

METIS 重点テーマ 中間報告検討資料

「ゲノム科学・タンパク質科学や IT 分野技術を活用した遺伝子チップ等の簡易診断機器」

背景

ヒトゲノムの 30 億にも及ぶ塩基配列の解読をめざしたヒトゲノム計画は、約 15 年間の国際協力のもとに、2003 年 4 月 14 日をもって完了したことが宣言された。これにより得られたゲノム上の遺伝子情報、およびゲノム解析をベースに発展してきた、SNP 解析やトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームといったオーム解析によって、ヒトを始めとする生物の働きに関する膨大かつ多岐に渡る情報が蓄積されている。また、これらのプロジェクトを進める上で、種々の新しい解析技術も現実のものとなってきた。今後は、これらデータや知識、および解析技術を医用や農業、環境などの産業分野に活用していくことが大きな課題である。なかでも、体外診断を主とする臨床応用には大きな期待が寄せられている。

生活習慣病をはじめとする疾患の発症リスクや薬剤に対する感受性検査(副作用や効き目

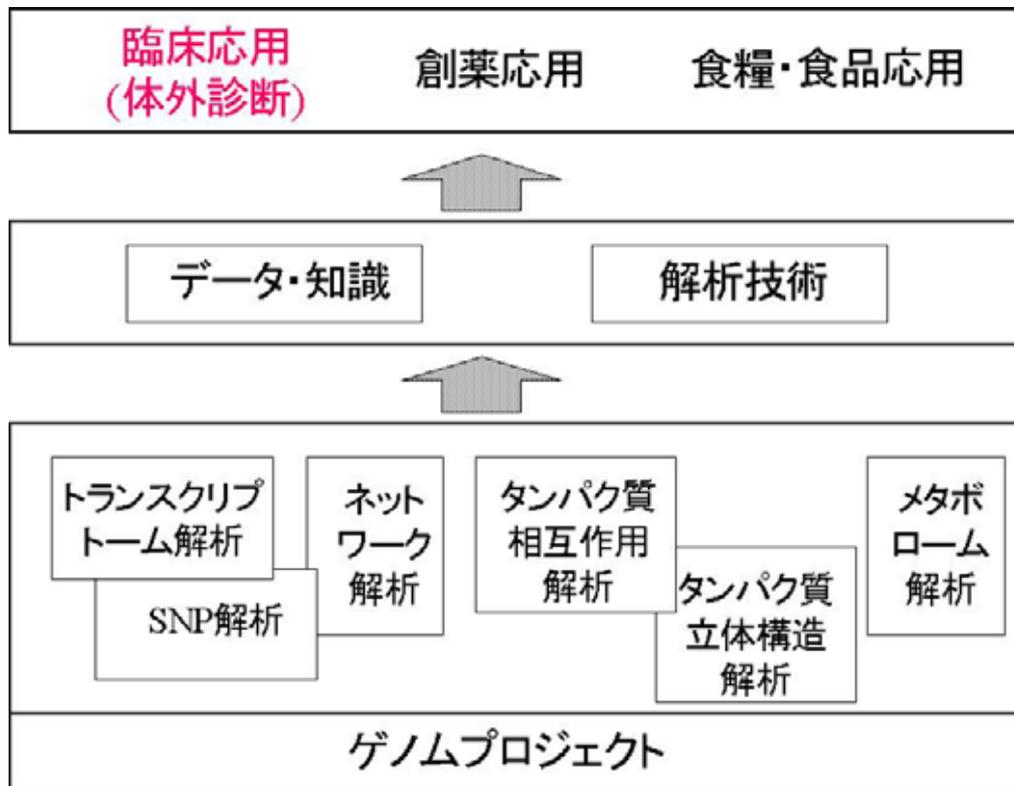


図1 テーマ の背景

の事前診断)が、個々人の遺伝子を簡便に検査することで実用化されれば、テーラーメイド医療（個人の遺伝子特性に応じた疾患の予防、検査や効果的で副作用の少ない治療など）が実現し、クオリティオブライフの向上と医療効率の向上、医療費削減に貢献できる。また、微量血液、組織から、がん遺伝子の発現診断を簡易に行うことができれば、がんの存在診断、悪性度/転移診断、あるいは抗がん剤の感受性診断をリアルタイムに行うことも可能になり、がんの早期発見や効果的な治療の選択への貢献も期待される。

