

平は教会が「天使園」（正式には「こどもの家」である）を開設した理由として、「一つは人権（親権）の問題です。人間は男女が愛しあい、結婚して子供を生み、愛を注いで育てていくように神様に望まれています。これは自然の道ですし、人間として当然の権利でしょう。もう一つは墮胎です。胎児としたら、最も愛し信頼している母親、全てに頼りきっている母親から殺されるのですから、どんなにか悲しいことでしょう。弱い者ほど労ってあげるのが人間だと思います。」と記載し、これらはゼローム神父やシスター井出から伺ったこととしている⁴¹⁾。なお、平は、「天使園の創設には当時の市長、国会県会の議員さんがとても力になって下さいました。」と記載しているが⁴¹⁾、他の文献にはこの記載は無い。しかし、星塚敬愛園の大西らが水面下で工作していた可能性がある。

ゼローム神父はこの事業に修道女の協力を求めた。それに応えて、幼きイエズス修道会は1955年9月、「こどもの家」の事業を引き継ぎ、「天使園」としてシスター中島シズ子を園長として、計5人のシスターが保育を行った²⁴⁾。シスター達が活動始めた土地（西仲勝）は、当時、名瀬から車で約30分の所にあり、朝戸峠を越え、山道を下り、谷間の集落にて、茅葺やトタン屋根の民家がちらほら見えてくる寒村であった。公共の施設は、小学校・派出所・農協・その隣の教会とカトリック診療所だけで、乗客と商品を運ぶバスが1日4往復し、電気、水道は未だなかった²⁴⁾。

大平 馨と未感染児童

大平は、1952年6月29日に27歳の若さで長島愛生園から園長として赴任した。その約3か月前の4月1日には松原若安が事務長に、森 正治らが事務員として採用された。

大平は「官舎保育の頃」で次のように書いている¹³⁾。重要なので、長くなるが引用する。「1952年頃には和光園にも保育所（開設は1949年）というのが職員宿舎の奥の高い所にあり、園生の人達の子供さんをあずかっていました。親や養育していた人がハンセン病になり、和光園に入らなければならなくなったときに、あとをみしてくれる人のいなくなる子供をあずかっている所で、保母さ

んが3人と子供が22人おり、うち9人は大熊の朝日小・中学校に通ってました。子供達が心の中でどう受け止めていたかは分かりませんが、校長先生が良かったためか、私達には学校で“いじめ”や“差別”があったとは思われませんでした。（中略）このほかに園生の中で園内で生まれた小学校前の子供が10人前後位だったか、園内の舎で両親と一緒に生活してましたし、妊娠中の人もいました。当時の米国民政府の指導としては、13才以上の人は園内への出入りが自由だが、それ以下の子供は感染発病の危険があるから、園内に入りさてはいけないというものでした。（中略）名瀬市のいわゆる軍政府からも、衛生関係のアメリカ人が時々見回りに来てました。園内の子供を見ては、『園内に子供をおいてはいけない。これは誰の責任か』とよくいわれましたが、そうはいわれてもなかなか手がまわらなくてとって私は逃げていました。（中略）その一方では、園内で産まれた子供を保育所にあずけることについての、親達や園生の自治会との話し合いは難航していました。親にしてみれば人情としてわが子を自分の手元に置きたいし、他の園生も、何と云っても子供は可愛いし数少なく珍しいので、よってたかって皆で大事に面倒みてました。しかし一番の原因は、奄美群島政府時代からのいろいろの経緯から、未だ職員が園生に十分には信用されていなかったのです。（中略）喜入直治先生ご就任から僅か4カ月後にバトンタッチをうけた私は本土から来たばかりで若くて得体が知れず、保母さんの力量は未知数とあつては、園生にせよとても安心して子供を保育所にあずけられる心境ではなかったと思います。『大丈夫か、ちゃんと育てられるのか』と随分念を押されましたが、1953年の始め頃だったですか、園で預かることに合意が成立しました。これは一重に松原さんと森さんに対する園生の信頼からでして、園生からみれば私や現場の保母さんなどは、未だ試験的採用期間中みたいなものでした。その方法は、満1歳までは看護婦さんが哺育し、それ以上の子供は保育所でみるという二本立てのものでした。看護婦さんの方の哺育は同時には3人までとし、年長児から順番に毎月1人位づつの割り方で親元から園の側に移していくというもので、看護婦さんの方と保育所への受入れとは同時に1953年

の春頃からか開始されました¹³⁾。」

1952年の大平の赴任時には、園内保育所（患者が連れてきた子供たち）と^{42、43)}、親自らの養育、の2本立てであった。大平そして松原事務長らの懸念は、子供がハンセン病に感染・発病する心配であったと考えられる。断種や中絶には松原やパトリック神父、ゼローム神父、カトリックが反対するので、子どもの問題を解決することが和光園としての当面の課題であった。その解決策として、出生直後に親から離して1歳まで看護婦が保育、1歳以上は園内保育所という方針を打ち出した。この方針は松原や森が園生、自治会、親などと話し合い、1953年の初め頃に合意した。

1953年の春から看護婦が新生児を保育するが、場所は大平の園長官舎で、看護婦3人が3人の新生児の保育をはじめた。赤ちゃんを3交代でみると、看護婦の数は3名ないし4名が必要である。のちに看護婦と新生児を1対1に固定する方法にした。一方、園内保育所も1953年はじめには22人と、手狭になったが、1953年3月にデビス奄美地区民政府長官から建物一棟（24坪）の贈呈を受け、保育所に充当した⁶⁾。

園生には比較的若い夫婦がおり、その後も園内で出産が続いた。1953年（昭和28年）4月、パトリック神父は和光園とは小川で隔てられた教会の隣に司祭館を建て移り住んで専任司祭となった。園生に神の教えを説き、園内では、あたかも職員のように働いていた。園として保育できる新生児は3名までと決めてあったため、その後に園内で生まれた子供のうち3名、すなわち、1954年4月生まれの子、さらに2人の計3人、は司祭館で松原の夫人や娘に養育された。同年、司祭館は台風水害で使用できなくなり、3人の子供は松原宅で養育することになった⁴⁰⁾。

1954年7月には、「夫婦舎の内則」⁹⁾ができたが、それ以前に、「夫婦舎の内則」の内容に沿って施設とカトリック間で文書を交わしたガリ版刷りの資料が残っている。

カトリック側では、パトリック神父が1954年1月に奄美から離任した。ゼローム神父は1953年11月に名瀬、聖心、大熊、浦上、芦花部の担当になり、1954年2月にはそれらの地区を巡回している。その後7月には奄美宣教の総代理、8月に

は地区長、10月には総責任者に就いている⁵⁾。これらの時間的なことから、和光園とカトリックの間にはパトリック神父とゼローム神父の両人が関わったと考えられる。

さらに、「こどもの家」が1954年11月に創設されたことなどから、新生児の保育先に目途がたち、実際、看護婦の保育と松原家での保育は11月で終わり、こどもの家に保育が移った。

大平の出産に関する考えは「要するに園内には幾ら出産してもよいが、母子の健康と養育には責任をもてないということと、その子供たちを園内に野放しにしておくのは困るし、園にも全員受入れの能力はないから、カトリック教会なり、適当な施設なり、故郷の身内なり、誰か養育の引き受け人をはっきりその都度決めて下さいと取り決めたことは確かです、それは口頭だったと思うのですが、文書化されていたのかなと思います。」と述べ²²⁾、「夫婦舎の内則」のことを意味しており、厚生省施設の管理者である大平の現実を直視した対応がうかがえる。

さらに、大平は「夫婦舎の内則は29年7月7日なっていますが、29年の始め頃から今いる子供は別として、新しく生まれてくる子供は園では面倒みきれないという線を私は打ち出した訳でした。ですから、Aさんの子供さんが4月15日に生れ、次いであなた、Cさんの子供さんと3人が松原若安さん、奥さんのユリ姉さん（著者注：大平の誤認で、ユリはケサ＝奥さんが正しい）や洋子さん、慶子さん（著者注：大平の誤認で慶子は敬子＝三女。律子＝長女も育児を行っていた）、シスター達に司祭館（物置同然？）で育てられ、ついで松原若安さんの宿舎や浦上のお宅で育てられたわけです。そして29年11月にゼローム神父さんの天使園が西仲勝にできたわけです。Aさん以前の子供は誕生日までは看護婦さんがみましたから、29年の後半は松原家か天使園と、園と2本建の時期があったと思います。（中略）中絶の話もカトリック以外の園生からは随分出ましたが、私は中絶は嫌ですので原則としてしない方向を求めましたので、避妊か産むかの二者択一になってしまったのでした。」と、大平は書いている¹⁴⁾。管理者として、現実的な対応策がカトリックの協力で軌道に乗ることになっていった。

