

「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」
平成15年度採択研究代表者

寺前 紀夫

(東北大学大学院理学研究科 教授)

「生体分子の高次構造形成に基づく遺伝子診断法」

1. 研究実施の概要

【研究のねらい】

迅速、簡便かつ安価な一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) 検出法の開発は、個人個人に最適化された「テーラーメイド医療」の実現に向けて重要な研究課題の一つである。人種、性別、地域の違いを加味した疾患遺伝子の迅速な探索・同定には、既存の解析技術を超える高性能なSNPsタイピング技術が必要とされており、また、一方では、ある目的に特化した（例えば、臨床検査用といった）解析ツールを提供することも重要である。加えて、既存の解析技術の多くは、その基本技術が欧米からの導入技術に大きく依存したものとなっていることから、外国企業の知的所有権に抵触しない、日本独自のSNPs解析技術の開発が肝要となる。

本研究では、DNAの高次構造形成と有機小分子リガンドを利用する、全く新しいSNPs検出法を開発する。具体的には、意図的に構築したDNA中の塩基欠損部位 (AP site) および小分子プローブを併用する手法で、脱塩基型合成DNAをハイブリダゼーションさせることで標的塩基の向側に意図的に疎水場空間を構築、同空間中における核酸塩基認識反応を利用するものである。蛍光性の小分子リガンドを利用することにより、標的塩基選択的な核酸塩基認識反応を蛍光シグナル変化として簡便かつ迅速に検出できることになる。

【研究実施状況】

本研究は、平成15年10月にスタートし、約半年の研究期間が経過した。その間、プローブの機能解析等に使用する新たな機器導入は予定通りに遂行された。また、プローブ開発に関しては、既に見出しているシトシンおよびグアニン塩基選択的なプローブ群の機能強化を進めるとともに、新たにチミン塩基選択的な蛍光性プローブの開発を達成した。一方、DNAの高次構造評価に関しては、AP siteのみならず、ギャップ構造も利用できることを見出した (特願2004- 80703)。これにより本検出法では、プローブDNAの化学修飾が一切不要となることから、より安価な検出法の開発が可能になると期待できる。以上のことから、平成15年度は、ほぼ当初の研究計画通りに研究が遂行されたといえる。

【今後の研究実施予定】

前年度に引き続き、平成16年度は、下記のように有機プローブ合成と機能評価、並びに化学修飾三次元細孔チップ構築の検討を進める。

・有機プローブ群の合成・機能評価と機能強化：各塩基に選択的な有機小分子プローブの基本骨格をスクリーニング・合成するとともに、それらの蛍光特性および結合定数の強化を図る。

・DNA高次構造の検討：これまでに検討したAP site等における核酸塩基認識反応のより詳細な検討を進めるとともに、有機プローブ群が効率的に機能しうるDNA高次構造を検討する。

・三次元細孔構造を利用した検出システムの開発：三次元細孔構造を有する陽極酸化アルミナメンブレンに有機小分子プローブ群あるいはAP siteを有するプローブDNAを固定化することで、高感度かつ迅速なSNPs検出システムの開発について検討する。

2. 研究実施体制

蛍光分子・高次構造システム開発研究グループ

- ① 研究分担グループ長：西 沢 精 一（東北大学大学院理学研究科、講師）
- ② 研究項目：有機小分子プローブの開発と各種検出法への応用

三次元検出システム開発研究グループ

- ① 研究分担グループ長：山 口 央（東北大学大学院理学研究科、助手）
- ② 研究項目：三次元細孔構造を利用したSNPs検出システムの開発