

社団法人 日本化学会  
生体機能関連化学部会

# NEWS LETTER

*Division of Biofunctional Chemistry  
The Chemical Society of Japan*

Vol. 26, No.1 (2011. 6. 14)

## 目 次

### ◇ 巻 頭 言

今こそ生体機能関連化学大東亜共栄圏を ..... 福住 俊一 1

### ◇ 研 究 紹 介

化学の目で、ヒトテロメアの謎を解く ..... 徐 岩 3

特殊ペプチド増幅法の開発 ..... 村上 裕 7

遺伝・ゲノム情報を読み取れると何ができるか？  
-人工DNA結合タンパク質の開発と応用 ..... 世良 貴史 11

### ◇ 部 会 行 事

第5回バイオ関連化学シンポジウムの開催報告 ..... 15

若手フォーラム開催案内 ..... 16

若手の会サマースクール案内 ..... 17

### ◇ お 知 ら せ

平成23年度 生体機能関連化学部会役員 ..... 18

平成23年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事 ..... 19

## 巻頭言

### 今こそ生体機能関連化学大東亜共栄圏を

大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻 福住俊一

1985年に本部会が設立されてすでに4半世紀以上が過ぎた。この間部会は目覚ましい発展をとげたが、日本全体を見るとバブルの絶頂期を経てすでに失われた20年が過ぎようとしている。一方、この間におけるお隣の中国、韓国の発展ぶりには目覚ましいものがある。2010年には中国のGDPは6兆ドル近くに達し、とうとう日本を抜いて世界第2位となった。2020年にはアメリカを抜いて世界第一位になるとの予測もある。一方、韓国のGDPは一人あたりで見るとまだ日本の半分強であるが、成長率は日本よりはるかに高い。科学技術及び高等教育に対する投資も日本よりずっと積極的であり、このまま推移すると2020年には追い抜かれている可能性がある。

部会が設置された頃は、東アジアにおける日本の研究レベルは圧倒的であった。特に生体関連化学分野においては、当時から世界トップレベルであり、中国、韓国のレベルとは全然比較の対象にもならなかった。しかし、4半世紀を経て状況はすっかり様変わりしてしまった。日本の研究レベルは相変わらず高いが、中国、韓国の研究レベルの向上ぶりには目覚ましいものがある。論文数も2年前には中国に抜かれてしまった。GDPの飛躍的増大に伴って国家レベルで科学技術分野の予算が顕著に増えた結果である。逆に日本では科学技術予算ばかりか高等教育予算まで聖域ではないとされ、「仕分け」の対象とされる始末である。

元々東アジアというと、地理的には日本・朝鮮半島・中国（台湾を含む）を指す。戦前は大東亜共栄圏なる構想が推進され、敗戦と共に崩壊した。これは欧米諸国（特にイギリス・アメリカ合衆国）の植民地支配から東アジア・東南アジアを解放し、東アジア・東南アジアに日本を盟主とする共存共栄の新たな

国際秩序を建設しようというものであった。現在では「大東亜」というだけで昔の悪いイメージがよみがえる。しかし、いまや経済規模では、日本・韓国・中国・台湾・シンガポールを合わせるとまさに「大東亜」と呼ぶにふさわしい実力がある。化学分野においてもしかりである。

アジア、特に東アジアとの化学分野での連携は「アジア国際シンポジウム」として 2007 年、日本化学会第 87 春季年会から始まった。生体機能関連化学・バイオテクノロジーディビジョンでも、シンポジウムが開催された。2011 年、日本化学会第 91 春季年会においても日本とアジア諸国の産学若手研究者による国際シンポジウムが 3 月 28 日午後に企画されていた。残念ながら東日本大震災の影響で中止されてしまったが、本部会の今後のさらなる発展のためには、東アジアとの連携を一層積極的に進める必要があるだろう。民主党の唱える「東アジア共同体」構想では、中国の影響力の増大を懸念するむきもある。しかし、生体機能関連化学分野では、中国、韓国に比べて日本の影響力はまだまだ大きい。今こそ 21 世紀における生体機能関連化学「大東亜共栄圏」を本部会が主導するときである。戦前の「大東亜共栄圏」のように再び日本がアジアの「盟主」になろうというのではない。成長の止まった欧米だけでなく、急成長を続ける東アジアの若い力と連携してこそ部会の未来が拓けると考える。

# 化学の目で、ヒトテロメアの謎を解く

宮崎大学医学部機能制御学講座物質科学分野 徐 岩

## 1. はじめに

私は長年にわたって核酸の化学を展開している。ひとつは、ヒトテロメアの研究である。

テロメアは遺伝情報を担う生体物質である染色体の末端に存在する DNA であり、大切な遺伝情報を保護する役目を担っている。生物の体の中では、細胞が分裂するたびに、テロメアが短くなっていく。テロメアが限界近くまで短くなると染色体が不安定になることにより細胞は老化し、寿命を全うする。この為、テロメアは『細胞寿命時計』として注目されている（テロメアについての研究は 2009 年のノーベル医学生理学賞を受賞）。靴ひもの端には、ほつれを防ぐためのカバーがかぶせられているが、テロメアはそれに似た役割を果たしている。一方、がん細胞の多く（90%）ではテロメラゼ（酵素）が活発に働き、テロメアを異常伸長させてがん細胞の無限増殖をもたらしている。このことからテロメアは新たながん治療のためのターゲットとなっている。

一方、ヒトテロメア DNA が転写されることはないと考えられてきたが、最近ヒトテロメア配列を持った RNA 分子が生体内に存在することが明らかになった。この発見によって、ヒトテロメア RNA が細胞内において重要な役割を果たすことが示唆された。この RNA は新しいテロメアの構成要素であると考えられている。よって、ヒトテロメア RNA の構造を明らかにすることは、テロメア機能やテロメアに関する病気の理解に必要不可欠だと考えられる。

ヒトテロメア DNA と RNA の分子構造・機能を明らかにすることより、染色体構造の安定化、老化の調節や、がん化といった複雑な生命機構の解明に寄与し、それらの知見に基づいた老化やがん化を標的にした新薬開発の加速にも大きく貢献するものと期待できる。

著者らはこれまでに、①化学的アプローチによるヒトテロメア DNA と RNA の分子構造と機能の解明、②テロメアをターゲットとするがん標的治療手法の開発、2つの目標を中心として研究してきた。本稿では、これらの研究を簡単に紹介するとともに、将来の展望について述べる。

## 2. ヒトテロメア DNA 4 重鎖構造

G-rich な DNA 配列では Hoogsteen 塩基対によって 4 つのグアニンが G-quartet と呼ばれる構造を形成し（図 1）、G-quartet がスタッキング相互作用することにより、4 重鎖構造（G-quadruplex）を形成する。G-quartet では G のコンフォメーションが syn 型と anti 型の 2 つに分けることができる。ヒトテロメアは、染色体末端に存在する単純な G-rich GGGTTA 繰り返し配列である。2 2 量体の短鎖ヒトテロメア DNA  $d[AG_3(T_2AG_3)_3]$  は異なる種類の 4 重鎖構造を形成することが発見されている。NMR 構造解析によって、 $Na^+$  溶液中においてこの 2 2 量体配列はアンチパラレル四重鎖構造を取ることが発見された<sup>1</sup>。一方、結晶構造研究によって、同じ配列の  $K^+$  存在下の結晶構造は、全く異なるプロペラ型パラレル四重鎖構造を取っていることが示された<sup>2</sup>。この 2 2 量体配列の  $K^+$  溶液中での構造は、生細胞内において  $K^+$  濃度が  $Na^+$  濃度に比べて遥かに高いため、注目を浴びている。しかしながら、この 2 2 量体テロメア配列の  $K^+$  溶液中での構造は長年謎のままであった（ $Na^+$  溶液中の構造が解明から 10 年以上経ってもその構造は明らかになっていない。あとで分かったことだが、 $K^+$  溶液中で構造が複雑化され、NMR や X-ray による構造解析は非常に困難なものである）。そこで、この配列中のグアニンを修飾核酸である 8-ブロモグアニンへ（BrG）と置換し、これによって得られた構造とその熱力学的な安定性を円二色性（CD）スペクトルによって検討した。BrG は Br により立体的な障害があるため優先的に syn 型を取っている。予想された anti 型のグアニンを含むパラレル 4 重鎖構造（ $K^+$  存在下の結晶構造）に系統的に BrG を導入して 4 重鎖構造の熱力学的安定性を調べた。anti 型のグアニンが syn 型の BrG で置換して 4 重鎖構造は不安定することが予想されたが、実際にある位置のグアニンが置換すると、4 重鎖構造が安定されて  $T_m$  値が上昇していたことが明らかになった。これは  $K^+$  溶液存在下では  $K^+$  存在下の結晶構造と異なって全てのグアニ

