

サバチカル・リーブ (基礎と臨床の狭間に)

浜松医科大学 馬場 正三

Y2K問題も何とか無事乗り切ったようであり、いよいよ21世紀を迎えようとしている。日本癌病態治療研究会も設立8年を迎え、会員相互の親睦のための和文誌“W Waves”も第6巻が出版される。このこと編集委員会のご努力に先ず感謝申し上げる。

生越先生から近況を何か報告せよとのご下命なので何か書かねばならなくなった。

“W Waves”とは基礎と臨床の二つの波をさす由、私は現在東京大学医科学研究所の中村祐輔教授のリサーチカンファレンスと国立がんセンターに出向き基礎と臨床の橋渡しのような仕事をしているので波と波の狭間で最近気になっていることをつれづれなるままに書いてみることにした。外国からの講演依頼もあり国内学会の合間を見て年間5回の海外講演などをこなすのは結構いそがしい。

ここ数年の間にDNAに対する社会の関心の高まりは驚くべきものがある。雑誌、テレビなどでDNAという言葉を目、耳にしない日はないようである。いよいよ今年から内閣総理大臣決定のミレニアムプロジェクト（1. 高齢化に対応し個人の特徴に応じた革新的医療の実現：ヒトゲノム、2. 豊かで健康な食生活と安心して暮らせる生活環境の実現：イネゲノム）が始まる。～～官邸ホームページへのリンク（<http://www.kantei.go.jp/jp/mille/index.html>）

このプロジェクトに関して、ヒトから試料の提供を受ける際のインフォームドコンセントの素案が作られた由である。非常に大切なことであり、医師は関心を持ちそれぞれの立場で熟慮し、積極

的に発言すべきであると考えている。

医師患者間の信頼関係が医療の根本をなすことは言を要しない。インフォームドコンセント—この言葉がマスコミに登場して久しい。勿論重要な問題であり賛成できる記事も多いが、一方残念ながら医師不信を印象づけるために利用されてきた一面もあるように思う。

日常臨床において患者に十分な説明をし理解を得るには、あまりにもゆとりのない医療環境におかれていることも事実である。本来医の原点は心温まる対応であり、今後、説明のような無形のものも医療費に加算できる、ゆとりある医療体系をつくるための努力をする時期にあるように思う。そのためには医師会学会など任意加盟の団体を弁護士会のような自浄努力のできるシステムに変えることも真摯に考えることが必要であろう。

21世紀を間近に迎えるにあたり、わが国の大学の制度も徐々に変わろうとしている。退官前に文部省へ提出する改革案を造る作業にかかわっていたとき、かねてからわが国においても基礎医学と臨床の交流をはかるサバチカル・リーブがあっても良いのではないかと考えその旨を具申した。遺伝子工学の飛躍的な進歩により Translational medicine とか Bench to Bed というような言葉を良く耳にする昨今であり、ますます学際的研究の必要性が叫ばれている。在任中にサバチカルをとりたかったがままならず、提案後、間もなく退官することになるので、とても間に合いそうにないと思った。しかしそれでも自分が言ったことは自分

でやるしかないと考えた。当時大腸癌研究会のHNPCCの登録と遺伝子解析班の班長を務めていたので、浜松医大で集積した症例を国立がんセンターのコンピューターに登録し、将来のサーベイランスのためのバックアップ・データ造りに役立てようと考えた。幸い国立がんセンターの先生方のご協力も得られ、遺伝子解析についても横田 淳先生（がんセンター）、湯浅保仁教授（東京医科歯科大）中村祐輔教授（東京大医科学研究所）、のご協力を得ることができた。また、今年から機能解析については石岡千加史先生（東北大学加齢医学研究所）のご協力が得られることになった。お蔭様で少しずつではあるがデータが集積されてきている。プロジェクト研究班の責任者は今年から国立がんセンターの森谷宣皓先生にバトンタッチしたが、引き続きお手伝いしており、今までの皆様方のご協力に感謝申し上げます次第である。

登録業務にかかわっていると医師の間にも色々な誤解あるいは解釈の違いがあることに気づく。

皆様もご承知のように2003年にはHuman Genome Projectによりヒトの遺伝子情報のすべてが、その最小単位である塩基配列まで明らかにされると予測されている。疾患感受性についても、やがて遺伝子レベル明らかにされる日も遠くないと考えられる。一方社会の情報化が著しく進んでいる現在、個人の遺伝子情報を如何に保ち、人権を保護するかが大きな課題でもある。遺伝子についての考え方もヨーロッパと米国では差がある。

