

去る平成11年2月6日、東京 駒込病院講堂にて、平成10年度 厚生科学研究「造血細胞移植と免疫応答に関する研究」班（小寺班）の公開シンポジウムがありました。

かなり専門的な話もありますが、概要をお届けいたします。

各報告の後には、私の個人的なコメントが付け加えてあります。ご参考にしてください。

プログラム

平成10年度 厚生科学研究「造血細胞移植と免疫応答に関する研究」班
厚生省挨拶

厚生省保健医療局疾病対策課臓器移植対策室 山本 尚子

1、造血細胞移植の現状と将来展望

名古屋第一赤十字病院 小寺 良尚

2、海外骨髄バンクとの提携と Patient Advocacy

2-1 海外骨髄バンクとの交流並びに骨髄移植成績の現況

慶応大学 岡本 真一郎

2-2 「日本骨髄バンク患者さん相談窓口」の現況と将来の課題

日本つばさ協会 橋本 明子

3、移植関連抗原群

3-1、HLA-DNAタイピングに関するシアトルとの共同研究

九州大学 笹月 建彦

3-2 造血細胞移植におけるマイナー抗原の役割

中央血液センター 十字 猛夫

3-3 HLA-DNAタイピングと移植成績

愛知県がんセンター 森島 泰雄

4、臍帯血移植

4-1 腫瘍性疾患に対する臍帯血移植の成績

神奈川県立こども医療センター 西平 浩一

4-2 HLA適合度とGVHD並びに生存率の関係

兵庫医科大学 甲斐 俊朗・原 宏

4-3 移植細胞数と生着率との相関

東海大学医学部小児科 加藤 俊一

4-4 研究班「臍帯血ネットワーク」の現状

名古屋第一赤十字病院 加藤 剛二

5、同種末梢血幹細胞移植の現況と将来

岡山大学医学部 原田 実根

6、造血細胞の ex vivo 増幅

東京大学医科学研究所 中畑 龍俊

7、造血細胞移植と遺伝子治療

東京医科学研究所 浅野 茂隆

平成10年度

厚生科学研究

「造血細胞移植と免疫応答に関する研究」班

1、造血細胞移植の現状と将来展望

名古屋第一赤十字病院 小寺 良尚

現在、わが国の造血幹細胞移植は271科で行われ、累積症例数は1996年半ばで年間1800例、累積が8000例、昨年未の発表ではさらに2000例上積みされている。対象疾患はきわめて多様。移植の種類では、同種移植と自家移植があるが、世界的には自家移植が同種の2倍以上行われている。成績はHLAの遺伝的適合の同種移植において、急性骨髄性白血病第一寛解期の5年生存率は、小児では70%、成人では64%、リンパ性や慢性骨髄性白血病でも同様である。同じ時期に行われた成人の同胞間骨髄移植と非血縁者間骨髄移植を比較すると、少なくとも急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病では成績に差がない、慢性白血病ではまだ検討の余地がある。しかし非血縁者間移植は、まだ希望する患者の25%にしか届かない状態なので、それをいかに向上されるのか、供給率を上げるのかということが問題。また自家移植を再評価しなおした結果、思っていた以上に多くの自家移植が行われており、その5年生存率の成績も、従来思っていたほど悪くないということが分かった。今後多様化していく造血幹細胞移植の一つとして再評価する必要がある。

★コメント★

造血幹細胞移植の成績を公表することは、患者さんや主治医が、患者さんにとって一番いい治療法を選択する材料となります。様々なデータが、希望される方々に簡単に入手できるように、システム作りが望まれます。症例数が少なければ統計学的には評価が出来ないため、なかなかその成績が公表されないのですが、この公開シンポでは、ちゃんと断りがありながらも、傾向等が発表されるため、研究班としては非常に奇特なものと思われまます。

2、海外骨髄バンクとの提携と Patient Advocacy

2-1 海外骨髄バンクとの交流並びに骨髄移植成績の現況

慶応大学 岡本 真一郎

現在、NMDP (アメリカ骨髄バンク) と TCTMDR (台湾骨髄バンク) と提携済み、韓国とも進んでいる。実際に見つかるドナーは、日本人やアジア系以外にも、白人やスペイン人等が約6割。逆にアメリカから日本に検索した場合は、約8%にしかいない。日本の骨髄バンクでは、1座不一致でも骨髄を提供することに

なったが、これは海外への国際貢献という意味でも大きい。

実際に行われた評価可能な38例について、HLAは血清学的にはほとんど合っているが、DNAのレベルでは、一部違っている。2名の早期死亡があり、残りは全例生着。GVHD (移植片対宿主病) に関して、2度から4度のGVHDは57%、3度から4度のGVHDは34%と日本人間よりは多い感じだが、数が少ないため評価は出来ない。

クラスIのミスマッチが5人いたが、一人しか重症のGVHDは起こっていない。その患者はクラスIIの部分も違っていた。DRB1が異なっていると、GVHDが高く出る。これは日本人間のDRB1の違いではそれほどGVHDが出ないため、今後の検討を要する。

患者の年齢、病気の状態等は、GVHDとの関連はない。死因は急性GVHDや感染、臓器障害などがしめる。生存率は61%。1年前は41%。早期死亡が減っているが原因は不明。成績は着実に向上している。

★コメント★

海外との提携は、まだ日本骨髄バンクのドナー数の不足を補うために、非常に大事なことです。ただ、NDMPの場合、骨髄移植までに約300万円もの費用が必要となり、誰でもという訳には行きません。どんな患者さんにも公平に骨髄移植の機会が与えられるよう、制度的な改革も必要なのかもしれません。

2-2 「日本骨髄バンク患者さん相談窓口」の現況と将来の課題

日本つばさ協会 橋本 明子

発足後1年半で600位の相談。毎日3人で受け持つ。聞き取りが終わった後で、それをクリアリングしていく。対応が間違っていなかったか、息抜きをしたり、その場で考えたりすることが大事。全体で月に一度ケースカンファレンスを行う。所用時間は、20分までが一番多い。60分以上傾聴していると、終わった後の疲れがひどい。内訳は、内科が7割、ご本人からの相談が多い。また経済問題が多い。小児科領域の少ないのには、患者支援団体や親の活動が多いのではと思う。

内容は、気持ちの吐露 (泣いてしまう、話が明るくなる、相談員に怒る) が含まれる。何度もかけてくるケースは2割だが、ご本人が多い。セカンドオピニオンは50件。他の先生を紹介する形で行っている。最後に他の団体を紹介したものは、相談件数の16%だが、そのうちでもボランティア団体 (患者会、患者の支援団体) を紹介したりしている。公的なものが、ボランティア団体に紹介できるのはいい。

★コメント★

患者さんの相談窓口というのは、非常に画期的なことですが、逆に今まで行われていなかったのが不思議

なことです。日本では、セカンドオピニオンも「制度」としてまだ確立されていません。発病した直後の患者さんやご家族、また治療方針を迷っている患者さんやご家族には、一つの判断材料として有用だと思います。ボランティア団体でも相談窓口を開設しており、もっと広がれば患者さんにとってもいいことだと思います。もっとこう言うことが行われていることを、宣伝しなければなりません。

3 移植関連抗原群

3-1、HLA-DNA タイピングに関するシアトルとの共同研究 九州大学 笹月 建彦

HLA に関する研究で、日本のデータとシアトルのグループの成績の違いの解析をした。HLA-A のミスマッチは生存率が低い。これは世界中で注目されているデータ。これに対して HLA-C は生存率に変化ない。この原因は、HLA-C のミスマッチは再発が少なく、相対的に相殺されているからと思われる。シアトルでは、生存曲線ではクラス I やクラス II 単独のミスマッチでは、ほとんど影響ないという発表。シアトルでは GVHD の頻度に関して、クラス II のミスマッチが著しく高い。逆にクラス I のミスマッチは関係ないと言っている。これが日本のデータと異なる。日本のデータではクラス I のマッチングが非常に重要。HLA-AB,C の違いで GVHD の頻度を見てみると、他は全部合っていて、HLA-A だけ異なる場合は、2 倍程度頻度が高くなる。C だけではほとんど上がらない。しかし HLA-A と C の両方が重なると、著しく高くなる。C に関しては、単独ではそれほど頻度に影響しないが、他のミスマッチが重なると、頻度が著しく上がることが分かった。

成績の違いだが、アメリカと日本の遺伝子の違いは構造上それほど違いがないので、さらなる検討が必要。

★コメント★

同じ HLA でありながら、成績が異なるのはおもしろいことです。まだまだ未知の事が沢山あるのでしょうか？さらなる解析が求められます。こういう報告は、ドナー選択の上で、非常に有用な情報を与えてくれます。

3-2 造血細胞移植におけるマイナー抗原の役割

中央血液センター 十字 猛夫

HLA 以外にも GVHD に関係する抗原が分かっている、マイナー抗原と呼んでいる。今回は、HPA (人の血小板に存在する抗原) というものを 440 例の移植例で PCR を用いて検討した。HLA-A,B,DR が一致している場合、A24 を持っている HPA-5 の不一致例で生存率は低い A24 を持っていないと余り影響ない。

しかしこれが直接 GVHD の重症度と相関しているかは、まだ解析されていない。最近 HPA-5 が血管細胞にもあり、腎臓移植では HPA-5 抗体が血管を詰まらせる要因として働いているということが分かった。GVHD でもこれが関与しているかが、今後の課題だ。この HLA-A24 という抗原は HLA-B52 と密接に関連しており、A24 だけが関与しているかどうかはまだ不明。

HPA-5 陰性の人のリンパ球の培養液にその抗原を入れて、同じ人のリンパ球がそういう抗原を異物と認識するかを調べた。そうするとある一定の比率で異物と認識することが分かった。この同じ様な培養細胞から相手を殺す細胞が誘導できるかどうかは今行っているところ。HLA 以外にも多くの抗原が分かっているが、これが将来 DNA タイピングで分かるようになる。今後こういうことが分かってくると、非血縁の方がマイナー抗原の選択も出来るようになると、兄弟間よりも成績が良くなる可能性もある。

★コメント★

GVHD は移植医にとって (もちろん患者にとっても)、早く解決したいものの一つです。マイナー抗原は現場では一切関係なく移植が行われていますが、これがある程度解明されれば、より GVHD 発症の少ないドナーを選ぶことも可能となります。もちろん、そのためにはより多くのドナープールが必要となります。

3-3 HLA-DNA タイピングと移植成績

愛知県がんセンター 森島 泰雄

今回、GVHD や GVL (移植片対白血病) 効果、拒絶について HLA が血清学的に全て合っている日本人間で 700 例を越す症例で検討した。GVHD 重症度では 3 度以上の重症の GVHD では生存率が悪い。そのため、重症の GVHD を如何に押さえるかが課題。重症 GVHD と HLA 不一致との関係は、不一致数が増えるたびに、重症 GVHD の発症頻度は明らかに高くなる。不適合の数が 1 個だけのとき、A,B,C の抗原が違っていると GVHD が起こりやすいが、DR はあまり関係ない。

生着に関しても、疾患別では急性白血病では約 4%、慢性白血病では 8%、再生不良性貧血、遺伝性疾患では 10 数%と生着不全が起こっている。生着不全と HLA 適合度では、一つ以上違っている場合は、明らかに一致している場合より生着不全が高くなっている。そのため、HLA は一致させた方がいいと言える。

再発については、高危険群に関して調べたが、HLA-C が一致している方が再発が高いことが分かった。HLA-A,B に関しては、差がない。標準危険群の症例については、差がないという結果だった。生存率

