

生命の科学から健康の科学へ

近藤雅雄

はじめに

生体色素ポルフィリン（紫質）とヘム（血基質）は地球上の生物が生存するために必須な光合成反応や酸素の運搬などに関与する生命の根源物質である。しかし、その代謝異常症は、ある日突然に体内にポルフィリンの代謝産物が過剰蓄積し、その結果、太陽と活性酸素によって全身の機能が障害され、生命が奪われる。これまでに、筆者はこの病気の遺伝子異常および発症機序の解明、確定診断法の確立、治療法の開発などといった「生命の科学」に関する一連の研究を行ってきた。その一方で、健常者にこの代謝産物の一つを投与すると、造血促進、免疫力増強、抗酸化機能促進、運動機能促進などといった健康の回復・保持・増進が期待できることを見出した。生命科学の研究は表裏一体であり、良い方向に研究が行われれば、人類、ひいては万物に貢献できるが、悪い方向に進めば、万物の破壊へとつながる危険性を含んでいる。

I. 遺伝病の生命科学研究

生命は、約 35 億年という長い進化の過程を経て、環境に適合しながら突然変異を繰り返し、現存する生物へと変化してきた。この生命活動についてのすべての情報が書き込まれているのがゲノム（遺伝子の集まり）である。近年、遺伝子の研究から生命のしくみが解明され、病気の予防や診断、治療が飛躍的に進み、遺伝子診断による肥満や生活習慣病などの易罹患性リスクの予測ならびにその予防や遺伝子治療、ゲノム創薬などに関する研究が急速に展開している。

1. 遺伝子病の発症

現代人のすべてが一人 10 個前後の遺伝子異常を持っている。遺伝子異常に対する症状が出なければ健常人として、症状が顕在化すれば遺伝病となる。現在までに単一遺伝子による遺伝病は約 5,000 種あるが、このうち、遺伝子の変異が明らかにされたのは約 1,200 種で、数年以内には全て解明されるであろうといわれている。しかし、患者数が少ないことで国民および研究者の興味は一過性であり、政策にも取り入れられないのが実情である。

2. 遺伝子—環境因子相互干渉

多くの慢性疾患は食事をはじめとする日常的な様々な環境要因によって発症し、その発症には多くの遺伝因子が関与（多因子遺伝）していることがわかってきた。これを遺伝子—環境因子相互干渉作用といい、代表的なものが生活習慣病である。身内に心臓病、糖尿病、高血圧、肝臓病、がんなどの生活習慣病と関わりのある人がいれば、同じ疾患の遺伝的素質を高い確率で保有していることが推測される。

一方、単一遺伝子による疾患である先天性ポルフィリン代謝異常症では変異遺伝子保有者の約 20%しか発症せず、残りの約 80%は生涯発症しない（不顕性変異遺伝子保有者）。したがって、発症には生活習慣病と同じように、生後の生体内外の環境の変化が深く関与する。このことは、逆に発症が予防できることを示唆している。

ポルフィリン代謝	代謝酵素(略語)	ポルフィリン症
グリシン+サクシニルCoA		
↓	ALA合成酵素 (ALAS)	
δ -ALA		
↓	ALA脱水酵素 (ALAD)	ADP
PBG		
↓	PBGD脱アミノ酵素 (PBGD)	AIP
HMB		
↓	UPgenⅢ合成酵素 (UROS)	CEP
UPgenⅢ		
↓	UPgen脱炭酸酵素 (UROD)	PCT,HEP
CPgenⅢ		
↓	CPgen酸化酵素 (CPO)	HCP
PPgenⅨ		
↓	PPgen酸化酵素 (PPO)	V P
PPⅨ		
↓ Fe ²⁺	鉄導入酵素 (FeC)	EPP
Heme		

図1 ポルフィリン・ヘム合成系とポルフィリン症

ALA: δ -アミノレブリン酸、PBG: ポルホビリノゲン、HMB: ハイドロキシルビルバ UP: ウロポルフィリン、CP: コプロポルフィリン、PP: プロポルフィリン

