

【6】新しい医療を進める医師の責任・解答例

*医学は科学研究に関わる学問であり、医療はその成果を使って開発された技術を利用します。科学技術と一言に言いますが、科学と技術は密接に結びついてはいても、その本質と目的が違います。科学は「真理の探求」を目的とした学問・研究であり、技術は人間社会に必要なものを作ったり、環境に働きかける実践的な力です。医学・医療は日進月歩で次々と新しい知見や技術が生まれています。医療は基本的に人間の苦しみやより良い生の状態を支えるという目的があり、それはすべて善であるように思えますが、実際には、薬害や生命への過剰な侵襲による弊害も多く生み出しています。

医学部では、医学者であり医療者でもある人材の育成を目指しています。どちらにしても仕事を通して社会に大きな影響を与えます。できる限り社会や人々に対して有害なことは減らし、利益となることを増やしていく必要があります。職業が常に社会との関わりの中にあるとすれば、医学・医療の社会との関わりを、その基礎となる「科学・技術」の観点から考えておく必要があります。大学としては社会的責任に自覚をもった学生を求めています。医学・医療に関わる医療倫理や生命倫理の基礎になる課題と捉えておいてください。

課題文のポイント

- 1 技術には未知の応用の側面がある。
- 2 技術には経験知の集積から 19 世紀後半ごろ「科学と技術の制度化」を背景にして「科学の応用」として意識された。
- 3 20 世紀科学の新知見を産業に応用し、産業と国民経済の発展を加速することが国家間で競われるようになった。
- 4 科学研究は常に未知の部分を含みながらその道の解明を続けてゆく。技術が科学の応用なら、技術には未知の応用が含まれることになる。予期しない災害はしばしばこの部分から現れる。公害がそうである。
- 5 日本の公害のもっとも深刻な経験は、未知の解明を「科学的立証」を口実として防げたことである。
- 6 企業も行政も「因果関係が科学的に立証されていないこと」で加害責任を否定した。
- 7 科学・技術者は未知の領域から危険が出てくる兆候を検知し、鋭く反応する責任がある。被害を最小に食い止める選択をしなければならない。
- 8 これを科学・技術者の倫理としたい。
- 9 ヒトゲノム解読競争の中で未知の応用の危険がどの領域から出てくるか。この未来に備える危機の感覚を科学・技術者の職業倫理の基礎に据えるべきである。

問1 傍線を引いた部分『「完全な因果関係の立証の要求」は罍である』と著者は書いているが、なぜ罍なのか、著者の考えを分かり易く説明せよ。(200 字以内)

解答例

公害などで原因が明確にならないまま被害が広がっている時、因果関係を究明しないまま対策を講じて、その対策が間違っている場合、投じた費用が無駄になり、被害を拡大させるという主張がある。この主張は、科学が「未知の応用」を含むため、未知の領域からの危険の予兆は因果関係を明示しない場合が多いということを覆い隠す。一見、正論に見

えて実は利害関係者の利益だけを守ることに誘導しようとする罠となるということ。

問2 著者の考えにそくし、例を挙げ、新しい医療を進める医師の責任について述べよ。
ただし、あなたの考えをふくめてもよい。(600字以内)

解答例

遺伝子治療は重篤な遺伝疾患の根治治療として注目を浴びている。しかし、遺伝子の欠損や異常によって引き起こされる疾病に対処するには、その異常が発現する組織や臓器の細胞全体に遺伝子の組換えや導入を図らなければならない。現在のところ体細胞への遺伝子治療は、レトロウイルスベクターなどを使って組み込みが行われているが、クリスパー/キャス9を使ったゲノム編集では高確率でピンポイントの組み換えが可能になっている。

ウイルスベクターについては、それが染色体上のどの部分に入り込むか分からず、制御もできない。このため、もし構造遺伝子の特定の配列部分に入り込んだ時、どのような影響が出るのか分からないことが指摘されてきた。だが、新しいゲノム編集技術なら狙った箇所の修復が可能である。しかし、それもオフターゲット変異という、狙いと違う場所を組み替えてしまう危険もある。これが体細胞への治療なら患者個人のインフォームド・コンセントによりリスク覚悟での治療はあるだろうが、体細胞の多くは一定期間で入れ替わってしまう。そのため遺伝子治療は生殖細胞で行われるのが最も効率がよいと言われる。

だが、生殖細胞の改変では、あまりに未知の領域が多いため、未来世代への責任としてこれは行わないことが世界の医師たちの合意事項となっている。患者や社会への責任として、危険への予兆を医師たちは重く受け止めているのである。