ンが等価な anti 型ではなく、syn 型のグアニンを含む他の 4 重鎖構造が存在することが示唆された。さらに 2 2 量体ヒトテロメア配列において図 1 で示されたようなパラレ

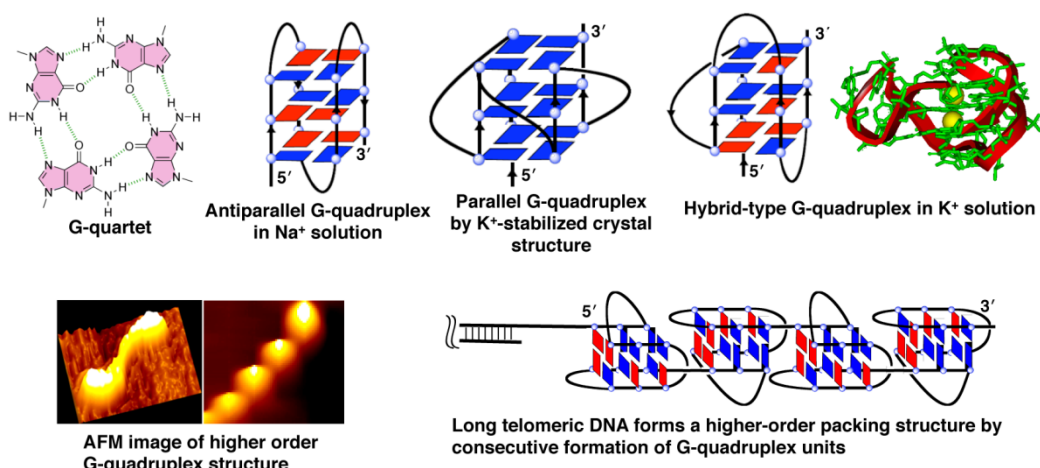


図 1 ヒトテロメア DNA 4 重鎖構造

ル・アンチパラレル混合 4 重鎖構造が形成されることが初めて明らかになった<sup>3</sup>。これは K<sup>+</sup>存在下の結晶構造である平行 4 重鎖構造とは大きく異なっている。最初、受け入れてくれるジャーナルがなかなか見つからなかった（競争が激しい分野では新しく違うものを語ることの難しさをあらためて感じた）。結局、我々の主張は米国の 2 つのグループにより証明された。米国化学会 ACS の *Chem. & Eng. News* でニュースとして報道した時に、どちらのグループが初めて K<sup>+</sup>溶液中のヒトテロメア DNA 構造を解けたのかをめぐる争いになる一幕もあった。

2 2 量体の短鎖ヒトテロメア DNA は K<sup>+</sup>溶液中で 4 重鎖構造をとることが明らかになった。実際、末端テロメアは 100-200 量体がある。そこで、原子間力顕微鏡による長鎖テロメア DNA 構造を解析した結果、長鎖テロメア DNA が連続的に 4 重鎖構造を形成する高次構造を発見した<sup>4</sup>。図 1 に示されているように、その高次構造は短鎖の 2 2 量体構造が串団子のようにつながっている。DNA といえば 2 重らせんというのが常識だが、末端にはこんな構造も存在している。さらにこの長鎖構造はテロメアを保護する機能を果たしていることを発見した (Nature Asia, Top Ten Research Highlights で第 1 位を獲得した)。またヒトテロメア四重鎖骨格に基づく安定なループ構造を形成することを明らかにした<sup>5</sup>。光反応を利用して 4 重鎖構造を解析した結果、異なる種類の 4 重鎖構造において、選択的に水素を引き抜き反応が起こることを発見した<sup>6-8</sup>。

### 3. ヒトテロメア RNA 4 重鎖構造

テロメアは前述のように細胞分裂の鍵を握っているが、それ自身は DNA 末端の分解を防ぐための単なる構造物であると思われていた。つまりヒトテロメア DNA が転写されることはないと考えられてきた。ところが最近になり、このテロメア DNA が RNA に転写され、ヒトテロメア RNA 分子が生体内に存在するという意外な事実が明らかになった。生体が「RNA 版テロメア」を意味もなく作っているはずはないと考えられ、何らかの生物学的機能を担う可能性が指摘されている。

当研究室では現在、この謎に挑み始めている。すでに、NMR 構造解析によりテロメア RNA は通常のテロメア DNA 同様 4 重鎖構造を形成することを、世界で初めて突き止めている<sup>9</sup>。さらにヒトテロメア RNA がウラシル 4 分子体を形成する 4 重鎖構造を発見した (図 2)<sup>10</sup>。この構造は新たな抗がん剤開発のための治療ターゲットとなる可能性が期待されている。

In vitro においてヒトテロメア RNA の分子構造を明らかにしたが、細胞内でどうなっているかは分かっていない。細胞内でのテロメア RNA 構造の解析のために、蛍光プローブを用いる。蛍光分子として、ピレンを使用した。ピレンは、1 分子で存在する場合にはモノマー発光が、2 つの分子がスタッキング状態になると、エキシマー発光を示すことが知られている。そこでテロメア RNA の 5' および 3' 末端にピレンを修飾し、4 重鎖構造の形成をトリガーとし、ピレンのエキシマー発光により 4 重鎖構造を可

視化にした。プローブを用いた細胞内がエキシマー発光より緑の発光が観察された。これに対してテロメア配列ではないプローブは観察されていない。これは細胞内で4重鎖構造をとっていることを示唆した(図2)。さらに蛍光プローブを利用して細胞内のテロメア4重鎖RNAの存在する位置について検討した結果、テロメアRNA4重鎖は核に局在することが明らかとなり、また染色体をイメージングすることによって、4重鎖RNAは染色体末端に存在することを突き止めていた<sup>11</sup>。

#### 4. ヒトテロメア DNA/RNA ハイブリッド4重鎖構造

最近、化学的アプローチを利用することで、ヒトテロメアDNAとRNA分子がハイブリッド四重鎖構造を形成することにより、両者が相互作用していることを明らかにした。ヒトテロメアDNAとRNAを単純に混ぜたのでは、DNA-DNAのペア、RNA-RNAのペアなどもできてしまって分離が難しくなる。そこで、「クリックケミストリー」と呼ばれる反応を活用し、DNAとRNAを混ぜたときだけ両者が結合するようにしてこの問題を乗り越えた(図2)

(*Angew. Chem. Int. Ed.* 誌の *Hot Topic* に選ばれた)<sup>12</sup>。そして、ヒトテロメアDNA4重鎖、ヒトテロメアRNA4重鎖およびDNAとRNAハイブリッド4重鎖による構成されたヒトテロメア末端の新しいモデルを提案し、染色体保護の新たな概念を提示した(図2)<sup>13</sup>。

