

なかったが、冠動脈肥厚、線維化抑制効果は AT2 受容体欠損マウスで減弱していた。

IRF-1 欠損マウスでは、血管傷害による、AT2 受容体発現とともに、IRF-1 により、転写活性が増強する ICE, iNOS の発現も野生型に比べ低下しており、特に血管平滑筋のアポトーシスによる変化の減少、DNA 合成低下、新生内膜肥厚が増加していた。

妊娠中の収縮期血圧変動は、野生型マウスでは、有意な血圧変動は認められなかったが、AT2 受容体欠損マウスでは妊娠後期に有意に血圧上昇がみられ、AT1 受容体欠損マウスでは、妊娠中期に有意な血圧の低下がみられた。また、アルブミン尿、胎児数、胎児重量では、3 群間に有意な差は認められなかった。アンジオテンシン受容体サブタイプの発現の局在を検討したところ、AT1 受容体は妊娠中期、後期ともに、主に脱落膜、トロホプラストに強く発現していた。また、胎盤内の小血管、臍帯の平滑筋細胞には、AT2 受容体の強い発現が観察され、同時に AT1 受容体の発現も観察された。また、子宮筋層には主として AT2 受容体が認められた。母体大動脈、腎臓において、非妊娠時と比べ、両受容体の発現に有意な変化は見られなかった。

脂肪組織には、AT1 受容体、AT2 受容体の両受容体が発現、骨格筋には主

として AT1 受容体が発現している事が観察された。AT1 受容体欠損マウスでは、インスリンによる、骨格筋、脂肪組織への糖の取り込みが亢進しており、AT2 受容体欠損マウスでは、逆に、脂肪組織においてのみ、糖の取り込みが低下していた。KK-Ay に、選択的 AT1 受容体ブロッカーを投与すると、骨格筋、脂肪組織において、糖の取り込みが亢進し、糖負荷試験を行うと、耐糖能の改善が示された。AT1 受容体ブロッカー投与により、IRS-1 のチロシンリン酸化、PI3 Kinase 活性、GLUT-4 の細胞膜への移行が亢進している可能性が示唆されたので、現在、詳細を検討中である。

培養血管平滑筋において、AT1 受容体刺激による *c-fos* 発現増加、細胞増殖、アポトーシス抑制作用がエストロゲン受容体刺激により阻害されることを観察した。分子機構を検討したところ、エストロゲン受容体刺激により、チロシンホスファターゼ SHP-1 が non-genomic 機構により活性化され、同時に MKP-1 が、genomic 機構により転写活性化され、AT1 受容体刺激による ERK 活性化を阻害する事を認めた。

AT1 受容体の C-末端のみに特異的に結合する ATRAP を、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のみならず、ERK, STAT, PI3 Kinase 活性化を抑制し、AT1 受容体による、DNA 合成を抑制した。現在、この ATRAP の作用が AT1 受容体のインターナリゼーション促進によるものか、シグナル伝達レベルで、直接、AT1 受容体と ATRAP がクロストークしているのか、現在、検討中である。更に、血管傷害モデル、圧負荷心肥大モデルにおいて、AT1 受容体発現の増加、一方、ATRAP の発現低下が認められ、ATRAP が、生体においても、心血管リモデリングに何らかの役割を担っていることが示唆された。

D. 考察

遺伝子改変マウスモデルを用い、AT1 受容体、AT2 受容体の発現バランスが心血管リモデリングに重要であること、IRF-1 が AT2 受容体の発現に重要であることが確認された。アンジオテンシン II は心血管系だけでなく、インスリンとクロストークし、インスリン抵抗性、糖尿病の発症に絡んでいる可能性、エストロゲンとクロストークし、血管平滑筋細胞増殖を調節している可能性が示唆された。AT1 受容体の C₁ 末端とは、結合するが、AT2 受容体の C₁ 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参与しているとともに、心血管リモデリングに重要な役割を担っていることが示唆された。

E. 結論

AT1 受容体、AT2 受容体の発現バランスが心血管リモデリングだけでなく、生活習慣病発症の病態生理にも深く関与していることが示唆された。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、その病態生理学的意義の解析を行っている。