大平とパトリック神父の妊娠中絶に関する齟齬を、大平は記載している²²⁾。大平はカトリック信者の女性から中絶を依頼され、本人の了解とともに、パトリック神父に相談したかを本人に聞いている。本人から神父へ話すとのことで、大平は実施した。翌日、神父は、事前に医師が神父に相談するのが文化国家だということで、2人の間に溝が入り、松原が間に入って大分心労したとのことである。

新生児の問題は解決したが、彼らが大きくなってからの受け皿については解決していない。

大平は琉球政府の管轄から、日本政府に移った激動の時に園長として勤務していたが、日本政府は画一的なハンセン病療養所政策を和光園にも強要してきたようである。「中央集権的画一なものを押しつけるのはよくないことだと思います。奄美の人は、奄美の人の魂を忘れないで下さい。問題は1953年12月25日の日本復帰後でして、日本の官僚には本当にがっくりきてしまい、私はもうやる気をなくしてしまい全生園に逃げてきてしまいました。」²⁰⁾。1955年3月1日に、大平は全生園に異動になった。その間、大平は松原、パトリック神父、ゼローム神父らと強力なチームワークを組んで、らい予防法と優生保護法の下でありながら、和光園の子供たちを育てていった。

馬場省二園長 (1910-1996)

1955年3月から1957年8月までの2年5か月間園長として勤務した。

馬場園長は院内出産について敬愛園長の大西に愚痴をこぼしていた¹¹⁾。馬場の赴任時は、プロミン、DDSの時代で、治癒ないし軽快する時代になってきており、生まれた子供を保育する体制ができていた(患者が連れてきた子供は園内保育所、生まれた子は天使園)。松原の子供たちへの対応に馬場は不満を示すものの、園の運営は松原がまとめ、敬愛園の大西園長が精神的・人的に多大な援助をしており、現実対応になっていた¹¹⁾。馬場は子供好きで、食事は園内の保育所で摂り、子供たちと芝居を演じたりキャンプなどをしたりして楽しんでた²⁰⁾。馬場は、大平、松原、ゼローム神父らが作った保育の体制を継承した。

大西基四夫園長 (1915～)

大西は和光園園長として、1957年8月から1969年4月まで11年7か月間在籍した。大西は、敬愛園在職時に、子供を産みたいという若者に同情して、生まれたら故郷の実家に預けるという条件で出産させたことがあり、やがてその子供が成長して、親が退院出来ない障害を持っていても実に美しい情愛をみせてくれたという体験していた¹¹⁾。一方、敬愛園では未感染児童を村の小学校に通わせていたが、小学校4年の子供が発症して療養所に入所させた例を知っていた⁸⁾。大西は敬愛園勤務時代に幾度か和光園に出張し、また、和光園の園長や事務長などは、東京への出張の折には、敬愛園に立ち寄っていた。このことから、園内出産児は出産後に親元から離し、きちんとした形で養育することを考えており、カトリックにも相談をしていた¹¹⁾。大西は「まなざし その二」に、「奄美全体を対象にしたベビーホームを新設し、そこで引き受けてもらえるような方向で、カトリック教会に相談を持ちかけた。」と記載があり¹¹⁾、パトリック神父、ゼローム神父、松原らと保育所の子供たちの将来や生まれてくる子供の保育について対策を考え、陰に陽に動いていた。

大西が和光園長になってからの子供たちの養育に対する変化としては、1959年(昭和34年)5月に、和光園の子供以外にも入園できる「名瀬天使園」(児童福祉法認可)となり、定員は20名となった⁴⁴⁾。それ以前は、予算の都合で12～13名の入園であった^{24, 40)}。法の認可を受けることは経営面でのメリットがあったかもしれないが、それ以上に和光園出身であることが特別視されない環境を作ることになった。

こどもの家(天使園)は2歳までの子供を預かり、3歳になると別の施設に移ることになっていた。1954年に松原家にいた3人の子供は、その後11月にはこどもの家、そして1958年には谷山地区にある愛の聖母院に移って保育された⁴⁰⁾。年齢的には4歳になっているはずで、当時の天使園の定員は20名で、定員が超過すると愛の聖母院に移ったと考えられる⁴⁰⁾。

1959年11月には児童福祉施設「白百合の寮」

が設立され、和光園で生まれた子供は、この寮に移り、18歳の学業終了までの養育が保証されることとなった(表6)。

なお、後に総理大臣になる細川護熙(当時、朝日新聞記者)は1965年の新聞に、「夏と冬、年に2回の面会の日、こどもたちは、自分の書いた絵やおみやげをどっさりかかえて療養所の両親のもとに向う。」、そして、講堂の上で子供たちが劇を披露し、観客席では親が見入るが、お互い抱きしめることができない情景を掲載している⁴⁵⁾。事実白百合の寮の子供たちと親の面会は細川が記事にしたような対応であった。大西は、プロミン・DDSでらい菌が少なくなることを認識していたが、殺菌効果の高いリファンピシンが登場していないのでDDS治療後の患者と小児が接触することに対する医学的データを持っていなかったと考えられる。小児において、どの程度の菌量で感染・発病するか不明な時点で、子供をらい菌に暴露させることに大西らは躊躇したと考えられる。1948年優生保護法の名で断種・中絶が公認されたが、大西は「ハンセン病は遺伝でなく、患者の母胎から分娩と同時に引き離して養育すれば感染しない」という学説を述べ²⁴⁾、その点からも乳幼児を親から離すことに神経を使っていたと考えられる。

こどもの家、名瀬天使園

こどもの家は1954年(昭和29年)11月にゼローム神父が中心になって設立し、先ず松原家にいた3人の子供たちを預かった(表5)⁴⁰⁾。診療所に隣接した建物で、松原の娘やボランティアの女子青年らが協力し合って保育をしていた。ゼローム神父の努力が実って、幼きイエズス修道会が事業を引き継ぎ、乳児院「天使園」として1955年

9月に保育を始めた。1956年3月には20坪の平屋木造建ての乳児棟も新築された。1959年5月には和光園の子どものみでなく、一般の子どもも入所できる「名瀬天使園」として定員20名で児童福祉法認可の乳児院として再編された⁴⁴⁾。1955年から1979年までに44人の子供たちが名瀬天使園から巣立っていった²⁴⁾。なお、実際の子供の数は、資料がないために不明であり、44人よりも多いものと考えられる(表7)。それらの子供たちは、2歳の誕生日から3歳の誕生日の間の適当な時期に名瀬天使園からゼローム神父が建てた「白百合の寮」に移った。子どもが親と面会するとき、和光園に流れる川を挟んでの面会であった³⁷⁾。

名瀬天使園、白百合の寮に在籍した子供からハンセン病を発病した人は一人もおらず、その上、健康でよい素質に恵まれ、社会に溶け込んで幸せに働いていることが20数年後明らかになったとのことである²⁴⁾。名瀬天使園は1992年(平成4年)、その使命を終えて閉園された²⁴⁾。

らい予防法が廃止になった時(1996年)に、患者から生まれ、成人した子供たちが教会に集い、ゼローム神父たちに感謝をささげた³⁹⁾。

白百合の寮

和光園で誕生した赤ん坊は3歳まではこどもの家、名瀬天使園で対応が可能になったが、その後、18歳までの就学児の対応が必要になった。

1959年、ゼローム神父は、名瀬市小俣に児童養護施設「白百合の寮」を設立した(表6)。この施設はこどもの家・天使園の3歳になった子供のほか、奄美の恵まれない児童を対象とした。子ども達の世話は1958年に奄美に来ていた宮崎カリタス修道女会に委ねた^{35, 46)}。シスターたちは、子ど

表6 養護施設の歴史

1959年7月	名瀬小俣町に養護施設「白百合の寮」を設立。コンベンツアル聖フランシスコ会が建設、宮崎カリタス修道女会が委託運営。名瀬天使園で育った3歳になった児を養育。
1959年11月	児童福祉法による定員30人の養護施設として認可
1962年6月	定員40人に増員認可。
1982年	名瀬浦上に養護施設「白百合の寮」が移設新設落成
1989年現在	2名の和光園出身者が在籍(寮:2歳から18歳まで64名が在籍、Ref 43)

文献 37, 39, 46 による

も達の母親、あるいは姉として、家庭的雰囲気の中で子ども達の養育に当たった。1982年には現在の奄美市浦上に移転した。子どもたちは年数回、学芸会を和光園で行い、ステージと観客席に分かれ親は子供たちを見て子供たちの成長を見守った⁴⁵⁾。患者がバイクや自動車などを持つようになった1960年後半頃からは、親が白百合の寮に面会に行くことが多くなった。白百合の寮の資料によると、天使園から白百合の寮に入所した子供は合計37人であった(表7)。天使園を経ずに直接、白百合の寮に入所(天使園以外の施設などで保育され、その後寮に入所した子供など)は含まれていない。

