

# 臨床に有用な遺伝子検査

序 文.....	渡辺 清明.....	巻頭
<b>総 論</b>		
1. 遺伝子検査の変遷・意義.....	登 勉.....	1
2. 遺伝子検査の倫理問題・標準化に向けて.....	舩渡 忠男.....	6
3. Web 情報.....	西堀 眞弘.....	13
4. 遺伝子診断技術の進歩.....	宮地 勇人.....	19
<b>各 論</b>		
<b>I. 感染症</b>		
1. B型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの遺伝子診断.....	野村 文夫, 他...	31
2. 結核症の遺伝子診断.....	古田 格, 他...	37
3. MRSA 感染症.....	満田 年宏.....	42
4. HIV 感染症.....	福江 英尚, 他...	49
5. クラミジア・淋菌感染症.....	狩野 有作.....	57
6. VRE 感染症.....	藤田 直久.....	62
7. サイトメガロウイルス(CMV)感染症.....	豊川 眞弘, 他...	71
8. 炭疽菌・プリオン・Q 熱コクシエラ.....	町田 勝彦.....	79
<b>II. 血液疾患</b>		
1. 白血病の遺伝子検査.....	北村 聖.....	89
2. 悪性リンパ腫.....	上平 憲.....	98
3. 日本人における血栓症の遺伝的背景：欧米人との違い.....	濱崎 直孝, 他...	104
4. 血小板系疾患.....	大森 司, 他...	112
<b>III. が ん</b>		
1. 家族性・遺伝性腫瘍.....	前川 真人.....	121
2. がん遺伝子・がん抑制遺伝子.....	渡辺 直樹.....	131
3. テロメラーゼ.....	辻 直樹, 他...	137
4. 糖転移酵素遺伝子.....	中山 淳, 他...	142
5. サイトカイン遺伝子.....	日野田裕治.....	149
6. 穿刺吸引 RNA 診断法.....	高野 徹, 他...	156
<b>IV. 遺伝性疾患</b>		
1. 神経疾患の遺伝子検査.....	安東由喜雄, 他...	163
2. 代謝内分泌疾患.....	川上 康.....	171
3. 遺伝性呼吸器疾患における遺伝子診断.....	神田 晃, 他...	178
4. 腎・血管疾患.....	庄司 優, 他...	184
5. 免疫疾患.....	山田 俊幸.....	191
<b>V. 先進治療</b>		
1. 再生医療と遺伝子検査.....	日野 雅之, 他...	201
2. 遺伝子治療.....	北島 勲.....	207
巻末資料：役に立つホームページ一覧.....		214
索 引.....		巻末

# 臨床に有用な遺伝子検査

## 目 次

序 文..... 渡辺 清明..... 巻頭

### 総 論

1. 遺伝子検査の変遷・意義..... 登 勉...	1
. ヒト遺伝子検査の変遷 - 過去から現在へ - .....	2
. ヒト遺伝子検査の将来.....	3
. 診療における遺伝子検査の意義と解析技術の動向.....	4
A. WAVE.....	4
B. Pyrosequencing 法 .....	4
C. 質量分析法 MALDI-TOF/MS.....	4
D. Invader 法.....	4
E. DNA チップ法.....	4
. 今後の課題 .....	4
2. 遺伝子検査の倫理問題・標準化に向けて..... 船渡 忠男...	6
. 遺伝子診断の倫理指針.....	9
A. 遺伝子検査の目的.....	10
B. 遺伝子検査の流れ.....	10
C. 遺伝情報管理システム .....	10
D. 遺伝カウンセリング .....	11
. 遺伝子検査の標準化に向けて.....	11
A. 方法の統一化.....	11
B. 試料の抽出.....	11
C. 標準物質 .....	11
D. 遺伝子検査の導入にあたって.....	12
. 今後の課題 .....	12
3. Web 情報..... 西堀 真弘...	13
. インターネットを利用するには .....	14
A. 接続に必要な機器設備 .....	14
B. ホームページの閲覧 .....	14
C. 電子メール.....	14
. 必要な情報の見つけ方.....	14
A. ホームページと書籍との違い.....	14

