

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. 21, No.3 (2006. 11. 30)

目 次

◇ 巻 頭 言

部会に新しい遺伝子を 杉本 直己 1

◇ 部会20周年特集(3)

記念対談：生体機能関連化学の幕開け(続) 國武 豊喜、生越 久靖 2

21世紀の生体機能関連化学をはぐくむ

・ 次の10年 菊地 和也 9

・ バイオマテリアルからマテリアルバイオロジーへ 丸山 厚 10

◇ 研 究 紹 介

バイオインスパイアード触媒の開発と環境適合型物質変換 寫越 恒 12

光照射によって機能発現する人工核酸：DNA中メチル化シトシンの検出法と

遺伝子配列認識機能をもつプロドラッグの開発 田邊一仁 16

糖鎖の「ふり」をしてウイルスを騙すペプチド 松原 輝彦 21

白金一亜鉛複核錯体による配列特異的核酸塩基修飾を利用した転写因子

NF- κ B-DNA複合体の形成阻害 山田 泰之・青木 伸 26

◇ 部 会 行 事

生体機能関連化学部会合同シンポジウム講演賞選考報告 31

第18回生体機能関連化学部会「若手の会サマースクール」開催報告 32

第21回生体機能関連化学シンポジウム「若手の会フォーラム」開催報告 34

◇ お知らせ

「生体機能関連化学実験法」について 36

部会に新しい遺伝子を

副部会長 甲南大理工・FIBER 杉本 直己

本部会は1985年(昭和60年)に誕生し、20年以上の歴史をもつ。その歴史は、迸る情熱によって奔走された部会創生期の先生方や、その熱き想いを引き継がれた第二世代の先生方によって、光り輝けるものになった。さて、部会が新しい四半世紀を迎えるにあたり、我々「第三世代」は部会にどのような新しい遺伝子を加えることができるだろうか。

その新しい遺伝子導入の一つは、産業界の研究者との交流であろう。すでに、日本化学会においては産学連携の重要性が話題になって久しく、重要なイベントも年会で始まっている。このイベントはATP(アドバンスト・テクノロジー・プログラム)と呼ばれている。いかにも、活力が頂けそうなネーミングである。

このATPは、基礎化学研究・基盤化学研究の応用、実用化、事業化を中心とする産学連携のための新しい企画として、2005年に材料分野で始まった。来る第87春季年会(2007)において、この材料分野のATPは6セッション(20サブセッション)になり、興隆を極めている。我々バイオ部門でも、第87春季年会から2セッション(グリーンバイオとフロンティアバイオ)で、いよいよ「バイオケミカルテクノロジー」のATPを始める。サブセッションは、バイオコンバージョン、バイオマス、バイオポリマー、植物バイオテクノロジー、ナノバイオ分子構築、バイオマテリアル、バイオ計測、先端医工学の8つである。どのサブセッションも、産官学の招待講演・依頼講演からなり、我こそは未来の産学連携の星と思われる方や自分のアイデアや成果を産業界に問うてみたい方などはポスター発表に申し込んで頂くことよい。青山部会長もATPを産業界と部会の交流の第一歩として重要視されており、本部会もバイオテクノロジー部会や生命化学研究会とともにATPに協賛している。部会員の皆様には時間の許す限りATPに参加して頂き、新しい息吹を感じて頂きたい(詳細は化学と工業の2006年10月号参照)。

もう一つの遺伝子導入は、国際交流にあらう。海外の第一線の研究者との交流は、我々にとって重要であることは論を待たない。特に、欧米以外の研究者との交流も、今後是非とも発展させなければならない課題である。幸いにも、「アジア国際シンポジウム」の試みが、第87春季年会から始まる。担当するのはディビジョンではあるが、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、若手(40歳程度以下)で活躍中の3人のアジアの俊英が各々30分の講演をする予定である。今後は部会のシンポジウムでも、このような国際交流の活用を考えることが肝要であらう。

そのほかにも、若手研究者の活性化も、重要な課題であらう。ただ、あまりに押しつけがましい活性化は、若い「第四世代」、「第五世代」にとっては、「小さな親切、大きなお世話」であらう。知恵を貸してほしいといわれれば提案するが、若手研究者の自発的発案が望まれる。

我々「第三世代」は「唐様で書く」ことだけは避け、活きのいい良質の遺伝子だけを次の世代に遺伝させたいものである。

生体機能関連化学の幕開け(下)

国武豊喜×生越久靖

前号に続き、部会設立時の中心メンバーであった国武豊喜北九州大学副学長（九州大学名誉教授）と生越久靖豊橋技術科学大学監事（京都大学名誉教授）の対談の様態を伝える。前回は、部会設立の背景となった学問の流れについて語っていただいたが、今回は、部会の設立前後の状況、活動分野の変遷、今後の展望へと話が進んだ。

（東北大学多元物質科学研究所 栗原和枝）

「酵素類似様機能を持つ有機化学反応の研究会」の旗揚げ

栗原 そして、いよいよ 1973 年に、現在の部会の前身ともいえるべき「酵素類似様機能を持つ有機化学反応の研究会」が始まった・・・。

国武 実は、その前の 1970 年に、太垣さんと田伏さんと私が中心になって、Bioorganic Chemistry 研究会という同好会のような研究会を作ったんです。私のところで最初の事務局を引き受け、ニュースレターを出しましたが、3 号しか続きませんでした。

生越 でも、3 人の先生方のその頃の共同謀議で、最終的に「酵素類似」という看板ができたと聞いておりました。

国武 向山光昭先生に入っただき、ある程度正式な研究会になりました。

生越 こういう分野をやりたいとくすぶっていた研究者が全国から集まりましたね。私も、無機化学や物理化学のほうから入っていききましたが、初めはちょっと入りにくかった。

国武 そうですね。やっぱり有機反応機構色が強かったから、高分子の人たちもちょっと距離を置いていました。

生越 有機反応機構の人たちはみんなよくできたし、血気盛んで、ちょっと荒っぽい議論をすると、「間違っている」とめちやくちやに叩かれましたね。それで、我々金属錯体関係の人間は錯塩化学討論会の方で発表することも多かったです。最初の頃は、中原研（阪大）、村上研（九大）、小林研（東工大）、私たちの 4 グループが話をするのに、1 日の午前中だけで十分でした。それが、何年かたったら、丸 1 日かかり、最後には 3 日間を占有するようになった。そういう流れでしたね。

国武 有機反応機構討論会から、田伏先生、太垣先生、大餐先生など、バイオを志向する方たちが出てきて、そこに無機の人も合流しようとしたわけですが、それが本格化したのは、やはり部会ができてからですね。

生越 そうですね。「酵素類似」ができた頃は、国際的にもこの研究分野が認知された時期ですね。1978 年には、ハワイで生物有機化学の日米共同セミナーが開かれました（次ページの写真参照）。このときは、のちにノーベル賞をとったクラムをはじめ、元気な方々が

参加しましたね。このセミナーは、「酵素類似」の発展に大きく寄与し、後の部会誕生につながりました。

栗原 クラムの名前が出たのでホスト・ゲストの流れをうかがっておきたいのですが、ホスト・ゲストという考え方は、酵素ミメティックとして出てきたのでしょうか？

国武 もともとはそうなのですが、「ホスト・ゲスト」というネーミングには、必ずしも酵素にかかわらないコンセプトだという意味が込められているんです。

生越 シクロデキストリンは、やや単純だという感じがありました。私は、村上先生の推薦もあって 1993 年に京都で包接と分子認識の国際会議をお世話したのですが、そのときに調べたところ、やはりクラムとレーンの分子認識化学の底流が影響を与えていましたね。広い意味で超分子化学の線につながっています。

栗原 初期には、包接に、親水・疎水、あとはスペースの大きさというぐらいでやっていたということですか？

国武 分子認識は 70 年代の後半ごろから水素結合がらみとなり、有機金属も分子認識となって、どんどん広がっていったのです。

生越 水素結合という点では、ワトソンたちが DNA の重要な構造因子として取り上げていたことが大きいですね。

国武 最初は皆さん水素結合を生かすために有機溶媒系でやってたんです。その後、だんだん水系とか、極性溶媒系でもやって、核酸のような複雑な構造がやれるようになると、



ハワイで開かれた生物有機化学日米合同セミナーの参加者（敬称略）
後列（左から）：遠藤 忠、クラム、三枝武夫、カイザー、向山光昭、プレスロー、伊勢典夫、ノウルズ、吉田善一、1人おいて、亀谷哲治、グッチェ
前列（左から）：金岡裕一、太垣和一郎、コールマン、田伏岩夫、生越久靖、2人おいて、国武豊喜、畑 辻明

ほんとうにおもしろくなってきました。水素結合は、クラムも、レーンも、レベックもやっていた。

生越 超分子という概念が出てきたのは、分子集合体のほうからですね。

栗原 レーンは、ホスト-ゲストのあとの概念として超分子ということを出したのですね？

国武 そうです。クラムのホスト-ゲストがあって、レーンがそれをフォローし、そのあとで、超分子を強く打ち出したんです。

栗原 ですから、むしろ国武先生が 1977 年に合成二分子膜を作られ、そしてモレキュラー・アーキテクチャー（分子組織体）を提唱されたほうが早い。

国武 私が、モレキュラー・アーキテクチャーという提案をしたのは、ERATO の 1 年前の 1985 年ですから、まあ、早いです。しかし、ドイツのハンス・クーンが分子膜を分子組織体と称する提案はすでにありました。

生越 ネーミングで先んじられたわけですね。

国武 ただ、あまりコンセプトとして意識はしてなかったですね。

部会設立前後のこと

栗原 さて、「酵素類似」が発展して、1985 年に生体機能関連化学部会が設立されました。設立の経緯は、村上先生（ニュースレター 2002 年 No.3, p.29）と太垣先生（同 2003 年 No. 1, p.10）が書いておられるので詳細はそちらに譲りますが、先生方にもいろいろとご苦労があったと思います。

生越 部会の発足当時、田伏部会長は幹事をお願いするのに、あまり有機化学関係の方に偏らないように、また、関西の人ばかりに偏らないようにと、気を使ってお願いしておられました。糖と金属をやっておられた東大工学部の吉川貞夫先生には、部会設立前に関東のまとめをお願いし、ずいぶん助けて頂きました。部会の拡大を図ったときにも、吉川先生や東大薬学部の広部雅昭先生に協力して頂きました。

国武 実は、私はこの頃から、だんだん縁が遠くなっていったんです。77 年ぐらいから二分子膜をやり始めていて、最初はバイオがらみの二分子膜でしたが、だんだん物理化学とか構造とかの研究が中心になっていったためです。