一方、既に一部実用化が進んでいる感染症の遺伝子診断市場が必ずしも十分に早く立ち上がっていないなどの問題点もあり、今後、生活習慣病やがんの遺伝子を始めとする分子診断が大きく発展していくためには、解決すべき多くの技術的、制度的、及び社会的課題が待ち受けている。

## 現状分析

### 1. 体外診断・分子診断(IVD-MD)市場

世界医療機器市場は約20兆円、日本（医機連）は約2兆円。

IVD-MD 世界市場は約2兆円、日本（臨薬協）は4000億で横這い（機器700億含む）

生化は横這い、免疫、血糖、感染症が5%増、NAT(Nucleic Acid Test)は増加世界的には IVD プレーヤが主導的（7社で70%）

Roche, Abbott, Bayer, J&J, Beckman, Dade Behring

NAT では Roche が60%と独占、次に Gen Probe, Bayer, Abbott

なお、日経バイオ年鑑によれば遺伝子診断検査薬とモノクローナル抗体体外診断薬の2002年度の国内市場は、それぞれ125億円、650億円とされている。

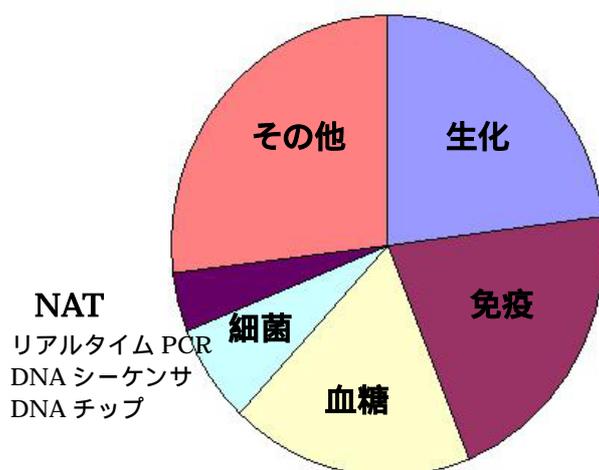


図2 現在の診断法の分類

## 2 . POCT の動向

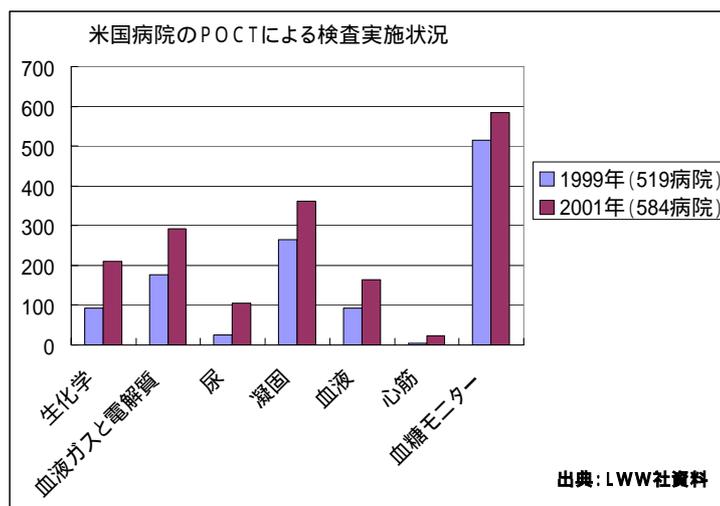
ここでは、標題分野の簡易診断に関わる将来動向を予測する情報として、現在、大きな注目を集めて普及の兆しを見せている POCT ( Point of Care Testing : 診療・看護などの医療現場での臨床検査 : 簡易臨床診断 ; ポイント・オブ・ケア検査 ) について動向をまとめる。

POCT には、臨床診療・看護現場で医療スタッフが実施する簡易検査と、糖尿病患者による血糖値モニターのように、患者自身が在宅で実施する自己検査が含まれる。

表 1 は、米国病院の POCT による検査実施状況を示す。

POCT の代表格である血糖モニターは、在宅で手軽に計測可能な機器や診断キットの発達と共に、大きく検査数を伸ばしているが、生化学、血液ガス、電解質などの諸検査にも POCT の項目拡大が進んでいることがわかる。この他にも、感染症その他の多数の疾患において POCT の実用化が進められており、POCT に関わる要素技術開発、システム開発の進展には目を見張るものがある。

表 1 米国病院の POCT による検査実施状況



POCT のプラットフォーム技術の開発、適用拡大が進んだ要因としては、関連技術開発の中心的担い手であった米国ベンチャー企業と大手の診断薬企業が提携や吸収合併を繰り返すことにより、POCT 製品開発が加速したことが挙げられる。

