

香川県立保健医療大学リポジトリ

臨床遺伝子検査 ― 四半世紀のあゆみ ―

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上野, 一郎, Ueno, Ichiro メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/242

臨床遺伝子検査 — 四半世紀のあゆみ —

上野 一郎*

塩尻病院薬局長

香川県立保健医療大学名誉教授

Clinical Genetic Testing — Progress over the Past 25 Years —

Ichiro Ueno *

Department of Pharmacy, Shiojiri Hospital

Professor emeritus

要旨

臨床遺伝子検査は、1990年代前半に病原体遺伝子検査が導入され、腫瘍の体細胞遺伝子検査、先天異常の遺伝学的検査、薬物代謝遺伝子の遺伝子多型解析へと検査の対象と内容が拡大してきた。導入当初は、標的の遺伝子の同定（検出）が主流であったが、その後、定量検査、塩基配列解析へと病気の詳細な診断から治療方針の決定まで、個別化医療につながる検査へと内容も充実してきた。21世紀の医療は詳細な遺伝子解析が一層進み、その結果に基づいた個別化医療が医療の中心になると考えられる。

Abstract

Since it was first adopted in the early 1990s for identifying pathogenic genes, clinical genetic testing now accounts for over 90% of all genetic tests performed. Following its introduction, genetic testing has been used for a wide range of applications including somatic gene testing, genetic screening, and gene polymorphism testing. Initially, its primary application involved targeting genes of interest. Later, usage became more widespread as newer and more substantial methods were developed for base-pair sequencing and quantification. This proved conducive to the practice of personalized medicine, helping medical professionals diagnose diseases and determine therapeutic strategies. It is expected that in the 21st century, personalized medicine will be further developed with detailed genetic testing and combinations of optimal diagnostic agents based on the results of such tests.

Key Words: 病原体遺伝子検査 (pathogenic gene testing), 体細胞遺伝子検査 (somatic gene testing), 遺伝学的検査 (genetic screening), コンパニオン診断薬 (companion diagnostic agents), 診療報酬 (medical service fees)

*連絡先：〒399-0711 長野県塩尻市片丘 9270

* Correspondence to: 9270, Kataoka, Shiojiri, Nagano 399-0711, Japan

E-mail : kataokataiden@gmail.com

はじめに

臨床遺伝子検査は、1980年前半から大学病院の医局や基礎医学教室で始められ、保険診療として登場したのは1990年代前半になる。淋菌及びブクラミジアトラコマティスの検出を目的に、患部からスワブで採取した検体を用い、増幅せずに直接液相ハイブリダイゼーションで検出する方法である。その後、1990年代半ばになり、PCR増幅法を用いた淋菌及びブクラミジアトラコマティス同定検査に加え、結核菌及び非定型抗酸菌の同定検査が医療保険に認可された。以後、検査の対象は感染症検査に留まらず、造血管腫瘍、固形腫瘍、先天異常、一部の薬剤代謝酵素遺伝子にも及んでいった。検査内容も、標的遺伝子の核酸同定から定量、塩基配列の解析、マイクロアレイなどを用いた発現解析へと拡大してきた。これらの検査は、対象とする核酸の種類により、「病原体遺伝子検査（または単に核酸検査）」、腫瘍細胞の遺伝子を対象とする「体細胞遺伝子検査」、生涯不変で次世代に遺伝する生殖細胞系遺伝子を対象とした「生殖細胞遺伝子検査（または遺伝学的検査）」の3つに区別して取り扱われている。遺伝学的検査には、先天異常の遺伝子解析のほか、一塩基多型による易罹罹患性検査や薬剤応答性検査が含まれ、特に、先天異常の検査は、被検者に対する遺伝カウンセリングと同時にインフォームド・コンセントが必須である。表1と2に、平成28年度に改定された遺伝子関連検査の診療報酬算定表を示した¹⁾。（表1、表2）

表1 平成28年度診療報酬点数表¹⁾（感染症関連検査）
カッコ内は保険点数

区分	検査項目
D023-1	細菌核酸検出（白血球）（1菌種につき130）
D023-2	淋菌、クラミジア・トラコマチス核酸検出（204）
D023-3	淋菌及びクラミジア・トラコマチス同時核酸検出（286）
D023-4	HBV核酸定量、単純疱疹・水痘帯状疱疹ウイルス核酸定量（287）
D023-5	レジオネラ核酸検出（292）
D023-6	マイコプラズマ核酸検出（300）
D023-7	HCV核酸検出、HPV核酸検出、HPV簡易ジェノタイプ判定（360）
D023-8	インフルエンザ核酸検出、抗酸菌群核酸同定、結核菌群核酸検出（410）
D023-9	マイコバクテリウムアビウム・イントラセラー核酸検出（421）
D023-10	HCV核酸定量、HBV核酸pre-core、core promoter変異検出、MRSA遺伝子検出、SARSコロナウイルス核酸検出、HTLV-1核酸検出（450）
D023-11	HIV-I核酸定量（520、濃縮後定量すると+130）
D023-12	結核菌群RFP・PZA・INH耐性遺伝子検出（850）
D023-13	HPV-ジェノタイプ判定（2,000）
D023-14	HIV-ジェノタイプ薬剤耐性検査（6,000）