B. 遺伝子検査関連ホームページの現状	15
C. 効率的な情報の検索方法	15
1. ポータルサイト	15
2. リンク集	15
3. 検索ページ	15
4. メーリングリスト	15
D. 情報の信頼性の見分け方	17
. トラブルとその対策	17
A. セキュリティのトラブル	17
B. インターネットのトラブル	17
C. パソコンのトラブル	18
. 今後の展望	18
<b>4. 遺伝子診断技術の進歩</b> .....	宮地 勇人 19
. 前処理・核酸抽出技術	20
. 核酸増幅技術	21
. 検出技術	22
A. シークエンス解析	22
B. 一塩基多型	23
C. DNA マイクロアレイ	24
D. バイオチップ	24
. DNA マイクロアレイによる臨床検査	25
A. アレイの構築と応用	25
B. 経済性	26
C. 測定精度	27
D. 測定効率	27

<b>各 論    I. 感 染 症</b>
------------------------

<b>1. B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルスの遺伝子診断</b> .....	野村 文夫, 他 31
. B型肝炎ウイルス(HBV)	31
A. HBVの遺伝子構造・変異・遺伝子型	31
B. HBV感染症の臨床病態	32
C. HBVの遺伝子検査	32
1. HBV-DNAの定性検査	32
2. HBV-DNAの定量検査	32
3. ゲノタイプ分類法	33
4. pre-core mutant 検出法	33
. C型肝炎ウイルス(HCV)	34
A. HCVの遺伝子構造・変異・遺伝子型	34
B. HCV-RNA検査の臨床的意義	34

C . HCV-RNA の遺伝子検査	34
1 . HCV-RNA 定性検査	34
2 . HCV の定量検査	34
3 . ゲノタイプ・セロタイプ決定法	35
2 . 結核症の遺伝子診断	古田 格, 他 37
. 検査の目的	38
. 結核菌核酸増幅同定検査法	38
A . DDH(DNA-DNA hybridization)	38
B . AccuProbe 法(DNA-RNA hybridization)	39
C . PCR 法(DNA 増幅法)	39
D . MTD(RNA 増幅法)	39
. 責任遺伝子	39
. 結果解釈	39
. 結核菌の薬剤感受性検査	40
A . 結核菌の薬剤耐性遺伝子	40
. 制限酵素断片長(RFLP)による疫学調査	40
. 検査材料の採取保存	41
3 . MRSA 感染症	満田 年宏 42
. 耐性遺伝子の検出	42
A . メチシリン耐性遺伝子と臨床検査	42
B . ジーンカラー <i>mecA</i> ・ <i>spa</i> キットの原理と実際	43
. 毒素産生遺伝子の検出	44
. 遺伝子型別(分子疫学的解析)	45
4 . HIV 感染症	福江 英尚, 他 49
. HIV RNA の定量	50
A . アンプリコア HIV-1 モニターの測定方法	50
1 . 測定原理および方法	50
B . 臨床的意義	50
1 . 抗レトロウイルス療法の開始時期の決定	51
2 . HIV RNA 量の測定時期とその意義	52
. 抗 HIV-1 薬剤耐性検査	52
A . 薬剤耐性変異の生じる要因	52
B . 遺伝子型検査とその意義	53
C . 表現型検査とその意義	55
D . 薬剤耐性検査の問題点	55
. 今後の課題	55
5 . クラミジア・淋菌感染症	狩野 有作 57
. クラミジア	58

