

DNA の構造と機能制御に関する研究

Study of Structure and Functional Control of DNA



遺伝情報を司る DNA は、化学的な構造と機能の観点からも魅力的な研究対象である。杉山 弘氏は、最新の生物有機化学や分子生物学の技術を積極的に取り込むことによって、DNA の構造や機能に関する総合的な研究を進めており、新しい独自の DNA に関連する化学研究領域を開拓している。特に、高速原子間力顕微鏡 (AFM) を活用した 1 分子動態の可視化技術は、世界で急速に成長している DNA ナノバイオテクノロジー研究の一翼を担っており、DNA の構造と機能に関する研究において国際的なパイオニアとして役割を果たしている。以下に、同氏の代表的な業績を紹介する。

1. 特定遺伝子の発現をオン-オフする遺伝子スイッチの開発

特定の遺伝子発現をオンにする遺伝子スイッチを実現するために、優れた配列特異的 DNA 結合性と細胞核内への集積性を有するピロール-イミダゾール (Py-Im) ポリアミドにヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤を結合させたコンジュゲートを開発した。異なる塩基配列に結合する 32 種類の Py-Im ポリアミドコンジュゲートのライブラリーを構築し、マウスやヒト細胞に対する遺伝子発現制御能を評価した結果、配列特異性に基づいて異なる遺伝子群の発現がオンになることを明らかにした。

また、特定の遺伝子発現をオフにする遺伝子スイッチの開発に向けて、Py-Im ポリアミドに DNA アルキル化剤をコンジュゲートさせた機能性ポリアミドを合成した。大腸がんやすい臓がんで見られる Kras コドン 12 の変異型 (GTT) 配列を標的とした機能性ポリアミドは、Kras の遺伝子発現を抑制し、ヒト大腸がんや担がんマウスを用いた実験でも有効性を確認した。さらに、白血病、肺がん、胃がんに対する薬剤候補として転写因子の一種である RUNX ファミリー遺伝子の結合を阻害する機能性ポリアミドの開発にも成功した。

2. ヒトテロメア配列を識別する機能性 Py-Im ポリアミドの開発

Py-Im ポリアミドの配列特異的 DNA 結合性を基にして、染色体末端に存在するテロメア領域に対して特異的に結合する蛍光性 Py-Im ポリアミドを開発した。ヒトテロメア配列に対する特異性を向上させるために、2 つのヘアピン型 Py-Im ポリアミドを連結させたタンデム型 Py-Im ポリアミドの合成法を開発した。新しく独自に開発した中間パーツを固相合成に導入することによって、タンデム型 Py-Im ポリアミドの効率的な合成の実現に大きく貢献した。この合成法の開発によって、最大 24 塩基対を認識するタンデム型テトラマーの合成を可能にした。この蛍光性 Py-Im ポリアミドによって、共焦点顕微鏡下、細胞内テロメア領域を二本鎖状態のまま可視化することに成功した。

3. DNA オリガミ法と高速 AFM を用いた 1 分子の動的可視化技術の開発

DNA オリガミ法によってナノスケールの空間 (40×40 nm) を持つ「DNA フレーム」と呼ばれるナノ構造体を開発し、高速 AFM を使って限定化したナノ空間内での酵素反応や DNA の構造変化の動的な解析技術を開拓した。この「DNA フレーム」のナノ空間内には、基質となる DNA 鎖の配列、張力や方向を任意に制御して導入することが可能である。DNA メチル化反応や DNA 修復反応を司るタンパク質による DNA 鎖の折り曲げが必要な反応では、二本鎖 DNA の張力によって反応効率が明確に変わることや、DNA 組換え反応では基質となる DNA 鎖のオリエンテーションが重要であることを実験的に見いだした。特に、葉緑体の分離に必要なタンパク質である MOC1 の Holliday junction への結合から組換えに至る機構の解明において、組換え前後に起こる動態を可視化することに成功した。

最近では、DNA オリガミ法で作成した「ナノケージ」と呼ばれる筒状のナノ構造体も開発している。光ピンセット技術を用いる解析によって、ナノケージの内側に配置されたグアニン四重鎖構造は大きな安定化の寄与を受けていることを確認した。

4. DNA オリガミ構造体を使ったプログラム可能な超分子システムの開発

DNA オリガミ法を用いて構築した「DNA モーター」の運動を高速 AFM によって可視化し、段階的に移動する挙動を確認した。DNA オリガミ上に複数に分岐する経路を作成し、塩基配列に基づいたプログラムに従って、経路を進行させることにも成功した。また、DNA ナノ構造体を塩基配列と形状の適合によって、ジグソーパズルのように二次元および三次元にプログラマティックに配列できる超分子システムを見いだした。特に、脂質二重膜上において DNA ナノ構造体の自己集合や光応答性 DNA 鎖による六角形ナノ構造体の集合・解離を観察し、格子構造や周期性を持つ集合体の作成と形成過程の可視化に成功し、超分子システムへの応用を進めた。

以上のように、杉山氏は生体機能関連化学・バイオテクノロジー領域において独創的着想に基づく幅広い DNA の構造と機能制御に関する研究を展開した。また、同氏の業績のインパクトは、核酸化学領域の研究成果に留まらず、関連する世界の他の研究分野にも大きな波及効果をもたらしている。よって、同氏の業績は日本化学会賞の受賞に値するものと認められた。