

# (21世紀の臨床検査) 遺伝子検査は万能か？

巽 典之<sup>\*1</sup>, 田窪孝行<sup>\*1</sup>, 津田 泉<sup>\*1</sup>, 中村博行<sup>\*2</sup>,

<sup>\*1</sup> 大阪市立大学大学院血液病態診断学：大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 (〒545-8585)

<sup>\*2</sup> 大阪府立成人病センター

## Key Words

臨床検査 遺伝子検査 医療経済  
PCR DNAチップ

### はじめに

1953年にJ.ワトソンとJ.C.クリックがDNAの2重らせん構造モデルを発表以来、20世紀後半において最も素晴らしい展開を見せたのは分子生物学と遺伝子工学であり、21世紀初頭にはヒトゲノムの全塩基配列が明らかにされるであろうと考えられている。そこで遺伝子関連工学を臨床応用すべく世界中の研究者が鎬を削っているのが現状であり、全ての検査室が「次世代の臨床検査は遺伝子検査であろう！」と浮かれたように叫んでいるこの頃である。はたして遺伝子検査は近年沈滞気味の臨床検査社会の救世主になれるのだろうか？

### 臨床検査室における遺伝子検査の現状とその問題点

綺麗なバラには棘がある

第2次世界大戦の終結とともに自然科学が分子から原子の世界へと視野をひろげ、臨床科学は光分析の時代から電子分析の時代へ、そして成分分析の時代から機能分析の時代へと推移した。形態分析は光学的顕微鏡から電子顕微鏡へと手法を変えていった。1980年代の医学雑誌はタンパク関連論文が大半を占めていたのが2000年の雑誌では80%近い数が遺伝子分析関連の論文に変わっている。研究者の構成は考え方の柔軟な若年層で占められ、集団研究でもって論文を素

早くまとめなければスコアの高い雑誌に受理されない。思い返せば1980年までの業績には鈍重で経験豊かな研究者によって育て上げられた非常に味のある研究が多かった。しかし現在では、個人がジックリ創造性のある研究をすることが非常に困難な状況が生まれている。すなわち、組織された集団でもって莫大な経費をつぎ込み、効率よく短期に仮説を論文としてまとめあげる研究室が生産性が高い優れたものと評価をうける結果となり、ここでは近代経済理論を無視した研究は実現不可能に近い。

遺伝子検査は、DNAを抽出し、そのシーケンスを調べた後、合成しその産物の性状と機能を検証するのが基本となる。これを実験的に行っていったのが1980年代であり、その後のPCRの開発と普及、そして諸種の応用分析手法の開発がその家内工業的状況を一変させると同時に、臨床検査としての導入が本格化された。臨床検査としての機器・試薬開発の条件は、対象とする疾患の概念が確立していること、その疾患の診断方法が確立されていること、一定数の患者数があること、検査法の特異性と感度が非常に高いこと、そして検査効率（経済性・迅速性・操作性）が高いことなどが挙げられる。

遺伝子検査は、検査手法としてはほぼ一定の手順で実施できること、サンプル量が微量で良いこと、検査の感度と特異性が優れているなどの点では、従来の検査法を遥かに凌ぐことは良く知られている。このこ

とから、個人識別など法医学的利用、遺伝性疾患検索など人類学的ないし遺伝的疾患研究軸の利用がまず盛んになり、次いで動物細胞に比し核酸分子サイズの小さい細菌に対する菌型決定へと利用されるようになった。すなわち、大腸菌などの細菌、酵母、藍藻類、線虫、ショウジョウバエ、植物ではシロイヌナズナ、イネなどの全塩基配列が解明され、ヒトでは日・米・英・仏・独が協力して1991年から染色体毎に分担し解析するヒトゲノム計画が着実に成果を上げ、2005年にはほぼ全ての作業が終わるとされている。

さて、わが国の新臨床検査の導入・普及を決定付けるのは、健康保険制度において新検査法が新規項目として点数が付けられて一覧表に掲載されるか否かである。健康保険採用は、その臨床検査項目が法的な制約を受けるものの、機器・試薬メーカーだけでなく臨床検査室にとって、収支バランスを考えた価格目標設定を可能とすると同時に、一定量の製品需要が約束されるので、保護的恩恵を受けることが約束される。逆に健保不採用検査は、採算性が危ぶまれ検査収益が保証されないために、臨床検査室はその利用を避ける方策を採らざるを得ない。