F. 研究発表

1) 原著

1. Shiuchi, T., Nakagami, H., Iwai, M., Minokoshi, Y., and Horiuchi, M.: Involvement of Bradykinin and Nitric Oxide in Leptin-Mediated Glucose Uptake in Skeletal Muscle. *Endocrinology*, 2001, 142, 608-612
2. Nakagami, H., Morishita, R., Yamamoto, K., Tanishita, Y., Aoki, M., Matsumoto, K., Nakamura, T., Kaneda, Y., Horiuchi, M. and Ogihara, T.: Mitogenic and Anti-apoptotic Actions of HGF Through ERK, STAT3 and Akt in Endothelial Cells. *Hypertension*, 2001, 37, 581-586
3. Tomita, N., Morishita, R., Tomita, S.,

- Kaneda, Y., Higaki, J., Ogihara, T. and Horiuchi, M.: Inhibition of TNF- α , Induced Cytokine and Adhesion Molecule. *Exp. Nephrol.* 2001, 9, 181-190
4. Miki, T., Birgit, L., Minami, K., Shiuchi, T., Saraya, A., Kashima, Y., Horiuchi, M., Frances, A., Minokoshi, Y., Jochen, R. and Seino, S.: ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nature neuroscience*, 2001, 4, 507-512
 5. Akishita, M., Shirakami, G., Iwai, M., Wu, L., Aoki, M., Zhang, L., Toba, K., Horiuchi, M.: Angiotensin converting enzyme inhibitor restrains inflammation-induced vascular injury in mice. *J Hypertens*, 2001, 19, 1083-1088
 6. Laurent, Daviet., Jukka, Y. A. Lehtonen., Wataru, Hayashida., Victor, J Dza., Horiuchi, M.: Intracellular third loops in AT1 and AT2 receptors determine subtype specificity. *Life Sciences*, 2001, 69, 509-516
 7. Shibasaki, Y., Matsubara, Y., Nozawa, Y., Mori, Y., Masaki, H., Kosaki, A., Tsutsumi, Y., Uchiyama, Y., Fujiyama, S., Nose, A., Iba, O., Tateishi, E., Takamasa H., Horiuchi, M., Nahmias, C., Iwasaka, T.: Angiotensin II Type 2 Receptor Inhibits Epidermal Growth Factor Receptor Transactivation by Increasing Association of SHP-1 Tyrosine Phosphatase. *Hypertension*, 2001, 38, 367-372
 8. Cui T., 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
 9. Wu, L., Iwai, M., Nakagami, H., Li Z., Chen, R., Suzuki, J., Akishita, M., de Gasparo, M., Horiuchi, M.: Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation*, 2001, 104, 2716-2721
 10. Takeda-Matsubara, Y., Nakagami, H., Iwai, M., Cui, T.X., Shiuchi, T., Akishita M., Nahmias, C., Ito, M., Horiuchi, M.: Estrogen Activates Phosphatases and Antagonizes Growth-Promoting Effect of Angiotensin II Hypertension, 2002,

39 41-45, 2002

11. Wu, L., Iwai, M., Nakagami, H., Chen, R., Suzuki, J., Akishita, M., de Gasparo, M., Horiuchi, M.: Effect of Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade on Cardiac Remodeling in Angiotensin II Type 2 Receptor Null Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22 49-54 2002
12. Nakagami H., Cui, T.X., Iwai, M., Shiuchi, T., Takeda-Matsubara, Y., Wu, L., Horiuchi, M.: Tumor Necrosis Factor- α Inhibits Growth Factor-Mediated Cell Proliferation Through SHP-1 Activation in Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22, 238-242