世界は奄美の子供たちに熱い視線を注ぐ

1956年(昭和31年)4月16-18日にカトリック・マルタ騎士協会主催「ハンセン病患者の保護および社会復帰に関する国際会議(通称 ローマ会議)」が51カ国の代表によってローマで開かれた^{3, 29, 47)}。日本から浜野規矩雄藤楓協会理事長、林芳信多磨全生園長、野島泰治大島青松園長の3人が出席した。この会議ではいわゆる「ローマ宣言」が決議された。その内容には、児童は、正しい手段により、感染から保護されるべきこと、が記載されていた。

日本が採用しているハンセン病予防のための優

生保護法や断種、妊娠中絶のことを発表した際、会場の反応はとても冷ややかで、満場水を打ったようになってしまったという。しかし、最後に「ひとつの試みとも言えることを実施している。ハンセン病は接触伝染であることを前提に出産時に新生児を母胎より直ちに引き離して、他の健康な人の手もとで育てるよう修道女会に預けている」と発表を締めくくったところ、満場百雷の拍手が起って初めて温かさが戻って来ました、と回想している²⁴⁾。カトリックの集まる会議であったこともあり、ハンセン病が優生保護法の対象疾患に入っていること、中絶などが行われていることに怒りがあったのかもしれないが、カトリックの関与のもとで、和光園では生まれた子供を施設で養育していることに参加者は安堵したのであろう。この話は厚生技官から松原に「松原さんあなたが勝ちましたよ、20年後が見ものですよ!世界があなた方を見ていますよ。」と伝えられ²⁴⁾、世界の常識は厚生省内でもある程度認識があったと考えられる。

天使園・白百合の寮で成長した子供たちが社会で生きる

和光園で出生した子供、天使園で育った子供、白百合の寮で育った子供、園内保育所で育った子供のそれぞれの人数は資料が残っておらず不明で

表7 各施設で育った子供たち

園内保育所	57(1954-1976, Ref 7) 26(1954-1957)
園内出生児 (他園から出産のために来た人もいる) (出産後、園外で引取った場合もある) (1973年頃まで出産あったようである)	44(Ref 12, p197) 40を数えるにすぎない(Ref 11, p175) 50くらいか(Ref 40、沖縄や熊本、鹿児島から子供を生むためにきた人たちもいた) 50近い(Ref 20,35) 40に近い(1952頃-1965、Ref 45) 70(Ref 38)
園内看護婦に育てられた子供	6-7(Ref 23)
松原家で育てられた子供	3(Ref 40)
こどもの家/天使園 (入園後すぐ死亡した赤子もいた)	37(Ref 11, p79, Ref 23) 44(1955-1979, Ref 24)
白百合の寮 (3歳以降に入寮、18歳以前に退寮することあり)	37(白百合の寮の資料、天使園から来た子供)

あるが、文献からある程度の人数を推し量ることができる(表1、7)。

ハンセン病の親から生まれ、現在、社会人として活躍しているY氏はゼローム神父の追悼文の中で、ゼローム神父の記憶を述べている³⁹⁾。「墮胎の罪に関して、聖時間中しばしば意向に出して祈られていた。最も味方の立場の母親が墮胎により、無力な胎児の敵になっている。こんな悲しいことはない。ゼローム神父様はかつて奄美和光園(国立ハンセン病療養所)で院内出産をめぐって、墮胎を絶対的に認めないパトリック神父様と激しく対立したと聞いている。このような過去の汚点を償うかのように、よく墮胎の罪に関して熱心に祈られていたように思う。」「ライ予防法が廃止された年、奄美和光園で糸永司教様司式で和光園の講堂で感謝の御ミサが厳かに捧げられた。ミサの後、茶話会がもたれゼローム神父を数人の園生のお父さん達が囲んだ。彼らが『全国のハンセン病療養所の中で唯一ここの子供が授かり、孫までいる。神父さん有難う』と言ってきて、そのことを神父様は口にされ、大変嬉しそうにしておられた。」³⁹⁾。Y氏は最後に、「生前の父親を知らない私にとっても慈父のような存在でもあった。神に感謝。神父様心から有難うございます。」³⁹⁾、とゼローム神父に感謝を述べている。

総括

ハンセン病療養所である和光園で新しい命が生まれ、育ち、学び、社会で活躍していることを、文献などで明らかにした。年代は、文献から可能な限り正確に記載し、当事者などからも話を聞き、地域、日本、世界と対比した。時代的背景を追いながら、和光園の子供たちを考察したい。

ハンセン病の政策は治療薬の有無によって大きく変化する。日本では感染性を有する多菌型のハンセン病が多いため、治療薬のない時代には、同居する子供のハンセン病発病率は高く、世界的にも10%から40%程度の発病率の記載がある^{1、3)}。幸い、和光園では治療薬のプロミンが使用されるようになってから、療養所としての機能が動き出した。一方、1953年12月の日本復帰までは米国のハンセン病政策が色濃かった。その中で宗教、

カトリック神父の影響も大きかった。

カトリックでは、妊娠・出産は当然で、墮胎は罪である。パトリック神父と松原若安は和光園において宣教に努め、多数の信者を得た。また、パトリック神父は和光教会の司祭に、松原は和光園の事務長になり、彼らの妊娠・出産に対する考えは入所者の間に広まっていく。さらに、星塚敬愛園の大西基四夫園長もカトリックで、パトリック神父や松原の考えを陰に陽に支援した。彼ら3人の力が和光園での出産を可能にしたのである。優生保護法の対象疾患にハンセン病が追加された(1948年)が、当時の奄美は米国の占領下で、パトリック神父の発言力は強く、法律の影響は大きくはなかったと考えられる。その中で、本土復帰の前の1953年から、復帰後の1954年は過渡期で、入所者、子供の親と和光園、そしてカトリックによって、「夫婦舎の内則」が作られ、妊娠・出産・保育が実質可能になった。出産後は子供たちの保育を看護婦、教会(松原家)が対応し、園内保育所も利用しながら、「こどもの家」のオープンを待った。厚生省との対応は事務長である松原が行い、大西は支援した。厚生省としては、スムーズに機能しているシステムを、非難しながらも黙認するしかなかった。生まれた子供を出生直後からどこで、誰が保育・養護をするかが課題であった。パトリック神父は和光園をカトリックの施設にするか、園内に子供の施設を作ること考えていたようである²²⁾。これはパトリック神父と松原などの会話で話題にのぼったことを、松原の次男が聞いたのであるが、可能性の話であったかもしれない。和光園の外に乳児園と養護施設を建設するというゼローム神父や大西らの考えは、カトリックの支援を必要とした。そのために、パトリック神父、ゼローム神父、松原、大西らの役割は大であった。先ず、こどもの家/天使園を作ることで、和光園、厚生省対策が可能になった。その後、1959年には白百合の寮を設立した。カトリックの支援のもと、妊娠から独り立ちまでのシステムが完成した。4人のカトリック信者を中心に多くの人々の力の結集で成功した。

パトリック神父はハンセン病患者に生涯を捧げたいと念じ、和光園の患者と接していた³¹⁾。彼の情熱こそが松原や大西。ゼローム神父などの行動

に力を与え、国の圧力にも抗することができたのであろう。

大西が和光園の件に大きな関与を持ったのはなぜであろうか。カトリックであるからであろうか。それならば、敬愛園でも同様のことを行うなり、その動きがあってもよい。しかし、その動きは見られない。敬愛園は戦前から厚生省の管轄で、癩予防法、優生保護法、らい予防法の元で、大西園長の独断は許されない状況であったと考えられる。一方、彼が診療援助もしていた和光園はカトリックが強く、米国占領下で、パトリック神父、松原、ゼローム神父がいることで、カトリックに基盤を置いた大西の考えを実践できたと考えられる。システムを完成させ、その後は、厚生省に対して、現状認知、さらに大西本人が和光園の園長になり、厚生省からの干渉を排したと考えられる。子どもたちへの愛情が、大物園長を、降格人事ともいえる小さなハンセン病療養所の園長に自発的に就かせることになったのではないであろうか。

