



〈特集：教育講演（第31・32回合同年次学術集会より）〉

変革を遂げる遺伝子関連検査を学ぶ

中山智祥

Learning from evolving gene-based tests

Tomohiro Nakayama

Summary In this lecture, I would like to introduce the basics and practice of gene-based tests for medical professionals and various industries. Gene-based tests consist of pathogen genetic testing (nucleic acid testing), human somatic genetic testing, and human germline genetic testing. Although more than a decade has passed since the classification of gene-based testing was proposed, it has yet to be widely accepted among medical professionals. However, with the spread of cancer genomic medicine and the recognition of the importance of nucleic acid testing as a result of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, gene-based tests in clinical laboratories have recently come under the spotlight. Gene-based testing is undergoing rapid change, such as revisions to medical laws, which includes improvements to the accuracy and quality control of laboratory testing, cancer genomic medicine, and the response to COVID-19. The situation surrounding gene-based tests highlights the importance of responding appropriately to real-world conditions, for example, in clinical testing and at research sites.

Key words: Gene-based tests, Genetic testing, Precision management, COVID-19, Cancer genomic medicine

I. はじめに

遺伝子関連検査は病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、遺伝学的検査から成り、この分類が提唱されて10年が経つが、未だ持って医療者の間においても十分に浸透しているとは言い難い。しかし、がんゲノム医療の拡がりや、新型コロナウイルス感染症における核酸検査の重要性が認識され、この2-3年ほど臨床検査における遺伝子関連検査が社会でクローズアップされた時期はかつてない。本講演では医療者のもと

より様々な業種にとって必要な知識として遺伝子関連検査の基本から実践までを紹介したいと考える。

II. 検体検査の中の遺伝子関連検査

臨床検査の分類と精度確保については、長らく法的に整備されていなかったという背景があった。そこで2018年第8次医療法改定で、検体検査の品質精度管理の整備が盛り込まれた (Table 1)¹⁾。結果として検体検査は7個の一次

日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1
Tel: +81 3-3972-8111 (Ext. 8205)
Fax: +81 3-5375-8076

Division of Laboratory Medicine, Department of
Pathology and Microbiology, Nihon University School
of Medicine
30-1 Ooyaguchi-kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-
8610, Japan

Table 1 医療法改正の歴史

医療法改正の歴史			
制定	昭和23年	1948年	それまでの国民医療法の廃止に伴って制定された。
第1次改正	昭和61年	1986年	医療計画の導入
第2次改正	平成5年	1993年	特定機能病院及び療養型病床群の制度化
第3次改正	平成10年	1998年	療養型病床群の設置、地域医療支援病院の制度化、インフォームド・コンセント法制化（努力義務）、総合病院の廃止
第4次改正	平成13年	2001年	療養病床と一般病床の区分化、医療計画制度の見直し、医師の臨床研修必修化
第5次改正	平成19年	2007年	新規法人設立を持分なし医療法人にみに限定、社会医療法人創設、広告規制緩和
第6次改正	平成26年	2014年	病床機能報告制度と地域医療構想の策定、認定医療法人制度創設、医療事後調査制度創設
第7次改正	平成27年	2015年	地域医療連携推進法人制度創設、医療法人制度の見直し
第8次改正	平成30年	2018年	医療に関する広告規制の強化、持分なし医療法人移行計画認定制度の要件緩和、監督規定整備と検体検査の品質精度管理の整備

<https://yakujihou-marketing.net/archives/2393> https://www.drp.ne.jp/pickup_article/第%EF%BC%98次医療法改正/

分類である微生物学的検査、免疫学的検査、血液学的検査、病理学的検査、生化学的検査、尿・糞便等一般検査、遺伝子関連・染色体検査になった。つまり、今までは微生物学的検査の中の病原体遺伝子検査、血液学的検査の中の染色体検査、生殖細胞系列遺伝子検査と血液細胞を用いた体細胞遺伝子検査、病理学学的検査の中の血液細胞によらない体細胞遺伝子検査が一括りになったのである。そして遺伝子関連検査としての品質精度管理としては責任者を配置すること、必要な標準作業書、台帳、作業日誌一覧を揃えることとされた。第三者認定の取得については、勸奨とされた。精度保証されていない研究室での解析については、「この結果は検体検査の精度管理された登録衛生検査所・病院臨床検査部で実施したものではありません。」などを報告書に記載すべきとした²⁾。ただし、遺伝学的検査については、衛生検査所や研究室に関わらず外部精度管理調査に難渋している現状があり今後の課題である³⁾。

遡って2011年に日本医学会から発行された「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」により遺伝子関連検査の分類と定義について記載されており、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会（Japanese

Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS) に設置された「遺伝子関連検査標準化専門委員会」の提言によるとされていた (Fig. 1) が、法的にもすっきりした分類になったのである。日本医学会は2022年に創立120年を迎える歴史ある組織で、2011（平成23）年は第28回日本医学会総会が東京で開催されたが、この年は東日本大震災のため、規模の縮小を余儀なくされた。その年に前述のガイドラインが発表され、それから11年たった2022年に新しいガイドラインが発表された⁴⁾。今回日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会が中心となって改定作業が進められたが、遺伝情報を診療記録として共有することが主要な改定ポイントで、診療記録は電子カルテと紙カルテを切り離して保管する必要がないこと、カルテを閲覧するすべての医療者が情報を共有することがスムーズな医療を提供することにつながるとされた。

Ⅲ. がんゲノム医療における遺伝子関連検査

がんゲノムプロファイリング検査は2019年6月1日に保険適用となり、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院又はがんゲノム医療連携病院で実施可能である (Fig. 2)。

1. 病原体遺伝子検査(病原体核酸検査)

ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体(ウイルス, 細菌等微生物)の核酸(DNA あるいはRNA)を検出・解析する検査。

2. ヒト体細胞遺伝子検査(体細胞(somatic cell)遺伝子検査)

癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等, 疾患病変部・組織に限局し, 病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査。

3. ヒト遺伝学的検査(遺伝学的検査)

単一遺伝子疾患, 多因子疾患, 薬物等の効果・副作用・代謝, 個人識別に関わる遺伝学的検査等, ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない, その個体が生来的に保有する遺伝学的情報(生殖細胞系列(germline)の遺伝子解析より明らかにされる情報)を明らかにする検査。37兆個といわれる一個人の全細胞は原則として同じDNA配列を持つ。

Fig. 1 遺伝子関連検査の分類

特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会(JCCLS)の遺伝子関連検査標準化専門委員会「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」(2009年2月)
日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)

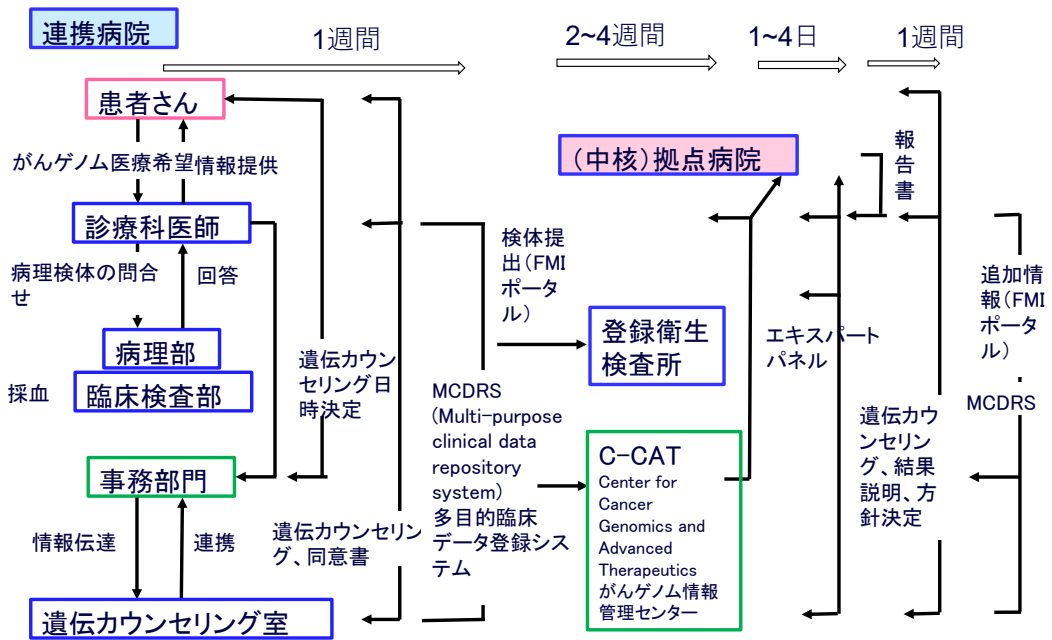


Fig. 2 がんゲノム医療の流れ (例)

「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」, 「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」の2種類で開始され, 前者はがん組織・細胞を検体とする解析である。一方, 後者はがん組織・細胞および血液で解析するため子孫に遺伝するような生殖細胞系列変化も検出できる

(Table 2)。

2021年8月1日, 組織・細胞を使わずに血液中にあるがん細胞由来の遺伝子を用いる「FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル」が保険適用となり, 組織・細胞が採取できない患者さんに朗報となった (Fig. 3)。これ

