

- Johnston DA, Ordonez NG 1992 The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 75:714–720
27. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C 2007 Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 246:375–381; discussion 381–374
  28. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2006 Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 30:780–786
  29. Toniato A, Boschin I, Casara D, Mazzarotto R, Rubello D, Pelizzo M 2008 Papillary thyroid carcinoma: factors influencing recurrence and survival. *Ann Surg Oncol* 15:1518–1522
  30. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H 2005 The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 103:2269–2273
  31. Ito Y, Hirokawa M, Uruno T, Kihara M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A 2008 Biological behavior and prognosis of encapsulated papillary carcinoma of the thyroid: experience of a Japanese hospital for thyroid care. *World J Surg* 32:1789–1794
  32. Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Panicucci E, Massi M, Berti P, Basolo F 2008 Papillary thyroid cancer: pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngol Head Neck Surg* 138:200–203
  33. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, Materazzi G, Elisei R, Santoro M, Miccoli P, Basolo F 2007 Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4085–4090



Submit your manuscript to  
The Endocrine Society journals for fast turnaround,  
rapid publication, and deposits to PubMed.

[www.endo-society.org](http://www.endo-society.org)

# パーフェクトガイド 検査値事典

---

監修：中原 一彦

東京大学名誉教授  
前東京大学医学部附属病院 検査部長  
現（独）大学評価・学位授与機構 教授

**抗ヒトT細胞白血病ウイルスタイプ-1 (ATLV) 抗体**  
**〔ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-I) 抗体〕** anti-HTLV-1 antibodies

基準値 陰性

ヒト病原性レトロウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) に感染していることを意味する抗体。本抗体の陽性は、HTLV-1 provirus と共存した持続感染 (キャリア) を意味する。

測定法	検体の採取, 取扱い, 保存
一般検査: PA, CLEIA 確認検査: IFA, WB	血清, 保存は-20℃以下。
高 値	低 値
抗体価の高低と病態的意義は不明。 HAM 患者で一般的に高い。	ATL 患者の一部。

■意義・何がわかるか?

- 宿主感染細胞の染色体 DNA に逆転写されたウイルスゲノムが組み込まれていること (provirus) を意味する。
  - 本ウイルスに関連する疾病, 成人T細胞白血病 (ATL), HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) および一部 HTLV-1 との関連性が示唆されているブドウ膜炎や Sjögren 症候群などのスクリーニング。
  - 将来, キャリアの中の約5%のヒトが ATL, 約2%のヒトが HAM として発病するリスクを意味する。
  - 抗体価とプロウイルス量は必ずしも相関しない。
  - 本抗体の測定法の差によって, 抗体像の違いが分かる。例えば, PA は IgG と IgM 抗体の両者が検出できる。WB は gag, env, pX などの各種蛋白 (抗原) 別の抗体の検出が可能である。
- 病態のメカニズム
- 大部分のヒトは生涯無症候性である。一部のキャリアは, 免疫機能が低下し糞線虫やカリニー原虫などの非細菌性感染症や結核をしばしば合併する。
  - 同じウイルスが, 異なる疾患である ATL・HAM などを起こす機序は分か

っていない。ATL は 30 年以上の潜伏期を経て, ウイルス性癌蛋白 p40Tax が宿主細胞の諸分子と相互反応し, 最終的には cell growth signals を脱制御して, 多段階的に発癌する。HAM の潜伏期は, 数週間以内から数十年と変化に富み, 増加した HTLV-1 感染細胞が何らかの機序で脊髄に侵入し, そこでウイルス対宿主細胞の制御機構の破綻に神経を巻き込んで, 神経の変性をきたす。

■判定のポイント!!

- 抗体価は連続的であり, 特に低力価抗体の場合, カットオフ値 (COV) 近辺での判断は困難である。

■ピットフォール

- 最終判定に用いる WB 法 (WHO 基準) や IFA 法は特異度が高く, 陽性の場合には重要視できるが, 陰性の場合感度が低いので, 感染を否定してはいけない。

■その他

- HTLV-1 provirus の単一組み込みは, サザンブロット法で調べる。

(上平 憲)

**ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体** anti-HIV antibodies

基準値 陰性

エイズの病因ウイルスである HIV に感染している可能性を評価する検査。最終判定は, 確認抗体検査や遺伝子検査および HIV 抗原検査などを行い, 抗体 kinetics の特性を考慮して判断する。

測定法	検体の採取, 取扱い, 保存
スクリーニング検査: PA, CLEIA, ICA 確認検査法: WB, IFA	血清 (汚染事故に注意)。保存-20℃以下。スクリーニング陽性または陰性で感染の疑われる症例は, 抗体用と遺伝子検査用に保存しておく。
高 値	低 値
HIV-関連M蛋白血症, エイズ病態期	window 期 (WP) に続く感染初期, エイズ発病期 (末期の低 p24 抗体価など)

■意義・何がわかるか?

- HIV には, 1 型と 2 型があり, 日本では 1 型である。
- 抗体は中和抗体とは限らず, 血液中に遊離のウイルス粒子が存在している。また, HIV provirus は主に CD4T 細胞ゲノムに組み込まれている。したがって, 抗体・プロウイルス・ウイルス粒子の 3 者が共存している。しかし 3 者の間で量的相関はない。
- 抗体価の kinetics ないし抗体像から感染の経過が予想される。すなわち, 感染→WP (抗体陰性・HIV RNA (+)) →p24 抗原の検出期→低力価の抗 HIV IgM・IgA 抗体産生期を経過して, そして CTL が出現して RNA 量が一定に設定され, 大量の IgG 抗体が産生され安定的キャリア期となる。エイズ発病期は, 抗 p24 抗体のみエイズ徴候と逆相関的に減少し, 再び p24 抗原血症が観察される。
- 測定法の差によって, 抗体像の違いがわかる。例えば, PA は IgG と IgM 抗体の両者を測定できる。WB は, ウイルスの gag, env, pX などの各種蛋白

(抗原) 別の抗体の検出が可能である。

■病態のメカニズム

- 抗体の検出はエイズを判定するものでなく, HIV 感染を判定することである。ウイルスは受容体を介して CD4T 細胞に侵入し, HIV-DNA は逆転写され, 宿主細胞ゲノム DNA に provirus として組み込まれる。感染成立後, 時間の経過とともにウイルス複製, リンパ球破壊そして全身の免疫機能の低下へと進展しエイズを発症する。

■判定のポイント!!