ハンセン病は、感染・発症力は弱い、小児期に患者と接触することが感染・発病の危険性を増加させる。そのため、出生直後に患者から離すことによって感染・発病の可能性はほとんどなくなる。らい予防法、優生保護法、呼吸器感染、接触感染。感染・発症していない子供は療養所内での生活は困難、医療施設で本来は出生はありえない。これらの環境において、理想的な対応、現実的な対応はどのようなものであったのであろうか。これら多くの因子を考え合わせると妊娠・出産は療養所内では不可能であったと考えられる。

和光園と同じようにアメリカによる沖縄統治下におかれた国立療養所宮古南静園では、1950年(昭和25年)から1955年にかけて子供が62人生まれ、そのうち1991年(平成3年)には56人が生存していた⁴⁸⁾。しかし、育児に関して当時の宮古群島知事と交渉したが、入所者の希望のシステムは叶えられず⁴⁹⁾、母親は園外に出て育児したり、親戚に保育を頼んだりした⁵⁰⁾。

しかし、和光園では自治会、施設、カトリックを合わせた形で、「夫婦舎の内則」を作り、そして出産後の保育・養護のシステムができあがった。子どもは小さいときは年に数回親に会いに行く、見に行く程度で、親は遠くから子供の成長を願う

ばかりであった。子供たちは成人になり、幸せな生活をし、療養所に時たま顔を見せるようである。また、親が社会復帰し、子供と一緒に幸福生活をした例もかなりあるが、資料はなく、彼らに問い合わせすることは困難であった。

和光園では園内での出生児は表7から70人程度と考えられる。こどもの家(名瀬天使園)は50人程度、白百合の寮は40人程度と考えられる。一方、園内保育所には60人程度が在籍したと考えられる。しかし、詳しい記録は残っていない。子どもたちの過去を明らかにすることを避けるためである。その中でカミングアウトした人が数人いる。彼らも周囲が騒ぐことに戸惑いを感じている。市民のひとりとして普通の生活を望んでいる。

和光園では出生直後に親子分離保育にしたが、当時の医学的状況からは正しい選択と考えられる。白百合の寮での対応も、年2回程度和光園に出向いての面会であったが、後には親が白百合の寮に来ることで、面会規制も緩やかになり、現実に即したものになっていった。

和光園における子どもたちの巣立つ過程を見ると、法律や時代の流れを受け入れる前に、人間の尊厳、人間として正直に生きる大切さを明示している。生まれる子どもが将来不幸になるかもしれないという理由で中絶やワゼクトミーさせることは間違いである。不幸にしないための最大限の環境作りをすることで、子供の幸せを作ることが大切であることを示している。手放して妊娠・出産を進めるのではなく、生まれた場合に、その子供がハンセン病にならない、安心した保育が保証され、愛情こもった養育がなされ、社会に巣立つことを保証できるシステムを作ることの重要性を強く示している。このシステムを和光園では完備させた。このシステム作りが一朝一夕でできたのではなく、多くの人々の情熱と努力に支えられ、それに応えて、多くの親と子供たちが沢山の愛情のもとに、普通の親子と同じように強い絆で結ばれたことが、現在の奄美での平和な日常につながっている。

他のハンセン病療養所は、法律のもとに運営され、ワゼクトミーの歴史も長く、宗教の大きな力が無いなど、和光園とは大きな違いがある。

和光園で生まれた子供たちとその親の幸せを祝

福したい。

謝 辞

本論文を作成にあつたて、奄美大島の方々に多くの貴重な助言をいただきました。深謝いたします。

本論文は、平成 21 年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「ハンセン病の再発・再燃、難治症例に対する予防・診断・治療とハンセン病の啓発に関する研究」の分担研究「ハンセン病診療のネットワーク構築」の補助金を受けた。

文 献

- 1) 石井則久：皮膚抗酸菌症テキストブック。pp1-130, 金原出版, 東京, 2008.
- 2) 荒井英子：ハンセン病とキリスト教。pp1-217, 岩波書店, 東京, 1996.
- 3) 犀川一夫：ハンセン病政策の変遷。pp1-288, 沖縄県ハンセン病予防協会, 那覇, 1999.
- 4) 光田健輔：光田健輔と日本のらい予防事業—らい予防法五十周年記念—。藤楓協会(東京), pp1-630, 1958.
- 5) 奄美宣教 100 周年記念誌編集部：カトリック奄美 100 年 (奄美宣教 100 周年実行委員会) pp1-266, 奄美宣教 100 周年実行委員会, 名瀬, 1992.
- 6) 奄美和光園：昭和 27 年年報 (奄美和光園編集) pp1-68, 奄美和光園、名瀬, 1953.
- 7) 奄美和光園：創立 40 周年記念誌 (奄美和光園編集) pp1-162, 奄美和光園、名瀬, 1984.
- 8) 国立療養所奄美和光園：「光仰ぐ日あるべし・創立 50 周年記念誌」, 1993.
- 9) 滝沢英夫：奄美の本土分離と患者の送還。和光, 41 : 6-7, 2000.
- 10) 藤野 豊：ハンセン病と戦後民主主義—なぜ隔離は強化されたのか。pp1-217, 岩波書店, 東京, 2006.
- 11) 大西基四夫：まなざしその二。pp1-264, みずき書房, 大分, 1991.
- 12) 大西基四夫：まなざし, pp1-222, みずき書房, 大分, 1986.
- 13) 大平 馨：官舎哺育の頃。和光, 2 月 : 2-7, 1997.
- 14) 大平 馨：官舎哺育の頃-補遺。和光, 9 月 : 7, 1997.
- 15) あまみ保育所：職場紹介。和光, 26 : 6, 1996.
- 16) 森 修一、石井則久：ハンセン病の疫学。総説現代ハンセン病医学 (大谷藤郎監修), pp362-384, 東海大学出版会, 神奈川, 2007.
- 17) テッド・グーゲリック、ミルトン・ブルームバウム：隔離される病 pp1-181, ステラコーポレーション, 東京, 2000.
- 18) 厚生省優生結婚相談所：結婚と癩病 (昭和 16 年)。性と生殖の人権問題資料集成 第 21 巻 (編集復刻版), pp8-9, 不二出版, 東京, 2002.
- 19) スタンレー・スタイン (勝山京子監訳)：アメリカのハンセン病カーヴィル発「もはや一人ではない」, pp1-469, 明石書店, 東京, 2007.
- 20) 奄美和光園：行幸啓記念誌 (創立 30 周年記念誌) (奄美和光園編集) pp1-91, 奄美和光園、名瀬, 1974.
- 21) ハンセン病問題に関する検証会議：ハンセン病問題に関する検証会議最終報告書 別冊 胎児等標本調査報告, 日弁連法務研究財団、東京、2005.
- 22) 大平 馨：官舎哺育の頃—その二。和光, 5 月 : 3-7, 1997.
- 23) 大平 馨：官舎哺育の頃—その三。和光, 8 月 : 5-6, 1997.
- 24) ショファイユの幼きイエズス修道会日本管区：いのちの水に流れるままに (ショファイユの幼きイエズス修道会日本管区編集) pp1-189, ショファイユの幼きイエズス修道会日本管区本部, 宝塚, 2007.
- 25) 田尻 敢：癩と妊娠。医事公論 1440 : 674, 1940.
- 26) Cochrane RG: A practical textbook of leprosy London Oxford University Press 1947.
- 27) 井上 謙：らい予防方策の国際的変遷 (1-9)。愛生 2 号—10 号, 1957.