3. ポルフィリン症とは

ヘム合成系酵素の遺伝的あるいは後天的障害によってポルフィリン代謝産物の過剰産生、蓄積を起す一連の疾患群であり、八病型が存在する(図 1)。本症は他の先天代謝異常症と同様に極めてまれな疾患であるが、その特異的な症状のため、古くから注目され、1923年に Garrod AE.によって「in born errors of metabolism」として提唱された代表的な疾患である。ポルフィリン症の症状発現には生体内外の環境因子が必ず関与し、その症状は皮膚症状、精神・神経症状、消化器症状、内分泌症状など多彩な症状を呈するために誤診が絶えない。

(1) ポルフィリン症の分類 (表 1)

ヘム合成には八個の酵素が関与するが、一つでも酵素が欠損するとヘムの生産が停止するため生存できなくなる。したがって、ポルフィリン症では当該酵素遺伝子の欠損ではなく、遺伝子異常によって起こる酵素活性の低下、引き続き起こるポルフィリン代謝産物の過剰産生が原因で大量の活性酸素を生産し、様々な臨床症状を誘発する。

ポルフィリン症の分類は臨床症状による分類(皮膚型と急性型あるいは皮膚型、神経型、皮膚神経型)、臓器別分類(骨髄型、肝臓型、骨髄肝臓型)、さらに障害酵素別分類がある。

表1 ポルフィリン症の分類と特徴

ポルフィリン症			酵素 遺伝		主要症状		生化学的所見
分類	病型*	略称	異常	形式	皮膚症状	神経症状	ポルフィリン代謝産物の異常増量
赤芽球性皮膚	先天性赤芽球性ポルフィリン症	CEP	URO	劣性	+++	-	尿、血液中UP I
	赤芽球性プロトポルフィリン症	EPP	FECH	優性	+~++	-	血液中FP
肝	肝赤芽球性ポルフィリン症	HEP	UROD	劣性	-	-	尿中UP III、血液中ZP
	晩発性皮膚ポルフィリン症(家族性)	hPCT	UROD	優性	+~+++	-	尿中UP III、糞中isoCP
急性	晩発性皮膚ポルフィリン症(散発性)	sPCT	UROD	不明	+~+++	-	尿中UP III、糞中isoCP
	多様性ポルフィリン症	VP	PROX	優性	+~++	++	尿中ALA, PBG, UP III、糞中PP, XP
慢性	遺伝性コプロポルフィリン症	HCP	CPO	優性	-~++	++	尿中ALA, PBG, CP III、糞中CP
	急性間歇性ポルフィリン症	AIP	PBGD	優性	-	++	尿中ALA, PBG
	ALAD欠損性ポルフィリン症	ADP	ALAD	劣性	-	++	尿中ALA

*分類名称はわが国のポルフィリン研究会(事務局:著者)にて統一した名称を用いた。

FP: 赤血球遊離プロトポルフィリン, ZP: 亜鉛結合型プロトポルフィリン

(2) ポルフィリン症の診断基準

ポルフィリン症の診断には臨床症状、血液検査、肝機能検査、遺伝子診断、酵素診断、生化学診断、光化学的検査、病理学的検査など多項目の検査があるが、この中で最も鑑別・確定診断として有効なのが血液、尿尿中のポルフィリン代謝関連物質の検査である。しかし、過去から現在、未だに一般検査として行われていないことから、ポルフィリン症診断の遅滞が患者の QOL を著しく侵害している。また、検査機関が少ないことも混乱を招いている。

(3) ポルフィリン症の年代別頻度 (表 2)

1920年にはじめて本邦で報告されて以来、2002年12月までに827例の報告を見出したが、実際はこの数倍に相当するものと思われる。また、遺伝的キャリアはこの数十倍存在すると推測される。

報告数を日本と英国とで比較すると各々の病型別頻度が驚くほどに一致する。したがって、世界中に同じ比率で存在することがわかる。これまでに先進国以外の多くの国、特に日本を除いたアジア地域での報告は殆ど無く、診断技術の向上が待たれる。このような現状から、世界中で実際に報告されているのは全患者の一割にも満たないのではないかと思われ、診断されない患者にては QOL を著しく下げている。

表2 ポルフィリン症患者報告年代・病型別頻度 1920年1月~2002年12.