ヨーロッパでは遺伝子情報を人権のようにみならず傾向があり、フランスでは遺伝子情報を生命保険会社が利用することを法律で禁止している。アメリカでは自己決定権が重視されてきたが、最近ELSI/NAPBCからの勧告もみられるようになった(表1)。

これまでの欧米での経験を十分に理解することは重要だが、欧米の成果をただ輸入するばかりでなく、わが国の医療の現況を見据えた方策が必要である。倫理的問題で遺伝子診断を一括することなく、対象疾患を個々に検討し、わが国における

わが国独自の工夫を進める責任があるのではないか。遺伝性疾患については、少なくとも臨床応用のレベルにあるもの、研究段階にあるもの、未知のものにわけ、同意書についてもそれぞれ異なるものになると考える。米国のGenetic Task Forceの報告書を見ても患者への情報還元のある場合と研究目的の場合をはっきり区別している。

DNA、遺伝子の問題となると倫理問題などすべて観念的に画一的に議論される傾向がある。マスコミの報道はこの傾向が強い。遺伝子診断、治療を導入するとき、各疾患、各遺伝子毎に、わが国の医療現場を直視しその臨床応用の可能性について議論すべき時、即ち各論の時代になったと思う。色々な人の意見を聞くことは大切であるが、やはりリーダーシップは専門職集団として医師が取る責任があると思う。

例えば遺伝性大腸癌についても、FAPの発症前診断は既に臨床応用に組み込まれたといえるが、HNPCCの遺伝子診断の患者への情報還元については色々な問題点があるように思う。米国においてはHNPCCの発症前診断を行っている施設もあるが、この場合遺伝子異常の診断上の限界がはっきり示されている。Johns Hopkins Univ.の同意書を例に示す(表2)。わが国のように家系のサイズの小さいものが多い現況では、ミスセンス変異が発見された場合、その対応に苦慮することになる。変異が意味のあるものなのか、多型(polymorphism)なのかの判断が難しく遺伝子情報が一人歩きする

表1

ELSI/NAPBCによる勧告

ELSI; Ethical, Legal and Social Implications/NAPBC; National Action Plan on Breast Cancer

保険を提供する者は以下のことを禁ずる
(1) 保険の適否、範囲、継続、支払いに対して遺伝的情報を利用したり、遺伝子検査を要求すること。
(2) 遺伝的情報や遺伝子検査により保険費用に差をつけたり、特別な費用を求めること。
(3) 遺伝情報収集したり、開示を要求すること。

保険を提供する者や遺伝的情報を保持する者は以下のことを禁ずる
個人に対して書面による許可を受けずに遺伝的情報を第三者に伝えること。
(この書面による許可には必ず誰に対して開示するのかを明記し、対象が異なる場合にはそれぞれについて許可を得ること。)

JMSUT-YNFK97-124

危険がある。我々の経験した hMLH1 のミスセンス変異 L582V は Fishel らの, GST fusion protein assay では機能なしとの結果を得たが, 石岡先生, Dr. Kolodner らの *sacharomyces cervisiae* を用いた系では意味のある変異と判定された。このような場合, サイズの小さい家系で判断を下すことは危険である。

L582V の異常については San Diego の AACR の DNA Repair special conference に出席した際, 都合よく Dr. Fishel, Dr. Kolodner の 2 人が両方とも来ていたので議論した結果, 結局ミスセンス変異と判定された。

わが国においても倫理委員会で認可された発症前診断のできる能力をそなえた施設を増やす努力は必要であることは自明の理であるが, たとえそうしても大きな家系の集積には 10 年単位の時間がかかる。

それまでの間, 全国レベルで慎重に研究を進めて行くことも大切であると思う。共同研究による多数例での Genotype-phenotype を解析して, 将来 HNPCC の遺伝子解析が日常的に行われるようになった時に, サーバーランスプログラム作成に役立つバックアップデータを造っておくことが必要であると思う。

わが国ではこのような後方支援型の臨床データの集積に対する研究費の配分が少ない。

外科医として 40 年, 約 2,000 例位の大腸癌を手術してきた。しかし考えてみると, HNPCC の正確な保因者の数はなお不明であるが恐らく, 少な

くとも約 50,000 人と推定される。

一人の患者を手術するのも大切だが, 癌リスクの高いこれらの人々が若年死しないよう模索する努力も大切であると考え, しばらくは手弁当で学際的に糊のような仕事を続けるつもりである。幸い磯野会長並びに世話人会の承諾を得て日本癌病態治療研究会の HNPCC 症例もデータベースに加えられるようになったので, 同意書を作り少しずつ進めて行きたいと考えている。

今後とも皆様方のご理解とご支援をよろしくお願ひする次第です。