- 28) 犀川一夫：らいの疫学. 日らい会誌 58：, 1989.
- 29) 内田博文：ハンセン病と日本国憲法. 総説現代ハンセン病医学 (大谷藤郎監修), pp412-424, 東海大学出版会, 神奈川, 2007.
- 30) 佐藤 元、Frantz JE：米国におけるハンセン病政策の変遷. 日ハンセン病会誌 74:23-41, 2005.
- 31) 奄美界編集部：神の人＝フィン・パトリック (1). 奄美界：2 (1号), 10-13, 1962.
- 32) 奄美界編集部：神の人＝フィン・パトリック (2). 奄美界：2 (11号), 11-13, 1962.
- 33) 奄美界編集部：神の人＝フィン・パトリック (3). 奄美界：2 (21号), 12-14, 1962.
- 34) 森本季子：私の奄美紀行 (4). 聖母の騎士 (聖母の騎士社発行) 5月号：18-23, 1990.
- 35) 森本季子：私の奄美紀行 (5). 聖母の騎士 (聖母の騎士社発行) 6月号：12-16, 1990.
- 36) 奄美和光園：奄美和光園の歩み (創立 20 周年記念誌、奄美和光園編集) pp1-64, 奄美和光園、名瀬, 1965.
- 37) 杉山博昭：奄美大島におけるハンセン病問題とカトリック—松原若安を中心に—. 純心現代福祉研究 12：17-31, 2008.
- 38) 井原憲一：松原若安氏が死去. 和光, 1：5, 1990.
- 39) ゼローム神父記念誌刊行実行委員会編集：ゼローム神父記念誌 (ゼローム神父記念誌編集委員会編集) pp1-231, ゼローム神父記念誌刊行実行委員会, 名瀬, 2006.
- 40) 滝沢英夫：名瀬天使園が閉鎖される. 和光 (奄美和光園発行) 第 8 号：1-3, 1992.
- 41) 平 義治：名瀬天使園創設の頃. 和光, 9：4, 1992.
- 42) 和光編集部：雑. 和光, 1：1-79, 1954.
- 43) 市川恵子：療友への手紙. 和光, 秋季号：8-12, 1957.
- 44) 和光編集部：ふるさと便り. 和光, 夏季号：20-21, 1959.
- 45) 細川護熙：ムレの血 (島の現実 7), 朝日新聞 1月13日鹿児島版, 1965.
- 46) 森本季子：私の奄美紀行 (10). 聖母の騎士 (聖母の騎士社発行) 11月号：12-17, 1990.
- 47) 林 芳信：ローマ国際癩会議に出席して. 多磨 37 (12号、臨時号)：2-12, 1956.
- 48) 宮古南静園：光芒 70 年 国立療養所宮古南静園の歩み, 2001 (リーフレット).
- 49) 松村憲一：生きるために, 解放教育：12月臨時号, 119, 1983.
- 50) 嘉数シゲ：学級迫害. 創立 70 周年記念誌, 宮古南静園および同自治会, 宮古, 2001.

Children born to Hansen's disease patients in Amami-Oshima, Kagoshima, Japan

Kazutaka MORIYAMA¹⁾, Ichiro KIKUCHI²⁾, Norihisa ISHII *³⁾

1)Expatriate of Hansen's disease, Amami, Kagoshima, Japan

2)Ai Raifu Uchinomaki, Aso-shi, Kumamoto, Japan

3)Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Higashimurayama, Tokyo, Japan

[Received: 15 April, 2009 / Accepted: 3 June, 2009]

Key words : Amami-Oshima island, catholicism, child birth, childcare, leprosarium

In the Japanese leprosaria, it was very difficult or almost impossible for leprosy patients to give birth to their children. There were various reasons for this situation. Leprosy in the women mostly worsened in pregnancy and some of the children developed leprosy. Because of the chronic nature of the disease, marriage was encouraged in Japanese leprosaria, so that vasectomy was usually enforced in men who were wed, while artificial abortion was enforced in pregnant women. The only one exception was the situation of the Amami Wako-en Leprosarium.

The Wako-en Leprosarium was started in 1943, and between 1946 and 1953, it was under American rule. Later it was transferred to Japanese rule. Religions such as Buddhism, Christianity and other religions greatly helped with leprosy patients, and in the Wako-en, it was Catholicism which prevailed.

Catholic believer Joan Matsubara (later the secretary of Wako-en), Father Patrick Finn, Kaoru Ohira (director) outlined how children born to Hansen's disease patients would be grown up and made the internal rules of the couples' dormitory, while this was impossible in other leprosaria. Between 1953 and 1954, children were brought up by Matsubara's family or nurses. And since November 1954, children were brought up at nurseries (firstly named "Children's House" and later at "Naze Engel House" and children between 2 and 3 years went to "White Lily House". The children could meet their parents at times and now they are full-fledged grown-up citizens.

*Corresponding author :

Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases,
4-2-1 Aobacho, Higashimurayama, Tokyo 189-0002, Japan

TEL : +81-42-391-8211 FAX : +81-42-391-8210

E-mail : e-mail:norishii@nih.go.jp

日本人のハンセン病発症における 細菌センサー分子の遺伝子多型の関与

金澤伸雄*¹⁾、三木田直哉¹⁾、李 洪錦¹⁾、中谷友美¹⁾、尾崎元昭²⁾、
小坂真紀³⁾、石井則久⁴⁾、西村泰行⁵⁾、古川福実¹⁾

- 1) 和歌山県立医科大学医学部皮膚科
- 2) 国立療養所長島愛生園皮膚科
- 3) 国立療養所多磨全生園皮膚科
- 4) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター
- 5) 和歌山県立医科大学先端医学研究所生体調節機構研究部

[受付・掲載決定：2008年12月5日]

キーワード：遺伝子多型、細菌センサー分子、日本人、ハンセン病

らい菌による慢性感染症であるハンセン病は、本邦においては新規発生をほぼ制圧できているものの、途上国ではまだ多くの患者がいる。ハンセン病発症に作用する宿主側要因の一つとして、遺伝的素因の関与が想定され、実際にいくつかの遺伝子変異が、発症の有無のみならず、らい腫型/類結核型/らい反応といった病型の違いにおいても関与することが報告されている。今回我々は、近年の自然免疫に関する研究の進展に基づき、代表的な細菌センサー分子である TLR2・DC-SIGN・NOD1・NOD2 に着目し、日本人ハンセン病患者における各遺伝子の一塩基多型 (SNP) の有無を検索した。その結果、DC-SIGN -336 の SNP が患者/健常者間で有意差を示しハンセン病発症に関与すること、特に TLR2 -16934 の特定の遺伝子型において DC-SIGN -336 の SNP が群間有意差を示し、変異間に相互作用があることが示唆された。

背景

らい菌による慢性感染症であるハンセン病は、本邦においては新規発生をほぼ制圧できているものの、途上国ではまだ多くの患者がいる。らい菌は細胞内寄生性の弱毒菌であるため、発症には宿

主側の要因が大きく作用する。さらに発症後も、個体のらい菌に対する反応性の違いにより、菌に対する細胞性免疫不全を伴い多菌性であるらい腫型 (L型) と、過剰免疫を伴い少菌性である類結核型 (T型) に分かれる。宿主側要因の一つとして、遺伝的素因が、発症の有無と病型の違いの2つの段階で作用すると想定されている¹⁾。

ゲノムワイドな連鎖解析によって決定した遺伝子座をもとに判明した疾患感受性遺伝子としては、染色体 6q25-q26 のパーキンソン病関連遺伝子である PARK2 (Parkin)/PACRG (Parkin co-regulated gene)²⁾ と 6p21 の LTA (Lymphotoxin

* Corresponding author:
和歌山県立医科大学医学部皮膚科
〒641-0012 和歌山市紀三井寺 811-1
TEL: 073-441-0661 FAX: 073-448-1908
E-mail: nkanazaw@wakayama-med.ac.jp

alpha)³⁾が報告され、そのハンセン病発症における役割の解析が進められている。またマウスで同定された細胞内寄生菌自然抵抗性遺伝子のホモログである NRAMP1 (Natural resistance-associated macrophage protein 1) についても連鎖解析によって関連が証明された⁴⁾。このほか、染色体 10p13⁵⁾、20p12⁶⁾、17q11-q21⁷⁾との関連が報告されているが、まだ遺伝子の特定には至っていない。

また、HLA とハンセン病の関連については、1970 年代より連鎖解析とケースコントロール解析双方で検索され、特定の民族におけるさまざまな HLA のサブタイプと特定の病型との関連が報告されている^{8,9)}。クラス I¹⁰⁾ や MIC (MHC class I chain-related molecule)¹¹⁾ に関するものもあるが、多くはクラス II に関するものであり、特に HLA-DR2 は L 型、T 型双方との関連が数多く報告されている⁹⁾。さらに、ケースコントロール解析によって、TNF α ¹²⁾、IL-10¹³⁾、IFN γ ¹⁴⁾、IL-12¹⁵⁾ などのサイトカイン、IL-12 受容体¹⁶⁾ のほか、ビタミン D 受容体¹⁷⁾、熱ショック蛋白 70¹⁸⁾、ラミニン¹⁹⁾、マンナン結合レクチン²⁰⁾ など、様々な non-HLA 遺伝子の一塩基多型 (SNP) とハンセン病との関連が報告されている。

一方、近年の自然免疫に関する研究の進展により、免疫担当細胞に存在する微生物センサー分子であるパターン認識受容体の全体像が急速に明らかになってきた。細菌に対する免疫応答には、細胞表面に存在する TLR (Toll-like receptor)、CLR (C-type lectin receptor) と細胞質内の NLR (Nod-like receptor) がそれぞれ特有の細菌パターン分子を認識し、協調して働く²¹⁾。らい菌に対する反応においては、細胞壁成分のうちリポタンパクを認識する TLR1/TLR2 ヘテロダイマー、特に TLR2 の重要性²²⁾ と、マンナンを認識する DC-SIGN (CD209) の関与が報告されている²³⁾ が、ペプチドグリカンの成分を認識する Nod1、Nod2 の関与も疑われる (図 1)。実際、TLR2 の SNP と L 型ハンセン病との関連が韓国のグループより報告されている²⁴⁾。