生越 国武先生には部会長をやって頂きたかったのだけれど、引き受けてもらえなかったですね。

国武 ちょうど、九大の工学部長になったので、2 つはできなかったのです。

生越 生体関連化学のような学際的な分野に対するスタンスは、人によって違います。有機化学なり高分子なり、自分の足場となる場所は別にあるわけですから。学際分野のほうで一仕事したら、もとの場所に戻る方もいるし、学際分野のほうにどっぷりつかるともいる。両方にかかわる方もいる。でも、部会ができたことで、この分野への参入が遅かった生物無機化学の人も入ってきて、各分野が融合しかかった状況ができたと思います。

国武 そうかもしれません。

生越 象徴的だったのは、1997年に横浜で開かれた生物無機化学の国際会議です。これは、私の後に部会長になられた東大(のちに東京理科大)の干鯛真信先生が組織委員長で、部会が中心になって開いたのです。副委員長は阪大理学部の中村 晃先生と名大理学部の山内 脩先生でした。つまり、この頃には生物無機化学の研究者が次第に増加し、部会の中でリーダーシップをとり、部会を引っ張る立場になっていたということでしょう。

栗原 高分子のほうはいかがだったのでしょうか？

国武 高分子学会関連の研究会では、材料としてタンパク質とか酵素を使うという話はありませんでしたが、結局、ケミストリーとしてバイオに踏み込むことはなかったですね。有機反応機構のほうから酵素反応機構をモデル化する研究は、酵素自体を扱わないとだめだというので撤退しましたが、高分子のほうも似たような状況で、少しモデル化をやったけれども、結局そのモデル化では意味がないという段階までわかってきて、そこでほぼ撤退したんです。

生越 遺伝子を操作する技術が進歩して、酵素の特定の部位を欠落させるとか、置換するといったことが、だれでもできる時代になってしまったからですね。

国武 酵素自体が分子として扱えるようになったから、モデルの研究はいらなくなったんです。

生越 1985年に、光合成細菌の電子伝達系が、タンパク質の複合体としてX線で明らかにされたのも大きかったですね。あれで、モデルをデザインするのがつらくなった。最近では、タンパク質と核酸の複合体の構造も次々に報告されています。ただ、X線では、静的な構造しか推定できませんから、ほんとうにそれが速度をコントロールしているのかどうかかわからないですが。

国武 モデル系の話は、さっき(前号)の遷移状態アナログの議論と似たようなところがあります。

生越 高分子ということに戻ると、ドラッグデリバリーとか、高分子自身を生体に使おうという動きも部会では出始めていますね。

栗原 生体工学部会のほうは、バイオリアクターとか、タンパク質をそのまま利用しようという観点ですが、生体機能関連化学部会は、化学物質として合成的視点が入るのが特徴ですね。

化学は生物のメイドになるのか？

国武 私がバイオから離れていったのには、もう1つ理由があります。それは、バイオに向かうと、分子が記号になってしまうということです。例えば、細胞内のネットワークの場合、ある分子種Aが反応して分子種Bができればいい。刺激と応答の関係がわかれば分子の実体がなにかということは直接関係がないわけです。化学自体や分子の実態から離れてくるんです。そういう意味で、化学が生物の中にどういう立場を占めるかは非常に難しくなっています。

栗原 そこは、今回ぜひ先生方に語っていただきたいテーマなんです。実は、部会の中でも、ホスト・ゲストをやっていた人は生体機能関連化学を重視するし、タンパク質などをやっている人たちは、ケミカルバイオロジーに向かおうとしています。

生越 どうも主流はケミカルバイオロジーに向かいつつありますね。こういう時代には、個人個人が、自分は化学のスペシャリストで行くのか、化学と生物や医学の複眼で行くのかというスタンスを決めることが必要かもしれません。そして、部会はどういう立場の人でも受け入れる場所にならないといけない。アメリカ化学会から”ACS

Chemical Biology”という雑誌が発刊されたことからわかるように、ケミカルという形容詞を生物にかぶせて広く分野をカバーしようという流れがあります。当然、これは各分野の境界線がもっと不鮮明になりつつあることによるのでしょうが、化学が主軸となって新しい発見に努める姿勢を見せているように思います。日本でも、言葉に振り回されずに部会が先見性をもってこの分野をリードされることを期待したいです。

国武 時代を切り開くことができるかどうかは、そこにかかっていますね。

栗原 最近、部会の中でも、細胞内の活動を探るためのプローブを作るといった、バイオに役立つ化学をやるという研究がさかんになっています。

国武 基礎学問であっても、道具として有効だという部分は必ずありますから、非常にいいプローブを開発するのが研究目標になってもいい。ただ、そのとき、化学がバイオに仕えるメイドになってしまうのでは残念です。もちろん、生物がちゃんとわかることに役立つならそれも大事なのですが。

栗原 化学として何を残せるのか、バイオを語る化学の言葉はあるのかということですね。

国武 そうということです。それがいいから、今の状況になっているんじゃないかと思います。バイオミメティクスから、バイオフィンクショナルになって、生物の機能を上手に使えばいいと割り切っているところがありますね。しかし、今後、ケミカルバイオロジーへと進むなら、もうちょっと本質的な理解も含めるところがあっただけいいはずですよ。

栗原 バイオのほうは、さまざまなツールがあるから、手を動かしていれば何かできるような時代ですね。そういうものではなく、化学のほうから提案できる分野は何でしょうか。



国武豊喜先生



生越久靖先生

生越 例えば、化学進化ですね。特に生命現象と生物進化とのかかわりには依然として興味があります。カスケード反応もいいテーマだと思います。あとは、生体反応をダイナミックにとらえる方法が出てきてほしい。先ほども少し触れましたが、X線で決められる複合体の構造は静的ですから、それらの知見を土台にしてもっと動的過程を明らかにする時代に向かうのでしょうか。

国武 そうですね。今は、コマ撮りのようにいくつかの複合体の構造を決んとうのダイナミズムをとらえているわけではない。

生越 そもそも、生体内では、酵素が基質を認識する初期過程は平衡論で理解してもいいでしょうが、酵素機能を発揮するプ

ロセスは動的な分子認識を考えざるを得ないと思います。非平衡系の熱力学を採り入れた分子認識に興味があります。

国武 それはとても大きな問題ですね。だいぶ前に、表面の結合定数について栗原さんと議論したことがあります。ホスト部位とゲスト分子を無限遠から徐々に近づけていく状況を見ると、ランダムな衝突だけでは説明できないようなのです。こんなふうに、今の反応理論に入っていないことはいっぱいありうるわけです。

生越 分子認識の動的過程を理解するには速度論を採り入れて考えることも重要ですね。これもあまりやられていない。生体内で分子が反応するとき、特定の経路で反応するかどうか、それを突き詰めるのが化学かなと思います。

国武 生物は、分子間の距離、媒質の粘度、相互作用などが非常に複雑な系ですから、単純な反応理論では整理できないわけです。そういう系に対して、化学の側からどうアプローチするかということがないと、生物を化学の言葉では語れない。

生越 ホルモンやフェロモンの情報の伝わり方など、生体の感覚科学にも化学のほうからチャレンジされていますが、研究手段の進歩のために化学ならではの何かがあると期待しています。大きなテーマはいくつもあります。若くて勇気のある人たちに、化学の側から生物に対して新たな概念を提供するぞという気概をもって取り組んでほしいですね。

(了)

(2005年8月19日、福岡県産業・科学技術振興財団のご厚意により同財団会議室にて。

構成：青山聖子)

次の 10 年間

大阪大学大学院工学研究科 菊地和也

「これから UCSD の Roger Y. Tsien 研究室に留学します。」「それ誰?」「Fura-2 を作った人です。」「... (何のことだか、返答に困る)」「で、その部屋の最近のトピックは何?」「GFP が面白そうに見えます。」「... (また、返答に困る)」全くこの通りではないが、この内容の会話が 1994 年に留学する前 (間) に色々な先生や学生と交わされた。とにかく、この人 (私) はよくわからない研究室に留学するのに違いないという印象を会話相手に与えていたに違いない。

当時から Tsien 教授は生物学者の間では有名であったが、化学者の間ではほとんど認知されていなかった。しかし、10 余年の月日が経ち、バイオイメージングは生物学、化学から応用物理学まで、幅広い研究者の間で盛んに研究されるようになった。今では Tsien 研究室は化学者の間でも知られるようになった。

当時、研究室の隅には手作りの共焦点顕微鏡が雑然と組み上げられていた。現在ではお金さえあればどの研究室でも手に入る技術となっている。また、Tsien 教授自作のレシオイメージング用コンピュータープログラムが、すぐフリーズして大いに困った思い出も隔世の感がある。今では誰でも使えるソフトが簡単に手に入る。さらには、近くの hood の中でいつも突沸させていた clumsy な友人が、本当に有用な蛍光プローブを合成し、さらにはベンチャーまで立ち上げ大金持ちになる様子を目の当たりにし、噂には聞いていたアメリカンドリームが実在することを知った。この間に一番学んだことは「本物を目指す」ことである。「本物」とは試験管の中だけで機能する分子ではなく、実際の生物に加えて新たな情報を引き出すことができるポテンシャルを有した化合物である。この「本物」の開発は生物応用というハードルを課すことで初めて実現可能になる。つまり、本当に生物に使える条件をクリアするために目標設定をすることで、化学研究レベルが向上するのである。

さて、前述の通り自分が参加している分野が盛んになるのは面白いこと身をもって経験できた。これは、あくまで自分勝手に面白いと思って入り込んだ結果である。言い換えれば、現在のように盛んになると思っていた訳ではなく、これまでは運が良かった面も大いにある。この様に考える理由には、本当に何も無いところから分子設計を行い、自作の化学プローブをもとにバイオイメージングの分野を立ち上げた Tsien 教授の凄さを見知ったこともある。ともかく、これまでの 10 年間よりも大切なのはこれからである。自分が信じていることができる思いこみによって、次の 10 年間の研究を楽しむことができれば、と思う。研究者人生のうちで、あと 2 回は前の 10 年間のような経験をしたい。このために、日夜アイデアを練っている。

融合領域の研究をしていると、大切なのは化学ですか生物学ですかとよく聞かれる。人と違う切り口ができるのは、化学のアイデアに基づく分子展開のおかげである。つまり、新たに生物現象を発見することができた大本は自分の得意とする化学に起因するのである。今後の 10 年間も、化学の基礎を大切にすることではじめて拓くことができる生命科学研究を展開していきたい。