を全体的に見て、HLA-A,B 適合度で標準群では適合 61%に対し、不適合では 43%、HLA-C に関しては差がない。

DRB1 に関しても、DQB1 に関しても、差がない。ただ高危険群に関しては、DRB1 の一致の方が有意差がないものの、やや高い傾向がある。

★コメント★

HLA を一致させれば、より成績が向上することは当たり前のことですが、まだドナープールが少ない現状では、多くの候補者から一人を選ぶという訳には行きません。逆に HLA 一座不一致移植まで拡大されて、HLA 一致ドナーが見つからない場合、不一致移植に賭けるしか仕方ない患者さんもいます。その中でも、より成績のいい組み合わせを捜す努力も必要です。

4 臍帯血移植

4-1 腫瘍性疾患に対する臍帯血移植の成績

神奈川県立こども医療センター 西平 浩一

現在 34 例の移植施設で臍帯血移植を施行しており、現在までに 80 例（同胞 25 例、非血縁 55 例）の移植が行われている。このうち悪性疾患は 53 例。小児が 94%、16 歳以上の大人は 3 人。白血病は非血縁が 34 例、同胞で 14 例。HLA の一致度を見ると、非血縁では圧倒的に一座不一致が多い。ほとんどが一座不一致にも関わらず、GVHD 重症発症は 11%と低い。非血縁と同胞間の移植成績は、非血縁は 60%、同胞間が 53%と有意な差はない。非血縁の 37 例では 1 年後の生存率は 62%であった。移植後 1 年の無病生存率は 60%と悪くない数字。小児に於ける非血縁の骨髄移植 326 例の約 50%の生存率と比べて、単純比較は出来ないものの、決して劣らないものと言える。

ヨーロッパで行われた 100 例の解析では 35%であり、これと比べても決して劣るものではない。白血病だけでみると、ヨーロッパでは高危険群では 8%、標準危険群では 48%。ニューヨークでは症例数が 500 例以上と膨大であるが、100 日に於ける生存率は約 50%であり、これも単純比較は出来ないものの、決して劣るものではない。

臍帯血バンクでも国際協力が必要。国際基準を作っ
て進めていく必要があるだろうと思う。

★コメント★

臍帯血移植は、既に保険適応が決まり、今後どんどん行われるようになるでしょう。欧米などでは、特に体重制限もないため成人にも行われていますが、日本では 50kg 以下の患者と限られており、また誰にでもという訳には行きません。

骨髄バンクでドナーが見つからなかったり、骨髄バンクで捜していたのでは間に合わない患者さんには、臍帯血バンクは朗報です。患者さん本位のネットワー

クを構築していただきたいものです。

4-2 HLA 適合度と GVHD 並びに生存率の関係

兵庫医科大学 甲斐 俊朗・原 宏

11 月末までで 57 例（59 回）の移植が行われた（再移植 2 例）。HLA はクラス I は血清学的、クラス II は DNA タイピングで行った。GVHD は出なかったのは 37.5%、1 度が 29%、2 度が 23%、3 度が 6%、4 度が 4%であった。慢性 GVHD は評価可能例 24 例中 2 例に起こった。ニューヨークでの臍帯血移植の割合は、日本よりも 3 度、4 度の重症の GVHD 発症の頻度が高いように思う。

不一致度と GVHD の頻度は、一致（6/6 マッチ）は症例数が少ないため、4 例中 2 例が 2 度以上の GVHD、3 度以上が 4 例中 1 例。1 抗原ミスマッチ（5/6 マッチ）では 3 度以上が 5.4%、2 度以上が 24.3%。その中でもクラス I のミスマッチは 26 例あり、そのうちの 35%が 2 度以上の GVHD、3 度以上が 7.5%。つまり 2 度の GVHD が多いということ。クラス II のミスマッチ（11 例）では、2 度以上の GVHD は出ていない。

DRB1 の DNA タイピングで調べてみると、クラス I のミスマッチでは 13 例中 5 例に 2 度以上の GVHD が発症し、クラス II のミスマッチ 10 例には 2 度以上の GVHD は発症していない。症例数は少ないものの、2 度以上の GVHD はクラス I のミスマッチに有意に多い。拒絶は悪性疾患 35 例中 2 例、非悪性疾患 24 例中 7 例に見られた。1 抗原ミスマッチは 7 例中 3 例に拒絶、2 抗原は 8 例中 2 例に認められた。クラス I のミスマッチは拒絶に注意と言える。生存率は、悪性疾患で 55%、非悪性疾患で 45%、HLA の一致度で、6/6 は 80%、5/6 で 52%、4/6 で 46%となっている。クラス II の DNA タイピングのミスマッチでは 4/6 マッチは 76%、5/6 マッチは 51%となっている。

★コメント★

臍帯血移植は GVHD の頻度が少ないために不一致移植でも可能である。しかし現状では、血清学的に 1 座不一致の移植しか行われていないバンクが多い。ドナーが見つからない患者にとって、不一致移植がどこまで許せるのか、症例数を増やして確立していただきたい思います。

4-3 移植細胞数と生着率との相関

東海大学医学部小児科 加藤 俊一

移植された細胞数は血縁、非血縁とも有意な差はない。白血病等の腫瘍性疾患だけで比較すると、血縁と非血縁では白血球の回復、網状赤血球の回復には差が見られない。血小板の回復は非血縁の方が遅い。また

輸注細胞の数の如何に関わらず、好中球の回復には遅いがなかったが、赤血球の回復や血小板の回復は、 3.6×10^7 の 7 乗個/k g 以上移植された方が、生着が早いことが分かった。

生着は、血縁者間は 21 例中 20 例に対し、非血縁者間では 52 例中 40 例であり、その内訳は腫瘍性疾患の 38 例中 35 例に対し、非腫瘍性疾患では 15 回中 5 回であった。非腫瘍性疾患の 3 分の 2 が生着不全に陥っている。

今後は子供の腫瘍性疾患では、非血縁者間臍帯血移植を早い時期から考えてもいい。非腫瘍性疾患で有れば、骨髄移植の方が期待できるのでは。成人の場合は、十分な細胞数が得られる場合に限って検討していいが、バンクとしても、出来るだけ数の多い臍帯血をストックしていく必要があるといえる。

★コメント★

このような報告が、患者さんの移植方法を選択するうえで、非常にいい判断材料となります。移植も、多くの幹細胞ソースから、患者さんに一番あったものを自由に選べる時代にはよくなって欲しいと思います。

4-4 研究班「臍帯血ネットワーク」の現状

名古屋第一赤十字病院 加藤 剛二

臍帯血の場合、それぞれのバンクにデータが保存されているので、不都合。各地域毎に保存されている臍帯血の HLA 情報を一カ所に集めて、そこで検索することが出来れば、効率が良くなる。そのため臍帯血ネットワークの検討がされた。

現在は約 3000 個近い臍帯血が保存されている。この全てが検索の対象とならないのは、採取後 6 カ月は臍帯血を移植に用いることが出来ないから。臍帯血の登録には、骨髄移植調査研究班 B 班が作ったガイドラインに則って、採取後 6 カ月は赤ちゃんの健康状態を確認し、先天性の異常がないかを確認する。

45 名中、15 名が 6/6、5/6 マッチが見つかった。4/6 まで含めると、非常に多くの患者にドナーが見つかる。体重別では 30kg で分けると、30kg 以下の患者は 43% にドナーが見つかったが、30kg 以上の患者はほとんど見つからない (3/18)。これは HLA が一致しても、細胞数が少ないため、提供出来ないからである。

結論として、臍帯血バンクネットワークを通じて 900 件以上の臍帯血の検索をし、ほとんどその日に結果が報告できる状況である。これによって迅速な検索が可能となっている。今後は 2 抗原ミスマッチの検索も対象となっていくだろう。

★コメント★

臍帯血移植の欠点は、十分な細胞数が確保される保証がないということです。そのため体重の大きい成人

にはまだまだ自由に行えるというものではありません。将来的に幹細胞を増殖させ必要量まで増やすことのできる技術の確立が待たれます。でも近い将来可能となりそうで、楽しみです。

5 同種末梢血幹細胞移植の現状と将来

岡山大学医学部 原田 実根

最近の同種末梢血幹細胞移植の頻度は確実に増えてきている。現状を調べるために、全国調査を行った。103 例の移植例が報告された。血液の回復は同種骨髄移植よりも 1 週間ほど早い。同種末梢血幹細胞移植では、同種骨髄移植よりも 10 倍以上の T リンパ球が入るが、重症の GVHD は 37% と同種骨髄移植よりも少し多いが、有意な差ではない。慢性 GVHD では、68% と同種骨髄移植の 33% に比して倍増している。白血病全体での生存率は 53% (3 年)、標準危険群の 38 例では 72% といい成績。高危険群では 35% と移植時期によって生存率が下がるのは、同種骨髄移植と同様。

G-CSF を投与したドナーの副作用は、予めアスピリンの予防投与がされているにも関わらず、60% のドナーが腰痛、骨痛が起り、その他、全身倦怠感 10%、発熱、血小板 10 万以下減少が 77% と高率に見られた。いずれも一過性であった。

今後の検討事項として健康な人への G-CSF 投与による短期的・長期的な安全性を確保しなければならないこと。最小必要量や、10 年以上の長期的な造血能の維持の保証。急性 GVHD が増加・重症化しない理由、逆に慢性 GVHD が増加・重症化する理由。同種骨髄移植よりどういう点で優れているのかを検討していく必要がある。

★コメント★

造血幹細胞をどこから求めるのかの、一つの選択肢として、末梢血幹細胞は非常に有用なものの一つです。そのためには、ドナーの安全性の検討を十分に検討することが必要です。

6、造血細胞の ex vivo 増幅

東京大学医科学研究所 中畑 龍俊

造血幹細胞を増幅させることが出来れば、臍帯血移植の大人への適応において、血球回復の遅延を免れることが出来るであろう。骨髄移植においても、わずかな骨髄を採取してそれを増幅することが出来れば、ドナーの危険性は非常に減少すると思われる。臍帯血を中心に研究しており、臍帯血の幹細胞と、骨髄の幹細胞が同じものなのかどうかを調べている。これに関しては、臍帯血の幹細胞と骨髄の幹細胞とは全く性質の異なったものだということが最近分かってきた。

開発したシステムは、IL-6 と可溶性の受容体を使っ

た増幅のシステム。臍帯血の CD34 陽性細胞の IL-6 の発現は出ているものと出していないものがあり、出ているものは分化した細胞、出していないものは未分化の細胞。IL-6 の受容体を出していない細胞に対して、IL-6 と可溶性の IL-6 受容体を入れると、細胞の中に信号が伝わり、細胞の増殖が起こることが分かった。このシステムに SCF を加えることにより、造血幹細胞を 60 倍まで増幅させることが出来た。TPO を加えると、さらに効率的なことが分かった。

造血幹細胞を測定するシステムが必要となり、このシステムも開発した。ある免疫不全のマウスの中で、ヒトの細胞が定着し、ヒトの細胞をどんどん作ることが分かった。こういった系で初めてヒトの造血幹細胞が測定できるようになった。

現在、臨床応用すべくプロトコールの作成中である。

★コメント★

造血幹細胞を増幅させることは、移植医療のシステムそのものを大きく変えるものとなりそうです。よりドナーの危険性が減り、より多くの幹細胞ソースの選択肢が得られ、患者さんに取っては非常にありがたいことです。既に臨床応用の一歩手前に来ているということで、一日でも早い実用を望みます。

