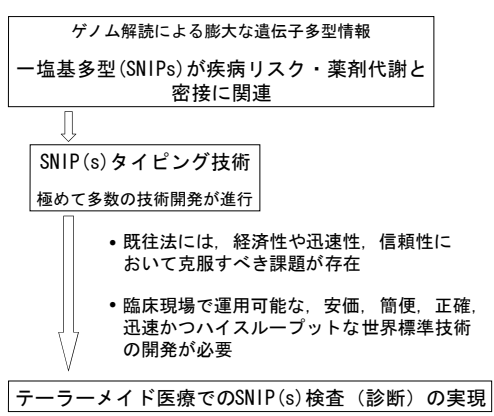


ディビジョン番号	10
ディビジョン名	分析化学

大項目	1. 分析化学
中項目	1-17. バイオ分析
小項目	1-17-4. SNIP(s)分析の基礎

概要（200字以内）	
<p>患者個人々に最適化された「テーラーメイド医療」の実現に向けて、SNIP(s) タイピング技術の開発は重要な研究課題である。既往法には、経済性や迅速性、信頼性において改善すべき課題があるため、国内外を問わず極めて多数の技術開発が進められているが、臨床現場で運用可能な、安価、簡便、正確、迅速かつハイスループットな解析に対応しうる国産かつ世界標準の技術開発が急務である。</p>	 <pre> graph TD A[ゲノム解読による膨大な遺伝子多型情報 一塩基多型 (SNIPs) が疾病リスク・薬剤代謝と密接に関連] --> B[SNIP(s) タイピング技術 極めて多数の技術開発が進行] B --> C["• 既往法には、経済性や迅速性、信頼性において克服すべき課題が存在 • 臨床現場で運用可能な、安価、簡便、正確、迅速かつハイスループットな世界標準技術の開発が必要"] C --> D[テーラーメイド医療でのSNIP(s)検査（診断）の実現] </pre>

現状と最前線	
<p>SNIP(s)分析は、ゲノム上のSNIP(s)の存在位置を調べるSNIP(s) マッピングと、各個体が有するSNIP(s)を調べるSNIP(s)タイピングに分類される。SNIP(s) マッピングは既にかかなりの成果がでていることから、現在では、疾患遺伝子の探索や診断などに直結するSNIP(s) タイピング技術開発に研究の主流が移行しつつある。</p> <p>既存の殆どのタイピング技術は、PCRにより標的DNAを増幅後、蛍光法やマスペクトル等により検出するもので、検出原理に基づきハイブリダイゼーション法と酵素法に大別される。代表的な手法として、マイクロアレイ法やTaqMan PCR法、Invader法、Luminex法、モレキュラービーコン法等がある^{1),2)}。しかし、これらの技術は経済性や迅速性、信頼性において改善の余地があり、よりハイスループットな解析や、臨床現場レベルでの簡便かつ安価な検査を実現するための技術開発、加えて、外国企業の知的所有権に抵触しない国産かつ世界標準の技術開発が重要となる。実際、下記のように、多くのタイピング技術が日本人研究者により提案されている。</p> <p>PCRによるDNA増幅過程そのものを改良するアプローチとして、複数の酵素を利用する超高速等温増幅 (SMAP: SMart Amplification Process) 法が、林崎 (理研) らにより開発されている。この手法は、血液一滴以下を前処理試薬と混合し加熱処理後、そのまま増幅試薬に添加し、60℃で反応させるという簡便で迅速なもので、臨床試験 (横浜市立大) も既に開始している。</p>	

一方、人工核酸塩基プローブの開発は主要なケミカルバイオロジー的アプローチで、これらには、斎藤（現日大）・岡本（理研）らによる蛍光性核酸、井上（富山大）らや井原（熊本大）らによる電気活性核酸等がある。これらのアプローチは、ハイブリダイゼーション効率（ミスマッチ二重鎖形成）に依らない高精度な検出技術の開発を意図したもので、標的 DNA（塩基）との相補的塩基対形成の有無を蛍光あるいは電気化学シグナル変化として検出する。

また、ハイブリダイゼーション過程を制御するアプローチとして、丸山（東工大）らは核酸シヤペロンとして機能しうる合成高分子を開発、これを SNIP(s) 解析に適用することを提案している。これは、標的 DNA と二重鎖 DNA プローブとの鎖交換反応速度を合成高分子で制御することを意図したもので、ミスマッチ二重鎖形成を著しく抑制できることを利用する。

DNA 結合性低分子化合物を開発することで、SNIP(s) 解析に適用するアプローチもある。既存の DNA 結合試薬（インターカレーターおよびグロブバインダー）の多くが、1 本鎖/2 本鎖 DNA の識別機能、或いはある程度の塩基配列選択性（多くの場合、AT リッチな塩基配列）を持つのみであるのに対し、中谷（現阪大）らはミスマッチ塩基対を認識しうる低分子化合物を開発、これをヘテロデュプレックス解析に適用している。また、蛍光性低分子化合物と脱塩基部位含有 DNA プローブを併用する蛍光アッセイ法が、寺前（東北大）らにより提案されている。

上記の他、インターカレーターを利用する高感度電気化学アッセイ法（竹中ら、九州工大）や DNA-金ナノ微粒子コンジュゲートを利用する簡易比色法（前田ら、理研）等が提案されている。

- 1) 松原謙一，榊佳之監修，中村祐輔編：SNP 遺伝子多型の戦略，中山書店(2000)
- 2) B. W. Kirk, M. Feinsod, R. Favis, R. M. Kliman, F. Barany: *Nucleic Acids Res.*, **30** (15), 3295-3311 (2002).

将来予測と方向性

・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

臨床現場で運用可能な、安価、簡便、正確、迅速かつハイスループットな解析に対応しうる国産かつ世界標準の SNIP(s) タイピング技術の開発

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

個別化医療（テーラーメイド医療）での SNIP(s) 検査（診断）の実現

キーワード

SNIP(s) タイピング テーラーメイド医療 遺伝子診断

(執筆者： 西澤 精一)