バイオマテリアルからマテリアルバイオロジーへ

九州大学先導物質化学研究所 丸山 厚

「先生、何でこの高分子は、2重鎖核酸を安定化するのに、核酸鎖の交換反応を速くするのですか??」。いま纏めたばかりの電気泳動のデータを手にも、韓国からの留学生、金君が、私の傍に来ていました。「速くすると思ったから、実験してもらっているんで、その理由をこれから一緒に考えていこう」とややしい加減な対応をしながらも、「ほんとだね」と声にならないいどにつぶやいたのは、期待以上のデータをみたときでした。

成り行き任せといっっては語弊もあるかもしれませんが、あまり明確に実験結果や方針を想定することなく、「何が起こるか分からない」、「どちらに転んでもかまわない」といったスタイルで、研究を進めるようにしています。私のバックグラウンドは医用高分子で、役立つなければ仕方ないといった見方もありますが、あまりニーズ指向の研究に偏らないよう心がけています。「意外性」、今風にいう「serendipity」のある研究結果に、一つでも多く出会うことをできれば幸運と思います。意外性の高い発見は、より独自性の高い研究のシーズとして期待できます。

主鎖となる高分子に他の高分子鎖が枝上に結合している高分子共重合体をグラフト共重合体と呼んでいます。グラフト共重合体の合成法の一つに、主鎖となる高分子に枝となる高分子をその末端でカップリングさせる方法があります。1992年ごろ、遺伝子キャリアへの応用を念頭に、カチオン性のポリアミノ酸であるポリリシンを主鎖、多糖の一つデキストランを側鎖にもつグラフト共重合体を作成することにしました。多糖には還元末端があり、その反応性を利用すれば容易にグラフト共重合体を得られると考えました。実際にやってみると、ほぼ定量的にカップリングが進行しました。高分子の末端は、一般的に反応性が低く、カップリング効率は低いだらうと推測していたのですが、うれしい誤算でした。そこで、どこまで側鎖を入れられるか、全くの遊び心で行ってみました。すると、重量分率で90パーセント以上もデキストラン導入できることがわかりました。

ポリリシンのようなカチオン性高分子は、核酸などのアニオン性高分子と高分子電解質複合体(IPEC)を形成します。複合体を形成すると、溶存状態が大きく変わるために、その円二色性スペクトル(CD)も大きく変化します。一方で、大量にデキストランをグラフトした共重合体では、核酸のCD変化がほとんど見られませんでした。丁度米国留学中に、日本に残した学生が進めてくれたのですが、これもやや意外だったので、帰国次第再現実験を行い確認したのを覚えています。

CDが変化しないので、相互作用をどのように定量化するかが問題でした。2重鎖の融解温度(T_m)に与える影響で見たらどうかと考えているときに、阪大・和田健彦先生によく調べられた核酸、たとえばポリデオキシアデニン(polydA)・ポリチミン(polyT)2重鎖を使うのが良いだらうとのアドバイスをいただきました。なるほどと思いながらも、polydAと

polyT は3重鎖も形成すること、また、3重らせんが遺伝子制御法（アンチジーン法）として欧米で研究が活発化していることを小耳に挟んでいたのも、3重鎖もいじってみようと思ひ、学生と測定しました。結果的に、共重合体が2重鎖、とりわけ3重鎖をきわめて強く安定化することを見つけることができました。

遺伝子キャリアを想定した研究から、核酸のハイブリッド形成に関わる研究にシフトし（流されて）、この頃から生体機能関連化学や核酸化学の領域とも関連が深くなり、多くの方にアドバイスをいただくことになりました。熊本大・井原先生には論文作成に際して助言をいただきました。理研（現東京理科大）の鳥越先生には生産的な共同研究の機会をいただきました。冒頭の会話は、ハイブリッド形成に関わる研究が進み、2重鎖と相同的単鎖が組み変わる鎖交換反応を共重合体が想像以上に顕著に加速することを見いだした時のことです。この金君の疑問は私にとっても疑問であり、その後も検討を続けているものの未だに明確な答えに行き当たっていません。

幸運にも、材料と核酸の組み合わせで、いくつかの“意外な発見”に出会うことができました。また、それを基礎的に解明する過程で、新たなシーズや応用にも繋げられる可能性も感じています。核酸が今まで出会ったことのない人工材料に触れたとき、核酸のもつ未知なる特性の一面を露呈してくれたのではと思っています。思い返せば、学生時代は「高分子上への細胞接着の制御と細胞分離への応用」に関する研究テーマをいただき、やはり合成材料の微細な差に細胞が敏感に応じて独特な挙動を示すことを見てきました。医用高分子を含むバイオマテリアルは、主に生体やその成分と適合し、機能を活かし、QOLの向上に寄与することを使命としています。が、これらの材料が、生命の謎を解き明かすうえでも、有用なプローブとなると感じて止みません。勝手に“マテリアルバイオロジー”と呼んでいます。様々にかつ自由にデザインできる材料と生体および生体成分の相互作用を調べることで、分子生物学あるいは細胞生物学上の新たな知見が掘り起こせフィードバックできると期待しています。

昨今、大学・研究機関におかれる研究者の立場が変わってきています。競争資金獲得、業績評価、社会貢献、産学連携 etc、時間的、精神的に制約を受けるなか、どうしても出口のはっきりしたニーズ研究が多く指向（嗜好？）されていると思います。逆に、研究の進捗が読みにくい基礎的研究、シーズ研究がなおざりにされているとも思います。ニーズ研究を行うなかにも、建前と本音をうまく使い分けて、基礎的体力をつける必要を感じます。基礎と応用のバランスと相互の知見のフィードバックを巧く・楽しくやってきたいものです。

バイオインスパイアード触媒の開発と環境適合型物質変換

九州大学大学院工学研究院応用化学部門（分子） 鷲越 恒
hshmatcm@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp

はじめに

ビタミンB₁₂はコバルトを中心金属とする錯体であり、メチオニンの生成や官能基転位反応を司り、その触媒作用は有機合成化学的観点からも極めて興味深い¹⁾。また近年、自然界で脱塩素化反応を行う菌体にコバルト含有のビタミンB₁₂が含まれていることも報告され、脱塩素化触媒としての応用も期待されている。ビタミンB₁₂酵素の鍵中間体は、コバルト-炭素結合をもつ有機金属錯体である。この結合はCo(I)種と有機ハロゲン化物との反応により容易に生成し、また可視光照射により開裂させることが出来る²⁾。このようにコバルト-炭素結合はその生成においては脱ハロゲン化反応を、開裂においては有機ラジカル種の生成反応という性質を併せ持つ。本研究ではこのようなコバルト錯体の特徴に着目し、図1に示したビタミンB₁₂錯体を合成し、様々な機能性材料とハイブリッドさせることで、環境適合型物質変換反応の開発を行った。

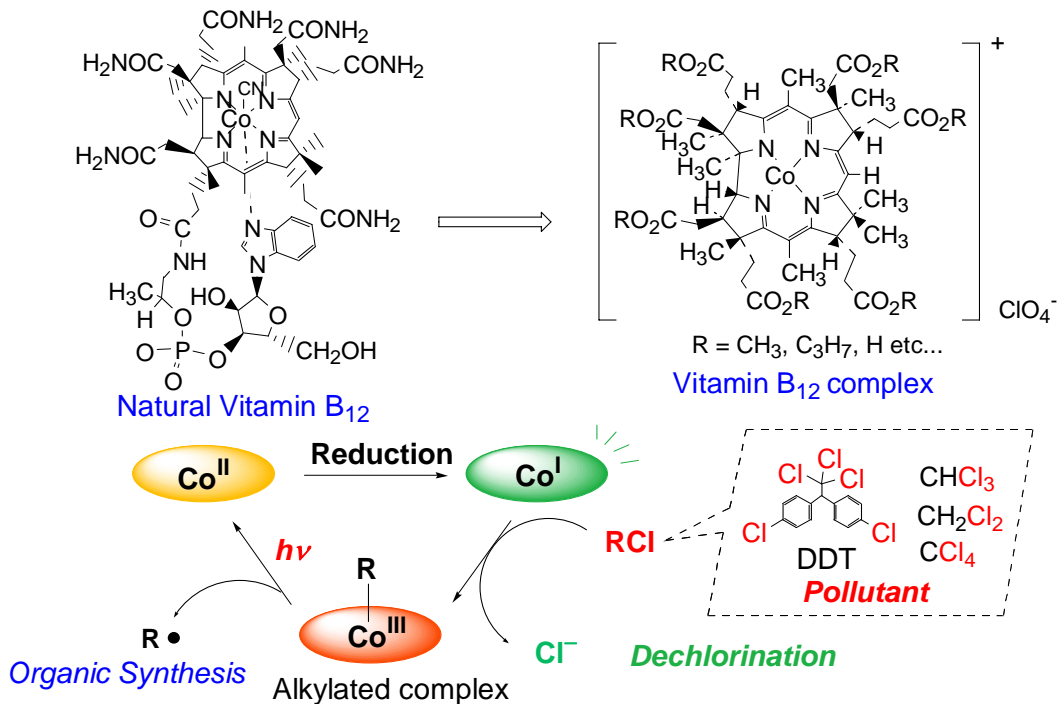


図1. ビタミンB₁₂錯体の構造と反応特性

ハイブリッド型触媒-ビタミンB₁₂修飾電極³⁾

不均一系触媒は、(1)少量の触媒を有効利用できる、(2)あらゆる媒体中で使用できる、(3)反応後、生成物との分離が容易である、(4)触媒の環境への流出の心配がない、(5)触媒

の再利用化が容易であるなど、環境適合型システムとして有利な点が多い。このような観点から、金属錯体を始め、各種触媒を担体上に担持した固定化触媒が数多く報告されている。特に担体として導電性の金属や炭素材料を用いた場合、修飾電極としての利用が可能であり、担持した錯体触媒を電気化学的に活性化することができる。そこで電極上に錯体触媒を固定化した修飾電極を作製し、電解還元により活性Co(I)種を生成し、有機電解反応へ応用した。固定化法としては、ゾル-ゲル法により作製したSiO₂膜中にビタミンB₁₂錯体を固定化したドーブ型電極(A)^{3a)}と、共有結合で錯体を電極上に直接固定化した共有結合型電極(B)^{3b)}を作製した(図2)。前者は錯体に特別な化学修飾を必要とせず、ゾル-ゲル溶液と混ぜるだけで大量の錯体を固定化できる。一方後者は強固に錯体を化学固定化することができ、高い耐久性を保持している。いずれも電気化学活性を保持した状態で錯体は固定化されており、光照射しながら定電位電解反応を行うことにより、有機ハロゲン化物に対し高い分解活性を示した。

