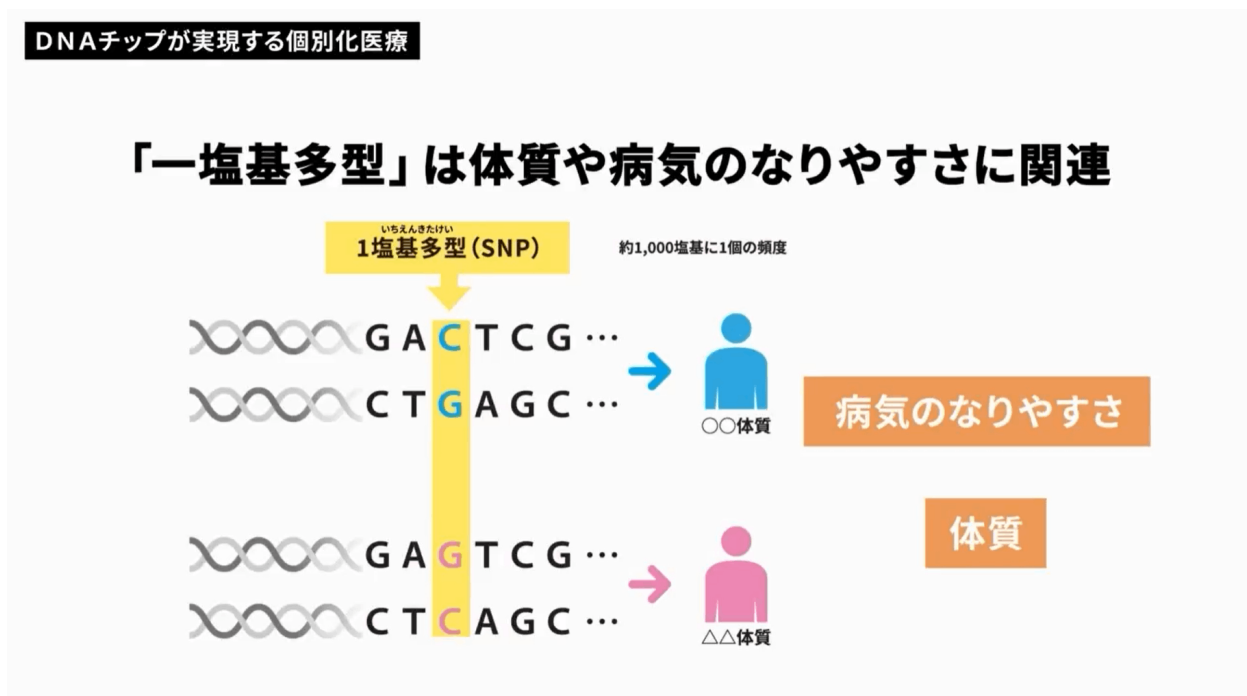


## 【テーラーメイド医療の実現へ】臨床用 DNA チップの産業化を牽引

個人の体質を決める「遺伝子型」や、がんの転移など病気の進行状態を調べる「遺伝子発現」の状態の判定ができる DNA チップ。今後加速するテーラーメイド医療（個別化医療）の実現に不可欠な医療機器だが、実用化で先行するのは米国だ。2000 年代後半当時、国内企業に技術の蓄積があった日本は、これらを生かして世界と競える産業化を目指し、DNA チップの国産化に向けて走り出した。国内企業の開発・承認申請を早めるのに重要な役割を果たしたのが開発ガイドラインだ。策定作業を経て、業界団体が設立され、また策定された評価指標は「国際標準規格」として採用されている。

私たちヒトの遺伝子は、人ごとに約 0.8% の違いがあるといわれ、その違いが病気の発症リスク、治療薬の効果と副作用などに影響を与えている。例えば、DNA の遺伝情報は、4 つの塩基の配列で書かれているが、塩基がひとつだけ異なっていることが「病気のなりやすさ」など「体質」に関わっていることがあり、これを一塩基多型（SNIP）と呼んでいる。



