

エレクトロニクスが変える21世紀の医療診断

生体の情報は、すべて遺伝子に書き込まれていると言われています。事の真偽は別にして、遺伝子の中に書き込まれている情報が膨大なものであることは事実です。遺伝子は、デオキシリボースという糖がリン酸エステルでつながった高分子で、個々の糖分子には塩基と呼ばれる物質が結合しています。塩基には、アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の4種類があり、それぞれの塩基がA-T及びG-Cのペアで特異的な結合を作ることによって、遺伝子は二重螺旋(らせん)構造を保っています。このペアの数は、ヒトの細胞の場合で30億個になると言われており、2000年6月に米国で、この塩基配列がほぼ決定されたという報道発表がありました。

遺伝子情報(塩基配列)を調べ、医療に役だてることを遺伝子診断と呼んでいます。糖尿病や癌(がん)をはじめとする各種疾患に対するかかりやすさが予測できると期待されており、21世紀における予防医学の中心技術の一つであると注目されています。しかし、遺伝子診断は、遺伝子そのものを試料に使うため、高価で大きな診断装置が必要であり、診断に数時間から数日掛かるという問題がありました。

これらの問題を解決するための技術として、当社の独自技術である、エレクトロニクスを巧みに使った遺伝子センサ及びDNA(DeoxyriboNucleic Acid)チップについて紹介します。この技術の基本特許は、国内はもとより、欧米でも既に登録されています。

電流検出方式がキーポイント

従来の遺伝子診断では、遺伝子を解析するために蛍光物質や放射性同位元素で

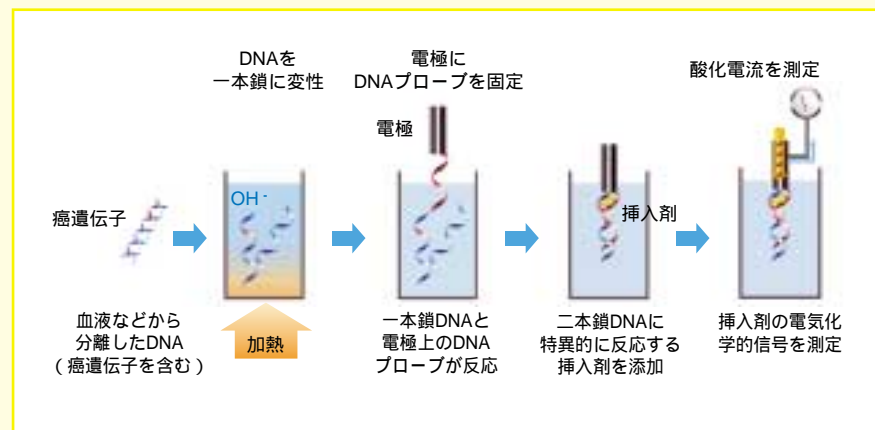


図1 遺伝子センサの原理 電極を使った遺伝子検出法の原理を模式的に示します。

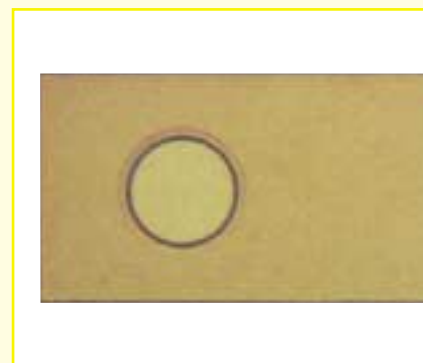


図2 棒状の遺伝子センサの写真 丸く見える部分が金属電極(0.3 mm)です。ここにDNAプローブが固定化されます。

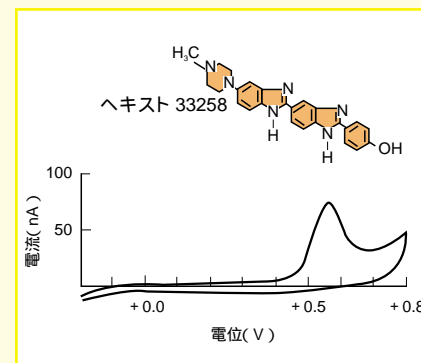


図3 挿入剤(ヘキスト33258)の電流信号例 この例では、0.6 V付近で約70 nAの酸化電流が流れています。

試料遺伝子を標識する必要がありました。このため、診断に要する時間とコストが上昇するだけでなく、装置自体の大きさもコンパクトにできないという問題点がありました。当社では、これらの問題を解決する手段として、まったく新しい電流検出型の遺伝子検出法(遺伝子センサ)を開発してきました。遺伝子センサの原理を模式的に図1に示します。遺伝子センサの特長は、次のとおりです。

- 1) 試料遺伝子の標識が不要(検出コストの低減)
- 2) 電流検出のため検出装置が小さい(ベッドサイドでも使える、装置コ

- ストの低減)
  - 3) 検出時間が短い(1時間以内)
- 実際に製作した遺伝子センサを図2に示します。このセンサは、ガラス基板の上に金薄膜を蒸着し、レジスト膜で被覆することで絶縁性を持たせています。図中に見える丸い穴の部分が金電極として使うところで、穴径は0.3 mmです。金電極上には、検出したい遺伝子と特異的に反応する短い遺伝子(DNAプローブ)が、100万本のオーダーで固定化されています。このDNAプローブを試料の遺伝子と反応させた後、挿入剤と呼ばれる化学物質を作用させ、最後にこの挿入

