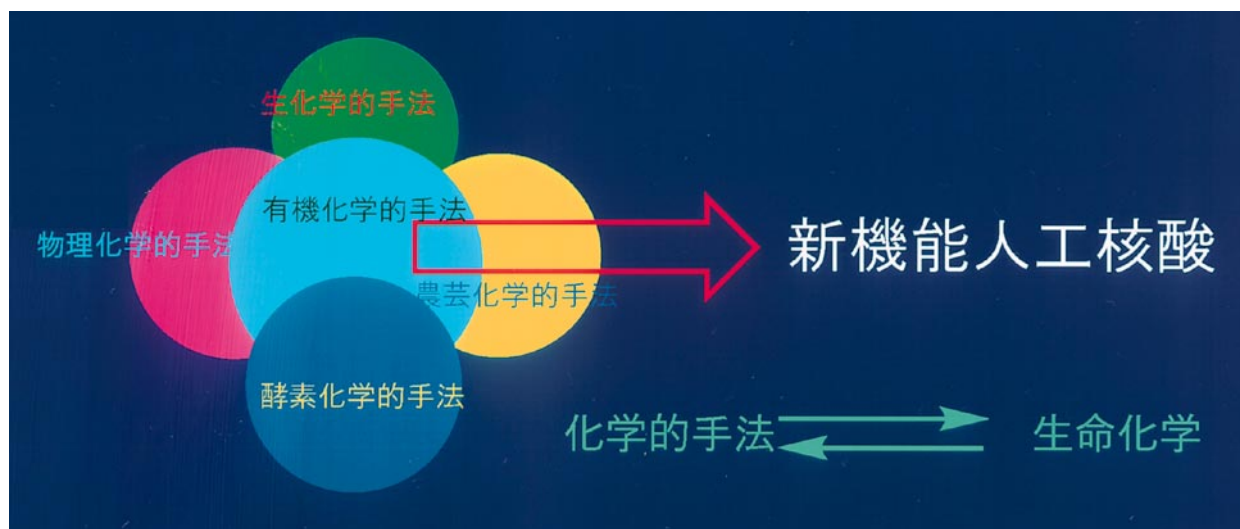


Chemical Approach to Creation of Artificial Nucleic Acids Having New Functions 新機能人工核酸の化学的創出

プロジェクトリーダー 関 根 光 雄

東京工業大学 生命理工学部 助教授



1. 研究目的

21世紀を間近にひかえ、生命科学の最前線の研究は高度な分子レベルにおける生体分子の構造と機能の解明を可能にしてきました。今日までに、我々は自然から多くのものを学んできましたが、この自然に存在する高度な機能を単に理解するだけではなく、さらにこれを逆に積極的に活用してその機能発現因子の基本構造を合理的に分子設計することによって自然を超える機能を発現できる人工超分子の創製も実現できると思われます。今や、DNAやRNAの自動合成機の実用化により、生理活性のある核酸分子も人為的に合成することが可能になっています。しかし、実際に生体内に存在する核酸は複雑な修飾を受け、あるいは高度な3次元相互作用により、機能を獲得しているものが多く、単なるDNA/RNAの自動合成機による核酸フラグメントの供給では、真の機能解明にせまる研究や自然を超える新しい機能構築を目指す研究はもはや限界にきているといえるでしょう。我々のプロジェクト研究では、このような現状を踏まえ、21世紀の近未来的研究のさががけとして、生命科学諸分野の研究の質的改革をもたらす、飛躍的な基礎・応用研究が展開できる種々の有用新規核酸分子の創出を目指し、研究をおこなっています。



2. 研究の内容

(1) DNA 合成法の改革

現在自動合成機によって、DNA フラグメントは合成できます。しかし、一般的合成法では、塩基部位の保護基を除去するためにアンモニア処理が必要です。このため、現状では、この合成上の制約が種々の官能基をもつ機能性DNA分子の設計を困難にしています。そこで、我々は塩基部位を保護しないでDNAを合成する方法を考えつきました。この方法では、アンモニア処理が必要なく、これまで誰も全く考えることのなかった種々のDNA誘導体を作ることが可能になりました。一方、保護基は従来合成したら、全く無用のものとされていましたが、逆にわざとDNAに残したものを合成し、その性質をみたところ、意外にも標的とする相補的DNA鎖に対して高選択的に強く結合できることがわかりました。この知見に基づき我々は新しい遺伝子治療のための人工DNA分子をつくることを目標にしています。

(2) 膜透過機能をもつアンチセンスDNA

人工的に合成したDNA分子を利用して、悪性の遺伝子に結合させて、その強力な結合力によってその活性を失活させる方法は新時代の遺伝子治療法として注目を集めています。しかし、いずれも、現状の合成手法の範疇で考えられたものであり、どれもこれも同じ手法を使っているため、現状以上の活性が期待されていません。そこで、観点を変えて、我々は細胞の核内にスムーズに移行でき、mRNAと強力に結合し、細胞内のRNaseHによって、mRNAを失活できる膜透過性DNAの研究をしています。これはDNAの末端に核膜を透過できるシグナル分子である超メチル化されたキャップ構造を導入したものです。DNAにはRNA切断活性をもつ塩基配列を組み込んだものを活用しています。

(3) ペント核酸の合成と活性評価

生体内の核酸分子にはtRNAやrRNAなど種々の生体反応の重要な制御をする機能性RNAが数多く知られています。それらの多くは分子内で折れ曲がった構造をもち、そのペント構造が活性発現に重要な役割を担っています。我々の研究グループでは、このようなペントRNA分子を化学的に作ることを目指しています。この人工ペント核酸によって核酸の主軸方向を自由に折れ曲げることができれば、これまでにない三次元的分子設計が可能になり、既知の合成反応では全く作り上げることのできない新しい機能性核酸ができるものと思われます。このような発想で研究しているグループは我々のみであり、この分野の先駆的役割を果たしていると考えています。

3. 研究体制

期間：1997年7月～2002年3月

構成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者6名（うち、ポスドクフェロー1名）ほか

実施場所：東京工業大学生命理工学部、北海道大学薬学部、東京大学工学部、豊橋科学技術大学工学部、京都大学エネルギー理工学研究所、名古屋大学人間情報学研究所、山形大学理学部、甲南大学理学部