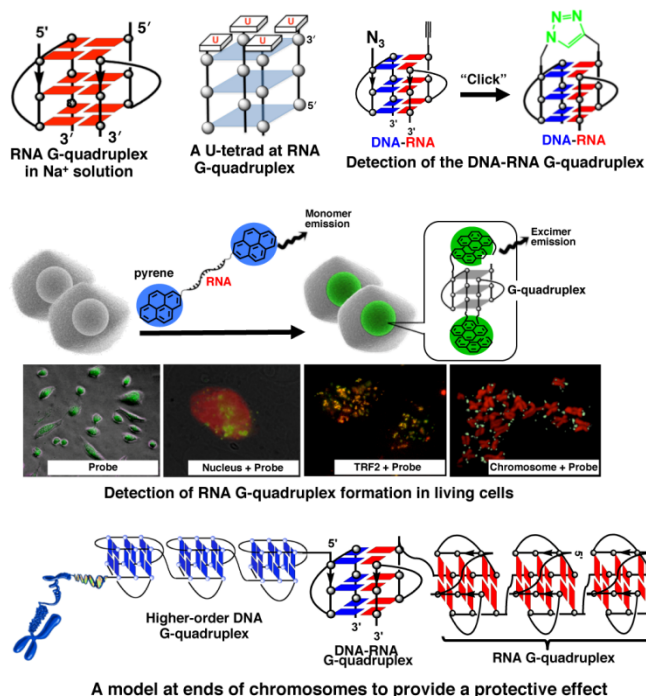


図2 ヒトテロメアRNA4重鎖構造

#### 5. テロメアをターゲットとするがん標的治療法の開発

前述の通り、多くのがん細胞はテロメラーゼによって短くなったテロメアを伸長することで、いくらかでも増殖できるように変異している。そこで、これらのテロメア形成技術と、DNAターゲティング分子などを組み合わせ、がん細胞のテロメアを特異的に切断・破壊してしまえば、がん細胞はそれ以上増殖できなくなるはずである。そこで、4重鎖構造を形成することを利用して、DNA切断分子を効率的に標的部に濃縮することで、ヒトテロメアDNAを特異的に切断する人工酵素の開発にも成功した(図3)<sup>14</sup>。さらに、ヒトテロメアTAGGGTの配列をもつ6量体に光架橋剤(ソラレン)を結合した修飾DNAを化学的手法で合成し、がん細胞内に導入する。すると、我々がすでに明らかにしているように、6量体DNAとヒトテロメアDNA中の(TTAGGG)<sub>3</sub>部分とが四重鎖構造を形成し<sup>15</sup>、テロメア中のターゲット部位の近傍に光架橋剤が選択的に固定される。その上で、がん細胞に光を照射すると、当該細胞内だけで光架橋が進行する。その結果、大量に発現していたテロメラーゼによるテロメアDNAの異常伸長が阻害され、がん細胞がアポトーシ

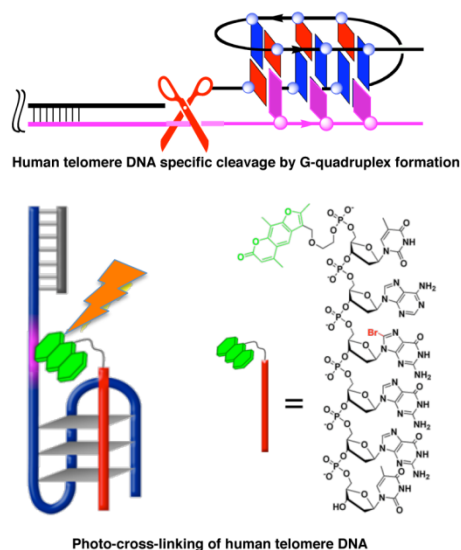


図3 4重鎖構造の形成を利用して、がん細胞のテロメアを特異的に切断・破壊

スへと誘導されることが明らかになった (図 3)<sup>16</sup>。それに対して、光応答性 DNA が正常細胞に導入されても、光を照射しない限りは架橋反応が起こらずにそのまま代謝されるので、制がん剤による副作用は最小限に抑制される。こうして、がん細胞と正常細胞が正確に差別化され、がん細胞のみを選択的に死滅させることに成功した。

## 6. 今後の展開

Blackburn らに対してノーベル医学・生理学賞が与えられたことでもわかる通り、今までのテロメア研究は主に生物学分野側からのものである。これに対して本研究の手法は、テロメアを「分子」として捉え、原子のレベルでその化学反応を追いかけるという新しいアプローチである。こうした手段から今後何が生まれ、何が見つかるか。進展を続ける「テロメアの化学」は、核酸のサイエンスに新たなステージを切り開いていくと確信する。先駆的な研究を生み出し、独創的な概念の提示を目指したい。

一方、細胞のがん化とテロメアとの関わりが多大な注目を集めており、2009 年度のノーベル医学生理学賞の受賞対象になった。がん細胞ではテロメラーゼという酵素が活発に働き、テロメアが異常伸長して細胞の無限増殖をもたらしている。したがって、有効なテロメラーゼ阻害剤が開発できれば、新たな抗がん剤になるものと期待される。実際に、現在も複数のテロメラーゼ阻害剤の臨床試験が進行中である。しかし、これまでに開発されたテロメラーゼ阻害剤は、いずれもがん細胞と正常細胞とを十分に識別できないために、正常細胞に対しても大きな副作用を併発してしまい、重大な課題となっている。これに対して光を用いた方法は、主作用が光を照射した時間、照射した患部だけに生じるため、他の方法では起こりうる副作用を低減できる可能性が高い。本研究は光架橋により副作用の少ないがん標的治療の新技术を開発することを提案するとともに、核酸の利用を基本とするいくつかの革新的技術へと展開するものであり、達成できれば副作用の少ない抗がんの核酸医薬へと繋がる可能性がある。

最後に、日本におけるヒトテロメア DNA と RNA に関する研究は、欧米に比べても極めて少なく、本稿をきっかけに、日本国内での研究の活性化に寄与したいと切望する次第である。

## 謝辞

本稿で紹介した内容の一部は、東京大学の小宮山真先生、また京都大学の杉山弘先生とともに行った研究成果です。この場を借りて御礼申し上げます。そして、日夜研究に励んでくれた学生諸君に感謝したいと思います。

## 参考文献

- 1) Y. Wang, D. J. Patel, *Structure* **1993**, 1, 263-282.
- 2) G. N. Parkinson, M. P. Lee, S. Neidle, *Nature* **2002**, 417, 876-880.
- 3) Y. Xu, Y. Noguchi, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5584-5591.
- 4) Y. Xu, T. Ishizuka, K. Kurabayashi, M. Komiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7833-7836.
- 5) Y. Xu, H. Sato, Y. Sannohe, K. Shinohara, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16470-16471.
- 6) Y. Xu, R. Tashiro, H. Sugiyama, *Nature Protoc.* **2007**, 2, 78-87.
- 7) Y. Xu, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6274-6279.
- 8) Y. Xu, H. Sugiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1354-1362.
- 9) Y. Xu, K. Kaminaga, M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11179-11184.
- 10) Y. Xu, T. Ishizuka, T. Kimura, M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7231-7233.
- 11) Y. Xu, Y. Suzuki, K. Ito, M. Komiyama, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2010**, 107, 14579-14584.
- 12) Y. Xu, Y. Suzuki, M. Komiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3281-3284.
- 13) Y. Xu, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 2719-2740.
- 14) Y. Xu, Y. Suzuki, T. Lönnberg, M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2871-2874.
- 15) Y. Xu, H. Sato, Y. Sannohe, K. Shinohara, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16470-16471.
- 16) Y. Xu, K. Ito, Y. Suzuki, M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 631-637.

## 研究紹介

# 特殊ペプチド増幅法の開発

東京大学大学院総合文化研究科 村上 裕

### 1. はじめに

学会などで「無細胞翻訳系を用いて特殊なペプチドを合成します。」と説明すると、多くの研究者から「蛋白質のように長いものなら分かるが、なぜペプチドをわざわざ無細胞翻訳系で合成するのですか？そもそも無細胞翻訳では、少量しかペプチドができないので、費用がかかるだけではないですか？」とよく聞き返される。確かに、単一の特殊ペプチドの合成であればその通りである。しかし、複数種の特殊ペプチドからなるライブラリーを調製し、そこから機能性のものを創製することを考えると状況は 180 度変わる。翻訳を用いる意義は、鑄型依存的に特殊ペプチドが合成できる点にある。さらに、この鑄型が mRNA であるため、簡単に増幅できる。また、3 項で説明するが mRNA 提示法を用いて鑄型と特殊ペプチドを結合させると、特殊ペプチドがあたかも増幅可能になる。故に、1 分子でも機能性の特殊ペプチドがあれば、選択と増幅を繰り返すことで、これを取得できるのである。

本稿では特殊ペプチドの翻訳合成法の開発から、さらには増幅可能な特殊ペプチドの調製と機能性分子の創製法を紹介する。また最後に翻訳合成の限界と現状について述べる。

### 2. 特殊ペプチドの翻訳合成を可能にする方法

特殊ペプチドとは、非蛋白質性アミノ酸を含むペプチドである。これは、天然物から生理活性を持つペプチドとして得られている。例えば、シクロスポリン A はカビから得られた特殊ペプチドであり、免疫抑制剤として使用されている (図 1)。シクロスポリン A は、アミノ酸として *N*-メチルアミノ酸、*D* 体アミノ酸、側鎖が特殊なアミノ酸を含み、さらに 11 残基からなる環状構造を持つ。こうした特殊な構造は、ペプチドの膜透過性や生体内での安定性の向上に役立つと考えられている。そこで、特殊ペプチドをライブラリー化し、生理活性をもつ化合物を取得する試みがなされている。