2) 学会発表

学会発表

1. Nakagami, H., Horiuchi, M.: Angiotensin II AT1 and AT2 receptors in the cardiovascular system and insulin resistance. (The 5th International Conference on Preventive Cardiology) 2001 (May), Osaka, Japan
2. 武田裕子、堀内正嗣: エストロゲンとアンジオテンシン II 受容体サブタイプクロストークの病態生理学的意義(第74回日本内分泌学会学術総会シンポジウム) 2001 (6月)、横浜
3. 志内哲也、浜井盟子、近藤容子、堀内正嗣: インスリン抵抗性へのインスリンとアンジオテンシンのクロストークの関与(第74回日本内分泌学会学術総会シンポジウム) 2001 (6月)、横浜
4. 堀内正嗣、武田裕子、志内哲也: アンジオテンシン受容体サブタイプよりみた生活習慣病へのアプローチ(第74回日本内分泌学会学術総会シンポジウム) 2001 (6月)、横浜
5. 武田裕子、志内哲也、堀内正嗣: アンジオテンシンタイプ2受容体の閉鎖卵胞への関与: アンジオテンシンタイプ2受容体遺伝子欠損マウスを用いた検討(第74回日本内分泌学会学術総会) 2001 (6月)、横浜
6. 志内哲也、浜井盟子、近藤容子、武田裕子、堀内正嗣: アンジオテンシン変換酵素阻害剤は組織特異的にインスリン抵抗性を改善する(第74回日本内分泌学会学術総会) 2001 (6月)、横浜
7. 堀内正嗣: アンジオテンシン受容体サブタイプによる心血管リモデリング調節(第38回日本臨床生理学会総会シンポジウム) 2001 (9月)、秋田

8. 堀内正嗣:血管障害とアポトーシス(第24回日本高血圧学会総会プレナリーセッション)2001(10月)、大阪
9. 崔泰興、中神啓徳、岩井將、志内哲也、松原裕子、呉蘭、関莉娟、堀内正嗣:AT₂受容体刺激によるAktの活性化抑制機構におけるInsulin receptor substrate(IRS)-2の関与(第24回日本高血圧学会総会)2001(10月)、大阪
10. 志内哲也、中神啓徳、岩井將、崔泰興、松原裕子、呉蘭、関莉娟、堀内正嗣:ACE阻害薬による組織特異的インスリン抵抗性改善の機序(第24回日本高血圧学会総会)2001(10月)、大阪
11. 近藤容子、岩井將、中神啓徳、浜井盟子、大橋裕一、堀内正嗣:2型糖尿病モデルマウスにおける血管障害に伴う血管リモデリングの検討(第24回日本高血圧学会総会)2001(10月)、大阪
12. 陳睿、岩井將、中神啓徳、呉蘭、浜井盟子、鈴木純、劉宏偉、志内哲也、松原裕子、菅谷健、堀内正嗣:炎症性血管障害におよぼすACE阻害薬Imidaprilの作用におけるNOの関与:AT_{1a}受容体遺伝子欠損マウスを用いた検討(第24回日本高血圧学会総会)2001(10月)、大阪
13. 塘義明、松原弘明、森泰清、正木浩哉、藤山総一郎、井庭理、柴崎泰延、菅谷健、堀内正嗣、野澤良久、高橋伯夫、岩坂壽二:アンジオテンシンIIと血管再生—遺伝子操作動物を用いて明らかになった受容体サブタイプ依存性の虚血部血管新生作用—(第24回日本高血圧学会総会)2001(10月)、大阪
14. 鈴木純、岩井將、中神啓徳、Wu Lan、Chen Rui、濱田希臣、日和田邦男、堀内正嗣:血管障害モデルにおけるアンジオテンシンII受容体サブタイプのアポトーシス制御作用—AT₁受容体遺伝子欠損マウス、AT₂受容体遺伝子欠損マウスを用いた検討—(第24回日本高血圧学会総会)2001(10月)、大阪
15. 岩井將、Li Zhen、中神啓徳、Wu Lan、Cui Tai-Xing、Chen Rui、鈴木純、Liu Hong-Wei、浜井盟子、志内哲也、松原裕子、堀内正嗣:炎症性血管リモデリングに及ぼすHMG-CoA reductase inhibitor CerivastatinとAT₁受容体拮抗薬 Candesartanの相乗作用(第24回日本高血圧学会総会)2001(10月)、大阪
16. 松原裕子、中神啓徳、岩井將、崔