遺伝子検査は、シーケンスの異なるプローブを多数準備することで多様な検査の組合せを作り上げることが可能である。残念ながら遺伝子検査用の試薬は従来の基本的臨床化学検査試薬に比し極めて高価である。多種の試薬を準備することはデッドストックを増加させ検査の経済効率を低下させる。遺伝子検査の試薬は対象疾患、対象菌種、あるいは対象物質毎に別々に入手し保管することになるので、一定期間内に一定数以上の試料が確保できない場合には、検査室としては精度管理と検査室運営を有効に実施し難い、好ましくない検査と分類されることになる。

このように健康保険制度からの収入のみに頼っている臨床検査室にとって、そのようなランニングコストの高さは臨床検査での遺伝子検査の実施意欲を完全に削いでおり、遺伝子検査の普及の問題は簡単ではなかろう。他方、それでも遺伝子検査市場は伸びているのではないかと反論があるだろう。しかしながらそれは、新規の検査に対する好奇心と、先陣を切って新しいデータを世に出したいと考える研究者の独善であり、採算性を求められる臨床検査室にとって

は「無い袖は振れない」との理由で、全面的な取り込みは不可能と言わざるを得ない。そのような背景から、現在、遺伝子検査、特にDNA分析に関しては手技的には問題は無いものの、繁用されているのは細菌学的検査と血液悪性疾患に対して健康保険適用される僅かの検査項目のみである。結核菌の型別やMRSAのmec遺伝子検索に学者は「当然検査すべきである」と唱える。オピニオンリーダーである研究者は、臨床検査室の実態を知らずに新聞報道での大手検査センターでの高収益を理由に、法律までも変更して検査室での遺伝子検査実施を求める。しかしながら、遺伝子検査の実施料と試薬コストを比較すると完全に逆ザヤとなり、人件費や管理経費は全く出ないことと、健康保険適用病院では保険外検査の実施は認められないことから、病院検査室では遺伝子検査を実施すればする程、赤字経費が増加する現実がある。

ひと昔前の臨床検査室を思い浮かべると、検査機器と試薬はほぼ80%が国産製品であった。しかし貿易の自由化と検査の国際化が叫ばれ、今ではそのシェアが逆転し外国製品が目立つ状況になっている。特に遺伝子検査がそうである。国産品と思っていても実態は、眼には見えない非常に高価なパテント使用料が外国に支払われていることが少なくない。そしてそのパテント料の支払い先の大半は米国企業である。これが現在の検査コスト高等の圧迫要因となっている。健康保険の経年的な検査点数の減額と同時に、外国への支出増が日本の検査関連産業界を極度の不振に陥れている現実がある。現在の米国の好況に比し、日本は会社のリストラにより辛うじて利益を確保しているのが現状で、実態は先進国中唯一のGDPマイナス国である。失業率は年々増加し5%を越えるまでになっており、企業および給与較差が増大し、企業は投資意欲を失い社会不安は年々高まりつつある。遺伝子検査は夢と現実の狭間で揺れ動いている。

## 遺伝子検査のこれから10年

### 偉大なるUSA

前章では、これまでの遺伝子検査は家内工業的であると述べ、それに続いた現実の暗さを強調しすぎたが、それ程遺伝子検査とは夢がないものだろうか？その答えは「No」である。その答えを一言で言えば、「遺伝子検査は、少量のサンプルで正確性精密性の保証された検査成績を迅速に提供できる特性を有しているこれからの臨床検査である」からである。このことから遺伝子工学が全てであると言い切る学者が少なくない。同様に、経済界では今こそIT（情報工学）革命期にあると判断し情報関連株が異常に高騰し、現在の経済の実態を反映していないと危惧を抱く者も少なくない異常な状況にある。夢ばかりが先行するのみで現実が厳しく、バブルが数多く生まれては弾けていく。政治家は100年の計を立てる術を知らずにイタズラに目先の綻びを繕うのみである。しかしながら情報分野での長足の進歩は確実に医療にも大きな影響を及ぼし、それを活用しなくては生き残れないのが現実であり、これからの遺伝子検査はこのIT革命を積極的に取り入れなければならないことは確かである。