冒頭において本邦においてはほぼ制圧されたと書いたが、日本人のハンセン病患者がいなくなったわけではない。彼らの多くはすでに高齢となり、後遺症のためにらい予防法廃止後も各地の療養所

にとどまり、余生を送っている。現在アクティブな病変がなくても、遺伝子解析ならば可能であり、療養所であればサンプル採取も容易である。そこで今回我々は、日本人ハンセン病患者における TLR2、DC-SIGN、NOD1、NOD2 各遺伝子の SNP を検索し、発症の有無、病型の違いとの関連について検討した。

対象と方法

和歌山県立医科大学と国立療養所多磨全生園の倫理委員会の承認を得た計画に基づき、長島愛生園と多磨全生園に入所中の 99 名のハンセン病患者から文書で同意を得て静脈血を採取し、さらにゲノム DNA を抽出した。この DNA を鋳型に、TLR2・DC-SIGN・NOD1・NOD2 遺伝子の SNP を含む領域を PCR にて増幅し、得られた DNA フラグメントを直接シーケンスすることにより、SNP 配列を決定した。多磨全生園に 10 年以上勤務しらい菌への暴露の可能性がありながらハンセン病を発症しなかった医療スタッフ 16 名と 34 名の健康なボランティア、合わせて 50 名を健康コントロールとした。明らかな韓国籍の患者、BB 型、病型分類不能の患者を除き、病型のはっきりした 93 名において、各 SNP の有無について χ^2 検定による統

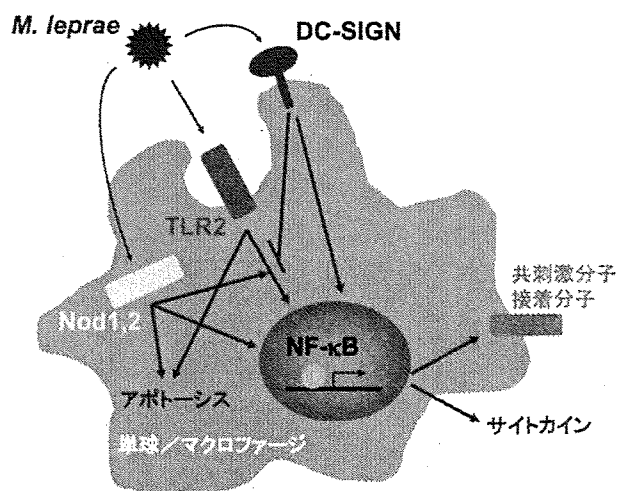


図 1 らい菌に対する細菌センサー分子による認識と免疫応答
細胞表面の TLR2 と DC-SIGN、細胞質内の Nod1、Nod2 が協調して働き、それぞれからのシグナルの相互作用の総和として、単球/マクロファージにおける NF- κ B の活性が決まると考えられる。

計的処理を行った。解析対象者の詳細を表1に示す。

解析した SNP の詳細は、TLR2 については、ハンセン病との関連が報告された 2029C>T(R677W)²⁴⁾のほか、日本の SNP データベースである JSNP にある 510delT (170fs)、SNP データベースにある 1232C>T(T411I)、1667C>T(I556T)、1736G>A (R579H)、1892C>A(P631H)、2143T>G(Y715N)、2145T>G(Y715stop)、結核との関連が報告された 2258G>A(R753Q)²⁵⁾、アクネ菌や非定型抗酸菌の関与が想定されているサルコイドーシスとの関連が報告されたプロモーター領域の -16934²⁶⁾ の 10 種。DC-SIGN については、結核などの感染症との関連が報告されている²⁷⁾ がパキスタンのハンセン病とは関連がないと報告されたプロモーター領域の -939、-871、-336、-139²³⁾ の 4 種。NOD1 については、日本人のサルコイドーシスとの関連が報告された 796G>A(E266K)²⁸⁾。NOD2 については、非定型抗酸菌の関与が想定されているクローン病との関連が報告された 2104C>T(R702W)、2722G>C(G908R)、3020insC(1007fs)²⁹⁾ に加え、JSNP にある 2278C>T(R760C) とイントロン 3 の 49291470 の 5 種である。

結果と考察

TLR2 と NOD2 のアミノ酸変異を伴う SNP については、TLR2 2029C>T を含め、いずれもハンセン病患者には認められなかった。また NOD1 796G>A は、患者/健常者間、L 型/T 型間のいずれにおいても有意差を認めなかった。一方、プロモーター領域の SNP の中で、DC-SIGN -336TC が、L 型/T 型間では有意差を認めなかったもの

表1 遺伝子解析対象

病型	人数	年齢
L型	60(男46, 女14)	62 - 90歳(平均76歳)
T型	33(男22, 女11)	62 - 93歳(平均78歳)
健常コントロール	50(男27, 女23)	22 - 71歳(平均42歳)

の、健常コントロール群に比べてハンセン病患者群において有意に ($p<0.05$) 少なく、ハンセン病発症に対して抵抗性に作用することが見出された。一方、検索したそのほかの SNP に関しては、いずれも、どの群間においても有意差を認めなかった。さらに、数は少ないが女性患者のみにおいて検討すると、DC-SIGN -336TC のみならず、TLR2 -16934TT と DC-SIGN -939CC が、健常コントロールと比べ、有意に ($p<0.05$) 少ないことが認められた。興味深い事に、TLR2 -16934TT の患者は、健常者と異なりすべて DC-SIGN -336TT であり、一方 TLR2 -16934AA の健常者はすべて DC-SIGN -871TT であったことから、ハンセン病の発症において、これらの遺伝子変異が何らかの相互作用を有する可能性が示唆された。

TLR2 2029C>T については、当初韓国のグループが報告したプライマーを用いる²⁴⁾ と、患者とコントロールすべての症例において C/T ヘテロとなったが、上流の偽遺伝子の存在を指摘したインドのグループが報告したプライマーを用いる³⁰⁾ と、すべて C/C ホモとなり、SNP は認められなかった(図2)。この結果から、TLR2 2029C>T は民族を超えて存在しないことが明白となった(三木田直哉ほか:論文印刷中)。

DC-SIGN -336TC に関しては、パキスタン人のハンセン病とは関連が認められないと報告されている²³⁾ ことから、今回の結果は民族による差を反映したものと考えられる。一方、クローン病との関連が指摘されている NOD2 の SNP は、白人において認められるのみで東アジア人には認められないとされているが、特にハンセン病患者において認

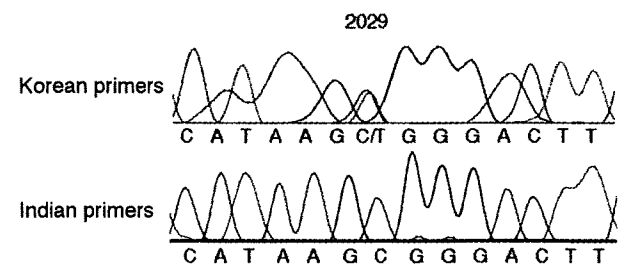


図2 TLR2 2029C>T 変異は日本人においても存在しない韓国のグループが報告したプライマーを用いると患者と健常者すべての症例で C/T ヘテロとなったが、インドのグループが報告したプライマーを用いるとすべて C/C ホモであった。

められるということはない（金澤伸雄ほか：論文投稿中）。

細胞内アクネ菌に対する反応低下を伴い日本人のサルコイドーシスとの関連が報告された NOD1 796G>A²⁸⁾ については、ハンセン病との関連は見出されなかったことから、らい菌とアクネ菌による細胞活性化機構の違いを反映している可能性も示唆される（李洪錦ほか：論文投稿中）。

まとめ

今回の遺伝子解析により、日本人ハンセン病患者の遺伝的背景の一部が明らかとなった。今回の研究成果は、本邦から消えつつあるこの疾患が残してくれた大きな遺産の一つであると確信するとともに、この貴重なサンプルをもとに今後の研究のさらなる発展の可能性を模索したい。

謝辞

ご協力いただいた国立長島愛生園の藤田邦雄園長、多磨全生園の青崎登前園長をはじめ職員の方々、貴重な血液をご提供いただいた患者の皆様に、この場を借りて深謝したい。本研究は、平成17年度かなえ医薬振興財団研究助成金を得て行われた。