7、造血細胞移植と遺伝子治療

東京医科学研究所 浅野 茂隆

テクノロジーがどんどん進歩して造血幹細胞移植が進歩した。例えば G-CSF が出てきたことによって末梢血幹細胞移植が出来た。同時に白血球の回復も早くなった。感染症の頻度も低くなったし、医療費も安くなった。しかしまだ造血幹細胞移植は患者さんの不安材料をたくさん持っている。これに対しては、ドナーが少ないとか、GVHD が起こるとか、血小板回復能が遅いとか、折角移植をしても再発するとか、薬剤のために正常な組織がダメージを受ける。そのための解決法がいろいろと考えられている。

その一つに遺伝子導入がある。今日の話は一部実現可能だがまだ夢のまた夢の話。例えば、CML の急性転化を起こした細胞を培養し、マーカー遺伝子を導入、これが旨く行けば、代わりに免疫関連遺伝子を導入、特異的にガン細胞をやっつける免疫細胞を誘導することが出来る。また別の遺伝子に関しては、ドナーリンパ球輸注に際して、予めドナーのリンパ球に遺伝子を導入させておき、重症の GVHD 起きたときに飲み薬を飲めば、直ちにそのリンパ球をなくしてしまうような治療法がある。これは実際にアメリカで行われている治療法で、やがて日本でも行われるようになるだろう。

遺伝子治療を行う上で、細胞を使うために信頼性が必要、遺伝子を幹細胞に導入するには、現在の技術では多くの問題がある。そのため、これらを考えなが

ら安心できる治療、よりよい治療、患者個々に対して合わせた治療を行っていきたい。新しい医療を行う上で、透明性、患者の自己決定権、患者の意思の尊重、プライバシーの尊重、データの共有ということを常に念頭に置かなければならない。

★コメント★

現代の医学の進歩はめざましいものがあります。昔は夢のような話が、今では現実のものとなりつつあります。一臨床家として、患者さんが大きな副作用もなく病気が治ってしまう治療法が早く現実のものとなっていたらと思います。多くの研究の成果が、このように一般にもわかりやすく解説される公開シンポジウムは、非常にありがたく、また今後もどんどん広がって欲しいと思います。



「 HLA最前線

漢方とHLA」

関西医科大学 第一内科・輸血部

野村 昌作

はじめに

漢方による治療法は、本治法と標治法の二つに大別できる。本治法は、病気を根本的に治療するものであり、標治法とは、疾病に伴う種々の症状を治療するものである。前者は根治療法に、そして後者は対症療法に相当する。近年、漢方治療は、様々な分野の疾患に対してその適応範囲が広がりつつある。特に、自己免疫疾患やアレルギー疾患では、漢方薬の有用性を示唆する報告も増加している。また、これら免疫・アレルギー疾患は、HLA との関連性についても、よく研究がすすんでいる分野である。本稿では、はじめに膠原病およびアレルギー疾患における漢方と HLA の意義に関して概説し、つづいて免疫性血小板減少症における漢方と HLA について著者らの成績を中心に紹介してみたい。

1. 膠原病における HLA と漢方

慢性関節リウマチ(RA)は原因不明の疾患であるが、その病態の主座は多関節炎である。RA は古くから漢方の適応疾患と考えられており、抗核抗体が漢方処方の参考になるとの報告もある。RA と HLA の関係についてもよく検討されており、DR4 との関連性が指摘されている。特に日本人では、DRB1*0405 が発症の感受性を示すと報告がある。

全身性エリテマトーデス(SLE)は、全身性の多臓器疾患であり、発症には自己免疫反応の異常が関係しているとされるが、RA 同様その本態はまだ解明されていない。SLE の治療法の主体は副腎皮質ステロイドであり、それで十分な効果が得られない場合、または、寛解維持に必要なステロイド量が大量な時に、それを減らす目的で免疫抑制剤が使用される。SLE 治療において漢方薬を使う目的は、大きく二つに分けられる。一つは副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制剤使用量の軽減であり、二つ目は副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤の副作用軽減のためである。SLE は、DR2 との関連性が指摘されており、特に日本人では、DRB1*1501 が発症の感受性を示すとされている。

ベーチェット病は、口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、眼のぶどう膜炎、外陰部潰瘍を主たる症状とするが、ほかにも関節炎、消化管病変、血管病変、中枢神経病変などをきたすことがある全身性の炎症性疾患

である。ベーチェット病の遺伝的素因としては、HLA-B51 が有名であるが、病態としてはTNF α などのサイトカインも注目されている。ベーチェット病における漢方療法の主な対象となる症状は、皮膚粘膜症状であり、残念ながら眼症状に対する効果は少ないとされている。

2. アレルギー疾患における HLA と漢方

アレルギー患者の集団で特定の HLA 対立遺伝子の頻度が増加していることは、以前からよく報告されており、その機序の一つとして HLA-DR 分子がアレルゲンを T 細胞に提示する際に、重要な役割を担っていることがあげられる。したがって、アトピー性皮膚炎やスギ花粉症は、HLA との相関性が多いに指摘されている。

アトピー性皮膚炎は増悪・寛解を繰り返し、痒みのある湿疹を主病変とする疾患であり、外用療法としてステロイド外用薬、内服療法として抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤が用いられる。一方、漢方療法はアトピー性皮膚炎では、補助療法として用いられている。

スギ花粉症は年々増加しており、また鼻アレルギー患者は日本の全人口の 10%以上を占めると言われている。鼻アレルギーの病態は、抗原暴露により、肥満細胞から分泌されるヒスタミン・セロトニンなどの化学伝達物質が、毛細血管拡張・血管透過性の亢進・腺の分泌機能の亢進などを誘導し、鼻汁・くしゃみ・鼻閉などの症状を引き起こすものである。漢方薬の小青竜湯は、化学伝達物質の産生・遊離抑制作用などを示し、鼻アレルギーに対してしばしば用いられている。

3. 漢方薬成分の免疫系への作用メカニズム

上記のように、膠原病およびアレルギー疾患のいずれも、発症要因として HLA との関連性が指摘されていると同時に、漢方薬の有効性も一部報告されている。しかし、これまでのところ両者の関連性についての報告は、きわめて少ない。一方、漢方薬のどの成分が免疫系に作用しているかについては、Kato らにより詳細に検討されている。例えば、小柴胡湯に含まれる柴胡の有効成分のひとつである Saikosaponin-d は、ス

テロイド類似構造を呈しており、脾臓細胞の増殖応答を有意に促進するのに対し、胸腺細胞の応答を逆に有意に抑制する。また、甘草の成分である Glycyrrhizin は、細胞内における作用点は Saikosaponin-d とは異なるものの、Saikosaponin-d と非常に類似した免疫調整作用をもっていると報告されている。これらのデータは、生体内における免疫系の過剰反応を漢方薬が何らかの作用メカニズムで免疫調整をしようする可能性があることを示唆している。

4. 特発性血小板減少性紫斑病と加味帰脾湯

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は、これといった原因や基礎疾患がないのに、皮膚の紫斑、鼻血、下血などの種々の出血症状を呈する疾患である。ITP では血小板数が 10 万/mm^3 以下、重症例では数万 mm^3 以下に低下し、血小板輸血が必要な場合もある。血小板が減少するのは、自己の血小板に対する抗体(PAIgG)が産生されて血小板表面の抗原に結合するため、血小板が脾臓や肝臓の網内系で異物とみなされて貪食され、破壊されるためと考えられている。治療は副腎皮質ステロイドを中心とした薬物が用いられるが、治療に反応しない難治例も存在し、また副作用のため使用できなくなる症例も多い。ITP に漢方薬の有効性が報告されるようになったのは、10 数年前からである。なかでも加味帰脾湯は全国 30 施設が参加した臨床試験成績が報告されており、血小板数増加効果が 31.7%、臨床症状改善効果が 40.9%と良好な成績を示している。注目すべき点は、PAIgG の改善が著明であった点であり、加味帰脾湯が免疫学的な機序を介して効果を発揮している可能性が高いと思われる。

5. ITP における HLA 抗原と加味帰脾湯

加味帰脾湯を投与しても、すべての ITP 症例に有効というわけではなく、少なくとも半数程度の症例は、全く加味帰脾湯に反応しない。ITP は自己免疫疾患であるので、その発

症のメカニズムに関して HLA 抗原の解析がかなり以前から行われていた。しかし、当初はフェノタイプの解析しか行われておらず、あまり有意なデータは得られていなかった。それでも、HLA-DR4 をもつ症例でステロイド治療に対する反応性が不良であるといった興味ある報告もなされていた。最近、対立遺伝子レベルでの解析も可能となり、DR4 に関しても日本人では少なくとも 10 数種類の対立遺伝子が存在することが判明している。そこで、著者らは加味帰脾湯が有効であった ITP 症例 12 例と無効であった 25 例の HLA の解析を行ってみた。加味帰脾湯有効群では、HLA クラス I 抗原のうち、A2・B61・Cw1 が有意に高く、HLA クラス II では、DRB1*0901・DRB1*1502・DPB1*0501 が有意に高値であった。一方、DPB1*0201・DPB1*0901 は有効群で低下する傾向が認められた。

以前著者らは、慢性 ITP 患者 111 例を対象として HLA-DRB1 の解析を行い、表 1 に示すように、DRB1*0410 が有意に ITP 患者で増加していることを報告した。しかも興味あることに、DRB1*0410 はプレドニゾンに対する反応性が悪い症例で多く認められた。加味帰脾湯の不応症例においては、DRB1*0410 の頻度の偏りは認められず、両薬剤の ITP 治療としての作用メカニズムが異なっている可能性を示している。しかし、より明確な結論を得るためには、さらなる症例の追加検討が必要であろう。

表1 ITPおよび健康人のHLA-DRB1*04,*08,*09の比較

DRB1	Controls (n=71)	ITP Patients (n=111)	Relative risk	p value
*0401	1 (1.4%)	2 (1.8%)	1.28	
*0403	2 (2.8%)	3 (2.7%)	0.96	
*0404	0 (0.0%)	2 (1.8%)	3.26	
*0405	19 (26.8%)	14 (12.6%)	0.40	
*0406	8 (11.3%)	8 (7.2%)	0.61	
*0407	2 (2.8%)	2 (1.8%)	0.63	
*0408	0 (0.0%)	2 (1.8%)	3.26	
*0410	2 (2.8%)	24 (21.6%)	9.52	p<0.05
*0802	4 (5.6%)	3 (2.7%)	0.47	
*0803	8 (11.3%)	24 (21.6%)	2.17	
*0804	1 (1.4%)	4 (3.6%)	2.62	
*0901	17 (23.9%)	36 (32.4%)	1.52	

文献4. より引用

おわりに

漢方と HLA の意義に関して概説した。膠原病・アレルギー疾患を中心とした自己免疫疾患の治療法は、免疫異常の是正、過剰免疫反応の抑制が主体であることは言うまでもない。ただ、これらの疾患は治療に抵抗する例が多く、難病に指定されているものも稀ではない。患者にとっては何よりも臨床的効果を優先させることが重要であり、本来、経験的要素に頼ってきた漢方治療はまさにその理念に合致している。しかし、もし HLA が漢方治療における道しるべの一つとなるのであれば、難病に苦しむ人々に大きく貢献しうるものとして期待されるところである。

参考文献

1. Kato M, Pu MY, Isobe K, et al. : Cell type-oriented differential modulatory actions of saikosaponin-d on growth responses and DNA fragmentation of lymphocytes triggered by receptor-mediated and receptor-bypassed pathways. *Immunopharmacology* 1995;29:207-13
2. Zhang YH, Kato M, Isobe K, et al. : Dissociated control by glycyrrhizin of proliferation and IL-2 production of murine thymocytes. *Cell Immunol* 1995 162:97-104
3. Matsuzaki T, Nomura S, Yamaoka M, et al. : HLA and HPA typing in idiopathic thrombocytopenic purpura patients treated with Kami-kihi-to. *Am J Chin Med* 1998;26:191-8
4. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, et al. : Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998 91:3616-22
5. Nomura S, Matsuzaki T, Yamaoka M, et al. : Genetic analysis of HLA- and HPA-typing in idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura patients treated with cepharanthin. *Autoimmunity* (in press)

知ってるつもり!?

