

染色体の構造と機能解明のためのナノデバイスに関する総合研究

(研究期間：第 期 平成 12 年～14 年)

研究代表者：牛木 辰男 (新潟大学大学院 医歯学総合研究科)

研究課題の概要

本研究は染色体・ゲノムの高次構造を解析・操作する新たな手法を開発することを目的としており、今回この目標達成の方法として、近年発達の著しいナノテクノロジーを染色体・ゲノムの高次構造解析に具体的に応用・展開することを考えた。精密機械工学、マイクロマシン、計測工学、細胞生物学、分子生物学、解剖学、バイオメトリクスなどの異分野の研究者を集結し、現在種々の生物で進められている生化学、分子生物学的手法によるアプローチとは異なる、我が国が先導する新しい技術確立することを目指したものである。第 期では、特に染色体の新しいナノ解析法の確立と、染色体の 3 次元微細構造の解明を目標とし、第 期では、染色体の操作技術確立し、最終的にゲノムの高次機能解析・操作法の開発を目的とする。

(1) 総 評

第 期では 3 つのサブテーマ毎に目標を定めて研究を行っており、「染色体解析ナノテクノロジーの新たな開発」では、伸展、切断、輸送、それぞれの要素技術の開発を目標とし、各々の要素技術の基盤が確立された。「新しいナノテクノロジーの染色体高次構造の解析」においては、染色体の高分解能可視化と三次元構造解析を目標に、クロマチンファイバーレベルの可視化とその三次元構造の推定を行なったが、更なる検討が必要である。「ナノ染色体解析のための支援技術の開発」については、支援技術として染色体の大量分取と画像データベース化を目標として、染色体の分取供給、データベースのグループ内公開が予定通り行われた。以上、第 期の研究は目標に対してほぼ到達したとし、また研究成果に関しても、口頭発表等も含めた研究発表等は約 300 件、受賞 2 件、特許出願 9 件と成果をあげており、また独自に国際シンポジウムの開催も行っており、概ね評価できるものの、研究内容においてはかならずしもその進捗は明確でない。第 期の段階では生物学分野とナノテクノロジー分野との融合部分に関する成果が見えづらいが、今後はナノテクノロジーの基盤技術を用いた生物学的な研究を重視すれば、より融合、発展が期待できる。従って本研究を第 期に向け継続するには、ここまで積み上げた結果を具体的な成果に結実させるために研究目標・体制の調整等を行い、目標をさらに絞込み最終目標であるゲノム高次機能解析を目指す研究として、代表者が視野を広げ、機能解明の明確化や、研究体制のスリム化、予算削減等の条件を踏まえる必要がある。

< 総合評価： c >

上記のことを踏まえ、本研究は全体を見直し継続すべきである。

< 今後の進め方 : b >

(2) 評価結果

染色体解析ナノテクノロジーの新たな開発

本サブテーマは、「ナノ構造体変換技術の開発」、「染色体ナノ操作法の開発」、「オンチップ染色体ナノハンドリングシステムの開発」から構成される。

「ナノ構造体変換技術の開発」において、一部当初計画では困難な点も生じたが、代案の検討などにより、染色体の伸展が可能になっている。「染色体ナノ操作法の開発」、「オンチップ染色体ナノハンドリングシステムの開発」は、それぞれ染色体の切断・回収・増幅、マイクロ流路での選別・輸送に関する基礎要素技術開発にある程度の進展が見られた。このサブテーマで得た研究成果は、これからの新たな染色体研究に不可欠なナノテクノロジーを基礎とした方法論を提案するものではあるが、その科学技術的価値を今後はどのような目的に用いるのか、より具体的に示す必要がある。

新しいナノテクノロジーの染色体解析への展開

本サブテーマは、新しいナノテクノロジーを用いて実際に染色体の高次構造を可視化し解析することを目指し、「染色体の生化学的完全再構成系の開発」、「原子間力顕微鏡による染色体高次構造の解析」、「光プローブ顕微鏡による染色体構造機能の解析」で構成されている。

その結果、「再構成系の開発」については、30nmファイバーの再構成には至らなかったが、それを可能にする基礎データを得ることができた。「高次構造の解析」についてはほぼ予定通り、各種前処理による染色体の高次構造の相違に関する基礎知見を得ることができたが、生理的条件における真の姿を反映するための更なる検討が必要である。「光プローブ顕微鏡」についてはFISH法を光プローブ顕微鏡に応用し、染色体上の遺伝子の位置を光学顕微鏡の限界を超えた高分解能で計測できたのでほぼ目標を達成している。しかし、これらの成果を生命現象を解析する技術に発展させるには相当の技術的発展を必要とする。