- 泰興、志内哲也、呉蘭、関莉娟、伊藤昌春、堀内正嗣：妊娠高血圧症発症におけるアンジオテンシンレセプターサブタイプの関与—AT1レセプター遺伝子欠損マウス、AT2レセプター遺伝子欠損マウスを用いた検討—(第24回日本高血圧学会総会) 2001(10月)、大阪
17. 岩井將、Li Zhen、中神啓徳、Wu Lan、Cui Tai-Xing、Chen Rui、鈴木純、Liu Hong-Wei、志内哲也、松原裕子、浜井盟子、堀内正嗣：血圧および水分調節における中枢性アンジオテンシン II 受容体サブタイプの役割:アンジオテンシン II 受容体遺伝子欠損マウスを用いた研究(第24回日本高血圧学会総会) 2001(10月)、大阪
18. Chen, R., Iwai, M., Wu, L., Nakagami H., Li, Z., Hamai, M., Suzuki, J., Takeda-Matsubara, Y., Shiuchi, T., Sugaya, T., Horiuchi, M.: Effects of ACE Inhibiter, Imidapril, on Vascular Remodeling after Cuff Placement in AT1A Receptor Null Mouse Involvement of Nitric Oxide in the Action of ACE Inhibitor. Scientific Sessions 2001, American Heart Association, 2001(November), Anaheim, USA
19. Takeda-Matsubara Y., Nakagami, H., Iwai, M., Cui, T.X., Shiuchi, T., Wu, L., Ming, L.J., Ito, M., Horiuchi, M.: Possible Roles of Interaction of AT1 and AT2 Receptor in Preeclampsia : Study Using AT1 Receptor Null Mice and AT2 Receptor Null Mice. Scientific Sessions 2001, American Heart Association, 2001(November), Anaheim, USA
20. Suzuki, J., Iwai, M., Wu, L., Nakagami, H., Sugaya, T., Hamada M., Hiwada, K., Horiuchi, M.: Role of Angiotensin II Receptor Subtypes in the Regulation of Apoptosis in Vascular remodeling In Vivo. Scientific Sessions 2001, American Heart Association, 2001(November), Anaheim, USA
- 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
19. Takeda-Matsubara Y., Nakagami, H.,

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12サンプルの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。

DNAフラグメントの分離には、マイクロチップ電気泳動装置として、Agilent Technologies製2100 Bioanalyzer、日立電子エンジニアリング製コスモアイSV1100、

SV1210 を使用した。2100 Bioanalyzer は高電圧装置と半導体レーザーを備えており、約 2 cm 四方の軟質ガラス製マイクロチップ上で 12 サンプル連続測定可能な装置である。印加電圧が自動的にコントロールされており、12 検体の泳動とサイジング・定量が行われる。装置の励起波長は 635 nm、検出波長は 670-700 nm で、チップステージの温度コントローラーにより、泳動時の温度は 30 °C 一定に保たれている。DNA サイズに適した専用の試薬キット（緩衝液、ゲル、蛍光色素、内部標準マーカを含む）を用いて、そのプロトコールに従って泳動を行った。ゲルはポリアクリルアミド系である。チップの分離流路は幅 50 μm 、深さ 10 μm 、有効長 15 mm である。

コスモアイ SV1100, SV1210 は PMMA (polymethylmethacrylate) 製のマイクロチップを用いた装置で、SV1100 は励起波長 472 nm、検出波長 585 nm の 1 サンプルごとの測定、SV1210 は励起波長 635 nm、検出波長 660 nm で 12 本の分離流路をもつチップの使用により 1 回の測定で 12 サンプル同時検出を可能とする(図 1)。また、SV1210 はチップステージの温度コントローラーにより、泳動時の温度は 15-45 °C に設定し保つことができる。チップの分離流路は幅 100 μm 、深さ 30 μm 、有効長は SV1100 が 30 mm、SV1210 が 42 mm である。コスモアイ SV1100, SV1210 は、専用の試薬キット