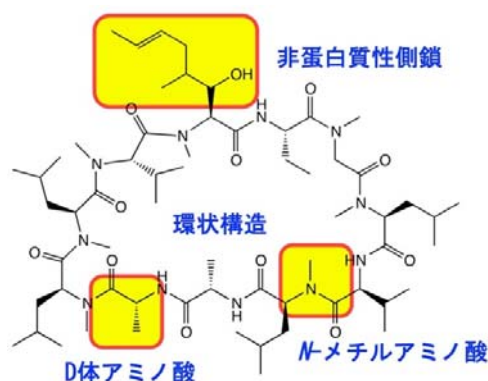


図 1 シクロスポリン A

その試みのなかに無細胞翻訳系を利用した特殊ペプチドの合成がある。ただし通常の無細胞翻訳系では、遺伝暗号に非蛋白質性アミノ酸が指定されていないため、特殊ペプチドを合成できない。問題を解決するため、「遺伝暗号リプログラミング」が 2003 年にアメリカの Forster らによって提案された<sup>1)</sup> (図 2A)。当時は、非蛋白質性アミノ酸を指定するコドンとして終止コドンもしくは 4 塩基コドンが用いられていた<sup>2,3)</sup>。これらは、蛋白質性アミノ酸にさらに非蛋白質性アミノ酸を追加する方法として使用されていたが、Forster らは、蛋白質性アミノ酸を放棄し、その代わりに非蛋白質性アミノ酸を任意のコドンに割り当てた。こうすることで、方法論の自由度が広がり様々な特殊ペプチドを翻訳合成できる可能性が生まれた。ただし、Forster らは特殊ペプチドライブラリーを調製できなかった。非蛋白質性アミノ酸を任意のコドンに割り当てるには、pdCpA 法を用いた複雑な工程を経てアシル tRNA を合成することが必要だったためである。



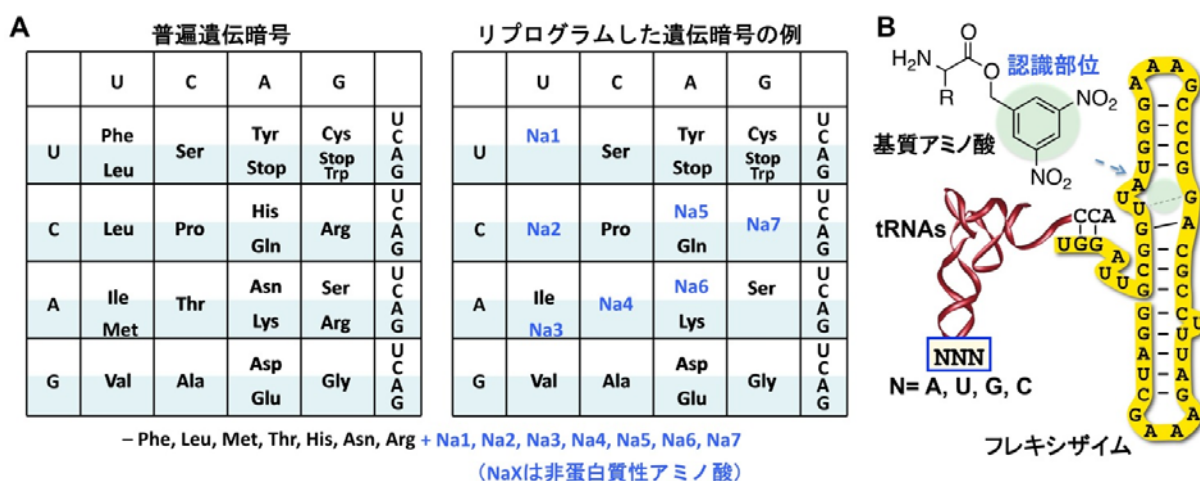


図2 (A) 遺伝暗号のリプログラミングと(B)フレキシザイムによるアシル tRNA の合成。

そこで筆者らは、当時研究を行っていたリボザイム (触媒活性をもつ RNA) を用いて、アシル tRNA を合成しようと考えた。通常、アシル tRNA はアミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) と呼ばれる蛋白質によって合成される。ただし、この酵素はアミノ酸や tRNA に対する基質認識の厳密性が高く、遺伝暗号のリプログラミングには適していない。これに対して RNA は、人工的な進化により得ることができるため、適切な進化法を用いることで、自由に基質特異性を調節できる。特に筆者らが 2006 年に創製したフレキシザイムは、遺伝暗号のリプログラミングに最適である<sup>4,5)</sup> (図 2B)。フレキシザイムは、活性化したアミノ酸の脱離基を認識するため、原理的にすべてのアミノ酸を基質とできる。また、tRNA の共通配列である 3'末端 (-CCA-3') を認識するため、すべての tRNA を基質とできる。すなわちフレキシザイムを用いることで、任意のコドンに任意の非蛋白質性アミノ酸を割り当てることができるのである。

フレキシザイムの開発により、遺伝暗号のリプログラミングによる特殊ペプチドの翻訳合成が劇的に簡便化された。その概要を図 3 に示す。無細胞翻訳系はリボソームや tRNA、アミノ酸、その他の蛋白質群、化合物群などから構成されている。ただし非蛋白質性アミノ酸を指定するコドンを確認するために、ARS とアミノ酸は、限られた組み合わせのみを加える。これに鋳型となる mRNA を加えて翻訳を行う。本無細胞翻訳系を用いることで、様々なアミノ酸とコドンの関係をほぼ自由に設定できるようになった。このフレキシブルな性質から、我々は本翻訳系を FIT (Flexible *In vitro* Translation) システムと命名した。

FIT システムにより、これまでに 4~15 残基からなる環状ペプチド、*N*-メチルアミノ酸を構成因子に含むペプチド、二環状のペプチドなど様々な特殊ペプチドが合成できることを示した<sup>6)</sup>。特に図 3 右に示した環状特殊ペプチドは、比較的安定なチオエーテル結合によって環状化されたものであり、還元雰囲気において蛋白質分解酵素で分解されにくいことが分かった。これに対し、ジスルフィド結合で環状化したものは同様の条件で容易に分解される。このことは、天然から得られる特殊ペプチドの環状構造が、ペプチドの安定性を高めるのに寄与しているとする説明と一致する。

このように FIT システムの開発により、ある程度自由に特殊ペプチドを合成できるようになった。次に、特殊ペプチドのライブラリー化を紹介する。

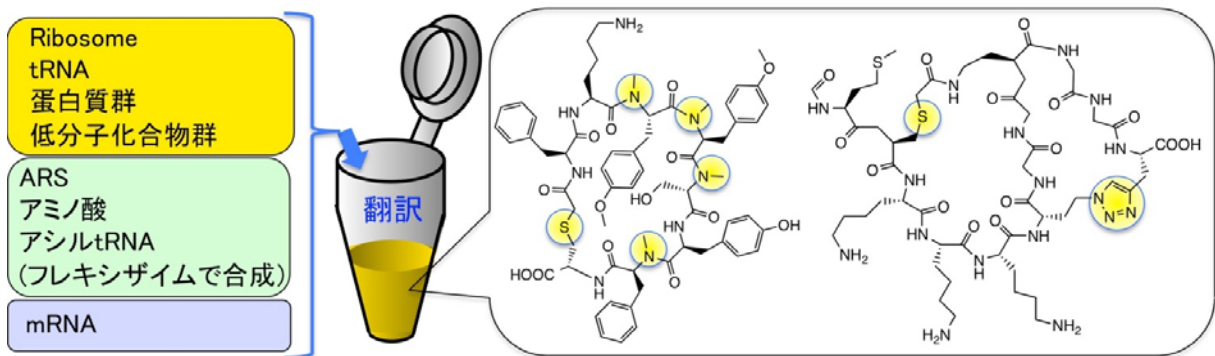


図3 FITシステムによる環状特殊ペプチドの合成

### 3. 増幅可能な化合物（特殊ペプチド）

もし化合物が増幅できれば、それは革新的な技術となるであろう。はじめに述べたが、上記の FIT システムと、mRNA 提示法を組み合わせることで（特殊ペプチドに限られるが）これが実現する。まず mRNA 提示法を説明しよう。mRNA 提示法は、日本の柳川、伏見らのグループと、アメリカの Szostak らのグループが開発した方法である<sup>7,8)</sup>。彼らは、抗生物質であるピューロマイシンを mRNA に連結することで、mRNA とペプチドの安定な複合体を合成することに成功した。翻訳反応では、mRNA 上をリボソームがペプチドを合成しながら滑るように動く。通常であれば、mRNA 上には終止コドンが存在し、リボソームが終止コドンの位置に到達すると、終結因子によってペプチジル tRNA が加水分解されペプチドが遊離する。mRNA 提示法では mRNA 上に終止コドンが存在しないため、リボソームはペプチドを翻訳し終えても mRNA 上に複合体のまま一時停止する。このとき、リボソームの P 部位にはペプチジル tRNA が残っている。そこで mRNA に連結したピューロマイシンがリボソームの A 部位に入り、ペプチジル tRNA のエステルと反応してペプチドとアミド結合を形成する。したがって、ここで作られるペプチド-mRNA 複合体はランダムな組み合わせではなく、ペプチドとその配列情報をコードした mRNA の組み合わせとなっている。