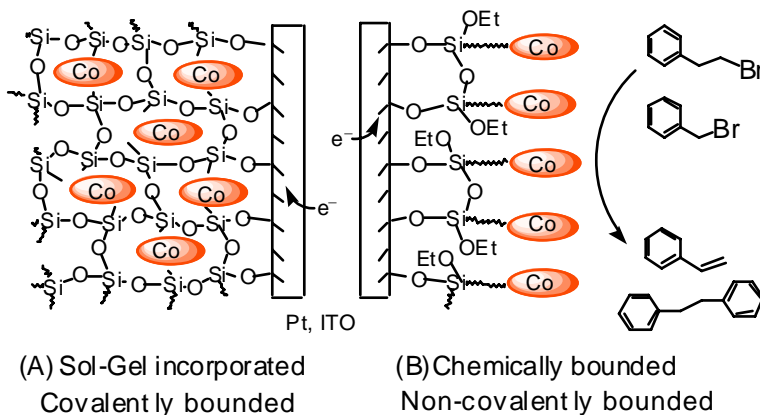


図2. ビタミンB₁₂-修飾電極の模式図

光増感型ハイブリッド触媒⁴⁾

Co(I)種の発生法として、高濃度な支持電解質を必要とする上記電解還元は必ずしもクリーンな手法とは言えない。そこで、光反応を利用したCo(I)種の生成を目的とし、光増感剤として多用されているルテニウム(II)トリスビピリジン錯体に着目し、光駆動型電子移動反応を利用した触媒サイクルの構築を行った。ルテニウム(II)トリスビピリジン錯体は可視光照射により励起され、犠牲還元剤(トリエタノールアミンなど)共存下では還元的消光を受け、高い還元力を有するルテニウム(I)錯体を与える(-1.35 V vs. Ag/AgCl)。よって本錯体の還元力を利用すればB₁₂錯体($E_{1/2}(\text{Co}^{\text{II}}/\text{Co}^{\text{I}}) = -0.6 \text{ V vs. Ag/AgCl}$)を触媒活性なCo(I)種へと還元することが出来る(図3)。そこでビタミンB₁₂錯体を触媒として使い、エタノール中ルテニウム光増感剤及び犠牲還元剤存在下で、環境汚染物質

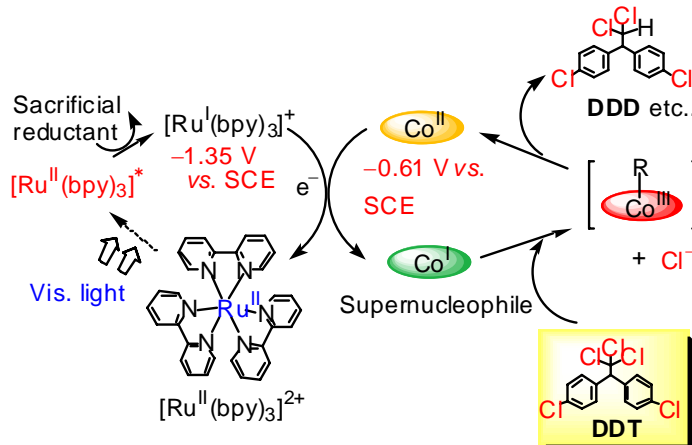


図3. 光駆動型電子移動反応による脱塩素化反応

であるDDT（有機塩素化合物）に可視光照射したところ、3時間でほとんどのDDTが消失し、主生成物としてモノ脱塩素体であるDDDが得られた。暗所やビタミンB₁₂錯体不在の場合では反応はほとんど進行せず、光駆動型電子移動反応により生成するCo(I)種が活性種となり、反応が進行していると推察できる。

ビタミンB₁₂-酸化チタンハイブリッド触媒⁵⁾

近年、金属錯体とナノ材料である各種半導体を複合させることで、光増感作用を付与した物質変換触媒が報告されている。本手法によれば、反応活性中心となる金属錯体と光増感作用を示す半導体との協奏効果を示すハイブリッド触媒の開発が可能となる。そこで我々は、n型半導体である酸化チタンに着目し、光エネルギーを駆動力としたビタミンB₁₂-酸化チタンハイブリッド触媒の開発を行った。酸化チタンに代表される酸化物半導体は、バンドギャップに相当する光照射により励起され、電子・正孔対が生じる。伝導帯の励起

電子は、ビタミンB₁₂錯体を触媒活性なCo(I)種へと還元するには十分な電位を有しているため、酸化チタンの表面にビタミンB₁₂錯体を固定化できれば、光駆動型ハイブリッド触媒の開発が可能となる。すなわちここでは酸化チタンはビタミンB₁₂錯体を担持する担体としてだけでなく、還元活性化する動力

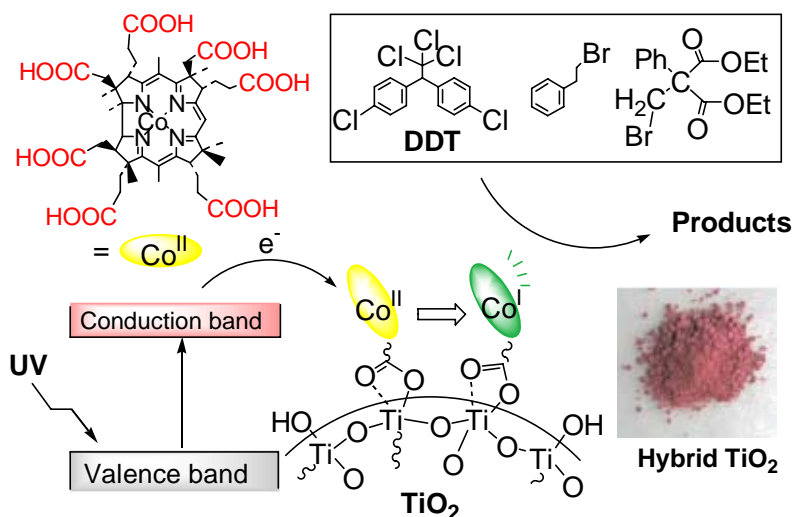


図4. ビタミンB₁₂-酸化チタンハイブリッド触媒の作動原理

源としても作用し得る（図4）。

ハイブリッド触媒は非常に簡便な操作で作製可能であり、側鎖にカルボキシル基を有するビタミンB₁₂錯体をアルコールに溶解し、市販の酸化チタン粉末を加え室温で攪拌した後、濾別するだけである。ビタミンB₁₂錯体のカルボキシル基が結合部位となり、酸化チタンの表面水酸基と相互作用し固定化される（表面被覆率は70～80%）。このビタミンB₁₂錯体は酸化チタン表面に安定に固定化されており、アルコール類など各種有機溶媒に分散させても1年以上で安定であり、超音波処理を施しても脱離しない。用いたビタミンB₁₂錯体は側鎖に7箇所のカルボキシル基を有しているため、多点相互作用により強固に酸化チタンと複合体を形成しているものと考えられる。

本ハイブリッド触媒を用い、有機塩素化合物(DDT)の分解反応を行った場合、数ミリグラム程度の触媒を用いるだけで、約1日で数百倍モルのDDTを脱塩素化することが可能である。前法では、ビタミンB₁₂触媒を活性化するために化学還元剤や電解装置（加えて高濃

度な支持電解質)が必要であったが、本ハイブリッド触媒は光エネルギーを駆動力とすることで、化学試薬や高価な反応装置が不要であり、反応液に触媒を加え光照射するのみである。またこのビタミンB₁₂-酸化チタンハイブリッド触媒は反応後、容易に濾別回収できるため再利用できる(図5)。さらに触媒自身はビタミンB₁₂および酸化チタンともに無害であるため、自然環境・人体に優しい環境浄化触媒と言える。さらに我々は、本ハイブリッド触媒を用い、ラジカル型有機合成反応への適用も検討した結果、二量化反応、官能基転位反応、環拡大反応など様々な物質変換反応への適用が可能であった。



図 5. ハイブリッド触媒の回収・再利用

おわりに

本研究では、ビタミンB₁₂酵素を範とした環境適合型物質変換反応の開発を目指した。酵素の活性中心を模倣した高活性な金属錯体を合成し、有機電解反応や光触媒とハイブリッドさせることで、様々な物質変換反応が可能となった。このようなバイオインスパイアード(生体連想)化学においては、従来の生体模倣化学では困難であった機能が発現し、その性能が著しく向上し得る。次世代の環境調和型社会の構築に、本バイオインスパイアード化学の発展が貢献すると確信している。

謝辞 本研究は、九州大学大学院工学研究院応用化学部門(分子)久枝良雄研究室で行われたものあり、久枝良雄教授ならびに共同研究者である学生諸氏に感謝致します。

参考文献

- 1) (a) *Vitamin B₁₂ and B₁₂-Proteins*, ed. by B. Kräutler, D. Arigoni, B. T. Golding, Wiley-VCH (1998); (b) *Chemistry and Biochemistry of B₁₂*, ed. by R. Banerjee, Wiley-Interscience (1999).
- 2) 久枝良雄、鳶越 恒、*有機合成協会誌*, **63**, 780-790 (2005); b) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **78**, 859-863 (2005).
- 3) a) H. Shimakoshi and Y. Hisaeda *et al*, *Dalton Trans.*, 2308-2312 (2003). b) *Chem. Commun.*, 50-51 (2004); c) *Dalton Trans.*, 878-882 (2004); d) *J. Electroanal. Chem.*, **507**, 170-176 (2001).
- 4) a) H. Shimakoshi and Y. Hisaeda *et al*, *Chem. Commun.*, 1806-1807 (2004); b) *Chem. Lett.*, **34**, 1806-1807 (2005).
- 5) 鳶越 恒、久枝良雄、*資源環境対策*, **42**, 99-102 (2006).

