

ノ酸配列等を確認しつつあり、70kDaの蛋白が AT2 受容体の細胞内サードループに特定的に結合する可能性を示唆する結果を得ている。一部のシーケンスを用い cDNA をクローニングする予定である。

AT1 受容体の C-末端のみに特異的に結合する ATRAP をクローニングしたので、AT1 受容体のみを発現しているラット成体より調節した血管平滑筋細胞に ATRAP を遺伝子導入し、その機能を解析したところ、ATRAP が AT1 受容体に特徴的なインターナリゼーション、デセンシタイゼーションを引き起こし、血管平滑筋の増殖能を抑制する事が観察された。

D. 考察

IRF が AT2 受容体の発現に重要であることが示唆された。IRF 以外の転写調節因子も血管平滑筋細胞の AT2 受容体発現に関与している可能性が得られた。血管平滑筋細胞を用いた実験で、AT2 受容体細胞内サードループペプチドのシグナルに直結していると示唆される SHP-1 が AT2 受容体によるアポトーシス誘導に重要であること。AT2 受容体細胞内サードループに特異的に結合する 70kDa のシグナル伝達蛋白を得たので、cDNA をクローニングする準備を進めている。AT1 受容体の C-末

端とは結合するが、AT2 受容体の C-末端とは結合しない ATRAP が AT1 受容体に特徴的で AT2 受容体では認められないインターナリゼーション、デセンシタイゼーションに関与している事が示唆された。

E. 結論

血管の発生、分化、血管病変における AT2 受容体の特異的発現が血管リモデリングに重要であり、IRF をはじめ、特異的な転写調節因子が重要である事が示唆された。AT1 受容体、AT2 受容体のシグナル伝達を規定する新規シグナル伝達物質が得られたので、現在その機能の解析を行っている。

F. 研究発表

- 1) 原著
 1. Horiuchi M, Hayashida W, Akishita M, Yamada S, Lehtonen JYA, Tamura K, Daviet L, Chen YE, Hamai M., Cui T-X, Iwai M, Minokoshi Y. Interferon- γ Induced AT2 Receptor Expression in Fibroblasts by Jak/STAT Pathway and Interferon Regulatory Facotor-1. *Circ Res* 2000;86:233-240.
 2. Akishita M, Horiuchi M, Yamada H, Zhang L, Shirakami G, Tamura K, Ouchi Y, Dzau VJ. Inflammation influences vascular remodeling

- through AT2 receptor expression and signaling. *Physiol. Genomics* 2000;2:13-30.
3. Cui TX, Iwai M, Hamai M, Minokoshi Y, Shimazu T, Horiuchi M. Aggravation of chemically-induced injury in perfused rat liver by extracellular ATP. *Life Sci* 2000;26: 2593-2601.
 4. Tamura K, Chen YE, Horiuchi M, Chen Q, Yang Z, Daviet L, Mu H, Pratt RE, Dzau VJ. A novel function of LXR α as a cAMP-responsive transcriptional regulator of renin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8513-8518.
 5. Tomita N, Morishita R, Tomita S, Gibbons GH, Zhang L, Horiuchi M, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T, Dzau VJ. Transcription factor decoy for NFkappaB inhibits TNF-alpha-induced cytokine and adhesion molecule expression in vivo. *Gene Ther* 2000;7:1326-1332.
 6. Akishita M, Iwai M, Lan W, Zhang L, Ouchi Y, Dzau VJ, Horiuchi M. Inhibitory effect of AT2 receptor on coronary arterial remodeling after aortic. *Circulation* 2000;102:1684-1689.
 7. Tamura K, Chen YE, Lopez-Illasaca M, Daviet L, Tamura N, Ishigami T, Akishita M, Takasaki I, Tokita Y, Pratt RE, Horiuchi M, Dzau VJ, Umemura S. Molecular Mechanism of Fibronectin Gene Activation by Cyclic Stretch in Vascular Smooth Muscle Cells. *J Biol Chem* 2000;275:34619-34627.
 8. Tamura K, Chen YE, Chen Q, Nyui N, Horiuchi M, Takasaki I, Tamura N, Pratt RE, Dzau VJ, Umemura S. Expression of renin-angiotensin system and extracellular matrix genes in cardiovascular cells and its regulation through AT1 receptor. *Mol Cell Biochem* 2000;212:203-209.
 9. Cui T-X, Nakagami H, Iwai M, Takeda Y, Shiuchi T, Tamura K, Daviet L, Horiuchi M. ATRAP, Novel AT1 receptor associated protein, enhances internalization of AT1 receptor and inhibits vascular smooth muscle cell growth, *Biochem Biophys Res Commun* 2000 279:938-941
 10. Shiuchi T, Nakagami T, Iwai M, Takeda Y, Lui C, Minokoshi Y, Horiuchi M. Involvement of bradykinin and nitric oxide in leptin-mediated glucose uptake in skeletal muscle. *Endocrinology* 2001;142:608-612
 11. Nakagami H, Morishita R, Yamato K, Taniyama Y, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Horiuchi M, Ogihara T. Mitogenic and anti-apoptotic actions of HGF through ERK, STAT3 and Akt in endothelial