mRNA 提示法は、我々が開発した FIT システムに簡単に応用できる。これらの方法を用いて環状特殊ペプチドを合成し、機能性ペプチドを選択する過程を紹介する（図4）。まず ClAc-Trp を指定する AUG と、Cys を指定する UGC の間に連続した 10 個の NNK コドン（N は A, U, G, C の混合塩基、K は U, G の混合塩基）をもつ mRNA を作成する。これに、ピューロマイシンを結合させて mRNA-ピューロマイシン複合体を調製し、FIT システムに加えて翻訳反応を行う。翻訳反応によりランダムな 10 残基をもつペプチド-mRNA 複合体が合成される。このとき N 末端のクロロアセチル基と Cys のチオール基が速やかに反応し、環状特殊ペプチドが形成される。そのライブラリーの多様性は 19 種類のアミノ酸（Met を除いている）、10 残基の組み合わせであるから、 $19^{10} = 6 \times 10^{12}$  である。例えば  $1 \mu\text{M}$  の mRNA を含む翻訳反応液を 1mL 使用するとき、この中には  $1 \text{ nmol} = 6 \times 10^{14}$  分子の mRNA が存在する。これは、上記の可能な組み合わせを理論的に網羅できる分子数である。

こうして作成したライブラリーと、標的蛋白質を固定化した磁気ビーズを用いて図4B に示した過程を繰り返す。一般的にこの過程を 5 回ほど繰り返すことで、標的蛋白質に結合する特殊ペプチドが得られる。現在、このようにして作成した環状特殊ペプチドライブラリーから、血管新生を阻害する環状特殊ペプチドや、抗菌剤となる環状特殊ペプチドの創製を試みている。

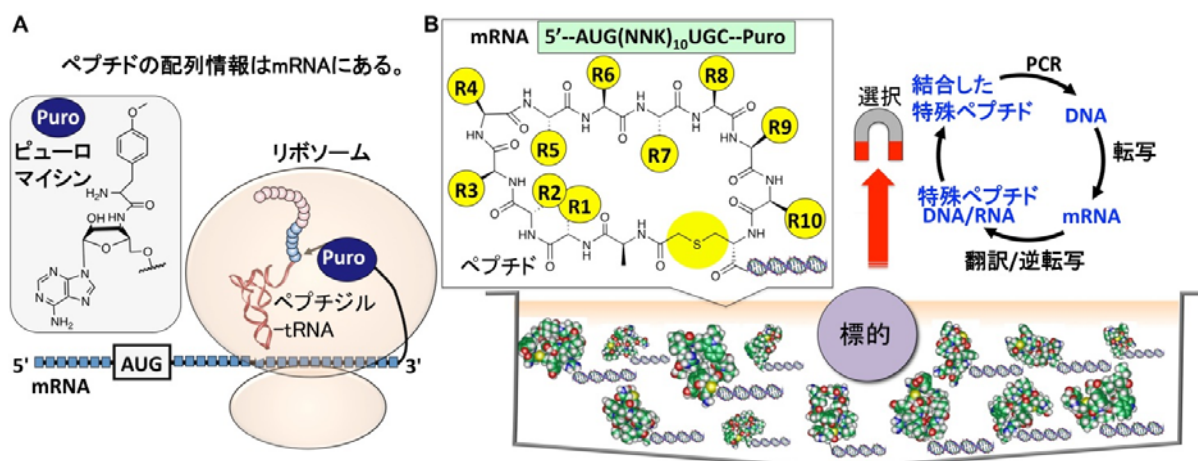


図4 (A) mRNA 提示法と (B) 特殊ペプチドの選択

#### 4. おわりに

ただし、本方法にも限界が存在する。例えば、翻訳では mRNA の配列によって翻訳効率に差があることが知られている。そのため、3 頁で示した多様性は、実際はもっと低いであろう。最近筆者らは、ライブラリーの多様性として、 $10^{13}/\text{mL}$  が妥当であることを明らかにした。これを踏まえ現在は、ライブラリーの多様性を mRNA の 5'-UTR を改変することで向上させている。また、特殊ペプチドのライブラリー化には、どのようなアミノ酸がリボソームに受け入れられるかを明らかにする必要があるだろう。最近筆者らは、様々な側鎖を持つ *N*-メチルアミノ酸、D 体アミノ酸、ベータアミノ酸を用いた翻訳を試し、ある特定の側鎖を持つアミノ酸であれば比較的効率よくペプチドに取り込まれることを明らかにした。ただしリボソームと適合しないアミノ酸も多く、この制限を打破するため、現在は様々な非蛋白質性アミノ酸が使用可能な改変リボソームを開発中である。

以上、本稿では特殊ペプチドの翻訳合成の意義とその応用について説明した。これからは、本研究において開発した増幅可能な化合物（特殊ペプチド）を使って、様々な機能性分子を創製したいと考えている。同時に、翻訳系の制限を化学の力を使って乗り越えることで、本技術を次世代の創薬法と呼べるような技術にすることが夢である。

#### 謝辞

本稿で紹介した内容の多くは、東京大学大学院理学研究科菅裕明教授の研究室において行った研究成果です。また、研究遂行には多くの研究者のご助力をいただきました。ここに深く感謝いたします。

#### 参考文献

- (1) Forster, A. C.; Tan, Z.; Nalam, M. N.; Lin, H.; Qu, H.; Cornish, V. W.; Blacklow, S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 6353-7.
- (2) Noren, C. J.; Anthony-Cahill, S. J.; Griffith, M. C.; Schultz, P. G. *Science* **1989**, *244*, 182-188.
- (3) Hohsaka, T.; Ashizuka, Y.; Murakami, H.; Sisido, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9778-9779.
- (4) Murakami, H.; Ohta, A.; Ashigai, H.; Suga, H. *Nat. Methods* **2006**, *3*, 357-9.
- (5) Xiao, H.; Murakami, H.; Suga, H.; Ferre-D'Amare, A. R. *Nature* **2008**, *454*, 358-61.
- (6) Goto, Y.; Ohta, A.; Sako, Y.; Yamagishi, Y.; Murakami, H.; Suga, H. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 120-9.
- (7) Nemoto, N.; Miyamoto-Sato, E.; Husimi, Y.; Yanagawa, H. *FEBS Lett.* **1997**, *414*, 405-8.
- (8) Roberts, R. W.; Szostak, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 12297-302.