- 偽陽性・偽陰性の多い検査である。感染の最終判定は, 抗体確認試験か核酸検査の結果で行う。
- 感染が疑われ, かつ抗体陰性の場合, 経過をおいて再検する。

■ピットフォール

- 新生児では移行抗体のことがある。
- 確認検査の WB や IFA 法は, 特異度は高いが感度は低いので, 感染の否定には注意をする。

■関連項目もしくは他の検査との関係

- HIV 遺伝子検査と相補的に使い分ける。(上平 憲)

## HIV-1 定性・定量遺伝子検査

genetic test for HIV

基準値 検出 (-) または定量下限値以下

HIV-proviral DNA あるいは HIV-genome RNA を PCR 法などで増幅して、HIV の定性的有無、または血中 HIV-RNA/DNA 量を評価する。一般に、血清 HIV-RNA 量を HAART 治療のモニター用として用いている。

測定法	検体の採取、取扱い、保存
(RT)-PCR 定量法	検査の目的が HIV-provirus DNA か、HIV-RNA (RNA 量) かに留意する。

高値	低値
HIV キャリア・エイズ患者	HAART 療法有効例、キャリアの一部 (抗体陽性長期無発症例など)

## ■意義・何がわかるか？

- HIV-RNA、HIV-DNA (provirus) を定性・定量 PCR 検査することで、HIV 感染の有無が分かる。
- 定量 RT-PCR にて単位血清量 (1 ml) 当たりの血中ウイルス量 (HIV-RNA コピー数) がわかる。現在、本検査は、HAART 療法に不可欠な検査で、HIV 感染症の進行の指標、治療開始の決定、治療効果の判定、抗 HIV 薬剤の耐性化の推定などに用いられる。
- HAART 療法の効果は、定量下限値 ( $4.0 \times 10^1$  コピー/ml) 以下にまで低下し、CD4T 細胞数とは逆相関するが、再発の兆候は、CD4 数の変化より血中 RNA 量が優れている。
- HIV-DNA (provirus) 定量では、1 細胞 1 provirus の組み込みとみなして、HIV 感染細胞数がわかる。エイズ患者の血中 CD4T 細胞で実際にウイルスに感染しているのは、10 万分の 1 以下である。

## ■病態のメカニズム

- HIV のゲノムは、ウイルス粒子内のゲノム RNA (2 strands) と感染細胞染色体に組み込まれている provirus DNA の二種類の形で潜在する。ウイ

ルスの複製は、provirus から mRNA に転写され、ウイルス構造ないし非構造蛋白を作り、出芽して起こる。次々に感染細胞と血中 HIV-RNA 量を増やしてゆく過程で、HIV Nef の活性化で攻撃細胞の Fas ligand を増やし、Fas を発現した HIV 感染・非感染の両者の CD4T 細胞をアポトーシス死へと惹起する。その結果、CD4T 細胞が 200 個/μl 以下に低下して、有効な免疫機能が遂行できなくなり、エイズへ進行する。

## ■判定のポイント!!

- 測定レンジが  $4.0 \times 10^1$  から  $1.0 \times 10^7$  コピー/ml と広く、また、定量下限値 ( $4.0 \times 10^1$  コピー/ml) 以下でも、陽性シグナルは HIV 感染と評価できる。
- 変異 (特にプライマー領域) による偽陰性に注意。
- PCR の絶対定量法の特性に熟知して定量値の品質管理に留意。
- 予想外の結果の場合、HIV のサブタイプ、系統グループなどに留意する。

## ■ピットフォール

- 核酸検査の基本である正しいサンプリングと核酸の integrity の維持。

(上平 憲)

## HIV ジェノタイプ薬剤耐性検査

anti-HIV drug resistance testing

基準値 非耐性型 (susceptible)

患者由来の HIV のプロテアーゼや逆転写酵素の遺伝子解析を行い、その配列から予想されるアミノ酸配列をデータベースと照合して、薬剤耐性を間接的に評価。

測定法	検体の採取、取扱い、保存
遺伝子配列検査	血漿 500 μl. 保存 -70°C. 核酸の質を保つ一般事項を遵守。

## ■ HIV 感染症の抗ウイルス剤耐性・非耐性の動向

- 本邦の新規診断症例の薬剤耐性変異率は、平成 15 年の 4.9% から、5.5%、6.4%、6.6%、9.1% と年次ごとに増加している。また、初診時からの耐性症例や薬剤の種類による耐性化率の差など複雑で検査のタイミングと評価には慎重な配慮を必要とする。
- 「検査の時期」(1) 治療開始時; ベースライン検査として必要。(2) 治療開始後、十分な効果 (HIV RNA コピー数の低下) がない時。(3) 治療中に、例えば、検出限界以下のコピー数が限界を越す傾向を繰り返すなど耐性化の傾向のある時。(4) 治療中、副作用やその他何らかの理由で薬剤を変更したり、長期中断後に再開する時。(5) 母子感染における予防投与。

## ■意義・何がわかるか？

- 患者感染ウイルスのプロテアーゼ、逆転写酵素をコードする塩基配列の変化からアミノ酸の「置換」の種類が分かる。その置換は種類、数、部位が患者のウイルスごとに異なる。これらの変化を過去の事例に基づき、間接的に比較することにより、耐性のものや程度を間接的に判定する。
- 耐性の評価は、過去の経験や実験結果などからスコア化などして、総合的に判定される。これらの判定のアルゴリ

ズムは一般に公開されている (<http://hivdb.stanford.edu/>) や検査会社および検査キット販売会社などから供給される。

- 評価方法間による耐性の判定の不一致が約 10% ある。また、フェノタイプと感受性試験や臨床の有効性ととの乖離例も報告されている。

## ■病態のメカニズム

- 抗ウイルス剤の進歩で、不治の病から一般慢性病へと変化しつつある。しかし、一方で長期服用とエイズウイルスの変異率の高さから、抗 HIV 薬剤耐性の新たな問題が生じている。薬剤耐性の主な機序は、逆転写酵素とプロテアーゼのアミノ酸構造の変化で、プロテアーゼ阻害剤と逆転写阻害剤の阻害作用の減弱に由来する。
- 抗 HIV 薬の標的酵素に対する作用機序が同じ薬剤、例えば NRTI や NNRTI、PI では、交差耐性を起こす。

## ■判定のポイント!!

- 現在の耐性評価の対象は、サブタイプ B である。
- 耐性の判断は、間接的評価である。
- **ピットフォール**
- 変異クローンは一つとは限らず、PCR で増幅されたウイルス株だけの結果の可能性。
- 過去に経験のない新規耐性株をミスする可能性。

(上平 憲)

