

ミスマッチ塩基対安定化を基盤とした  
核酸構造制御による機能発現調節

Functional Control by Modulating the Nucleic Acid Structure  
Based on Mismatch Base Pair Stabilization

中谷 和彦 (NAKATANI KAZUHIKO)  
大阪大学・産業科学研究所・教授



研究の概要

これまで DNA と相互作用する光機能性物質の開発や DNA-ドラッグ間相互作用の精密制御に関する研究を進め、世界で初めて DNA 中のミスマッチ塩基対を安定化する低分子の合成、センサー化に成功してきた。本提案研究ではこれまでのミスマッチ塩基対安定化研究の成果と長年蓄積してきた合成化学、光化学、DNA 科学、分子生物学に関する知識、技術、ノウハウを、DNA を基盤とした材料開発研究に集約し、二重鎖の形成、解離を自在に操る「核酸構造制御分子」の開発と「低分子による核酸高次構造制御」に基づいた「核酸機能発現の調節」を実現する。

研究分野：化学、ゲノム化学、ケミカルバイオロジー、DNA ナノテクノロジー

科研費の分科・細目：複合化学・生体関連化学

キーワード：生体認識・機能化学

1. 研究開始当初の背景

- (1) 現在の「機能性 DNA」研究が内包する課題が浮き彫りにされて来た。DNA を用いる機能性材料創成研究は、DNA の 2 大特徴である「高精度な分子認識能」と「二重らせん形成能」に依存している。
- (2) 材料には必ずその機能発現を調節するメカニズムを必要とするが、現在の機能性 DNA には発現した機能を「調節」する手法、即ち二重らせん形成を自在に操る手法が全く欠如している。
- (3) DNA を用いた機能材料開発における次のブレイクスルーには、二重鎖の形成、解離を自在に制御する手法が不可欠である。

2. 研究の目的

- (1) 二重鎖の形成、解離を自在に操る「核酸構造制御分子」の開発
- (2) 低分子による核酸高次構造制御法の開発
- (3) 核酸機能発現調節の実現

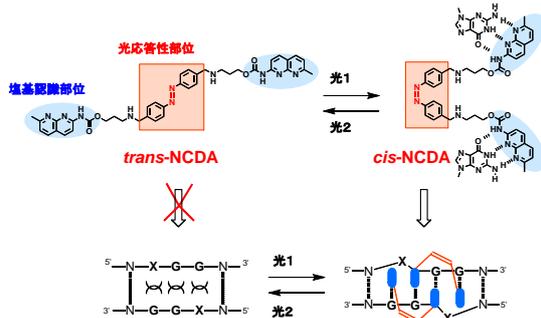
3. 研究の方法

- (1) 光応答性ミスマッチ安定化分子の開発  
フォトクロミックな分子をミスマッチ安定化分子に組み込み、キセノン光源、モノクロメーターを利用して光異性化により結

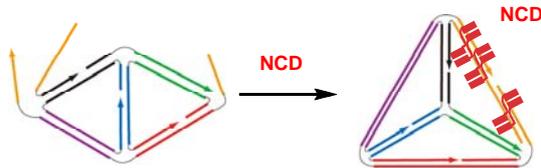
合のオン・オフを実現出来るリガンドを創成する。

- (2) 低分子による核酸構造制御法の確立
  - (2-1) DNA ナノ構造構築  
低分子の結合をトリガーとする核酸構造制御により、DNA で形成される多面体の構築を進める。
  - (2-2) ヒトテロメア結合性小分子の開発研究  
ヒト染色体末端に存在するテロメア繰り返し配列に存在するテロメア四重鎖構造と呼ばれる特徴的な DNA 構造を破壊し、ヘアピンループ構造を誘起する。
  - (3) 核酸規制空間へのナノ組織体形成の分子制御  
ミスマッチ安定化分子を用い蛍光性修飾核酸の二重鎖形成を光によって制御する。
  - (4) 遺伝子発現の光スイッチング  
光制御可能なミスマッチ安定化分子を用い、繰り返し配列を持つ DNA の伸長反応の制御を検討する。PCR 装置ならびに細胞での蛍光レポータータンパクの発現をモニターする。
4. これまでの成果  
各課題について精力的に研究を進めている。  
(課題 1) GG ミスマッチに結合するミスマッチ安定化分子にアゾベンゼンを組み込んだ新規光応答性 DNA の分子糊の創成に成功。

