

一塩基多型の遺伝子を分離するシステム
Separation Systems for Single Nucleotide Discrimination

○前田 瑞夫¹(¹理化学研究所)

遺伝子の一塩基多型 (SNP) 情報は体質に合わせた最適投薬に直結するため注目を集めている。テーラード医療の普及には小型 DNA 診断装置の開発が欠かせない。ところが期待の DNA チップや DNA センサーの SNP 診断への適用は難しいとの見方がある。一塩基程度の違いであれば置換 DNA も相当程度、キャプチャープローブと二重鎖を形成してしまうため、一塩基レベルの完全な識別は困難なのである。これに対し我々は、おなじみの電気泳動装置にクロマトグラフィー的な可逆分配原理 (いわゆる weak affinity) を組み入れ、同一鎖長の遺伝子に対し、そのなかの一塩基の変異検出が可能であるような手法を開発した。ここでは「弱い」相互作用の差を利用する点に特色がある。この目的のために、ポリアクリルアミドの側鎖に正常型に相補するオリゴヌクレオチドをグラフトした。電荷的にほぼ中性であるこのオリゴ複合体は、キャピラリー管内をほとんど泳動しないため事実上、固定相として機能する。そこに正常型と変異型の標的 DNA を導入した場合、それらは複合体中の相補的オリゴと弱い相互作用を繰り返しながらキャピラリー管内を移動する。その結果、キャピラリー管内における正常型 DNA と変異型 DNA の泳動速度には明確な差が生じ、正常型 DNA はキャピラリー内を遅れて泳動することになる。この手法によってガン遺伝子として知られる c-K-ras の正常体と一塩基変異体の明瞭なピーク分離に成功した。同様のことを手のひらサイズのマイクロチップ内で行わせることにも成功している。