

人体の遺伝子多型調査の推進と人命尊重

香川靖雄*

ポストゲノム時代の大きな目標の一つがヒトの遺伝子多型に応じた個別化医療である。筆者の専門とするエネルギー代謝の遺伝子は人種差、個人差が大きく、年々激増して行く糖尿病や高脂血症の感受性遺伝子として節約遺伝子 (thrifty genes) が注目されている。女子栄養大学ハイテク・リサーチ・センターではUCP (脱共役タンパク質) を始めとする十数種の節約遺伝子多型と生活習慣病の関連を、国内はもちろんタイ、中国、パラオ、モンゴルなど6か国で調査して、国際会議で検討している。現代医療は無作為対照化臨床試験によるEBM (根拠に基づく医療) を予防・治療の標準としている。しかし、EBMはあくまでも統計的平均値であって、個体差に対応できない。個体差の原因としては一塩基多型 (SNP=single nucleotide polymorphism) が多く、現に米国では新薬の認可にSNP毎の治験を企業に要求する情勢となった。

1990年代から人口28万人のアイスランドでは全国民を対象に保健医療データベース法を可決して、匿名化を条件に本人の同意なしに病歴、家系図、遺伝子多型を研究に利用できるようになり、この計画を進める企業は、特許競争で優位に立った。これに対して、白人とはSNPが大きく異なる日本人では何故SNP調査がタブー視されているのか。遺伝子多型と危険な遺伝子病とを混同するジャーナリストが国民を不安に落としいれているのも一因である。遺伝子多型とは正常個体の人口に1%以上見られるDNA構造の多様性を指す。重篤な単一遺伝子病とは違って、健康障害が微少で淘汰が少ないので、多型の頻度が高いのである。ジャーナリストの好む「国民的合意」を得るために英知を集めて規則や指針を作ると臓器移植法案のように、日本でだけ「臓器移植禁止法案」となって海外諸国の数万分の1しか移植はできない。「万一のあらゆる事態に安全を保障せよ」と主張して、かえって人命尊重に不可欠なSNP研究による創薬と治験が困難になっている。

こうした日本のSNP調査の停滞で、犠牲者が出るようになった。例えば肺がんに着効を示すイリノテカンでは、副作用で数百人が死亡した。この新薬は体内でカルボキシエステラーゼによりSN-38を生じて制がんするが、SN-38はグルクロニルトランスフェラーゼUGT1A1の28型多型を持つ患者では重篤な副作用を起こすからである。悪性高熱など手術中の死亡例もSNPによる。また、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素のC677T多型のTT型は高ホモシス테인血を示し、神経管障害 (NTD) などの重篤な奇形児を生じるだけでなく、高齢化時代の脳梗塞、痴呆のリスクを高める。このSNPを持つ個体に葉酸を400 μ g/日摂取させれば予防できるので、米国等では1998年から主食に葉酸を加えNTDの発生を8分の1に激減させた。日本人のTT型頻度は15%と白人より多くNTD、痴呆は増加している。また、日本では60歳以上の降圧剤の服用者は人口の30%を越え、他に抗コレステロール剤、経口糖尿病薬の長期使用者も極めて多い。しかし、治療不応の患者も多く、副作用が現れる場合もある。その原因の一つがCYP (cytochrome P450) 群の多型で、例えば降圧剤の β 遮断剤の作用個体差はCYP2D6の多型で現れる。これら薬物をほとんど使用していないアジア人の節約遺伝子SNPの共同研究は貴重であるが、日本の指針では「相手国の指針よりも厳しい日本の指針を守る」ことを要求している。しかし、相手国の主権と慣習を守るのが正しいと思う。

自治医科大学ではCOE研究で、卒業生の勤務する全国各地の診療所の計50万人のSNPと生活習慣病の地域集積性を明らかにして、生活習慣病を制圧し最終臥床期間を短縮して医療・介護費を軽減したいと願っている。そのためにも1回1万余種のSNPを測定する遺伝子チップの被験者に対するインフォームドコンセントの模範文例を創るなど、SNP検査への偏見と不安を解消して貰いたいものである。

*女子栄養大学医化学研究室, 自治医科大学学生化学研究室