光照射によって機能発現する人工核酸：DNA 中メチル化シトシンの 検出法と遺伝子配列認識機能をもつプロドラッグの開発

京都大学工学研究科 田邊一仁
tanabeka@scl.kyoto-u.ac.jp

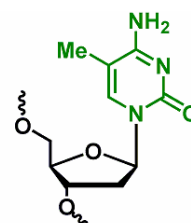
はじめに

近年、新しい機能を備えた人工 DNA が数多く開発され、DNA は機能性のナノスケール分子素子として認知されつつある。DNA は、アデニン-チミン、ならびにグアニン-シトシンという二種類の塩基対を介して二重らせん構造を形成することから、塩基配列を適宜設定することによって容易に高次構造を制御できる。他方、DNA 合成は、自動合成機を用いた合成法が確立されており、必要な機能性分子のアミダイト化合物を合成しておけば、比較的容易に修飾 DNA を作成できる。このような特性が人工核酸の開発研究を後押しした結果、化学的に修飾された人工 DNA は、新しいバイオ材料として遺伝子解析や遺伝子治療、さらにナノテクノロジーへの活用が期待されている。

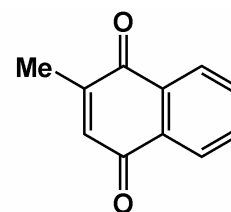
筆者は、光 (紫外線) 照射下において機能を発現する人工核酸の開発に取り組んできた。光反応は、照射箇所での反応が進行することから、任意の時間ならびに場所で反応を起こすことができ、反応制御が簡便であるというメリットを持つ。本研究紹介では、筆者らが開発した光機能性人工核酸の中から、DNA 中のメチル化部位検出に利用できる分子システム、ならびに光照射下で薬効を発現する光活性化型プロドラッグについて紹介させて頂く。

1 光反応を利用した DNA 中メチル化シトシン検出法の開発

分子生物学の研究の進展に伴って、遺伝子塩基部の化学修飾である DNA メチル化が疾患誘発に大きく関わるようになってきた。DNA のメチル化とは、メチルトランスフェラーゼという酵素により遺伝子塩基部にメチル基が付加される哺乳類ゲノム DNA の唯一の生理的な修飾であり、特に、シトシン塩基 5 位のメチル化は、ゲノム DNA とタンパク質との相互作用に影響を与え、遺伝子発現のオン・オフ制御を司る。このメチル化による遺伝子発現制御が疾患と密接に関わることから、遺伝子中のメチル化シトシン (^mC) を検出することは、臨床的に、また分子生物学的に重要である。こうした背景に基づき、これまでにいくつか ^mC の検出法が開発されてきた。^mC は、通常のシトシンと同様にグアニンと水素結合を形成するため、DNA チップやモレキュラービーコンに代表されるハイブリダイゼーションを基盤とした遺伝子解析法では検出できない。また、遺伝子を検出する際に被検体遺伝子は、ごく少量で実施できることが望



5-methylcytosine (^mC)



2-Methyl-1,4-naphthoquinone

ましい。したがって、通常の変異検出は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR法)を用いて、遺伝子のコピーを大量に作成した後、行なわれることがほとんどである。しかしながら、¹³Cは、PCR法を用いるとシトシンとしてコピーされるため、通常のPCR法ではメチル化の状況保持したまま被検体遺伝子の増幅ができず、既存のシステムを用いた高感度検出は実現できない。従って、メチル化検出には別法によるシグナル増幅が求められる。

以上のように、シトシンとメチル化シトシンを区別するには高度な技術が必要となる。これまでの報告例としては、ヒドラジンを用いたMaxam-Gilbert化学修飾法^{1a)}、Sodium Bisulfiteによる化学修飾法^{1b)}、制限酵素による切断を用いる手法^{1c)}等が報告されている。しかし、これらの方法は複雑な操作や長い反応時間を必要とする、検出配列に制限がある、検出に特殊な機器を必要とするといった問題点を抱えている。こうしたことから、現在もなお簡便で一般的なメチル化シトシンの検出方法の開発が大きな研究課題となっている。

筆者らは、メチル化シトシンが、1,4-ナフトキノン(NQ)を用いた光増感反応に極めて高い反応性を示す一方で、通常のシトシンはほとんど不活性であることに着目した。筆者らは、このような光化学反応特性をもつNQを鎖内に導入した光機能性DNAオリゴマー(NQ-ODN)を開発し、DNA中¹³C部位の検出手法を作成した²⁾。

具体的な検出システムを図1に示す。¹³C部を含む被検体DNAと相補的なNQ-ODNから成る二重鎖に光照射を行なうと、¹³C部が酸化され、アルカリ処理の後、鎖切断が生じる。

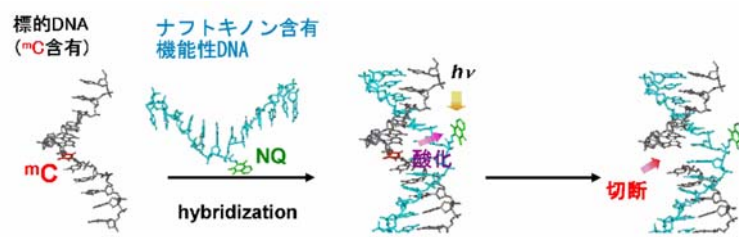
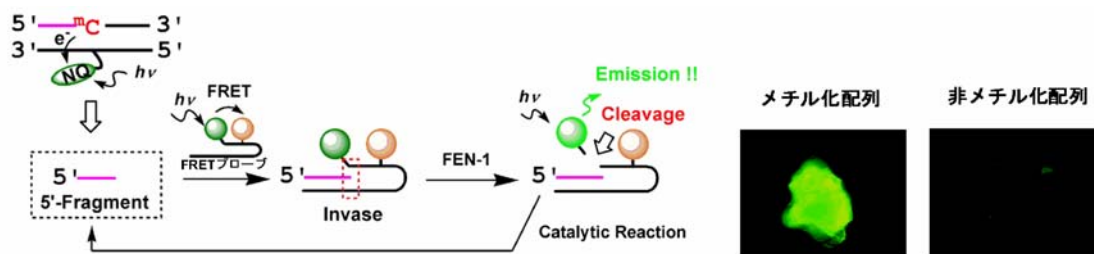


図1 光酸化反応を利用したDNA中¹³C部選択的切断

一方、非メチル化被検体DNAにNQ-ODN共存下で、光反応を行なっても何も起こらない。すなわち、光反応によって生じる鎖切断をモニタリングすれば、DNA中の¹³C部を検出できると考えた。実際に、メチル化ならびに非メチル化DNAとNQ-ODNの二重鎖の光反応をポリアクリルアミドゲル電気泳動(PAGE)により追跡したところ、¹³C部位で選択的にDNA鎖の切断が生じることが分かった。一方、非メチル化配列の場合は、同様の光照射を行っても、対応するシトシン部位での切断はほとんど観測されなかった。以上のことから、NQ-ODNは、DNA中¹³C部で選択的な光切断を誘起し、この切断を観測することにより、¹³C



光切断反応+改変インバーダー法による¹³C検出と酵素反応の繰り返し

蛍光発光によるDNA中¹³Cの検出

図2 選択的光切断と改変インバーダー法による¹³C部の蛍光検出

部を検出できることがわかった。

次に、上述の¹³C部切断を、蛍光発光による¹³C検出システムへと応用することを試みた(図2)。PCR非依存的な遺伝子変異検出法であるインバーダー法³⁾を改変し、光切断システムと組み合わせた。光反応によって被検体DNAを¹³C部で切断した後、インバーダー法のFRETプローブを加え、Flap endonucleases (FENs)にて処理した。その結果、FRETプローブの酵素(FENs)による切断が進行し、非常に強い蛍光発光が観測された。一方、同様の反応を非メチル化DNAに対して行ったところ、発光はほとんど観測されなかった。すなわち、本システムを利用することによって、DNAメチル化を蛍光発光により検出し得ることを実証できた。さらに、このシステムの検出感度を測定したところ、インバーダー法によるシグナル増幅の結果、sub-femtomolレベルのメチル化DNAを検出し得ることがわかった。

筆者らは、上述の光機能性 DNA を利用したメチル化シトシン検出手法の開発に加えて、光照射 DNA を活用した次世代プロドラッグの開発も進めている。プロドラッグとは、活性な薬剤を化学的に修飾し、一時的に不活性化する一方、何らかの刺激により元の活性な薬剤に戻すシステムである。プロドラッグ化手法はいくつか挙げられるが、主に生体内の代謝反応を利用して、代謝に伴う分解により活性体へと変換されるもの、あるいは、生体外からの外部刺激により活性化されるものがある。両者ともプロドラッグ化による吸収性の改善、標的特異性の向上(副作用の低減)、薬効の持続などが、そのメリットとしてあげられる。光活性化型のプロドラッグは、照射箇所ではしか活性化反応が起こらないため、薬効や毒性の低いプロドラッグを予め投与しておき、疾患部にのみ外部刺激を加えることで、特定の部位、時間に薬効を発現し得る。また、こうしたプロドラッグは創薬研究だけでなく、反応制御の容易さから、生体分子間相互作用解析への応用も期待できる。

2 光活性化型プロドラッグ

これまでに、数多くの光活性化型プロドラッグが開発され、光照射下における選択的な細胞毒性発現を達成している。筆者らは、単なるプロドラッグの光活性化ではなく、さらに遺伝子認識機能をプロドラッグに付与することを試みた。すなわち、遺伝子診断を薬剤のレベルで行い、必要な時だけ活性な薬剤がリリースされ、薬効を発現し得るシステムを提案した。このシステムは、個人の遺伝子配列のわずかな違いに対応した医療を提供するオーダーメイド医療への

応用が期待される。まず、筆者らは、光分解性置換基として知られるo-ニトロベンゼン誘導体やフェナシル基の光反応が各種消光剤を共存さ

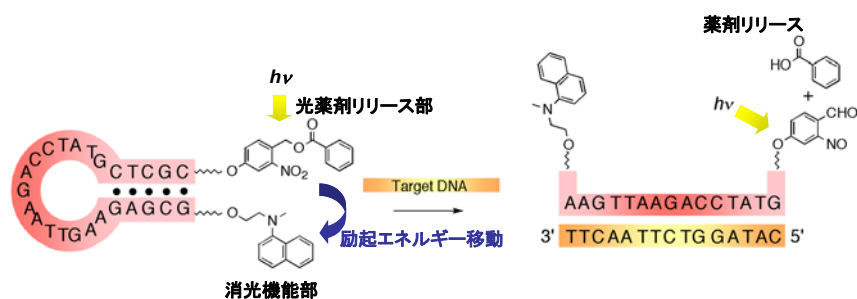


図3 ヘアピン型DNAの構造変化を利用した光薬剤リリースの制御

せることによって反応が抑制されること（消光反応）に注目し、双方の機能部を遺伝子配列認識部となるDNAオリゴマーと連結した（図3）。具体的には、ヘアピン型DNAの両末端に照射により薬剤をリリースする部位と対応する消光剤を導入した。この機能化DNAと相補的な標的遺伝子が存在する場合は、その標的鎖と二重鎖形成するため、二つの機能部が互いに離れ、照射下において活性な薬剤がリリースされる。一方、相補的な標的遺伝子が存在しない場合は、ヘアピン構造を形成したままであり、照射下においても光薬剤リリース部と近接する消光部の効果によって、薬剤はリリースされない。DNAオリゴマーを用いたモデル実験から、同システムは一塩基の違いをも見分け、光薬剤リリース反応をDNA配列により制御できることを明らかにしている⁴⁾。