A. 検査の目的	58
B. 遺伝子検査の意義	58
C. 測定原理および責任遺伝子	58
1. DNAプローブ法	58
2. PCR法	59
3. LCR法	59
4. ドライスワブ法(Dry法)	59
D. 採取保存上の注意	59
E. 保険収載の有無	59
. 淋菌	60
A. 検査の目的	60
B. 遺伝子検査の意義	60
C. 測定原理および責任遺伝子	60
1. DNAプローブ法	60
2. PCR法	60
3. LCR法	60
D. 採取保存上の注意	60
E. 保険収載の有無	60
<b>6. VRE 感染症</b>	藤田 直久 62
. 腸球菌の病原性と薬剤耐性	63
A. 腸球菌の特徴	63
B. 腸球菌の病原因子と感染症	63
C. 腸球菌の薬剤感受性と耐性	63
. バンコマイシン耐性腸球菌 VRE の分類	63
A. 現在までに報告されている VRE	63
B. 耐性機序	63
C. vanA 型 VRE に関連する耐性遺伝子	64
. VRE の分離同定	65
A. VRE の検出におけるポイント	65
B. 腸球菌の同定における注意点	65
C. 腸球菌の感受性検査法と VRE のスクリーニング	65
. VRE の遺伝子検査の意義	66
. VRE の遺伝子検査	66
A. VRE の確定診断	66
B. PCR による個々の耐性遺伝子の検出法	66
C. Multiplex PCR による方法	67
D. 市販キットによる VRE 検出法	67
. 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」 (感染症新法)に基づく VRE の報告	68
A. VRE 発生状況の把握	68

B. VRE の届出「医師から都道府県知事等への届出のための基準」	68
<b>7. サイトメガロウイルス(CMV)感染症</b>	豊川 真弘, 他 71
. CMV 感染の特徴	73
. 臨床材料からの CMV DNA 検出の意義	73
. CMV 感染症の診断	73
. 先制療法と CMV モニタリング検査	73
. DNA 量の定量と判定基準の設定	76
. Nucleic Acid Sequence-Based Amplification(NASBA)法を用いた転写 mRNA の測定	76
A. 全血中 $\beta 2.7$ mRNA の測定	77
B. 全血中 IE 1 mRNA および pp67 mRNA の測定	77
. CMV 遺伝子検査の今後の課題	77
<b>8. 炭疽菌・プリオン・Q 熱コクシエラ</b>	町田 勝彦 79
. 炭疽菌 ( <i>Bacillus anthracis</i> )	79
A. 一般的検出法	79
B. 遺伝子検査の可能性	80
1. 病原因子に関係する遺伝子	80
2. 保守的遺伝子領域からみた <i>B. anthracis</i> と他の菌種との比較	80
. プリオン病の病原体	81
A. プリオンの構造	81
B. PrP <sup>C</sup> から PrP <sup>Sc</sup> への変化	82
C. プリオンの遺伝子変異・多型と病態	82
D. 検査法	84
1. 検査材料が脳や延髄などである場合	84
2. 検査材料が髄液である場合	85
. Q 熱コクシエラ	85
A. 一般的検出法	85
B. 遺伝子検査法	85
1. Superoxide dismutase gene を標的とした方法	85
2. 23SrRNA gene に含まれる intervening sequence (IVS) を標的とした方法	85

## 各 論    II. 血液疾患

<b>1. 白血病の遺伝子検査</b>	北村 聖 89
. 白血病の病態と遺伝子異常	90
. 臨床遺伝子診断としての意義	91
. 慢性骨髄性白血病	91
A. 染色体転座	91
B. キメラ遺伝子	92
C. <i>abl</i> 遺伝子・蛋白	93

