
演題名 医療における遺伝子検査～Companion Diagnostics の意義～

氏名 登 勉

所属 三重大学大学院医学系研究科臨床検査医学分野

日本臨床検査標準協議会(JCCLS)の遺伝子関連検査標準化専門委員会は、遺伝子関連検査(総称)を(1)核酸検査、(2)遺伝子検査、(3)遺伝学的検査の3つに分類し、それぞれ、病原微生物の核酸を対象とする感染症検査、ヒト体細胞遺伝子解析や遺伝子発現解析、生殖細胞系列の遺伝子検査と定義している。本講演で用いる遺伝子検査という用語は、ヒト体細胞または生殖細胞を対象とする遺伝子解析を指すことをお断りしておく。

2003年のヒトゲノムの塩基配列読了により、われわれは生命の設計図と考えられたゲノム情報を手にした。しかしながら、エピジェネティクス研究や non-coding RNA の発見と機能解析により、ゲノム情報のみでは生命現象を説明できないことが明らかになりつつあり、これらの新知見は臨床検査としての実用化が期待される。一方、現状の遺伝子関連検査のうち、保険収載されている項目の大半は微生物核酸検査であり、ヒト遺伝子を対象とする検査で保険収載されている項目は少ないうえに実施上の制約も多い。研究レベルにある遺伝子検査の臨床応用には保険収載がボトルネックになっているが、医療における遺伝子検査を Companion Diagnostics の視点から考察する。

Companion Diagnostics は Theranostics (Therapy-specific Diagnostics からの造語;治療選択検査と訳す)と同義的に使われ、分子標的薬の標的を検査し、治療対象者を選別するために行われる。分子標的治療以外の個別化医療やオーダーメイド医療にとっても非常に重要であり、従来の「診断名に基づく治療」から「個人のゲノム情報に基づく治療」への転換にも大切な考え方である。医療の在り方とともに臨床検査の在り方も変える可能性がある。Companion Diagnostics のプロトタイプはハーセプチンとハーセプチンの組合せであるが、ハーセプチンは細胞表面の ERBB2(Her2)に結合し、ERBB2 発現とダイマー

形成を抑制する。従って、ERBB2 を高発現している乳癌に対して抗体医薬であるハーセプチンの奏効率が高く、ハーセプチンは治療選択のための必須の検査になっている。グリベックやイレッサといった分子標的薬にも、それに対応した分子標的の検査が実施されている。癌にも個性があり、同じ癌でも個性(レセプターの高発現や遺伝子異常など)の違いによって治療法が選択できる個別化医療はますます盛んになるであろう。

治療選択検査としての遺伝子検査活用法には、薬物代謝関連酵素遺伝子多型検査がある。例を示すと、チトクローム P450(CYP450)のうち CYP2D6 は Tamoxifen(TAM)を最終活性代謝物 Endoxifen に代謝する。CYP2D6 の多型によって Endoxifen 血中濃度が変化するため、TAM の効果に違いがあることが報告された。TAM 治療を受ける乳癌患者が CYP2D6*4/*4 遺伝型を有する場合、再発リスクが高い、すなわち治療効果が期待できないことが欧米人対象の研究でわかった。遺伝子多型をマーカーとして用いる場合には、人種差を考慮することが重要であるが、上述の例でも日本人を含むアジア人では CYP2D6*4 のアレル頻度は1%未満であり、CYP2D6*4 検査の臨床的意義は低いと判断される。

薬物治療と副作用は表裏の関係にあり、薬物代謝が遅い場合には、血中濃度が高くなり副作用が重篤になることが予想される。最近の例では、イリノテカンの不活化に関連する UDP-glucuronosyltransferase(UGT)の isoform である UGT1A1 の多型が副作用の重篤度と関係することが報告され、イリノテカンの添付文書に UGT1A1 多型検査に関する記載が追加された。

Companion Diagnostics や Theranostics といったキーワードで表現される新しい流れが、遺伝子検査の臨床応用を推進することが期待される。本講演では、最近の動向を紹介しながら医療における遺伝子検査の将来を展望したい。