一塩基多型（SNP）は体質や病気のなりやすさに関連

また、発達の過程や病気の進行によって、特定の遺伝子または一連の遺伝子の発現量に変化（増減）があることも分かってきた。こうした遺伝子の特徴に応じて、患者ごとにもっとも適した治療を行うのが「テーラーメイド医療（個別化医療）」である。

テーラーメイド医療の実現に重要な役割を果たすのが「DNA チップ」。DNA チップには「一塩基多型」などの遺伝子型を調べる「遺伝子型判定用 DNA チップ」と、患者の体内で起きている遺伝子群の

発現量の変化を調べる「遺伝子発現解析用 DNA チップ」の2タイプがある。企業などがこれらの DNA チップの開発・承認を加速するために、以下の4つの開発ガイドラインが整備されてきた。

**DNAチップが実現する個別化医療**

**テーラーメイド医療を支える2つのDNAチップ**

**遺伝型判定用DNAチップ**

**「用途」**

- ・薬剤耐性遺伝子の多型の判定
- ・ウイルスなどの遺伝子型の特定
- ・がん組織の遺伝子型の判定 など

**「特徴」**

- ・多くの場合、一度判定すると再検は不要

**遺伝子発現解析用DNAチップ**

**「用途」**

- ・乳がんの転移リスク判定など、がんの遺伝子の発現解析
- ・体外診断用多変指標測定 (IVDMIA)

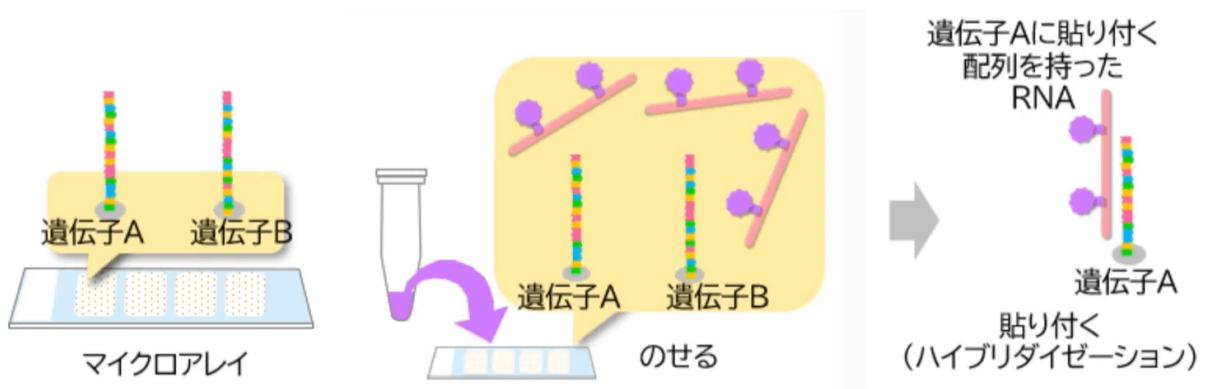
**「特徴」**

- ・経過判定のために、何度も使用

DNA チップには2つのタイプがある

最初に、DNAチップ技術の原理を簡単に紹介する。多数の遺伝子情報を一度に取得できるDNAチップは「DNAマイクロアレイ」とも呼ばれる。DNAチップは、数10から数万個のDNAの断片を、ガラス、プラスチック、シリコンなどの基板（チップ）の上に格子状に並べた構造のセンサーだ。

チップ上に並べるDNAは、あらかじめ塩基配列が分かっているもの。そこに患者の組織などから得られたmRNAやmRNAから作られたcDNA（相補的DNA）などを反応させると、対応する塩基配列を持つDNAのみが結合する。この結合をハイブリダイゼーションと呼び、これにより塩基配列が不明なDNAの解析や、特定の病気と関係があるDNAが血液や組織内に存在するかどうかなどが判別される。