続いて、筆者らは、同システムの改良版として光増感還元反応を利用した遺伝子配列認識型薬剤リリースシステムを構築した（図4）⁵⁾。光増感還元反応は、前述の消光反応のいわば対極にある反応で、消光反応が消光剤の添加によって反応の抑制が生じるのに対し、増感剤を添加することにより反応が促進される。この改良型システムでは、光増感還元剤としてフラビン誘導体、薬剤リリース部位としてインドールキノン誘導体をそれぞれ導入した二種類の機能性DNAを用いて、標的遺伝子の存在下で選択的に薬剤をリリースさせる。特筆すべきは、二種類のDNAへの機能部の分散と塩基配列の適切な選択により、二重鎖形成と解離を自在に制御できたため、光薬剤リリース反応が繰り返し起こる系を構築できたことである。すなわち、本システムは標的となる遺伝子は少量であっても、大量の活性な薬剤を配列依存的にリリースし得る。

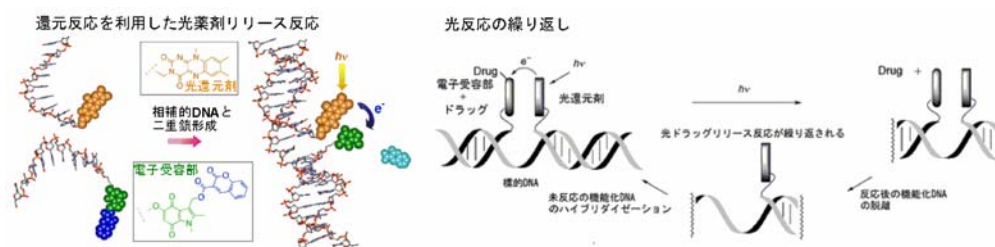


図4 光増感還元反応を利用した光薬剤リリースの制御

終わりに

本研究紹介では、光機能性の人工核酸を利用したメチル化遺伝子検出法、ならびに光ドラッグリリース反応の制御について紹介させて頂いた。現時点では、いずれの手法もDNAオリゴマーを用いたモデル実験で成功しているものの、実用化は未だほど遠い。今後、実際のゲノムDNAや細胞等を用いて評価を進め、これら光機能性システムをブラッシュアップしていきたいと考えている。

謝辞

本研究は、京都大学大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻西本研究室で行なわれた

研究であり、指導教授である西本清一先生に厚く御礼申し上げます。また、本研究を行なうにあたり、多くのご助言を賜りました日本大学工学部教授齋藤烈先生に深謝申し上げます。さらに、ご協力を頂きました共同研究者、並びに、学生の方々に感謝致します。

1) (a) Church, G. M.; Gilbert, W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 1991. (b) Frommer, M.; McDonald, L. E.; Millar, D. S.; Collis, C. M.; Watt, F.; Grigg, G.; Molloy, P. L.; Paul, C. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 1827. (c) Okamoto, A.; Tanabe, K.; Saito, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10262. 2) H. Yamada, K. Tanabe, S. Nishimoto *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 665. 3) 例えば、Lyamichev, V.; Brow, M. A.; Dahlberg, J. E. *Science*, **1993**, *260*, 778. 4) Tanabe, K. Nakata, H. Mukai, S. Nishimoto, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3893. 5) Tanabe, K.; Tachi, Y. Okazaki, A. Nishimoto, S. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 938.

糖鎖の「ふり」をしてウイルスを騙すペプチド

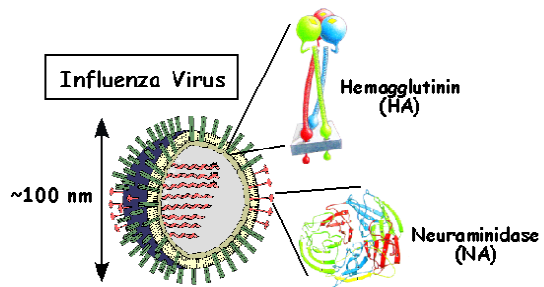
慶應義塾大学工学部 松原 輝彦

1. はじめに：インフルエンザとインフルエンザウイルス

インフルエンザはインフルエンザウイルスを病原として引き起こされる感染症である。一般にいう「かぜ」とは、正確には「かぜ症候群」であり、呼吸器系の急性炎症性疾患の総称である。その原因のほとんど（80～90%）はウイルス感染によるものであり、インフルエンザはかぜ症候群のうちの1つにすぎない¹⁾。日常会話で使われるいわゆる「かぜ」とは、ライノウイルス等による「普通感冒（鼻かぜ）」であり、インフルエンザとは異なるウイルスによる疾患である。インフルエンザはウイルスの感染性と症状の重篤性から、普通感冒とは異なり(1)予防と(2)治療の2つの対応が必要である。感染の可能性および合併症の危険性からハイリスクグループ（高齢者、児童・生徒、医療従事者等）に対するワクチン接種が励行される。ここでは治療に利用できる（補完的に予防にも適用可能）抗ウイルス薬の開発の手法を紹介する。

図 1. インフルエンザウイルスの粒子

A 型(もしくは B 型)エンベロープでは HA と NA がスパイクを形成している。ウイルス粒子の直径はおよそ 100 nm で中に RNA ゲノムを含んでいる。

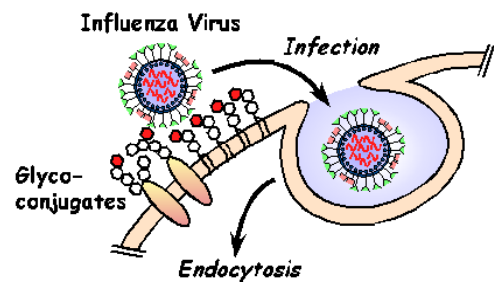


インフルエンザウイルスは核タンパク質およびマトリックスタンパク質の抗原性の違いからA型、B型、およびC型に分類されるが、大流行（エピデミックもしくはパンデミック）を引き起こすA型が最も注目される。A型インフルエンザウイルスの表面には2つのタンパク質、ヘマグルニチン（hemagglutinin; HA）とノイラミニダーゼ（neuraminidase; NA, シアリダーゼとも呼ばれる）が存在する（図 1）。これらの抗原性の違いにより、HAおよびNAはそれぞれ、16種類および9種類の亜型の存在が確認されている（2006年現在）²⁾。ウイルスの亜型はこのHAとNAの組み合わせでH3N2のように表記されるが、同じ亜型でも変異が多いために単離された株で取り扱われる。表記の方法は型（A、B、もしくはC）、宿主（ヒトの場合省略されることが多い）、発見された場所、分離された際の番号、単離された年、亜型（A型の場合のみ表記）である（例：A/human/Puerto Rico/8/34(H1N1)）。ヒトではこれまでH1-H3、N1 およびN2 の組み合わせでしか流行していないが、高病原性のH5、H7、H9を含むウイルスがトリから感染した可能性のある症例が報告されている。これらを含むウイルスがヒトからヒトへ感染するウイルスに変異すると新型ウイルスとして大流行を起こすため、世界的にウイルスのサーベイランス（症例の発生状況の監視）が行われている。

インフルエンザウイルスはHAが細胞表面のシアル酸を含む糖鎖(シアリルガラクトース, SA-Gal)に結合することから感染が始まり、その後エンドサイトーシスされて細胞内に侵入する(図2)。エンドソーム内で酸性条件になると膜融合が起き、ヌクレオカプシドが脱殻されてウイルスRNAゲノムが核内へ移行する。その後複製および転写によって増幅され、エンベロープタンパク質とともに再構成されて出芽し、NAの働き(SA-Galを切断する)によって細胞表面から放出される。抗ウイルス剤はこれらのステップのいずれかを阻害することでウイルスの増殖を防ぐ。抗ウイルス療法に用いられる薬は日本でも既にいくつか認可が降りて実際に利用されており、マスコミでも頻繁に取り上げられている通りである。

図2. インフルエンザウイルスの感染

ウイルスは細胞表面の複合糖質のSA-Galに結合して吸着し、エンドサイトーシスによって侵入する。



2. HA糖鎖結合ポケットに結合するペプチドのライブラリー選択

本研究では最初のステップである、HAがSA-Galに結合する過程を阻害するペプチドを得ることを試みた。HAとSA-Galとの相互作用を阻害するために、HAの糖鎖結合ポケットに結合するペプチドをランダムペプチドライブラリーから選択した。選択手法はいわゆるファージ提示法を用いて行った。ランダムな15残基のペプチドを提示しているファージを用いて、マイクロプレートに固定化したHAに対して親和性選択(パニング)操作を行った。どの亜型に対しても結合するペプチドを得るため、固定化するHAはH1型(A/Puerto Rico/8/34)およびH3型(A/Bukan/359/95)HAを用いた。H1およびH3を固定化し、糖鎖結合ポケットに結合しているファージのみを取り出すため、SA-Galを有している糖鎖(α 2-3もしくは α 2-6のNeu5Ac-Galを非還元末端に持つ糖質)で溶出を行った(図3A)。HAと溶出するSA-Gal構造の組み合わせは4つあるが、すべての組み合わせの選択操作でA1配列が得られた。このペプチドは糖鎖の代わりに結合ポケットに挿入されると考えられ、つまり糖鎖の構造を「模倣」している、と表現できる³⁾。

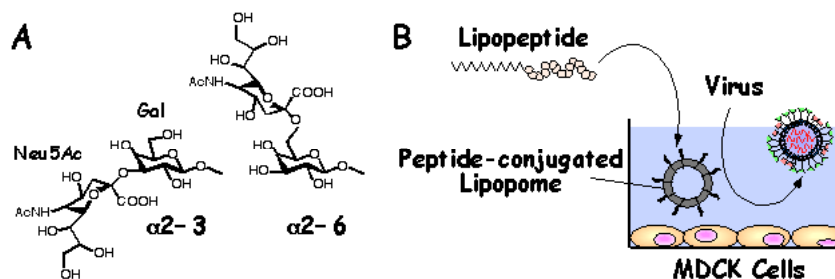


図3. (A) 主なHA受容体であるNeu5Ac α 2-3GalおよびNeu5Ac α 2-6Galの構造。
(B) ペプチド脂質とプラークアッセイ法の模式図。