病型	1920	1956	1966	1976	1986	1996	計	本邦第1例報告年
	~1955	~1965	~1975	~1985	~1995	~2002		
CEP	12	4	10	3	4	1	34	1920
HEP	0	0	1	3	0	1	5	1972
EPP	0	2	22	37	43	50	154	1964
ADP	0	0	0	0	0	1	1	1995
AIP	2	35	65	31	31	24	188	1932
VP	0	9	17	11	9	8	54	1962
HCP	0	0	21	1	4	11	37	1966
AP [†]	8	11	7	10	13	2	51	1936
PCT	0	3	42	147	73	38	303	1957
計	22	64	185	243	177	136	827	

[†]分類不明の急性ポルフィリン症

(4) ポルフィリン症の誘因、誤診、予後 (表3)

皮膚型ポルフィリン症では強い紫外線が、PCTでは長期間のアルコール摂取や肝炎、エイズなどのウイルスが、急性ポルフィリン症ではフェノバルビタールなど多くの薬剤、健康食品、妊娠・月経・分娩および各種ストレスが、各々の特異的な症状を誘発することから、発症には日常の生活習慣が大きく関与する。一方、急性ポルフィリン症では70%という極めて高い誤診率である。診断法が確立される1980年以前では、発症してから一週間以内に死の転帰をとる者が90%以上であったが、現在では診断法の確立、医師への啓蒙、対症療法、発症予防などの進展によって致死率は0%となった。それでも、誤診率は未だに高く、症例の約四分の一に無益な開腹手術が行われている。

表3 急性ポルフィリン症の初期診断(誤診)

初期診断	急性ポルフィリン症の病型			
	AIP (188例中)	VP (54例中)	HCP (37例中)	Total (279例中)
急性腹症	50	13	12	75
イレウス	25	3	3	31
虫垂炎	15	0	1	16
ヒステリー, 心因性反応	15	0	0	15
急性膵炎	9	2	1	12
てんかん	2	0	7	9
妊娠悪阻	6	1	1	8
肝障害	4	1	1	6
急性胃炎, 胃・十二指腸潰瘍	4	0	1	5
Guillain-Barre症候群	2	2	0	4
軸捻転(卵巣)	2	0	0	2
胆石	1	1	0	2
子宮外妊娠	2	0	0	2
スモン	2	0	0	2
日光皮膚炎	0	1	1	2
腎・尿路結石	1	0	0	1
ミエロパチー	1	0	0	1
その他	1	0	2	3
Total	142	24	30	196
誤診率(%)	75.5	44.4	81	70.3

(5) ポルフィリン症の過去・現在・未来

本症は、古く医聖といわれるヒポクラテスによりすでに紀元前460年ごろに記載されているというが、今日的な意味での報告は1876年が最初であり、日本では1920年である。その後、ポルフィリン症の臨床研究とその原因解明という生化学的研究が常に平行して行われ、ポルフィリン症研究が著しく進展した。

しかし、一連のポルフィリン症研究の歴史を通して、過去から今日に至るまで、患者を主役とした研究並びに行政の対応は殆ど行われておらず、その大半は研究者の興味からのものであることは否めない。すなわち、行政側からすると、希少疾患に対する研究費の投入および評価は低く、現実にこれまでに行政レベルでの本症に対する取り組みは皆無と言ってよい。ましてや、研究者は予算化されない研究並びにポルフィリン症患者の立場に立った研究は殆どこれまでに進んでいないといっても過言ではない。その結果、患者は現在においても高額な医療費を生涯負担しなければならない。また、いまだに難病指定されず、診断方法、治療方法もはっきりしていない現状に、自らの遺伝子を絶つべく結婚、出産を控える女性患者も多く、本来あってはならない自浄努力が過去から、そして未来へも引き継がれようとしている。

(6) ポルフィリン症データベース

ポルフィリン症全般について言えるが、とくに急性型では①1980年代までは発症してからの致死率は90%以上であり、多くの素因者が身内の突然死を経験している。②女性の思春期から妊娠・分娩期に発症が多く、一度発症すると再発を繰り返す。③患者はいつ発症するかにも恐怖心を抱き、心の安らぐ時がない。④わかちあえる友達がいない。などといった問題が日常的に存在する。こうした現状を踏まえ、これまでに、本疾患について約30年間本症の発症機序の解明、遺伝子異常の発見、診断法の確立、治療法および発症予防の開発などを行ってきたが、最終的には患者の心のケアの大切さに行き着き、そこで、全国ポルフィリン症患者の会(愛称: さくら友の会)を創設し(<http://www.kiyos.com/sakura>)、ポルフィリン症の診断、約500人の国内外の日本人患者の医療相談、薬剤情報、交流、生活および心のケアなどのボランティア活動を行っている。