DNAチップの仕組み（出所：DNAチップ研究所）

ハイブリダイゼーションを起こした検体用の DNA は、あらかじめ標識された蛍光物質や電流の特性、化学的特性などによって高感度に検出することが可能である。

## DNA チップ社会実装の先頭を走る米国

DNA チップの基本的な仕組みは 1980 年代に考えられた。パトリック・ブラウン (Patrick O'Reilly Brown) やスティーブ・フォダー (Stephen P.A. Fodor) などによる基盤的研究などが重要な成果だった。次々と新たな DNA チップが開発され、技術開発が急速に進んだがそれらは研究用が中心で、人の疾患の診断に用いる臨床用 DNA チップはしばらく登場しなかった。

しかし、2007 年 2 月に FDA (米国食品医薬品局) が「薬剤代謝能判定用 DNA チップ」を承認すると、医療用 (診断、検査) を目的とした領域への応用に期待が集まった。この時期が、臨床用 DNA チップの産業化の始まり、と考えられる。

当時、日本の電機メーカーや素材メーカー (東芝、パナソニック、横河電機、東レなど) には、広範なマイクロエレクトロニクスとマイクロメカトロニクスの蓄積があり、DNA チップ開発には有利な条件が揃っていた。

臨床用の DNA チップの産業化への期待が高まるなか、国内企業の開発も進み、2000 年代後半には薬事申請の動きが見られたことから、産業技術総合研究所を中心として、各学会、企業、大学・公的研究機関を代表する 7 名の開発ワーキンググループ委員により、開発ガイドライン案が策定された。

## 国内初承認の製品が 2009 年 7 月に登場

開発ガイドライン案は経済産業省などの承認を経て、2007 年 5 月に「DNA チップ 開発ガイドライン 2007-遺伝子型 (ジェノタイピング) 検定用 DNA チップに関して-」として公表された。

この策定に合わせて、東芝などを中心とした企業グループ (第一化学薬品、東芝、東芝ホクト電子) は、子宮頸がんのリスクを高めるヒトパピローマウイルス (HPV) の「ウイルス型判定用 DNA チップ」の薬事申請を行い、2009 年 7 月に承認された。「商品名: クリニチップ HPV」として発売されたこの製品が、国内企業初の承認事例である。

「クリニチップ HPV」のシステムは DNA チップ、DNA チップ測定機器、検査試薬 (体外診断薬: 診断に使われる医薬品のうち、人の身体に直接使用されることのないもの) で構成される。

## 国産初承認！「クリニチップHPV」



電流検出型DNAチップ



電流検出型DNAチップ測定機器

出所：東芝プレスリリース2009年08月05日より



検査試薬類

クリニチップ HPV

当時、東芝研究開発センター技監で東芝の DNA チップの開発責任者の立場で「クリニチップ HPV」の開発に携わった源間信弘氏（現・一般社団法人日本バイオテクノロジー認証機構 運営委員長）は、ガイドライン策定と製品承認のつながりを次のように振り返る。

「東芝では、2004 年から HPV の遺伝子タイプを判定する DNA チップ(クリニチップ HPV)の開発に着手した。2006 年には臨床試験を終了し薬事申請の準備を進めていたが、ちょうど時期を合わせて、2006 年 10 月に発足した DNA チップ開発ガイドライン作成ワーキンググループに DNA チップ開発企業として参加し、開発ガイドラインの作成にも取り組んだ。

開発ガイドラインは、多大な時間と労力を要する薬事申請が、効率的に行えるようにすることを強く意識した構成になっており、まさにこのガイドラインに沿った形で、クリニチップの薬事申請に必要な書類を作成することができた。2007 年 5 月に事業パートナーである第一化学薬品（現・積水メディカル）から薬事申請を行い、2009 年 7 月に国産 DNA チップとして初めて薬事認可を取得することができた」