解説

「科学研究」は常に未知の部分を含む、というあまりにもあたりまえのことが、あたりまえとして通用せずに、逆に「科学的立証」がなければ全て根拠のない考えになってしまうという誤った「科学信仰」がいかに多くの厄災を生み出してきたことでしょう。

刑事裁判では人権の保護のために「疑わしきは罰せず」という考え方がありますが、技術の悪影響については「疑わしければ危険」という考えに立つべきでしょう。環境問題では私たちは嫌というほど、「疑わしき」ことが立証されたときはもう手遅れであるという事態を見てきました。

「環境問題」では人間にとっての外部環境の変化が、人間の身体という内部環境に深刻な影響をもたらしたときに「立証された」という場合が多いでしょう。これは環境という身体外部の状況への身体の不適応によって生じます。たとえば、人工化学物質が環境中に蓄積されていったとき、それが人間や動物の身体に影響を与え、癌を発生させたり、不妊を引き起こしたり、障害に結びついたり、あるいは生命を危機に陥れるという事態との因果関係を明確に示すことができれば、「立証」となります。

しかし、多くの場合対象物質が微量であったり、短期間の曝露ではそう明確な因果関係が見えないことがあります。中に過敏に反応を示す人がいたとしても、その人の特異体質で片付けられてしまいます。現時点では化学物質過敏症の人は、その人の身体の問題とされていますが、これだけ花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎が一般的になってくれば、そんなことは言っていられないはずです。未だに、内分泌攪乱化学物質の科学的立証が問題になっていますが、10カップルに1組というように不妊が広がっている中では、あまり甘く考えて入られないような気がします。

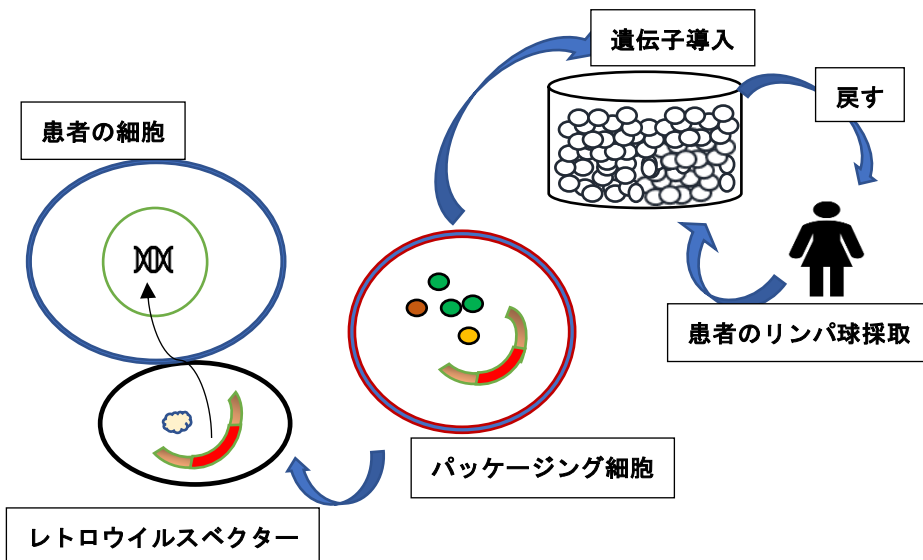
設問の要求としては、「著者の考えにそくし、例を挙げ、新しい医療を進める医師の責任について述べよ」となっています。「新しい医療」の中には、外部環境への不適応を、「内部環境」の作り変えによって対処していこうというような発想も含まれているはずです。不妊を引き起こす環境の研究よりも生命の初期発生の過程に手を加える「生殖介助技術」が急速に広がっています。更に生命の鋳型である遺伝子への介入も急速です。あるいは臓器移植に伴う免疫抑制技術。これらの技術は人間にとっての身体という内部環境を大きく変化させていきそうです。

荒廃した外部環境は確かに修復に長い年月がかかるでしょうが、その危険に気が付けば避難は可能かもしれません。しかし、変化した身体の修復は困難です。特に遺伝子に関わる場所では、世代を超えて伝わる場合にはどのような変化が起こるのかは予測もつかないでしょう。生殖技術が生殖細胞を扱うという点では、この点の危険性にももっと神経質になってよいように思われます。