文献

- 1) 金澤伸雄：ハンセン病の免疫学・分子生物学。日皮会誌 117: 2224-2225, 2007.
- 2) Mira MT, Alcais A, Van Thuc N, Moraes MO, Di Flumeri C, Hong Thai V, Chi Phuong M, Thu Huong N, Ngoc Ba N, Xuan Khoa P, Sarno EN, Alter A, Montpetit A, Moraes ME, Moraes JR, Dore C, Gallant CJ, Lepage P, Verner A, van de Vosse E, Hudson TJ, Abel L, Schurr E: Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature* 427: 636-640, 2004.
- 3) Alcais A, Alter A, Antoni G, Orlova M, Van Thuc N, Singh M, Vanderborgh PR, Katoch K, Mira MT, Thai VH, Huong NT, Ba NN, Moraes M, Mehra N, Schurr E, Abel L: Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat Genet* 39: 517-522, 2007.
- 4) Abel L, Sanchez FO, Oberti J, Thuc NV, Hoa LV, Lap VD, Skamene E, Lagrange PH, Schurr E: Susceptibility to leprosy is linked to the human NRAMP1 gene. *J Infect Dis* 177: 133-145, 1998.
- 5) Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, Balakrishnan K, Ghei S, Fisher SE, Golding M, Shanker Narayan NP, Sitaraman T, Sengupta U, Pitchappan R, Hill AV: A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat Genet* 27: 439-441, 2001.
- 6) Tosh K, Meisner S, Siddiqui MR, Balakrishnan K, Ghei S, Golding M, Sengupta U, Pitchappan RM, Hill AV: A region of chromosome 20 is linked to leprosy susceptibility in a South Indian population. *J Infect Dis* 186: 1190-1193, 2002.
- 7) Jamieson SE, Miller EN, Black GF, Peacock CS, Cordell HJ, Howson JM, Shaw MA, Burgner D, Xu W, Lins-Lainson Z, Shaw JJ, Ramos F, Silveira F, Blackwell JM: Evidence for a cluster of genes on chromosome 17q11-q21 controlling susceptibility to tuberculosis and leprosy in Brazilians. *Genes Immun* 5: 46-57, 2004.
- 8) de Vries RR, Fat RF, Nijenhuis LE, van Rood JJ: HLA-linked genetic control of host response to *Mycobacterium leprae*. *Lancet* 2: 1328-1330, 1976.
- 9) Gorodezky C, Alaez C, Munguia A, Cruz R, Vazquez A, Camacho A, Flores O, Rodriguez M, Rodriguez O: Molecular mechanisms of MHC linked susceptibility in leprosy: towards the development of synthetic vaccines. *Tuberculosis* 84: 82-92, 2004.
- 10) Shankarkumar U, Ghosh K, Badakere S, Mohanty D: Novel HLA class I alleles associated with Indian leprosy patients. *J Biomed Biotechnol* 2003: 208-211, 2003.
- 11) Tosh K, Ravikumar M, Bell JT, Meisner S, Hill AV, Pitchappan R: Variation in MICA and

- MICB genes and enhanced susceptibility to paucibacillary leprosy in South India. *Hum Mol Genet* 15: 2880-2887, 2006.
- 12) Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor CG, Saha B, Hazra SK, Hill AV, Kwiatkowski D: Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 176: 530-532, 1997.
 - 13) Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, Moraes MO, Vieira LM, Cabello PH, Bakker AM, Matos HJ, Huizinga TW, Ottenhoff TH, Sampaio EP, Sarno EN: Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis* 186: 1687-1691, 2002.
 - 14) Reynard MP, Turner D, Junqueira-Kipnis AP, Ramos de Souza M, Moreno C, Navarrete CV: Allele frequencies for an interferon-gamma microsatellite in a population of Brazilian leprosy patients. *Eur J Immunogenet* 30: 149-151, 2003.
 - 15) Morahan G, Kaur G, Singh M, Rapphap CC, Kumar N, Katoch K, Mehra NK, Huang D: Association of variants in the IL12B gene with leprosy and tuberculosis. *Tissue Antigens* 69 Suppl 1: 234-236, 2007.
 - 16) Ohyama H, Ogata K, Takeuchi K, Namisato M, Fukutomi Y, Nishimura F, Naruishi H, Ohira T, Hashimoto K, Liu T, Suzuki M, Uemura Y, Matsushita S: Polymorphism of the 5' flanking region of the IL-12 receptor beta2 gene partially determines the clinical types of leprosy through impaired transcriptional activity. *J Clin Pathol* 58: 740-743, 2005.
 - 17) Roy S, Frodsham A, Saha B, Hazra SK, Mascie-Taylor CG, Hill AV: Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *J Infect Dis* 179: 187-191, 1999.
 - 18) Rajalingam R, Mehra NK, Singal DP: Polymorphism in heat-shock protein 70-1 (HSP70-1) gene promoter region and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. *Indian J Exp Biol* 38: 658-662, 2000.
 - 19) Wibawa T, Soebono H, Matsuo M: Association of a missense mutation of the laminin alpha2 gene with tuberculoid type of leprosy in Indonesian patients. *Trop Med Int Health* 7: 631-636, 2002.
 - 20) de Messias-Reason IJ, Boldt AB, Moraes Braga AC, Von Rosen Seeling Stahlke E, Dornelles L, Pereira-Ferrari L, Kreamsner PG, Kun JF: The association between mannan-binding lectin gene polymorphism and clinical leprosy: new insight into an old paradigm. *J Infect Dis* 196: 1379-1385, 2007.
 - 21) Latz E, Fitzgerald KA: Innate immunity: sensing and signaling. *Nat Rev Immunol* poster, 2008.
 - 22) Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A, Liu PT, Cole ST, Godowski PJ, Maeda Y, Sarno EN, Norgard MV, Brennan PJ, Akira S, Rea TH, Modlin RL: Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med* 9: 525-532, 2003.
 - 23) Barreiro LB, Quach H, Krahenbuhl J, Khaliq S, Mohyuddin A, Mehdi SQ, Gicquel B, Neyrolles O, Quintana-Murci L: DC-SIGN interacts with *Mycobacterium leprae* but sequence variation on this lectin is not associated with leprosy in the Pakistani population. *Hum Immunol* 67: 102-107, 2006.
 - 24) Kang TJ, Chae GT: Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 31: 53-58, 2001.
 - 25) Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, Coskun M, Cilli A, Yegin O: The Arg-753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur Respir J* 23: 219-223, 2004.
 - 26) Veltkamp M, Wijnen PA, van Moorsel CH, Rijkers GT, Ruven HJ, Heron M, Bekers O, Claessen AM, Drent M, van den Bosch JM, Grutters JC: Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron polymorphisms: func-

- tional effects and relevance to sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 149: 453-462, 2007.
- 27) Barreiro LB, Neyrolles O, Babb CL, Tailleux L, Quach H, McElreavey K, Helden PD, Hoal EG, Gicquel B, Quintana-Murci L: Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis. *PLoS Med* 3: e20, 2006.
- 28) Tanabe T, Ishige I, Suzuki Y, Aita Y, Furukawa A, Ishige Y, Uchida K, Suzuki T, Takemura T, Ikushima S, Oritsu M, Yokoyama T, Fujimoto Y, Fukase K, Inohara N, Nunez G, Eishi Y: Sarcoidosis and NOD1 variation with impaired recognition of intracellular *Propionibacterium acnes*. *Biochim Biophys Acta* 1762: 794-801, 2006.
- 29) Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411: 599-603, 2001.
- 30) Malhotra D, Relhan V, Reddy BS, Bamezai R: TLR2 Arg677Trp polymorphism in leprosy: revisited. *Hum Genet* 116: 413-415, 2005.

Genetic involvement of bacterial sensor molecules in Japanese leprosy

Nobuo KANAZAWA *¹⁾, Naoya MIKITA¹⁾, Hong-jin LI¹⁾, Yumi NAKATANI¹⁾,
Motoaki OZAKI²⁾, Maki KOSAKA³⁾, Norihisa ISHII⁴⁾,
Hiroyuki NISHIMURA⁵⁾, Fukumi FURUKAWA¹⁾

1)Department of Dermatology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

2)Department of Dermatology, National Sanatorium Nagashima Aisei-en, Setouchi, Okayama, Japan

3)Department of Dermatology, National Sanatorium Tama Zensho-en, Higashimurayama, Tokyo, Japan

4)Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Higashimurayama, Tokyo, Japan

5)Department of Molecular Immunology, Institute of Advanced Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

[Received / Accepted: 5 Dec. 2008]

Key words : bacterial sensor molecule, gene polymorphism, Japanese, leprosy

Occurrence of new patients of leprosy, caused by *Mycobacterium leprae* infection, is now almost absent in Japan but is still uncontrolled in developing countries. As one factor affecting the disease development, genetic predisposition of a host has been considered to be associated. Actually, various gene mutations have been reported to be associated at two stages of the disease progression, not only establishment of the disease but also determination of the phenotype, such as lepromatous (L)-type, tuberculoid (T)-type and reversal reaction.

