特集

巨大物質のリプログラミング

巨大物質を部分編集する方法論と新物質の開発

小野田　晃 Akira ONODA

巨大物質を部分的に改変するための方法論（巨大物質 SReP）の開発について述べる。タンパク質，核酸分子，超分子錯体，合成高分子などの巨大物質 SReP 実現のためには，巨大分子の特定の位置の官能基や構成部位を狙って編集する技術の開発が必要である。巨大物質を対象とするこれまでの知見に加えて，有機分子 SReP，無機物質 SReP の新たな方法論を取り入れ，巨大物質 SReP の開発を通して学理の深化を目指している。

巨大物質のリプログラミング

巨大物質の 1 つとして生体高分子であるタンパク質を考えると，生物は生合成したタンパク質分子をそのまま使うだけなく，脂質化，グリコシル化，リン酸化，メチル化，アセチル化などの翻訳後修飾をタンパク質に施して，さらに多彩な機能を生み出している。生物におけるタンパク質翻訳後修飾に倣い，それを超える手法の開発は，生体分子研究における基礎および応用での様々な発展につながることが期待される。合成分子である薬剤や高分子鎖を連結した化学修飾タンパク質が医薬品として現在広く利用されていることからも，タンパク質編集は大いに期待される研究対象といえる。

合成高分子の分野においては，様々なモノマーを精密に重合して調製される高分子がこれまでに広く研究されているが，合成高分子骨格の変換や挿入法が開発できれば，従来にないユニークな高分子の創製につながる。超分子錯体においても，配位結合などの自己組織化による構築に加えて，自己組織化後の組み換えにより，新たな物質群の開拓が期待できる。

このように巨大物質を部分編集する方法論は，生体分子であるタンパク質に限らず，あらゆる巨大物質研究においても重要といえよう。本学術変革領域「化学構造リプログラミングによる統合的物質合成科学の創成」巨大物質グループ（A03 班）の計画班は，班長である筆者，岡本晃充（東京大学），酒田陽子（名古屋大学），神林直哉（京都工芸繊維大学）で構成され，筆者がタンパク質 SReP，岡本が核酸分子 SReP，酒田が超分子錯体 SReP，神林が合成高分子 SReP を推進する。任意の原子（団）を置換・挿入・消去する分子変換の開拓を進める A01 班の有機合成および A02 班の触媒反応の研究者と連携して，巨大物質 SReP の開発を目指している。

おのだ・あきら
北海道大学大学院地球環境科学研究院環境物質科学部門　教授
〔経歴〕2002 年大阪大学大学院理学研究科高分子科学専攻博士課程修了，博士（理学）。東京理科大学助手，大阪大学大学院工学研究科助教，准教授を経て，現職。〔専門〕錯体化学，タンパク質科学，バイオ材料。〔趣味〕飲酒，猫。
E-mail: akira.onoda@ees.hokudai.ac.jp

基盤となる研究シーズ

巨大物質の部分編集に関して，計画班員によって見いだされた研究シーズをいくつか紹介したい。例えば，筆者らは，位置特異性な化学修飾であり，かつ汎用性の高い手法として N 末端修飾の開発に成功している（図 1）。N 末端は，すべてのタンパク質に普遍的

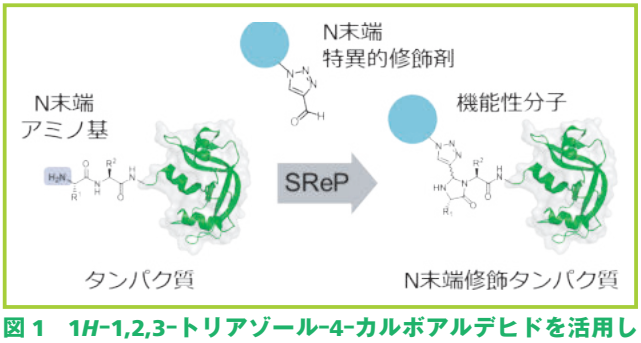

図 1　1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒドを活用した N 末端特異的なタンパク質修飾