## 研究紹介

# 遺伝・ゲノム情報を読み取れると何ができるか？ —人工DNA結合タンパク質の開発と応用

岡山大学大学院自然科学研究科機能分子化学専攻生体機能設計学講座 世良 貴史

### 1. はじめに

発生や分化をはじめ、多くの生命現象が、遺伝情報の読み取りにより制御されている。また、ショットガン・シーケンス法の開発により、長大なゲノム配列の迅速な解析が可能となり、ヒト、マウス、イネ、ショウジョウバエ等さまざまな生物の遺伝情報が次々と明らかになっている。そこで、遺伝情報の人為的な読み取り、すなわち、ゲノム上の特定の DNA 配列に結合するタンパク質を手に入れることができれば、多くの生命現象を宿主生物とは独立に、しかも我々が望むように操作することが可能となる。そこで、我々は、真核生物の多くの転写因子の DNA 結合部位として見出される亜鉛フィンガータンパク質を改変し、ゲノム上の特定の DNA 配列に非常に高い親和性で、かつ特異的に結合する人工 DNA 結合タンパク質を迅速に、しかもハイスループットの創出する方法を開発した。本稿では、この人工 DNA 結合タンパク質とはどのようなものか、また、これらの人工タンパク質（誘導体）を用いた応用例について紹介する。

### 2. 人工DNA結合タンパク質の開発

人工 DNA 結合タンパク質を作る方法として、主に二つのアプローチ、コンビネイトリアルなアプローチと、タンパク質の構造に基づいて合理的に設計するアプローチが挙げられる。コンビネイトリアルなアプローチは、タンパク質の巨大なライブラリーから目的のタンパク質を選抜する手法で、非常に強力であり、今まで天然には存在しなかった、優れた性能を有する人工タンパク質を数多く創出してきた。事実、我々も、開発した大腸菌を用いた *in vivo* セレクション法により、巨大なタンパク質ライブラリーから、標的の DNA 配列に特異的に認識できる、精緻な人工 DNA 結合タンパク質を得ることに成功している<sup>1)</sup>。しかしながら、コンビネイトリアルなアプローチは、トリッキーかつ手間がかかり、多種多様なタンパク質を迅速に創出するには、多くの熟練した研究者あるいはオートメーション化を必要とする。

そこで、我々は、ゲノム上の様々な DNA 領域を対象にできるよう、合理的分子設計アプローチに基づき、より迅速に多種のタンパク質を創出できる、人工 DNA 結合タンパク質の新たな創出法を開発することにした。鋳型となるタンパク質としては、転写因子の DNA 結合部位として見出される、亜鉛フィンガータンパク質を用いた。なぜなら、このタンパク質は、1) モノマーとして DNA に結合し、2) 分子内にフィンガードメインを多数有し、長い DNA 配列を認識できることから、非回文配列が多く見られるゲノム上の DNA 配列の特異的な認識に適し、かつ3) ひとつのアミノ酸がひとつの核酸塩基を他のアミノ酸残基とは比較的独立に認識していることから、その特異性を変えることが比較的容易と考えられるからである。我々は、今まで報告されてきたタンパク質・DNA 複合体に見られるアミン酸-核酸の認識パターンおよびアミン酸と核酸塩基の化学的な性質等に基づき、新たに「DNA 認識コード表」を開発した<sup>2)</sup>。このコード表の特徴は、亜鉛フィンガードメイン中の特定の場所の特定の塩基の認識に1個のアミノ酸を割り当てたことである。従って、この表を用いることにより、標的 DNA 配列さえ決めれば、一義的に認識アミノ酸セット、すなわち人工亜鉛フィンガータンパク質(図1)をデザインすることが可能となる。我々は、この手法によりデザインされた人工 DNA 結合タンパク質が標



図1. 人工亜鉛フィンガータンパク質。この図では、3個の亜鉛フィンガーを有する人工タンパク質を紐とりボンで示している。黒色の丸は、亜鉛を示す。

的 DNA 配列に非常に高い結合能（例えば、3 pM 以下の解離定数）を有し、かつ生細胞あるいは生物個体において、1、2 塩基の違いを識別できることをすでに報告している<sup>3,4)</sup>。

### 3. 人工 DNA 結合タンパク質の応用

上述した人工 DNA 結合タンパク質の応用例として、本稿では以下の 3 つを紹介する。

- 1) 人工亜鉛フィンガータンパク質自体の強い結合能を利用した、ウイルス複製阻害
- 2) 人工 DNA 結合タンパク質に転写調節ドメインを融合させた「人工転写因子」を用いた、標的遺伝子の発現調節
- 3) 人工 DNA 結合タンパク質に DNA 切断部位を融合させた「人工制限酵素」を用いた、ゲノム改変を目指した位置特異的 DNA 切断

#### 3-1. ウイルス感染の予防

ウイルスは、古くからヒトや、様々な家畜および農作物に感染し、多大な損失を与え続けており、その感染を防ぐことは非常に重要な問題である。その基本的な複製メカニズムは、動物および植物においてよく保存されている。すなわち、ウイルスが宿主生物に侵入し、最終的に核に到達した後、ウイルスゲノムから発現されたウイルス複製タンパク質（Rep）がウイルスゲノム上の複製起点に結合することにより、ウイルス複製が開始される。ウイルスが増殖することにより、最終的に発病してしまうので、もしこの Rep タンパク質のウイルス複製起点への結合を何らかの方法で阻害することができれば、たとえウイルスが植物内に侵入しても、ウイルスは複製できず増殖できないため、ウイルス感染を防ぐことが可能になると考えられる。

そこで、我々は、植物ウイルスによる農作物の損失を防ぎ食糧生産を向上させる新たな手法を開発すべく、人工 DNA 結合タンパク質を用いて、ウイルス複製タンパク質のウイルスゲノム上の複製起点への結合を阻害することによりウイルスが侵入してきても感染しない植物の創出を試みた<sup>3)</sup>。この場合、植物として、実験室でよく用いられているシロイヌナズナを選び、植物ウイルスとして、シロイヌナズナをはじめ様々な植物に強く感染し枯死させることが知られている beet severe curly top virus

（BSCTV）を用いた。この研究では、BSCTV の Rep タンパク質よりも千倍以上強い DNA 結合能を有する人工 DNA 結合タンパク質を開発し、Rep タンパク質のウイルス複製起点への結合を効果的に阻害できることを確認した。次に、この人工 DNA 結合タンパク質遺伝子を、植物に侵入できる菌であるアグロバクテリアを用いてシロイヌナズナの生殖細胞に組み込み、最終的に人工 DNA 結合タンパク質を発現する組換え植物を作製した。この組換え植物および野生型植物に BSCTV を曝したところ、図 2 の植物 2 で示されているように、野生型のシロイヌナズナは感染し、報告どおり茎の成長が停止し、最終的には枯死した。これに対し、人工 DNA 結合タンパク質を発現するシロイヌナズナ（図 2 の植物 3 および植物 4）では感染症状は全く見られず、ウイルスに対する免疫性を植物に人工的に付与することに初めて成功した。さらに、本手法が、重要な野菜であるトマトにおいても有効であることを確認している（現在、投稿準備中）。

なお、我々はこの手法をヒトに感染するウイルスにも適用し、子宮頸がんの原因ウイルスであるヒト・パピローマウイルスの複製阻害にも成功した<sup>4,5)</sup>。開発し



図 2. 人工亜鉛フィンガータンパク質によるウイルス感染耐性。野生型植物に BSCTV を感染させると枯死した（植物 2）。これに対し、人工亜鉛フィンガータンパク質を発現する植物は、BSCTV 感染に対して完全な耐性を示した（植物 3 および 4）。植物 1 は、ウイルスを感染させていない、健康な野生型の植物を示す。

たヒト細胞膜透過能を有する人工 DNA 結合タンパク質は、従来の薬剤よりも高い抗ウイルス活性を示した<sup>12)</sup>。

### 3-2. 遺伝子発現の制御：人工転写因子

細胞あるいは生体の核内で転写装置を標的遺伝子近傍にリクルートできれば、標的遺伝子の発現を人為的に制御することが可能となる。そこで我々は、人工 DNA 結合タンパク質に転写調節ドメインおよび核移行シグナルを融合させた人工転写因子 (図3) を作製し、これらを用いて、植物およびヒト由来細胞において内在性の標的遺伝子の発現を自在にコントロールすることにも成功している<sup>2,6)</sup>。例えば、血管新生を誘導する血管内皮増殖因子の発現を細胞レベルで抑制、あるいは亢進できる人工転写因子をそれぞれ開発した<sup>7-9)</sup>。現在、これら人工転写因子を用いて、虚血症疾患やガンの治療を目指した応用研究を展開中である。

