

## 記念講演「多型性、多様性、そして個別化医療」

九州大学高等研究院 特別主幹教授 笹月 健彦

### I. はじめに

1. 九州大学高等研究院特別主幹教授 笹月です。このたび、九州大学病院別府病院開院、誠におめでとうございます。新しい病院の門出に際しまして、個別化医療 (personalized medicine)、そしてその基盤としての多型性、多様性について日頃考え、感じていることをお話ししたいと思えます。
2. 遺伝情報を担う分子DNA は物性として非常に安定ですが、その安定性は完璧ではないので、必ず変異が起こります。これが遺伝的個人差 (多型性) のもとになるものです。そしてこの故に、遺伝子の変異に由来する遺伝子病やがんは、どんなに医学が進歩しても必ず発生します。
3. そして変異するからこそ、人類までの進化が可能だったわけです。たとえばヒトとチンパンジーはどれほどゲノムに差があるかと云うと、1.23%の差です。
4. 我々一人一人の個人間のゲノムの差が0.1%ですので、チンパンジーとの差はその約12 倍の差ということになります。早速、川柳が投稿されました。「チンパンジー急に態度がでかくなり」
5. 遺伝的個人差 (多型性) の中で一番古くから知られているのが、ABO 血液型です。ABO 型の発見こそが輸血、ひいては外科手術を可能にしたものであり、1人1人の遺伝的個人差をきちんと知って医療を行うという個別化医療 (personalized medicine) の出発は、すでにここにあったわけです。

### II. HLA の個人差 (多型性) に基づいた個別化医療

6. 赤血球の血液型に対して、白血球の血液型として発見されたHLA は少なくとも11の遺伝子座があり、それぞれに1,000 種にも達する対立遺伝子があり、ヒトゲノムの中で最も多型性に富むものです。
7. このHLA のタイプの適合が命にかかわる医療として、白血病の治療の際に行われている骨髄移植があります。HLA の全てが完全に一致しているドナーから骨髄を移植された時の生存率に比べて、HLA-A またはB に一つでもミスマッチがあると、生存率は急激に下がります。HLA の型を知ることが必須となります。

8. HLA は外来の抗原ペプチドと結合して免疫応答を惹起し、感染防御の基盤を担う重要な分子です。しかし一方では、自己免疫疾患の原因にも深く関わっています。九州大学医学部第一回卒業生である橋本策博士は、九大医学部第一外科在任中に、これまでのバセドウ病とは全く別の甲状腺炎を世界に先駆けて観察し、1912年にドイツの雑誌に報告しました。これは典型的な臓器特異的自己免疫疾患であることがイギリスのDoniach 博士により証明され、橋本病として有名になったものです。
9. 私共は自己免疫性甲状腺炎の遺伝解析を30年にわたって行い、バセドウ病と橋本病は共にHLA、CTLA4、ZFAT、FCRL3 という遺伝子と相関することを示しました。これらの遺伝子の中でもHLA が最も強い相関を示すことから、HLA を中心に据えて、病因論の解明と治療法や予防法の開発を目指しています。
10. ところが一方、薬剤の副作用発現にHLA が重要な役割を演じていることが報告されています。たとえば、高尿酸血症の治療薬であるアロプリノール/ザイロリックは特定のHLA のタイプ(HLA-B\*58:01)陽性患者に高率にStevens-Johnson(S-J)症候群が発症することが知られています。
11. 特に中国では、この副作用を発症した51名は全員HLA-B\*58:01 陽性であったと報告されています。その他AIDS 治療薬アバカビアによるS-J 症候群とHLA-B\*57:01、抗てんかん薬カルバマゼピンによるS-J 症候群とHLA-B\*15:02 の相関などがあり、これも薬剤副作用の回避という個別化医療に重要な知見です。
12. HLA が関与する個別化医療のもう一つの例は、がんの免疫療法です。たとえば、肝がん細胞に特異的に発症するグリピカン - 3 という分子があります。
13. このタンパク中、HLA-A24 あるいはHLA-A2 と結合するペプチドを同定し、これをHLA-A24 あるいはHLA-A2 陽性の患者に投与することにより、グリピカン - 3 を発現している肝がん細胞を免疫学的に傷害する試みが進んでいます。現在、第二相の治験が行われています。
14. 同じような方法で行われた悪性黒色腫に特有のMAGE 抗原を用いた免疫療法では、すでに実用化され、この治療ワクチンを受けた患者では、再発率が半減することが報告されました。

### III. HLA 以外の個人差（多型性）に基づいた個別化医療

15. 以上、HLA の個人差を利用した個別化医療を概観しましたが、HLA 以外の遺伝子の個人差に基づいた個別化医療の例をいくつか紹介します。先天性X連鎖重症

複合免疫不全症患者に対する遺伝子治療がその一つです。これはIL-2R $\gamma$  遺伝子異常に由来する疾病なので、正常な遺伝子を導入することで治療しようとするものです。その遺伝子治療で9例中8例は完全に治療出来ましたが、その後、20例中5例に白血病が発症したことが報告され、新たなベクターの開発が進んでいます。