D . キメラ蛋白	93
E . bcr/abl 遺伝子検出の臨床	94
. 病型特異的遺伝子異常	95
A . 急性骨髄性白血病 M2 の t(8;21)転座	95
B . 急性前骨髄性白血病 M3 の t(15;17)転座	95
C . 急性骨髄単球性白血病 M4 ・ 急性単球性白血病 M5	96
D . リンパ性白血病	96
1 . t(1;19)型	96
2 . t(14;19)型	96
. 病型非特異的な遺伝子異常	96
A . p53 遺伝子	96
B . CDK4 抑制遺伝子	97
C . WT1	97
<b>2 . 悪性リンパ腫</b>	上平 憲 98
. 検体の正しい前処理から遺伝子検査へ	99
. 遺伝子異常と遺伝子検査の選択	99
. 遺伝子検査の目的	101
A . 単クローン性と細胞系統性	101
B . 転座型変異の同定	101
C . MRD のモニター	102
D . 予後推定や個性の評価など	102
<b>3 . 日本人における血栓症の遺伝的背景：欧米人との違い</b>	濱崎 直孝, 他 104
. 日本人特有の凝固制御因子異常と血栓症	106
. 遺伝子異常が原因で起こる活性低下	106
. Protein S 遺伝子変異と深部静脈血栓症：日本人に特有の危険因子	108
. 臨床に有用な遺伝子検査(血栓症)	109
<b>4 . 血小板系疾患</b>	大森 司, 他 112
. 遺伝性血小板疾患 (hereditary platelet disorder)	113
A . 血小板機能異常症	114
1 . 血小板無力症 (Glanzmann's thrombasthenia)	114
2 . Bernard-Soulier 症候群	114
3 . May-Hegglin 異常	115
4 . トロンボキサン不応症	115
5 . ADP 受容体欠損症	115
6 . コラーゲン不応症 (GPIa/IIa 欠損, GPVI 欠損症)	115
7 . GPIV/CD36 欠損症	115
B . 血小板数の遺伝的疾患	116
1 . 家族性本態性血小板血症	116
2 . 先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT)	116

C. 血小板に関連した他の遺伝性疾患	116
1. フォンヴィルブランド病(vWD)	116
2. 先天性血栓性血小板減少性紫斑病	116
. 遺伝多型(gene polymorphism)	116
A. GPIIb/IIIa	116
B. GPIb/IX/V	116
C. GPIa/IIa	118
D. GPVI	118

## 各 論 III. が ん

1. 家族性・遺伝性腫瘍	前川 真人	121
. 家族性腫瘍とは何か		121
. 家族性腫瘍の遺伝子検査		122
. 遺伝カウンセリングにあたっての遺伝子診断の意味		124
. 家族性腫瘍の遺伝子検査の応用例		125
A. 多発性内分泌腫瘍(multiple endocrine neoplasia, MEN)		125
1. 概 要		125
2. 遺伝子検査		125
B. 家族性腺腫性ポリポシス(familial adenomatous polyposis, FAP)		126
1. 概 要		126
2. APC 遺伝子の検査		126
3. FAP の遺伝子診断		127
C. 遺伝性非ポリポシス性大腸がん(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)		127
1. 概 要		127
2. マイクロサテライト不安定性, 原因遺伝子の検査		127
3. HNPCC の遺伝子診断		128
D. 家族性乳がん		129
1. 概 要		129
2. 遺伝子検査		129
3. 遺伝子診断		129
. 遺伝子検査をどこで行うか		129
2. がん遺伝子・がん抑制遺伝子	渡辺 直樹	131
. がん(後天性)の主な遺伝子異常		131
A. がん遺伝子		131
B. がん抑制遺伝子		132
C. DNA ミスマッチ修復遺伝子		133
D. がんの悪性度と密接な関係を持つ分子およびその遺伝子発現		134
. がん(後天性)の遺伝子診断へ向けての展望		136

