

無痛無汗症国際シンポジウム 2003: 出会い、 遺伝子の同定、そして「トゥモロウ」

熊本大学講師・医学部附属病院小児科

犬童 康弘

はじめに

先天性無痛無汗症(CIPA)の患者さんとの初めての出会いは 10 年あまり前のことです。この事をきっかけとして、この病気の原因をあきらかにするための遺伝学的研究に取り組んできました。ここでは、患者さんとの出会いと研究にまつわるエピソード、さらにその後広がった色々な人たちとの交流についてお話したいと思います。

出会い

患者さんとの出会いは思いがけずやってきました。1992 年の 5 月のある日、医師国家試験に合格したばかりの研修医 M 先生の指導医となって間もなくのことです。生後 1 ヶ月の赤ちゃんが、県外のある病院からヘリコプターで搬送されてきました。原因不明の発熱と全身状態不良ということで紹介されて来たこの赤ちゃんは、全身の筋肉の緊張が極端に亢進して弓のように後ろに反り返った状態でした。

私が担当することになった理由のひとつは、高アンモニア血症がありその原因として先天代謝異常症が疑われたためです。しかし、診療をすすめることにより、発熱と全身状態不良の原因は別にあり、高アンモニア血症は二次的に起こっているものと判断しました。輸液等の対症的な治療で次第に回復し、ミルクもよく飲むようになり体重も増加していきましたが、発熱は相変わらず続いており、原因はよく分かりません。患者の身体的所見や一般臨床検査では何

も異常がなく、炎症所見を示す検査も全く正常範囲にあるのです。ある日、実際に赤ちゃんの採血をしてみて、「この赤ちゃんは泣かないね。」と思わず口にしていました。このことをお母さんに確認しながら、通常では痛いと感じるような刺激を与えても、全くいやがる素振りも見せません。まるで痛みの感覚が無いように見え、医師となってはじめての経験でした。高アンモニア血症の中樞神経への影響がそれ程大きかったのだろうかとも考えました。また、稀な先天異常で、発汗が少ないために体温調節障害が起こりしばしば発熱する病気については知っていましたが、その場合外見的にも特徴がみられ、痛みの感覚は障害されません。赤ちゃんはこの病気ではなさそうです。

「発熱」と「痛みの感覚が無い」ように見える症状をキーワードに診断の手がかりになる文献を探し続けました。現在のように、インターネットは利用できなかったため図書館に通いました。そして、“Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA)” と呼ばれる疾患にようやくたどり着きました。確定診断には皮膚や神経の組織学的検査が必要でしたが、それまでの経過や臨床症状から判断して、CIPA に違いないと考えました。赤ちゃんが生後 2 ヶ月の時です。

研究のはじまり

CIPA の基本症状は、温覚と痛覚の欠如、発汗障害そして精神遅滞です。その原因は全く不明で、根本的な治療法も知られていませんでしたが、常染色体劣性遺伝の疾患である可能性は指摘されていました。赤ちゃんが私たちの病院を受診することになったのは、いくつかの偶然が重なっただけのことなのかも知りませんが、私には何らかの運命的な巡り合わせのように

感じられました。そしてこの疾患の原因を何とかして明らかにしたいと考えるようになりました。責任遺伝子があきらかになると、将来的には、遺伝子診断や発症病態の解明、さらに治療方法の開発につながる可能性があるからです。

同じ頃、神経成長因子 (NGF) やその受容体の遺伝子に人為的に変異を導入したいわゆる遺伝子ノックアウトマウスについての論文が相次いで海外の専門誌に報告されました。これらのマウスでは温覚や痛覚に異常が起こるといのです。NGF はある種の神経の成長・分化・生存の維持にはたらく成長因子で、発見者の Levi-Montalcini 博士は 1986 年度のノーベル生理学医学賞を受賞しています。その後、NGF に対する受容体には 2 種類あることが発見され、さらに遺伝子ノックアウトマウスについて発表されたのです。私は、これらのマウスの表現型がヒトの CIPA の症状に類似している点に気づきました。そして、NGF とその受容体をコードする (遺伝暗号を指定する) ヒトの遺伝子を調べ、患者に変異を検出することができれば、CIPA の原因を明らかにすることになると考えたのです。

