

遺伝子医療の倫理的課題

島田 隆

日本医科大学第二生化学教室, 小児科遺伝外来

Ethical Problems in Gene Medicine

Takashi Shimada

Department of Biochemistry and Molecular Biology

Department of Pediatrics, Clinical Genetics Division

はじめに

最近の遺伝子研究の進展により, 医学・医療は大きく変貌してきた。ヒトゲノム計画は予想を超える早さで進み, 既にほぼ全てのヒトの遺伝子情報が明らかになっている。これらの情報を使い, 多くの疾患の原因や病態が遺伝子レベルで解明されている。また, 個人の遺伝子情報を医療に役立てようという試みも始められている。さらに, 遺伝子を操作して病気を治療しようという, 遺伝子治療も現実のものになりつつある。このような急速な遺伝子医学の発展は, 人類の将来に大きな希望を与えるとともに, 新たな倫理的問題も提起している。

我々が手にした膨大な遺伝子の情報や, 遺伝子操作技術を, 今後どのように人類のために使っていくべきか慎重に考えていかなければならない。ここでは最近になって社会的な問題としても注目されている遺伝子医療の倫理的課題について考えてみたい。

1. 病気と遺伝子

以前は遺伝子が関係した病気はいわゆる遺伝病だけだと考えられており, 医学領域での遺伝子解析は異常ヘモグロビン症などの希な疾患について行われていた。その後, 癌の発症に遺伝子変異が関係していることが明らかになり, 遺伝子解析は癌の診断や病型分類などのために臨床研究として盛んに行われるようになった。また, 遺伝子解析技術の進歩に伴い, 発症機序がわかっていないような遺伝病の原因遺伝子も見つけられるようになった。さらに, 多因子病の発症に関係した遺伝子の探索も行われている。

1) 単一遺伝子病 (いわゆる遺伝病) と遺伝子

ヒトの遺伝病を最初に医学的に解析したのは英国の

内科医 Garrod だといわれている。彼はある種の病気 (例えば Alkaptonuria) の家系内での発症の様式が, 当時生物学の世界で話題になっていたメンデルの遺伝の法則で説明できることに気づいた。これらの病気は, 精子や卵子に含まれているであろう遺伝子によって伝えられた生化学的異常によって起こると考え先天性代謝異常症 (Inborn error of metabolism) と命名した。

その後, 遺伝子の本体が核内に含まれる染色体 DNA であり, 生物の機能や形態を決めている蛋白質の設計図として働いていることが明らかになった。1970年代から発展してきた組換え DNA 技術の発展により遺伝子解析が進み, 遺伝病の原因遺伝子が次々に発見された。逆に原因遺伝子が見つかって始めて病気の発症機序が明らかになった例もあった。

これらのいわゆる遺伝病は, 一つの遺伝子の変異が原因となっており単一遺伝病と呼ばれている。親の生殖系列細胞 (精子や卵子) の段階ですでに異常をもっている遺伝子が受け継がれたものなので, その遺伝子異常は患者の全ての細胞で認められる。

2) 癌と遺伝子

1980年代には癌の原因も遺伝子の変異であることが明らかにされた。癌の場合には多種類の癌関連遺伝子の異常が発症に関係しており, しかもそれらの変異の多くは親から遺伝したものではなく, 生まれた後で遺伝子に傷がついたものである。癌細胞で見出される遺伝子変異は原則的には癌細胞のみに限定されたものであり, 周囲の組織ではこのような遺伝子変異は起きていない。このような生まれた後の段階で一部の細胞に変異が起こることを体細胞変異という。

3) 多因子病と遺伝子

さらに, 最近では動脈硬化や糖尿病などの成人病或いは生活習慣病でも遺伝子の変異が関係していることが明らかにされつつある。これらの疾患は一つの遺伝

子変異がメンデルの法則に従って遺伝して発症するのではなく、多くの遺伝子変異が関与していると考えられている。従って遺伝形式も複雑であり、関連遺伝子を捜すのは大変な仕事である。単一遺伝子病の時に使われていた様な、遺伝情報を頼りに候補遺伝子の染色体部位を絞り込んでいく手法ではほとんど不可能である。

そこで考えられたのが、ヒトゲノム計画により始めに遺伝子情報を全て決めてしまい、それから病気との関係を調べようという新しいアプローチである。当初は時間がかかると考えられていたヒトゲノム計画は、技術的進歩に助けられて予想外の早さで進行し、すでにほぼ全ての塩基配列の読み取りを終わっている。これらの情報をもとに近い将来、多因子疾患と遺伝子の関係もはっきりしてくると期待されている。