は細胞の中にあるわけではない血液中に浮遊しているDNA断片であるCell free DNA (cfDNA)を検出する。cfDNAは、腫瘍のほか、圧挫症候

群・火傷、敗血症、心筋梗塞、移植片拒絶反応、組織の挫滅、妊娠などで検出されることがある。このうちcirculating tumor DNA (ctDNA) を次

Table 2 がんゲノムプロファイリング検査比較

	ファウンデーションワン (F1)	NCCオンコパネル
開発者	ファウンデーション・メディシン社 (米国)	国立がん研究センター (日本)
検体	腫瘍組織 (FFPE) *	腫瘍組織 (FFPE) と末梢血 **
検査遺伝子・バリエント	324個	124個
生殖細胞系列遺伝子バリエント解析	なし	あり
TMB (腫瘍遺伝子変異量) 解析	あり	あり
MSI (マイクロサテライト不安定性) 解析	あり	あり
判定基準		
SNV (一塩基バリエント)	変異アレル頻度 (VAF) 5%以上	変異アレル頻度 (VAF) 5%以上
InDel (挿入・欠失)	変異アレル頻度 (VAF) 5%以上	変異アレル頻度 (VAF) 5%以上
増幅	コピー数6以上	コピー数8以上
融合	リードペア 5 以上 (既知は3以上)	変異アレル頻度 (VAF) 3%以上
TMB	SNV, InDel数/Mb	SNV, InDel数/Mb
MSI	95個のマイクロサテライトで判定	なし
検体の条件		
未染色スライド枚数	10枚	5枚
スライドの厚さ	4~5 μm	10 μm
組織切片表面の面積	25 mm ² 以上	16 mm ² 程度
全血	実施しない	2 mL以上
全血の採血管		EDTA-2K入り

2019年6月1日から保険収載された。

*T-only: 組織のDNAを解析する。 **T/Nペア: 組織と正常組織のDNAを解析する。



Fig. 3 ファウンデーションワンリキッド (F1)

2021年8月1日から保険収載された。血液中のがん細胞由来のDNA断片を検出する。F1と同じく造血管腫瘍は対象としない。T-only (組織のDNAを解析する) に相当する。Germlineの結果は確定ではない。写真はセルフフリー DNA抽出用採血管 (Roche製) を示す。血中のCell free DNA (cfDNA) のうちcirculating tumor DNA (ctDNA) を検出する。

<https://sequencing.roche.com/ja-jp/products-solutions/by-category/sample-collection/cell-free-dna-collection-tube.html>

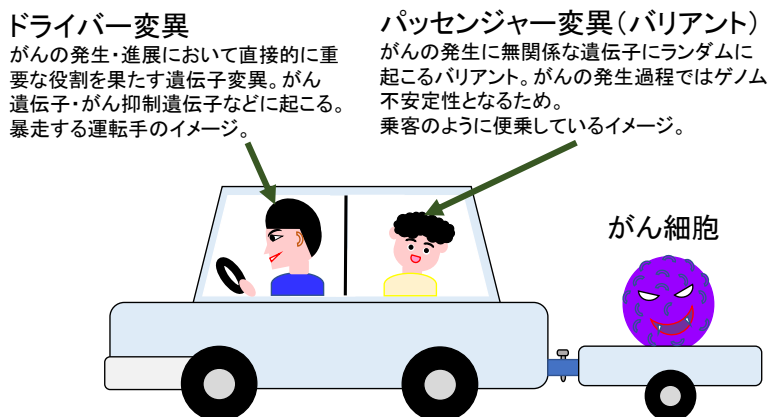


Fig. 4 ドライバーバリエントとパッセンジャーバリエント

がんゲノムプロファイリング検査では、数百の遺伝子を同時に測定することによっていくつものドライバー遺伝子候補、パッセンジャー遺伝子候補が見つかる。

世代シーケンサーにて検出するのである。ただしctDNAの検出率は様々な条件によって異なる。体細胞変化の検出率が低いのは多形性膠芽細胞腫（脳）、肉腫、膵癌、ヒトパピローマウイルス陽性のも⁵⁾、Variant allele frequency (VAF)が低いのは多形性膠芽細胞腫（脳）、肉腫、鼻咽頭癌、ヒトパピローマウイルス陽性のも⁵⁾である。VAFの中央値は2.4%であり⁵⁾、標的病変の直径（腫瘍量）が大きいほどctDNA検出は高く、ctDNA量はがんの種類によって異なる。低いのは中枢神経原発腫瘍、中皮腫、腎癌、甲状腺癌である。化学療法の効果によって検出率が低くなるとされるので、保険適用は1回しか適用されないのでタイミングを見計らう必要がある。固形がんを対象とすること、解析遺伝子名・数、がんゲノム情報管理センター（C-CAT）への情報登録システムは「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」と同じである。血液検体を使用するがバリエントの生殖細胞系列と体細胞との区別はできない。

がんゲノム医療では、数百の遺伝子を同時に解析することで、様々なバリエントが検出される。まずがんの発生・進展において直接的に重要な役割を果たす遺伝子変異。がん遺伝子・がん抑制遺伝子などに起こるドライバーバリエント（変異）、がんの発生に無関係な遺伝子にランダムに起こるバリエントとしてパッセン