ヒトの遺伝子の数は、現在およそ 3 万個と考えられています。その当時はこれより多く、5 万から 10 万個と推定されていました。それほど多いヒトの遺伝子の中で、候補遺伝子として挙げた 3 つのうちのひとつが運良く責任遺伝子として同定される確率は、単純に計算しても 1 万分の 1 以下です。また、体温調節のメカニズムはヒトとマウスでは異なるため、CIPA に特徴的な発汗障害はマウスではみられないのです。そのため、厳密に考えるとマウスと CIPA の表現型はかならずしも同一とは言えないのです。このように研究にはいくつかの問題点が

ありました。

責任遺伝子の同定

CIPA の責任遺伝子は NGF もしくはその 2 種類の受容体の遺伝子のいずれかであるとの仮説をもとに、患者での変異の有無を調べ続けておよそ 2 年が過ぎていました。すでに、2 つの遺伝子については候補遺伝子から除外されました。残った *TRKA* 遺伝子の解析に取りかかったのは、1994 年の夏の終わりでした。果たして自分の仮説が本当に正しいのだろうか。もし正しくなければこれまで研究に費やした自分の時間と努力だけではなく、それぞれに与えられた研究課題を懸命にこなしながらも協力してくれた仲間たちの努力も水泡に帰すことになる。そう考えると先が見えない不安がふとこみあげて研究室の片隅で思わずため息をついたり、夜中に目が覚めて眠れぬ夜が続いたりしたこともありました。試行錯誤が続き、半年過ぎても全く結果がでないという混沌とした状態です。

それまで、ひとりの患者さんを対象に選んで、その検体について遺伝子解析を続けてきましたが、遺伝子変異の種類によっては、解析方法に依存して、比較的検出しやすいものとそうではないものがあることも事実です。そこで、遺伝的背景が異なり、しかも両親の血族結婚が確実な症例をいくつか選択して、その *TRKA* 遺伝子について変異の有無を調べていくことにしました。理由は、常染色体劣性遺伝形式を取る疾患では、両親に血族結婚がある場合に、患者が同一の遺伝子変異を有するホモ接合体である確率が高くなり、このため変異を検出しやすくなるからです。

1995 年の春のことです。このような条件を満たす症例を探したところ、南米エクアドル出身

で米国の医療機関で診療を受けている患者と日本の H 大学で診療を受けている患者、そして無痛無汗症の会の会員である患者の計 3 家族が見つかりました。エクアドルの家族については、両親と兄弟 2 人の患者から株化された細胞が、米国の細胞バンクに保存されていたのです。この細胞バンクには、さまざまな遺伝性疾患の患者の細胞株が保存されており、研究者に提供されるシステムが構築されています。エクアドルの家族の検体は細胞バンクから入手し、残りの国内の 2 家族についてはそれぞれの担当医にお願いして、家族の同意を得た上で協力してもらうことになりました。

こうして新たに選ばれた 3 家族の CIPA 患者とその両親の細胞について、再び *TRKA* 遺伝子の解析を始めました。詳細は省きますが、まずエクアドルの家族での遺伝子変異が見つかりました。患者は、変異を 2 個有するホモ接合体で、両親は 1 個有するヘテロ接合体でした。患者では *TRKA* 遺伝子が機能しないために発症し、保因者である両親では正常な残りの 1 個の遺伝子が機能しているために発症することはないのです。これらの結果は、CIPA が常染色体劣性遺伝の形式をとる疾患であることを示します。その後、残りの日本人 2 家族の患者さんについて、遺伝子変異を確定することができたのは 1995 年 12 月の末のことでした。

専門誌への論文投稿と発表

CIPA の責任遺伝子は *TRKA* であるとの結果が得られました。科学の世界では、研究成果はすべての人に共有されるべきであるとの原則があり、できるだけ多くの人に知ってもらうことで評価されるのです。このためには、多くの読者がいる専門誌に論文として正式に発表する必要があります。科学論文は、その内容がそ

