

分子の高次構造を制御し化学反応性をも制御する技術

マイクロ流体内での巨大分子高次構造変化

太さ数百マイクロメートル程度の極細の流路を液体が流れるとき、その流れは「層流」という状態になる。これは、流れの方向が完全に流路進行方向に向いている状態であり、バケツの中の水をかき回したときのような「乱流」とはまったく異なる流れである。この「層流」という流れの特殊性に着目し、マイクロ流路の中を流れる分子の高次構造を制御できることを見出した。さらにこの分子の高次構造制御が、「乱流」の中とは異なる化学反応性をもたらすことを見出した。マイクロ流路に流すだけという極めて簡単な操作で行う本手法の特徴は、分子の形が変化している状況を連続的に維持できることや、この形の制御を基にした化学反応を容易にもたらしうることができるといった特徴を持つ。

分子高次構造制御の一例として、マイクロ流路内でDNA鎖の形状が変化する様子を図1に示す。この図は、流れていない時には糸鞠のように丸まっていたDNA鎖が、マイクロ流路内を流れる際には伸びることを、蛍光顕微鏡を用いて撮影したものである。また、流れの速さや流路の形状などを変えることで、伸び具合が変化することを確認した。この現象は、

高分子鎖の「コイルストレッチ転移」という理論等により説明できる。これにより、タンパク質や酵素などのような高分子・巨大分子一般に当てはめることもできることがわかる。

また、マイクロ流路内を流れるDNA鎖が伸びることで、ハイブリダイゼーション(DNAの2本鎖形成)の効率が向上することを、実験的に確認した。糸鞠のように丸まっているDNA鎖に対しては、結合する別のDNAは結合すべき部分をなかなか見つけ出すことができないのに対し、伸びた状態ではそれが格段に容易になるためである。その概念図を図2に示す。

ほとんどの遺伝子検出技術は、検出したい塩基配列と相補的な配列を持つ核酸断片であるプローブを用い、検査対象の遺伝子等とプローブの結合、すなわち2本鎖形成の有無により分析する。今後は本技術を応用した遺伝子分析技術の開発へとつなげていく計画である。また、タンパク質や酵素などの巨大分子一般の形状変化についても、本現象と同じ理由により起こることを実験により確認しており、その形状変化の詳細や化学反応性との関連についても検討を行っている。

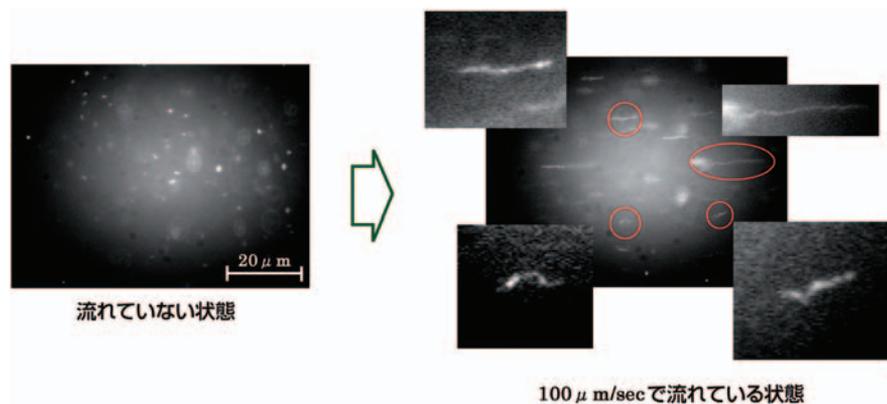


図1 マイクロ流路内における長鎖DNA観察写真

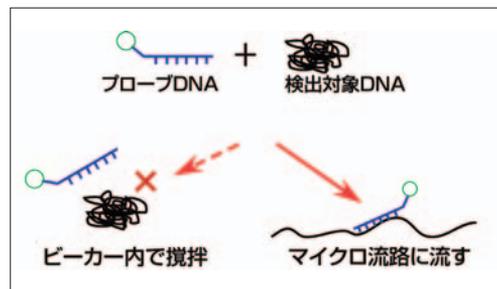


図2 伸びたDNAは2本鎖を形成しやすくなる



やましたけんいち
山下健一
yamashita-kenichi@aist.go.jp
マイクロ空間化学研究ラボ

関連情報

- K. Yamashita, Y. Yamaguchi, M. Miyazaki, H. Nakamura, H. Shimizu, H. Maeda: Anal. Biochem., Vol. 332, 274-279 (2004).
- 特開 2004-113874, 国際特許出願 WO2004/028684 (国際公開番号)「マイクロ流路利用反応方法」(山下健一, 前田英明, 清水肇, 宮崎真佐也, 中村浩之, 山口佳子).
- 山下健一「産総研・マイクロ空間化学研究ラボ マイクロ流路で分子の構造制御 高分子鎖やタンパク質の改良に応用」日経先端技術, 48, 3-4 (2003).