■血清学編

HLA-B ローカスの血清学的タイプとアレルについて①

日本赤十字社 中央血液センター
田中 秀則

神奈川県センターの中島さんからの引継ぎで、HLA-B ローカスの遺伝子型（アレル）と HLA 抗原型について紹介する。

HLA-B ローカスのアレル（遺伝子型）は、これまでに 200 種類以上が報告されており、アレル数は HLA-DRB1 ローカスに匹敵し、今後、クラス I の遺伝子解析が進むにつれて、HLA 遺伝子座の中で最も多型性に富んだ遺伝子座になる可能性が高い。一方、日本人では約 30 種類のアレルが、0.1%以上の頻度で見られているが、これらのアレルにコードされる抗原の全てが血清学的に区分されているわけではない。また、HLA アレル名は、HLA 抗原型名を重視していない場合も多く、その関連を理解することが難しい。

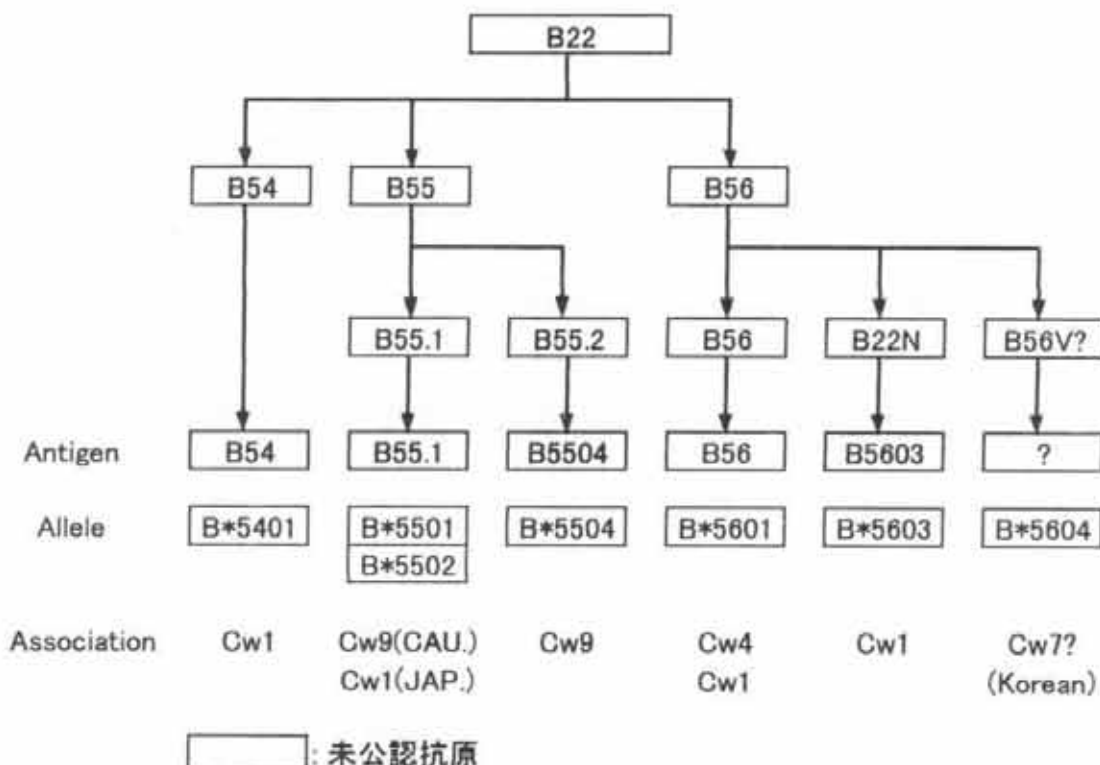
ここでは、血清学的タイプとアレルについて、これまでの復習と最近の知見を加え、B22、B5、B35、

B44、B15、B40、B7 関連抗原群に分けて概説してゆく。

1、B22 関連抗原（図 1 参照）

B22 は、第 7 回国際組織適合性ワークショップにおいて、血清学的に B54、B55、B56 に区分された。B54 については、J-1 (Juji et al.)、SAP-1 (Nakayama et al.)、SN-1 (Saito et al.) と呼ばれ、日本人研究者から提唱された抗原であり、B55 については、日本人で Cw1 との相関が、また Caucasians で Cw3 との相関が認められた。一方、第 8 回日本組織適合性ワークショップにおいて、徳永らは B56 抗原の一部において、B15 関連抗血清に反応する抗原が認められたことから、B22N 抗原を提唱した。また、第 10 回日本組織適合性ワークショップにおいて、日暮らは B55 抗原が血清学的に、B55.1 と B55.2 に区分されることを提唱した。

図 1、Antigens in B22 CREG



遺伝子解析では、B54、B55、B56 について、それぞれ B*5401、B*5501、B*5601 の遺伝子配列が決定されたが、B55 については Oriental 由来の B55 から B*5502 が報告され、その後の調査で、日本人の B55 は B*5502 にコードされるものがほとんどであることが分かり、また B*5501 は Cw9 (Cw3) と、B*5502 は Cw1 と相関する場合が多い。しかし、これまでに B*5501 と B*5502 にコードされる B55.1 抗原は、血清学的な検査法では区分できることは確認されていない。B55.2 については、B*5504 でコードされていることが判明し、主に Cw9 と相関している。また、B22N は B*5603 でコードされていることが分かった。我々は血清検討において、これら B*5504 と B*5603 にコードされる抗原 (B55.2、B22N) は、これまでの調査でアリアルとほぼ一対一の相関をすることから、それぞれ B5504 と B5603 といった抗原名を使用している。

B22 関連抗原のアミノ酸配列を図 2 に示した。まず、ここで興味深いのは B*5603 でコードされるアミノ酸配列で、 $\alpha 1$ ドメインは B*5501、B*5502 及び B*5601 でコードされるアミノ酸配列と同様であるが、 $\alpha 2$ ドメインでは B*1501 (B62) でコードされるアミノ酸配列と同じである。この $\alpha 2$ ドメインの配列が、B15 関連抗血清に反応を示す由縁であろう。先ごろの HLA 抗血清評価検討において、B*1501 にコードされる B62 抗原の $\alpha 2$ ドメインの一部に対して特異的に反応を示すと考えられる抗体が認められ、B5603 抗原に反応することも確認されている。また、この抗血清は B62 を二つのグループ (仮称として B62 と B62V を使用している) に区分することが可能な抗血清であった。この内容については、B15 関連抗原で詳しく紹介する。次に、血清学的に区分される B55.1 と B5504 のア

ミノ酸配列を比較すると、B5504 の $\alpha 2$ ドメインの 5 箇所 (95、97、103、116、131 番目) において、B55.1 (B*5501 及び B*5502) 抗原の配列とは異なっている。この変異が B5504 抗原において他の B55 抗原とは血清学的に異なった反応パターンを示す由縁であろう。事実、B54+B55.1、B54+B55.1+B56 といった特異性の抗血清で、B5504 は B55.1 と区分することができる。

B22 関連抗原のアミノ酸配列で、もう一つ興味深い点がある。それは、B54 の 45、52 番目に見られるアミノ酸置換である。このアミノ酸置換は、B ローカスでは特有の置換であり、同様の配列は C ローカスに見られる。このことから、B*5401 は B*5502 に C ローカスの塩基配列が入り込んだものと考えられる。また、B54 単一特異性の血清は、この B ローカス特有のアミノ酸配列を識別しているものであろう。

最近、B22 関連抗原で血清学的に異なった反応パターンを示す抗原が、B54、B55、B56 関連抗原において、それぞれ 1 種類が日本人で見つかっている。遺伝子解析の結果からこれまでに報告のないアリアルであることは判明している。しかし、頻度としては極めて稀な (0.05% 以下) タイプと思われる。また、韓国人においては B56V とした抗原の遺伝子解析の結果から、B*5604 が見出されており、Cw7 と相関する抗原のようである。

2、B5 関連抗原 (図 3 参照)

B5 関連抗原は、第 6 回国際組織適合性ワークショップにおいて、B51 と B52 に区分された。日本人においては、橋本らが第 9 回日本組織適合性ワークショップにおいて B51variant 抗原のひとつとして B51.35 抗原を提唱した。この抗原名は、B51 及び B35 抗血

図 2、Amino Acid Sequences (B22 CREG)

Con.	SYAVGADQAMEIEYRETQIVTNTDESRNLRGTLRYVLYDYRTRRWVLAGTEWYETQ	Type
B*5401	---M---G-V---N---YAQA-----	B54
B*5501	---M---E---N---YAQA-----E-----	B55.1
B*5502	---M---E---N---YAQA-----	B55.1
B*5503	---M---E---N---YAQA-V-----	B55
B*5504	---M---E---N---YAQA-----	B5504
B*5505	---M---E---A---N---YAQA-----	B55
B*5601	---M---E---N---YAQA-----L-----	B56
B*5602	---M---E---N---YAQA-----L-----	B56
B*5603	---M---E---N---YAQA-----H-SS---EW---L-----	B22N
B*5604	---M---E---N---YAQA-----H-SS---EW---L-----	B56
B*1501	---M---A---S---Y-----H-SS---EW---L-----	B62
	$\alpha 1$ domain	$\alpha 2$ domain

清両方に反応することから命名された。また、齋藤らは B51 のショートパターンの反応を示す抗原 BTA を見出した。

遺伝子解析の結果から B51 及び B52 抗原は、それぞれ B*5101 と B*5201 でコードされていることが決定された。一方、日本人で見つかった B51.35 と BTA 抗原についても遺伝子解析の結果から、それぞれ B*5102 及び B*5103 でコードされていることが判明、第 11 回国際組織適合性ワークショップ後の、HLA Nomenclature Committee において、それぞれアール名を使用した抗原名 (B5102 及び B5103) が命名された。

これまで我々が行ってきた抗血清検討では、様々な民族にの B51 抗原について検討を行っており、その中で B51 と B5102 の区分ができない B51 に遭遇した。これらの抗原を B51EL とし、DNA タイピングを実施したところ、B*5104 と B*5106 が認められ、明確ではない (パネル数が少ない) が血清学的に B51 及び B5102 とは異なる反応パターンを示した。ちなみに、B*5104 は Amerindians、B*5106 は Filipinos から見出されたものである。

B5 関連抗原のアミノ酸配列を図 4 に示した。この中で、B*5102 と B*5103 は、B*5101 と比較し、それぞれ 167 番目と 171 番目にアミノ酸置換が見られ、

