

「ゲノム診断とテーラーメイド医療 - その可能性と開発課題」

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 遺伝子診断開発部 玉造 滋

Summary

遺伝子を用いた体外診断用医薬品の開発は、これまでの感染症診断を目的とするものから、がん・体質（遺伝病を含む）の診断を目的とするものに重点を置くようシフトしつつあります。がんにおいては、早期発見に加え薬物に対する感受性や再発予測を行うことが可能になってきました。患者さんの個性に応じた治療方針を、遺伝子情報をもとにあらかじめ方向付けすることができる時代が訪れようとしています。

はじめに

1985年に発明されたPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）法は、研究・検査の分野において核酸（DNA/RNA）を扱うことを身近な日常茶飯事にしました。私どもロシュ社はこのPCR技術を用いて、体外診断用医薬品の開発を行い、アンプリコアの名前でHCVやHIV-1、結核菌などの測定キットを上市してまいりました。測定の自動化（コバス アンプリコア）やリアルタイムPCR（タックマン）による測定の迅速化もあいまって、感染症診断の分野では核酸増幅法による起炎菌の検出・測定は日常の検査となっています。

一方、ヒトのゲノムを調べる検査も身近なものになりつつあります。昨年、FDAが体外診断薬（510K）としての承認を出した「アンプリチップ AmpliChip」は、肝臓の薬剤代謝に関する酵素群の遺伝子型を調べることによって、患者ごとの薬剤代謝スピードを予測することを可能にするツールです。これまで医師が経験と勘と患者の様子を観察しながら決めていたいわゆる「お薬のさじ加減」を、患者個々のゲノムの情報という科学的根拠に基づいて治療開始前に高い精度で予測することが可能になりました。医薬品の開発においては、このような患者情報を基にしたフレキシブルな投与プロトコルの確立を求められる時代が訪れそうです。

がんの世界においてもがん細胞の遺伝子情報を調べることで、がんの早期発見のみならず、抗がん剤に対する反応性や再発・転移のしやすさがある程度までわかるようになってきています。

本講演では、遺伝子を解析する技術の概略と、それらを用いた検査業界の動向予測について述べたいと思います。また、このような最新技術は研究・開発にも、実際の利用にも非常に高いコストがかかりますが、現在の保険診療の枠組みとは別の枠組みについても若干の私観を述べさせていただきます。

核酸増幅検査（1990～2005年）

PCR法を用いた診断用医薬品が上市されたのは1990年代に入ってからのものであります。それまでの培地での菌体培養や、ラテックスビーズを用いた凝集反応など、ややプリミティブな印象が多かった臨床検査の現場が一変しました。検体から核酸を抽出する工程は煩雑ですが、核酸を扱うときには病原性や抗原性の劣化を気にする必要がなく、病原体の存在のみならず、ウイルスジェノタイプや薬剤耐性を担う遺伝子配列の変異などの治療に有用な情報が同時に多数引き出せます。たとえば、C型肝炎（HCV）の定量

測定キットは、インターフェロンやリバビリンの導入とともに、多くのお客様に院内検査としてご採用をいただき、臨床にお役立ていただきました。さらに核酸抽出法の簡素化や PCR+検出の自動化もあり、国内だけで 600 施設以上、世界中で PCR が臨床診断の主要な手段として使われるに至っています。

DNA チップによる体質診断 (2006 年 ~)

これまでの核酸増幅検査はそのほとんどが感染症原因菌・ウイルスの検出・測定を目的としてきました。しかし昨年、米国において初の診断用 DNA チップが認可されたのをきっかけに、ヒトの遺伝子情報を解析する方法の開発に弾みがつきました。AmpliChip は肝臓の代謝酵素群である CYP450 のうち多くの重要な薬剤の代謝に係わる CYP2C19 と CYP2D6 の遺伝子型を調べるものです。チップ上に 1 万を超えるプローブが固定化されており、そこから得られる情報をソフトで解析することで、被験者の薬剤代謝能力が判定できます。遺伝子素因を検査することで、低い投薬コストで、効果の高い治療を選択できると期待されているのです。

がんの診断

がんは、かなり思い切った言い方をすれば遺伝子の異常に起因する病気です。本来、正常に分裂し分化し、やがて死ぬようにプログラムされている細胞の遺伝子情報に乱れが生ずると、細胞が暴走 (がん化) し不死化してヒトの命までも奪うことに帰結します。このがん特有の遺伝子の乱れ (突然変異、後天的遺伝子修飾異常) や遺伝子情報の発揮の仕方 (発現情報) もいろいろな方法で調べることができるようになってきました。

mRNA 発現プロファイリング : がん組織における遺伝子の発現プロファイルを検査することで、がんの進行度や転移度を診断することができるようになってきました。治療法によってはその奏功度合いも予測でき、患者さまごとの個別治療とモニタリングが可能になりつつあります。

エピジェネティック変化の検出 : 遺伝子の塩基配列の異常ではなく、後天的な遺伝子の化学修飾 (メチル化など) をエピジェネティックな変化といいます。一定のがんにおいては、いくつかの特定の遺伝子において高頻度にメチル化されていることが判ってきました。複数の遺伝子のメチル化パターンを調べれば比較解析すると、がんの早期発見や悪性度の判定に使える可能性が示されています。また、メチル化が後天的な変化であることから、後天的な要素が大きく係わる生活習慣病のリスク判定に使えるとの説もあるようです。

限られた時間内であまり多くのことをご紹介するのは難しいことですが、可能な限り広い視野で、これからの新しい臨床診断技術をご紹介できればと思っております。

玉造 滋

略歴

1986 : 大阪大学薬学部薬化学教室_修士課程終了

1990 : 日本ロシュ(当時)入社 以来、PCR 部門に従事

1996 : 米国ロシュ・モレキュラー・システムズ社に出向

1998 : ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

1998 : 大阪大学大学院_薬学博士

現在に至る