表2 平成28年度診療報酬点数表（体細胞遺伝子検査・遺伝学的検査）
カッコ内は保険点数

区分	検査項目
D004-2	悪性腫瘍遺伝子検査（別表1） 抗悪性腫瘍剤感受性検査（2,500）
D006-2	造血管腫瘍遺伝子検査（2,100）
D006-3	Major BCR-ABL1 mRNA定量（国際標準値2,520、それ以外1,200）
D006-4	遺伝学的検査（別表2）（3,880）
D006-5	染色体検査（2,712、分染法で+397）
D006-6	免疫関連遺伝子再構成（2,520）
D006-7	UDPグルクロン酸転移酵素遺伝子多型（2,100）
D006-8	サイトケラチン19（KRT19）mRNA検出（2,400）
D006-9	WT-1 mRNA（2,520）
N005-1	HER2遺伝子標本作製（2,700、病理標本を併せて作製3,050）
N005-2	ALK融合遺伝子標本作製（6,520）

別表1 悪性腫瘍遺伝子検査

イ	EGFR（2,500） ^{#1}	ロ	EGFR（2,100） ^{#2}
ハ	K-ras（2,100）	ニ	EWS-FLi1（2,100）
ホ	TLS-CHOP（2,100）	ヘ	SYT-SSX（2,100）
ト	c-kit（2,500）	チ	MSI ^{#3} （2,100）
リ	BRAF（6,520）	ヌ	RAS（2,500）
ル	センチネルリンパ節生検（2,100）		

#1：リアルタイムPCR #2：リアルタイムPCR以外
#3：マイクロサテライト不安定検査（micro satellite instability tests）

別表2 遺伝学的検査（3,880）

	対象病名
ア	デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、家族性アミロイドーシス、先天性QT延長症候群、脊髄性筋萎縮症
イ	ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症、網膜芽細胞腫、甲状腺腫瘍
ウ	フェニルケトン尿症、メーブルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、シトルリン血症（1型）、アルギノコハク酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症1型、MCAD欠損症、VLCAD欠損症、MTP（LCHAD）欠損症、CPT1欠損症、筋強直性ジストロフィー、隆起性皮膚線維肉腫、先天性銅代謝異常症、色素性乾皮症、先天性難聴、ロイスディーツ症候群、家族性大動脈瘤・解離
エ	神経有棘赤血球症、先天性筋無力症候群、ライソゾーム病（ムコ多糖症I・II型、ゴーシェ病、ファブリ病、ボンベ病を含む）、プリオン病、原発性免疫不全症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、神経フェリチン症、ペリー症候群、先天性大脳白質形成不全症（中枢神経白質形成異常症を含む）、環状20番染色体症候群、PCDH19関連症候群、低ホスファターゼ症、ウィリアムズ症候群、クルーゾン症候群、アペール症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群、ロスムンド・トムソン症候群、プラダー・ウィリ症候群、1p36欠失症候群、4p欠失症候群、5p欠失症候群、第14番染色体父親性ダイソミー症候群、アンジェルマン症候群、スミス・マギニス症候群、22q11.2欠失症候群、エマヌエル症候群、脆弱X症候群関連疾患、脆弱X症候群、ウォルフラム症候群、タンジール病、高IgD症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群、先天性赤血球形成異常性貧血、若年発症型両側性感音難聴、尿素サイクル異常症、マルファン症候群、エーラスダンロス症候群（血管型）

ここ十年、薬剤代謝酵素の遺伝子多型による薬物応答検査、すなわち、薬理遺伝学的検査（ファーマコジェネティクス；PGt）や、分子生物学に基礎を置いた分子標的遺伝子検査が注目されるようになった。これらは薬剤代謝酵素遺伝子の多型、あるいは、薬剤の作用部位のアミノ酸配列、すなわち、その元になる遺伝子配列を調べる検査で、この結果により、治療方針の決定や治療効果の判定を行う。薬剤の作用点に遺伝子変異が生ずると薬剤に不応答となるため、当該薬剤の適応にはあらかじめ遺伝子、あるいは、染色体レベルでの検査が必須となる。最近では、遺伝子検査と分子標的治療薬が一体となったコンパニオン診断薬が注目されている。