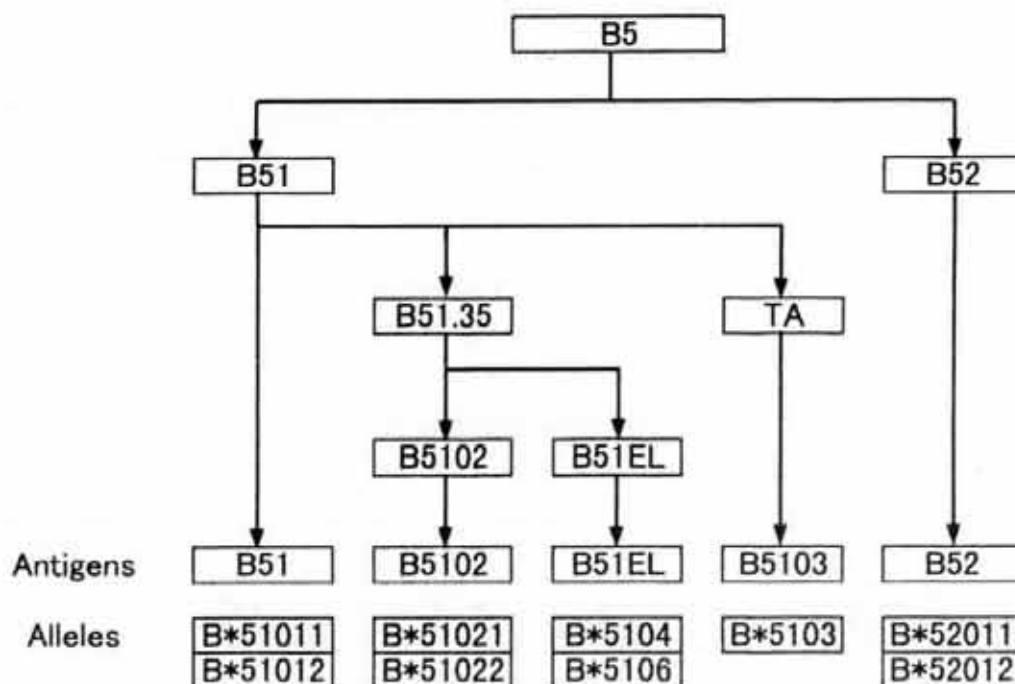
B51 とは異なる反応パターンを示すものと思われるが、特に B*5102 における 171 番目のアミノ酸置換 (His → Tyr) は、B51 抗血清のエピトープが B35+B53 抗血清のエピトープに変化するポイントである。また、B5103 は発現量が少ないとされており、B5 関連の一部の抗血清にのみ反応を示すようであるが、167 番目のアミノ酸置換 (Trp → Gly) が、 α ヘリックス構造を大きく変えている可能性もあり、このことが 171 番目のヒスチジン (His) をエピトープとする B5 関連抗血清の反応に影響をおよぼしている可能性はある。

3. B35 抗原

B35 抗原は、これまで日本人において血清学的な変異型の報告は、ほとんどなかったが、最近 3 種類の変異型が見られた (図 5 参照)。

B35V1 (仮称) は、血清学的検査法により、B ローカスが B62, Bbl とタイプされる検体から見出された抗原である。日赤では、共通トレイを使用したタイピングで、B62, Bbl とタイプされた検体については、Bbl に B70 または B75 が存在している可能性があることから、DNA 検査により、その確認を行っている。B35V1 については、DNA 検査 (PCR-SSCP 法) において、B70 または B75 とは異なる泳動パターンを示すバンドが認められた。そこで、塩基配列を解析し

図 3. Antigens in B5 CREG



□: 未公認抗原

たところ、B*3510 であることが判明した。B*3510 は、B*3501 と比較して、63 番目のアミノ酸がアスパラギンからグルタミン酸 (Asn→Glu) に置換しており (図 4 参照)、この変異が、B35+B53+B5102 の抗血清には反応が見られず B35 を検出できなかったと思われる。現在、血清学的な再検査の実施を予定しており、数多くの B35 関連抗血清での反応性について検討してみたい。

B35V2 (仮称) は、B35+B5102 抗血清に弱い反応を示し、再検査を実施したところ B51+B78 の特異性の血清と反応を示し、B*78 の有無について DNA 検査 (PCR-SSP 法) を実施したところ、B*78 は認められず、B*35 が検出された、そこで再度血清学的な試験を実施したところ、B35 抗原は認められ、更に B51+B70weak+B75*+B78+B18+B14+B8 の特異性を示すモノクロナール抗体 (中央センター製、ここで示した B75 は B*1502 にコードされる抗原) に反応が認められた。このモノクロナール抗体は、B35 に反応を示さないことは確認されており、B35 と B78 の両方の特徴を保有する抗原であることが推測され、塩基配列を解析した結果 B*3521 であることが判明した。B*3521 は、B*3501 と比較して、152 と 171 番目の 2 箇所のアミノ酸に置換が認められる (図 4 参照)。これら 2 箇所の置換は、 $\alpha 2$ ドメインの 152 番目以降が、B51 (B*5101) または B78 (B*7801) 等と同様

の配列となり、B51 または B78 の特異性をもつ抗血清に反応を示したものと思われる。

B35V3 (仮称) については、B35 抗原の反応性が弱いため DNA タイピングを実施したところ、B*1522 が検出された例である。血清での反応パターンは、B35 抗原の反応性が弱いというだけで不明である。しかし、B*1522 でコードされるアミノ酸配列は、 $\alpha 1$ ドメインは B*3501 (B35) と同様、 $\alpha 2$ ドメインは B*1501 (B62) と同様であり、なぜ B*15 というアリアルグループの属するのかわからない。3 種類の別々に得られた細胞から塩基配列を決定しているが、その何れもが B35 抗原またはその変異型としているのに、何故??。この抗原についても、再度血清学的な詳しい検討を試みたい。(B62V 血清に反応するかも?)

以上、最近日本人で見つかった 3 種類の B35 アリアルについて概説したが、これら 3 種類のアリアルがすべて、南アメリカインディアン由来のものであり、日本人との関わりがより明確となるのでは?

4、B44 抗原 (図 6 参照)

日本人の B44 抗原には、2 種類のアリアル (B*4402 と B*4403) が認められている。日本人で多く見られるハプロタイプ、A33-CBL-B44-DR13 の B44 抗原は B*4403 にコードされている。また、稀なハプロタイプである A3-Cw5-B44 の B44 抗原は、B*4402 にコ

図4、Amino Acid Sequences (B5CREG)

Con.	SYAVGADQAMEIEYRETQIVTNTDESRLRGATLRYVLYDYRTRTRWVLAGTEWYETQ	Type	CREG
B*5101	---M---T---N---F---Y-N-IALR---WT---HN-S---E---L-H---	B51	B51
B*5102	---M---T---N---F---Y-N-IALR---WT---HN-S---E---L-H---	B5102	
B*5103	---M---T---N---F---Y-N-IALR---WT---HN-S---E---L-GH---	B5103	
B*5104	---M---T---N---F---Y-N-IALR---I---HN-S---E---L-H---	B51	
B*5105	---M---T---N---F---Y-N-IALR---WT---HN-S---R---L-H---	B51	
B*5106	---M---T---N---F---Y-N-IALR------HN-S---E---L-H---	B51	
B*5201	---M---T---S---Y-N-IALR---WT---HN-S---E---L-H---	B52	B52
B*3501	---M---T---N---F---Y---I---L-H-SS---L---	B35	B35
B*3510	---M---T---N---F---Y---I---L-H-SS---L---	B35	
B*3521	---M---T---N---F---Y---I---L-H-SS---E---L-H---	B35	
B*1522	---M---T---N---F---Y---I---H-SS---EW---L---	B35V	
B*5301	---M---T---N---F---Y-N-IALR---I---L-H-SS---L---	B53	B53
B*5302	---M---T---N---F---Y-N-IALR---I---L-H-SS---L-H---	B53	
B*1801	-HS--SQ--T---N---S---Y---H-SS---H---	B18	B18
B*1802	-HS--SQ--T---N---S---Y---N---H-SS---H---	B18	
B*1803	-HS--SQ--T---N---S---Y---H-SS---H---	B18	
B*3701	-HS--S---T---S---Y-D-T-LR---I-S---NFS---D---	B37	B37
B*3702	-HS--S---T---S---Y-D-T-LR---N---HDS---E---	B37	
B*7801	---M---T---N---F---Y---WT---HN-S---E---L-H---	B78	B78
B*7802	---M---T---N---F---Y---WT---HN-S---E---L-H---	B78	
B*4402	---M-T-LTK---S---Y-N-TALR---I---DS---D-L-S---	B44	B44
B*4403	---M-T-LTK---S---Y-N-TALR---I---DS---L-S---	B44	
B*4406	---M---T---N---F---Y-N-IALR---I---DS---D-L-S---	B4406	
B*5801	---M---T---G---RNMASAY-N-IALR---I---L-H-SS---L---	B58	B58
B*5802	---M---T---G---RNMASAY-N-IALR---W-L-H-SS---L---	B58	
Con.	SYAVGADQAMEIEYRETQIVTNTDESRLRGATLRYVLYDYRTRTRWVLAGTEWYETQ	Type	CREG
	$\alpha 1$ domain	$\alpha 2$ domain	

ードされている。しかし、これまでこれら二つのアレルにコードされる B44 抗原は、血清学的に区分されていない。唯一、B51 関連抗血清と交差反応を示すことから見出された B44ST 抗原がある（由来が日本人ではない）。SSCP 法での検査で、exon2 は B*5101 と同様の泳動パターンを示したことから、B*4406 と推測され塩基配列も確認された。B4406 のアミノ酸配列は（図 4 参照）、 $\alpha 1$ ドメインは B51 と同じ、 $\alpha 2$ ドメインは B44 (B*4402) と同じである。先ほど紹介した B*1522 とは異なり、 $\alpha 1$ ドメインが B51 にも関わらず、血清学的には B44 と判定され一部の B5 関連抗原と反応を示す。このことは、B44 抗血清のエピトープは $\alpha 2$ ドメインに存在することが推測される。また、B*4406 塩基配列は、Caucasians 由来の 2 種類の細胞から得られており、その HLA タイプは、A1,A2 B41,B44 Cw5,- (GLJM) と A24,A26 B12, B55 Cw5, Cw9 (KARY) であり、それぞれ Cw5 と相関していることが推測される。日本人で見られる B*4402 も Cw5 と相関していることから、同じハプロタイプを起源としている可能性がある。

次回は、B15、B40、B7 関連抗原群について概説する。

図6. B44ST

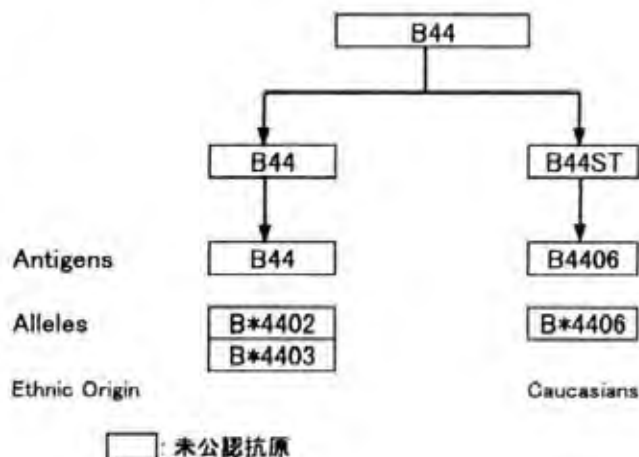
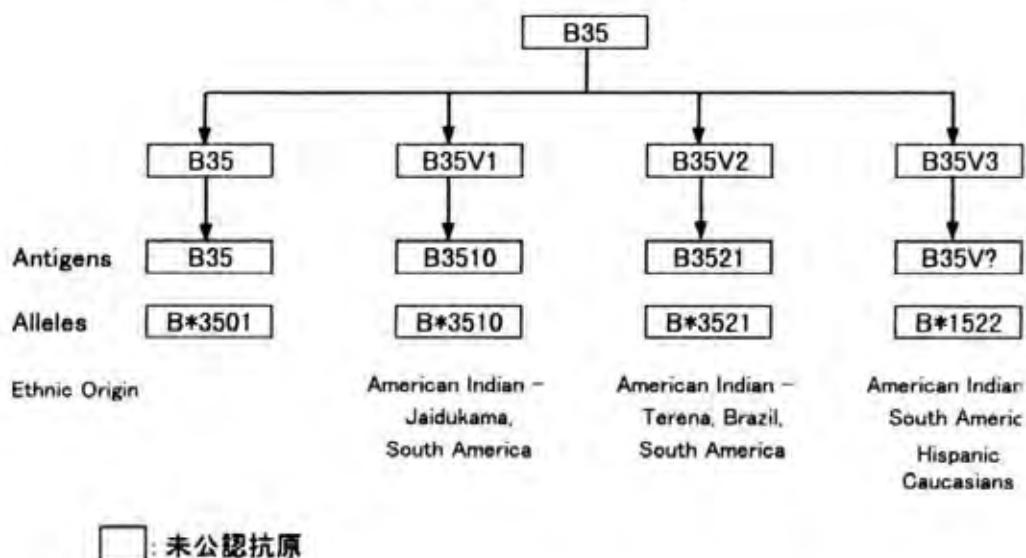