(0.6 % hydroxypropylmethylcellulose) を用いて測定できるほか、分離用のゲルを交換しても電気泳動が可能のため、前項で述べたような方法でポリマー溶液を調製して SV1100 装置において用いた。ただし、蛍光色素はエチジウムブロマイド (EtBr) とした。

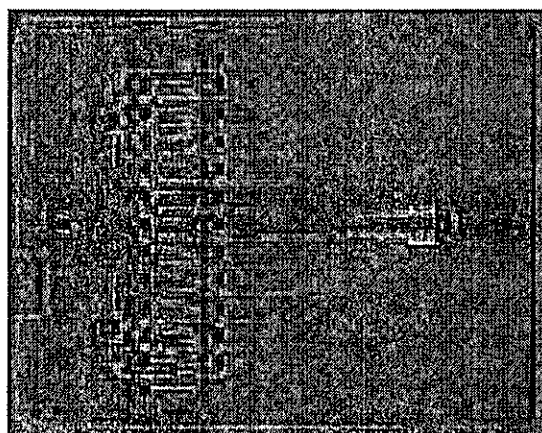


図 1 12 チャンネルアレイチップ

いずれのマイクロチップ電気泳動装置もまず、シリンジによりチップの流路全体に分離用媒体を満たす。そして、試料用リザーバーには泳動試料を、ほかのリザーバーには分離用媒体を満たし、電圧を加える。キャピラリー電気泳動の場合と異なり、サンプル導入は流路クロス部分に導入したサンプルを電圧を切り替えることによって検出側へ泳動させるという方法で行われる。

昨年度進めた 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 SNP 検出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無いものと思われる。

C. 研究結果

マイクロテクノロジーの進歩により、従来の電気泳動に変わって、様々な分離分析システムのマイクロ化が進み、電気泳動装置にもマイクロチップ電気泳動装置が登場した。マイクロチップ電気泳動装置は、コンピュータの半導体集積化技術によって培われた微細加工技術を応用した次世代ゲノム解析技術で、従来の電気泳動の数十倍から数百倍の高速化が期待できる。バイオアナライザ、およびにコスモアイ SV1100 を用いた 2 本鎖 DNA (100 bp DNA ladder, 1 kbp DNA ladder) の分離を試みた。いずれも、装置専用のキットに付属の分離用媒体を用いて行った。それぞれの分離媒体は、バイオアナライザが直鎖ポリアクリルアミド系、コスモアイがヒドロキシプロピルメチルセルロースである。これらのエレクトロフェログラムから明らかなように数分以内での高速分析を達成した。

バイオアナライザ、コスモアイを用いた 2 本鎖 DNA の移動度の Ogston モデルによるプロットを検討した。二つの装置は、実際の泳動電場はわからないため、移動時間の逆数から相対移動度を算出して比較した。

同様に reptation 理論によるプロットを検討した。これら 2 つの解析から、マイクロチップ電気泳動装置においても、キャピラリー電気泳動における DNA の泳動挙動とよく似ていることがうかがえる。このように、マイクロチップ電気泳動による DNA の電気泳動挙動についてもこれら 2 つのモデルの妥当性が示された。

これらの基礎的検討から、12 チャンネルアレイのマイクロチップ装置により、PCR 生成物の解析を行った。その結果、12 サンプルが、2 分間で解析できることを明らかにした。また、このマイクロチップを用いることで、RFLP 解析により SNP の検出を行うことに成功した。

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 38 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 18 度 (朝日新聞、毎日新聞、日本経済新聞、日経産業新聞、徳島新聞等)、報道された。

D. 考察

マイクロチャンネルアレイを活用することにより 12 サンプルを RFLP に基づいて SNP 検出できることが明らかとなった。今後は、マイクロチャンネルアレイチップ電気泳動による SSCP に、これらの高速 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、RFLPに基づくマイクロチャンネルアレイ電気泳動を用いて、12 サンプルの同時 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。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) N. Kaji, M. Ueda, and Y. Baba: Direct Measurement of Conformational Changes on DNA Interacting with a Fluorescence Dye in an Electrophoretic Buffer Solution by Means of Atomic Force Microscopy, *Electrophoresis*, 2001, 22(16), 3357-3364.