- cells. Hypertension 2001;37:581-586.
12. Cui T-X, Nakagami H, Iwai M, Takeda Y, Shiuchi T, Daviet L, Nahmias C, Horiuchi M. Pivotal role of tyrosine phosphatase SHP-1 in AT2 receptor-mediated apoptosis in rat fetal vascular smooth muscle cell. Cardiovasc Res 2001;49:863-871.
 13. Akishita M, Shirakami G, Iwai M, Lan W, Aoki M, Zhang L, Toba K, Horiuchi M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor restrains inflammation-induced vascular injury in mice. J Hypertens 2001 (in press)
 14. Daviet L, Lehtonen JYA, Hayashida W, Dzau VJ, Horiuchi M. Intracellular third loops in AT2 receptors determine subtype specificity. Life Sci 2001(in press)
 15. Miki T, Liss B, Minami K, Shiuchi T, Saraya A, Horiuchi M, Minokoshi Y, Kashima Y, Roeper J, Seino S. The ATP-sensitive potassium channel in the hypothalamus is a glucose sensor in the maintenance of glucose homeostasis. Nature Neurosci 2001 (in press)
- 2) 学会発表
1. 田村功一、堀内正嗣、渋谷件、鶴見裕子、常田康夫、Victor J. Dzau、梅村敏：レニン遺伝子転写調節因子の単離とその機能解析：cAMP による発現制御における新しいメカニズムの提唱（第 23 回日本高血圧学会総会）2000 年（10 月）、福岡
 2. 武田裕子、中神啓徳、岩井將、崔泰興、志内哲也、伊藤昌春、堀内正嗣：血管平滑筋細胞におけるエストロゲンによるホスファターゼの活性化と AT1 レセプターとのクロストーク（第 23 回日本高血圧学会総会）2000 年（10 月）、福岡
 3. 中神啓徳、岩井將、崔泰興、武田裕子、志内哲也、堀内正嗣：ヒト血管内皮細胞死における tyrosine phosphatase SHP-1 の役割（第 23 回日本高血圧学会総会）2000 年（10 月）、福岡
 4. Wu L, Iwai M, Nakagami H, Chen R, Horiuchi M. : AT1 receptor blocker improves vascular injury:study using AT2 receptor null mice（第 23 回日本高血圧学会総会、国際セッション）2000 年（10 月）、福岡
 5. 堀内正嗣：AT1, AT2 受容体（第 23 回日本高血圧学会総会プレナリーセッション）2000 年（10 月）、福岡
 6. Cui T-X, Nakagami H, Masaru

- Iwai, Shiuchi T, Toku K, Kondo Y, Takeda Y, Nahmias C, Daviet L, Horiuchi M : Signaling of AT2 Receptor-Mediated Cell Death in Fetal Vascular Smooth Muscle Cells Pivotal Role of SHP-1 Via Inhibition of ERK and AKT. 73rd Scientific Sessions, American Heart Association, 2000 (November), New Orleans, USA
7. Takeda Y, Nakagami H, Iwai M, Akishita M, Cui T-X, Ito M, Horiuchi M : Estrogen Activates Tyrosine/Threonine Phosphatases and Antagonizes the Growth Promoting Effect of Angiotensin II AT1 Receptor in Vascular Smooth Muscle Cells. 73rd Scientific Sessions, American Heart Association, 2000 (November), New Orleans, USA
 8. Wu L, Iwai M, Akishita M, Nakagami H, de Gasparo M, Horiuchi M : AT1 Receptor Blocker Improves Pressure-Overload Induced Cardiac Remodeling via AT1 Receptor Inhibition and AT2 Receptor Stimulation: Study Using AT2 Null Mice. 73rd Scientific Sessions, American Heart Association, 2000 (November), New Orleans, USA
 9. Wu L, Iwai M, Nakagami H, Akishita M, de Gasparo M, Horiuchi M : Improvement of Inflammatory Vascular Injury by AT1 Receptor Blocker Depends on AT1 Receptor Blockade and AT2 Receptor Stimulation: Evaluation of the Role of AT2 Receptor Using AT2 Receptor Null Mice. 73rd Scientific Sessions, American Heart Association, 2000 (November), New Orleans, USA
 10. 武田裕子、中神啓徳、岩井將、崔泰興、志内哲也、近藤容子、伊藤昌春、堀内正嗣 : エストロゲンによるホスホオターゼの活性化と血管平滑筋細胞増殖抑制作用-AT1 レセプターとのクロストーク (第 4 回日本心血管内分泌代謝学会) 2000 年 (11 月)、大阪
 11. 志内哲也、中神啓徳、岩井將、崔泰興、武田裕子、近藤容子、箕越靖彦、堀内正嗣 : ACE 阻害薬による組織特異的な糖取込促進作用機構の解明 ; ブラジキニンおよび NO の役割 (第 4 回日本心血管内分泌代謝学会) 2000 年 (11 月)、大阪、
 12. 崔泰興、中神啓徳、岩井將、武

