

杉本直己 氏 甲南大学教授(先端生命工学研究所) 理学博士

分子クラウディング環境における 非二重らせん核酸の化学

Chemistry of Non-Double Helix Nucleic Acids in Molecular Crowding Environments



細胞は核酸 (DNA や RNA)、タンパク質などの生体分子を細胞内環境で機能化させることで高度な生命活動を行っている。杉本直己氏は、細胞内の特殊な分子環境 (例えば、分子クラウディング) が生体分子の機能化において重要な役割を担っているのではないかと独自の仮説の下で研究を遂行した。研究の結果、細胞内の重要な環境因子である分子クラウディングが、非二重らせん核酸の形成を誘起し、遺伝子発現を制御しているという新規の遺伝子発現調節機構を見いだした。さらにこれらの成果を基に、非二重らせん核酸を標的とした新しい遺伝子発現制御法を開発し、世界の核酸化学を先導した。以下に同氏の主な業績を紹介する。

1. 分子クラウディング環境における非二重らせん核酸の安定性の定量化

核酸は標準的な構造である二重らせんだけでなく、三重らせん・四重らせん等の非二重らせん構造も形成する。非二重らせん構造を形成できる塩基配列は、がんや神経変性疾患などの疾患に関わる遺伝子上に多く存在するため、非二重らせん構造の形成と疾患発症機構の関連を解析する研究が世界中で行われ始めている。細胞内は、多種多様な分子によって混み合った分子クラウディング環境にあり、生化学的実験の標準的な溶液 (約 100 mM NaCl を含む中性溶液) 環境とは大きく異なる。同氏は、中性高分子や糖などによって細胞内環境を模倣した擬似細胞内環境を構築し、核酸の構造や安定性を定量的に解析した。その結果、分子クラウディング環境では二重らせん構造が不安定化し、逆に非二重らせん構造が安定化することを見いだした。核酸の相互作用パラメータを解析した結果、このような安定性の変化は、核酸の水和エネルギー変化に関係することを定量的に明らかにした。さらに分子環境に応答した核酸構造を予測するため、核酸の相互作用パラメータを集約し、データベースを構築した。同氏は、このデータベースを活用し、例えば、細胞のがん化に関係するテロメア配列は、G (グアニン) 四重らせん構造が数珠状に連なって安定化していることなど、これまで未知であった核酸構造およびその安定性を次々に明らかにした。

2. 非二重らせん核酸の機能の解明とその制御技術の開発

同氏は、非二重らせん核酸の分子環境応答性に注目し、非二重らせん核酸の生体内での機能を系統的に解析した。その結果、非二重らせん核酸は、細胞内における空間や時間といった分子環境情報の変化に応答し、遺伝子発現の反応過程を調節する役割を担っていることを明らかにし、大きなインパクトを与えた。例えば、転写、翻訳、複製過程における非二重らせん構造の形成は、これらの生体反応の反応産物

の産生量や産生速度を変化させる。さらに、非二重らせん構造を人為的に形成・解離させることにより、生体反応を抑制または促進することも見いだした。このような成果をきっかけに、従来からの概念である生命固有の塩基配列に基づいた遺伝子発現調節機構 (Sequence Code) とは異なり、核酸の高次構造の多様性に基づいた新たな遺伝子発現の調節機構 (Dimensional Code) の概念とその機構の存在の証拠を、世界に先駆けて示した。

3. 非二重らせん核酸を活用した機能性材料の構築技術の確立

分子クラウディング環境における核酸の挙動に関する基礎的研究を基に、同氏は様々な溶液環境によって核酸の構造や機能をコントロールする応用研究も展開している。例えば、複雑な立体構造を有する RNA (リボスイッチ、リボザイムなど) の機能を分子クラウディング環境によって制御できることを見だし、溶液環境の変化に立脚した新たな遺伝子発現の制御技術を構築した。さらに、同氏は溶液環境による核酸構造や機能の変化を活かした様々な核酸マテリアルの開発にも実績がある。G 四重らせん構造を安定化または誘起する人工核酸および小分子を設計し、がん遺伝子の複製や翻訳反応の抑制、さらに HIV ウイルスの増幅反応を阻害する技術を確立した。また、G 四重らせん構造が溶液環境依存的に幾何学的 (トポロジー) 構造を変化させる性質を利用して、G 四重らせん型 DNA センサーを開発し、細胞内の分子クラウディング環境を測定・解析した。この技術を活用し、核小体中の環境下での核酸の構造や安定性を予測できる相互作用パラメータを開発・公開し、多くの研究者に提供した。同氏により公開された相互作用パラメータは、世界的に高く評価されており、世界中の研究者によって核酸の構造安定性予測に有効に活用されている。

以上のように、杉本氏は分子環境に応じて変化する非二重らせん核酸の構造や安定性を定量的に解明し、得られた基礎的知見を機能性材料の設計指針として活用することで、核酸の新しい理工学的応用を切り拓いた。このような業績により、同氏は分子クラウディング環境下における非二重らせん核酸の研究において、先駆的な研究を遂行する第一人者として国内外で認知されている。同氏の研究成果が報告されて以降、核酸化学分野の研究は大きく進展しており、核酸構造の生体内の役割を知るのみならず、核酸を用いた薬剤や機能性材料の開発など極めて多くの応用研究を同氏は先導してきた。さらに同氏の研究は、核酸化学分野のみならず、医薬学・理工学・農学などの研究分野へと波及し、社会的効果は極めて大きいと注目されている。よって、同氏の業績は日本化学会賞に値するものと認められた。