図5. Antigens in B35 CREG



湧永製薬 (株) 創薬研究所バイオ診断研究室
川井 信太郎

前回までに DNA を鋳型にして未成熟 mRNA が合成され、これがスプライシングなどの修飾を受け成熟 mRNA になること、この成熟 mRNA が細胞質ゾルに移行してリボソームなどの働きで未成熟タンパク質が合成されることを説明しました。今回はこの未成熟タンパク質が本来の活性を持った成熟タンパク質になるまでの過程を説明します。

未成熟タンパク質がそれ本来の活性を持つ成熟タンパク質になるためには、さまざまな過程が必要です。まず、核内で合成された mRNA は、細胞質ゾルに移行しその mRNA の持つ情報をもとにタンパク質が合成されます。しかし、この状態のタンパク質は未成熟で活性を持っていません。そのタンパク質が本来存在する場所に移行する (localization: 局在化) 間に種々なプロセッシングを受けることによりその活性を獲得します。この局在化とプロセッシングについて今回と次回に渡り説明しようと思います。

タンパク質の局在化を説明する前に細胞内に存在する主要な細胞小器官について高校の生物のおさらいです。細胞膜に囲まれた区画を一つしかもたないバクテリアと違って、真核細胞は膜で囲まれ、それぞれ異なる機能を持つ小区画に複雑に分割されています。細胞が生きるためにさまざまな生化学反応がその膜の中や表面で行われています。例えば、脂質の代謝は大部分が膜に結合した酵素によって触媒されています。細胞内にある膜系は、単に表面積を増やすだけでなく、小さな区画を開んで細胞質ゾル (cytosol) から隔離する機能を持っています。また、小器官の膜の脂質二重層は親水性の分子を通過させないので膜には代謝物質を運搬するためにはさまざまな輸送タンパク質が存在します。

図-1 に示しているのは真核細胞に共通して存在する細胞内区画です。さらに、肝細胞中でそれら細胞内区画が占める体積の相対比を表-1に、各種膜の細胞の全体膜に占める相対比を表-2にそれぞれ示します。

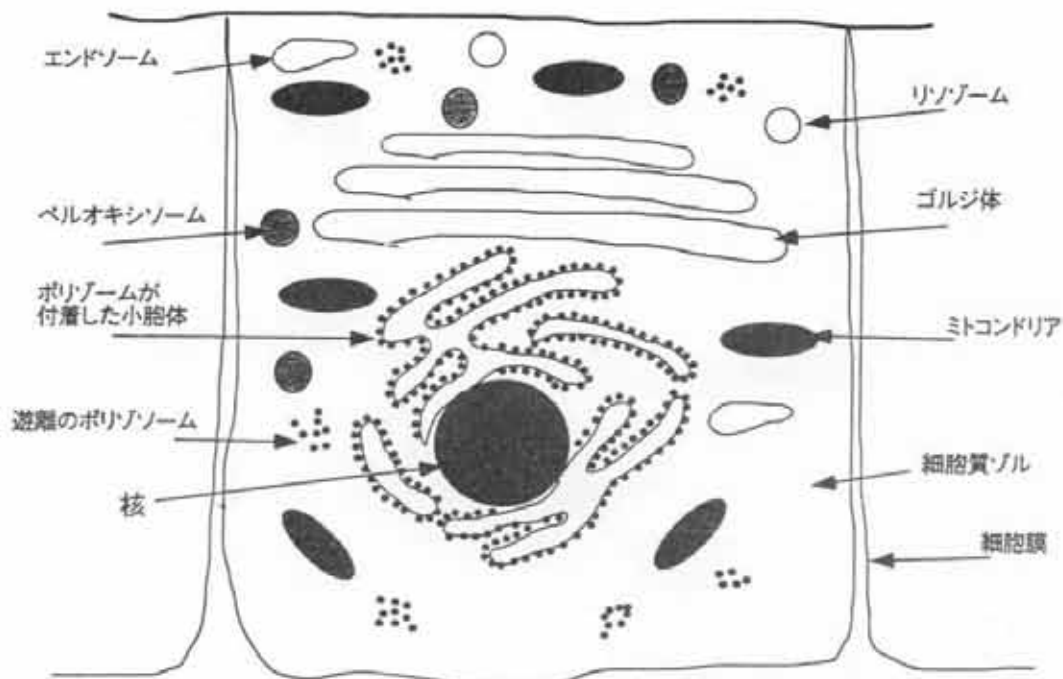


図-1 代表的な細胞小器官

表-1 肝細胞中で主な細胞内区画が占める体積の相対比

細胞内区画	細胞全体積に占める%	細胞1小当たりの概数
細胞質ゾル	54	1
ミトコンドリア	22	1700
粗面小胞体膜	9	1
滑面小胞体膜 及びゴルジ囊	6	
核	6	1
ペルオキシソーム	1	400
リソソーム	1	300
エンドソーム	1	200

表-2 肝細胞における各種膜の相対量

膜の種類	細胞前膜に占める%
細胞膜	2
粗面小胞体膜	35
滑面小胞体膜	16
ゴルジ体膜	7
ミトコンドリア	
外膜	7
内膜	32
核	
核膜内膜	0.2
分泌小胞膜	ND
リソソーム膜	0.4
ペルオキシソーム膜	0.4
エンドソーム膜	0.4

表を見ても明らかなように膜の約 50%は、小胞体 (endoplasmic reticulum; ER) を形成しています。核は染色体のある場所で DNA と RNA の合成は主にここでなされています。細胞質ゾルは細胞の全体のほぼ半分を占め、タンパク質合成中間代謝のほとんどを行っています。小胞体の細胞質ゾル側の面には多数のリボソームが結合して (ポリソーム、といいます) 膜タンパク質や水溶性のタンパク質を合成しています。この水溶性タンパク質は分泌 (secretion) されるか或いは他の小器官へ輸送されます。この小胞体は脂質の合成や Ca²⁺ の貯蔵場所にもなっています。ゴルジ体 (Golgi apparatus) は、円盤状のゴルジ囊 (Golgi cisterna) が積み重なって構成されていて、小胞体で合成され送り出された脂質やタンパク質を受け取って各種の修飾を行い最終目的地の細胞小器官へ送り出します。ミトコンド

リア (mitochondria) では、エネルギー源である ATP の大半を作り出しています。リソソーム (lysosome) は、各種タンパク質分解酵素を含んでいて、細胞がエンドサイトーシス (細胞が外環境のものを取り入れる作用) により取り込んだ巨大分子

や粒子を分解すると同時に、不用になった細胞小器官の分解も行います。

これまでに紹介した細胞小器官 (当然、ここで説明していない多数の細胞小器官も関わっていますが) を移動しながらその器官、その器官で特有のさまざまな修飾 (プロセッシング) を受けて成熟したタンパク質になっていきます。

細胞質ゾル内或いは小胞体に結合したポリソームで合成されたタンパク質の行き先を決めるのはシグナルペプチド (signal peptide) と呼ばれるものです。このシグナルペプチドは 15-60 個のアミノ酸からなり、通常はタンパク質の N 末端にあることが多く、細胞質ゾル中のタンパク質を小胞体、ミトコンドリア、葉緑体、核等に運搬される際に使われます。この運搬過程が終わるとシグナルペプチドは、シグナルペプチダーゼにより取り除かれます。表-3 に各細胞器官に輸送されるタンパク質が持っている典型的なシグナルペプチドの例を示します。いずれの配列も保存されたコンセンサス配列があるわけではありません。小胞体内への輸送シグナルペプチドはアミノ酸配列そのものはそのタンパク質ごとに異なりますが特定の場所に性質が似たアミノ酸が来る傾向 (正電荷、負電荷、疎水性な残基が大体同じような場所にある) はあるようです。つまり、あるタンパク質のシグナルペプチドを他のシ

表-3 典型的なシグナルペプチドのアミノ酸配列

シグナルペプチドの機能	シグナルペプチドの例
小胞体内への輸送	H2N-MMSFVSLLLVGIWFATEAEQLTKCEVFQ-
小胞内に保持	-KDEL-COOH
ミトコンドリア内へ輸送	H2N-WLSLRQSI RFFK PATRTLCSRYLL-
核内への輸送	-PPKKRKV-
ペルオキシソームへの輸送	-SKL-
アミノ末端にミスチリン酸が共有結合し膜に結合	H2N-GSSKSKPK-

アミノ酸は一字標記で表わした。

グナルペプチドと置き換えてもシグナルペプチドとして機能してそのタンパク質を小胞体内に輸送させることが可能です。読者の皆さんが研究されている目しAタンパク質もそのN末端に小胞体輸送のためのシグナルペプチドを持っています。

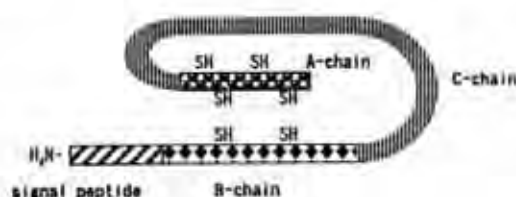
今回は細胞質ゾルで合成されたタンパク質の内、皆さんが良くご存知のインスリンを例にとりて細胞外に分泌されるまでのプロセッシングについて説明します。<DNA→mRNA→タンパク合成→粗面小胞体への分泌→ゴルジ体→分泌小胞→細胞外>でどのような修飾が行われて成熟タンパクとして細胞外に分泌されるか説明します。まずインスリンは図-2に示すような成熟インシュリン (mature insulin) に存在しないシグナルペプチドとC鎖 (C-chain) を持つかたち (プレ・プロ・インスリン: preproinsulin) として合成されます。このプレプロ体は、粗面小胞体 (ER) に移行するためのシグナルペプチドを持っているので粗面小胞体に取り込まれます。この取り込まれる機構に関する詳細は、次回に説明します。粗面小胞体にシグナルペプチドが取り込まれると、この 24 アミノ