一方、国内では米国病院で見られるような POCT の広がりはまだ見られない。この理由としては、

- ・医者、看護師がいわゆる臨床検査の教育を受けていない(検査は検査技師がやる事と知っている、知識経験がない)。

- ・医者、看護師に、新規な POCT 検査に習熟し、臨床検査現場に導入するための時間的余裕がない。

- ・検査技師が POCT を担当すると効率が悪いなど、臨床側の体制、認識の不足。

によるところが大きいと考えられる。

近年、検査の迅速化、検査機器の簡易化、小型化などにおいて重要な役割を果たすセンサー技術に革新が見られ、また、検査情報の伝達、分析、精度管理に必要な情報通信技術 (Information Technology, IT) が著しく進化していることから、POCT も更なる項目拡大への展開が期待されている。

特に、POCT・簡易診断が、ポストゲノム時代における遺伝子関連の新規検査項目に取り入れられて行くことは必須の流れである。

しかし、分子生物学の進展により得られた遺伝子、蛋白をはじめとした生命現象の解明の成果は、感染症検査や一部の腫瘍マーカー - 診断において臨床検査に取り入れられて来たが、その採算性改善や標準化の遅れから、適用の広がりには大きいとは言えない。これらのライフサイエンス研究成果を更に幅広い臨床医療を視野に入れて戦略的に活用していくためには、新たな国産の簡易診断機器の開発や検査感度向上、精度の向上を図ることが非常に重要である。

### 3. チップ・アレイ技術の現状

#### (1) 発現解析

- ・ DNA チップ、DNA マイクロアレイ (発現解析、SNP 解析)、プロテインチップはまだ殆どが研究用。
- ・ 実験毎、ラボ毎、プラットフォーム毎にデータが異なり比較が難しい。得られたデータの評価基準が無い。Affymetrix では GeneChip の標準化に向けた活動を展開中。
- ・ 発現解析の場合、サンプル採取、mRNA の抽出、保存等、如何に不安定な mRNA の分解を防ぐかが課題。
- ・ スタンダードコントロール、プロトコールが無い 幾つかの consortium や working group が活動中 (日本のメーカーは不参加?)
  - ・ External RNA Controls Consortium
  - ・ Best Practices Expression Analysis Working Group
  - ・ Best Practices Blood Handling for Array Based Expression Working Group
  - ・ Best Practices Paraffin Embedded Protocol Working Group
- ・ 2004 年、医科研では発現解析データから薬の効き目を予測し (スコア化)、患者ヘフィードバックするサービスを開始 (費用は病院負担)。グリベック (白血病)、イレッサ (肺がん)

#### (2) 遺伝子多型解析

- ・ スタンダードコントロール、プロトコールが無い。
- ・ ロッシュの P450 チップが CE marking(2004/9)、FDA(2005/1)の認可取得。但し、まだ非常に高価 400euros(\$521)。

- ・ 2004/11、FDA は pharmacogenomics の治験データ添付に関するガイドラインを策定。日本も追随する動き有り。
- ・ BML が第一化学薬品と共同でインベーター法を使った NAT2 遺伝子の多型検査に関する治験を実施（抗結核剤の薬効予測：2004/7～）。早ければ 2006 年初頭、厚労省に申請予定。
- ・ 医療以外の領域で、遺伝子多型情報を基にした健康情報サービスが始まっている（1～4 万円/検査）
  - 肥満体質検査（ アドレナリンレセプター ） 体内年齢検査（ 8 - OH d G ） 喫煙による肺ガンリスク検査（ CYP1A1、 GSTM1 ） 飲酒による咽頭ガン・口頭ガンリスク検査（ ALDH2 ） 高血圧リスク検査（ AGT ） 虚血性心疾患リスク検査（ ACE ） 心肥大リスク検査、動脈硬化リスク検査（ MTHFR ） 骨粗しょう症リスク検査（ VDR ） アルツハイマーリスク検査（ ApoE ） 糖尿病リスク検査

#### 4．知的所有権の状況

- ・ PCR法を始め検査法の中心となる遺伝子増幅法には特許網が構築されている（なお、PCR法の原理特許は本年期間満了）。
- ・ チップ・アレイ解析に関しては、Affymetrixの動向を注視する必要がある。
- ・ 検査の対象となる有効な遺伝子、タンパク質に関しても、何らかの形で特許が成立していることが多い。