3. テロメラーゼ	辻 直樹, 他	137
. テロメラーゼ活性		138
. テロメラーゼの構造		139
. テロメラーゼ活性とテロメア長		139
. テロメア結合蛋白によるテロメア伸長反応の制御		140
4. 糖転移酵素遺伝子	中山 淳, 他	142
. ムチン型糖鎖の生合成		143
. がんの転移とコア 2 $\beta$ 1,6- <i>N</i> -アセチルグルコサミン転移酵素		144
A. 大腸がんで発現する C2GnT mRNA の臨床病理学的意義 - RT-PCR による解析 -		144
B. 肺腺がんで発現する C2GnT mRNA の臨床病理学的意義		
- <i>in situ</i> hybridization による解析 -		145
. $\alpha$ 4GnT 遺伝子をターゲットとした胃がんの分子診断法		146
5. サイトカイン遺伝子	日野田裕治	149
. IL-6		150
. PTHrP		153
. G-CSF		153
. IGF-II		154
. TGF- $\alpha$		154
. FGF 23		155
6. 穿刺吸引 RNA 診断法	高野 徹, 他	156
. 腫瘍の良悪は分子的に鑑別できるか?		157
. 穿刺吸引 RNA 診断法の開発		157
. RNA の回収 - 実施にあたってのポイント		158
. 腫瘍の分子分類 (Molecular-based Classification)		158
. 分子分類にしたがった穿刺吸引 RNA 診断法による甲状腺腫瘍の術前診断		159
. 穿刺吸引 RNA 診断法の長所・短所 - 甲状腺腫瘍での経験		160
. 穿刺吸引 RNA 診断法の今後の展開		161
. 穿刺吸引 RNA 診断法がベッドサイドに登場するための課題		161

<h2 style="margin: 0;">各 論    IV. 遺伝性疾患</h2>
--

1. 神経疾患の遺伝子検査	安東由喜雄, 他	163
. 検査の目的, 特に全体の診断・治療全体の流れの中での意義		164
. 遺伝子検査の流れ		164
. 遺伝子検査の対象となる遺伝性神経疾患		164
A. トリプレットリピート病		164
B. 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)		164
C. 神経変性疾患		167

D. 遺伝性のニューロパチー・ミオパチー	167
. 採取保存上の注意・保険収載の有無・検査法	167
A. トリプレットリピート病の遺伝子検査	167
B. 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の遺伝子検査	167
C. ジストロフィン異常症の遺伝子検査	168
<b>2. 代謝内分泌疾患</b>	川上 康 171
. 糖尿病	172
A. 多因子性 1 型糖尿病	172
B. 単一遺伝性 1 型糖尿病	173
C. 多因子性 2 型糖尿病	173
D. 単一遺伝性 2 型糖尿病	173
1. MODY (maturity-onset diabetes of the young)	173
2. ミトコンドリア遺伝子異常	174
3. インスリン遺伝子異常	174
4. インスリン受容体遺伝子異常	174
E. 2 型糖尿病との関連が報告された遺伝子	174
1. アミリン遺伝子	174
2. 骨格筋グリコーゲン合成酵素遺伝子	174
3. PPAR $\gamma$ 遺伝子	174
. 高脂血症	174
A. LDL (低比重リポ蛋白) 受容体	174
B. アポリポ蛋白 E (アポ E)	175
C. CETP (コレステリルエステル転送蛋白)	175
D. LCAT (レシチンコレステロールアシル転換酵素)	175
E. LPL (リポ蛋白リパーゼ)	175
F. アポ B (アポリポ蛋白 B)	175
G. アポ A-1	175
. 先天性代謝異常症	175
. 代表的な遺伝性内分泌疾患	176
A. 甲状腺ホルモン受容体異常症	176
B. 下垂体性クレチン症	176
C. ビタミン D 不応症 (ビタミン D 依存性くる病)	176
D. 偽性副甲状腺機能低下症 I 型	176
<b>3. 遺伝性呼吸器疾患における遺伝子診断</b>	神田 晃, 他 178
. 単一遺伝子病としての呼吸器疾患	179
A. 嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF)	179
B. $\alpha_1$ アンチトリプシン欠損症 ( $\alpha_1$ -AT)	179
C. Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS)	180
. 多因子疾患としての呼吸器疾患	180