4) 一塩基多型 (SNP) と体質

最近ではさらに、個人個人の違いと一塩基多型との関係が注目されている。ヒトの DNA 配列を比較すると、1,000 塩基に 1 つ位の割合で塩基が置換されている。これらの塩基置換には遺伝子の情報を変えてしまうものも、変えないものも含まれる。この一塩基置換を調べ比較することで個人の体質を分類できると考えられている。具体的には病気の罹りやすさ (易罹患性) や薬の効き易さや副作用の感受性が類推できると期待されている。これらの情報をもとに個人個人に合ったテーラーメイド医療が可能になると期待されている。

2. 遺伝子解析研究の倫理的課題

多くの疾患の発症に遺伝子が関係していることがあきらかになり、医学領域での遺伝子解析研究はますます盛んになっている。現在、行われている遺伝子解析研究は目的によって大きく二つに分けることができる。すでに遺伝子変異との関係があきらかになっている疾患について診断の目的で患者の遺伝子を調べる場合は「遺伝子診断」と呼ばれる。もう一つは、未だ遺伝子との関係が明らかでない疾患について、多くの患者に協力してもらい関連遺伝子の検索を行う場合で、狭い意味での「遺伝子研究」にあたる。遺伝子診断や遺伝子研究は、これまで医師や研究者の判断だけで行われることが多かった。しかし、遺伝子情報の特殊性が次第に認識されてきたことで、これらの遺伝子解析研究のすすめ方が社会的問題となっている。

1) 遺伝子診断の倫理的課題

病気の発症と遺伝子変異の関係が明らかになるにつれ、遺伝子の変異を調べて病気の診断を行う遺伝子診断が行われるようになってきている。実際に診療とし

て行われているのは、原因遺伝子の変異を調べる単一遺伝子病の確定診断や、癌関連遺伝子の変異を調べて癌の病型診断や、癌の再発をできるだけ早期に検出しようというものである。これらの遺伝子検査は解析技術の進歩により、きわめて少量の試料で正確な検査ができるようになってきている。体細胞変異を調べる癌の遺伝子検査については特別な倫理的問題はないと考えられているが、生殖細胞変異を調べることになる単一遺伝子病の遺伝子検査では多くの倫理的問題点が発生している。

単一遺伝子病では基本的に病気の発症と遺伝子変異が一对一対応しているため、遺伝子検査により確定診断することができる。これまで行われていた生化学的検査に比べ正確さの点では圧倒的に優れている。

しかし、この遺伝子検査の特殊性は、設計図である遺伝子の情報が一生変化しないという点にある。したがって、発症の時期とは無関係に検査を行うことが可能である。これが、検査を受けた時点の状況を反映するだけの通常の血液検査やレントゲン検査と大きく違う点である。例えば、まだ全く症状のない段階で病気の診断をする発症前診断や、生まれてくる前に遺伝病であるかどうかを調べる出生前診断が技術的に可能になっている。

予防や治療が可能な疾患についての出生前診断や発症前診断は意味があるが、治療法のない重篤な疾患の遺伝子診断は大きな倫理的問題を抱えている。出生前診断の結果によっては両親に極めて難しい決断をせまることになってしまう。また、発症前診断により将来重篤な疾患になることを知っていた方がよいかどうかの判断は簡単ではない。「知る権利」とともに「知りたくない権利」も尊重されなければならない。

設計図である遺伝子の情報は個人の究極のプライバシーともいわれている。この情報が外部に漏洩した場合の社会的差別が危惧されている。例えば、病気の遺伝子変異が見つかった場合、保険加入や就職で不利な扱いを受ける可能性がある。また、遺伝子検査の結果をもとに、人間の分類が行われ優生政策に利用されてしまうことさえ考えられる。

しかも、遺伝子の情報は本人だけでなく家族や血縁者で共有しているため、あるヒトの遺伝子を検査すると本人以外の血縁者の遺伝子異常や病気も明らかになってしまうこともある。

患者や家族がこれらの問題点を理解していない段階で、医師の判断だけで遺伝子検査が行われてしまうことは絶対避けなければならない。このような検査を行うことに関しては患者や家族のインフォームド・コン

セントが絶対的に求められる。遺伝子検査を受けるかどうかは最終的には本人の自主的判断によって行われるべきであり、医学研究上の興味や医療行政上の必要性だけから決められてはならない。

しかし、実際にはこのような遺伝子検査の問題点を患者に理解してもらうことは大変な作業であり、現在の医療体制で主治医が行うことは難しい。そこで、新しい遺伝子診療が考えられている。遺伝子診療では、専門のカウンセラーが主治医と協力して受診者本人が最終的な意思決定を行うために必要な医学的、遺伝学的、社会的な情報をできるだけ正確に、わかりやすく提供するカウンセリングが行われる。最終的に遺伝子検査を行うことになった場合には、正確な遺伝子検査を行い、結果についての説明や心理的支援も含めたカウンセリングを行うことになる。得られた患者の情報は、他の患者の情報とは別に遺伝子診療部で厳重に管理保管する。