ジャー変異（バリエント）などである（Fig. 4）。重要なのはドライバーバリエントを見出して治療に結び付く分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などを見出すことである。保険診療では疾患ごとに薬剤の適用が決定されているが、遺伝子バリエントごとに有効な薬剤を決めることで、医学的に理にかなった有効な薬剤が投与できることになる。しかし保険収載されたがんゲノムプロファイリング検査は全例に実施できるわけではない。①標準治療がない固形がんで、白血病など造血器腫瘍は含まない。②局所進行もしくは転移があり、標準治療が終了した（終了見込みを含む）固形がんの方で、次の新たな薬物療法を希望する場合に対象となる。実際治療に結び付く確率は10%程度といわれ、最終レポートが到着するまで2か月程度かかるため、患者さんの状態を考慮することが必要となる（Fig. 5）。エキスパートパネルは中核拠点病院、拠点病院、連携病院の担当者が見いだされたバリエント、使用可能な薬剤、生殖細胞系列バリエントの有無の可能性などを検討するミーティングであり、それを経て最終報告書が発行される。バリエントの解釈は時に困難であり、生殖細胞系列の可能性のあるバリエントが検出された場合は、遺伝カウンセリングにて患者さんとそのご家族を含めて面談し方針を決める。がんゲノムプロファイリング検査は臨床検査部や遺伝相談室の関与が非常に重要である。

[検査の対象者について]

がん遺伝子パネル検査は誰でも受けられるわけではありません。一般的には、①標準治療がない固形がん(造血器腫瘍は含みません)、②局所進行もしくは転移があり、標準治療が終了した(終了見込みを含む)固形がんの方で、次の新たな薬物療法を希望する場合に検討します。また、全身状態などの条件もあります。

- **標準治療が終了している(見込み含む)か、ないもの**
- **白血病など造血器腫瘍は含まない。**

[留意点について]

- 検査の結果、治療に結び付く遺伝子の変化が見つからない場合もあります。がんの種類にもよりますが、治療選択に役立つ可能性がある遺伝子の変化は、約半数の患者さんで見つかります。遺伝子の変化があっても、使用できる薬がない場合もあり、がん遺伝子パネル検査の結果を受けて、自分に合う薬の使用(臨床試験を含む)に結び付く人は全体の10%程度といわれています。
- 結果が出るまで2か月程度かかります。
- 子孫に遺伝する可能性のあるDNA塩基配列変化が見つかる可能性があります。そのため適宜遺伝カウンセリングを行うことが必要です。

- **有効な薬に結び付く確率は13%前後である。**
- **約2か月かかる。**
- **遺伝性腫瘍が見つかる場合がある。**

Fig. 5 がん遺伝子パネル検査の対象者・留意点について

日本大学医学部附属板橋病院のホームページから<https://www.itabashi.med.nihon-u.ac.jp/cancer/genome>

IV. 新型コロナウイルス核酸検査

2020年になって日本はおろか世界全体の社会状況を大きく変えた新型コロナウイルス感染症では、社会的規模による病原体核酸検査が初めてスクリーニングや確定診断に応用された。特に中心的な手法として世の中に認知されたPCR法は誰しもが記憶するようになった。

PCR法は1983年にキャリー・バンクス・マリスによって発明された。彼についての逸話に少し触れることにしよう。彼の手記によると1983年4月のある金曜日の夜、セコイアの茂る北カリフォルニアに向かう月明かりの曲がりくねった山道を愛車でドライブしていた際にひらめいたとされる (Fig. 6) ⁹⁾。その業績によって1993年にノーベル化学賞を受賞した。受賞の知らせを聞いた際に趣味のサーフィンをしていたとか、HIV感染症の原因はHIVではないと発言するとか、ユニークな言動には枚挙にいとまがない。彼はPCR法を病原体核酸検査に使うことについて否定的な意見を持っていたようだが、新型コロナウイルス感染症の発生を見ることなく2019年8月肺炎で亡くなったことは、著者自身驚きを持って聞いた。

さて、2年以上に渡って日々刻々と変化する新型コロナウイルス感染症の流行に即して日本では多くの医療施設がPCRなどの核酸検査を開始・拡充し対応してきた。PCR法はDNA増幅法なので、RNAウイルスである新型コロナウイルスのRNAを増幅するためにはまず逆転写酵素によって相補的DNA (complementary DNA: cDNA) を合成してからPCRをかけなければいけない。PCR法ではspike glycoprotein (S蛋白) やnucleocapsid phosphoprotein (N蛋白) をターゲットにすることが多い (Fig. 7)。ちなみにファイザー社製やモデルナ社製のワクチン接種後ではS蛋白に対する抗体が上昇し、一方新型コロナウイルス感染症罹患後はN蛋白に対する抗体が上昇する。

