海道の夜の寒さが身にしみた。山並みに広がる真っ黒な樹海、その間から満天の星空に向かって摩天楼のように不気味にそそり立つビル、思わず身震いしたのは寒さのためばかりではなかったようだ。

（名古屋大学医療技術短期大学部教授）