田裕子、志内哲也、近藤容子、
堀内正嗣：AT2 受容体刺激による tyrosine phosphatase, SHP-1 活性化の生理学的意義（第 4 回日本心血管内分泌代謝学会）2000 年（11 月）、大阪

13. 田村功一、常田康夫、渋谷件、
鶴見裕子、堀内正嗣、梅村敏、
Victor J. Dzau：核レセプターによるレニン遺伝子発現調節について（第 4 回日本心血管内分泌代謝学会）2000 年（11 月）、大阪

14. 堀内正嗣：アンジオテンシン受容体と心血管でのアポトーシス（第 4 回日本心血管内分泌代謝学会シンポジウム）2000 年（11 月）、大阪

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

遺伝子型のタイピング技術の開発

馬場 嘉信 (徳島大学薬学部教授)

多数サンプルの遺伝子多型を同時にかつ高精度・高感度で計測できる超高速遺伝子情報計測システムを構築するために、マイクロチップ型電気泳動装置の開発を行った。種々のヒト遺伝子における SNPs 検出のために、SSCP (single strand conformation polymorphism)解析をマイクロチップ上で実現するためのマイクロチップの設計と試作ならびに、遺伝子解析とその条件検討を進め、1-2分程度でSSCPに基づくSNPs検出を実現した。

A. 研究目的

愛媛県下の約 5,000 人の遺伝子多型を高速解析するための新しい超高速遺伝子情報計測システムを開発することを目的とする。特に、今回の解析においては、SNPs の検出による老年病・生活習慣病の候補遺伝子多型の解析を目指しており、この目的に適した新しい方法を創出するものである。

B. 研究方法

コンピューターの半導体集積化技術によって培われてきた微細加工技術を応用したマイクロチップ電気泳動装置は、次世代ゲノム解析技術として注目を集めており、すでに市販されるようになってきた。

マイクロチップ電気泳動法は、数 cm 角のチップ上に微細加工技術により、幅 20 - 100 μm 、深さ 10 - 50 μm の溝を作製し、このマイクロチャンネル中で電気泳動を行う方法である。チップの材質としては、石英、ガラス、PMMA, PDMS などのプラスチックが用いられている。また検出には、半導体レーザー、発光ダイオードを用いた蛍光検出、また UV

吸収検出などが用いられており、高感度検出を可能としている。

マイクロチップ電気泳動の利点としては、低コストであること、コンパクトであること、高速・微量解析が可能であること、集積化できることなどが挙げられる。まずマイクロチップは、大量生産に向いているために、コストは下がり、使い捨てが可能である。またゲル電気泳動やキャピラリー電気泳動と比較すると、数 10 から 100 倍レベルの高速化が可能であり、さらにマイクロアレイ化することで、多数のサンプルを同時に泳動・分離・検出することができるため、さらなる高速解析へとつながる。チップの小型化に伴い、サンプル必要量は pL オーダーまで下がっており、そのうえ測定装置も小型化されているために、臨床分析分野にマイクロチップ電気泳動は特に適している。またゲル電気泳動やキャピラリー電気泳動との最大の相違点は、回路の合流や分岐が可能なことである。このことにより、DNA 抽出、PCR、電気泳動、ハイブリダイゼーション、検出など、ゲノム解析に必要な基本プロセスを全て1つのチップ上に

集積することができると考えられている。

本研究で用いた HITACHI 製コスモアイのアイチップの概図を図 1 に示す。まず、流路全体と各リザーバー (図 1- (A) - a, c, d) に泳動緩衝液を満す。その後、サンプルリザーバーである (A) - b にサンプルを入れ、図 1- (B) のように電圧を印加すると、数 10 秒でサンプル導入流路にサンプル DNA が均

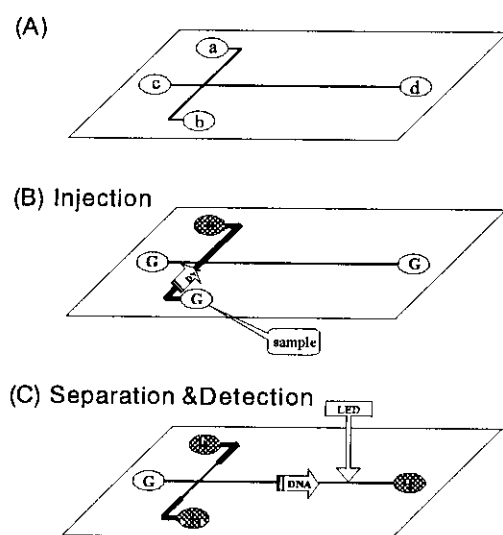


図 1. The mechanism of microchip electrophoresis.

LED: Light emitting diode, G: ground.