れまで知られていないことを発見したか、あるいは新しく創り出したことを示していると認められてはじめて、一定の水準を満たすと判断され、正式に受理されて出版されることになるのです。多くの人を読む専門誌ほど審査は厳しいのですが、これに載ると成果をいち早く世界中の人たちに知ってもらうことができ、評価も高くなるのです。

1995 年から 1996 年にかけての年末年始は眠る間を惜しんで論文作成に没頭しました。仕上がった論文を、*Nature* という英国の科学専門誌に投稿したところ、姉妹誌の *Nature Genetics* に投稿を勧める返事が来ました。そして、正式に掲載受理が決まったのは 5 月の末のことでした。編集長の Kevin Davies 氏は、論文の表現をできるだけ簡潔明瞭にする手伝いをしてくれました。このときの示唆は実に的確で、なぜ彼が若くしてこの遺伝学専門誌の編集長に抜擢されたか納得できました。そして、「CIPA の責任遺伝子はチロシンキナーゼ型神経成長因子受容体遺伝子 *TRKA* である」ことを示す私たちの論文は、1996 年 8 月号に掲載されることになりました。

また、解説記事 (News & Views) が付けられており、研究報告について、背景や内容について分かりやすく解説してありました。そのタイトルは「No pain, some gain」で、ロンドン大学の John N. Wood 教授の執筆でした。ちなみに、このタイトルは英語のことわざ「No pains, no gains (痛みなくして得るものなし、蒔かぬ種は生えぬ)」にかけた表現のようです。このことにはしばらく経ってから気づきました。

さらに、当時小児科学教授で病院長でもあった松田一郎先生と相談して、責任遺伝子の同定についてマスコミに向けて発表することになりました。このことは、CIPA が稀な疾患であ

ることもあり、医療関係者の間でもあまり知られておらず、十分な理解が得られていないためにご苦労されておられる患者さんやその家族のがんばりをサポートすることにもつながります。大学病院院長室で正式にマスコミに向けて発表しました。はじめての経験で緊張して会見に臨んだことを今でも覚えています。

個人的な痛みの体験

責任遺伝子の同定についてマスコミ発表した頃、尿管結石の発作を経験しました。これに伴う痛みは、いわゆる「疝痛」と表現され、医療の場では患者が訴える痛みの中で強いもののひとつに挙げられています。確かに強烈な痛みで、自分自身で体験して納得しました。鎮痛剤で、痛みは少し緩和されましたが、翌日まで続き、完全によくなくなるまで数日かかりました。

CIPA の患者さんたちを通じて、「痛みを感じることができない」ということが、日常生活をおくる上で人にいかに深刻な影響を及ぼすのかを学びました。そして痛みの感覚は危害から身体を守るための警告信号としていかに重要な機能を有しているのかをそれまで啓蒙してきました。

しかし、極度の痛みは、本来の生体への警告信号としての役割を逸脱して、むしろ苦しみのものになり、時に有害な事象あるいは疾患そのものになる可能性もあることを実感しました。痛みの感覚は、完全に無くなっても、また逆に極度に強すぎても、人が健康な日常生活を送る上で悪い影響を及ぼすのです。

こうして、私は「無痛無汗症」の研究だけでなく、これを介して「痛みのメカニズム」そのものにも医師としてあるいは研究者として興味をいただくようになりました。

研究の展開

私たちの論文を目にした海外の医師や研究者からは、自分たちが担当している患者さんの遺伝子についても調べて欲しいと手紙をいただきました。私たちの最初の研究報告は、3家族の患者についてのみ調べたものでしたので、こうした依頼は願ってもないことでした。まず、私たちは *TRKA* 遺伝子の構造を決めることにしました。次に、これをもとに患者から得られたゲノム DNA を検体として、すべての領域について包括的に変異を検出するシステムを確立しました。こうして、遺伝学的背景が異なる種々の民族においても、CIPA の責任遺伝子は同じ *TRKA* 遺伝子であることを示唆する結果を得ました。