個別化医療の世界的動向を踏まえた開発・事業戦略

長崎大学医学分館



021426686

技術情報協会

## 第4章

### 発症リスク診断・予防医療へのメディカルニーズ

はじめに

「個別化医療」がいよいよ現実化しつつあり、それを支えている学問体系が「ファーマコゲノミクス (pharmaco-genomics : PGx)」であり、そして患者に実践可能な Evidence を提供しているのが「PGx 遺伝子検査」である。従って、発症前リスク診断も PGx 検査の延長線上にあるといえる。但し、個別化医療は完成した疾病の治療を中心としたものであるのに対して、リスク診断は胎児期から生涯にわたって本人の人生観・社会観なども含めた「全人的・社会的個別化医療」として広く考える必要がある。特に、疾患の原因に暴露して徐々に疾患が完成する過程ごとに環境要因と遺伝要因の関わりのバランスが異なることにも留意することが必要である。

## 1. 臨床でどのような疾病の発病リスク診断や評価が望まれているか

医学・医療の究極の目的は、予防医療を中心として疾病に悩まされないことである。ほとんどの病気（疾病）は、病源微生物・自然産物・化学物質などの環境因子とヒトの体質（ゲノム情報）との間の相互関係から発病する。同じ原因に暴露したヒトが全て発病することもなく、また同じ原因に暴露されても病態の差がしばしば観察されるのは個体側の遺伝情報の差、即ち一塩基多型 (SNP) の疾患感受性の差によると考えられている。このようにヒトの病気はすべて遺伝的背景と環境要因の相互関係から引き起こされる。遺伝的影響は High risk SNP の数が多いほど、また SNP に他の危険因子（多遺伝子スコア）が加わると罹患率は高まる。しかし、遺伝要因は必ずしも一定の影響をもたらすとは限らず、生活様式や食生活などの環境要因で発病を遅らせたり、軽減・予防できる。

### 1.1 priority の高さと、臨床導入の実現性

#### 1.1.1 社会的要求の高い疾病 ～メタボリックシンドローム・がん～

従って、発病リスク診断や予防医療のニーズのない疾病はなく、疾患と社会ないし医療との関係で priority が高く実現可能なものから導入せざるを得ないだろう。今、社会問題となっていることは予防医学や早期発症診断の遅れで、個人の問題に留まらず医療費の高騰にも関わるメタボリックシンドロームと「がん」ではないだろうか。

#### 1.1.2 増加の著しい疾病 ～認知症やアルツハイマー病～

その他、高齢化に伴う増加の著しい認知症やアルツハイマー病も望まれる疾患群である。しかし、現実に近い将来、個別化医療の発達で直接臨床との関わりが強い疾患である悪性腫瘍

(がん) が最も望まれている。メタボリックシンドロームは遺伝要因も大きいですが、最近の急速な肥満やインスリン抵抗性などは過食や運動不足など個人に関わる部分が大きく臨床医療の視点からは priority は低いと思われる。そこで、本章では、個別化医療が急速に取り入れられつつある「がん」を一つの例として、発症前リスク診断・個別化医療とのからみについて考えてみたい。

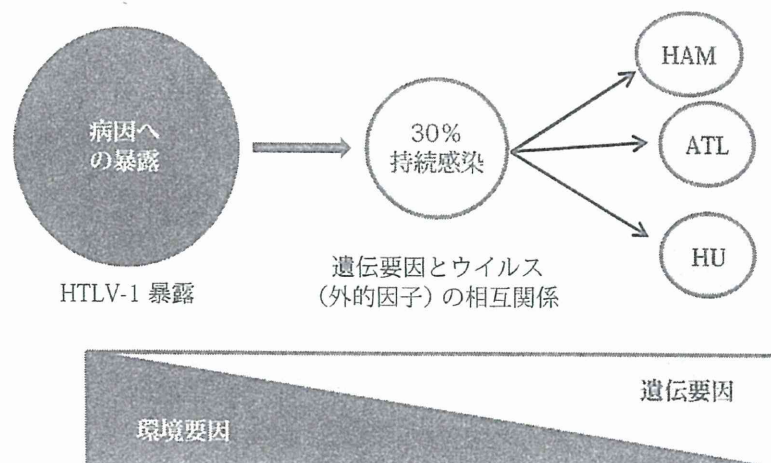
## 1.2 「がん」を例とした 発症前リスク診断と個別化医療のからみ

### 1.2.1 分子病態・薬物動態の個人差に基づく薬物と治療法の最適選択

従来、がんの病名が決まれば Paternalism 的に、一律に標準的治療のもとに画一的に治療薬を選択し、投薬量が画一的な計算式にて決められていた。最近になって、急速にヒトゲノム情報に基づく個別化医療が現実化し、分子病態や薬物動態の個人差に基づく最適な薬物と治療法が選択され、最小の副作用で最大の効果が期待されつつある。個別化医療は、完成した疾患の治療中心のであるが、病気が完成する過程も環境要因と遺伝要因、とくに遺伝要因（ゲノム情報）に依存する部分が多い。

### 1.2.2 感染率、発病率、罹患病型の個人差と、ゲノム情報の差の関連性

例えば、日本で発見された成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスとして同定された HTLV-1 レトロウイルスは、主に母乳を介する母子感染で約 20 ~ 30% の感染率である。また感染したヒトの 5% のみが ATL を発病するに過ぎない (図 1)<sup>1)</sup>。さらに興味深いことに、ATL 以外にも神経変性疾患である HTLV-1-Associated Myelopathy (HAM) や目のぶどう膜炎をおこす。これらの感染率の差、発病率の差、罹患病型の個人差も HLA<sup>2)</sup>、免疫能、疾患感受性のゲノム情報の差に関連する。図 1 の下部に示すように発病過程の各相で遺伝要因の関わり方の度合いが異なり、



\* HAM : HTLV-1 myelopathy, ATL : adult T-cell Leukemia, HU : HTLV-1 uveitis

図 1 病因に暴露後の個体の体質 (ゲノム情報) の差による感染・発病病型の差



HTLV-1 疾患の発病後期ほど遺伝要因の関与が大きいと思われる。リスク診断から発病および予防対策まで個人のゲノム情報を無視しては今後の医療の進歩はない。特に、治療中心の個別化医療と異なり、発症前診断や予防医療の場合はその人の社会観・人生観なども含めたより多くの分野を取り組んだ全人的な個別化医療が求められる。さらに、発症前の個別化医療と発症後の個別化医療の間で考慮すべき点は、前者では個人のゲノム情報の関与する度合いが疾患において大きく異なる点に考慮して発症リスク診断や予防対策がとられるべきである。これは、正しく発病前から治療までを考慮した「統合的個別化医療」とも言うべき、今後の医療のあり方を問いかける意義のある medical need と期待される。

### 1.2.3 環境因子と遺伝因子の相互関係と発症前診断の手法

図 2 は、がん多段階発がん過程と環境因子と遺伝因子の相互関係と発症前診断の手法についてまとめたものである。一般に、がんは体細胞性 DNA 傷害に始まる弧発性発がんである。一般的発がんの過程は、最初の DNA 傷害、即ち hits から長い年月を経て、latency 期に遺伝子の不安定性→細胞分裂亢進やアポ死の抑制などを経て多段階的にがんとして完成する。従って、がんのリスク診断・予知診断は、図 2 に書いたように、がんの発がん過程を考慮して過程ごとに