臨床検査現場でのPCR法では逆転写酵素を用いた反応 (reverse transcription: RT) 後 (Fig. 8)、TaqMan PCRを行い (Fig. 9)、蛍光色素の蓄積をとらえる (Fig. 10)。TaqMan PCR を用いた定量PCRの増幅曲線をFig. 11に示す。サイクル数が少ないと検出されない時間帯、それから急激な曲線で増幅する時間帯、指数関数的増幅期いわゆる直線的にしめされる時間帯、徐々に増幅がゆるやかに曲線的に減じる時間帯、増幅が止まり水平になるプラトーな時間帯というS字型

PCR発明物語 春の夜の奇跡

素晴らしいアイデアをふとしたはずみで思いついた経験は誰にでもあるだろう。1983年4月のある金曜日の夜、セコイアの茂る北カリフォルニアに向かう月明かりの曲がりくねった山道を愛車でドライブしていた私にもそんな瞬間が訪れた。

私は化学者であるガールフレンドとカリフォルニア州メンドチノ郡へと車を走らせていた。彼女は助手席で眠りこけていた。私は夜にドライブするのが好きだった。毎週末、私は州の北部にある小さな別荘に向けて走ることで頭の中をからっぽにすることができた。しかしその夜は、私が提案したDNAの塩基配列を解析する実験について考えをめぐらせていた。私は塩基配列の解析をより確実にするために、オリゴヌクレオチドを1つだけではなくもう1つ使うことを考えた。温度を下げればサンプルのDNAはそれらと結合するはずだ。そこで改めてジデオキシヌクレオシド三リン酸とDNAポリメラーゼを加えてやれば...

「ちょっと待った!これはトラブルなんかじゃないぞ!」。私は突然ひらめいた。サンプルのDNAとオリゴヌクレオチドの伸長した部分は同じ塩基配列をもっている。一言でいえば、最初の反応でサンプルDNAの量が倍になったのだ!横で寝ていた彼女(ジェニファー)は寝ぼけながら「こんなところで車を停めたら遅くなるじゃないの」と文句を言ったが、私が興奮して「いま素晴らしいアイデアが浮かんだんだ」とわめくと、また寝てしまった。私は2の20乗が100万以上であることを確かめると再び車を走らせた。中略。私は再び車を停めてPCRの絵を描き出した。ジェニファーがまた目をさまして文句を言った。「こいつはとてつもない発見だぜ」。しかし彼女は起きてくれさえしなかった。私はこのあと一度も車を停めずにまっすぐ別荘に向かった。いつもは別荘では急げ者に変身する私だが私は頭の中で炸裂するデオキシリボース型核爆弾

(deoxyribonuclear bombs)のおかげでその夜はほとんど寝ることができなかった。

月曜日に出勤するとすぐに、私は、図書室司書のマグレーガー(George McGregor)に、DNAポリメラーゼの項目で論文検索を頼んだ。しかし人工的DNA複製を扱った論文は見あたらなかった。その次の何週間かのあいだ、私はいろいろな人に私のアイデアを説明した。「そんなことができるとは聞いたことがないが、うまくいかないという理由も別に見あたらぬ」という答えがみんなから返ってきたが、私の話を聞いて素晴らしいと感激してくれる人も特になかった。私はシータス社の特許代理人のハルイン(Albert Halluin)に、たった今、ある発見をしたのだと告げ、PCR法について説明した。それが何か意味のあることだと認めてくれたのはハルインが初めてだった。

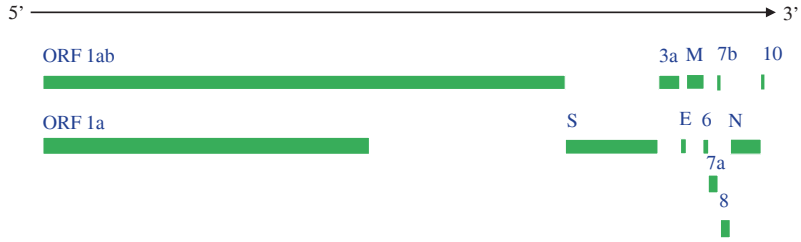
1984年の春、まだ特許申請の準備を続けていた頃、年に一度のシータス社の学術研究集会在が開かれた。私のポスターには誰も興味を示してくれなかった。私はロックフェラー大学の学長であるレーダーバーグ(Joshua Lederberg、遺伝子組換えと形質導入の発見で1958年ノーベル生理学・医学賞受賞)に私の成果を見てもらえないかと頼んだ。彼はノーベル賞をもらったその偉大な頭をぐるぐると回した。私のポスターを見返しているレーダーバーグの顔には、「なぜ私はこれを思いつかなかったのだろうか?」と書いてあった。「なぜ私は…」という問いの答えは誰ももち合わせていない。発見者の私ですらその例外ではない。それはある春の夜の奇跡だったのだから。