一に満たされる。そして、図 1- (C) のように印加電圧を切り替えると、流路のクロス部に存在する一定量のサンプルが、分離流路へと移動し、電気泳動により分離され、検出される。この時 (A) - a, b のリザーバーにも正の電圧を印加する。これは、サンプル導入流路内に残った余分なサンプルを流路のクロス部から遠ざけるためである。このような方法

を用いるために、マイクロチップ電気泳動では、キャピラリー電気泳動と異なり、定量的なサンプル導入が達成できる。

このようなマイクロ化の問題点としては、比面積が飛躍的に増大することに伴う吸着や電気浸透流など、微小空間での界面効果の増大や、充填物質の粘性の影響を受けやすくなることなどが挙げられる。しかしながら、マイクロチップテクノロジーの進歩・発展が、医療分野およびわれわれの生活に及ぼす影響は計り知れず、マイクロチップ電気泳動の浸透は必至である。このような背景のもと、昨年度進めた CE-SSCP の研究データを考慮しながら、マイクロチップ電気泳動による SSCP 法の確立を目指した研究を行った。

(倫理面への配慮)

今回、試験用に用いたヒト遺伝子サンプルは、研究対象者に対するインフォームドコンセントをとっており、そのデータの公表等において、人権擁護上の配慮を行っており倫理面の問題はないものと思われる。

C. 研究結果

まず、全自動型マイクロチップ電気泳動である Agilent Technologies 製の Agilent 2100 bioanalyzer を用いて SSCP を行った。本装置の励起・検出波長にあわせて、DNA サンプルは、cy5 で蛍光ラベル化したものを用いた。Wild type と Mutant の SSCP プロファイルを調べると、泳動温度が 30 °C であるにも関わらず、ssDNA の高次構造は保持されており、Wild type と Mutant が異なる SSCP プロファイルを示していた。今回用いた 7500 kit と 500 kit は、ポリマーの種類もしくは濃度が異な

るために、メッシュサイズの差を生じ、最適な分離 DNA サイズ範囲が異なっている。500 kit はメッシュサイズが小さいために移動時間の遅延を招いているが、Wild type と PSN1 の SSCP プロファイルは全く異なっていた。そこで 500 kit を用いて、CE-SSCP と同様の混合法を用いた実験を行った。

Wild type と PSN1、SW480 また PSN1 と A549、SW480 の 4 つの組み合わせに基づく混合法の実験を行った。サンプル量が 1 μ L と微量であるため、徐々に混合比を変化させることは不可能であったが、体積比 1:1 の混合比において測定した結果、各々の SSCP プロファイルを重ね合わせたようなピーク形が得られた。CE-SSCP ほどの分離は達成できなかったが、この結果から、分離流路長がキャピラリー電気泳動の 10 分の 1 程度しかないマイクロチップ電気泳動においても SSCP が可能であることを導いた。さらに、SSCP 解析に要する時間は、わずか 60 秒程度であった。また、マイクロチップ電気泳動においても混合法が有効であることを明らかにした。今回は、30 $^{\circ}$ C というやや高い温度であったにも関わらず分離が達成できたことから、温度条件を低温に設定することができれば、より高精度なマイクロチップ電気泳動による SSCP、またその自動化が可能となることが示唆された。

次に HITACHI 製のマイクロチップ電気泳動装置であるコスモアイを用いた SSCP を行った。この装置では、CE-SSCP で使用したメチルセルロース溶液を泳動緩衝液として用いた。マイクロチップ電気泳動の緩衝液充填は、シリンジを用いた加圧によって行われて

いる。そのために窒素ガスを用いた減圧充填を行うキャピラリー電気泳動と比較して、高粘性の緩衝液を充填することが不可能である。この理由から、本研究では、メチルセルロース濃度は、1.0 % を選択した。またコスモアイは、LED 共焦点検出方式をとっており、CE-SSCP と同じ FAM 標識による検出が可能である。それらサンプルの導入は、図 1 - (A) - a に 300 V で 60 - 120 秒間かけて行い、その後の分離は、(A) - a, b に 130 - 180 V、(A) - d に 450 - 750 V を印加して行った。

まず、1.0 % MC における dsDNA の泳動結果では、プライマー除去操作を行っていないために、70 秒あたりにプライマーも検出されている。これがプライマーのピークであることは、プライマーのみを泳動させることによって確認した。

次に混合法による PSN1 の結果においては、Wild type の ssDNA 分離では、CE-SSCP に匹敵するほどの Separation Selectivity 値が得られた。また PSN1 由来の red peak と Wild type 由来の blue peak も検出することに成功した。

次にマイクロチップ電気泳動による SSCP 解析に対する電場の効果を調べた。Wild type と PSN1 の混合物 (1:1) を 450 - 700 V の電圧下で泳動させた。また MDA-MB231、PANC1 についても、印加電圧を 750, 600, 450 V と変化させた。これらから、より低い電場強度で泳動させることで、その分離度が高まることが確認された。しかし低電場強度によるピークのブロード現象は避けられず、最適泳動電場を与えることが、SSCP 法において重要であることが示唆された。