酸からなるシグナルペプチドはシグナルペプチダーゼと呼ばれる酵素の働きにより切断され、取り除かれます。このシグナルペプチドが切り離されたものをプロ体といいます。インスリンの場合はプロ・インスリンと呼ばれます。もし糖鎖の付加が必要なタンパク質にはこの粗面小胞体内で様々な糖鎖による修飾が行われます。その後、ゴルジ体 (ここでも糖鎖の修飾がされます) へ輸送された後、トランスゴルジ網で選別され分泌小胞につめ込まれます。ゴルジ体はこのように新たに合成されたタンパク質や脂質を小胞体から受け取り、それらを細胞膜、リソソーム、そして分泌小胞に分配する役目をしています。この分泌小胞に取り込まれる過程で 21 アミノ酸からなるA鎖と 30 アミノ酸からなるB鎖の間に存在するC鎖にタンパク質分解酵素が作用して取り除かれ図-1のような3つのジスルフィド結合 (S-S結合) (A鎖内で1つ、A鎖とB鎖の間で2つ) を組み、活性を持った高次構造を形成します。どの分泌小胞に詰め込まれるかという選別シグナルは現在明らかにされていませんが、分泌タンパク質に共通した何かシグナルがあるのだと思われます。それは

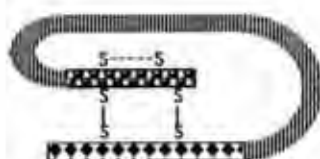
分泌タンパク質のみが持つ何らかの立体構造であるかもしれません。

タンパク質の分泌過程の最終段階である成熟したタンパク質を詰め込んだ分泌小胞がそれを放出するための経路には、図-3に示すような2つの経路があります。一つは調節性分泌 (regulated secretory pathway) という経路でホルモンや神経伝達物質等の外界からのシグナルにより分泌が開始される経路です。これらのシグナルが来るまで分泌小胞は細胞膜の近くで待機していて、分泌のシグナルがきたらエキソサイトーシスにより細胞外に放出されます。もう一つは構成性分泌経路 (constitutive secretory pathway) で、細胞から常に分泌されているようなタンパク質のための経路で外界からの特別なシグナルを必要とせずあらゆる細胞に必要な非選択的なデフォルト経路です。大多数の分泌タンパク質はこの経路により細胞表面に輸送、分泌されます。

1. Preproinsulin



2. Proinsulin



3. Insulin

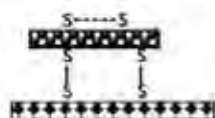


図-2 プレプロインスリンから成熟インスリンへのプロセッシング

これまででは細胞外に分泌されるタンパク質について説明しましたが、分泌されないで細胞膜に留まるタンパク質（いわゆる膜タンパク質）も多数存在します。これら膜タンパク質も分泌タンパク質と同じような経路を通りますが、膜タンパク質には膜に留まるためのシグナル（疎水性のアミノ酸が並んだアンカー配列、或いは膜貫通ドメイン等）が存在します。また、ある種のもはアミノ末端に脂質（例えばミリスチン酸等）が共有結合を作り膜に結合することにより膜に留まるようなタンパク質も存在します。このように、細胞内のどこに局在するのかタンパク質（未成熟及び成熟）自体が、選択シグナルを持っているわけです。

ここまでに説明したように、DNA から活性を持った成熟タンパク質ができるにはさまざまな細胞内器官でさまざまなプロセッシングを受けなければいけません。どの過程が不十分でも活性を持った成熟タンパク質はできないわけです。その複雑さには今更ながら驚かされます。

細胞には今回説明したような細胞外へ分泌されるタンパク質だけでなく表-3に示しているようにミトコンドリアや核へ輸送されるタンパク質も存在します。次回は、これについて説明します。

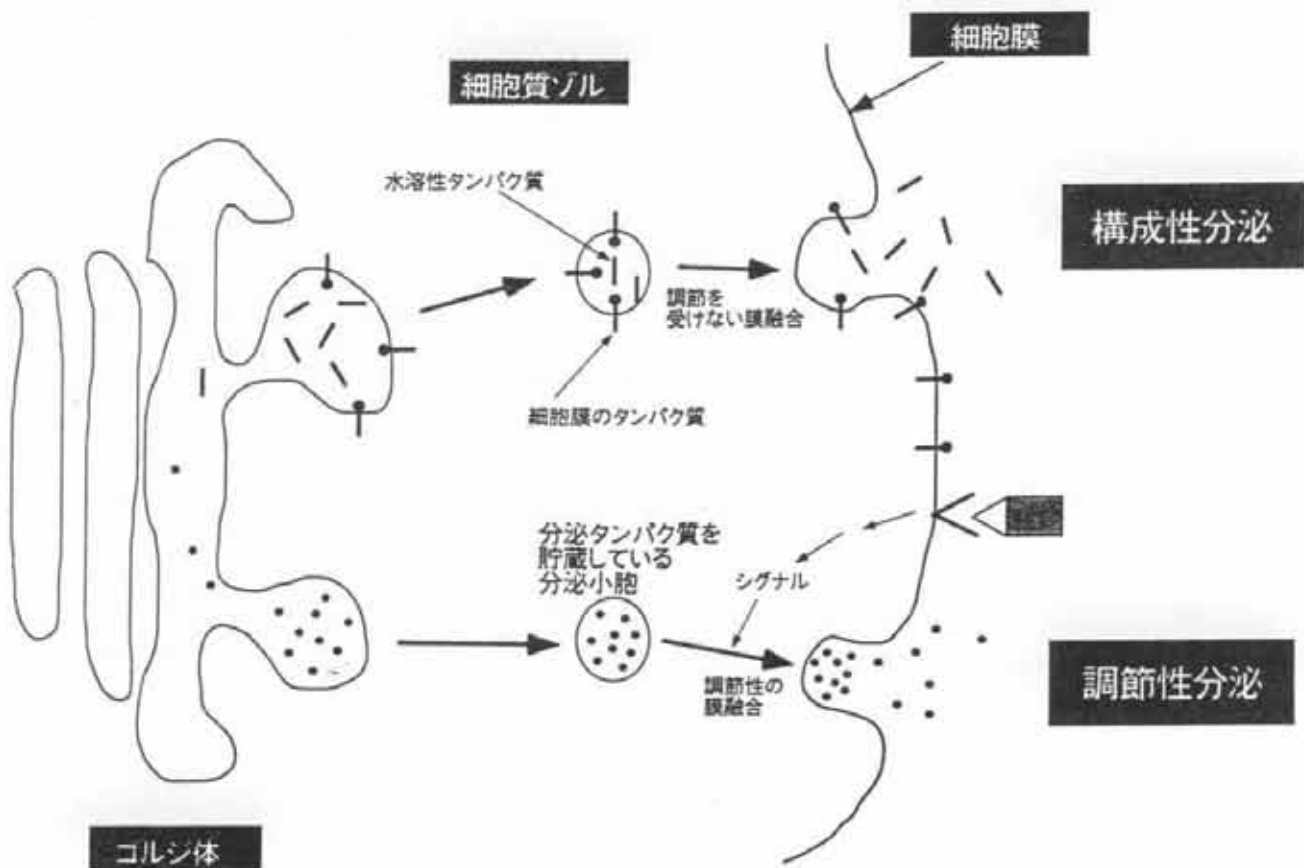


図-3 構成性分泌と調節性分泌

—臓器移植と HLA 抗体：抗体検査で生着率が向上するか—

国立循環器病センター研究所実験治療開発部

佐田 正晴

HLA 抗原の歴史は臓器移植、とりわけ死体腎移植と共に進歩、発展してきたと言っても過言ではない。

“HLA おたく”はセログラムを駆使し新抗原やスプリット抗原の発見に日夜心血を注ぎ、移植側は既に登録されているレシピエントの HLA 抗原を再検査し、より最適な HLA 適合度による移植を行うべく努力してきた。このエンドレスとも思える“新抗原、スプリット抗原の発見—再検査”の追っかけっこは、HLA 遺伝子タイピングによりやっと終焉を迎えつつある。臓器移植においてドナー・レシピエント間の HLA 抗原適合度の良否が移植成績に大きく反映されている事は周知の事実であるが、もう一つ重要な検査がある。

—レシピエントは何故、HLA 抗体を作ってしまうのだろうか？—

HLA 抗体（同種抗体）は輸血、妊娠や移植により自己の HLA 抗原と異なった HLA 抗原が体内に入ることにより産生される。ただし、この抗体は必ず産生されるわけではなく人によって産生能力が異なることが知られている。例えば 1 単位の輸血により高力価の抗体を産生する人（免疫学的高応答性）もいれば 10 単位の輸血でも抗体を産生しない人（免疫学的低応答性）もいる。HLA 抗体の産生は各個人が持っている免疫応答能や HLA 抗原の交差反応性（cross reacting group, CREG）に依存している。腎移植のレシピエントは慢性貧血の改善のため頻回の輸血を受けている場合が多く、その結果自己の HLA 抗原以外の抗原に絶えず曝されている。そのため HLA 抗体を産生しやすい状況に置かれている。心移植では人工心肺を用いた手術により大量に他人の血液が体内を回ることになる。特に臓器移植で問題になるのは心臓や肝臓の再移植の場合で、輸血とは異なり再移植直前まで HLA 抗原の塊であるドナー臓器が体内に存在しレシピエントが常に異なった HLA 抗原に感作された状態にある。レシピエントの血清中に存在する HLA 抗体（前感作抗体あるいは既存抗体、preformed antibodies）は移植後、ドナー臓器の血管内皮細胞との間で抗原抗体反応を引き起こし拒絶反応の引き金になるばかりでなく、最悪の場合には超急性拒絶反応により十数分でドナー臓器は機能不全に至ってしまう。腎移植では再透析の

導入によりレシピエントの生命は救済できるが、心臓や肝臓移植では移植された臓器不全は即レシピエントの死を意味している。

—前感作抗体はどのように検出されるのか？—

通常レシピエントの血清中に前もって存在する HLA 抗体の検出は、(1)パネル細胞に対する反応（panel reactive antibodies, PRA）、(2)移植直前の直接交差試験（direct crossmatch）により行われる。

(1) パネル細胞に対する反応（panel reactive antibodies, PRA）

既に HLA クラス I、クラス II 抗原が決定されているパネル細胞 50-100 種を用いレシピエントの血清との間で補体依存性細胞障害試験（LCT）を行い、レシピエント血清中の抗体有無や抗体特異性の検討を行う。用いる細胞は Tリンパ球または全リンパ球であるが可能であれば Bリンパ球による LCT も実施する。心移植や肝移植の場合、摘出したドナー臓器の保存時間にきつい制約があるため移植直前の直接交差試験（後述）が行えないことが度々ある。このような場合、PRA の結果を考慮し移植が施行される。PRA の実施時期に関してはレシピエントが輸血または輸血を必要とする手術を受けた後、抗体産生を想定し 1ヶ月以内の血清を用いることが望ましい。PRA はその都度採血したパネル細胞あるいは凍結保存したパネル細胞を用いた LCT が広く行われている。現在、マイクロトレーのウェルに各種パネル細胞を予めまいておきトレーごと凍結保存したフローズンパネル細胞トレーや各種抗原をマイクロビーズ表面に付着させフローサイトメーターを用いて抗体特異性を決定するキットなどが市販されている。

(2) 移植直前の直接交差試験（direct crossmatch）

移植直前のレシピエント新鮮血清とドナーリンパ球を用いて行われ、ドナーの HLA 抗原に対する抗体をレシピエントが既に産生しているか否かを判定する重要な検査で、その結果は移植直後のドナー臓器の運命に大きな影響を与える。死体腎移植ではドナーの HLA タイプ、ABO 型より 6 人前後のレシピエントが選択されドナーリンパ球との直接交差試験が施行され最終的に 2 人に移植される。Tリンパ球クロスマッチで陽性を示したレシピエントは、超急性拒絶反応が予想さ

れるため移植リストから除外される。Bwarm 抗体については以前、慢性拒絶反応の引き金となる抗体と考えられていたが現在では意見が分かれている。いずれにしてもレシピエントがドナー抗原に対しいかなる抗体も持っていないことが移植にとって最良と思われる。心臓、肝臓など緊急性が要求される場合には、レシピエントの保存血清による直接交差試験や PRA の解析結果を考慮した移植も行われる。直接交差試験は一般的に LCT により行われているが、米国ではより感度の高いフローサイトメトリー・クロスマッチや抗ヒト免疫グロブリンを用いた AHG-LCT などに移行している。臓器の種類に関わらず再移植が日常行われている米国では PRA や直接交差試験で陽性を示すレシピエントが多く移植リストから除外される事が度々ある。このような場合、レシピエントに再移植の門戸を開くために、レシピエントが持っている抗体の Ig クラスを特定することが重要で、レシピエントの血清を DTT(Dithiothreitol)処理した後、再度クロスマッチが行われる。

ドナー・レシピエント間の HLA 適合度が長期生着をもたらす事は広く認知されている。しかし移植直前のクロスマッチや PRA によるレシピエントの免疫応答能の把握は、早期の拒絶反応の回避や免疫抑制剤投与の方針に重要な示唆を与える上で非常に重要である。
“早期の拒絶反応の克服が長期生着をもたらす”

(本稿を書いているときに、ASHI から臓器移植におけるクロスマッチや PRA に関する詳細な冊子 “Guidelines for Clinical Histocompatibility Practice、1999” が届いた。興味ある読者諸氏にコピーし送りますのでご一報を)



「いい仕事」してますか?