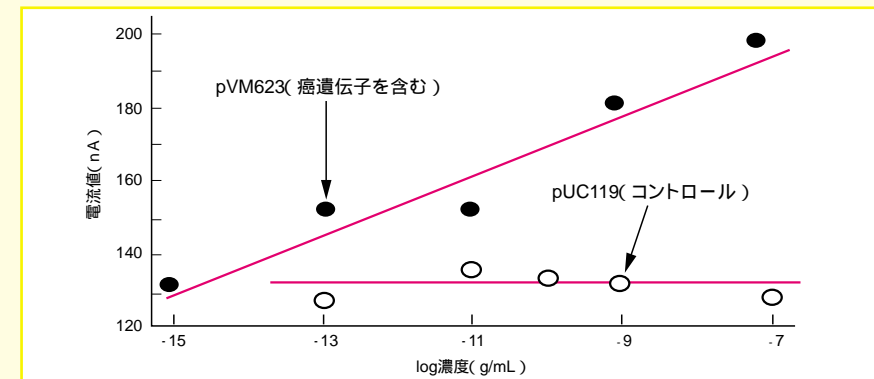


図4 遺伝子センサによる発癌遺伝子(pVM623)の測定 白丸は、発癌遺伝子を含まない遺伝子での結果です。

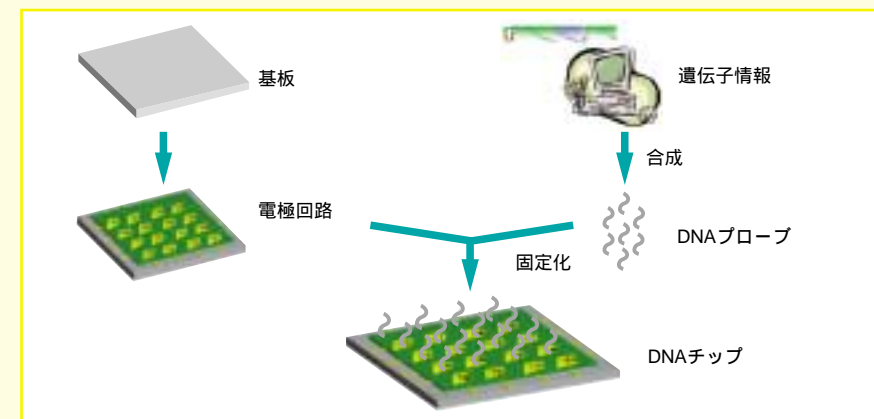


図5 電気化学的DNAチップのプロセスチャート 基板上に電極を形成し、各電極に遺伝子情報に基づく異なるDNAプローブを固定します。こうしてでき上がったものがDNAチップです。

剤から得られる電流信号を測定します。挿入剤から得られる電流信号の例を図3に示します。また、モデル遺伝子としてpVM623という発癌遺伝子を測定した結果を図4に示します。この図で、縦軸は挿入剤(ヘキスト33258)から得られる電流値を示しています。このように、発癌遺伝子の濃度の増大に伴って、挿入剤由来の電流値が増大することがわかります。

遺伝子センサからDNAチップへ 棒状の遺伝子センサでは、1回の測定で1種類の遺伝子しか測定できません。

そこで、当社では、一度に何種類もの遺伝子が測定できるように、遺伝子センサをチップ上に配置した電気化学的DNAチップの開発に着手しました。基本的には、1枚の基板上に多数の金電極を形成し、それぞれに異なる種類のDNAプローブをはり付けるといったことになります。DNAチップの適用により、試料遺伝子に含まれる多種類の遺伝子が一度に測定できるようになります。DNAチップ製作のプロセスチャートを模式的に図5に示します。すなわち、遺伝子の塩基配列などのデータを基に、パイオインフォマティク

スという情報分野の技術などを利用して、いろいろな種類の遺伝子を検出するために必要なDNAプローブをそれぞれ合成します。一方、基板上に、必要な数だけの金の電極を蒸着法などにより形成します。この個々の電極上にそれぞれDNAプローブを固定化することで、電気化学的DNAチップが作製されます。試料の遺伝子をDNAチップと反応させると、個々のDNAプローブと反応した電極だけから、挿入剤由来の電気信号が得られることになります。

純国産のDNAチップを作る 現在、DNAチップの世界では、米国のアフィメトリックス社、あるいはスタンフォード大学が開発した蛍光タイプのものが主流になっています。しかし、上述のとおり、蛍光タイプのDNAチップは、測定装置が高価で大きいために、実際のベッドサイドでの適用ができない状況です。

当社では、独自の電気化学的遺伝子検出法を生かしたDNAチップを開発し、純国産の技術による市場参入を目指します。21世紀はバイオの時代とも言われておりますが、エレクトロニクス技術を巧みに生かすことで医療診断技術も大きく変わっていくものと確信しております。当社の技術が、こうした技術変革に貢献できれば幸いです。

研究開発センター  
新機能材料・デバイスラボラトリー  
研究主幹  
石森 義雄