

## 【研究内容の詳細】

### ●新たなファーマコゲノミクス検査薬

医薬品の効果や副作用発現の個人差の原因として、薬物代謝酵素やトランスポーター等の遺伝子多型が知られています。現在、患者のベッドサイドや外来の診療現場において、簡易、迅速かつ低コストで薬剤感受性予測ができる検査薬が求められていますが、実際に臨床応用されているものはほとんどありません。今回、核酸クロマトグラフィーストリップを利用して、薬効や副作用発現の予測に有用なファーマコゲノミクス検査薬を開発しました。

### ●遺伝子多型検出の方法（図1）

核酸クロマトグラフィーストリップは、形状が尿糖検査薬や妊娠検査薬のようなものであり、メンブレンストリップ上に数種類の配列の異なるシングルストランドDNAが固相化されています。遺伝子多型検出のためのPCRは、対立遺伝子特異的に結合するシングルタグDNA付プライマーとビオチンラベルプライマーを用います。その際に、野生型と遺伝子多型を増幅するそれぞれのプライマーに付加するDNAタグ配列を異なるものにします。PCR後、増幅産物をアビジンコート青色ラテックスビーズと混合してメンブレンストリップに展開し、ライン状に固相化された相補タグDNAとプライマーに付加したタグDNAの強いハイブリダイゼーション反応によりPCR増幅産物をトラップし、検出されたバンドの位置から遺伝子型を目視で決定することができます。今回、抗凝固薬ワルファリンの維持投与量決定に有益であるCYP2C9、VKORC1、CYP4F2の遺伝子多型4種、抗がん剤メルカプトプリン副副作用発現予測に有用なNUDT15およびABCC4の2種、抗マラリア薬プリマキンの副作用予測に有用なG6PDの2種、アミノグリコシド系抗生剤の難聴発症予防に有用なミトコンドリアDNA1555A>Gの遺伝子多型検出系の開発に成功しました。

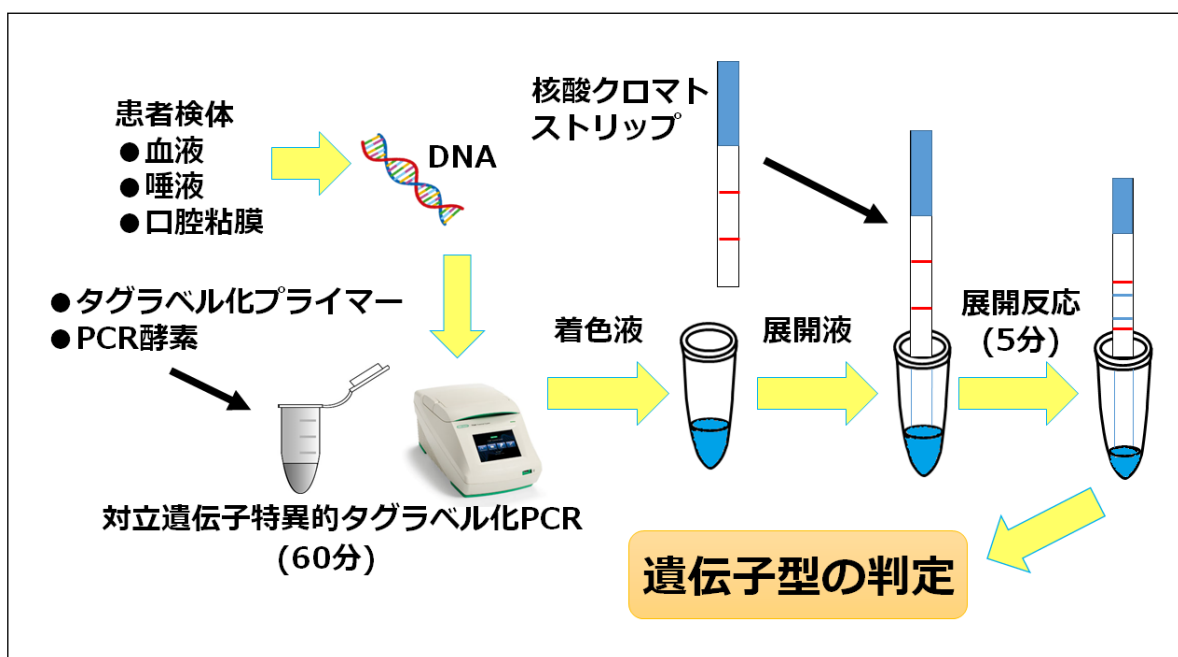


図1

### ●核酸クロマトグラフィーストリップの有用性

核酸クロマトグラフィーストリップを用いた遺伝子多型検出法は、従来法のようにアガロースゲルの用時調製・低温保存や高額な蛍光検出器付き PCR マシンも必要ないため、簡便、迅速かつ低コストでヒトゲノム上の遺伝子多型を一度に最大 6 カ所までマルチプレックス検出できます。現在、ストリップ（東北大学発ベンチャー企業（株）TBA 社製）は 1 本 500～700 円程度であり、PCR 試薬を含めても 1,000 円程度で検出できます。したがって、比較的規模の小さい診療所等でも検査可能となり、ファーマコゲノミクス情報を利用した個別化薬物療法の臨床実装に大きく貢献できるのではないかと期待しています。

本研究は文部科学省及び日本医療研究開発機構（AMED）による東北メディカル・メガバンク計画、並びに AMED「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」平成 28 年度橋渡し研究（シーズ A）開発候補の支援を受けて行われました。