

DNAチップの現状と課題

担当：田中 順 (tanakaju@sumitomotrust.co.jp)

バイオのツールの中でも多様化が進みこれからの活躍が注目されるDNAチップ。本レポートではDNAチップの仕組みおよび類型や課題なども整理した。

1. DNAチップの仕組み

DNAはアデニン（A）、チミン（T）、グアニン（G）、シトシン（C）の4種類の塩基から構成されている。遺伝子は全塩基配列（約32億塩基と言われる）の5%程度を占め、遺伝子情報を元に蛋白質が作られ体内で様々な働きをする。この遺伝子が通常の遺伝子と異なる塩基配列の場合、本来の働きをなさないことがある。疾患の原因の一つである癌も遺伝子の異常が原因である場合が多い。DNAの解析は塩基配列を調べただけでは文字の羅列を解読したに過ぎず、応用が利かない。遺伝子としてどのような役割を果たしていくべきかを解読する作業が必要である。そのため簡単に且つ大量・高速に解読作業を進めることが出来る手段として開発されたのがDNAチップである。

2. DNAチップの主な類型

現在、DNAチップは2つの方式が主流となっている。スリット方式とアレイ方式であり、目的に応じて使い分けられる。米国のアレイ社がDNAチップ世界シェアの7割を占めており、ほぼ寡占状態となっているが、最近では日米のバイオベンチャーが様々な種類のチップを開発しつつある。ここでは代表的なチップの類型の他、最近開発されたチップの類型を取り上げる。

(1) 従来型（アレイ方式の基本特許）

DNAアレイ

スリット方式のP Brownが開発した方式である。アレイとは整列という意味であり、小さなチップの上に予め用意したDNA断片を整列させて高密度に固定したものである。基本特許はスリット方式とアレイ社が押さえており、国内参入企業の多くは付随特許の出願にとどまる。同チップは製造が容易なため参入障壁が低く、過当競争になりつつある。

ジーンチップ

アレイ社が開発したDNAチップは『ジーンチップ』と呼ばれ、DNAチップ業界のデファクト標準を確立している。同社の方式はアレイ方式と呼ばれる。スリット方式との違いは、スリット方式がDNAを基板上に固定化するのに対し、同方式は基板上で直接DNAを合成している点である。半導体の製造技術である光リソグラフィによって基板上でDNAの合成を行う。半導体チップ製造と工程が似ていることからDNAチップと呼ばれるようになった。合成技術のため配列さえ分かれば生産が可能である上、微細な表面加工によってDNAが高密度に集積され

るので、多種の遺伝子が測定可能である。一方、デメリットは高価で検査対象となる遺伝子の数が少なく、DNAが剥れ易い点である。

(2) 次世代型

ビーズアレイ

ビーズアレイはDNAチップの競合技術であり、DNAチップ同様にDNAの検査を大量に行うことができる。DNAチップが平面上のスポットでDNAを認識するのに対して液体中の微粒子によってDNAを認識する測定手法である。蛍光などで標識され互いに識別できる微粒子（ビーズ）がDNAチップにおけるスポットの役割を果たす。米国のリンクス社、ルミネックス社、イルミナ社の技術のように蛍光ビーズ（非磁性体）を使った測定がDNAチップに代わるものとして注目されている。ビーズアレイがDNAチップに勝るのは反応速度である。

バイオストランド・チップ

プレジジョン・バイオシステムの開発したチップは『バイオストランド・チップ』と呼ばれ、3 m程度の長さの合成樹脂や天然樹脂の糸（直径 50-100 μm 程度）に液体の DNA 断片を一定間隔で付着させると、一本の糸に数千もの DNA を付着させることが出来る。これを長さ 1.5 - 3 cm 前後の円筒状のプラスチック容器に巻いたものがチップとなる。チップをスポイト状の器具に入れて検体の DNA を吸収、光を当ててチップ内の DNA と反応しているかどうか読み取る。

このチップのメリットは、従来のDNAチップとは全く異なる製法であり、アフィメトリクス社の特許に触れることなく、ロイヤリティの支払いを免れる可能性が高い為、製品単価を数千円に抑えることが出来るとみられ、DNAの抽出から測定までを全自動化でき、今まで数時間かかった測定時間を 10~20 分前後に短縮することが出来ることである。

繊維型チップ

繊維型チップは繊維や樹脂などの中空繊維の隙間に一本のDNAの糸を規則正しく流し込んだものである。起点から終点まで正確に隙間の中をDNAの糸を通すには高度な技術を要する。

中空繊維を覆うように樹脂で周囲を固定し、DNAを注入する。標準的には 900 本のDNAを注入することができる。断面をスライスすると、繊維型チップのプロトタイプとなる。5cmの樹脂で周囲を固定した繊維から約 100 枚のチップを作ることができ、厚さは約 500 μm である。

スポッティング型はDNAを1つずつスポットしていくため量や形状にムラがあり、データのアップダウンやスポットのない部分が生じてしまい、品質面で問題があった。同チップはスポッティング型と比べてスポットの量や形のムラが少ないため、再現性と信頼性に優れている。樹脂で周囲を固定した中空繊維をスライスしていけばよいので、チップを一度に低コストで量産することが可能である。

マイクロフルイドチップ

微細な溝や窪みを刻んだチップであり、溝などのデザインを変えることによってDNAの分離や抽出、増幅など様々な用途で発展性の高い技術として注目されている。例えば、オリンパス光学工業はDNAキャピラリーアレイという微細な溝に遺伝子断片を固定化させたチップを開発し、48 本ある溝ごとに温度や試料液の濃度などの反応条件を変える事が可能になった。管状で必要液量が少なく、一度に多種の試料を処理し検出することが出来るので、実験の効率化と自動処理化による利便性の向上を図ることが出来る。

3.まとめ

DNAチップ市場は創薬市場に比べれば小さいが、リスクが比較的安く安定した収益を生み出す可能性が高い。ただし、同市場には既に多くの企業が参入をしており、競争が激化している。今後、市場の拡大は期待できるが、技術の優劣と低価格対応の如何により企業間の再編・淘汰が見込まれる。今のところ研究用では既にデファクトスタンダードを確立しているアフィメトリクス社に競争上の優位性が確立しつつある。ただし、ベンチャー企業から次世代DNAチップ等の新技術が開発されており、ここ数年の間に勢力地図が変化することも否定できない。テーラーメイド医療が普及すれば、病気の原因となる特定の遺伝子を検出するDNAチップの需要が飛躍的に増大する。テーラーメイド医療の本格化は2005~2010年と言われている。つれてDNAチップの本格普及も2010年以降になるものと見られる。

以上