当時・東芝研究開発センター技監  
(現・一般社団法人 日本バイオテクノロジー認証機構 運営委員長)

源間信弘氏

## 「発現解析用」は変化に合わせ、翌年に改訂版

もう一つのタイプの DNA チップである「遺伝子発現解析用 DNA チップ」の実現は、かなり先になると考えられていたが、やはり 2007 年に「乳がんの再発リスクをスコアで示す」遺伝子発現解析用システムが FDA で承認された。

それを追うように国内の企業からも薬事申請の動きがあったため、やはり 7 名の開発ワーキンググループ委員が 2009 年よりガイドライン策定事業を開始し、2012 年 8 月に「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2012」が公開された。

この間、遺伝子検査技術に大きな進歩があった。より多数の測定項目から検査結果を求めたいという臨床現場の声があった他、遺伝子の塩基配列だけではなく DNA のメチル化などで遺伝子の働きを制御するエピジェネティックマーカーなども検査対象として注目されるようになってきたためだ。

そのため、修正が必要な項目に関してワーキンググループでは継続して議論を行い、翌 2013 年、「遺伝子発現解析用 DNA チップ [改訂版] 開発ガイドライン 2012」が公開された。

## 迅速に審査をクリアするための課題に対応した内容

DNA チップの各開発ガイドラインの策定にあたり、ワーキンググループでは解析に用いる検査コンテンツの申請ごとに DNA チップや標準試薬の基本性能試験を行わなくすむような開発ガイドラインを

目指した。また、同時に、技術開発で先行にしている米国の状況、また OECD（経済開発協力機構）における技術の標準化などについて調査し、次のような点に留意しながらガイドラインを策定した。

(1) 技術革新の多様性に配慮

DNA チップの遺伝子の検出は、研究段階では mRNA などに標識された蛍光色素をレーザー光で読み取る方法が主流だったが、現在では電流を用いたセンシングなど多様な技術が開発されている。革新的な技術開発を妨げないチップの標準化（形状・サイズ・構造など）が求められた。例えば「数値による基準は最低限にする」などの配慮がなされた。

(2) 標準物質の認証

装置の信頼性を維持するために必要な人工 RNA などの「標準物質」は他企業が製造するものが用いられる。そのため標準物質の保存法や安定性を含めた適切な基準を定めた。

(3) システムとしての評価

DNA チップによる解析は、チップだけでなく測定機器、検査試薬など複合的なシステムが必要となる。全体としての性能を評価する基準が求められた。例えば、解析ソフトについては同一データからは同一の結果が得られることが必須。正規化の手法、データ補正の方向性などについて十分な検討が行われた。