さらに 1.0 % MC に 5 % グリセロールを添

加した系においても同様の実験を行った。混合法による PSN1 の結果から、Wild type と PSN1 の差が明らかに存在することがわかった。グリセロールを添加していない 1.0% MC のときよりも、高い Separation Selectivity 値が得られ、その差を明確に検出することができた。グリセロールの添加により、移動時間の遅延を生じたものの、120 秒という短い時間において、PSN1 の SNP を良好に検出することに成功した (図 2)。

同様にグリセロール存在下における泳動電場効果についても検討した。図 2 に示す MDA-MB231 の結果から、グリセロールの

1.0% 存在の有無に関わらず、低電場強度では分離精度が高まることが示された。

これらの研究成果は、国内外の学会において高く評価され、今年度だけでも、国際学会等での特別講演および招待講演が 44 回に及んだ。また、これらの研究成果は、社会的にも注目を集め、この 1 年間に新聞紙上において 8 度 (朝日新聞、日本経済新聞、日経産業新聞、産経新聞、徳島新聞等)、また、NHK ニュースで 1 度報道された。

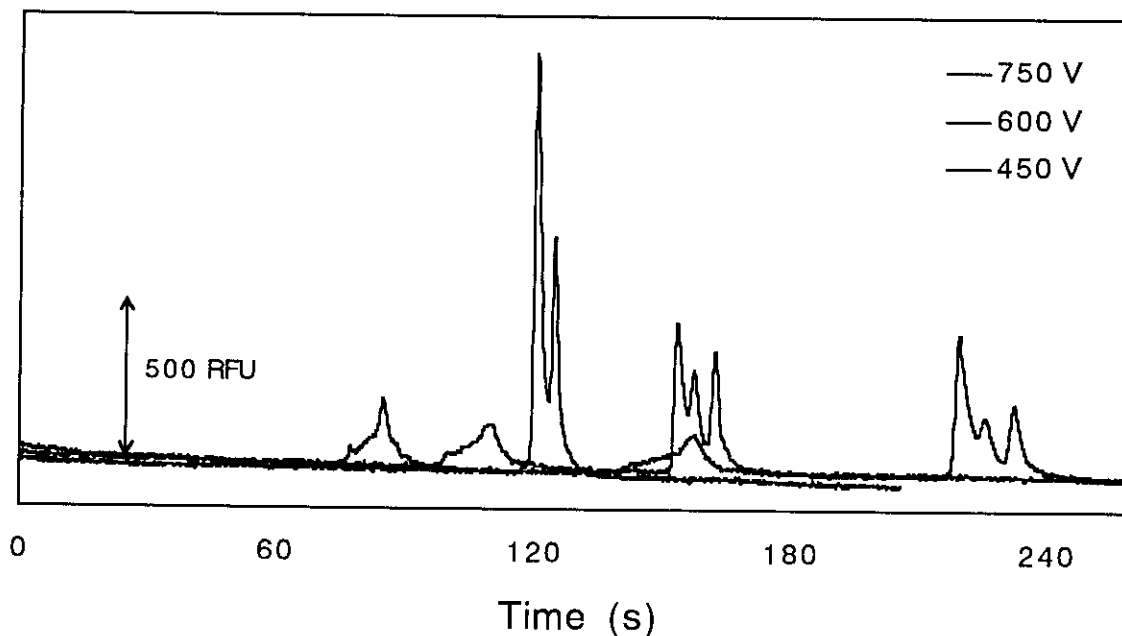


図 2. The effect of the electric field on SSCP profiles in microchip electrophoresis (cosmo i).

Conditions: Running buffer: methylcellulose, 5% glycerol and 50 mM Tris-borate;

Samples are labeled by FAM; MAD-MB231.

RFU: relative fluorescence unit

D. 考察

現段階では、泳動緩衝液充填の問題から、CE-SSCP で良い結果が得られている 1.5% メチルセルロースや DEA/DMA コポリマーをマイクロチップ電気泳動に応用することは出来なかった。しかしながら、充填方法を改善することにより、高粘性のポリマー溶液も使用可能となり、さらに高い Separation

Selectivity 値が得られるだろう。また本実験は室温で行っているが、温度コントローラーを用い、より低温でマイクロチップ電気泳動による SSCP を行うことで、分離度のさらなる改善が期待できる。

またキャピラリー電気泳動による高速 PCR 増幅技術も確立されてきており、今回用いたような 162 bp の DNA フラグメントであれば、3 分以内で増幅が可能である。さらにマイクロチップ電気泳動を用いた超高速 PCR 増幅技術も開発されつつあり、CE-SSCP、マイクロチップ電気泳動による SSCP に、これら的高速 PCR 法を結びつけることで、より高速な SSCP 解析が可能となることが期待される。

E. 結論

今年度、SSCP に基づくマイクロチャンネル電気泳動を用いて、SNPs 検出に世界で初めて成功し、SNPs 検出に要する時間を劇的に短縮することができた。これらの成果は、SNPs 検出による老年病・生活習慣病の候補遺伝子多型解析に大いに威力を発揮するものと考えられる。