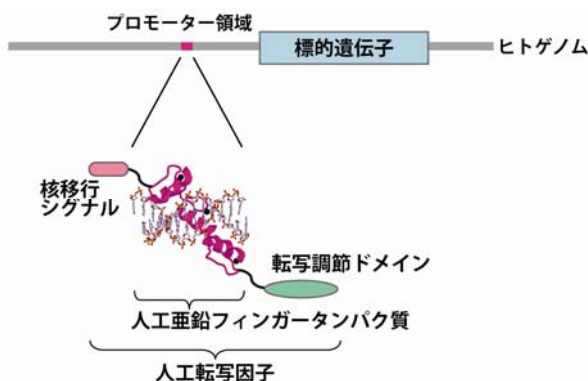


図3. 人工転写因子による標的遺伝子発現の調節

### 3-3. ゲノム情報の改変：人工制限酵素

標的 DNA 配列を効果的に切断する人工制限酵素の開発が、古くから様々なグループにより試みられてきた。ゲノムを対象にした人工制限酵素を用いて、ゲノム上の標的サイトを特異的に切断できるようになると、相同性組換えや非同末端再結合を通して、ゲノム DNA を効率よく加工できるようになり、生物学だけでなく、分子生物学的にも有効なツールとして、その開発が望まれている。現在、その中で最も有望視されているのが、亜鉛フィンガー・ヌクレアーゼ (ZFN) である。この人工酵素は、亜鉛フィンガータンパク質に制限酵素 FokI の DNA 切断活性部位を融合させた人工タンパク質であり、ZFN 2 分子で DNA を 1 箇所切断できる。この ZFN を用いて、動物細胞だけでなく動物個体においてもゲノムの改変に成功している。しかしながら、この ZFN は、その構造上の特性から、基質 DNA とその切断生成物とを識別できず、天然の制限酵素のように高いターンオーバーで、標的 DNA を効率よく切断することができない。そこで、我々は、従来の ZFN を改善すべく、DNA 切断

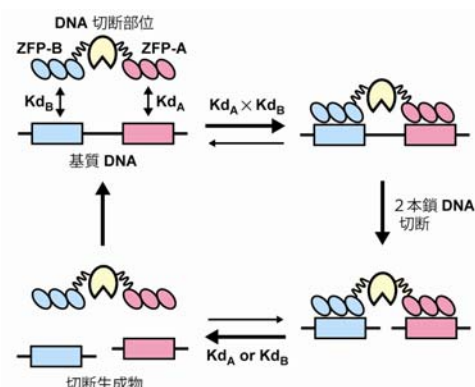


図4. サンドイッチ型亜鉛フィンガー・ヌクレアーゼの構造および DNA 切断サイクル。亜鉛フィンガーを楕円で、亜鉛フィンガータンパク質 (ZFP) の結合サイトを長方形で、また解離定数を  $K_d$  で示している。なお、2本鎖 DNA を直線で示している。

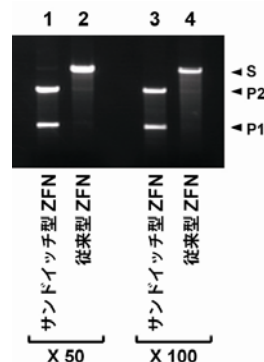


図5. サンドイッチ型亜鉛フィンガー・ヌクレアーゼによる高ターンオーバー DNA 切断。右側の矢印の S は基質 DNA を、P1 と P2 はそれぞれ切断生成物を示している。下部の倍率は、用いたタンパク質に対する基質 DNA の過剰度を示している。

活性部位を2分子の人工亜鉛フィンガータンパク質で挟んだ、サンドイッチ型 ZFN を新たに開発した (図4)。このサンドイッチ型 ZFN は、二つの人工亜鉛フィンガータンパク質の認識サイトの間の DNA 領域を特異的に切断するので、基質 DNA に強く結合して切断した後は、切断生成物に対する解離定数が大幅に上昇することから、天然の制限酵素のように高いターンオーバーで標的 DNA を切断することが期待される<sup>10)</sup> (図4)。実際、従来の ZFN と DNA 切断効率を比較すると、大幅な改善が見られた<sup>11,12)</sup> (図5)。さらに、天然の制限酵素のように、標的配列の一箇所で DNA を切断し、粘着末端を生成することを確認している。現在、この高いターンオーバーで標的 DNA を切断できるサンドイッチ型 ZFN を用いたゲノム改変を試みているところである。

#### 4. 今後の展望

以上、筆者のグループの研究例として、人工 DNA 結合タンパク質のデザイン、および人工 DNA 結合タンパク質あるいはその誘導体を用いた、3つの応用例を紹介させていただいた。ご存知のように、遺伝子発現や DNA 切断だけでなく、様々な遺伝子発現制御やゲノム修飾に関与するタンパク質・酵素群が知られている。例えば、近年注目されているエピジェネティクスの分野に限っても、DNA のメチル化やヒストンのアセチル化など、様々な酵素が知られている。このように人工 DNA 結合タンパク質への融合機能ドメインはまだまだ豊富にあり、今後も新しい人工 DNA 結合タンパク質誘導体の開発が報告され、新しい分子ツールとしての基礎研究から応用研究まで幅広い貢献が期待される。

紹介させていただいた研究成果は、筆者のアメリカ時代の Torrey Mesa Research Institute のラボメンバーおよび青山安宏名誉教授 (現同志社大学教授) による温かい励ましおよびご指導の下、京大工学研究科時代の青山研究室メンバーの日々のたゆまない努力によって得られたものであり、紙面をお借りして皆様に厚く御礼申し上げます。

#### 参考文献

- 1) Sera, T. and Schultz, P.G., *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 2920-2925.
- 2) Sera, T. and Uranga, C., *Biochemistry* **2002**, *41*, 7074-7081.
- 3) Sera, T., *J. Virol.* **2005**, *79*, 2614-2619.
- 4) Mino, T., Hatono, T., Matsumoto, N., Mori, T., Mineta Y., Aoyama, Y., and Sera, T., *J. Virol.* **2006**, *80*, 5405-5412. 他
- 5) Mino, T., Mori, T., Aoyama, Y., and Sera, T., *Arch. Virol.* **2008**, *153*, 1291-1298.
- 6) Sera, T., *Adv. Drug Delivery Rev.* **2009**, *61*, 513-526.
- 7) Tachikawa, K., Schröder, O., Frey, G., Briggs, S.P., and Sera, T., *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 15225-15230.
- 8) Mori, T., Jun Sasaki, J., Kanamori, T., Aoyama, Y., and Sera, T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *390*, 845-848.
- 9) Mori, T., Jun Sasaki, J., Saito, Y., Aoyama, Y., and Sera, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3479-3481.
- 10) Mineta, Y., Okamoto, T., Takenaka, K., Doi, N., Aoyama, Y., and Sera, T., *Biochemistry* **2008**, *47*, 12257-12259.
- 11) Mino, T., Aoyama, Y., and Sera, T., *J. Biotechnol.* **2009**, *140*, 156-161.
- 12) Mino, T., Kagatsume, I., Shinomiya, K., Aoyama, Y., and Sera, T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *390*, 694-697.

## 部会行事

### 第5回バイオ関連化学シンポジウム

(第26回生体機能関連化学シンポジウム、第14回バイオテクノロジー部会シンポジウム、第14回生命化学研究会シンポジウム、第8回ホスト・ゲスト化学シンポジウム)

主催: 生体機能関連化学部会、バイオテクノロジー部会、  
生体機能関連化学・バイオテクノロジーディビジョン、  
フロンティア生命化学研究会、ホスト・ゲスト・超分子化学研究会  
共催: 日本化学会、日本薬学会、高分子学会、電気化学会、  
筑波大学学際物質科学研究センター(TIMs)  
協賛: 有機合成化学協会  
会期: 2011年9月12日(月)、13日(火)、14日(水)  
会場: つくば国際会議場「エポカルつくば」  
(つくば市竹園 2-20-3)、  
秋葉原より「つくばエクスプレス」45分、つくば駅下車徒歩10分。

**参加申込方法:** WEB サイト(<http://jointsympo.csj.jp>) から  
発表申込、予稿原稿の提出、参加登録のすべての手続を行う。

**発表申込締切:** 6月20日(月)

**予稿原稿締切:** 7月19日(火)

**参加登録(予約)締切:** 7月29日(金)

**内容:** ペプチド・タンパク・酵素、分子認識・超分子・モデル系、遺伝子関連などが関連する幅広いバイオ関連化学

**発表形式:** 口頭ならびにポスター

\*口頭発表(15分発表、5分質疑、3会場)は原則として1研究室1件まで。但し、申込は2件まで可。この場合は発表優先順位をつけ、2件目の採否は実行委員会の判断による。

**部会講演賞:** 生体機能関連化学部会あるいはバイオテクノロジー部会のいずれかの部会員になって1年以上が経過し、受賞時40才以下の部会員が対象。賞応募申請は発表申し込み時点で受付を行う。

**参加登録費:**

7月29日(金)(参加登録(予約)締切)まで...