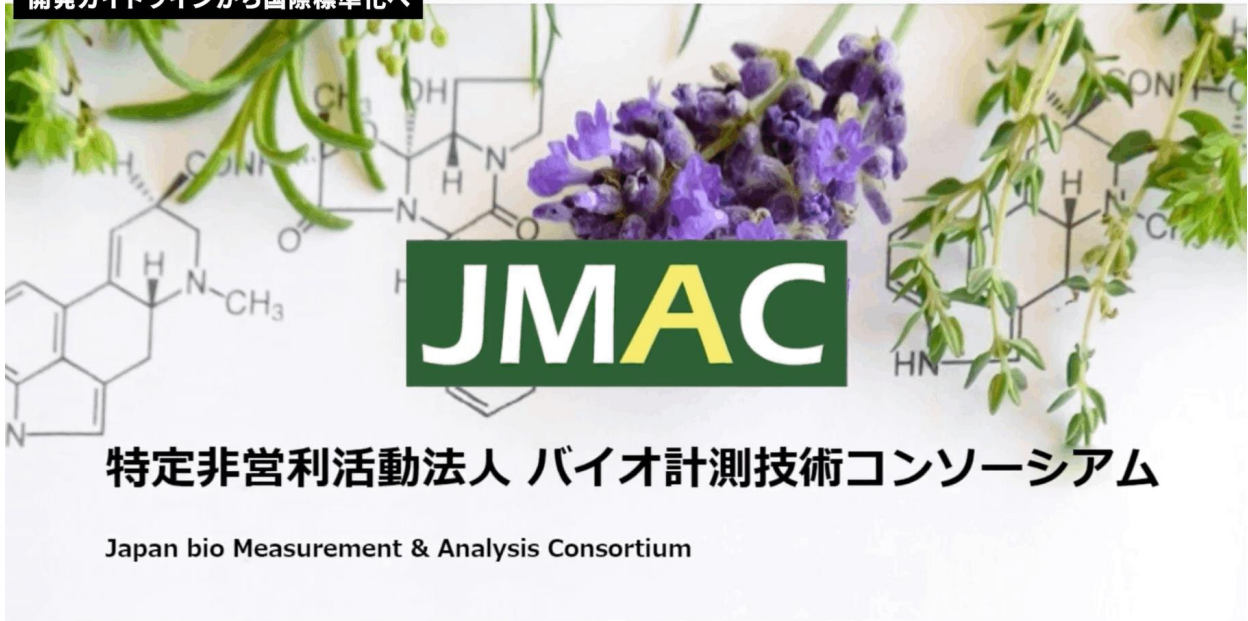
(4) 検査のプロトコル

検査の再現性を維持するためには、検体の準備から検出・判定に至る一連の流れ、すなわち RNA 抽出・増幅・標識などの前工程や、装置へのセッティング、装置での処理手順、信号検出から判定に導く工程などについて詳細な技術的検討を求めた。

## ガイドラインから、国際標準化への貢献

開発ガイドラインが策定されたことで、この分野への新規参入を目指す企業が増えた。そのなかで、臨床の現場で用いるためには製品ごとのデータ評価方法の違いなど標準化しておきたいという要望も高まった。

開発ガイドラインから国際標準化へ



47の企業が参加するバイオ計測技術コンソーシアム（JMAC）

そこで2007年10月に設立されたのが、非医療機器企業を含む47の企業が参加する「バイオチップコンソーシアム（現・特定非営利活動法人 バイオ計測技術コンソーシアム、JMAC）」だ。JMACは産業技術総合研究所と連携し、DNAチップとしての統一規格を決めるための「核酸標準物質」の開発に取り組んだ。この標準物質によってシステムとしての検出限界や信頼性区間を評価するための“ものさし”ができた。この成果は国際的な評価を獲得し、2013年には国際標準規格である「ISO 16578」として結実した。

一般社団法人日本バイオテクノロジー認証機構（JBCO）運営委員長の源間信弘氏は、DNAチップ関連の開発ガイドラインの果たした役割について次のように語る。

「開発ガイドラインの目的は、多大な時間と労力を要する薬事申請を効率的に行えるよう申請手順を標準化していくことにある。そして、開発ガイドラインの流れを引き継ぐ施策として、経済産業省が主導して、DNAチップの国際標準化を目指す業界団体JMACが設立された。

デバイス・機器・素材・DNA合成・遺伝子検査といった幅広い業種から50社近い企業が参加し、産業化に向けた活動を連携して進めてきたが、業種を超えた緊密な企業連携が生まれるとともに、国際標準化に向けたグローバルな活動を推進してきたことは、ガイドライン策定が生み出した大きな成果と考えている」





一般社団法人 日本バイオテクノロジー認証機構 運営委員長  
源間信弘氏

開発ワーキンググループや JMAC の活動によって蓄積された知見は、2015 年に厚生労働省が策定した「標準化資料『DNA チップを用いた医療用診断装置の性能評価法に関する指針』（H26 年度）」にもつながった。こうした活動を背景に、現在では多数の臨床用 DNA チップ製品が国内企業から上梓されている。

※本記事は、AMED 委託事業として日経 BP 総合研究所が作成しました。著作権は AMED に帰属します。