これからの医学は、身体の深いところまで入り込んで、その作り変えを行うような技術として進んでいくでしょう。その際に、その技術が人類に与える影響を全て科学的に実証しろということは不可能です。だとすれば、ほんのわずかでも危険の予兆が見えたところでは、責任を持って最後まで安全性を確かめるここ構えが必要になるでしょう。医学が人類の災厄を導かず、いつまでも持続のための手段としてあり続けるようにするのは、これから医学を担う人たちの責任なのです。「新しい医療」について、こうした視点からしっかり見直してみるとことは皆さんの務めだとも思ってください。

遺伝子治療とゲノム編集

単一遺伝子疾患（A D A 欠損症・X連鎖重症複合免疫不全症など）の遺伝子治療



ゲノム編集

精度の高い遺伝子組み換え技術（2013 年）

- * クリスパー/キャス 9 という人工酵素によりピンポイントでの真核生物の遺伝子組み換えを行う技術（クリスパー＝ガイド RNA/キャス 9＝DNA 切断酵素）
- * 真核細胞生物の遺伝子組み換え技術の成功率は低かったが、この技術では 20～40%に向上し、費用も大幅に削減
- * 複数の遺伝子を同時に改変することが可能
- * 狙いとは違った場所を改変してしまうオフターゲット変異の危険がある
- * 生殖細胞・受精卵・胚に応用する研究の是非が問題となっている

参考問題・熊本大学医学部医学科 12 年度後期問題

設問 1 下線で示した文章を 350 字以内で日本語に翻訳しなさい。

設問 2 本文中において、遺伝子治療後に白血病が発症した理由はどのように述べられているか。日本語で答えなさい。

設問 3 本文中において、臨床医の治療法の決定に対する考え方はどのように述べられているか 150 字以内の日本語でまとめなさい。

設問 4 遺伝子治療を行うことに対するあなた自身の意見を、理由を付して 500 字以内の日本語でまとめなさい。

In the early 1990s, when the first human trials got under way, it seemed to many that the era of gene therapy was at hand- the techniques of modern molecular biotechnology would make it possible to repair genetic defects by inserting healthy DNA directly into a patient's cells. The excitement was short-lived. Lasting effects proved difficult to obtain in early trials, and the community quickly grew sceptical. Then, in 2003, when it was announced that several gene-therapy patients in a Paris-based clinical trial had developed leukaemia*, and that one of them had died, the mood became bleak *. Subsequent reports of successful and effective gene-therapy trials have done little to lift the prevailing sense of doom. For most researchers, gene therapy now seems like a dead end.

But it doesn't have to be a dead end — not if scientists shift their perspective on the risks of gene therapy to be more in line with that of clinicians *. Scientists are trained to focus on understanding the systems that they study in great detail. And when they devise therapeutic* interventions — for example, harnessing a viral* as shell to insert a therapeutic gene into a patient's DNA — they naturally want those systems to be engineered with equally great care, and for them to be as near to risk-free perfection as possible.

Clinicians, by contrast, care for real patients in real time, which makes treatment decisions a matter of pragmatism*. How do the risks stack up against the benefits for each available alternative — given that the risks are never zero? Clinicians are certainly not cavalier* about their patients' well-being, but they may well end up

prescribing a therapy that has a poorly understood mechanism and potentially large side effects because it gives the patient the best odds of recovery or survival. If they—and patients — had shied away from such dangers in the past, life-saving interventions such as organ grafts and bone-marrow transplants* might never have been developed.

From that perspective, the fact that, collectively, the Paris trial and others carried out since have produced positive results in some 20 patients out of a total of two dozen looms at least as large as the handful of leukaemia cases. To clinicians, such results suggest a treatment that is risky, but potentially life-saving — a new option for people for whom there are no alternatives. However, this was not the view that prevailed. When the viral delivery vehicle itself turned out to be responsible for the leukaemia cases in the Paris trial, scientists deemed the trial a failure.

・出典: Gene therapy deserves a fresh chance. Nature 461- 1173, 2009 より一部抜粋.

leukaemia : 白血病

bleak : 暗い

clinician : 臨床医

therapeutic : 治療の

viral : ウイルスの

pragmatism : 実用主義

cavalier : いいかげんな

bone-marrow transplant : 骨髄移植

設問 1 下線で示した文章を 350 字以内で日本語に翻訳しなさい。

(解答例)

1990 年代の初めごろに人間に対して遺伝子治療が初めて試みられたとき、多くの人の目には遺伝子治療の時代が始まったように見えた。現代の分子生物工学の様々な技法は、健康な DNA を患者の細胞に直接送り込むことによって、傷ついた遺伝子を修復可能にしてくれるだろうと思われた。興奮は長くは続かなかった。持続的な効果が得られにくいことが初期の臨床試験で判明し、周りの目はどんどん懐疑的になっていった。そして 2003 年には、パリを中心として行われた臨床試験で遺伝子治療をうけた患者の数人が、白血病を発症し、そのうちの一人が死んだことが発表され、暗いムードに包まれた。それ以降、遺伝子治療の成功例や効果を挙げたという報告も届けられたが、もう終わりだという感覚は広くいきわたっていて、ほとんど覆らなかった。