16. さらに個別化医療によるがんの分子標的治療があります。慢性骨髄性白血病の一部の患者に、融合型がん遺伝子BCR-ABL が知られております。これの強いチロシンキナーゼ活性を阻害するグリベックという治療薬が開発されBCR-ABL 融合型がん遺伝子を持つ白血病患者に著しい治療効果を発揮しています。
17. 最近、固型がん（肺がん）にもこれまでとは比較にならない著効を示すチロシンキナーゼ阻害薬が報告されました。
18. これも融合型がん遺伝子（EML4-ALK）を持つ肺がん患者の9割に完全寛解+部分寛解を示すことが報告されています。
19. 以上個々人の遺伝子情報を知って、それを利用して治療・予防策を講じる個別化医療の現状についてお話し致しました（図19）。

#### IV. 個別化医療の均てん化

20. 次にこの個別化医療を、全国どこでも受けられるようにするための、いわゆる医療の均てん化が問題となってきます。
21. そのためには、均てん化すべき「現時点で最も適切と考えられる医療の確立」があります。例えば、がんの治療の場合、図に示すように7種の治療法が考えられます。その場合、どれを選ぶのか、どの組み合わせでいくのか、あるいはどの順序でいくのかを決定する必要があります。
22. 治療法選択のために必要な情報として、勿論これまでに述べてきた患者の遺伝情報を含め、図に示すように少なくとも7種の情報が考えられます。これらを考慮して個別化医療を含む標準化医療の確立が急務です。
23. 標準化医療が確立されれば図23のように全国の病因の機能分化とネットワーク構築を中心として均てん化を図ります。

#### V. 我国の医学医療のあり方

24. 我国が、医学・医療の研究分野で世界の中での貢献度を示す一つの例をご紹介します。すぐれた基礎研究は、Nature, Science, Cell といったトップジャーナ

ルに発表されますが、それらに対する日本の貢献度はアメリカをトップとして、イギリス、フランス、ドイツと並んでベスト5に入っています。ところが、臨床研究に関するトップジャーナルとして、New England Journal of Medicine と Lancet を例にしてみますと、アメリカが1位であることは変わりませんが、日本はなんと15位以下となっています。この問題は長年にわたって指摘されてきましたが、残念ながら解決には到っていません。

25. それでは、すぐれた基礎研究の成果を、どのようにして患者に届く臨床研究へ持っていくかを、創薬を例にとりて考えてみます。基礎医学生物学の研究者は、生命現象の解明のために、知的好奇心と尽きることのない情熱をもって、多様な研究分野で活躍しています。生命現象に中心的役割を果たす重要な分子は、必ずやその異常として病気に関わってくるでしょう。しかしその分子そのものが本当に治療薬の標的（ターゲット）となるかどうかということは、図に示すようなプラットフォームに乗せて解析することが必要となります。このステップを私は、オミクスばやりの今ですから、targetomics と名付けました。これともう一つ重要なのが、図21で例を示しましたが、長期にわたる多数の母集団を用いた臨床疫学研究です。分子の研究だけでなく、患者集団の研究（臨床疫学研究）を教育の面でも充実していくことが世界に互していくためには重要です。

26. 一方、総合的に眺めると医療で大切なのは、「事実に基づいた医療」、「個別化医療」、「緩和ケア」、「患者の歴史（物語）に基づいた医療」だと思います。

## VI. おわりに

27. 最後に私達全員が目指すべきものについて私が日頃考えていることの一部を述べます。我々人類の最終目標は、宇宙の中の一つの星である地球、そこに棲む全ての人達が、心身ともに健康で、安心、安全、安寧で、文化的な生活を享受出来るような世界を創ることだと思います。これはユートピアです。人類生存中に達成出来るかどうか判りません。しかし、私はこれこそが他の生物と違って、子供を生み、種の保存を保障したあとも永年にわたって生き続ける私達人類の生存の意味であると思います。どのような人達が、あるいはどのような機関がこのユートピア実現へ向けての努力を行うのか、最初に申しましたように全ての人々がこれを目標に努力して頂きたいと思います。しかし、私はこの目標に向けて努力することこそが、大学の存在理由だと思います。大学が、すなわち大学人が、それぞ

れの領域にわたってこれへ向けた努力をする、そしてさらに、努力し続けることが出来る人材を養成することが必要だと思います。誕生したばかりの九州大学病院別府病院が、このような意味において努力し続けて頂くよう期待して、私の講演を終わります。ご静聴有難うございました。