さらに、国内の患者家族のおよそ 20 家族に研究に協力していただき、日本人にみられる CIPA の遺伝子変異のおよそ半数は、最初に報告した変異のひとつである「1 塩基の欠失」であることが判明しました。この変異を有する患者さんは、日本各地に点在しており、血縁関係は今では明らかではありませんが、おそらく共通の祖先に由来すると思います。この他にも、CIPA 患者で多くの変異が検出され、異なる部位に位置し、種類もさまざまであることがわかりました。

研究発表を通じての人々との交流

CIPA についての研究成果は、論文ばかりでなく学会でも発表してきました。1997 年に東京で開催された日本小児科学会の創立 100 周年記念大会で、私たちの発表「先天性無痛無汗症の分子遺伝学—高親和性神経成長因子受容体 (*TrkA*) 遺伝子の変異」が優秀演題のひとつとして選ばれました。CIPA について少なくとも日本の小児科医のみなさんに知っていただくき

っかけのひとつになったのではないかと思います。また、同年の日本人類遺伝学会においても、「先天性無痛無汗症の責任遺伝子の同定」について講演する機会がありました。

1998年のある夏の日、国際電話がかかってきました。Gudarz Davar という米国のハーバード大学で痛みの研究をしているという先生で、オーストリアのウィーンで開催される「世界疼痛会議」という学会でワークショップを企画しており、これに参加してくれないかとの依頼でした。この会議は世界における痛み研究の中核である「国際疼痛学会」が主催する大規模な国際学会です。今回「痛みの神経科学」という演題で特別講演をしていただいた横田敏勝先生は、以前この学会の副会長をされていたと聞いています。

1999年の8月、ウィーンの国際会議場で開催された世界疼痛会議での発表当日に、Davar 先生やロンドン大学の John N. Wood 教授とはじめてお会いして挨拶を交わしました。Wood 教授は、私たちの論文について、「No pain, some gain」というタイトルで News & Views を担当執筆してくれた人です。彼は、痛みのメカニズムについての分子生物学的研究で世界的に高名な人です。たいへん気さくな人柄で、慣れないスライドの準備に戸惑っている私の手助けをしてくれました。

ワークショップの終了後に、CIPA 患者の診療を担当しているという参加者から私たちの論文やその日の発表について声をかけられました。また、同じ大学で学んだ M 君との思いがけない出会いもありました。彼は卒業後、他の大学で麻酔科を専攻することになったので、会ったのは 20 年ぶりだと思います。遠く離れた異国の地で、このような形で会えるとは思いませんでした。彼は、ペインクリニックを専門に

しているもので、3年に一度開催されるこの会議には以前から参加しているとのことでした。今回のプログラムのワークショップの発表者に、聞いたことがあるような名前を見つけ、まさかと思いこの会場にきたら、やはり同級生の私だったので驚いたようです。最初は、小児科医の私がなぜこんなところにいるのかと思ったそうですが、話の内容を聞いて納得してくれたようです。私にとって忘れられないうれしい思い出のひとつです。また、この時の発表が縁で、後に日本ペインクリニック学会の地方会で、講演させていただくことになりました。

Felicia B. Axelrod 先生との出会いは、2001年のことです。3月のある日のこと、電子メールで、連絡をいただきました。10月に、米国カリフォルニア州で開催される予定の自律神経国際シンポジウムにおいて、シンポジウムを企画しているので参加して欲しいとの申し出でした。Axelrod 先生は小児神経科医で、CIPA の類縁疾患でユダヤ系の人たちにみられる「遺伝性感覚自律神経性ニューロパチーIII型(家族性自律神経不全)」の研究をされている方です。

昼間はまだ残暑が続いていても、夜間には秋の気配も感じられる季節になっていました。私は、研究論文の執筆や1ヶ月後に迫ったシンポジウムでの発表準備で、毎日あわただしく過ごしていました。そんな9月のある日の夜、ニュース番組を見ていると臨時ニュースが飛び込んで来ました。テレビの画面は、ニューヨークでの航空機による世界貿易センタービルへの突入という衝撃的なシーンを映し出していました。あのビルは Axelrod 先生の所属先であるニューヨーク大学に近い位置にあります。また、以前米国に留学中に家族とともに訪れたこともあり、私にとっても思い出の場所です。このような思い出も重なり、犠牲の大きさと相まって、