2) M. Tabuchi and Y. Baba: The Separation Carrier for High-Speed Proteome Analysis by Capillary Electrophoresis, *Electrophoresis*, 2001, 22(16), 3449-3457.

3) N. Kaji, M. Ueda, and Y. Baba: Molecular Stretching of Long DNA in Agarose Gel using AC Electric Fields, *Biophys. J.*, 2002, 82(1), 335-344.

4) K. Hirano, Y. Baba, Y. Matsuzawa, and A. Mizuno: Manipulation of a Coiled DNA Molecule

Using Laser Clustering of Microparticles, *Appl. Phys. Lett.*, 2002, 80(3), 515-517, 2002.

5) M. Hino, Y. Shinohara, K. Kajimoto, H. Terada, and Y. Baba: Requirement of Continuous Transcription for Synthesis of Sufficient Amount of Protein by Cell Free Rapid Translation System, *Protein Expression and Purification*, 2002, 24, 255-259.

6) Y. Kiba and Y. Baba: Nucleic acids, oligonucleotides, and DNA, CE in in *Encyclopedia of Chromatography*, J. Cazes (Editor), Marcel Dekker Publisher, (2001), pp. 556-560

7) Y. Baba: DNA sequencing studies by CE in *Encyclopedia of Chromatography*, J. Cazes (Editor), Marcel Dekker Publisher, (2001), Chap. 94, pp. 259-261

8) 馬場嘉信 (分担執筆) : 「DNA チップ応用技術Ⅱ」 第7章「遺伝子増幅系内蔵型DNAチップ」, pp. 81-90. 松永 是 監修, シーエムシー(2001)

9) 馬場嘉信 (分担執筆) : 「ナノテクノロジー」 第4章「ナノバイオチップ・テクノロジー」, pp. 236-239. 川合知二 監修, 工業調査会 (2001)

10) 馬場嘉信 (分担執筆) : 「日経ナノテク要覧」 重要語解説「DNA チップ」, p. 50. 日経産業消費研究所 編集, 日経BP社 (2001)

11) 馬場嘉信 (分担執筆) : 「日経ナノテク年鑑 2001/02 年版」 重要語解説「DNA チップ」, p. 50. 日経産業消費研究所 編集, 日本経済新聞社 (2001)

12) 馬場嘉信 (分担執筆) : 「生命化学のニューセントラルドクマ」 第1章「ゲノム」, pp. 1-10, 杉本直己 編, 化学同人(2002),

13) 馬場嘉信: マイクロチップ電気泳動法によるゲノム多型解析とプロテオーム解析, 電気化学, 2001, 69(8), 203-208.

14) 馬場嘉信: 遺伝子・ゲノム医療に向けたマイクロマシンの技術戦略, 日本機械学会誌, 2001, 104(11), 30-33.

15) 馬場嘉信: ゲノムサイエンスへの期待, BME, 2001, 15(19), 17-23

2. 学会発表

1) 馬場嘉信 (特別講演: マイクロ・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: 21世紀の次世代医療・創薬に与えるインパクト, 薬物動態談話会 (大阪) 2001年 4月 6日

2) 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, 科学技術振興事業団 「ゲノムの構造と機能」領域公開シンポジウム (東京) 2001年 4月 20日

3) Y. Baba (Invited Lecture): Micro- and Nanofabricated Chip Technology for Single DNA Molecule Analysis and Genomic Polymorphism Analysis, CHI's MicroArrays 2 Macro Results Advanceing Drug Development (Boston) 2001年 4月 23日

4) Y. Baba (Invited Lecture): Micro- and Nanofabricated Chip Technology for Single DNA Molecule Analysis and Genomic Polymorphism Analysis, CHI's Microarrays and Microchips Japan (Tokyo) 2001年 6月 4日

5) Y. Baba (Keynote Lecture): MICRO- AND NANOCHIP TECHNOLOGY FOR ULTRA-FAST DNA SEPARATIONS, HUMAN GENOME POLYMORPHISM ANALYSIS, AND SINGLE DNA MOLECULE MANIPULATION, 25th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations (Maastricht, the Netherlands) 2001年 6月 18日