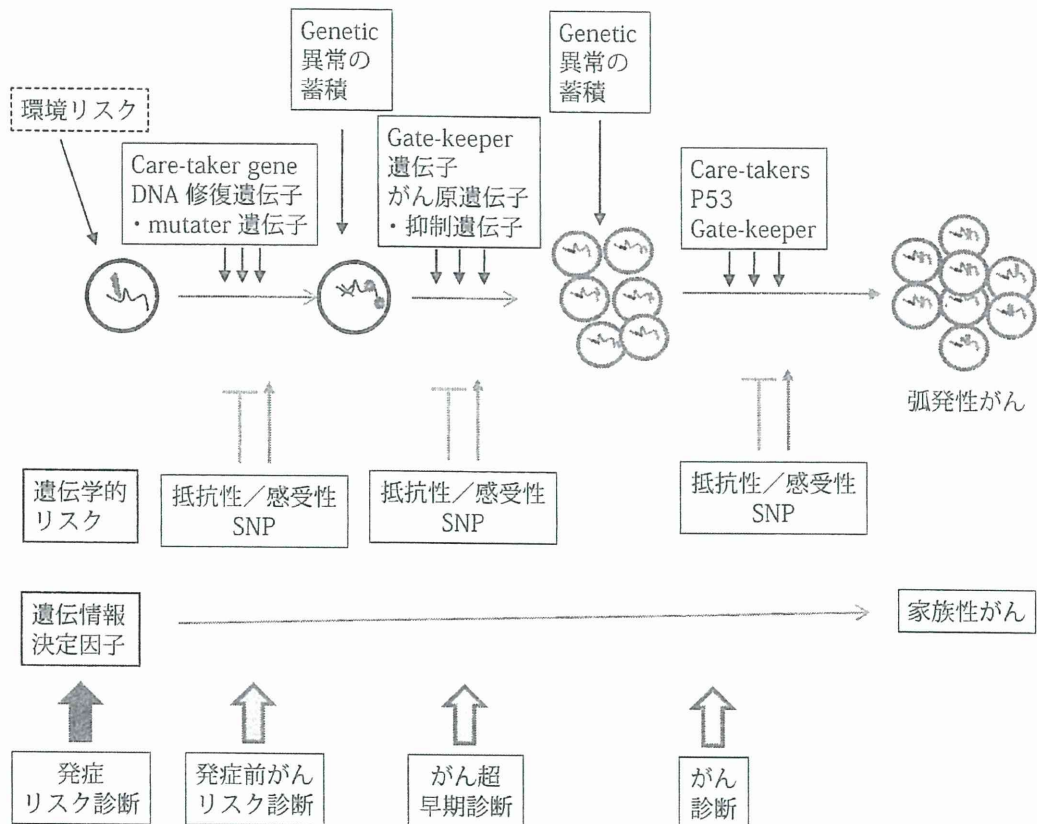


図 2 弧発性がん和遺伝性がんの「発がん過程」からみた発症前リスクの相互の関与

異なる内容になるはずである。がんや糖尿病、高血圧症などほとんどの生活習慣病では原因遺伝子として単一の遺伝子異常でなく、いくつもの要因が重なって発症する。一つの遺伝子多型は危険因子となってもその程度は未だ不明である。表 1 に発がんのリスク因子の簡単な分類を要約した。まず、(I) 環境因子と (II) 遺伝因子に二分される。さらに (II) の遺伝因子は、決定因子、危険因子、体細胞感受性因子の三亜型に分類される。II-1 は、生殖細胞に固定的なゲノム変異が有り、高い発がん率でがん決定因子とも呼ばれている。APC 変異を伴う家族性大腸腺腫症 (FAP) や家族性乳がんがよく知られている。II-2 は、やはり生殖細胞の variation であり、疾患感受性や薬物等の効果・代謝/副作用・個人識別に関わる各々の個体が生来的に保有しつづける遺伝学的情報であるが、発がんに関しての実際の寄与率は不明である。II-3 は、後天的におこる体細胞変異で、細胞増殖性の遺伝子変異が多段階的に蓄積したものが「がん」となる。

外的環境因子の中で、発がんリスクが高く予防出来るものに「たばこ」、「職業性発がん因子」、「ウイルス感染症」などがある (表 1)。前二者は個人・社会的要因が強いが、ウイルス性発がんは医療の進歩も大いに寄与している。表 2 は、表 1 の感染微生物性発がん因子である感染症の中から、発がん危険度によって IARC (International Agency for Research on Cancer) 分類された発がんリスクの高いウイルスである。記載されたウイルスの発がん機構もよく研究さ

表 1 発がんのリスク因子の分類

I : 環境因子		
1. たばこ	}	癌遺伝子 癌抑制遺伝子 DNA 修復遺伝子
2. 感染症		
3. 食物関連因子		
4. 生殖・ホルモン因子		
5. 放射線		
6. 職業性発がん物		
7. 薬物		
8. 環境汚染		
II : 遺伝因子		
II-1 : 生殖細胞決定因子		
1. 家族性大腸腺腫症 (FAP)	APC	
2. 遺伝性非腺腫大腸癌	hMSH2, hMLH1 (ミスマッチ修復遺伝子)	
3. 遺伝性乳がん	BRCA1, BRCA2	
4. 遺伝性 Retinoblastoma	RB	
5. Li-Fraumeni Cancer Syndrome (乳がん, 骨肉腫, 胃がん, 白血病)	TP53	
II-2 : 生殖細胞危険因子		SNP
II-3 : 体細胞感受性変異		care-taker & gate-keeper genes

表2 IARC (International Agency for Research on Cancer) の発がん性リスク分類

virus	Malignancy
-----	
Group-1	
Human papilloma virus (HPV 16 & 18)	Utero-cervical cancer
EBV	Nasopharyngeal carcinoma Lymphoma (BL et al)
HBV, HCV	Liver cancer
HTLV-1	ATL
Group-2	
HPV31 & 33	
Kaposi (HHV8)	Kaposi sarcoma

れている。IARC 分類グループ-1 は、ウイルス自体の発がん性はなく、ウイルスをキャリアしていることがリスクとなっている。放置すると高い確率で発がんするので、HCV/HBV に対して Interferon + Ribavirin 併用療法にてウイルスの駆逐、ワクチンや gl 製剤による母子感染阻止、そして HTLV-1 については主感染経路を断乳にて阻止するなど、各ウイルスに適応した予防対策が取られている。長崎県においては、APP (ATL Prevention Programme in Nagasaki ; APP) 事業として、1986 年から HTLV-1 キャリアの母乳を介する感染を断乳する介入を行い、この 20 数年間で HTLV-1 ウイルスの撲滅を目指している。また、最近では、パピローマウイルスに対するワクチンも開始されようとしている。