A . 気管支喘息	180
B . びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB)	181
C . 肺胞蛋白症	181
. わが国における遺伝性呼吸器疾患に対するコマーシャルラボの現状	181
. 遺伝性呼吸器疾患に対する今後の展望	182
<b>4 . 腎・血管疾患</b>	庄司 優, 他 184
. 腎疾患	185
A . 多発嚢胞腎	185
B . アルポート (Alport) 症候群	185
C . フィンランド型先天性ネフローゼ症候群	185
D . 遺伝性巣状分節状糸球体硬化症	185
E . 偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型	185
F . 尿細管性アシドーシス	185
G . Dent 病 (特発性尿細管性蛋白尿症)	185
H . 家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症 (家族性良性高 Ca 血症)	186
I . 家族性副甲状腺機能低下症	186
J . バーター (Bartter) 症候群とギテルマン症候群	186
K . 原発性低 Mg 血症	187
L . 家族性腎性尿崩症	187
. 血管系	187
A . 先天性血管異常症	187
B . 高血圧	187
C . 原発性肺高血圧症	189
D . 低血圧	189
<b>5 . 免疫疾患</b>	山田 俊幸 191
. 免疫不全症	192
A . 複合型 (T, B 細胞両者の異常) 免疫不全症	192
1 . 重症複合型免疫不全症 (severe combined immunodeficiency, SCID)	192
2 . X 連鎖高 IgM 症候群 (X-linked hyper-IgM syndrome)	192
3 . Purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症	192
4 . MHC クラス II 欠損症	192
5 . ZAP-70 (2q12) 欠損症	192
6 . TAP 2 peptide transporter (6q21.3) 欠損症	192
B . 免疫グロブリン欠乏を主徴とする群	192
1 . X 連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症 (Bruton 型)	192
2 . 常染色体劣性型無 $\gamma$ グロブリン血症	192
3 . 免疫グロブリン H 鎖遺伝子欠失症	195
4 . L 鎖欠損症	195
5 . IgG サブクラス欠損症	195

6. 高 IgM 症候群 II 型	195
7. Common variable immunodeficiency	195
8. 選択的 IgA 欠損症	195
9. X 連鎖リンパ増殖症(Duncan 症候群)	195
C. T 細胞不全を主徴とする群	195
D. 免疫不全症を伴う代表的症候群	195
1. Wiskott-Aldrich 症候群(X 連鎖性)	195
2. 毛細血管拡張性失調症	195
3. DiGeorge 症候群	196
4. Chediak-Higashi 症候群	196
E. 補体欠損症	196
F. 食細胞不全	198
1. 慢性肉芽腫症(chronic granulomatous disease, CGD)	198
2. 好中球 G-6PD 欠損症	198
3. ミエロペルオキシダーゼ欠損症	198
4. 白血球粘着不全症(タイプ 1)	198
5. 好中球 2 次顆粒欠損症	198
. 多因性免疫疾患	198
A. HLA-B27 関連疾患	198
1. 強直性脊椎炎	198
2. 反応性関節炎(Reiter 症候群)	198
3. 炎症性腸疾患関連関節症	198
B. 他 HLA と関連する疾患	198
C. 本邦関節リウマチ続発 AA アミロイドーシス発症の危険因子としての SAA1 多型	198

## 各 論 V. 先進治療

1. 再生医療と遺伝子検査	日野 雅之, 他	201
. HLA(human leukocyte antigen)検査		202
. キメリズム解析(生着の確認)		202
A. 血液型		202
B. STR		204
. MRD(minimal residual disease)検査		204
A. 造血器腫瘍関連遺伝子		205
B. WT1 遺伝子		205
2. 遺伝子治療	北島 勲	207
. 遺伝子治療の現状		208
. がんに対する遺伝子治療		209
A. 腫瘍への直接的アプローチ		209
B. 化学療法耐性機能を利用したがん遺伝子治療研究		209

C. 免疫遺伝子導入による遺伝子治療研究.....	209
. 血友病に対する遺伝子治療.....	209
. 生活習慣病に対する遺伝子治療.....	210
. 遺伝子治療方法の進歩.....	210
. 遺伝子治療の倫理とガイドライン.....	211
巻末資料：役に立つホームページ一覧.....	214
索 引.....	巻末