6) 馬場嘉信 (特別講演) : ナノチップテクノロジーとチップ臨床応用の未来, 最新ゲノム解析の基本とポストゲノム時代に向けての臨床応用 (大阪) 2001年 6月 30日

7) 馬場嘉信 (招待講演) : ナノバイオチップテクノロジー, 2001-1 高分子学会講演会 (東京) 2001年 7月 6日

8) 馬場嘉信 (特別講演) : ナノチップテクノロジーとチップ臨床応用の未来, 最新ゲノム解析の基本とポストゲノム時代に向けての臨床応用 (東京) 2001年 7月 7日

9) 馬場嘉信 (招待講演) : ゲノム医療の現状と将来 分析科学の果たす役割, 第14回バイオメディカル分析科学シンポジウム(松島) 2001年 7月 12日

10) 馬場嘉信 (招待講演) : マイクロ・ナノチップテクノロジーによるゲノム高速解析と1分子DNAマニピュレーション, 名古屋フォーラム2001 (名古屋) 2001年 7月 31日

11) 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・プロテオーム解析から次世代医療・創薬に与えるインパクト, 日本化学会生体機能関連化学部会若手の会 第14回サマーセミナー 2001年 8月 3日

12) 馬場嘉信 (招待講演) : DNA マイクロチップと3次元微細加工, 平成13年度第1回機能性材料の3次元微細加工技術研究会 (東京) 2001年 8月 30日

13) Y. Baba (Invited Lecture): MICRO- AND NANOCHIP TECHNOLOGY FOR GENOMIC/PROTEOMIC ANALYSIS AND SINGLE DNA MOLECULE MANIPULATION, HPLC Kyoto (Kyoto) 2001年 9月 14日

14) 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研究の最前線ゲノム・プロテオーム解析から1分子マニピュレーションへ, バイオ高分子研究会 (箱根) 2001年 9月 15日

15) Y. Baba (Invited Lecture): MICRO- AND NANO FABRICATED CHIP TECHNOLOGY FOR GENOMIC/PROTEOMIC ANALYSIS AND SINGLE DNA MOLECULE MANIPULATION, International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM 2001) (川崎) 2001年 9月 18日

16) 馬場嘉信 (特別基調講演) : ゲノムサイエンスのためのチップテクノロジー, ゲノム創薬フォーラム・キーテクノロジー2001 (東京) 2001年 9月 21日

17) 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・プロテオーム解析への応用, 日本化学会第80秋季年会 (千葉) 2001年 9月 22日

18) 馬場嘉信 (招待講演) : マイクロ・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, 生物工学会 (甲府) 2001年 9月 28日

19) 馬場嘉信 (招待講演) : 次世代バイオチップ開発研究の最先端とバイオビジネスの最新動向, 第2回次世代バイオチップ開発研究会 (大阪) 2001年 10月 1日