本稿ではこれら薬理遺伝学的検査、分子標的遺伝子検査について概説する。

1. 薬理遺伝学的検査

投与された薬剤は、大部分が水酸化、スルホン酸化、あるいは、グルクロン酸抱合されて肝、または腎から排泄される。その中で、生体内で薬物代謝に大きく関わっているのはチトクロームP450の一連のスルホン酸化・水酸化酵素群である。これらの酵素は頭にCYP（シップ）を付けて呼ばれる酵素群で、CYP代謝酵素の1／3程度を占めるCYP3A4は対象の基質スペクトルが広く基質特異性が低い。CYP3A4はスルホン化酵素であり、グレープフルーツジュースの成分で阻害されることが知られており、その結果、血中濃度が長時間にわたり高濃度になるため、医薬品の添付文書にはそれによる副作用が注意喚起されている。

2. 分子標的遺伝子検査と治療薬

1) 感染症関連¹⁾

ウイルスの中でもRNAウイルスはゲノムの変異速度が速いため、薬剤耐性変異を獲得しやすい。ヒト後天性免疫不全症候群（AIDS）のHIVウイルスは、個々の治療薬剤に対して耐性変異のパターンが明らかになっており、持続投与に当たり、ウイルス変異の状態を調べて薬剤選択をする必要がある。そのため、3カ月に1回を限度に「HIVジェノタイプ薬剤耐性」検査（6,000点）が医療保険で認められている。そのほか、抗結核薬の適応に当たりリファンピシン、ピラジナミド、イソニアジドの薬剤耐性変異の検出（850点）、ブドウ球菌メチシリン耐性遺伝子の検出（450点）も医療保険で認められている。また、子宮頸癌の原因ウイルスであるヒトパピローマウイルス（HPV）のジェノタイプ検査も保険認可されており、ハイリスクタイプ（主にHPV 16, 18, 31, 58型）の同定は、外科的摘出の診断基準の一つとなっている。さらに、2014年後半から2015年にかけて、これまでPEG-インターフェロン治療が困難とされてきたC型肝炎ウイルス治療（特に日本人の70%以上を占めるHCV-1b型）に極めて有効な経口薬剤が複数の製薬会社から発売された。

いずれもウイルスが持つ酵素や立体構造を阻害するもので、投与に当たりウイルスのジェノタイプや変異の有無を確認する必要がある。

2) 腫瘍関連

腫瘍の化学療法に用いる抗悪性腫瘍薬は、細胞周期のいずれかの時期に特異的に作用するか、それとは無関係に細胞を障害するものがある。

抗悪性腫瘍薬は、①アルキル化薬、②代謝拮抗薬、③抗腫瘍性抗生物質、④微小管阻害薬、⑤ホルモン類似薬、⑥白金製剤、⑦トポイソメラーゼ阻害薬、⑧生物製剤、⑨非特異的免疫賦活薬、⑩分子標的治療薬などに分類される。これらの薬剤は、最後の⑩を除き、正常細胞、とりわけ分化・再生の盛んな正常細胞をも攻撃するため、投与時期や用量の調節に専門性と経験が必要である。そこで、約10年前頃から、個々のがんの特性に対応した分子標的治療薬が注目され、実用化されるようになった。分子標的治療薬は、悪性腫瘍に特異的な分子生物学的特徴に対応した腫瘍分子を標的とした薬物で、抗体、小分子、分化誘導薬からなる。以下に、保険適用がされている分子標的治療薬の薬物一般名と対応する分子、疾病について概説する²⁾。

(1) 抗体

抗体医薬品の一般名は、monoclonal antibodyの頭をとって語尾にmab（マブ）を付ける。

①トラスツマブ

ヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）に対するモノクローナル抗体（以下mAb）で、HER2の過剰発現が抗体あるいはFISH検査で確認された乳癌に適用される。切除不能な進行・再発の胃癌にも有効である。

②リツキシマブ

Bリンパ球表面の分化抗原CD20に対するmAbで、CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫に有効である。

③モガムリズマブ

CC chemokine receptor 4（CCR4）陽性成人T細胞白血病リンパ腫に有効である。

④ベバシズマブ

血管内皮成長因子（VEGF）に対するmAbで、腫瘍血管新生の抑制、腫瘍間質圧低下による組織血中濃度の増加などにより、大腸癌、肺癌、乳癌などで効果が認められている。