ただし、現時点でのマイクロチャンネル電気泳動による SNPs 解析の精度は、従来法より若干低くなっており、今後は、SNPs 解析の精度向上とさらなる高速化を目指した研究を進めることが極めて重要である。また、今年度は、マイクロチップ上に 1 本のみマイクロチャンネルを作成しているが、今後は、複数のマイクロチャンネルアレイを作成し、よりスループットの高い SNPs 解析システムの構築を進めることが重要である。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M. Ueda, Y. Kiba, H. Abe, A. Arai, H. Nakanishi, and Y. Baba: Fast Separation of Oligonucleotide and Triplet-repeat DNA on a Microfabricated Capillary Electrophoresis Device and Capillary Electrophoresis, *Electrophoresis*, 2000, 21(1), 176-180.
- 2) M. Ueda, Y. Kiba, H. Abe, H. Kuyama, A. Arai, H. Nakanishi, and Y. Baba: Fast Separation of Oligonucleotide and Triplet-repeat DNA on a Microfabricated Capillary Electrophoresis Device, *Anal. Sci.*, 2000, 16, 657-658.
- 3) M. Ueda, H. Nakanishi, O. Tabata, and Y. Baba: Imaging of a Band for DNA Fragment Migrating in Microchannel on Integrated Microchip, *Mat. Sci. Eng. C.*, 2000, 12, 33-36.
- 4) Y. Shinohara, T. Ishida, M. Hino, N. Yamazaki, Y. Baba, and H. Terada: Characterization of Porin Isoforms Expressed in Tumor Cells, *Eur. J. Biochem.*, 2000, 267, 6067-6073.
- 5) M. Ueda, Y. Endo, H. Abe, H. Kuyama, H. Nakanishi, A. Arai, and Y. Baba: Field-Inversion Electrophoresis on a Microchip Device, *Electrophoresis*, 2001, 22(2), 217-221.
- 6) C. Yoshida, Y. Endo, and Y. Baba: Enhanced Throughput for DNA Sequencing by Capillary Array Electrophoresis with Electric Field Strength Gradient, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2001, in press.
- 7) 馬場嘉信「DNA チップ応用技術」シーエ

- ムシー(2000), pp. 124-133.
- 8) 馬場嘉信「医学・薬学研究者のためのバイオテクノロジー概論」医薬ジャーナル(2000).
 - 9) Y. Baba : Gel Handbook, , Academic Press, New York, 2000, pp. 626-630.
 - 10) 馬場嘉信: マイクロチップ・ナノチップテクノロジーによる超高速DNA解析, 蛋白質・核酸・酵素, 2000, 45(1), 76-85.
 - 11) 馬場嘉信: マイクロ化電気泳動チップを用いたDNA分析 電気化学分析の可能性, 電気化学, 2000, 68(3), 197-201.
 - 12) 馬場嘉信:ゲノム解析のハイスループットスクリーニング ,ファルマシア, 2000, 36(1), 24-28.
 - 13) 馬場嘉信:ジーン・ウォーズのゆくえ ヒト・ゲノム計画の向こうに見えるもの,化学, 2000, 55(4), 22-26.
 - 14) 馬場嘉信: SNPs 解析からゲノム医療へ, BioIndustry, 2000, 17(8), 5-12.
 - 15) 馬場嘉信: マイクロチップ・ナノチップ技術によるゲノム解析, Jpn. J. Electrophoresis, 2000, 44(), 85-89.
 - 16) 馬場嘉信: 21 世紀の分析化学の役割 「はかる」 遺伝子を測る, ぶんせき, 2000(10), 602-606.
 - 17) 馬場嘉信: マイクロチップ・ナノチップテクノロジーによる次世代DNA解析技術の開発, 実験医学『ゲノム医科学とこれからのゲノム医療』, 2000, 18(12), 1595-1601.
 - 18) 馬場嘉信: DNA チップ, 化学と薬学の教室, 2000, 139, 6-11.
 - 19) Y. Baba: Capillary Affinity Gel Electrophoresis in Capillary Electrophoresis of Nucleic Acids Vol. 2, Humana Press, Totawa, 2001. pp.347-354.
 - 20) Y. Kiba and Y. Baba, Analysis of Triplet Repeat DNA by Capillary Electrophoresis in Capillary Electrophoresis of Nucleic Acids, Humana Press, Totawa, 2001. pp. 221-229
 - 21) Y. Baba: Development of Novel Biomedicine based on Genome Science, Eur. J. Pharm. Sci., 2001, 43.
 - 22) 馬場嘉信: 新たな創薬戦略を創出する次世代ゲノム・プロテオーム解析技術, ファルマシア, 2001, 37(1), 46.
- ## 2.学会発表
- 1) Y. Baba (Invited Lecture): The Future of Chip Technology, CHI's Micro-Array Japan Meeting (Tokyo)2000年 5月 8日
 - 2) Y. Baba (Invited Lecture): Microchip and Nanochip Technology for Single DNA Molecule Analysis and Genomic Polymorphism Analysis, CHI's Micro-Array Japan (Tokyo) 2000年 5月 9日
 - 3) Y. Baba (Invited Lecture): Nanochip Technology for Single DNA Molecule Analysis and Human Genomic Polymorphism Analysis, 4th International Symposium on Micro Total Analysis System (Twente, Netherlands) 2000年 5月 17日
 - 4) 馬場嘉信 (招待講演) : マイクロタスの新技術, ニューテクノロジーフェア 2000 (東京) 2000年 5月 30日
 - 5) 馬場嘉信 (招待講演) : 21 世紀の生命化