2) 遺伝子研究の倫理的課題

一方、多因子病や癌の発症に関係した遺伝子の探索や、一塩基多型の研究についてはこれまでほとんど倫理的問題は考慮されていなかった。ここで扱われる遺伝子情報は、単一遺伝子病の遺伝子変異のように直ちに疾患の診断に結びつくものではない。病気の発症や治療への反応性と遺伝子変異の関係を統計的に検討して、病気発症との関連や、病気の罹りやすさ(易罹患性)などを確率的に示すことを目的としている。得られる結果は基本的に不確実さの高い情報である。しかも、現在は未だ研究途上であって、ほとんど結論は得られていない。したがって、研究者の側にも患者個人を調べているという認識が少なく、インフォームド・コンセントを取らずに、他の検査に使った残りの血液を使った遺伝子の研究が行われていた。

しかし、遺伝子情報はそれが現時点で病気との関係が明らかになってない場合でも、患者の個人情報であり、今後の遺伝子研究の結果によっては、これまで意味が無いらしく思われていた遺伝子変異と疾患の関係が出てくる可能性もある。また、遺伝子変異と病気の発症との間に強い相関が認められるような場合には、単一遺伝子病の遺伝子診断の場合と同じ様な倫理的考慮も必要になる。さらに、遺伝子情報はその科学的根拠とは無関係に社会的差別に利用されることも危惧される。したがって、疾患との関係が明らかでない遺伝子解析研究の場合でも、インフォームド・コンセントや、得られた情報の管理が必要不可欠である。

3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

わが国では、去年、他の検査目的で集められた血液

を使って大規模な遺伝子解析研究が行われていたことが報道され、大きな社会問題となった。これが直接のきっかけになり文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省庁が合同で遺伝子研究に関するガイドライン「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が作製された。主な内容としては①インフォームド・コンセントを基本とすること、②個人情報の保護を徹底すること、③倫理審査委員会が適切に構成され運営されること、④研究の適正性を確保すること、⑤研究の透明性を確保すること、⑥遺伝性疾患に配慮すること、などからなり、それぞれ詳細に規定している。これは医学研究に関する初めての本格的な指針であり、その作製には遺伝子研究者だけでなく多くの社会科学系の専門家も加わっている。対象は遺伝子研究となっているが、広く患者の試料を使った医学研究を行ううえで参考になる点が多い。ただし、あまりにも網羅的に書かれており、問題点が明確でない部分もあり、今後の改訂が待たれる。

3. 日本医科大学の遺伝子医療への取り組み

日本医科大学では、遺伝子研究の重要性とその倫理的、社会的な問題点に早くから注目し、遺伝子医学を進めるための体制づくりを進めてきた。これまで述べてきたように現在、遺伝子医療として行われている遺伝子解析研究は遺伝子診断と遺伝子研究の両方がある。遺伝子診断については、検査そのものの倫理的問題や、結果が及ぼす本人への影響が極めて大きいので、慎重に行う必要があり、患者本人の意思を最大限尊重することが求められる。一方、遺伝子研究については現時点では患者本人に直接影響を及ぼす可能性は少ないため、情報の管理やインフォームド・コンセントの取得が保証されていれば、患者さんに積極的に参加してもらえるように働きかける姿勢が重要である。日本医科大学では遺伝子診断も含めた遺伝子診療を行うためには付属病院遺伝外来が、基礎研究としての遺伝子解析研究を進めるためには遺伝子研究倫理審査委員会が対応している。

1) 日本医科大学付属病院における遺伝子診療

遺伝外来は小児科、産婦人科、第二生化学が中心になって3年前から開設している。毎週火曜日の午後15時に付属病院小児科外来において完全予約制で行っており、現在は医師3名(臨床遺伝認定医)、看護婦3名、臨床遺伝研修医数名が従事している。対象疾患は遺伝病(先天代謝異常症など)、家族性腫瘍、染色体異常症などである。

それぞれのケースについて少なくとも2回のカウ

セリングを行っている。初回のカウンセリングは詳細な医学的・遺伝学的情報を得るとともに、受診者の希望や受診者が抱えている問題を明らかにすることを目的としている。その後、当該疾患についての最新の医学的、遺伝学的情報を収集するとともに、患者組織も含めた疾患に関した社会的状況についてもできるだけ情報を集める。これらの情報を元に、外来担当者全員によるスタッフカンファレンスを行い、医学的・倫理的な問題点を検討している。必要に応じて、学内外の専門家を加えた遺伝子診療カンファレンスも開くこともある。2回目のカウンセリングでは、最新の情報について詳細に説明するとともに、カンファレンスで行われた議論の内容についても紹介し、患者の自己決定の参考にしてもらう。このようなカウンセリングは受診者の希望により繰り返して行っている。