遺伝子は蛋白質の設計図であり、その本体はDNAである。DNAは4種類の塩基（A, G, C, T）と5炭糖とリン酸よりなり、3つの塩基の配列でひとつのアミノ酸に対する暗号となっている。その配列の妙は、まさに神が作った芸術そのものである。1細胞当たり1.7メートルにもおよぶ長いDNA鎖の内、蛋白質の翻訳に利用される部分は約10%のエクソン遺伝子であって、残りの90%のイントロン遺伝子は無意味な塩基配列をしているために有効に利用されずジャンクとして捨てられる。約10万にも上るエクソン（30億塩基対）のうち、3,4万が脳に存在するのに対し他の組織では数千から数万が存在することで特有の細胞機能が発現される。

大腸菌では約4000個ある遺伝子のうち1/3は全く知られていない新しい遺伝子であり、ヒトでは10万のうち2万くらいしか構造や機能が知られていない。有り難いことに最近インターネットを通じて、どのような塩基の並び方であればどのような機能があるのか

を検索することができるし、種々の生理的ないし病的状態がどの遺伝子の発現、換言すればどのタンパクの機能が発現されているのかを知ることができる。具体的には、顕微鏡下で良性か悪性かを決定しかねる患者試料に対して、遺伝子型発現を調べることでいかなるタイプの悪性腫瘍であって、どのステージにあるか、またどの薬剤が有効であるかを決定できる。同様に特定の疾患に対する有効な診断法や治療薬の作製も可能であることは容易に推測できる。

米国スタンフォード大学のブラウン博士とアフィメトリックス社の研究チームはそれぞれにヒトの10万種もの遺伝子の発現を迅速に診断する方法を開発した。ブラウン博士のものは手作りであり、スライドガラス上に6000種の遺伝子断片（約1000塩基長）を点状に固定したもので（DNAマイクロ・アレイ）、これに血液や組織などの試料のmRNAから作った蛍光標識cDNAをハイブリダイズさせ、洗浄後に反応蛍光をCCDカメラでスキャンする方法であり、遺伝子発現量に比して蛍光量の増大を観察できる。良性組織からのmRNAと悪性組織からのmRNAのcDNAを作製し、一方を緑、他方を赤に蛍光発光するようにすることで、それぞれの組織における遺伝子発現パターンを調べることができる。SNPs（single nucleotide polymorphism；スニプス）は文字通りDNA上の1塩基の置換変異を意味し、ヒトのDNA配列では病的疾患のみならず健康人でも多種の多型性がみられ、このSNPプローブをスライドガラス上に多数配置することで個人識別が、またウイルスDNAを使うことで感染症の診断が可能となる。アフィメトリックス社のものは1.3cm<sup>2</sup>のガラス上にゲノム計画で決定されたヒト遺伝子の25塩基長断片を40万個のせたものであり、ちょうどコンピューターの集積回路（チップ）にも似た構造をもっている。試料としてのcDNAを反応させ、共焦点レーザー顕微鏡でスキャンし多型性を決定する。このチップは非常に小型であると同時にあまりにも多くのSNPが搭載されていることからコンピュータ機能の助けなしには異常性の決定は不可能である。DNAチップと呼ばれる本検査法は遺伝子発現プロファイリングのためのスクリーニング・ツールとして現在大いに注目されている。このDNAチップは高感度・高速解析であり、わが国の大学研究所が競

って購入しているが、問題はあまりにも高価なことであること、情報量が過剰なことである。このことからより簡略化した低価格の機種が開発されつつある。

このような壮大な検査システム製作の企画力・行動力・資金力は米国の開拓者精神の現れであり日本人研究者には及びもつかないことである。このような卓越した方法は今後も間違いなく米国からリリースされるであろう。

## おわりに

### 夢の実現と配慮すべき事項

人体をマクロで解析する時代が19世紀であり、それをミクロで解析する時代が20世紀であったとするならば、21世紀は意識の領域までも含めた身体の内外を総合し評価する時代であると推測しうる。近年の経済と科学の進歩は驚くほど速く、今日の知識が3年後には古ぼけて穴の開いた茶碗のように役に立たなくて単に懐かしむに値する骨董となりそうである。血液検査においては100年前に開発されたギムザ染色法が西暦2000年の今未だ重用されているものの、判定基準に客観性が低くその診断的有用性は20年前に比して次第次第に薄れつつあるのもその好例である。上にも述べたが、現在の研究は、細胞学の基本理論を樹立するか、何らかの利益を生み出す様な研究でなければ非常に低く評価される環境にある。遺伝子診断はその点では現在の技術で実用化が可能で、企画によっては採算性が見込める魅力的なものであることは間違いない。