- 学の潮流を探る ゲノム・DNA, 第3回生命化学研究会(沖縄) 2000年6月8日
- 6) Y. Baba (Keynote Lecture): Nanochip Technology for Human Genome Analysis and Single DNA Molecule Analysis, 3rd Asia-Pacific International Symposium on Capillary Electrophoresis (Hong Kong) 2000年6月16日
- 7) Y. Baba (Invited Lecture): Microchip and Nanochip Technology for Analysis of Single DNA Molecule and Human Genomic Polymorphism, 24th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations (Seattle, USA) 2000年6月28日
- 8) 馬場嘉信(招待講演): マイクロチップ・ナノチップテクノロジーによる次世代DNA解析技術開発の最前線, 第194回CBI研究講演会(東京) 2000年7月3日
- 9) Y. Baba (Plenary Lecture): Microchip and Nanochip Technology for Genome Analysis and Single DNA Molecule Analysis, First China-Japan Joint Seminar on Separation Sciences(Dalian, China) 2000年7月28日
- 10) 馬場嘉信(招待講演): ナノチップテクノロジーの創製: ゲノム解析・ゲノム創薬から21世紀のバイオ産業へ, 日本機械学会年次総会(名古屋) 2000年8月3日
- 11) 馬場嘉信(招待講演): ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析・1分子DNA解析への応用, 第56回化学センサ研究会(松山) 2000年8月4日
- 12) 馬場嘉信(招待講演): ナノチップテクノロジーの創製と1分子DNA解析およびゲノム解析への応用, 人類遺伝学会細胞遺伝学セミナー(東京) 2000年8月19日
- 13) 馬場嘉信(招待講演): マイクロチップ・ナノチップテクノロジーによる次世代DNA解析技術開発の最前線 ゲノム解析・ゲノム創薬から21世紀のバイオ産業へ, 真空機器工業会 バイオ部会(東京) 2000年9月22日
- 14) 馬場嘉信(招待講演): ゲノム科学に基づく新しいバイオ医薬品の創出, バイオジャパン2000(東京) 2000年9月26日
- 15) 馬場嘉信(招待講演): ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用, 日本分析化学会第49年会(岡山) 2000年9月28日
- 16) 馬場嘉信(招待講演): 遺伝子・タンパク質の解析に関連する微細加工技術の最新動向, 次世代センサ協議会(東京) 2000年10月2日
- 17) Y. Baba (Invited Lecture): Beyond the Human Genome Sequencing: A Challenge of Bio-Nanodevice Technology for Genomic Medicine and DNA Diagnosis in the 21st Century, Beijing Municipal Center for Hygiene and Disease Control (Beijing, China) 2000年10月10日
- 18) Y. Baba (Plenary Lecture): Nanochip Technology for Human Genome Analysis and

- Single DNA Molecule Analysis , Year 2000
International Forum on Biochip Technologies
(Beijing, China) 2000年 10月 11
日
- 19) Y. Baba (Plenary Lecture): Nanochip
Technology for Human Genome Analysis and
Single DNA Molecule Analysis , First
National Symposium on Microanalysis and its
Instrumentation (Beijing, China) 2000年 10
月 12日
- 20) Y. Baba (Invited Lecture): Beyond the
Human Genome Sequencing: A Challenge of
Bio-Nanodevice Technology for Genomic
Medicine and DNA Diagnosis in the 21st
Century, Beijing Genome Institute (Beijing,
China) 2000年 10月 13日
- 21) 馬場嘉信 (招待講演) : バイオコンビナ
トリアル科学の新展開 DNA チップ,
日本生化学会 (横浜) 2000年 10
月 14日
- 22) Y. Baba (Invited Lecture): Nanochip
Technology for Human Genome Analysis and
Single DNA Molecule Analysis, 11th Annual
Frederick Conference on Capillary
Electrophoresis (Frederick, MD, USA) 2000
年 10月 20日
- 23) 馬場嘉信 (特別講演) : ナノチップテク
ノロジーの創製とゲノム解析・1分子
DNA 解析への応用, 日本薬学会東海支部
講演会 (名古屋) 2000年 10月 28
日
- 24) Y. Baba (Invited Lecture): Beyond the
Human Genome Sequencing: A Challenge of
Bio-Nanodevice Technology in 21st Century,
1st Japan America Work Shop of Frontiers of
Engineering (JAFOE)(Nara, Japan) 2000年
11月 3日
- 25) 馬場嘉信 (招待講演) : マイクロ・ナノ
チップ技術の最前線と21世紀への展望
21世紀には全ての分析機器・バイオ機器
はマイクロ化?, 第47回最新の分析化学
講習会 (大阪) 2000年 11月 7日
- 26) 馬場嘉信 (特別講演) : マイクロチップ・
ナノチップ技術の最前線とゲノム DNA
多型解析への応用, 第6回日本鑑識科学
技術学会総会 (東京) 2000年 11月
9日
- 27) 馬場嘉信 (特別講演) : DNA 分析技術の
最新動向, 国立医薬品食品衛生研究所大
阪支所特別講演会 2000年 11月 13
日
- 28) 馬場嘉信 (招待講演): DNA チップ・DNA
シーケンス・遺伝子診断, 神奈川科学
アカデミー教育講座 (川崎) 2000年 11
月 14, 15日
- 29) 馬場嘉信 (招待講演) : ヒト・ゲノム解析
の最前線と21世紀に向けた展望: ポス
トゲノムシーケンシング時代に花開く
マイクロチップ・ナノチップ技術, マイ
クロマシンセンター「マイクロ流路にお
ける流体现象の解明とマイクロマシン技
術への適用」調査研究部会第2回委員会
(徳島) 2000年 12月 11日
- 30) Y. Baba (Invited Lecture): Nanochip
Technology for Human Genome Analysis and
Single DNA Molecule Analysis ,
PACIFICHEM 2000 (Honolulu, Hawaii,
USA) 2000年 12月 16日