(日経サイエンス1990年6月号より)

Fig. 6 PCR発明物語 春の夜の奇跡

曲線となる。指数関数的増幅を示す直線部分のところであればThreshold Line(しきい値ライン)をX軸に平行に引くことが出来る。

Threshold Cycle (Ct) 値は、反応の蛍光シグナルがThreshold Lineと交差する時点のサイクル数であり、これを元にDNAの初期コピー数の



登録ナンバーNC_045512の情報

部位・遺伝子名	最初と最後の塩基の位置	塩基の長さ	性質	タンパク質種類
5'UTR	1..265	265		
ORF1ab	266..13468,13468..21555	21,290		
ORF1a	266..13483	13,218		
S	21563..25384	3,822	構造タンパク質	spike glycoprotein
ORF3a	25393..26220	828		
E	26245..26472	228	構造タンパク質	envelope protein
M	26523..27191	669	構造タンパク質	membrane glycoprotein
ORF6	27202..27387	186		
ORF7a	27394..27759	366		
ORF7b	27756..27887	132		
ORF8	27894..28259	366		
N	28274..29533	1,260	構造タンパク質	nucleocapsid phosphoprotein
ORF10	29558..29674	117		
3'UTR	29675..29903	229		

Fig.7 新型コロナウイルスゲノム構造

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=Severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20coronavirus%20\(SARS-CoV-2\)%20reference%20genome](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=Severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20coronavirus%20(SARS-CoV-2)%20reference%20genome)

