

平成 21 年 5 月 8 日現在

研究種目：基盤研究 (S)

研究期間：2006～2010

課題番号：18105006

研究課題名 (和文) 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

研究課題名 (英文) Functional Control by Modulating the Nucleic Acid Structure Based on Mismatch Base Pair Stabilization

研究代表者

中谷 和彦 (NAKATANI KAZUHIKO)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：70237303

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. 研究計画の概要

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。

2. 研究の進捗状況

(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

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の創製について検討を進めてきた。

(2) 低分子による核酸高次構造制御法開発

(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た。

(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の誘起について検討した。

(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を試みた。

(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した。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

以下、その理由。

(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。

(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た。

4. 今後の研究の推進方策

(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。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

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

(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.

[学会発表] (計 48 件) (招待講演 20 件)

(1) 17th International Conference on Organic Synthesis 中谷和彦「Controlling

Hybridization by Molecular Glue for DNA」、2008年、Dejon, Korea

[図書] (計 1 件)

「ゲノム化学」齋藤烈、杉山弘、中谷和彦編、化学同人 2007

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

名称: 核酸の増幅反応に用いるプライマーの 5' 末端に結合して用いる DNA 断片およびその利用

発明者: 中谷和彦、武井史恵、萩原正規

権利者: 大阪大学

種類: 特許

番号: 2006-238299

出願年月日:

国内外の別: 国内

名称: 核酸の増幅反応に用いる繰り返し配列結合プライマー及びその利用

発明者: 中谷和彦、Peng Tao、萩原正規

権利者: 大阪大学

種類: 特許

番号: 2006-31365

出願年月日:

国内外の別: 国内

[その他]

受賞等

(1) 第 25 回日本化学会学術賞 中谷和彦

(2) 第 40 回市村学術賞貢献賞 中谷和彦

(3) 第 26 回大阪科学賞 中谷和彦

研究室ホームページ

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