On the basis of recent progress of the research on innate immunity, here we analyzed single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the genes of major bacterial sensor molecules expressed in antigen-presenting cells, *TLR2*, *DC-SIGN*, *NOD1* and *NOD2*, in Japanese leprosy patients. As a result, frequency of polymorphisms in *DC-SIGN -336* showed significant difference between the leprosy patients and the healthy controls, reflecting its role in establishment of the disease. Especially, among those with a particular *TLR2 -16934* genotype, frequency of the polymorphisms in *DC-SIGN -336* showed significant difference between the patients and the controls, suggesting any cooperation of these SNPs.

*Corresponding author :

Department of Dermatology, Wakayama Medical University

811-1 Kimiidera, Wakayama 641-0012, Japan

TEL : +81-73-441-0661 FAX : +81-73-448-1908

E-mail : nkanazaw@wakayama-med.ac.jp



Hansen病の皮膚症状

石井 則久*

Key words

環状紅斑，後遺症，知覚障害，末梢神経，らい反応

はじめに

Hansen病(Hansen's disease, Leprosy)は抗酸菌の一種であるらい菌(*Mycobacterium leprae*)による慢性感染症で，主な病変は皮膚と末梢神経である¹⁾。個々人によって病像に差がみられ，皮疹も多彩である²⁾。また，末梢神経障害がHansen病の病像を修飾するが多い。

種々の皮疹を提示し，Hansen病の病態の理解とともに，早期診断などに役立つことを期待したい。

I. 病態

らい菌の増殖は遅く(世代時間：12～13日)，至適発育温度は31℃前後であるため，皮膚症状はゆっくりと変化する。皮膚では主に真皮にらい菌が存在するために，汗腺や毛嚢が侵され，発汗障害や脱毛などをきたすことがある。末梢神経のSchwann細胞は，らい菌と親和性が高いため末梢神経障害がおこり，冷感，手指の拘縮などがおこり，皮疹が修飾される。そして，痛覚や温度覚が障害されるため，外傷や

火傷なども生じやすい。

個々人のらい菌に対する特異的な細胞性免疫能によって皮疹の数や病理像，末梢神経の障害度などに差異が生じる。この差異を病型として分類するが，WHO分類とRidley-Jopling分類(R-J分類)がある(図1)。WHO分類は少菌型(paucibacillary：PB)と多菌型(multibacillary：MB)に分類される³⁻⁵⁾。

II. 臨床症状

Hansen病の皮疹は痒みのない紅斑，白斑，丘疹，結節，環状斑などさまざまであり，Hansen病に特異な皮疹はない。皮疹は四肢や顔面に好発す

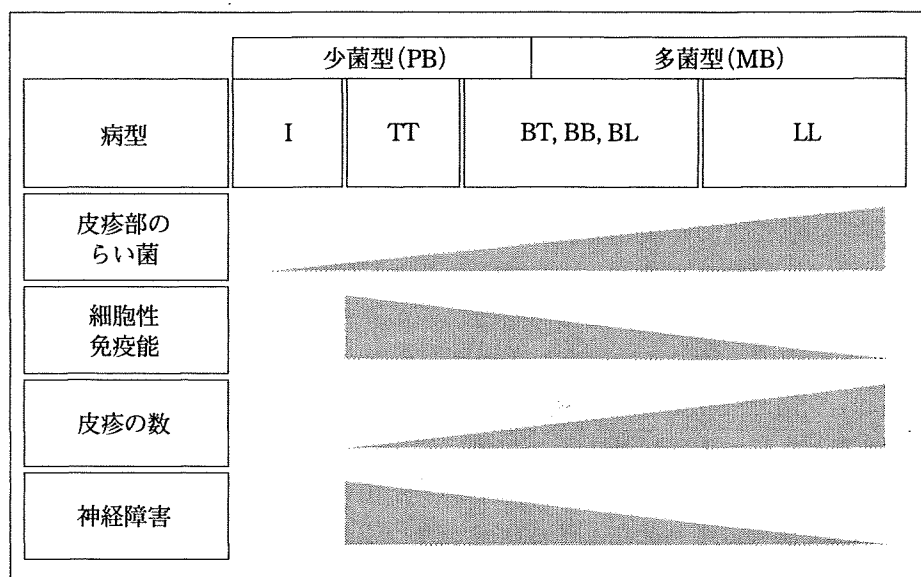


図1 Hansen病の病像

* Ishii, Norihisa(センター長) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター(〒189-0002 東村山市青葉町4-2-1)



図2 大耳神経の肥厚。硬い索条で、顔を右に90°回すと目立つ。



図3 臀部の脱色素斑。Hansen病初期の皮疹

るが、他部位にも認められる。皮疹にほぼ一致して知覚(触覚、痛覚、温度覚)の鈍麻や麻痺を認める。

皮疹を観察するときは、皮疹の数、分布が左右対称性か、皮疹に知覚(痛覚など)があるのか、中心治癒傾向のある紅斑や環状紅斑はあるのか、手足などに火傷や外傷が多くあるのか、などをチェックする。



図4 少菌型(PB)の皮疹(TT)。臀部から下背部にかけて中心治癒傾向のみられる乾燥性の環状紅斑局面。皮疹外側の境界明瞭。皮疹部の知覚は障害されている。

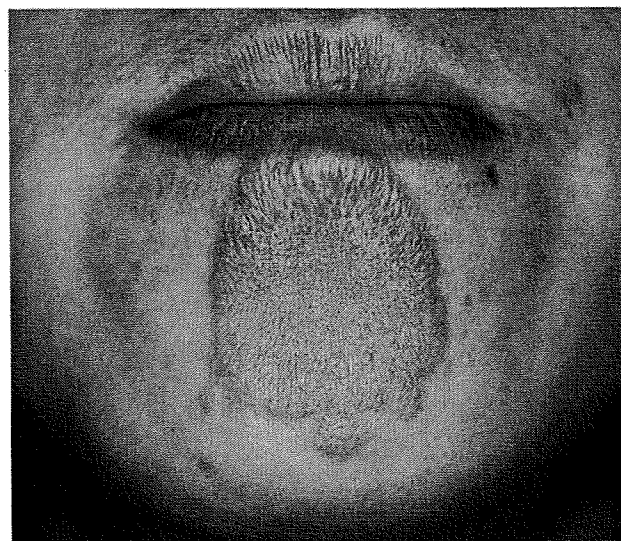


図5 少菌型(PB)の浸潤のある紅斑局面(BT)。皮疹表面は乾燥性で、中心部は軽快傾向を示している。衛星皮疹を認める。

また、末梢神経の肥厚(図2)や四肢を中心とした運動障害を認めることもある。外国人の場合には、皮膚色、表現の違い、会話能力の問題などから症状がわかりにくいこともある。

Ⅲ. 初期症状

初期病状は軽度の知覚低下や過敏を伴う白斑や淡紅色斑であるが(図3)、見逃されやすく、その後は自然治癒する場合が多い。ときに進行するこ



図6 多菌型(MB)の皮疹(BT). 黒褐色の肌色の患者にみられた環状紅斑

とがある。日本で初期症状を診察する機会はほとんどなく、Hansen病の流行している地域から来日した外国人で観察可能かもしれない。病理組織学的所見も特異的なものはない。鑑別として、尋常性白斑や貧血性母斑、炎症後色素脱出、癩風、脂漏性皮膚炎、単純性秕糠疹などがある。

IV. 少菌型(PB)にみられる皮疹

PBでは1ないし数個の皮疹で、乾燥傾向があり、辺縁がやや隆起した境界明瞭な紅斑や環状斑として認められることが多い(図4, 5)。皮疹部の知覚障害、発汗障害などを認める。

V. 多菌型(MB)にみられる皮疹

MBでは皮疹は左右対称性で、多数の紅斑、黄褐色から淡紅色の丘疹や結節、板状の結節や硬結などが全身に出現する(図6~9)。神経の障害は徐々に生じる。

VI. らい反応に伴う皮疹

らい反応とはHansen病の経過中に生じる急性の



図7 多菌型(MB)のドーナツ状の環状紅斑(BB). 皮疹内外の境界は明瞭である。



図8 多菌型(MB)の皮疹(BL). 全身に散在性に大小の浸潤性紅斑局面を認める。

炎症である⁶⁾。1型反応(境界反応)(図10, 11)と2型反応(らい性結節性紅斑, erythema nodosum leprosum: ENL)(図12, 13)がある。治療中に出現することが多いが、治療前後に出現することもある。