遠い外国で起こっている出来事だと簡単には片づけられない衝撃を感じたのを覚えています。

事件の影響で、国際シンポジウムの開催も危ぶまれるのではないかと心配しましたが、Axelrod 先生から参加登録者全員に向けて、予定通り開催されるとのメッセージがありました。このメッセージには、困難な状況の中から立ち上がり、テロリストに屈しないと決意した彼女の並々ならぬ強い意志が感じられました。私自身、渡米することに不安を感じて参加を断ろうかとも思いました。しかし、Axelrod 先生のメッセージに勇気づけられて、あらためて参加することを決意しました。

第 12 回自律神経国際シンポジウムは、2001 年 10 月に 4 日間の日程で開催されました。現地に到着して、シンポジウムの会場受付ではじめて Axelrod 先生にお会いすることができました。アメリカ人としては小柄ですが、凛とした雰囲気を感じさせる端整な顔立ちが印象的な女性でした。今回の発表を期待していますと歓迎してくれました。独りで参加し知り合いもいませんでしたので、発表までの二日間を少し張りつめた気持ちで過ごしたことを覚えています。サテライトシンポジウムには、Axelrod 先生と Max J. Hiltz 先生、そして 2001 年に家族性自律神経不全の責任遺伝子を同定したボストンのハーバード大学の James F. Gusella 教授の研究グループから Susan A. Slaugenhaupt 先生が発表者として参加していました。Gusella 教授は遺伝性神経難病のひとつである Huntington 病の原因を明らかにした世界的に高名な研究者です。全員の発表が終わり会場の聴衆を交えての討議が始まりました。自律神経の専門家が多く参加していましたが、CIPA についてはじめて知ったひとが多いとみえて興味を示してくれ

ました。先を競うかのように次から次に質問してきます。Axelrod 先生に助けられながら、なんとか回答することができました。

帰国してまもなく、名古屋で開催された第 54 回日本自律神経学会総会へも参加しました。シンポジウム「自律神経とアポトーシス」へ招かれ、「先天性無痛無汗症の分子病態から見た交感神経と感覚神経の分化・生存とアポトーシス」という演題で発表することになっていたからです。この学会の特別講演には、海外から 4 人が招待されていましたが、このうち 3 人は、自律神経国際シンポジウムで講演していた人たちであることに気がつきました。日本で講演を再び聴きながらよく見ると、なんと彼ら 3 人も米国でのシンポジウムで私の発表について質問した人たちだったのです。CIPA について、自律神経の専門家にも理解してもらいたい機会にもなったのではないかと考えています。

その後 2003 年に、東京で開催された第 47 回日本リウマチ学会総会において「リウマチ性疾患の疼痛発生機序とその対策—リウマチ性疾患の疼痛をどう考え、どう治療するか?—」というタイトルでシンポジウムが企画されました。私は「先天性無痛無汗症の分子病態からみた痛みと炎症」という演題で発表することになりました。痛みは種々の疾患において炎症反応と密接に関係し、とくにリウマチ性疾患においてはたいへん大きな苦しみとなるのです。CIPA は非常に稀な疾患で、患者は痛みを感じることができません。しかし、その分子病態は、医療の場では普遍的で大きな問題となる痛みのメカニズムについて、解明するためのヒントを与えてくれると私は信じています。こうした背景もあってか、一見場違いに思えるような学会で CIPA についてお話する機会を与えられたのだと思います。このシンポジウムを通じて、痛み