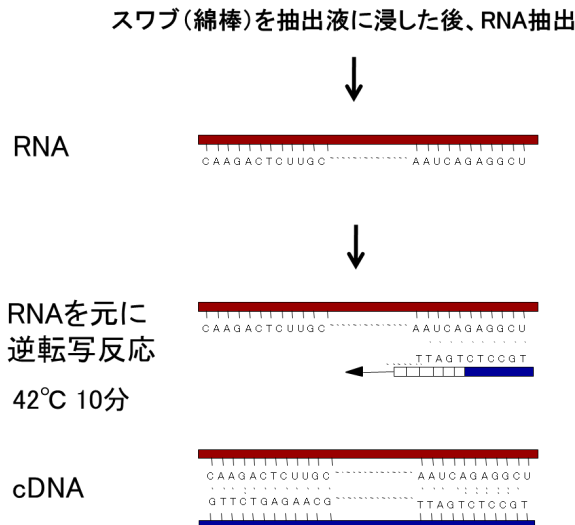


Fig.8 核酸抽出からcDNA合成まで

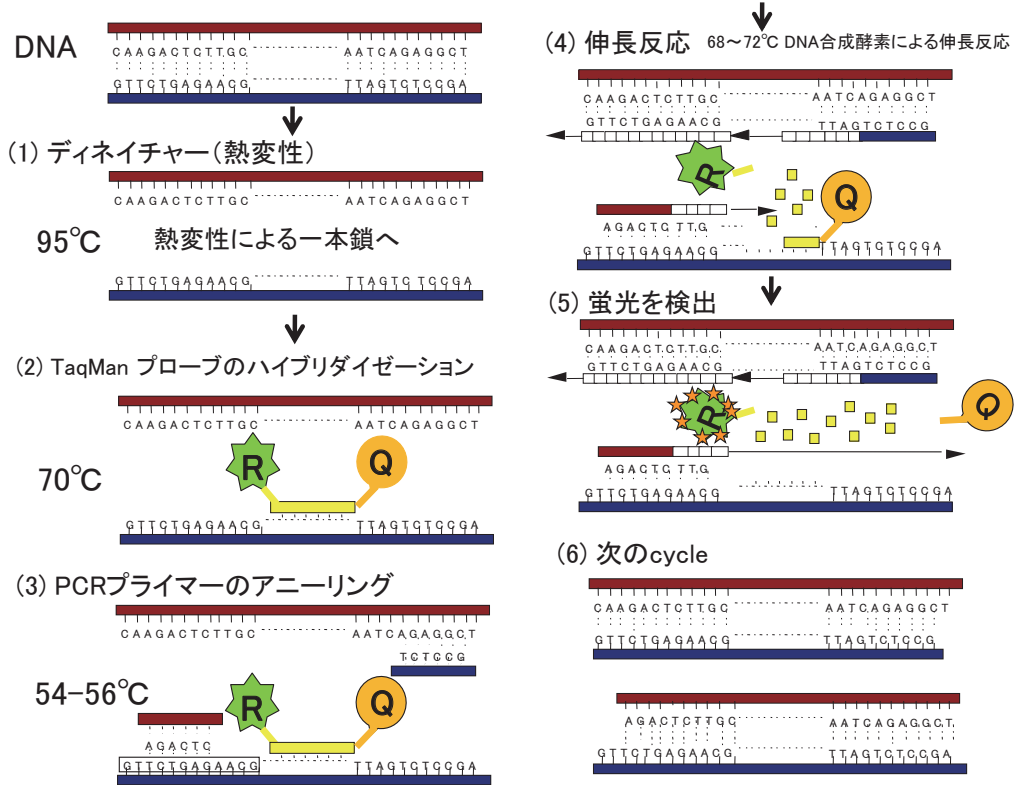


Fig. 9 TaqMan PCR 法の原理



Fig.10 Real-time PCR増幅曲線

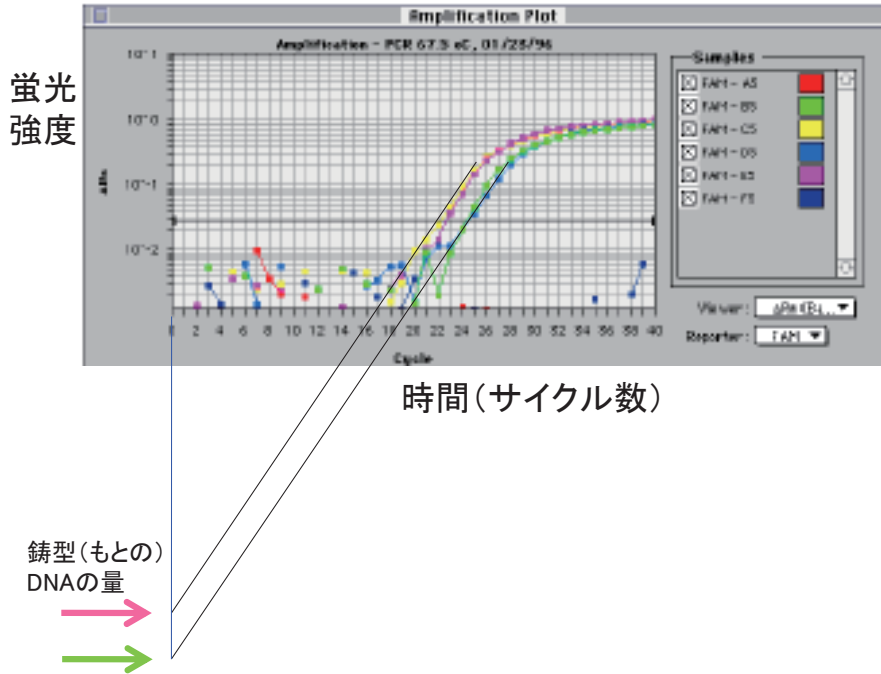


Fig. 11 定量PCRの増幅曲線

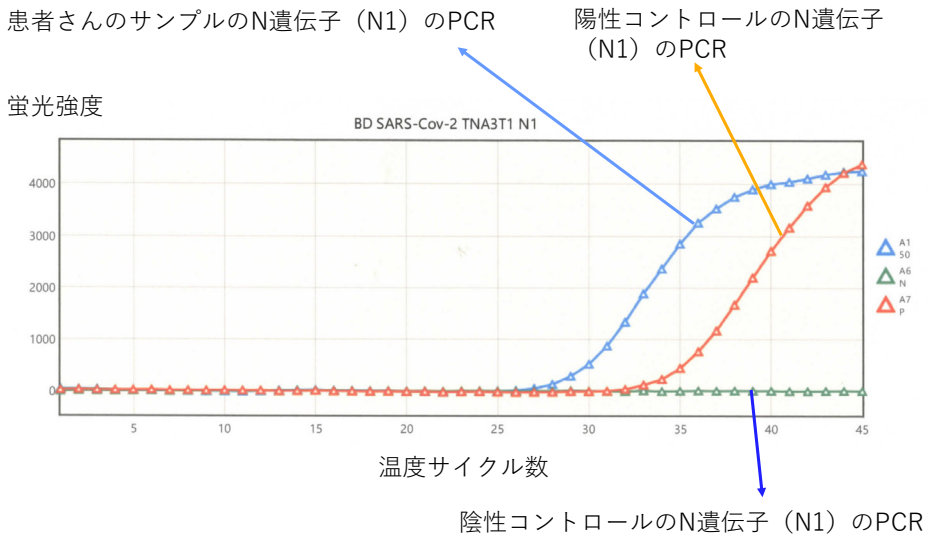


Fig. 12 新型コロナウイルス核酸のPCR増幅

算出に使用できる。立ち上がりが少ないサイクル数の産物の方（ピンクの曲線）が、立ち上がりが多いサイクル数の産物の方（緑の曲線）より、増幅前つまりサイクル数0の時のDNAのコピー数が多い（ピンクの矢印）ことがわかる。実際の臨床検査現場で行っている新型コロナウ