#### 5．臨床現場のニーズ

- (1) リアルタイム定量 PCR が普及しており、装置のコンパクト化、試薬の低価格化が求められている。
  - DNA チップへの期待はあるものの、実用化は見えない。
- (2) 感染症マーカー、腫瘍マーカー、ホルモンを現場で即座に診療前迅速検査
- (3) HBS、HCV のイムノクロマト法の感度向上
- (4) 感染症遺伝子検査を 1000 円 / テストの DNA チップで簡便に。
- (5) 診療報酬支払いの包括化に対応して、検査の効率化を目指した POCT（SMBG 等）

#### フォーカスすべき分野

- ・ 「感染症マーカー。腫瘍マーカーを現場で即座に診療前迅速検査」
- ・ 「簡便、小型、低コスト遺伝子診断機器」
- ・ 「血液製剤細菌検査の精度アップ及び迅速化」（詳細は別紙 2 ）
- ・ 「有効な検査対象項目の探索」

## 課題

### ( 1 ) 技術的課題

- ・ 遺伝子検査の収益性向上：試薬コストの低減、PCR法からの脱却、保険収載項目の開発
- ・ 検査データの標準化、データベース化、トレーサビリティを推進し、遅れている生化学的標準物質を確立し、データの標準化を実現
- ・ 遺伝子検査や高感度免疫の“キラーアプリ”が必要：「何ができて、どんな経済効果があるか」ターゲットは開発は医療（経済）上の効果が大きいテーマ
  - 2001年発売のインフルエンザ特効薬タミフルは大きな治療効果と医療費削減効果 -
- ・ 予防医療、テーラーメイド医療に応用するための検査情報データベース構築
- ・ 高感度、高精度、低コストSNPs解析技術の確立：SNPs解析は研究的なレベルでは実用化されているが、臨床で実用化するためには感度・精度（再現性）、コストの何れの点でも大幅な進化は必要
- ・ 癌をはじめとする病原遺伝子の解明、SNPsデータベースの確立等、検査対象コンテンツの確保、確立

### ( 2 ) 制度的課題

- ・ 遺伝子検査の収益性の向上：自由診療(混合診療)の導入による市場の自律的発展の誘導
- ・ 遺伝子検査装置は薬事法ではクラス3に分類される可能性があり、規制が厳しく装置メーカーの負担が大きい。標準化を進め、簡素化する必要あり
- ・ 科学技術の利用(普及)を促進できるような特許制度の改革（特にコンテンツ）
- ・ 患者検体、遺伝子検体の管理、運用制度の確立

### ( 3 ) 社会的課題

- ・ 医師、一般人を対象とした認知活動、啓蒙活動、教育推進
- ・ 遺伝子カウンセリングの充実
- ・ DNA技術者の育成および認定

## 参考資料

(別紙1) 分子診断技術のまとめ

(別紙2) 「血液製剤細菌検査の精度アップ及び迅速化」の詳細資料

# 分子診断技術のまとめ

	検査対象	診断対象	現状	手法	課題
定量診断	外来遺伝子	感染症	HCV, HIV 等実用化	PCR、 定量PCR	簡便、自動化
変異診断	先天的変異	がん、遺伝病	乳がん、CF 等実用化	多変異 解析	低コスト化
		生活習慣病/ 薬剤応答	研究開発 フェーズ	特定変異 解析	有効性の実証
発現診断	後天的変異	がん	一部実用化	多変異 解析	簡便化、 対象の拡大
	mRNA	がん 生活習慣病	研究 フェーズ	アレイ、 チップ	有効性の実証
	タンパク質	感染症 がん	感染症、がん マーカー実用化	イムノ アッセイ	タンパクチップ などへの展開

テーマ:血液製剤細菌検査の精度アップ及び迅速化/川澄化学(大谷)						
現状 個別に全数の出荷検査は行っていない						
名称	方法	長所	短所	培養日数	検出感度	備考
第一世代 (現在検討中)	炭酸ガス検出法	嫌気性菌も検出可	(コンタミ可能性有)	採血24時間後 24時間培養	1~CFU/mL	好気性菌用ボトル、 嫌気性菌用ボトル2種有
	酸素検出法	クローズドシステム (コンタミがない)	嫌気性菌検出不可	採血24時間後 24時間振とう培養	1~50CFU/mL	血小板製剤PMS、FDA承認
将来法	NASBA法	多くの体液に利用可		採血後6時間以内 判定可?	<0.1CFU/mL	血小板製剤死亡報告 の98%占める細菌の 検出ハリはOK
参考	PCR法		血液成分DNAが 障害		数百~CFU/mL	敗血症は検出感度以下