の研究で活躍されている先生方とも知り合いになることができました。

2003年のある日のことです。私が医師になってまもなく勤務していた国立療養所 N 病院での上司である小児科の M 先生から電話をいただきました。なんでも、最近出版された脳神経科学の教科書に、国立精神・神経センター長の K 先生が、“痛みを感じない症候群” というタイトルで書かれておられ、その中に、無痛無汗症についての研究が紹介してあるというのです。M 先生は病院長職を経て、東京都に新しく開設されたある療育センターの院長をされた後、今は地元に戻られ悠々自適の生活をされています。紹介していただいた本は、日本語で書かれたはじめての本格的な神経科学の教科書で、この分野では世界的に有名な I 先生を中心にそうそうたる先生方により執筆されています。この教科書を手元に置いてパラパラとめくうちに、神経科学全般について興味を抱くようになり、新しく勉強を始めることを決心しました。

このように、CIPA の研究を通じて色々な人たちとの交流が進み、新たな分野にも目を向けることで、研究者としてだけでなく臨床医としても新たな視点や幅を身につけることができましたような気がします。

遺伝性稀少難病の遺伝子診断に関する問題点

ヒトの遺伝性疾患（または表現型）は、少なくとも 6,000 あると考えられています。CIPA は、非常に稀な常染色体劣性遺伝形式をとる難病のひとつです。それぞれの遺伝性稀少難病の頻度は稀なのですが、遺伝性疾患としてまとめて考えると小児疾患に占める頻度は高くなります。遺伝性疾患の責任遺伝子が同定され、その

発症病態が明らかになるとともに一部の疾患については、治療方法の糸口が得られたものもあります。多くの遺伝性疾患の治療は、現時点では困難な状況です。しかし、確定診断のためには患者に負担の大きい「臓器や組織の生検」などが必要であった疾患でも、疾患責任遺伝子が明らかにされることで、血液細胞等を用いた遺伝子診断が可能となります。CIPA を例に挙げると、この疾患の診断には皮膚や神経の生検に基づいた組織学的診断が必要でした。このため、どこの病院でも診断可能という訳でなく、このような分野の専門家がいない施設に限られていました。一方、遺伝子診断は、たとえ遺伝子が異なっても、基本的には同一の原理に基づいた解析方法を用いることが可能です。ある程度の遺伝子解析技術を備えた施設であれば、どこでも遺伝子診断は可能なのです。もちろん、実際に行う場合は、ある程度の専門知識と準備は必要です。

遺伝性稀少難病についての分子遺伝学的研究成果を、実際の医療の場に応用する場合、いくつかの問題点があります。遺伝性疾患について、責任遺伝子を同定する目的で行う患者の遺伝子変異解析は研究の過程であり、研究費により行われます。しかし、責任遺伝子が同定された後に、この情報をもとに、通常診療の場において、病気の診断のために行われる遺伝子診断は研究ではなく医療なのです。医療行為として行われる遺伝子診断の経費については、これを研究費ではまかなうことは実際上難しくなります。次に問題になるのは、稀な疾患の遺伝子診断を行う際のコストの問題です。遺伝子診断を実際に行うには、たいへんな手間と経費がかかります。そのための専属のスタッフと設備が必要となり、究極のオーダーメイド医療検査とも言えるかも知れません。検査対象となる患者

数が比較的多い場合には、その検査コストをある程度下げることが可能かも知れませんが、稀な疾患の場合にはそう簡単ではありません。

このように遺伝性稀少難病の遺伝子診断を、実際の医療の場に応用するには問題があります。しかし、これまでの日常の臨床検査とは異なるシステムを構築することで、これらの問題点を解決することが可能かも知れません。遺伝子診断が医療に応用されるようになることは、患者さんやその家族、さらに医療関係者にとっても有用なことだと考えます。遺伝子診断以外の臨床検査では診断が困難なものもあるからです。また、遺伝性疾患を確実に診断することで、その発症病態の理解や治療法開発への手がかりが得られる可能性もあります。たとえ、現時点では治療が困難な疾患であっても、正しく診断した上で病気の自然経過や合併症について知ることは、遺伝カウンセリングにも重要です。もちろん遺伝子診断を受けることを希望されない人たちもいらっしゃると思います。この意見も尊重されるべきです。さらに、遺伝子診断は、もし患者さんの家族が出生前診断を希望される場合に必要不可欠なものなのです。遺伝性稀少難病の出生前診断については、倫理的問題点が多々ありますが、欧米では時間をかけた遺伝カウンセリングとインフォームドコンセントのもとに、いくつかの疾患については行われています。日本でもこれを希望される家族がおられることは事実だと思いますが、これに応えられる体制がまだ十分に整備されていません。おそらくは、今後の医療の課題のひとつになるでしょう。