遺伝子検査については遺伝外来やカンファレンスの過程で検査が本人、家族に有益な情報をもたらすと考えられ、かつ本人が希望した場合、インフォームド・コンセントを得たうえで実施している。実際の検査は日本医科大学ハイテクリサーチセンター（高度先端医療技術開発センター）内の遺伝子解析部門で行っているが、疾患によっては外部の研究機関や業者に依頼することもある。

これまでに遺伝外来で扱われた疾患としては、ゴーシェ病、エーラスダンロス症候群 IV 型、多発性内分泌腫瘍症（MEN2B）、周期性白血球減少症、Krabbe 病、ガラクトース血症、QT 延長症候群、ヒルシュブルグ病、睾丸女性化症候群、Werdnig-Hoffmann 症候群、Stickler 症候群、Kallman 症候群、マルファン症候群、筋緊張性ジストロフィー、無ガンマグロブリン血症、Brugada 症候群、低ホスファターゼ症、ダウン症候群、ターナー症候群、奇形症候群、などがある。その中でゴーシェ病、エーラスダンロス症候群、多発性内分泌腫瘍症、周期性白血球減少症、Werdnig-Hoffmann 症候群、低ホスファターゼ症、染色体異常症については遺伝子検査による確定診断を行った。

遺伝外来や遺伝子検査で得られた情報は本人以外には漏れることが無いように、一般のカルテとは異なる遺伝外来専用のカルテが使われ、厳重に管理されている。

2) 日本医科大学での遺伝子解析研究のすすめ方

日本医大における遺伝子解析研究は大学基礎医学教室、老人病研究所、付属病院などで精力的に行われている。平成 12 年の早い時期から、実際に研究を行っている研究者が参加して遺伝子研究検討委員会が作られ話し合いを開始している。平成 12 年 6 月には基本的方

針が発表され、基本的には当時、厚生省が中心になって作製されていた国としての指針を参考にすが、本学の遺伝子診療体制や遺伝子解析研究の現状を考慮し、独自の形式をとることを述べている。具体的には遺伝子解析研究を遺伝子診断と遺伝子研究に分類し、遺伝子診断については先に述べた付属病院遺伝外来が中心になり、遺伝子診療として行う。一方、遺伝子研究については日本医科大学倫理委員会の下部組織として遺伝子研究倫理審査委員会を設置し、個別の研究課題についての審査を行いその結果を倫理委員会に報告することになっている。この二段階審査システムは、より実質的で迅速な審査を目指したもので日本医大独自の方法である。

遺伝子研究倫理委員会は既に 3 回開催されており、16 件の倫理審査を行っている。

おわりに

本稿では、遺伝子解析研究を遺伝子病の診療として行う「遺伝子診断」と、基礎研究としての「遺伝子研究」について、それぞれの問題点や日本医大としての対応を述べてきた。このような分類を行うことで問題点が整理され、実質的な議論が可能になった。個々の遺伝子解析研究の倫理的問題については、現在、遺伝外来スタッフカンファレンスや遺伝子研究倫理審査委員会において熱心な議論が行われている。遺伝外来担当者、遺伝子研究者、倫理委員会関係者の協力で遺伝子解析研究の体制はほぼ確立されたと考えている。

日本では「専門的なことは医師が考えるので素人である患者が口を出すべきでない」という、ソクラテス以来のパターナリズム（家長主義）の考えが依然として根強く、医学研究に対する一般の人の関心は低い。したがって、患者の人権とかインフォームド・コンセントという考え方も、実際にはほとんど普及していない。インフォームド・コンセントの話を始めても現実には「先生のいいようにしてください」と言う返事しか返ってこない場合が多い。遺伝子研究というよりも患者が参加する全ての医学研究のあり方を考え直す必要がある。医学研究者側だけでなく患者側の意識革命も重要である。

医学領域で本格的な遺伝子研究が開始されてから、約 20 年が経過した。我々医学研究者は遺伝子研究によって医学が大きく進歩したと思っているが、一般の人から見れば未だに癌や生活習慣病の有効な予防法や治療法はなく、遺伝病に対する遺伝子治療もほとんど効果を上げていない。遺伝子研究は倫理的問題を複雑にしただけで、人類の役には立っていないという意見

も出ている。我々は遺伝子解析技術と遺伝子情報は手にしたが、それらをどのように利用していくべきなのか明確な方向性を出せないでいる。技術的に可能なことを何でもやってみるという、これまでの研究の方向性を見直し、本当に人類のためになる医学研究を進めていく必要がある。そのためにも、遺伝子解析研究の

倫理的課題についての検討は益々重要になってくると考えられる。

(受付：2001年8月16日)

(受理：2001年8月16日)