この A1 配列の N 末端にステアロイル基を導入したペプチド脂質を化学合成した (C18-ペプチド)。この C18-ペプチドを含むリポソーム (卵黄レシチン/コレステロール/C18-ペプチド = 20:10:3, モル比) を調製し、Mardin-Darby canine kidney 細胞を用いたプラークアッセイによって阻害活性を評価した (図 3B)。その結果、H1 および H3 に対してウイルスの感染をそれぞれ 195 μ M および 365 μ M で 50%阻害することがわかった (C18-ペプチドの濃度で換算)。ペプチド含有リポソームがウイルス表面の HA に結合することにより、HA-細胞間相互作用が阻害されたと考えられる。

3. ペプチド配列の変異による分子進化

最初に得られた A1 配列に阻害活性は見いだされたものの、活性は低く、また選択操作で用いたライブラリーの多様性は理論上の組み合わせのごく一部でしかない ($20^{15} = 3 \times 10^{19}$ のうちの 10^8)。そこでこの配列を元にサブライブラリーを作成し、さらに選択操作を行った。A1 配列をコードする DNA を元に変異数の異なる 2 つのサブライブラリーを作成した。1 つは元のコドンに基づいて一部をランダム化し、15 アミノ酸中に複数の変異が含まれるように合成オリゴヌクレオチドを設計した (Sライブラリー)。もう 1 つは error-prone PCR によって変異を導入した (Eライブラリー)。これらの遺伝子を含むファージミドを調製し、大腸菌に形質転換を行ってファージライブラリーを調製した。最終的に調製された Sライブラリーおよび Eライブラリーの アミノ酸置換率はそれぞれ、5.0 残基および 1.25 残基 (15 アミノ酸残基中) であった。

それぞれのサブライブラリーを用いて HA に対して親和性選択を行った。最初の選択とは異なり、H1 と H3 型の亜型に対して交互に相互作用させ、亜型に共通して結合する配列が得られるように工夫した。その結果、元の A1 配列よりも結合活性が高い配列が複数個得られ、最も単離頻度の多かった s2 配列 (Sライブラリーから単離) と、結合量の多かった e1 配列 (Eライブラリーから単離) に注目した。興味深いことに、選択操作の後に同定された配列は、元のライブラリーの平均的な変異数に関係なく、3-4 残基の置換が起きているものがあった。

これら 2 つの配列を化学合成し、表面プラズモン共鳴法 (BIAcore) を用いて HA に対して相互作用を検討したところ、ペプチドの結合量は濃度依存的に増加し、50 μ M 以上で s2 > e1 > A1 の順で結合量が多いことがわかった。ペプチド脂質を合成してリポソームに組み込んだ場合でも、s2 > e1 > A1 の順で結合量が多かった。これらのペプチドは変異および選択操作によって、結合量が増加したことがわかった。

これらのペプチド脂質を再びリポソームに組み込み、プラークアッセイを行ったところ、これらの配列の阻害活性が向上し、 IC_{50} 値が 1 桁下がった。s2 配列では H1 および H3 の両方で $IC_{50} = 21 \mu$ M であった。ファージ提示法によって分子進化させたペプチド配列は結合量の向上が見られ、また阻害活性と相関性があることが示された。

4. ペプチドの分割

感染阻害活性のある配列が得られたが、15 残基すべてがHAとの相互作用に関与しているとは考えにくい。また薬剤に用いるにも短い配列である方が合成しやすく取り扱いやすい。そこで有効なアミノ酸残基の特定を行うために、N末端から3つに分割したペプチド脂質を合成し（1-8 残基、5-11 残基、および 8-15 残基）、同様にプラークアッセイによって阻害活性を評価した。その結果、1-8 残基のフラグメントが最も活性が高く、かつ予想外なことに元の配列よりも阻害活性が向上した ($IC_{50} = 2 \mu M$)。この阻害活性はアミノ酸配列を逆にしたペプチドでは示さなかったため、非特異的なものではない。現在はさらなる絞り込みと、アラニンスキャニングなどによって、相互作用に重要なアミノ酸の特定を行っている。

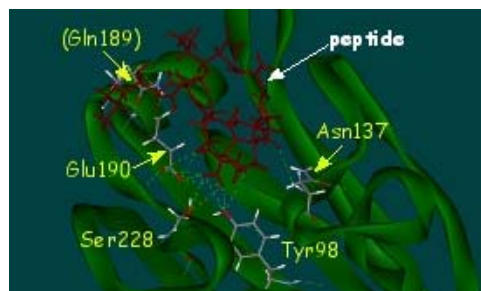
5. 計算機支援によるペプチドと HA との相互作用解析

最近になってHAのX線結晶構造解析データが報告されるようになり⁴⁾、また計算機を用いた低分子とタンパク質との間の相互作用解析技術も普及し始めている。実際に、計算機シミュレーションによって設計された薬剤も市場に出て来ている (NA阻害剤; zanamivir)⁵⁶⁾。

上述のように、8 残基のペプチドでも十分な阻害活性があることがわかった。確かにHAのポケットに入るペプチドの長さは8 残基程度で十分である。そこで新たに7 残基のランダムペプチドライブラリーを提示しているペプチドを用いて親和性選択を行い、得られた配列のHAとの相互作用を計算機によるドッキングシミュレーションを行った（計算に用いたソフトはAccelrys社のLigand Fit）。まずProtein Data Bankに登録されているHA-sialyllactose複合体で予備計算を行った。リガンドのsialyllactoseを一度ポケットから除き、ドッキングさせたところ、解析結果ではLudi3、LigScoreおよびPLPのスコア間でよい一致を示した。 K_d 値をLudi3 から算出すると、実験によって得られている解離定数 K_d とほぼ同じ計算結果であった（3' sialyllactose; $K_d =$ 実験値 3.2 mM, 計算値 1.0 mM）。また計算で得られた複合体のポーズおよび推測される水素結合は実際のX線のデータとほぼ一致した。同じ方法でペプチドとのドッキングを行ったところ、推測される K_d 値は 5.9 mMであった。ここでペプチドは簡単な最小化計算と動力学計算を行った後、ドッキング時にはモンテカルロ法で構造を多様化している。

このような研究が進み、計算結果と実験結果の相関性のあるシミュレーション手法が確立されれば、時間や労力のかかる実験操作が軽減されると考えられる⁷⁾。例えば高価なペプチド合成や煩雑なライブラリー調製が不要になり、さらに進めば分子進化の操作や選択操作自体も *in silico*で可能になるかもしれない。

図 4. HA-ペプチド間相互作用のドッキングシミュレーション解析



6. まとめ

15 残基のランダムペプチドライブラリーからの選択から始め、ランダム変異による分子進化およびペプチドの分割による短小化を経て、ウイルスの感染阻害活性が μM のペプチドを得ることに成功した。また、計算機支援によるシミュレーションによるペプチド分子の設計の可能性を示すことができた。ランダムライブラリーを用いた生理活性を有するペプチドを得る技術は様々なタンパク質と相互作用する系に適用可能である。またこの技術とあわせて分子進化手法やインフォマティクス、マイクロアレイ⁸⁾その他の技術を組み合わせることで、より先鋭された分子を効率よく同定できると考えられる。

謝辞

この研究は慶應義塾大学理工学部生命情報学科 佐藤智典研究室で行われた成果であり、学生および関係諸氏に感謝致します。

参考文献

- 1) 加地正郎編, インフルエンザとかぜ症候群, 南山堂, 2003.
- 2) Fouchier, R.A.M. *et al.*, *J. Virol.*, **2005**, *79*, 2814-2822.
- 3) Sato, T. *et al.*, *Peptide Sci.*, **2002**, *38*, 329-330.
- 4) Gamblin, S.J. *et al.*, *Science*, **2004**, *303*, 1838-1842.
- 5) von Itzstein, M. *et al.*, *Nature*, **1993**, *363*, 418-423.
- 6) Colman, P.M., *J. Antimicrob. Chemo.*, **1999**, *44*, 17-22.
- 7) 松原輝彦・大西愛・佐藤智典, 第54回高分子学会年次大会予稿集, *54*, 1Pb210.
- 8) Stevens, J. *et al.*, *Science*, **2006**, *312*, 404-410.

白金—亜鉛複核錯体による配列特異的核酸塩基修飾を利用した転写因子 NF- κ B-DNA 複合体の形成阻害

東京理科大学薬学部生命創薬科学科 山田 泰之・青木 伸
E-mail: yy@rs.noda.tus.ac.jp

シスプラチン **1** およびカルボプラチン **2** は、中心金属として Pt^{2+} を有する金属錯体であり、現在、食道ガン、肺ガン等のガンに対する抗ガン剤として臨床医療の場で広く利用されている（図 1）。これらの白金錯体の作用機序は、細胞内に入った白金錯体の配位子交換反応により、白金イオンが 2 つのグアニンの N7 位を架橋した構造の会合体を形成する。その結果、DNA の高次構造が変化し、DNA-タンパク質間の結合が促進もしくは阻害されて、アポトーシスの誘発、複製や転写の阻害が起こるものと考えられている¹⁾。

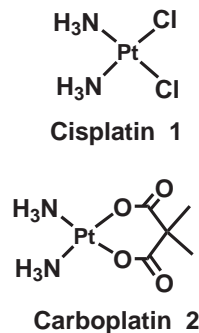


図 1 白金錯体型抗ガン剤

一方、これまで木村らは、中性 pH 水溶液中において Zn^{2+} -cyclen **3** が、核酸塩基の中でもチミジンを選択的に認識して安定な複合体 **4** を形成することを利用して、2 分子の Zn^{2+} -cyclen をキシリル基で架橋した二核亜鉛錯体 bis(Zn^{2+} -cyclen) **5**、および 3 分子を架橋した tris(Zn^{2+} -cyclen) **6** がチミジン二量体および三量体を強く認識することを明らかにしてきた²⁾。

