

遺伝医学・医療はだれのために ～光のあたらないところに光を！

古庄知己

平成30年4月、信州大学医学部遺伝医学教室・教授および附属病院遺伝子医療研究センター・センター長を拝命いたしました。平成5年、慶應義塾大学医学部を卒業後、同小児科学教室で小児科学の道を進み始め、平成9年には長野県立こども病院新生児科で研修しました。平成10年、慶應義塾大学で、ターナー症候群発症の分子細胞遺伝学的機序に関する研究を行いました。平成11年、埼玉県立小児医療センター遺伝科で、小児臨床遺伝学を学びました。地域総合病院で小児科医として診療に従事した後、平成15年、当院遺伝子診療部に着任、「遺伝カウンセリング」を軸に、世代をこえて縦断的、診療科をこえて横断的な遺伝医療、および関連した研究、教育に携わってまいりました。

これまでライフワークとして取り組んできた研究テーマが2つあります。1つは、18トリソミーおよび13トリソミーの臨床的研究です。ダウン症に次いで頻度の高い染色体異常症ですが、その生命予後の厳しさ、生存した子どもにおける重度の発達遅滞のため、緩和的医療が一般的でした。しかし、1年生存率5～10%、生存期間の中央値1～2週間、死亡原因は無呼吸発作という当時の定説に疑問を持ち、標準的な新生児集中治療を行っていた長野県立こども病院の状況を調査しました。気管内挿管・人工呼吸を含め、子どもの状態に応じた呼吸管理、必要に応じた外科的介入により、1年生存率は25%、生存期間の中央値は152.5日と大幅に伸びていました。絶対的予後不良因子とされてきた食道閉鎖に対しても、同院および愛知県心身障害者コロニー中央病院との共同研究により、根治術ができた15人では1年生存率が27%と外科的介入の有用性を示しました。また、18トリソミーの会との共同研究により、親たちは全体として18トリソミーを有する子どもを育てることに前向きであり、子どもも生存する限り発達を続け、親や同胞と何らかの交流をし続けることを示しました。さらに最近、13トリソミーに関しても、外科的介入を含めた標準的新生児・小児集中治療が有用であることを示しました（1年生存率54%、生存期間の中央値451日）。これらをふまえて、現在の日本における18トリソミー、13トリソミーを有する子どもへの理想的な医療は、標準的新生児・小児集中治療の提供を基本に、健康状態から有用性が高い場合には外科的介入も前向きに検討すること、すなわち通常の重症児への取り組みに準じることを提案してきました。

もう1つは、新型エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome; EDS）の臨床的、基礎的研究です。埼玉県立小児医療センター遺伝科在任中、皮膚過伸展性・脆弱性、関節過可動性に加え、顔貌上の特徴、先天性多発関節拘縮、巨大皮下血腫など多彩な症状を呈し、従来の病型分類に当てはまらないEDSと考えられる子どもに出会いました。信州に異動後、症状の酷似した2人目の患者さんに出会い、新病型であると確信、論文にまとめました。その後、3人目の患者さんに出会い、2、3人目の患者さんのご両親が血族婚であったことから常染色体劣性遺伝疾患を

想定、国内共同研究でデルマタン硫酸生合成に必須の酵素 D4ST1をコードする *CHST14*が原因遺伝子であることを突き止めました。次々に新規の患者さんに出会い、併行して発症メカニズムの解明に取り組みました。その結果、臨床的には先天異常（顔貌上の特徴、先天性多発関節拘縮、眼・内臓等の先天異常）および進行性結合組織脆弱性（脊椎・足変形、巨大皮下血腫等）を特徴とし、全身性のデルマタン硫酸欠乏に伴うコラーゲン細線維の assembly 不全を主病態とする新規の疾患（古庄型 EDS）であると結論付けました。その後、学内外の研究者と協力して、iPS 細胞、マウスモデルを使用した病態解析を推進するとともに、国際 EDS コンソーシアムの活動の一環として、新たな診断基準・病型分類の構築に貢献、本疾患は「筋拘縮型 EDS」として1つの確立した病型と分類されるに至りました。現在、患者さんの悲願である根本治療の開発に向け、遺伝子治療等の開発に取り組んでいます。

遺伝学の歴史は、優生学・優生思想と密に関係してきました。ナチスドイツの優生政策を学問的に支えたのは人類遺伝学でした。その反省のもと、第2次大戦後の欧米では、「遺伝カウンセリング」が「国家や政治ではなく家族の利益のために行われる、優生思想を含まない社会事業」として誕生しました。羊水検査など出生前診断技術の普及に伴い、「遺伝カウンセリング」においては、夫婦の自立的意思決定に基づく非指示的対応が重視されるようになります。その後登場した非侵襲的な出生前スクリーニング法は、いくつかの欧米先進国において、社会における経済性の観点から公的に導入されようになります。他方、日本においては、第2次大戦後の1948年に制定された「優生保護法」が優生政策の中核を担ってきました。本法に基づき、遺伝性疾患および精神疾患・知的障害を有する多くの方々に対して、本人の同意なく優生手術が行われました。優生思想に関連した規定が全面削除された「母体保護法」に改正されたのは実に1996年のことです。約10年前に登場した新型出生前診断は、母体血中胎児 DNA を用いるという「非侵襲性」と次世代シーケンスによる膨大な塩基配列情報収集という「網羅性」に特徴付けられる新しい精密な出生前遺伝学的スクリーニング法です。「非侵襲性」と「網羅性」から、検査会社の商業主義そして人々の心の内なる「優生思想」に結びつき、歯止めのない対象者（全妊婦さん）および対象疾患（次世代シーケンスで検出されるあらゆる遺伝性疾患）の拡大に向かっていくことが危惧されます。

難病、がん、周産期のあらゆる領域において、ゲノム情報を活用した遺伝医学・医療の発展が大きな注目を浴び、重要な転換点に来ている今、常に「遺伝医学・医療はだれのためにあるか？」を問い続けることが重要と考えます。私自身は、疾患・障害を持つ方々の立場に立ち、寄り添い、行動する専門家、そして、疾患や障害を持つ方々が生き生きと暮らせる社会作りに貢献する専門家でありたいと考えています。そしてこれからも、「光のあたらないところに光を！」あてるべく、真摯に診療、研究、教育に取り組んでまいります。

どうぞ宜しくお願い申し上げます。

（信州大学医学部遺伝医学教室教授、
附属病院遺伝子医療研究センター・センター長）