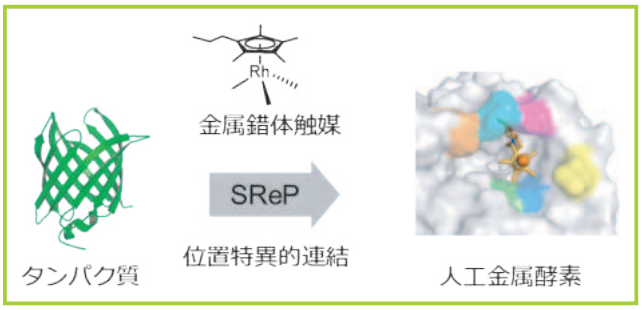

図 2　金属錯体触媒を位置特異的に連結した人工金属酵素

に含まれる修飾点であること，フォールディング構造に通常含まれないため機能へ影響が小さい，その他の残基特異的な修飾技術と組み合わせて利用することによって，タンパク質に対して 2 つ以上の位置特異的な化学修飾へと応用できることなどの利点がある。筆者らはタンパク質 N 末端に対して特異的に化学修飾可能な新手法を見いだしている[1,2]。特に，1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒドを用いた修飾法は，使用する修飾試薬を 1 工程と最短工程で調製可能な特徴をもつので，様々な機能性分子を連結対象とすることができる。タンパク質の N 末端を特異的かつ簡便に編集する本技術を活用して，機能性を付与したタンパク質の創製を進めており，新たなタンパク質 SReP 手法の開発にも取り組んでいる。

また，筆者らは，タンパク質を反応場に利用し，金属錯体触媒を位置特異的に連結した人工金属酵素も創製している（図 2）。これまでに合理的な活性点設計が可能で構造的に強固な β-バレル型タンパク質を利用し，芳香族 C-H 結合官能基化反応に対して触媒活性を示す Cp*Rh 錯体をシステイン残基に位置特異的に導入する手法を確立した。また，蛍光性イソキノリン誘導体を生成物とするハイスループットな活性スクリーニング手法を創出して，Rh 錯体近傍へのタンパク質ドメインの融合さらに進化工学も取り入れ，イソキノリン合成における触媒活性の大幅な向上を達成している[3~5]。このように人工金属酵素の知見を取り入れて，タンパク質反応場を利用した SReP 手法の開発も進めている。

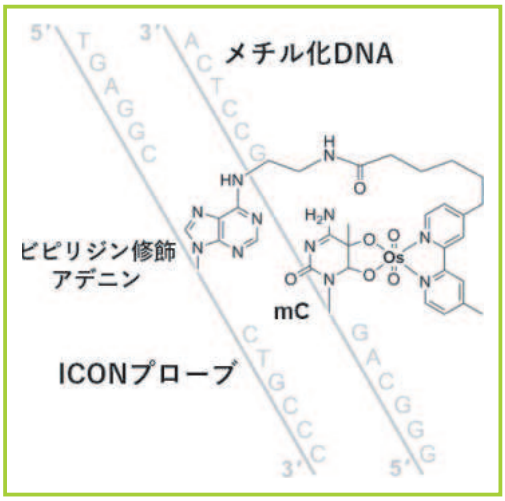

図 3　メチル化 DNA 選択的な錯体形成反応

岡本らは，塩基配列特異的に金属錯体を形成する人工核酸の手法を利用して，長い DNA 鎖中の 1 つのエピジェネティック修飾を検出する反応の開発に成功している。酸化状態の Os はビピリジン配位子の存在下で C5-メチル化ピリミジンと安定な三元錯体を生成することを見いだし，ビピリジン部位を繋いだアデニン誘導体を含む短い DNA（ICON プローブ）を用いて，標的 DNA 配列にハイブリダイゼーションさせることによって，メチル化シトシンへの配列特異的オスミウム複合体形成を達成している（図 3）[6,7]。核酸分子の SReP がエピジェネティック修飾の解析に貢献する例である。

酒田らは，金属配位結合を駆動力としたメタロロタキサンの構築を行い，絡み合い構造の速度論的安定性や形成速度等の解明を通して，超分子錯体 SReP の基盤となる知見を得ている[8]。すなわち，ダンベル型錯体と環状オリゴエーテルからなるメタロロタキサンの形成過程において，金属配位結合の解離を伴いながらゆっくりと絡み合い構造が形成する現象を見いだしている（図 4）。さらに，この構造変換は，添加剤により精密に加速できる特徴をもつ点も興味深く，多核自己集合型錯体の環サイズ変換など新たな超分子錯体 SReP の発見が期待される[9]。