- 20) 馬場嘉信 (招待講演) : マイクロ・ナノチップテクノロジーによる超高速DNA分析とチップ臨床応用の将来, 第35回日本臨床化学会近畿支部例会 (大阪) 2001年10月6日
- 21) Y. Baba (Invited Lecture): Micro- and Nanofabricated Chip Technology for Genomic/Proteomic Analysis and Single DNA Molecule Analysis, 9th International Beijing Conference and Exhibition on Instrumental Analysis (BCEIA 2001) (Beijing, China) 2001年10月18日
- 22) 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・プロテオーム解析から1分子DNAマニピュレーションへ, International Microporocesses and nanotechnology Conference, Tutorial "MEMS, Lab. on a Chip" (松江) 2001年10月30日
- 23) 馬場嘉信 (招待講演) : ナノチップテクノロジーを用いたDNA分析, 日本電気泳動学会総会 (宝塚) 2001年11月8日
- 24) 馬場嘉信 (招待講演) : マイクロ・ナノチップテクノロジーポスト・ゲノムシーケンス時代の次世代ゲノム・プロテオーム解析技術, 第29回構造活性相関シンポジウム (徳島) 2001年11月9日
- 25) 馬場嘉信 (招待講演) : 次世代バイオチップ開発の最前線とゲノムビジネスへの展開, 国際新技術フェア2001 (東京) 2001年11月14日
- 26) 馬場嘉信 (招待講演) : Micro- and Nanofabricated Chip Technology for Genomic/Proteomic Analysis and A Single DNA Molecule Manipulation, 第1回国際シンポジウム「ナノテクノロジーが拓く21世紀の産業技術」 (東京) 2001年11月14日
- 27) 馬場嘉信 (特別講演) : 次世代バイオナノデバイス, 文部科学省科研費特定領域研究A「分子シンクロ」九州地区研究会 (別府) 2001年11月15日
- 28) Y. Baba (Invited Lecture): Micro- and Nanofabricated Chip Technology for Genomic/Proteomic Analysis and A Single DNA Molecule Manipulation, International Symposium on Functional Proteomics & Genomics in POSTECH BIOTECH CENTER (Pohang, Korea) 2001年11月 日
- 29) 馬場嘉信 (招待講演) : ゲノム解析と分析化学, 日本分析化学会第50年会 50周年記念シンポジウム (熊本) 2001年11月23日
- 30) 馬場嘉信 (招待講演) : 次世代バイオチップの開発とゲノム・プロテオーム解析への応用, マイクロバイオリアクター公開シンポジウム (東京) 2001年12月4日

31) 馬場嘉信 (招待講演): ゲノム・遺伝子・DNA ってどうやってはかるの? その基礎から最先端の医療応用まで, 日本分析化学会中部支部地区講演会 (豊橋) 2001年 12月 7日

32) 馬場嘉信 (招待講演) マイクロ・ナノ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, 第24回日本分子生物学会 (横浜) 2001年 12月 10日

33) 馬場嘉信 (パネリスト): 21世紀未来を拓くアトム/ナノテクノロジー, 2001 JRCAT シンポジウム (つくば) 2001年 12月 11日

34) 馬場嘉信 (特別講演): ナノテクノロジーと電気泳動の融合による1分子ゲノム解析, 第21回キャピラリー電気泳動シンポジウム (神戸) 2001年 12月 12日

35) 馬場嘉信 (招待講演): バイオ分野からマイクロ・ナノ融合領域に求める期待, MMC ワークショップ (東京) 2002年 1月 29日

36) 馬場嘉信 (招待講演): ナノチャンネルチップとゲノム解析, 文部省科学研究費補助金・特定領域研究「統合ゲノム」主催 第4回ワークショップ「微生物ゲノム研究のフロンティア」 (かずさ) 2002年 2月 16日

37) Y. Baba (Invited Lecture): Nanobio Device for Genomic/Proteomic Analysis towards Medical/Clinical Applications, International

Nanotechnology Exhibition and Conference (Makuhari) 2002年 3月 7日

38) 馬場嘉信 (招待講演): 次世代ナノバイオデバイス開発の最前線, 第7回ナノ構造ポリマー研究会 (東京) 2002年 3月 18日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 (出願中)

- 1) 田淵真理 (科学技術振興事業団)、馬場嘉信 (徳島大学)、電気泳動法、出願番号: PCT-JP01-04510 (2001年)
- 2) 加地範匡 (徳島大学)、上田正則 (科学技術振興事業団)、馬場嘉信 (徳島大学)、長鎖 DNA を伸張する方法、出願番号: PCT-JP01-07522 (2001年)
- 3) 馬場嘉信 (徳島大学)、ツァン リファ (古野電気株式会社)、ポリマー簡易充填法、出願番号: 特願 2001-260356 (2001年)
- 4) 田淵真理 (科学技術振興事業団)、馬場嘉信 (徳島大学)、片岡一則 (東京大学)、長崎幸夫 (東京理科大学)、田中靖子 (徳島大学)、桑原智恵 (東京理科大学)、電気泳動用バッファー、出願番号: 特願 2001-400640 (2001年)