

平成 30 年 12 月 17 日

## 若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880160  
氏名 日高拓也  
(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。  
なお、下記記載の内容については相違ありません。

### 記

1. 派遣先: 都市名 ピスカタウェイ、ニュージャージー州 (国名 米国)
2. 研究課題名 (和文) : 金ナノ粒子を用いた変異ミトコンドリア DNA 複製阻害剤の開発
3. 派遣期間: 平成 30 年 8 月 25 日 ~ 平成 30 年 11 月 26 日 (94 日間)
4. 受入機関名・部局名: Department of Chemistry & Chemical Biology, Rutgers University
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本研究の目的は、塩基配列選択的 DNA 結合能を持つ化合物ピロールイミダゾールポリアミド (PIP) や、その他の機能性ペプチドを金ナノ粒子上に導入することにより、遺伝子の転写や DNA 複製の制御が可能な機能性物質 (ナノスクリプト) を開発することである。変異ミトコンドリア DNA 複製阻害剤への応用を見据え、滞在中は特にミトコンドリア DNA の転写を標的とし、ミトコンドリア局在性を付与するためのペプチドと、ミトコンドリア DNA のプロモーター領域を標的とした PIP を導入することで、転写因子の結合阻害によるミトコンドリア DNA の転写抑制を試みた。このナノスクリプトを HeLa 細胞に処理したところ、蛍光顕微鏡下で細胞内取り込みが観察され、また定量 PCR によるミトコンドリア遺伝子の発現量評価によりプロモーター選択的な転写抑制効果が認められた。また、同様の効果は神経幹細胞においても確認された。これまでナノスクリプトに関する研究は核内の DNA を標的にしたものがほとんどであったが、これらの結果はナノスクリプトによるミトコンドリア DNA の制御も可能であることを示している。ナノスクリプトは、金ナノ粒子上に導入する化合物を自由に変えることができるため、標的配列の変更や新たな機能の追加が容易にできると期待される。このこと踏まえ現在、次のステップとしてミトコンドリア遺伝子の転写を活性化できるような化合物・ペプチドの探索が進行中である。

このほかに、核内遺伝子を標的としたナノスクリプトによる中胚葉細胞から心筋細胞への分化誘導実験や、グアニン 4 重鎖構造に結合可能なナノスクリプトの作製などにも取り組んだ。

## 6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

ナノスクリプトの合成についてはまだ化合物導入時の反応条件や導入する化合物の比率などについて最適化が必要であると考えられるが、滞在により最適化の指針となる情報が多く得られたため、これらの情報をもとに引き続き合成法の確立に取り組む。特にミトコンドリア遺伝子の転写を活性化できるナノスクリプトは、ミトコンドリア機能改善薬としての応用が期待されるため、今後も論文文化に必要なデータを得るため共同研究を継続していく。

今回の滞在の最終目標は、変異ミトコンドリア DNA 選択的複製阻害剤として機能するナノスクリプトの開発であったため、この前段階として、よりシンプルな形で実現できるプロモーター選択的転写抑制実験に取り組んだ。これにはミトコンドリア透過ペプチドと DNA 結合能を持つ PIP のみを導入したナノスクリプトを使用している。複製阻害剤開発のためには、これに複製阻害能をもつ別の機能性化合物を導入する必要があるが、転写抑制実験において当初想定していたよりも多くの時間を要したことから、ミトコンドリア DNA 複製阻害剤についての検討はまだ十分に行えていない。

今回の滞在を通してナノスクリプトの合成法およびその評価法について学んだことで、帰国後も一部の合成、評価を自ら行うことができるようになった。そのため今後は、変異ミトコンドリア DNA 選択的複製阻害剤の実現を目指して DNA 複製阻害剤を導入したナノスクリプトの合成・評価に取り組んでいく。滞在中の転写抑制実験において、ナノスクリプトの細胞内輸送および PIP 導入による塩基配列選択的な DNA 結合についてポジティブな結果が得られていることから、今後の評価においては PIP の塩基配列選択性を損なわない適度な DNA 複製阻害能を有する複製阻害剤の検討に焦点をあてて取り組んでいく必要があると考えている。

## 7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本プログラムへの参加により、本プログラムへの採用に伴って受け入れ研究機関とのやり取りやビザの取得、生活準備などに始まり、滞在中の打ち合わせや英語でのプレゼン、その他日常のあらゆることを一通り経験できたことは、これまで持っていた外国での研究生活に対する精神的なハードルを下げたと同時に、また海外で研究を行いたいというモチベーションを大きく高めてくれた。

滞在した研究室とはこれまでも盛んに共同研究を行ってきたが、実際に訪れて研究やディスカッションを行ったことにより、研究環境や専門性、さらには研究についての考え方に大きな違いがあることに気づかされた。このことは今後の共同研究において、どのようなことに気を付ければ研究がスムーズに進むかを考えるためにとっても重要であると考えている。

また滞在中には、研究に関する新たな知識を得られる機会が数多くあった。例えば、初めて国際学会にてポスター発表を行い、自分の研究に関する有意義なディスカッションを行うことができたと同時に、世界で行われている関連分野の最新の研究について学ぶことができた。また滞在先のラトガース大学では毎週のように外部の先生を招いたセミナーが開催されており、自らの研究領域にとどまらない化学、生物学に関する広範な知識が得られた。

以上のことから、本プロジェクトへの採用によって、海外での研究生活について明確なビジョンが得られたと同時に、関連分野に対する視野が大きく広がったことで、残りの博士課程、さらにはその先の研究生活を考えるための良い機会となったと思う。