#### 1.2.4 肝炎ウイルスの IFN 療法と個別化医療

さらに、肝炎ウイルスの IFN 療法はウイルス型のみで決められていたが Thomas DL ら<sup>3)</sup> は IL28B 遺伝子上流 3 kilobase に rs12979860 SNP の C/C genotype が HCV の自然排除に強く関与することを報告した。また、治療に関しては C/C type, C/T type, T/T type で治療反応性は各々 ~ 80%, ~ 20-40%, ~ 20-25% と強く SNP と関連していると言う。しかし、肝癌へのリスクとの関連性についてはこの rs12979860 SNP では依然として不明である。肝炎治療におけるこの SNP の導入は、従来の個別化医療からさらに一歩進んだことを意味する。このように SNP の全貌が明らかになればさらにきめの細かい個別化医療となるであろう。

勿論、他のがんにしても、ゲノム情報 (SNP) の差のみでは疾患感受性や抗癌剤感受性の差をどの程度明確に区別できるか不明のままである。日本における過去 50 年間のがんの発生頻度の増加やがん亜型の短期間の変化は genome programming では説明出来ないと考えられている。むしろ epigenetic programming + 環境要因が大きな影響をおよぼしていると考えられる。

次に、家族性発がん代表的なリスク決定因子として、家族性乳癌の BRCA1, BRCA2 の生殖

細胞変異がある。本遺伝子はがん抑制遺伝子の一種で、変異蛋白は Truncated 型が多い。もし変異保因者であれば、70歳までに約80%乳癌を発病する。日本人のケースでは BRCA1 のコドン 63 nonsense 変異および BRCA2 のコドン 1858 frame-shift 変異 (del AATT) が多い<sup>4)</sup>。その他、家族性因子の強いものとして、生殖細胞のレベルで care-taker gene とも呼ばれている自然突然変異を修復するミューテーター遺伝子や MLH1, MSH2 ミスマッチ修復遺伝子に変異・非活性化があると発がんのリスクは高まる。また、日本人の大腸癌で MMP (Matrix metalloproteinase) -1 and -3 遺伝子のプロモーター領域の多型は、大腸癌発症リスクを予測する分子レベルの診断方法として有用性があると報告している<sup>5)</sup>。

### 1.2.5 SNP の疾患感受性

一方、遺伝情報の発がんに対する“重み”の程度の差は別にして、SNP の疾患感受性が明確になれば、予防の対策もとれる。がんに対する発がん感受性の差もがんは「遺伝子の病気」である以上、ゲノム情報の差に基づく個別医療の一つの領域である。細胞の機能は、基本的にゲノム情報にて規定されており、SNP を中心とするゲノム研究の成果は個人個人のがんに対する関わりやすさのリスク判定が可能となる。また、先に書いたように、がんと言えどもライフスタイル・環境要因も大きく影響するので、がん感受性 SNP を持っている個人はより適格にがんの予防、発症の遅延、早期発見、早期治療などにたいして、総合的にがん（予防）対策を喚起することが可能となる。これらの遺伝情報はゲノムの塩基配列を決める遺伝子検査によって得られる。従って、医療における検査の評価も、検査の診断能 (test performance) の良さ・悪さではなく、人生を総合的に見て、最終的な満足としての patient-oriented outcome で評価される時代となるであろう<sup>6)</sup>。がんに罹患するには、一般に4つの相、Hits, latency, promotion, そして Progression を経過する。興味あることに図1に示すように、例えば ATL を例にとると母親からの母乳を介する感染率は約30%で、その中の約5%が ATL になる。この第1相から第3相のいずれの相でも、被感染者（宿主）に HTLV-1 の感染や ATL 発病に関する感受性の差、即ち個体の個性が円の大きさを小さくさせていると考えられる。この疾患感受性の差に主に関与する因子として一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism ; SNP) が知られている。これはあるものは発病要因に、またあるものは防御要因に作用する。疾患感受性は SNP 以外にも多くの因子があり、例えば ATL の場合、年齢では高齢者に、男女間では男性、感染経路では母乳感染者で ATL への易罹患率は高いと言う。また、炎症性サイトカインの代表的な一つである Tumor Necrosis Factor (TNF) -alpha アリルの頻度がキャリアよりも高いという。これは Tsukasaki ら<sup>7)</sup>によると ATL 発がん過程を促進する作用を想定している。最近、森下ら<sup>8)</sup>は、ATL の発症予知のリスクキットを完成したと報道している。

## 2. 遺伝子検査の現状と臨床的有用性

疾病の発症リスクや予防対策のために特別な遺伝子検査がある訳ではない。現在、臨床検査としての遺伝子検査は、(1) 病原体遺伝子検査 (病原体核酸検査)、(2) ヒト体細胞遺伝子検査、(3) ヒト遺伝学的検査 (生殖細胞系遺伝子検査) の3種類に分類されている。この分類は、検査材料の特性の差による分類で、遺伝子検査の手技、方法論、結果の解釈に差があるわけではない。検査標的遺伝子が生殖細胞系か体細胞系かで臨床的意義や倫理的な視点に留意されている。

SNP など生殖細胞系の検査による発病のリスク診断は、検査対象の細胞が限定されず、少数の細胞ないし DNA 等が含まれていれば何でも実施可能で、しかも検出感度も高く都合がよい。体細胞系の場合、病変細胞を必要とするのでその細胞へのアクセスが困難な場合が多い。

本邦の病院検査部での遺伝子検査は、学問の進歩に比べて全体的には遅々としている。結核菌や肝炎ウイルス、エイズウイルスなどの病原体核酸検査は別にして、特に、がんや common disease などの生殖細胞遺伝子検査は、多数の基礎研究の蓄積の割に全く導入されていない。しかし、最近、がんの分子標的用法を中心に PGx に基づく個別化医療が徐々に導入され、体細胞遺伝子検査や薬物代謝系の SNP を中心とする生殖細胞系の遺伝子検査が急速に始まりつつある。

本邦の平均的大学の病院の遺伝子検査のがんに関する現状として、当院での実施項目名を表3に要約した。筆者は ATL の頻度の高い地域特性を考慮して、1997 年から HTLV-1 provirus の Southern blot Hybridization (SBH) を全国に先駆けてルーチン検査としてまず開始した。次いで、12 指腸や胆汁・膵臓管などの体液の K-Ras 変異の有無を two-step PCR-melting-curve analysis (PCR-MCA 法)<sup>9)</sup> にて開始した。その後、保険収載の制約もあり造血器腫瘍を対象に 2010 年 10 月現在表3に示す項目を実施しているが、K-Ras の検査の目標が今年になって抗 EGFR モノクローナル抗体療法 (Arbitux) の有効性の判断に資する genomic biomarker に変わってきた。当院における遺伝子検査においても、初期の診断中心の遺伝子検査から個性化治療中心の遺伝子検査に変わりつつある。