CIPA のような遺伝性稀少難病についての遺伝子医療を構築していくことは、これらの疾患の現実の診療と同様に困難な課題でそう簡単なことではありません。しかし、各方面のみな

さんの協力を得ることで少しずつでも進展させていくことは重要だと思います。私自身も、今後の問題解決のために微力ながらお役に立てればと考えています。

無痛無汗症の会「トゥモロウ」

私が、CIPA の患者さんにめぐりあったのは、1992年のことです。この時にヘリコプターでの患者搬送の際に付き添ってくれた T 先生と、研修医の M 先生は、後に大学院生として研究に参加してくれました。無痛無汗症の会「トゥモロウ」についてはじめて知ったのは、1993年のことです。この会の設立が新聞により報道された時、お世話をされていた皆河さんに資料を送って頂くように電話でお願いし、患者さんのお母さんに紹介したことを覚えています。

その後、1997年に山中湖の湖畔に立つ会場で開催された「無痛無汗症第4回シンポジウム」において、CIPA の責任遺伝子について講演させていただきました。その際に、テレビ番組「生き物地球紀行」のテーマソング「トゥモロウ」が会場に流れていたのをおぼえています。この時にはじめて、会員のみなさんや専門家の方々にお会いしました。私たちの患者さんも両親に付き添われてはるばる九州から参加し、会場で再会することになりました。最初の出会いの時は、生後1ヶ月であった患者さんは5歳になり、弟さんも誕生していました。この時の講演や検診会で、「トゥモロウ」の皆さんと実際にお会いして話する機会を持てたことは、私にとってたいへん有意義な経験でした。

2例目の患者さんを診療したのは1998年のことです。研修医として私と診療を共にした S 先生から電話がありました。新しく勤務し始めた病院に、生後6ヶ月の女の子が不明熱ということで入院しており、それまでの経過や症状と検

査結果から CIPA の可能性を考えているとの相談でした。私自身、2 例目の患者さんを診療することになるとは考えていませんでした。しかも、一緒に勉強した研修医の先生が、この疾患を疑い私に紹介してくれたのです。この時も何かしら運命的なものを感じたことを覚えています。CIPA について説明したとき、患者さんの両親はたいへん落胆された様子でした。診断が間違いであって欲しいという気持ちもあったかも知れません。しかし、無痛無汗症の会「トゥモロウ」に入会され、他の会員の方々と交流を深めるうちに、次第に元気を取り戻されたようです。私は、この時にあらためて「トゥモロウ」のような遺伝性稀少難病の患者の会の存在意義を実感しました。

今回の国際シンポジウムでは、思いもかけない人たちとの出会いがありました。エクアドルから参加された家族は、私たちが遺伝子解析を行い最初に変異を見いだした人たちだったのです。また、CIPA と診断し、患者と両親の細胞株を細胞バンクに提供することを勧めたのは、何と Axelrod 先生だったのです。私たちがこの家族の細胞株について解析したのは、もう 10 年近く前のことです。こうして実際にお会いできるとは想像もしませんでした。シンポジウムでの検診会場でお会いしてはじめて挨拶をしたときは、たいへん感激しました。お父さんはバッグの中から、私たちの最初の論文のコピーを取り出し見せてくれました。論文が出版されてまもなく、Axelrod 先生から送ってもらったと言っていました。私は、細胞株を解析させていただくことで責任遺伝子を同定することができたことを述べ、ご家族の厚意に感謝しました。両親は手首に残った当時の皮膚生検の跡を指で指し示しながら、自分たちの家族の細胞が CIPA の原因解明に貢献できたことを知