4. ポルフィリン症の健康科学応用

前節まで、ポルフィリン症の発症は過剰のポルフィリン代謝産物の蓄積によることを述べた。逆に、ポルフィリン代謝の出発物質であるδ-アミノ酸を高年齢マウスや豚に投与すると、造血、免疫、抗酸化および運動機能などの亢進が見られることを見出した。とくに、免疫器官である胸腺は成長期以降に萎縮し、これが免疫の機能低下および老化の原因であることがわかってきたが、

この胸腺組織がδ-アミノレブリン酸 (ALA) の投与によって増量するということはこれまでに報告がなく、高く評価される。今流行のもともと体内に存在するコエンザイム Q10、αリポ酸、γ-アミノ酸 (GABA) などの代謝促進機能とも似ているが、ポルフィリン症という難病からの逆の発想によって、健康の回復・保持・増進が得られることは極めて興味深い。これはドイツで誕生したサミュエル・ハーネマンのホメオパシー (同種療法) や自然治癒の概念とも関連し、今後の詳細な検討が待たれる。これらの詳細については別の機会にするが、ポルフィリン症という難病研究を通して得た健康科学論としてとても意義深い。

II. 生命科学から健康科学へ

さて、ワトソン・クリックによってDNAの構造が解明されてから約60年が経つ。この間、科学技術、経済や生活環境が大きく変貌した。ここでは、過去60年間で日本人の健康に関する生活環境がどのように変化したか、山積する諸問題の中から、その一部について、具体例を挙げ考察する。

1. 生命科学の発展

人の遺伝子情報 (ヒトゲノム) の解読を進めてきた国際コンソーシアム (日、米、英、独、仏、中国の6カ国、16センターによる国際プロジェクト) は2003年4月に全遺伝子情報の解読を終了したことを発表した。現在は、約30億対のヒトゲノムの塩基配列において、どの多型や変異が病気の発症や体質を決定するかを解明する「ゲノム機能学」や生命をシステムと捉え、それをコンピュータで解析、シミュレーションするという「システムプログラム生物学」などの新しい領域の研究が開始されている。ここで重要なことは倫理的な問題である。すなわち、科学技術はあくまでもツールであって、人類の叡智で善用しなければならないということである。そのためには自然科学と人文科学の融合が必須であり、基本的教養の再構築、温故知新 (文化の保存、伝達、創造)、知的コミュニティの強化、文化の多様性の確保などの課題を一つ一つクリアしてはじめて生命科学は健康科学へと進展できる。生命・健康科学の向上を目的とした政策・開発研究では「自由」であること、「正当」性があること、「幸福」をもたらすこと、「責任」が明確であることの4つのキーワードのすべてがクリアできているかを常に検証することが重要である。

2. 戦後約70年における「住」と「食」環境の変化がもたらせたもの

戦前までの日本は三世代や四世代が同じ屋根または敷地内に住むという大家族社会が当たり前で、「家」という継承の体制が確立されていた。戦後は、核家族政策によって居住空間が細分化し、アパートやマンションあるいは小スペースの一戸建て住居が乱立し、少数家族あるいは単身世帯が確立、これが現在、定着するようになった。そして、代々引き継がれてきた様々な伝承が時代とともに薄れ、集団から個人の社会へと変化した。また、住居は植物という有機体を主とした木造建造物から無機物である鉄筋コンクリートに変わり、日本古来の生活環境が大きく変化した。また、食生活の面では日本型食生活から、欧米・中国など世界中の料理、ファーストフードやいわゆる健康食品というものを自由に取捨選択できる豊かな自由型食生活へと変わり、いつでも食べたいときに好きなものが食べられる時代となった。

このように「家族」、「食」と「住」という生活の根源的な部分で大きく変化してきたが、逆に、日本は世界で最も自殺率の高い国となると共に国家や組織、家族など様々な機能的合胞体に対して無関心で脆弱な国民が増加している。また、貧富の差が増し、超少子・高齢社会という少数単位での生活環境がからだと心をさらに脆弱化している。