一方、がんを含め諸疾患のリスク診断の遺伝子検査は、本邦においては医療制度としては全く整備されていない。このために家族性乳がんなどの遺伝性がんのリスクの診断は、発がんの予防対策も一部にあるにもかかわらず実施されていない。しかし、近い将来全ゲノム解析が進み、疾患感受性の発病に対する影響度が高まれば、発症前のがん遺伝子検査の重要性も高まると期待される。ここでは、筆者の病院検査部で実施しているがん関連遺伝子検査の種類とその目的をまとめた表3を参照しつつ、PGx 検査の運用指針に分類して発がんの hit からがんの完成までの各相における検査の現状と臨床的有用性について概説する。

表3 当院検査部でルチンに実施しているがん関連遺伝子検査の種類とその目的

分析法	対象遺伝子	意義・有用性
SBH	HTLV-1 provirus	感染細胞の clonality の証明
	IgH 鎖 JH 再構成	B-cell clonality
	IgH 鎖 Cu 再構成	B-cell clonality
	TCR β 鎖 cβ	T-cell clonality
PCR	IgH CDRIII	B-cell clonality
	TCR γ	T-cell clonality
	Ig κ	B-cell clonality
	BCL1/IgH	BCL1/IgH 融合遺伝子の証明
	BCL2/IgH	BCL2/IgH 融合遺伝子の証明
	BCL6/IgH	BCL6/IgH 融合遺伝子の証明
	c-Myc/IgH	c-Myc/IgH 融合遺伝子の証明
	bcr-abl 定性	bcr-abl fusion transcript の証明, M, m and mu typing
	PML-RAR α 定性	PML-RA R α fusion transcript の証明, splicing 差 typing
Quantifiable PCR	HTLV-1 provirus	感染細胞数の定量
	WT1-mRNA	特異的マーカーのない一部の AML におけるモニタリング
	Major bcr-abl	Major bcr-abl fusion transcript の定量, モニタリング
	minor bcr-abl	Minor bcr-abl fusion transcript の定量, モニタリング
	PML-RAR α	PML-RAR α fusion transcript の定量およびモニタリング
	AML1-MTG8	AML1-MTG8 fusion transcript の定量・検出およびモニタリング
	(Survivin mRNA)	tumor universal marker?
direct sequence	Chimeric-abl mutation	bcr-abl 阻害薬に対する薬剤耐性の予測
PCR-MCA	JAK2 V617 mutation	JAK2 遺伝子変異のスクリーニング, CMPD の診断の補助
PCR-MCA/Pyrosequence	K-ras point mutation	EGFR 阻害剤薬理効果の予測
Pyrosequence	IL28B SNPs	C 型肝炎患者に対する IFN/RBV 併用療法の効果予測
	FLT3/ITD, NPM,	
随時項目	Cyclin D1	
	p53 point mutation	

## 2.1 ウイルス核酸検査の発癌予防への貢献と有用性

発症前リスクを広く理解すると発がん性ウイルス核酸検査（感染病原体遺伝子検査）によるウイルスの同定、その後の諸対策は発がん予防としての貢献は大きい。IARC group-1 のウイルスの大部分は血液ないし血液関連体液で感染する blood-borne-virus であるがその感染対策も本邦では整っている。HTLV-1 は、世界的にみて日本は endemic area で、現在約 100 万人の持続感染者がおり、年間約 1000 人前後の ATL が発生しているが、戦後キャリア数が急速に減少し、今後 10-20 年後は発生数の激減が期待される。また、今年度から全国的に妊婦の HTLV-1 対策が実行される制度がととのい ATL の減少速度が早まるものと期待される。

また、肝がんの頻度は、全がんに占める割合は第三位と高いが、肝炎ウイルスの診断、治療、予防と核酸検査に始まる一連の発症前から治療までの医療体制の整備で、今後は急速に少なくなるものと期待されている。ウイルス肝がんに関連する SNP は不明であるが、最近、HCV 宿主 IFN 感受性を決定する IL28B SNP が発見され、本 SNP 検査を実施することで前癌状態としての

肝炎治療における個別化医療が本院でも始まった。

一般に、ウイルス性癌では、感染ウイルスの同定そのものが発がんリスクの診断となるが、実際的にはキャリア期ないし有病期のいつ頃発がんするかを予知できない。HTLV-1 の場合、provirus の定量検査は、感染リンパ球量の代理検査となり、本法で評価した感染量が多いヒトで特定の HLA 型のヒトの場合 HAM になりやすいと考えられている<sup>2)</sup>。HAM と ATL の振り分けは、HLA に依存する免疫情報の個人差に依存しているらしい。HTLV-1 持続キャリアは、通常 1-2% のリンパ球に感染して数十年間安定しているが、10% を超すと ATL へのリスクが高まるといふ<sup>10)</sup>。HTLV-1 は、宿主感染リンパ球を分裂増加させることで複製するので clones を形成する特徴がある。従って、キャリア期に SBH 検査法などで clone size の大きさの変化をモニターすることも ATL 発症のリスク診断に有用である。

## 2.2 がんの発症前遺伝子検査の現状

### (1) 生殖細胞系決定因子遺伝子検査の現状

発がん系に関与する生殖細胞系の genetic alterations として、表 1 に示す家族性がんの決定的因子となる遺伝子変異と発がん率に差をもたらす危険性のある genetic variation (SNP) がある。従って、BRCA1, 2 の変異は乳がんの決定因子であるので、この同定は発がんリスク診断としての意義は高い。しかし、本邦では、生殖細胞での変異の同定は、本人のみでなく家族にも大きなインパクトを与える検査であるために公的には実施されていない。特に、単一遺伝性疾患の医療制度の整備に比べ、乳がんなどの遺伝性腫瘍の医療体制が整備されていない。米国等ではすでに 1996 年頃に、癌治療学会などが原因遺伝子の異常と疾患との関連性の明白度で遺伝性腫瘍をグループ 1 から 3 まで分類して、遺伝子検査の有用性やその結果の解釈、対処の方法を参照できるように整備されている<sup>11)</sup>。遺伝子検査の結果の有用性が高いのは家族性遺伝性乳がんや FAP (Familial Adenomatous Polyposis) であるが、本邦においては、欧米のように検査から治療、予防に関する議論さえ乏しいのは残念である。

