

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	遺伝子由来疾患に係る細胞内核酸動態の可視化に資する高性能化学プローブと次世代解析
研究機関・部局・職名	東京大学・先端科学技術研究センター・教授
氏名	岡本 晃充

## 【研究目的】

典型的な遺伝性疾患はもとより、生活習慣病も多くの遺伝子発現が関係している。患者に最善の診断、治療、さらには予防へのアドバイスを提供するためには、細胞内でダイナミックに変化し続ける遺伝子機能の理解が重要である。RNA はエピジェネティクス制御を受けた DNA からの転写によって誕生し、スプライシングを経て、核外へ移動し、タンパク質への翻訳へ利用され、その後分解される。また、他の RNA による機能阻害や機能発現前の分解も起こる。特定の RNA がいつ、どこで、どのくらいの量が、どのような三次元構造で、どのように働いているかを調べることは学問的にも意義深く、RNA の量や働きを動的・定量的・網羅的に可視化するための技術が今まさに必須の技術として求められている。

タンパク質の生体内イメージングと比べ、メチル化 DNA や RNA 発現を含むエピジェネティクスに対しては、さまざまな機能が活発に議論されているにもかかわらず細胞内可視化技術はきわめて脆弱なままである。研究代表者は、励起子結合効果による蛍光消光機構を効果的に利用したハイブリッド特異的ライトアップ核酸プローブをデザインし、標的の核酸とハイブリダイゼーションすると励起子結合効果は解除され、強い蛍光発光が起こることを示した。この蛍光制御原理は、従来法で用いられる蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) やエキシマーとは全く異なる機構が働くだけでなく、蛍光のオン・オフ効果がずっと鋭敏に現れる。本研究では研究代表者独自の蛍光制御化学に立脚した細胞内核酸可視化法の確立を目指し、疾患に関わる遺伝子の発現制御と機能発現を細胞レベルで時空間的に観察する RNA を観る手法、メチル化・ヒドロキシメチル化 DNA を観る手法の開発を行った。

## 【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

<b>【所見】</b>
<b>① 総合所見</b>
<p>本研究の目指す、細胞内核酸可視化法の確立は、細胞内 RNA の量的、質的挙動を自在に把握できるツールとしての利用のみならず医療診断に繋がるイノベーションとして重要であり、当初の目的をほぼ達成したと判断される。しかし、本研究による細胞機能研究の基盤技術を確立は早かったが、表題に掲げた遺伝子疾患に係る医療診断に踏み込んだところまでには至っていない。また、遺伝子由来疾患に係る細胞内核酸動態に資することを目的としているが、応用分野における研究展開、特許戦略等については十分ではなかった。</p>

<b>② 目的の達成状況</b>
<p>・所期の目的が (<input type="checkbox"/>全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった)</p>
<p>本研究は、研究代表者が独自に開発した、核酸用可視化プローブを用い革新的細胞内核酸可視化法の確立を目指している。課題設定した「RNA を観る」および「特定 DNA を観る」に関し着実に成果を挙げており、実施状況についても説得力を持って記載されている。</p> <p>さらに、マルチカラーイメージングについては、当初の計画以上の多色化に成功している。さらに、後から追加された DNA シトシンのメチル化体、およびヒドロキシメチルシトシンの検出方法の開発にも成功している。これらに対応した研究論文も発表し、知的財産権 1 件も取得している。これらの結果から本研究の課題はほぼ達成されていると判断できる。</p>

<b>③ 研究の成果</b>
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p>
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input type="checkbox"/>創出された ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されなかった)</p>
<p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない)</p>
<p>色素間励起子相互作用による蛍光性人工核酸プローブ (ECHO プローブ) の創出、RNA タグシステムの開発と応用等、RNA 解析の分子プローブ開発、メチルシトシンや 5-ヒドロキシメチルシトシン検出法創出において先進性、優位性がある。プローブの性能、メチルおよびヒドロキシシトシン用試薬の研究について関連学術雑誌での反響もあり、さらにシトシン関連では企業との共同研究による市販化が行われた。</p> <p>特筆すべき成果として、生細胞内核酸解析、特に蛍光性人工核酸プローブの開発は、従来では達成し得ないレベルでの細胞内 RNA の可視化であり、イノベーションとして評価できる。</p>

**④ 研究成果の効果**

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
( 見込まれる ・ 見込まれない )

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
( 見込まれる ・ 見込まれない )

本技術が実現できれば、従来では困難であった RNA の量や働きを動的・定量的・網羅的に可視化可能となり、基礎研究のツールとして役立つばかりか、医療診断への応用展開が大いに期待できる。すなわち本研究で作成された各種プローブ、ヒドロキシシトシン判別試薬の市販化等、関連研究分野への貢献が期待できる。現時点で、開発した蛍光性人工核酸プローブが核酸検出の簡便な方法としてエピゲノム分野の研究試薬として世界的広がりを見せている。

**⑤ 研究実施マネジメントの状況**

・適切なマネジメントが ( 行われた ・ 行われなかった )

研究の途中で研究の実施場所が理研から東大に異動し、実施体制の変更を強いられたが、それを乗り越え目的をほぼ達成した。緊急性を考慮して新規課題を追加するなど柔軟性を持った研究計画であったと判断できる。当該年度の実施計画に沿った人員配置あるいは異動後の学生を考慮した体制を考慮するなど、効率性があり適切であったと認められる。また、指摘事項について、応用性、将来性、実用性のいずれについても対応ができています。

論文発表、会議発表、知的資産権出願はもとより、一般向けの新聞・報道など活発に行われている。また、平成 23～25 年度にかけて、多くの出前講義、見学会、ポスター展示等を行っており国民との対話について積極的に行われた。