⑤セツキシマブ、パニツムマブ

上皮成長因子受容体（EGFR）に対するmAbで、EGFR陽性でRAS遺伝子野生型に限って有効である。

⑥ニボルマブ

T細胞のPD-1に対するmAbで、腫瘍抗原特異的T細胞を活性化させて抗腫瘍効果を維持させる。悪性黒色腫を対象としていたが、非小細胞性肺癌など適応が広がっている。

(2) 小分子

チロシンキナーゼインヒビター (tyrosine kinase inhibitor) は、その頭をとって語尾に-tinib (チニブ)、それ以外のキナーゼインヒビターは、語尾に-ib (イブ) を付ける。

①ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ

EGFRのチロシンキナーゼを選択的に阻害することで下位へのシグナル伝達を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。EGFRに変異があり、RAS遺伝子が野生型である非小細胞肺癌に有効である。

②イマチニブ

フィラデルフィア染色体は慢性骨髄性白血病 (CML) の95%以上、急性リンパ性白血病 (ALL) の20%程度に認められ、腫瘍細胞表面にBCR-ABL融合遺伝子を出し、強力なチロシンキナーゼ活性を示す。イマチニブは、このチロシンキナーゼ活性を阻害する。さらにイマチニブは、血小板由来増殖因子受容体遺伝子PDGFRαあるいはc-KIT遺伝子に変異を有する消化管間質腫瘍 (GIST) にも有効であり、標準治療薬となっている。

ここ数年、イマチニブに耐性を示すCML、ALLが出現し、その原因としてABL遺伝子のATP結合部位に変異が認められている。これに対応して、第2世代の治療薬ニロチニブ、ダサチニブが開発され、医療保険で治療できるようになった。

③クリゾチニブ

EML4-ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に特異的に奏効する。

④スニチニブ

VEGF受容体、PDGF受容体、KITなど細胞増殖関連蛋白を阻害するマルチキナーゼ阻害薬で、腎癌、イマチニブ耐性GISTなどに有効である。

⑤ラパチニブ

EGFR、HER2チロシンキナーゼを阻害する。トラスツズマブ耐性HER2陽性乳癌に有効である。

⑥ボルテゾミブ

プロテアソームを阻害することで、癌細胞の複数のシグナル伝達系に作用して抗腫瘍効果を発揮する。再発または難治性の多発性骨髄腫で認可されている。

⑦ソラフェニブ

VEGF受容体、PDGF受容体、KITなど細胞増殖関連蛋白を阻害するマルチキナーゼ阻害薬で、腎癌、肝癌などに有効である。

⑧レゴラフェニブ

VEGFR、TIE2、KIT、PDGFR、RETなどのキナーゼに対するマルチキナーゼ阻害薬で、大腸癌やGISTで有効である。

⑨テムシロリムス

哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mTOR) の阻害薬で、注射液である。腎細胞癌が適応症である。

⑩エベロリムス

mTORの選択的阻害薬で、スニチニブまたはソラフェ

ニブによる治療抵抗性で根治切除不能、または転移性の腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、乳癌などに対して適応される。

(3) レチノイド

①トレチノイン

急性前骨髄性白血病 (APL) で認められるPML-RARα融合遺伝子に作用し、白血病細胞の分化誘導を促す。

②タミバロテン

APLの再発や難治性のAPLに対して適応される。

(4) その他

①ボリノスタット

ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬で、再発・難治性皮膚T細胞性リンパ腫 (CTCL) の標準治療薬である。

おわりに

臨床遺伝子検査の90%以上は病原体遺伝子検査である。これは、感染初期から高感度で特異的に、しかも自動化により迅速検査が可能となったためであろう。また、その背景に早い段階から医療保険として認可されてきたことがある。これに続いて、標的遺伝子の検出から定量、塩基配列の解析、遺伝子発現解析へと検査内容と対象を徐々に拡大させてきた。

21世紀の医療は、これらの検査技術を駆使し、個々人の病気の特徴を詳細に把握し、その人に合わせた治療法を行う「個別化医療」へと進むと考えられる。個別化医療により、治療期間の短縮が図られ、早期の社会復帰が可能となる。その結果として、医療費やその他の社会保障費の削減にもつながることから、21世紀の医療では、個別化医療が国民共通のコンセプトになりつつある。個別化医療の入り口である診断と治療、その後のモニタリングには、遺伝子・染色体検査が必須である。検査診断と治療薬が一体化したコンパニオン診断薬も急速に開発されており、今後、ますます拡大するものと思われる。

文 献

- 1) “医科点数表の解釈”，平成28年4月版，社会保険研究所，東京，2016.
- 2) 森本浩之輔，福島亮治，大谷道輝，館田一博，ほか，“今日の治療薬 解説と便覧”，2016年版，南江堂，東京，159-165，2016.

受付日 2016年11月26日

受理日 2016年12月10日