### (2) 生殖細胞系危険因子 (SNP) 遺伝子検査の現状

個別化治療における個体の体質を知る基本的な所謂 PGx 遺伝子検査である UGT1A1 (UDP-グルクロン酸転移酵素をコードする遺伝子) 多型や CYP450 多型の検査がほぼそと行われている程度である。SNP のがん罹患率に対する不確実性やいつ・どこに発がんするかも不明であるために、SNP を対象とした発症リスク診断はほとんど実施されていない。従って、現在病院で行われている SNP 検査は PGx 検査に関与する部分に関して主に実施されている現状である。我々も、最終的には肝癌を減らす目的で IFN 感受性に応じて適正な個別治療が可能ないように IL28B SNP 検査を実施している。

### (3) 体細胞系遺伝子検査の現状

現在、本邦におけるがん遺伝子検査の大部分は、我々が現在実施している項目（表3）に示すように、まず診断を意図とした遺伝子検査である。遺伝子のがんに関与する機構は、大きく分類して、①染色体異常、②単一遺伝子病、③多因子遺伝子病の三種類である。これらの遺伝子変化を調べる方法は共通しており、体細胞のゲノムの突然変異（点突然変異・逆位・欠失・挿入・重複・転座など）を定性的に検査するかそれらの transcripts の定量検査が主体である。造血器腫瘍では染色体所見は、WHO 造血器腫瘍の診断の基本であるが、ほとんど検査センター業者で実施されている。

がんの遺伝子検査の目的は、当初の形質診断で不明な点を補うことから、個別化医療による治療を念頭にいった治療の分子標的の探索、cancer signal 経路の治療的妥当性の証明（例えば K-Ras status と Arbitux 治療など）、治療後のモニターなどに変化しつつある。見えない悪性細胞をモニターする MRD (minimal residual disease) 検査は治療法や寛解に対する対応さえ変えるほどにその有用性は高い。また、CML 患者における Gleevec の長期投与にともなう耐性化の原因になっている chimeric abl の mutations 検査も新たな治療の進歩にて貢献している。

造血器腫瘍における発症のリスク診断については、前白血病状態とも言われている骨髄異形成症候群 (MDS) において染色体異常の有無で評価しようとの試みがある。

### (4) 遺伝子検査の臨床的有用性

従来、臨床検査の目的は、病変臓器の診断を決め、そして病変臓器ごとに決められた治療方針に従って治療されると言う paternalism 的医療であった。しかし、患者の立場からみれば、診断病名が分からなくても患者個人に副作用がなく最適な治療法が分り、治癒すれば何ら問題ない。患者にとって、病名はどうでもよく、ただ健康を取り戻せば良い。今後の遺伝子検査は、単に診断のツールでなく個別化治療・予防医学にシフトしつつあり、医療から健康維持のツールとして必要不可欠なものとなる。また、検査の価値 (Validity) も PGx 遺伝子検査中心となれば、臨床的アウトカムの評価も、生存期間の延長のみで無く、生活の質も重視されるアウトカムが求められるであろう。図3に従来の検査は、表現型中心であったが将来の臨床検査はむしろ個体の個性 (多形性) と疾患の個性情報を調べる遺伝子検査が主流になると予想される。



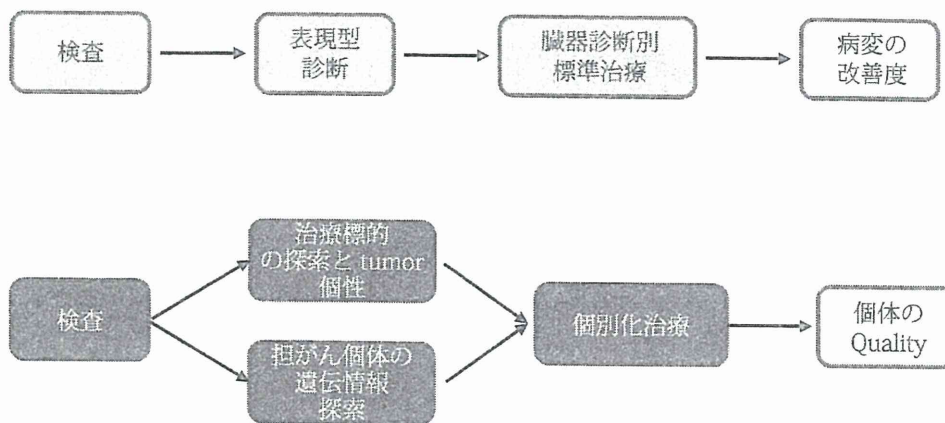


図3 体外検査診断薬（検査法）の従来（上段）と現在（下段）の考え型の相違

### 3. 将来の個別化医療時代の遺伝子検査の診断薬・機械化のあり方

#### 3.1 分子標的療法が、個別化医療を現実のものへと導く

筆者は、細胞が生きているということは、細胞内および細胞間でシグナル伝達系が調和良くクロストークし、刺激と反応のバランスが取れている状態と理解している。言い換えれば、このシグナルの乱れが細胞の異常、即ち病気である。しかもこのシグナル伝達分子の大部分は表 4-1 と -2 に示すように所謂、がん関連遺伝子産物として共通している。がんの本体は 5-10 数個の遺伝子異常で、しかもその大部分がシグナル伝達分子であるために、いくつかのシグナル伝達経路が障害されていることを意味する。このように、がん細胞は多遺伝子異常、多シグナル経路異常があるにもかかわらず、その中の 1 個の遺伝子ないし one pathway に強く依存しているらしい（癌細胞がその一つの遺伝子に依存しすぎているために中毒説と呼称されている [図 4])<sup>12)</sup>。例えば肺がんにおける EGFR 阻害剤で特定の分子のみを叩くと細胞死をきたす分子標的療法の効果が発揮されるという理論的背景ともなっている。この分子標的療法が、がんの個別化医療を現実のものへと導いている。従って、少なくともがん診療においては、癌細胞の生死を左右する 1 個の critical oncogene を先ず探索し、これを標的とする分子標的療法を個々の患者のゲノム情報に沿って所謂、個別化医療のできることを前提とした遺伝子検査が求められる。

表 4-1 シグナル伝達分子の分類と代表的な遺伝子 (ないし products)

---

(1) Kinase (酵素) :

(A) セリン/トレオニンキナーゼ (AKT, RAF, CDK4)

(B) チロシンキナーゼ

{	受容体型 TK	Flt-1 (VEGF-R), c-Met, EGFR, c-kit, PDGFR
	非受容体型 TK	src, bcr/abl

(2) 2<sup>nd</sup> messenger (cAMP, Inositol-trisphosphate など)

(3) G-蛋白質 (Rs とホスホリパーゼ C などをつなぐ G-蛋白質)