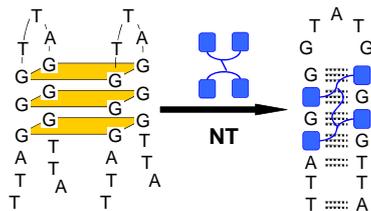
〔4. これまでの成果 (続き)〕



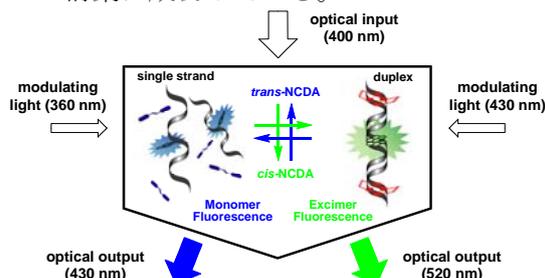
(課題2) DNA だけでは構造を持たないが、ミスマッチ安定化分子が存在すると DNA の多面体が形成するシステムを検討し、4 面体構造が形成することを確認している。



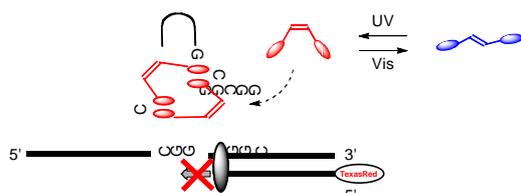
ヒト遺伝子末端に存在するテロメア配列に、自然には存在しないヘアピン構造をミスマッチ安定化分子で形成させることに成功。



(課題3) ベルン大学の Höner 教授との共同研究により、光で駆動され、光のインプットを異なる波長でアウトプットされるリガンド-DNA から構成される超分子デバイスの構築に成功している。



(課題4) DNA を複製するポリメラーゼの反応を光でオン・オフすることに成功している。



5. 今後の計画

(1) DNA 構造制御効率の向上  
遺伝子発現の光スイッチングや複雑な DNA ナノ構造の構築などのより高次な機能制御を達成するために、DNA 一本鎖/二本鎖構造制御をより効率良く行える系を構築する。

(2) RNA を標的とする分子の設計  
近年の機能性 RNA の顕在化を考慮して、DNA だけでなく RNA の特異構造に結合する分子の設計・合成を行い、RNA からの翻訳過程をリガンドで制御する。

(3) DNA-スピン複合化  
有機安定ラジカル (スピン) の導入を検討する。有機安定ラジカルはラジカル電池を構成する主要化合物であり、DNA に導入した場合 DNA のナノ構造を反映したスピン-スピン相互作用が期待される。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)  
(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

(1) Bai, L.-P.; Hagihara, M.; Jiang, Z.-H.; **Nakatani, K.**, Ligand Binding to Tandem G-quadruplex from Human Telomeric DNA, **ChemBioChem** 2008, 9, 2583-2587.

(2) Peng, T.; He, H.; Hagihara, M.; **Nakatani, K.**, DNA Labeling by Ligand Inducible Secondary Structure, **ChemBioChem** 2008, 9, 1893-1897.

(3) Dohno, C.; Uno, S.; **Nakatani, K.**, Photoswitchable Molecular Glue for DNA, **J. Am. Chem. Soc.** 2007, 129, 11898-11899.

(4) Hayashi, G.; Hagihara, M.; Dohno, C.; **Nakatani, K.**, Photoregulation of a Peptide RNA Interaction on a Gold Surface, **J. Am. Chem. Soc.** 2007, 129, 8678-8679.

(5) Peng, T.; Dohno, C.; **Nakatani, K.**, Bidirectional Control of Gold Nanoparticle Assembly by Turning On and Off DNA Hybridization with Thermally Degradable Molecular Glue, **ChemBioChem** 2007, 8, 483-485.

(6) Peng, T.; Dohno, C.; **Nakatani, K.**, Mismatch binding ligands function as molecular glue for DNA, **Angew. Chem. Int. Ed.** 2006, 45, 5623-5626.

(7) Hayashi, G.; Hagihara, M.; **Nakatani, K.**, RNA Aptamers That Reversibly Bind Photoresponsive Azobenzene Containing Peptides, **Chem. Eur. J.** 2009, 15, 424-432.

(8) 第25回日本化学会学術賞 中谷和彦

(9) 第40回市村学術賞貢献賞 中谷和彦

(10) 第26回大阪科学賞 中谷和彦

ホームページ等

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/rbc/>