3. 次世代をになう乳幼児・子供の生活・行動の変化

核家族・少子化に伴って就労女性が増え、育児休暇などの問題が噴出するようになったが、現実には育児休暇をとることは難しく、そこで託児所や保育園が急増するようになった。しかし、最近の厚生労働省研究班の調査では「保育園で過ごす時間の長さは子供の発達にほとんど影響せず、家族で食事をしているかどうかの子供の発達を左右する」という結果を報告している。

最近の子どもおよび若者は感動することおよび感動して涙を流すことが少ないと言われている。

涙はここから湧き出てくる体液であり、他の動物では見られない人間特有の生理現象である。涙を流すことによって心が洗われるとよく言うが、それは良い遺伝子が働き、良い気持ちになれるからである。

一方、このような現状が生じているにもかかわらず、国家を挙げて IT 化が推奨され、幼児教育からコンピュータが導入され、小学生でも携帯電話を持っているように、IT 関連ツールは日用必需品となり、「孤立」、「エゴ」が蔓延し、デジタル型からアナログ型に移ろうとしている。読書の方はと言えば既に漫画時代といったアナログ型が定着している。食生活の面では「孤食」が定着しようとしている。

こうした現実、とくに次世代をになう子どもたちの体力の低下、書字能力の低下、計算能力の低下、記憶能力の低下、対人技術の発達の遅れなどが起こり、日本および地球の発展・未来において計り知れないほどの損失が生じるという危機感を抱く。子どもは成長につれて知力や体力も自然とついてくるという錯覚を捨てるべきである。

4. 「食育」の重要性

そこで、これまでに述べてきた諸問題を真摯に受け止め、改善の方向性を探ると、最も基本的で緊急を要する課題は乳幼児期からの「家族」としての「食生活」のあり方である。すなわち、食生活を通して「育自」・「共育」の精神を持って育めば家族は健全な方向へと成長していく。しかし、食生活のあり方を一歩間違えれば生活習慣病や摂食障害などを誘発し、さらにこれが遺伝的体質として次世代へも引き継がれかねない。

現代人は、食に対しては好きなものを好きなときに、あるいは今あるものを寄せて食べているのが実情であり、食あるいは栄養に対する科学的な知識は殆ど持ち合わせていないのが現状である。私たちは、食を通してからだと心の成長が図られることを忘れてはならない。貧しい食事であっても団欒のある楽しい食生活やおいしい物を食べた時の自然と笑みがこぼれる「幸福感・心のゆとり」を忘れてはならない。すなわち、「食育」は「職育」であり、幼児期であれば正しく成長するために、子どもであれば、知識を学習するために、大人であれば、それぞれの任務・責任を遂行するために、つまり生涯についての重要な営みである。

III. 健康科学の継承

1. 健康思考

人は、健康なときには健康というものを意識しない動物であり、日常健康でいられることに感謝をしないものである。しかし、ひとたび病気になると、その原因を考え、反省し、初めて健康の有難さがわかり、病気になりたくないと思うものである。現在、病気の数は約百万種類と言われ、この殆どの病気は治療法が未だに確立されていない。病（やまい）は気からと言われるように、人の場合には精神、心がいかに重要であるかを示すものである。動物の場合には病気した場合には動かないでじっとしているが、人の場合はそうはいかないため、自然治癒力が作動する前に医薬品などで病気を止める。これは局所療法に対する一時的な対症療法であり、本来の治癒ではない。本来の治癒に最も近いのが長生療法といえるかもしれない。ともあれ、現在、いろいろな合成医薬品を使わない代替・補完療法が注目されている所以である。健康科学とは自分自身を科学する学問であり、健康法の開発は各個人の意識にゆだねられている。

2. 健康の増進と減退

私たちの住む地球には時間や週、月、季節の各リズムがあるように、生体にも同じ時間的な体内リズムがある。一日のリズム（概日リズム）には食生活（摂食）のリズム、睡眠のリズム、自律神経系のリズム、免疫のリズム、内分泌のリズムなどがあり、生体の機能維持にとって重要な働きとなっている。したがって、これらのリズムを知り、生活にメリ・ハリをつけることが大切である。生活のリズムが崩れると生体のリズムも崩れ、さらに生体恒常性維持機能が崩れ、病気となる。