(4) Ras, Rho, Rab などの低分子タンパク質

---

表 4-2 がん関連遺伝子の分類と代表的な遺伝子 (ないし products)

---

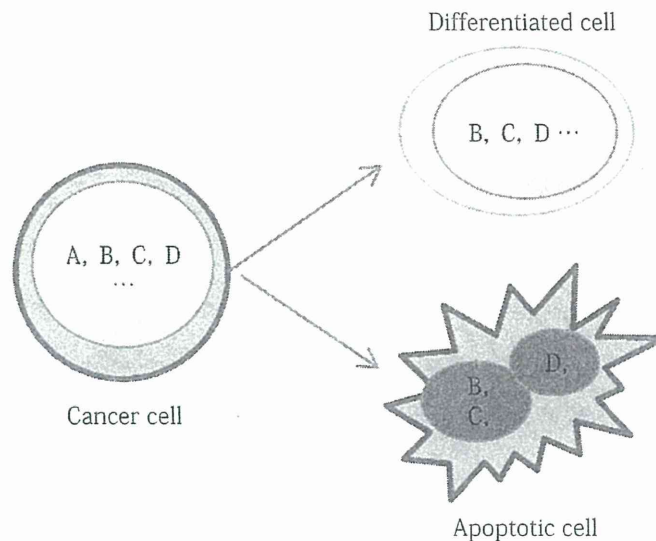
癌原遺伝子 (proto-oncogene ; ca 100 種類)

- (1) 増殖因子 Growth Factors : EGF<sup>®</sup>, PDGF<sup>®</sup>
- (2) 受容体型チロシンキナーゼ ; c-Met (HGF-R), FLT-1
- (3) 非受容体型チロシンキナーゼ ; src, (bcr)-abl
- (4) 低分子量 GTP 結合蛋白 (非タンパク質キナーゼ) ; Ras, Rho, Rab
- (5) セリン・スレオニンキナーゼ kinase ; Akt, CDK4
- (6) 転写因子 Myc, ets

癌抑制遺伝子 (ca 15 種類)

- (1) p53, RB, APC, WT1, BRCA, APC
- (2) INK4 family (p14, 15, 16)

---



がん細胞はいくつもの癌遺伝子 (oncogenes & tumor suppressor genes; A, B, C, D, ...) をもっている。がん細胞は、通常 1 個の癌遺伝子に中毒になるぐらい強く依存している。その中毒遺伝子、例えば oncogene (A) が不活化すれば正常細胞へ分化したりまたはアポトーシスへ誘導される<sup>12)</sup>。

図 4 悪性細胞の one-step remedy (one oncogene 中毒説)

### 3.2 診断薬・診断機器が向うべき方向

従って、今後の遺伝子検査は、その検査のための試薬および機器も含めて、二分極化が必要と考えている。一つは全てのヒトの医療に関連するゲノム情報をよむ大型・高性能システムと他の一つは疾患ごとに特化した必要な PGx 情報を読む分子標的薬とセットになった Near-Patient な小型測定システムが望まれる。

### 3.3 遺伝情報の保存, 整理, 活用の課題

また、最近、クローチェらの慢性リンパ性白血病 (CLL) における microRNA (miR-15, miR-16) 異常が癌 (白血病) に関わっているとの発表および RNA などの epigenetic alteration も無視できない。さらに、同じ癌腫でも腫瘍ごとに genetic ないし epigenetic に個性があり、個々の遺伝情報を適格に保存し、整理、活用するには現在のシステムでは無理であり、情報工学を応用した「Bio-informative Note」みたいなものが望まれる。

また、予防医学を考慮した SNP の疾患感受性は、全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Studies ; GWAS) の進歩で益々進歩する。

現在のがんの遺伝情報は、基本的に塩基配列の異常、(mutations や SNP) に由来する。その mutations の種類である点突然変異・欠失・重複・転座などの塩基配列を調べるのが現在のがん遺伝子検査である。しかも、臨床レベルでの現在の遺伝子検査、各種突然変異 (mutations) ごとに in-house の手作業の検査である。しかも、検査の目的も現状の形質検査の補助・確認的である。今後の遺伝子検査が PGx を中心にした個別化医療をリードするのみでなく、早期診断や発症リスク診断に基づくがん予防医学の分野にも展開して行くであろう。しかし、感受性リスクが分かっても「いつ」、どの程度のがんがどこにできるかは知ることが出来ない。最近のがん疫学調査は生活環境の変化で遺伝的危険因子率を下げることを明らかにしていることは予防医学の重要性が強調される。

おわりに

病院検査部の視点から、PGx, 個別化治療, リスク診断, 予防医学が遺伝子検査を中軸にして相互に関連し、医療を支えている事を示し、現状から将来のあり方などについて私見を述べた。最後に、遺伝子検査からその活用までの個人別の「統合的ながん遺伝子情報ノート」の必要性を強調したい。

## 文 献

- 1) 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業 (APP) 報告書 — 20 年の歩み — 長崎県こども制作局
- 2) 斎藤峰輝, HAM/TSP の免疫遺伝学, p106-114, 「HTLV-1 と疾患」渡邊俊樹, 上平憲, 山口一成編, 文光堂 2007
- 3) Thomas DL, et al. Genomic variation in IL28B and spontaneous clearance of HCV. *Nature* 461 (7265): 798-6801, 2009
- 4) Ikeda N. et al. Breast Cancer. *Int J Cancer* 91: 83-88, 2001
- 5) Hinoda Y. et al. Association of functional polymorphisms of MMP-1 and-3 genes with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 102: 526-529, 2002
- 6) 上平 憲, 体外診断薬の臨床性能評価の実施ポイント, PHRM STAGE 9 : 79-83, 2009
- 7) Tsukasaki K. et al. Tumor necrosis factor alpha polymorphism associated with increased susceptibility to development of adult T-cell leukemia/lymphoma in human T-lymphotropic virus type 1 carriers. *Cancer Research* 61: 3770-3774, 2001
- 8) 森下和宏, 宮崎大学医学部, 科学技術振興機構
- 9) Mori S, Sugahara K, Uemura A, Akamatsu N, Tutsumi R, Kuroki T, Hirakata Y, Atogami S, Hasegawa K, Yamada Y, Kamihira S; Rapid, Simple, and Accurate Detection of K-Ras Mutations From Body Fluids Using Real-Time PCR and DNA Melting Curve Analysis. *LABMED* 37; 286-288, 2006
- 10) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaruru K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K: Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 116: 171-1720, 2010
- 11) Rustgi A. K. : The genetics of hereditary colon cancer. *Genes & Dev* 21: 2525-2538, 2007
- 12) Bernard Weinstein, Addiction to Oncogens - the Achilles heal of cancer, *Science* 297: 63-64, 2002