設問 2 本文中において、遺伝子治療後に白血病が発症した理由はどのように述べられているか。日本語で答えなさい。

(解答例)

遺伝子の運び屋にしたウイルス自身が白血病の発症原因となった

設問 3 本文中において、臨床医の治療法の決定に対する考え方はどのように述べられて

いるか 150 字以内の日本語でまとめなさい。

(解答例)

臨床医は科学者と違って、治療法の決定において病状の緊急性に配慮をし、たとえリスクがあったとしても実際の効果がリスクを上回ればその治療を行う。たとえその治療法の科学的解明ができていなくても、副作用があっても、患者の回復、延命の見込みが大きければその治療法を選択する。

設問 4 遺伝子治療を行うことに対するあなた自身の意見を、理由を付して 500 字以内の日本語でまとめなさい。

(解答例)

遺伝子治療のほとんどはまだ臨床研究の段階にある。その段階では副作用や後遺症などの危険性について十分に検証し、危険が感知されたら治療は打ち切られるべきである。

遺伝子治療で最も困難なのは、細胞の核内への遺伝子の導入である。課題文にあるように遺伝子導入法として最も有効なのはウイルス・ベクターを用いた手法である。ただし、レトロウイルスを用いた手法ではベクターがどの染色体のどの部分に入り込むかは予想できないし、コントロールもできない。パリの病院で治療を受けた患者の白血病発症はウイルス・ベクターががんの抑制に関わる遺伝子配列の部分に入り込んだためのものと聞いている。このような治療法は、他に有効な治療法がなく、本人や家族に十分なインフォームド・コンセントが行われ、その危険性が十分認識された上で、限定的に行われるべきである。がんを引き起こすという重大なリスクがある以上は、一般的な治療法として使えない。また、ウイルスを用いた遺伝子導入では、体細胞にとどめ、生殖細胞の系列には用いないことを厳格に守る必要がある。ゲノム変化の蓄積が未来世代に影響を与える可能性が否定できないからである。

(全訳)

1990 年代の初めごろに人間に対して遺伝子治療が初めて試みられたとき、多くの人の目には遺伝子治療の時代が始まったように見えた。現代の分子生物工学の様々な技法は、健康な DNA を患者の細胞に直接送り込むことによって、傷ついた遺伝子を修復可能にしてくれるだろうと思われた。興奮は長くは続かなかった。持続的な効果が得られにくいことが初期の臨床試験で判明し、周りの目はどんどん懐疑的になっていった。そして 2003 年には、パリを中心として行われた臨床試験で遺伝子治療をうけた患者の数人が、白血病を発症し、そのうちの一人が死んだことが発表され、暗いムードに包まれた。それ以降、遺伝子治療の成功例や効果を挙げたという報告も届けられたが、もう終わりだという感覚は広くいきわたっていて、ほとんど覆らなかった。

だが、それは行き詰まりであるはずがない——もし科学者が、臨床医の視点にもっと近づいて遺伝子治療のリスクを見るなら、そうであるはずはないのだ。科学者が受けてきた訓練は、彼らが研究しているシステムを詳細に理解することに目を向けさせる。そして彼らが治療的介入方法——たとえば遺伝子治療の患者の DNA に挿入するためにウイルスの殻を利用すること——を編み出したときには、彼らは当然のように、それらのシステムのどれもが同じくらい注意深く運用されることを求め、できる限り完璧に近づけ、リスクがゼロになることを求める。

対照的に、臨床家は時間的に差し迫った実際の患者に配慮をしているのであり、そこでは治療の決定は実際的かどうかの問題になる。リスクが決してゼロにならないとして、では各選択肢には、利益と比較してどれほどのリスクがあるのか。臨床家はけっして患者の福利をいい加減に扱うのではないが、それでも、患者が回復または延命する見込みが最も大きいという理由で、なぜ治療が上手くいくのかについてほとんどわかっておらず大きな副作用の可能性すらある治療法を、ついには指示せざるを得ないこともあるのだ。もし臨床家たちが、そして患者たちが、過去のそうした危険にしり込みをしていたとしたら、臓器移植や骨髄移植といった、患者の命を救う介入方法はけっして発展しなかっただろう。