そこで、生活習慣病、感染症、遺伝病、がんなどに罹患しない丈夫な体作り、ストレスを溜めない心の健康づくりへの関心が各個人、集団社会に求められる。それによって生体恒常性維持機

能や自然治癒力（自己診断、修復、再生）の向上・維持並びに生きがいのある社会の発展が図られる。しかし、個人並びに集団社会が惰性的であったり、依存的である場合、あるいは個人が身体を動かさなかつたり、偏食、喫煙、薬に頼るようなことになると、暗い性格（キレ易い、悲観し易いなど感情の変化が著しい）を持った人が多くなり、不定愁訴→引き籠もり易い→病気（心の病気）によって死期をはやめる結果となる。あるいは異常犯罪の誘因となる。このようなマイナス思考は悪い遺伝子が働いているために良い遺伝子が働かないことが多い。このような時には、プラス思考に切り替えることによって、それまで眠っていた遺伝子が目覚め、活発に働き出し、人は変わることができる。

3. 少子高齢社会に提言する「健康革命」

21世紀は心の時代といわれる。心の健康には日頃から感謝の気持ちを抱くこと、生命の尊さを理解すること、愛情を持つこと、ストレスを貯めないで前向きであること、目標(夢)を持つこと、自然のリズムを大切にすることなどが大切である。

現在の少子高齢社会ではすべての国民が健康であることが必要になってきた。病気を予防して、健康で長生な社会構築が必要である。そこで、早死をなくし、若い労働者が健康で安心して労働できるよう、また高齢者においても、活力ある高齢社会を送ることができるよう、健康に対する意識を国民が高揚することによって、地域社会・国家もますます繁栄されるものと思われる。個人の健康はもとより、家族の健康、職場の健康、地域住民の健康など、健康な人がこれからも健康でいられるよう、または病気がちな人や病気の素質を持っている人が健康を維持・増進あるいは回復できるよう、健全な知識を身に付けることが重要である。すなわち、健康で平和な社会システムの構築と同時に各個人が「生命のしくみ」について理解し、生命の尊さと感謝の気持ちを持ち、人として正しい判断力を身につけ、健康で質の高い生活(QOL)を維持し、健康寿命の延伸を図ることが大切である。

遺伝子は基本的に老化することではなく、いくつになっても自分の才能を開花させる能力がある。つまり、可能性を引き出すにはどんなに早くても早すぎるということはなく、また、どんなに年老いてからでも、遅すぎるということはない。

4. 健康科学の継承

健康な生命を維持する上で最も重要なものが「食のあり方」である、正しい食生活を維持・継続することによって生体のリズムが構築され、知識や技術の向上が図られる。さらに、健全なからだや精神（感謝）という個人レベルの健康だけでなく、健全な社会が構築され、延いては国家が元気となる。また、「健康」に対する知識を得ることによってからだと心を大切に、団欒などから知恵を引き継ぎ（親からの伝承など）、生きる術として大切な善悪の判断、感謝し奉仕するといった素直な心を持つ。さらに、前向きに生活の工夫を行う知恵などを持ち、将来を夢見る心を持つようになる。そしてこれらの習得が「自由」な心で「正当性」、「責任」を持って、「平和（社会）」に貢献できる体力と心を持つようになる。これがさらに、次の世代に引継がれていく。この美しい地球上で展開されるすべてのストーリーは人の力によって起こることを知るべきである。

おわりに

この60年間で日本社会のあり方が著しく変貌し、今後さらに急速に変化していくものと思われる。このような時世において、日本人としての文化と心を見失わず、とくに、科学技術に関しては健康と平和への貢献が明確であるかどうかを常に検証し、教育に反映していきたい。

長生学園にご縁を頂き、今年で38年目になるが、学園にては、多様な年齢層（学生）をかかえるという大きなメリットがあり、今後も、生理学の授業を通して以上述べてきたようなさまざまな問題を提起し、議論をいただきたい。それは、また新たな教育・研究の始まりとなる。人生は繰り返しの連続であるが、また、研究・教育（伝承）の繰り返しの連続でもある。長生学園での教育から得るものは非常に大きい。

稿を終えるにあたり、雑駁な文章となってしまったが、本稿執筆を賜った長生学園園長柴田修伽先生および学園事務局に深謝する。また、卒業生および現役学生に深謝する。