部会員: 一般 6,000円、学生 4,000円、非部会員: 一般 8,000円、学生 5,000円

7月30日以降...上記の各参加種別に2,000円プラス。

\*いずれの会費にも予稿集代金が含まれています。

\*予稿集の事前送本はしていません。

懇親会: 9月13日(火)。参加費 6,000円(事前申込要)。

**実行委員長:** 鍋島達弥(筑波大学大学院数理物質科学研究科)

**連絡先:** 鍋島達弥 (〒305-8571 つくば市天王台 1-1-1)

筑波大学大学院数理物質科学研究科 第5回バイオ関連化学シンポジウム)

Tel/Fax: 029-853-4507

E-mail: biojoint@chem.tsukuba.ac.jp



## 「若手フォーラム」開催案内 第26回 生体機能関連化学部会「若手フォーラム」

生体機能関連化学部会・若手の会では、筑波大学で開催されます第5回バイオ関連シンポジウムの前日に「若手フォーラム」を開催致します。生体機能関連分野において第一線で活躍する大学および研究機関の研究者の中から、4名の先生に講演していただきます。また、ポスドク、学生など若手の研究者の発表、交流の場として、ポスターセッションと懇親会を行います。生体機能関連化学全般に渡る研究発表を30件程度募集します。学生の発表者の中から数名にポスター賞を授与する予定ですので、このフォーラムを機に若手研究者および学生の方々の刺激を得るために是非とも声をかけて頂き参加を促していただければ幸いです。

### 開催案内

主催：日本化学会 生体機能関連化学部会 若手の会

会期：9月11日(日) 13:00～20:00

会場：筑波大学 総合研究棟B棟 公開講義室  
茨城県つくば市天王台1-1-1

<アクセス> ○ つくばエクスプレスつくば駅つくばセンター発筑波大学行きバス 「第1エリア前」下車 徒歩1分

[http://www.tsukuba.ac.jp/access/tsukuba\\_access.html](http://www.tsukuba.ac.jp/access/tsukuba_access.html)

発表申込締切 8月19日(金)

予稿原稿締切 8月26日(金)

参加予約申込締切 9月2日(金)

発表形式 招待講演およびポスター発表 (学生を対象にポスター賞あり)

### 招待講演

大学および研究所の若手研究者4名の招待講演を開催 13:10～17:00

**ポスター発表**(懇親会を兼ねて開催、ポスター賞有) 17:20～19:30

### 参加および発表申込方法

発表題目、所属、発表者氏名(講演者に○)、連絡先(住所、電話、E-mail)を明記の上、予稿原稿を添えてE-mailにてお申し込みください。予稿原稿テンプレートファイルはWebページよりダウンロードしてください。( <http://web.me.com/yokahata4/wakate/Home.html> )

**参加登録費 学生 1,000円 一般 2,000円 (懇親会費込み)**

**(参加登録費および懇親会費は当日受付にてお支払い下さい。)**

### 申込先および問い合わせ先

〒226-8501 神奈川県横浜市緑区長津田町4259 B-53

東京工業大学大学院 生命理工学研究科生体分子機能工学専攻 岡畑・森研究室

代表世話人：高橋 俊太郎

E-mail [shtakaha@bio.titech.ac.jp](mailto:shtakaha@bio.titech.ac.jp)

世話人：花岡 健二郎(東京大学大学院薬学系研究科)、山村 正樹(筑波大学大学院数理物質科学研究科)

## 第23回生体機能関連化学若手の会サマースクールのご案内

生体機能関連化学若手の会サマースクールは、生体機能関連化学分野を中心とした若手研究者を対象とし、自由な討論や意見交換を通して相互の親睦を図るため、毎夏に行われています。ふるってご参加ください。

主催 生体機能関連化学部会若手の会

共催 日本化学会

会期 7月22日(金)13時～23日(土)13時

会場 宮島グランドホテル 有もと

〒739-0522 広島県廿日市市宮島町南町 364

発表申込期限:6月13日(月)

予稿原稿締切:6月17日(金)

参加申込締切:6月13日(月)

参加登録費(懇親会費込):一般 15,000円、学生 10,000円

### 招待講演(50音順・敬称略)

- 1.井川 善也(九州大学大学院工学研究院)「人工 RNA 創製における二刀流のススメ:分子デザインと進化工学」
- 2.小川 敦司(愛媛大学無細胞生命科学工学研究センター)「無細胞翻訳システムを利用した人工リボスイッチの開発」
- 3.小池 透(広島大学大学院医歯薬学総合研究科)「リン酸基結合タグ分子(Phos-tag)を用いたリン酸化生体分子の解析法」
- 4.原田 浩(京大大学生命科学系キャリアパス形成ユニット)「光イメージングで迫る腫瘍内低酸素がん細胞の動態とがん再発への寄与」
- 5.前田 大光(立命館大学総合理工学院)「電荷種駆動型 $\pi$ 空間の構築:「生命の色素」構成ユニットを利用して」
- 6.間世田 英明(徳島大学ソシオテクノサイエンス研究部)「多剤耐性菌に立ち向かう」

※ポスター講演もおこないます(学生ポスター賞あり)。

### 参加申し込み方法

申し込みフォームを HP (<http://chem.sci.ehime-u.ac.jp/~mori/page1.html>)からダウンロードし、氏名、所属、連絡先を明記の上、下記申し込み先までE-mailにてお申し込みください。(※タイトルは「2011seitai サマースクール参加申込」としてください。)

### 申込先/問合せ先

790-8577 愛媛県松山市文京町 2-5

サマースクール 2011 実行委員会(中田 栄司、池田 俊明、森 重樹(連絡))

電話(089)927-9663 FAX(089)927-9670

E-mail: [mori.shigeki.mu@ehime-u.ac.jp](mailto:mori.shigeki.mu@ehime-u.ac.jp)

<http://chem.sci.ehime-u.ac.jp/~mori/page1.html>

## お知らせ

### 平成23年度 生体機能関連化学部会役員

#### 【部会長】

杉本 直己 (甲南大理工・FIBER)

#### 【副部会長】

鍋島 達弥 (筑波大院数理)

#### 【幹事】

青野 重利 (岡崎統合バイオ)

居城 邦治 (北大電子研)

浦野 泰照 (東大院薬)

大槻 高史 (岡山大院自然)

片山 佳樹 (九大院工)

塩谷 光彦 (東大院理)

島本 啓子 (サントリー生有研)

白井 淳也 (武田薬品化学研)

杉山 弘 (京大院理)

高木 昌宏 (北陸先端大マテリアル)

高橋 俊太郎 (東工大院生命理工、若手代表)

民秋 均 (立命館大総合理工)

西村 紳一郎 (北大院先端生命)

浜地 格 (京大院工)

深瀬 浩一 (阪大院理)

三原 久和 (東工大院生命理工)

和田 健彦 (東北大多元研)

#### 【監査】

岡畑 恵雄 (東工大院生命理工)

渡辺 芳人 (名大院理)

## お知らせ

### 平成23年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事

#### 【北海道・東北支部】

萩原 伸也（東北大多元研）

松尾 保孝（北大電子研）

#### 【関東支部】

高橋 俊太郎（東工大院生命理工）

花岡 健二郎（東大院薬）

山村 正樹（筑波大数理）

#### 【東海支部】

檜田 啓（名大院工）

荘司 長三（名大院理）

#### 【関西支部】

瀬月内 健一（塩野義製薬）

舘 祥光（阪市大院理）

堂野 主税（阪大産研）

#### 【中国・四国支部】

中田 栄司（京大エネルギー理工学研究所）

森 重樹（愛媛大総合科学研究支援センター）

池田 俊明（広島大院理）

#### 【九州支部】

狩野 有宏（九大院先導研）

野中 洋（九大稲森フロンティア）

ニュースレター Vol. 26, No. 1 2011年 6月 14日発行

事務局：101-8307 東京都千代田区神田駿河台1-5, 日本化学会生体機能関連化学部会

Office of the Secretary : The Chemical Society of Japan, 1-5 Kanda-Surugadai, Chiyodaku, Tokyo 101-8307, Japan

URL: <http://seitai.chemistry.or.jp/>

mail to: [seitai@chemistry.or.jp](mailto:seitai@chemistry.or.jp)

編集委員：大槻高史, 青野重利, 民秋均