PCRが基本特許と周辺特許の関係で多社が利用し難く、それが特許を持たない遺伝子診断自動装置の開発のネックになっていることは業界の常識である。NIHでヒトゲノム計画に参画していたベンチャー氏は、ヒト遺伝子の解明が医薬品業界にもたらすであろう莫大な利益に注目し、ゲノム解析のベンチャー企業を設立し、染色体を制限酵素で切断して得られる300の高速シーケンサーで配列を決定し、その遺伝子の特許を獲得している。その後、これに対抗すべく米国政府はラフな解析法で全配列を決定しようとしている。西暦2000年4月8日付 USA - Todayは、セレナ社が今年末までに99%の遺伝子配列を解明し終るであろう

ことを報道している。解明された配列の利用を特許として申請されることになる。このような基本的なものに対する特許は、わが国の企業にとって不利であるとの意見が少なくない。しかしながらそのような狭小な考え方でなく、全体の利益のために全人類の共有財産とする方向を探すべきであろう。

遺伝子診断は個人の身体的特徴を明確にすることができる。遺伝子診断から得られる情報が病態診断に限定されて使用される場合には本人の同意があれば有効に利用できるであろうが、今の情報化社会において本人の知らない間に不利益な情報として扱われる危険性をはらんでいる。この点が社会的に危惧されている問題のひとつであり、遺伝子検査を行うにあたって個人情報保護は決して忘れてはならない事項である。

産業界が再編の嵐に翻弄されているように、自然科学研究の世界においても大学再編・独立行政法人化・大学院大学化などの構想が持ち上がり、日本の大学全体が大揺れに揺れている。スコアの高い研究さえできれば教育や臨床はできなくても良い、協調性は問題としないなど、偏った評価基準でもって研究者や大学が評価され新たな問題が生じている。この嵐はわが国だけでなくアジア全体が同様の方向に始動しており、米国の研究レベルに追いつくべく切磋琢磨している結果であろう。残念ながら世界の経済と学問の軸は米国に遍在し、それに支配されているのが現実であり、そのレベル格差はますます拡大しつつある。医学の世界において米国至上主義者が多数を占め、知識と知的財産の一極集中化が加速している。果たしてこの状況は良いのであろうか？

最後に、最近の臨床検査は精密かつ正確で臨床的に不可欠の多くの情報を提示している。臨床医がその長所を享受しているもののその短所を理解せず、残念ながら臨床と検査間に乖離が生じつつある。これからの遺伝子診断は臨床検査医学の地位を高めるのに大いに役立つであろうが、それにも増して検査に関わる方々の新技術開発への飽くなき努力を期待したい。

---

## 文 献

- 1 ) Berns A: Gene expression in diagnosis. Nature, 403: 491-492, 2000.
- 2 ) Golub TR, et al. : Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science, 286: 531-537, 1999.
- 3 ) Alizadeh AA, et al. : Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature, 403: 503-511, 2000.
- 4 ) 村松正明, 他: DNAチップ (マイクロアレイ) の現状と展望, 遺伝子医学, 4: 79-91, 2000.
- 5 ) 内田和彦, 柏木浩暢, 三輪正直: DNAマイクロアレイを用いたゲノムワイドの遺伝子増幅・欠失の解析, 遺伝子医学, 14: 113-117, 2000.
- 6 ) 村崎良英: SNP研究の意義, 遺伝子医学, 4: 26-36, 2000.
- 7 ) Stephenson J: DNAチップを用いた初めての成果, JAMA (日本語版) 1月号, 26-28, 2000.
- 8 ) 峰野順一: DNA chipのための解析実験装置, 遺伝子医学, 4: 106-112, 2000.
- 9 ) 島田 紘, 他: cDNAマイクロアレイを用いた癌解析の応用, 遺伝子医学, 4: 93-98, 2000.
- 10) 渡辺慎哉: DNAマイクロアレイの微生物学領域への応用, 遺伝子医学, 4: 124-128, 2000.

---

## State of the Art of Genetic Analysis Test as a Routine Test in Japan

Noriyuki TATSUMI<sup>\*1</sup>, Takayuki TAKUBO<sup>\*1</sup>,  
Izumi TSUDA<sup>\*1</sup>, and Hiroyuki NAKAMURA<sup>\*2</sup>,  
<sup>\*1</sup> Clinical Diagnostics and Clinical Hematology  
Graduate School of Medicine, Osaka City University  
1-5-7 Asahimachi, Abeno, Osaka 545-8585

### Key Words

Laboratory test, Genetic test, Medical economy, PCR, DNA chip