り、誇りに思うと応えてくれました。この出会いは私にとって、一生忘れられない出来事になるでしょう。

患者さんにご家族へのメッセージ

私の恩師から “Rare diseases, common problems” という言葉を学びました。私の理解では、稀な病気のメカニズムを解明することで、ヒトの正常な機能を解明する糸口になり、さらに多くの疾患に共通な普遍的な問題解決につながることもあるということです。

痛みや発汗は、ヒトの体内環境を一定範囲に保つはたらき「恒常性（ホメオスタシス）の維持」に重要です。私は、「CIPA の患者さんは、生体での恒常性維持の機構とその重要性について私たちに教えてくれている。」と考えています。痛みは危害から身体を守るために生来備わった警告信号です。その原因を明らかにし、これを取り除くことは医療の重要なテーマです。

また、発汗は自律神経系の交感神経に支配され、高温下でのヒトの体温調節に重要なはたらきをしています。発汗機能が障害されるとヒトは発熱し、正常の生体機能を維持できなくなります。体温調節のメカニズムは、動物種により異なります。例えば、イヌやネズミは発汗ではなく、パンティングとよばれる浅く速い呼吸を繰り返すことで熱を放散しています。このため、遺伝子ノックアウトマウスでは、発汗障害の有無は判断できません。

CIPA の責任遺伝子が、NGF に対するチロシンキナーゼ型受容体遺伝子 *TRKA* であることが分かってはじめて、ヒトにおいては NGF-TRKA システムが発汗を介した体温調節の確立に重要なはたらきをすることが明らかになりました。医学の進展において動物での研究は重要で

す。しかし、ヒトと動物での違いを認めた上で結果を解釈し医療に応用することが不可欠です。CIPA の患者さんの症状や検査所見に基づいて病態生理を明らかにすることで、NGF-TRKA システムの感覚神経系、交感神経系、中枢神経系に対する作用や、これらの神経系の生体の恒常性の維持にはたす重要な機能を明らかにできる可能性があります。

CIPA は非常に稀な病気で、治療法も確立されていない難病です。家族の皆さんは医療関係者の間でさえまだよく知られていないこの病気のことで悩み苦しみ、あるいは傷ついておられるかも知れません。しかし、患者さんは、私たち医療に携わるものだけでなく全ての人間にとって普遍的な意味をもつ、「痛みの生体防御における意義」や、「自律神経を介した生体の恒常性維持の重要性」を、身をもって教えてくれているのだと私は思います。患者さんの日々のケアやサポートを通じてご家族や医療・福祉関係者から得られた観察や経験のひとつひとつが、このような意義や重要性を理解する上で、有用な情報となるのです。この一部についてはすでに、「先天性無痛無汗症—難病の理解と生活支援のために」というハンドブックにまとめられています。

このように考えると、「トゥモロウ」の活動を通じて、CIPA について多くの人に理解してもらうことで、皆さんは社会に貢献しておられると思います。一方で、この疾患において見られるさまざまな病態や問題点について、そのメカニズムを解明して対処法を検討していくことは、これからも私たち研究者の責務です。このような一連の活動が、将来的にはさまざまな病気に悩む多くの人たちのために役に立つと私は信じています。

おわりに

小児科医として、CIPA の患者を実際に診療したことをきっかけに研究を開始し、幸いにもその責任遺伝子を同定することができました。研究の内容は簡単に数行でまとめることも可能です。しかし、その間に経験した不安や苦しみそして喜びなどの個人的な体験やエピソードについては、論文や講演での発表では語り尽くせないほどたくさんあります。紙面の都合ですべてについて紹介することはできませんでしたが、みなさんと共有できることと思います。このような機会を与えていただきました組織委員会のみなさまに深謝します。

また、研究に協力していただきました熊本大学小児科ならびに国内・国外の共同研究者、無痛無汗症の会「トゥモロウ」のみなさまにこの場をお借りして深謝します。

本研究の遂行に当たり、文部科学省「科学研究費」、厚生労働省「小児医療研究委託費」、厚生労働省「精神・神経疾患研究委託費」、「熊本大学医学部奥窪医学奨励金」ならびに「車両競技公益資金記念財団」の助成を受けました。