イルス感染症のPCR増幅を示す（Fig. 12）。現在の臨床検査現場ではこの図のように、立ち上がり始めたサイクル数をCt値と呼ぶことがあり困惑することがある。立ち上りを示したサイクル数が少ないとコピー数（ウイルス量）が多いという表現をするが、Ct値自体、さまざまな

サーモフィッシャーサイエンティフィック ライフテクノロジーズジャパン
QuantStudio™ 3/5 リアルタイムPCRシステム

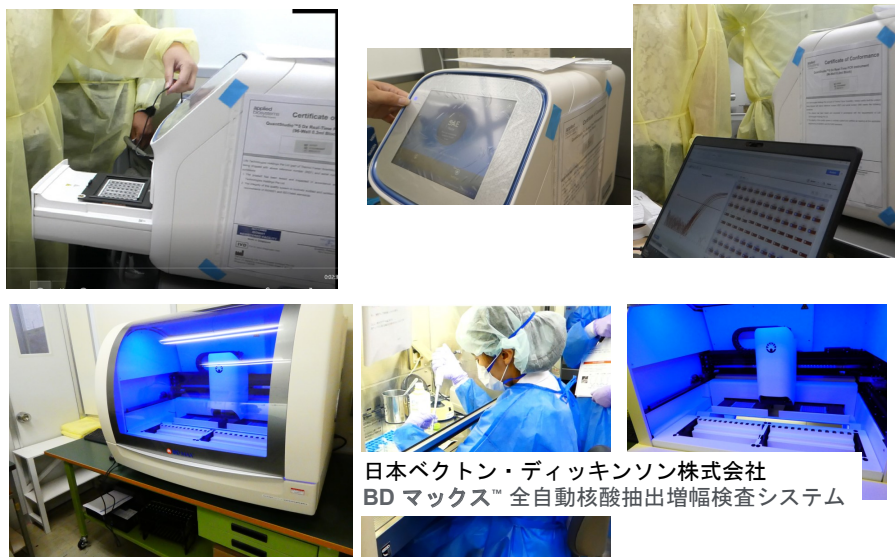


Fig. 13 新型コロナウイルス核酸検査の機器

条件によって変化するため病原体核酸検査での Ct値は現時点ではあくまでも参考程度とすべきであろう⁷⁾。私の施設にあるPCR法用の機器を示す (Fig. 13)。全自動核酸抽出増幅検査では、逆転写反応後にPCRを掛けるという操作を人間ではなく機器が行うため便利である。

すでに2年を越えて新型コロナウイルス感染症に対する対応では臨床検査部の大変な労力がクローズアップされ、脚光をあびた。良くも悪くも、臨床検査部では病原体核酸検査体制を準備・実施せざるを得なかったことが人類のために尽力できていることは感慨深い。

V. 結語

検体検査の品質精度管理の整備が盛り込まれた医療法改正、がんゲノム医療、新型コロナウイルス感染症への対応などまさに急激に変革を遂げる遺伝子関連検査は発展を遂げている。臨床検査現場、研究現場も含めて時代に沿って適切に対応していくことが肝要である。

利益相反 (COI) の開示

利益相反は以下のとおり：中山智祥（指導医：株式会社保健科学研究所、寄附講座：日本電子株式会社）

文献

- 1) 中山智祥：第67回学術集会 委員会企画5「医療法改正後の情勢とこれからの臨床検査に必要なこと」。日本臨床検査医学会誌, 69 (12) : 954-958, 2021.
- 2) 中山智祥：遺伝子診療よくわかるガイドマップ初診から検査そして結果報告まで。メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京 (2018) .2018.
- 3) Nakayama T and Masui T: Precision management of gene-based tests not covered by the National Health Insurance system in Japan: a questionnaire-based study. *Journal of Human Genetics*, 67 (6) : 311-321, 2022.
- 4) 日本医学会：医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン。2011年2月, <https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 5) Zhang Q, Luo J, Wu S, Si H, Gao C, Xu W, Abdullah SE, Higgs BW, Dennis PA, van der Heijden MS, Segal NH, Chaff JE, Hembrough T, Barrett JC and Hellmann MD: Prognostic and Predictive Impact of Circulating Tumor DNA in Patients with Advanced Cancers Treated with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Discov*, 10: 1842-1853, 2020.
- 6) K.B. ミュリス：遺伝子を自動的に複製するPCR法の発見。日経サイエンス, 20 (6) : 16-25, 1990.
- 7) 宮地勇人、松下一之他：はじめて新型コロナウイルス検査を行う方のために。日本遺伝子診療学会 新型コロナウイルス感染症検査委員会編, 2021年11月1日改訂, http://www.gene-dt.jp/pdf/2017/gene_COVID19test.pdf