- 31) 馬場嘉信 (特別講演) : DNA 解析の最前線と 21 世紀への展望, 電気学会センサ・マイクロマシン準部門総合研究会 (東京) 2000 年 12 月 19 日
- 32) 馬場嘉信 (招待講演) : マイクロチップ・ナノチップ技術によるヒト・ゲノム解析の最前線と 21 世紀の医療応用への展望, 日本電子工業振興協会ナノ・バイオ技術専門委員会 (東京) 2000 年 12 月 26 日
- 33) 馬場嘉信 (招待講演) : ナノチップテクノロジーの創製: ゲノム科学から次世代医療・創薬に与えるインパクト, 第 3 回生命化学研究会シンポジウム (神戸) 2001 年 1 月 6 日
- 34) Y. Baba (Invited Lecture): Nanochip Technology for Human Genome Analysis and Single DNA Molecule Analysis, 2001 JRCAT International Symposium on Single-Molecule Technology (Tsukuba, Japan) 2001 年 1 月 10 日
- 35) Y. Baba (Invited Lecture): Micro- and Nanoscale Analytical Technology for Genome and Post-Genome Research, 14th International Symposium on Microscale Separations and Analysis (Boston, MA, USA) 2001 年 1 月 16 日
- 36) Y. Baba (Invited Lecture): Micro and Nanofabricated Chip Technology for Single DNA Molecule Analysis and Genomic to Proteomics Analysis, The Second Nano Bioelectronics & Systems Research Center Workshop (Korea) 2001 年 2 月 5 日
- 37) 馬場嘉信 (特別講演) : マイクロチップ・ナノチップテクノロジーによる次世代ゲノム・プロテオーム解析技術開発の最前線 ゲノム科学から 21 世紀の次世代医療・創薬に与えるインパクト, 大分大学機器分析センター特別講演会 (大分) 2001 年 2 月 14 日
- 38) 馬場嘉信 (招待講演) : マイクロチップ・ナノチップテクノロジーによる次世代 DNA 解析技術開発の最前線 21 世紀の次世代医療・創薬に与えるインパクト, 山口大学大学院医学研究科セミナー (宇部) 2001 年 2 月 15 日
- 39) 馬場嘉信 (招待講演) : ゲノムチップ, 神奈川科学アカデミー教育講座 (東京) 2001 年 2 月 19 日
- 40) 馬場嘉信 (招待講演) : DNA チップから次世代マイクロ・ナノチップへ, 三井業際研究所セミナー (東京) 2001 年 2 月 20 日
- 41) 馬場嘉信 (招待講演) : DNA チップ, 材料技術研究協会第 21 回新技術公開セミナー (東京) 2001 年 3 月 23 日
- 42) 馬場嘉信 (招待講演) : ヒト・ゲノム—その解析計画の向こうに見えるもの, 日本化学会第 79 春季年会 (神戸) 2001 年 3 月 29 日
- 43) 馬場嘉信 (招待講演) : バイオチップ・マイクロ TAS(total analysis system)の最前線と 21 世紀への展望, 第 28 回応用物理学会スクール B (東京) 2001 年 3 月 29 日
- 44) 馬場嘉信 (招待講演) : マイクロアレイ・マイクロチップ技術の将来, 日本薬学会第 121 年会 (札幌) 2001 年 3 月 30 日

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得（出願中）

発明の名称 核酸の分析方法

出願人 科学技術振興事業団

発明人 上田正則、阿部浩久、馬場
嘉信

指定国 アメリカ合衆国、カナダ、
韓国、日本、中国