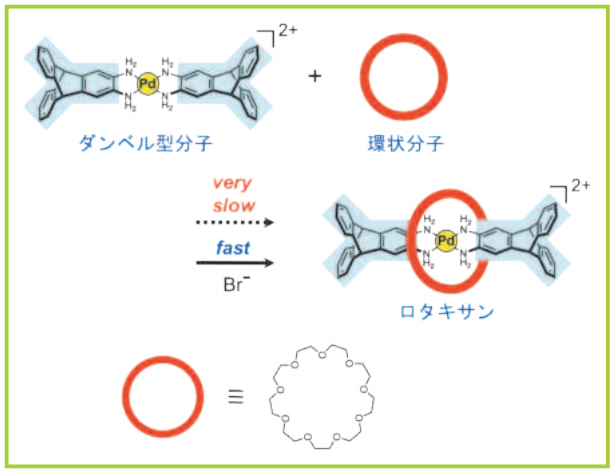

図 4　金属配位結合を駆動力としたメタロロタキサン

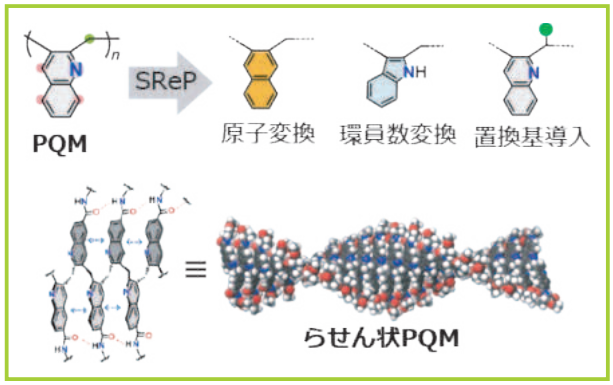

図 5　高分子 SReP の基盤となるポリ（キノリン-2,3-ジイルメチレン）（PQM）

神林らは，有機金属化学を基盤とした新奇骨格を有する高分子の合成研究を進めている。例えば，不斉重合反応により主鎖に不斉点を持つ光学活性高分子の合成に成功している。得られた高分子は，有機合成反応を組み合わせた高分子 SReP により，多様な主鎖骨格を持つ光学活性高分子へと展開している（図 5）[10]。また，環化共重合反応を開発し，ポリ（キノリン-2,3-ジイルメチレン）（PQM）の構築も達成している[11]。PQM の主鎖に含まれるキノリン環は，多様な骨格変換反応が報告されており，これらの反応を素反応とする高分子 SReP だけでなく，PQM が形成するらせん構造[12]を基盤とした 3 次元構造 SReP の実現も期待される。

班内・班間協働の展望

本学術変革領域の巨大物質グループ（A03 班）では，タンパク質，核酸分子，超分子錯体，合成高分子を対象とした SReP 法の開発を目指して班内・班間での協働を進めている。有機分子グループ（A01 班）および無機物質グループ（A02 班）が開発した独自の有機合成や触媒反応を，タンパク質，核酸分子，合成高分子などの部分編集に利用する試みを始めている。異分野の研究者が集う本学術変革領域を通じて，班員がもつ独自の手法とアイデアのユニークな組み合わせを探索し，巨大物質を部分編集する新たな方法論が見いだせると期待している。また，物理化学グループ（A04 班）とも連携して，X 線吸収微細構造（XAFS）や *in silico* スクリーニングを取り入れた計算化学により反応機構解明にも取り組む。さらに，有機分子 SReP（A01 班），無機物質 SReP（A02 班）開発のための反応場や配位子として，独自の巨大物質の提供を通じた連携を進めている。多様な巨大物質を扱う新たな研究者が加わり，領域内でどのようなシナジーが生まれるか期待が膨らんでいる。

1）A. Onoda, N. Inoue, E. Sumiyoshi, T. Hayashi, *ChemBioChem* **2020**, *21*, 1274.
2）N. Inoue, A. Onoda, T. Hayashi, *Bioconjugate Chem.* **2019**, *30*, 2427.
3）S. Kato, A. Onoda, A. R. Grimm, K. Tachikawa, U. Schwaneberg, T. Hayashi, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 14457.
4）S. Kato, A. Onoda, N. Taniguchi, U. Schwaneberg, T. Hayashi, *ChemBioChem* **2021**, *22*, 679.
5）S. Kato, A. Onoda, U. Schwaneberg, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8285.
6）K. Tanaka, K. Tainaka, T. Umemoto, A. Nomura, A. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14511.
7）S. Liu, K. Morihiro, F. Takeuchi, Y. Li, A. Okamoto, *Front. Chem.* **2023**, *11*, 1122474.
8）Y. Sakata, R. Nakamura, T. Hibi, S. Akine, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202217048.
9）Y. Sakata, R. Yamamoto, D. Saito, Y. Tamura, K. Maruyama, T. Ogoshi, S. Akine, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 15500,
10）N. Kanbayashi, *Polym. J.* **2019**, *51*, 1235.
11）N. Kanbayashi, T. Okamura, K. Onitsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15307.
12）N. Kanbayashi, Y. Kataoka, T. Okamura, K. Onitsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6080.

© 2025 The Chemical Society of Japan