—— 科学が人々に希望を与えるために

KAMON は小休止ののち再発信することになった。冗長を省きコンパクトに有意な情報を発信する、これが再生KAMON のコンセプトである。「おすめの本」は編集長の独断でこのコラムに統合する。

「DUST」(チャールズ・ベレグリーノ著) から

「ダスト」はバイオ SF であり、ベレグリーノは 20 年にわたり科学の第一線で提案を続ける米科学者作家である。実現可能な恒星間宇宙船のアイデア、タイタニック号の探査、エウロパとガニメデの表面化に海洋が存在する仮説、エンケラドス(土星の衛星)の内部に地熱依存生物の存在仮説など、その科学的参画は広汎にわたる。琥珀に封印された古代昆虫から遺伝情報を取り出して、恐竜クローンを作り出す SF ベストセラー「ジュラシック・パーク」(マイクル・クライトン: 医学者作家)の理論的支柱となったアイデアも、ベレグリーノの提唱によるものである。

このバイオ SF は「大絶滅」がテーマである。ロングアイランドの小都市で大量発生したなぞの微小生物は、一夜にして住民たちを白骨化した。それは自然と人間の血みどろの闘いの予兆であった。古生物学者シンクレアは、昆虫学者、熱帯動物学者、生物学者、生物物理学者などとそのなぞに挑戦する。この地球に生命の痕跡が現れてからおよそ 40 億年の時間が過ぎ、その間、地球には大きな時代の区切りがなんども訪れた。とりわけ古生代カンブリア紀からこちら、大型生物があふれるように登場する。偉大なる大野乾先生の大いなる仮説、染色体倍化による多細胞生物の大進化、多様性の爆発によるものである。地球を襲った大異変、古代生物の大絶滅、それに取って代わる生物の大適応放散の痕を、われわれは地層に見ることができる。この SF はそれを下敷きにして、科学が地球を亡ぼしたのか? そう考える民衆の攻撃が、必死に昆虫再生を図る科学者の町に忍び寄る。核が大絶滅にひと役かう……、バイオ・モーフィング計画とはなにか……

科学者 SF 作家の頂点にアーサー・C・クラークがいる。本書でもクラークへの言及はたびたびある。彼が絶賛する「戦慄の黙示録」というから、クラークのファン(徳永勝士先生ほかが多い)KAMON の読者は読まないわけにはいかない。1998 年 11 月初版、ソニーマガジンス、ハードカバー、¥1,800。なお、大野乾シンポジウムが第 8 回日本組織適合性学会大会の初日(7月8日)にある。ご参加を待つ。

それはさておき、この SF には科学の絶望と希望が共存している。そこから発想した科学論を述べる。

「いい仕事」とは

科学の領域で「仕事」は研究そのものの業界用語である。いい仕事とは作業仮説・研究内容・結果・推論の善し悪し、パフォーマンス、社会貢献などを包含した評価であろうか。ところがここしばらく戸惑いを感じる人が多い。何か違う、と感じてしまうのである。科学はもともと自然世界を探索し、現象を観察してその機序を解明し、大げさに言えば存在の成り立ちを哲学することであつたのだろうが、知識やデータの蓄積が膨大になったいま、科学者個人にそれを許さない風潮が定着してしまったようだ。つまり、研究者はおおきなシステムの中に歯車として存在し、ある細分化した末梢領域のエキスパートとして認められることがゴールであるかのような錯覚に陥っている。まだ他人が手をつけていない領域やテーマを探しながら、些細な新知見を少しでも多く、他人より少しでも早く手に入れて、誰よりも早く論文を発表することが「いい仕事」だと評価しているふしがある。掲載される雑誌が一流であれば、それだけで学者自身舞い上がってしまう。しかし、科学者の欲望はともあれ、科学はホモサピエンスの生活に大きな影をおとしていることも事実である。

科学はいま人々になにをもたらしているのか? 人々は科学のフルーツに身を任せ、その力を享受し、科学めきの生活など考えもしない。その一方、このまま科学に依存し続けることに密かな嫌悪感を持っている。体制化した科学が人々をがんじがらめに取り込んでいて、さらには地球やホモサピエンスを亡ぼしてしまうかもしれない、そんな恐怖を共有しているのである。科学の成果が環境破壊や核の脅威や人口爆発に手を貸してきたことを科学人として謙虚に受け止め、希望の科学への志向を明確に打ち出すべきときである。われわれ「多様性の生物学」を志す科学人はなにをなすべきか?

キーワードは「調和」の思想

思考過程をばっさり省いて唐突に結論を述べる。宇宙船地球号とそれに身を委ねる生物たちの現存在は広義の進化の結果である。進化は「調和」の結論である。古人は自然に畏敬の念を抱き、それと自らを調和させようとした。とくに東洋思想にその伝統は生きている。ナバホ(アメリンディアンの一部族)は、干ばつのとき神に祈りを捧げるのだが、決して雨乞いをしない。「われを自然に対して調和させ給え」と祈るそうである。モンゴルにもその思想をみることができる。進化の結論としての自然の摂理に調和する方向で科学すること、それが科学のひとつの方向であろう。自然のバリエーションを超えることが科学であるかのように考える科学人が大勢を占めている。人々の「科学への密かな嫌悪感」はそれを直感的に捉えているのかも知れない(さ)

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
成人疾患研究部門 分子病態分野
木村 彰方

「五体不満足」というタイトルの本がある。昨年発売され大きな反響を呼んだ本であるから読まれた方も多いと思うが、著者は乙武洋匡氏である。乙武氏は先天的な四肢発育不全(先天性四肢切断)のため車椅子の生活をされているが、本書は著者のこれまでの生活に関するエッセイである。前向きに生きる著者の姿がよく伝わって来る本である。私事で恐縮であるが、私の長男が乙武氏が卒業した高校に通っており、昨春秋に高校で乙武氏の講演を聞いて感銘したとのことで、私も本書を読ませて頂いた。私は「障害者」という言葉は嫌いであるが、本書を読んで改めてその感を強くした。

乙武氏は本書の中で、小学生に「なぜ車椅子に乗っているの？」との質問を受けた際には「皆の中にも眼鏡をかけている人がいるよね。目が悪い人は眼鏡をかけるでしょ？僕は手足が不自由だから車椅子に乗っているの」と答えると書かれている。まさにその通りであると思う。KAMONの読者はよくご存じの通り、ヒトには個体差があるが、その多くはゲノムの個体差(遺伝的多型)によって規定される。このゲノムの個体差の中には当然病気の原因となるような遺伝子変化も含まれる訳である。例えば、1万人に一人の常染色体性劣性遺伝病があるとすると、その病気の原因となる遺伝子変異の保因者は約50人に一人と推定される。10万人に一人という稀な病気の場合でも、その保因者は約160人に一人となるが、このような稀な遺伝病は数多く(おそらく1000のオーダー)あると考えられる。すなわち、我々の多くも稀な遺伝病のいずれかの保因者である可能性が高い。

このようにひとつの遺伝子の変異が病気に直結するような単因子遺伝病でも保因者がかなりいると考えられるが、多数の遺伝子における変化(多型)と環境因子との相互作用の結果として生じる多因子病(例えば糖尿病や心筋梗塞)に至っては、我々のほとんどはなんらかの病気の保因者であると考えられる。つまり、老化と同じように、病気や障害は自分のこととして捉えなければならないし、正常と異常という境界はなく、全ては連続したものとなる。その観点に立てば、障害者という言葉は理不尽である。障害者は「かわいそう」だから手を貸して「あげる」のではなく、ヒトの多様性の一部としてとらえ、「当り前のこととして手を貸す」のである。「かわいそう」という発想は、おそらく「五体満足」という幻想に囚われているのに過ぎない。障害を持った人も自分と何ら変わらないということを我々は認識し、それを次の世代に

伝えなければならぬのではなかろうか？ その意味でも乙武氏の本は極めて貴重である。要は、「ある現象は見方を変えれば違った解釈を導く可能性がある」と言える。

再び私事であるが、私は大学で医学教育を受け、一時期臨床医として勤務し、その後基礎研究の世界に入った。学部の学生の頃ほどにかく幅広い知識を吸収せねばならず、いわゆる詰め込み教育を受けたため、疑問に思っても突き詰めて考える余裕はなかった。医師として勤務している間は、実際に患者さんと対応する訳であるから、生じた疑問をなんとか解決しようと教科書や文献を読み込んだ。つまり、どこかにその解釈が書いていないかと探していたが、結局疑問の解決には至らなかったことも多い。その後、大学院で基礎医学研究に触れた訳だが、そこで教えられたことは「まず文献をいろいろ読みなさい。そこにはデータから導き出される著者の解釈が書いてある。でも、もしかするとその解釈は間違っているかも知れない。だから、データを読んで他の解釈がないかどうかを考えなさい。そして、自分の解釈と文献の解釈が違っていれば、どのような実験をすればそれを検証出来るのかを考えなさい。それが研究の始まりです」であった。物事の解釈は見方によって変り得ると言うことである。

と書けば、お気付きのように、この教えは「解釈は違う可能性もあるが、データには間違いがない」という基本的な考えに立脚している。では、データは常に正しいのであろうか？ もちろん自分の解釈に合わせてデータを「作る」ような研究者は論外であるので、それを省いた上でのことであるが、必ずしもそうとは言いきれないことがある。そのデータがどのような原理・方法で得られたものであるか、すなわち方法論の信頼性の限界(誤差範囲)を知っていなければならない。同じ測定系を使って繰り返して測定することや、より精度の高い測定系を用いれば、誤差範囲はそれだけ小さくなる。また、原理的に違った方法論でその現象を検討することも、データの信頼性を高めることになる。その上で、もう一度違った見方をすれば、さらに違った解釈が生まれるかも知れない。つまり、常に違った方向から現象を見つめることこそが、科学を進歩させると考える。たどり着く真実はひとつなのだから。