こうした視点からは、パリやそれ以降に行われた臨床試験を総計すると 24 人中 20 人の患者で肯定的な成果が得られたという事実は、少数の白血病の事例とすくなくとも釣り合うくらいには大きく見える。臨床家にとってそうした成果は、リスクはかなりあるものの命を救える治療法、つまり他に生き延びるすべのない人々にとっての新しい選択肢を提示しているのである。だがこうした見方は広まってはいいない。パリの臨床試験で、遺伝子の運び屋にしたウイルス自身が白血病の発症原因となったとき、科学者たちは臨床試験は失敗したと見なしたのである。

(資料)

仏が治療禁止命令―東北大病院も延期決定 (02・10・5 朝日新聞より)

重い免疫不全の男児 10 人にパリで実施されていた遺伝子治療で、患者 1 人が白血病になった疑いが出てきたため、仏食品医療衛生局は 3 日、治療を禁止する命令を出した。これを受けて、米食品医薬品局 (FDA) も米国内の同様の治療を一時中止した。同じ治療を計画していた東北大学医学部附属病院も事前情報を得て、9 月末に延期を決めている。

この治療は 99 年からパリのネッケル小児病院が、生まれつき重い免疫不全の症状が出る X 連鎖重症複合免疫不全症の男児を対象に実施。世界で初めて有効性が確認された遺伝子治療だ。ところが、今年春ごろから 1 人の白血球数が増え始め、夏から急増、白血病を発症した可能性が高いことが分かった。

この治療では、マウスの白血病ウイルスから作ったベクター (遺伝子の運び役) に、患者に欠損している特定の遺伝子を組み込んで患者に導入する。白血病の症状が出た原因として、ベクターが白血病を引き起こす遺伝子の近くに入り込み、働きを活発化させてしまった可能性が高いという。

この病気は 15 万人に 1 人の割合で男児のみに発症。骨髄移植などの根本的な治療を受けないと 1 歳前後で死亡する。

東北大学附属病院は仏側からベクターの提供を受けるべく、この病気の男児に治療を行う準備を進め、厚生労働省も 6 月に計画を承認していた。同大では当面、治療を延期し、仏側と協議しながら、今後の治療方針を決める。

小澤敬也・自治医大教授の話 今回のような遺伝子の導入手法では、遺伝子が組み込まれる部位は技術的に制御できない。患者のがん遺伝子の近くに遺伝子が入り込み、がんを引き起こす危険性が理論上指摘されていたが、可能性は極めて低いと考えられていた。今回、それが現実になった可能性が高く、深刻な事態だ。世界で 5 千例以上実施されている遺伝子治療の中でこの手法はごく一部とは言え、世界で初めてクリアな効果が確認された

治療だけに心理的な影響も少なくない。

北大が13歳男子に再び遺伝子治療 95年に国内初施術（朝日新聞 04・2・4）

アデノシンデアミナーゼ（ADA）という酵素が生まれつきつくれず、重症の免疫不全症で95年国内初の遺伝子治療を受けた男性患者（13）に対し北海道大学医学部は3日、根治を目指し再び遺伝子治療を実施したと発表した。効果が分かるのは2〜3カ月後という。

血液を作る「幹細胞」に正常な遺伝子を導入する方法。体内で正常な遺伝子を待った血液が作り続けられると期待されるという。同大は患者の骨髄から採取した幹細胞に遺伝子を組み込み、2日に点滴で静脈に投与した。

最初の遺伝子治療は、患者の体内を流れる血液から取り出したリンパ球に、ADAを作る正常な遺伝子を組み込んで体内に戻す方法だった。しかし、リンパ球には寿命があるために、次第に治療効果が落ち、ADAを直接注入する酵素補充療法も続けていた。

遺伝子治療のウイルス 精子幹細胞に感染 京大がマウス実験

京都大学の篠原隆司教授らは、がんなどの遺伝子治療に使うウイルスが精子のもとになる細胞に感染することをマウスの実験で確かめた。精子や精子のもとになる細胞は特別な防御機構を備えているためウイルス感染による遺伝子改変などのリスクはないとされていた。篠原教授は「遺伝子治療の安全性が議論になるかもしれない」と話している。

研究結果は米国科学アカデミー紀要電子版に近く掲載される。

遺伝子治療に使う「アデノウイルス」がわずかでも細胞に感染すると発色するように工夫した。試験管で精子のもとになる「精子幹細胞」とアデノウイルスを混ぜたところ発色。同細胞を精巣に戻して精子に育った細胞も発色した。今後は詳しい感染メカニズムを解析する。