ナノ染色体解析のための支援技術の開発

本研究は生物系および工学系の研究者が融合して行う研究であり、研究を円滑に進めるためには、研究材料となる染色体を全ての研究分担者が研究分野に関係なく等しく同じ品質のものを必要な時に充分量利用できることが前提条件である。また、日本全国に散らばる小課題担当者が遠隔地からデータを投入し、比較検討することが可能なコンピュータシステムの構築も目指した。そのため本サブテーマは「染色体の分取技術の開発」と「染色体画像データベース化」の2課題で構成している。

「分取技術の開発」では、動植物染色体の単離技術を確立し、全分担者に同一品質の染色体を安定して供給することが達成された。一方、セルソーターの導入が国際入札のため、導入が平成13年度末となった為、動植物染色体の分取条件の確立が予定より遅れた。また「データベース化」では、染色体を「情報」として提供できる基本システムの構築、染

染色体画像・関連情報の集積はほぼ予定通り進捗したといえる。

動植物染色体を「材料」として取り扱うことを可能にしたことで、染色体は従来の様に単なる「見る」対象から工学的に操作をする対象へ、さらには生化学的な操作も可能な対象となっている。染色体画像のもつ「情報」が、複数の分野の異なる研究者間で共有可能になったことで、画像情報に基づく「見る」バイオインフォマティクス研究が可能になった。

(3) 第 期にあたっての考え方

第I期では、

- ・ ナノデバイス開発のための要素技術の獲得
- ・ 染色体構造解析のための可視化技術の確立
- ・ 研究推進支援のための染色体の単離供給と染色体画像情報の整備

において一定の成果を得ることができたが、これらの成果をさらに発展させるには、生物学分野とナノテク分野のより緊密な連携体制を確立することが必要であり、それぞれの成果をさらに融合した学際的な研究環境を作り、さらに生物学への貢献を明確な最終目標にした体制に移行すべきと考える。「機能解明の明確化」、「体制のスリム化」、「予算の削減」、「研究代表者の交代」などが必要と考えられる。

そこで、第I期に確立したナノデバイスの各要素技術、すなわち「伸展」、「切断」、「輸送」、の中で具体的成果が期待されるものを更に発展させて、染色体解析に実用可能と思われる新しいナノデバイスを実際に作り上げるとともに、すでに確立しつつあるナノ解析手法を利用して、具体的に細胞分裂というダイナミックな変化の中での染色体のナノ構造解析を行う必要がある。また、その目標への到達を確実にするために、染色体を構成する蛋白質の網羅的同定と解析も行うべきである。以上のことを踏まえ第 期では目的を絞り体制をスリム化して研究を継続していくべきである。

(4) 評価結果

総合	今後の進め方	進捗状況		目標設定		研究成果			研究体制	
		目標達成度	進捗状況	設定	変更	科学価値	科学的波及効果	情報発信	代表者	連携等
c	b	c	c	c-2	c	b	b	b	c	c

染色体の構造と機能解明のためのナノデバイスに関する総合研究 (期への移行の考え方：体制移行図)

第Ⅰ期

- 1. 染色体解析ナノテクノロジーの新たな開発
 - 1) ナノ構造体変換技術の開発 (農研センタ)
 - 2) 染色体ナノ操作法の開発 (北陸先端大)
 - 3) オンチップ染色体ナノハンドリングシステムの開発 (産総研)

- 2. 新しいナノテクノロジーの染色体解析への展開
 - 1) 染色体の生化学的完全再構成系の開発 (京都大)
 - 2) 原子間力顕微鏡による染色体高次構造解析 (新潟大)
 - 3) 光プローブ顕微鏡による染色体構造機能の解析 (食総研)

- 3. ナノ染色体解析のための支援技術の開発
 - 1) 染色体の分取技術の開発 (大阪大)
 - 2) 染色体画像情報のデータベース化に関する研究 (鹿児島大・新潟大)

第Ⅱ期

- 1. 染色体の遺伝子地図に関するナノ解析
 - 1) 染色体ナノ切断操作法による遺伝子情報解析
 - 2) 染色体ナノFISH法による遺伝子地図のナノスケール解析

- 2. 染色体のナノ構造解析とマテリアル開発
 - 1) 細胞分裂における染色体ダイナミクスのナノ構造解析
 - 2) 単離染色体による染色体蛋白質の同定と解析
 - 3) 染色体ナノ情報解析ツール (ナノソーターなど)の開発