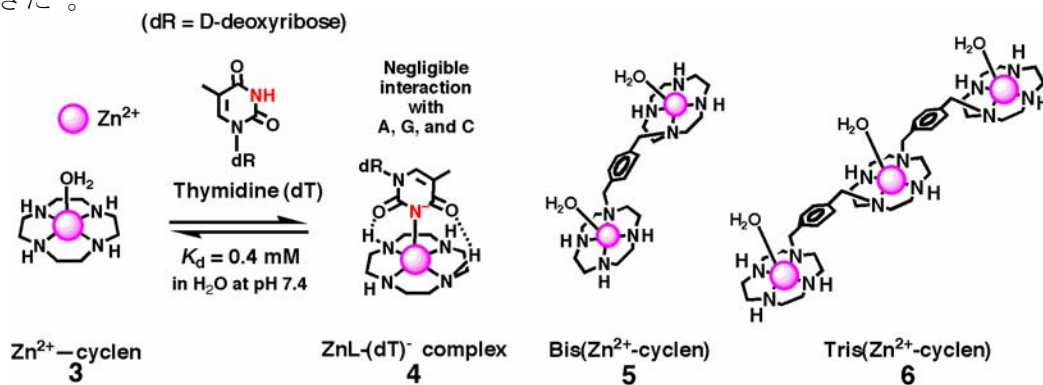


図 2 チミジンを認識する Zn^{2+} -cyclen **3** およびその誘導体

これらの知見をもとに、筆者らは、2 分子の Zn^{2+} -cyclen を白金錯体で架橋した白金—亜鉛三核錯体 $PtZn_2L$ **7** を設計、合成した（図 3）。この化合物は、二つの Zn^{2+} -cyclen 部位がチミンを認識し、中心の白金錯体部位が二つのグアニンを認識することが期待できる。これにより、例えば同一鎖間架橋（intrastrand cross link）の場合 TGGT などを、二本鎖間

架橋 (interstrand cross link) の場合はTGCAなどの配列を認識することを期待した。本研究では、**7** を用いた塩基配列選択的DNA修飾反応、および転写因子NF- κ B-DNA複合体の形成阻害について検討を行った。

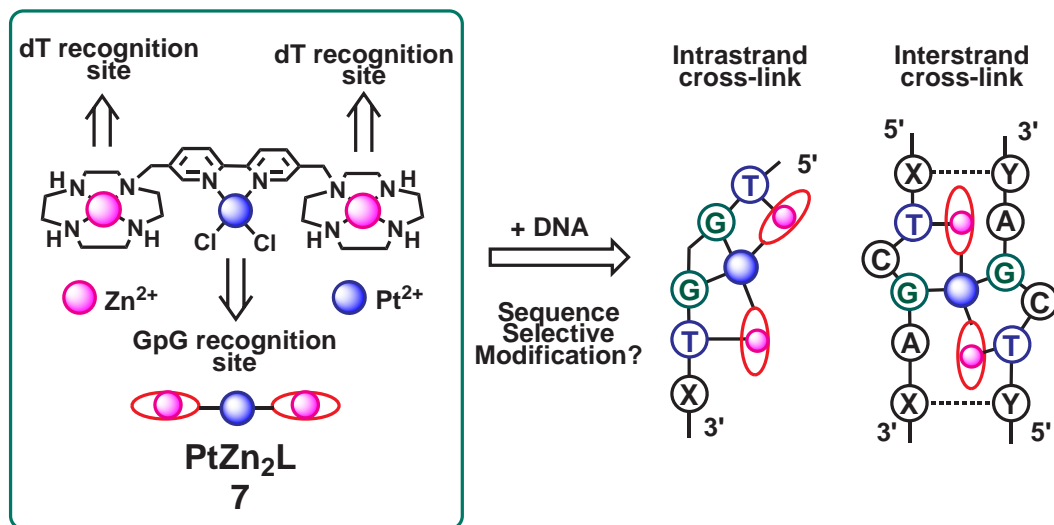


図3 白金—亜鉛複核錯体PtZn₂L **7** のデザイン

合成した**7**は、エチジウムブロミド置換実験および環状プラスミドDNAの巻き戻し実験により、DNAと結合することがわかった。そこで、**7**によるDNA修飾の塩基配列選択性を検討するために、ポリメラーゼによるDNA伸長反応阻害実験を行った。2 μ Mの閉環状プラスミドDNA (pUC18) に対して**7**を加え、37 $^{\circ}$ Cで3時間反応させて会合体を形成させた後、Taq polymeraseによるPCR反応を行って変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動により修飾された塩基配列を解析した。PCR反応のプライマーとしては、GC-rich regionを解析するためのprimer AとB、AT-rich regionを解析するためのprimer CとDをそれぞれ用いた (図4)。

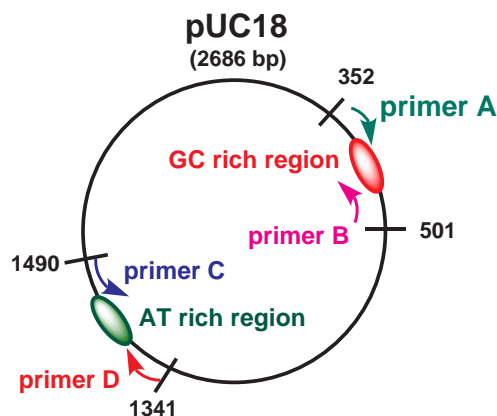


図4 pUC18と本実験で用いたPrimerA~Dの模式図

primer Aを用いた場合の、白金錯体による伸長反応阻害実験の電気泳動の結果を図5に示した。この結果より、**7**はGGGGの塩基配列を選択的に修飾することがわかった。修飾する塩基配列はシスプラチンと同様であったが、その修飾能はシスプラチンと比べて10倍以上強いことが明らかになった。また、ビピリジル部位にPt²⁺を持たない**8** (Zn₂L)および配位子**10** (L) はほとんどDNAを修飾しな

かったのに対して、cyclen部位にZn²⁺を持たない 9 (PtL) は、7 と同様にDNA中のGGGG を選択的に修飾することがわかった。

また、本稿では詳細は示さないが、primer C および D を用いて、AT-rich region における 7 の塩基配列修飾を検討した結果、TGGT、TGAGA および TGCT などの塩基配列の修飾がみら:

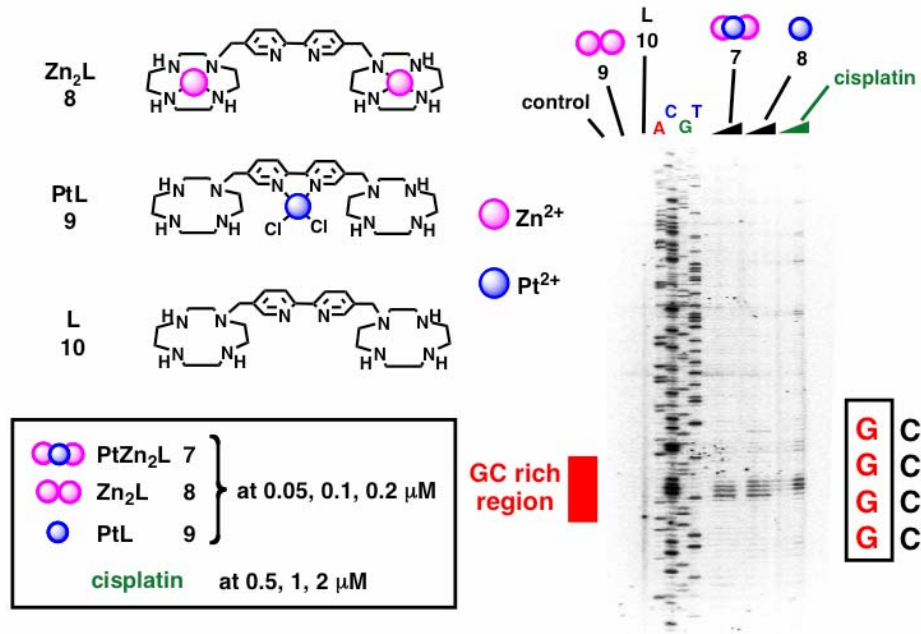


図5 Primer A を用いた場合のDNA伸長反応阻害実験の結果

このように、白金—亜鉛複核錯体 7 が GGGGやTGGTなどのシーケンスを低濃度で選択的に修飾可能であることがわかった。そこで、7 を用いた転写因子NF-κBとDNAとの複合体の形成阻害の検討をおこなった。NF-κBは免疫反応やがん促進因子などの発現を制御しているため、現在抗ガン剤のターゲットとして注目されている転写因子であり、GGGを含む塩基配列を認識してDNAに結合する³⁾。

NF-κBの認識配列を含むDNA二重鎖 11 (図6) と、7 をpH 8.0のバッファー中で1時間反応させた後、NF-κB(p50)を添加して、ゲル移動度シフトアッセイを行った。7 を5

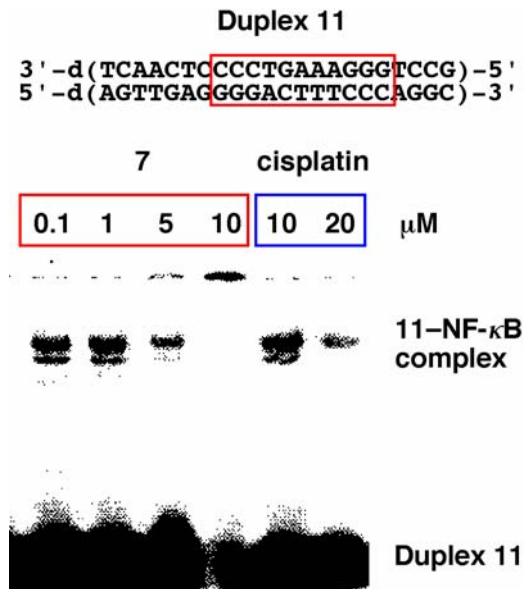


図6 NF-κB認識配列11を用いたゲル移動度シフトアッセイの結果

μM 添加するとほぼ完全に複合体の形成が阻害されたのに対して、シスプラチンでは、 $20\ \mu\text{M}$ 添加しても複合体の生成は完全には阻害されなかった。これらゲルシフトアッセイの結果を見る限り、**7**の IC_{50} 値は $1\text{--}5\ \mu\text{M}$ 程度であると予想できるが、**7**を $5\ \mu\text{M}$ 以上添加すると、ポリイオンコンプレックスと考えられる沈殿が多く生成することがわかったため、ゲルシフトアッセイによる IC_{50} 値の正確な定量は困難であると考えた。

そこで筆者らは、水晶振動子マイクロバランス (QCM) 法⁴⁾を用いて **7** による NF- κB -DNA 会合体形成阻害反応を定量することにした。アビジンを固定化した QCM 装置の金基盤上に、ビオチン化した NF- κB 認識配列 DNA 二重鎖を結合させた。次に、**7** を添加して 1 時間インキュベートした後、NF- κB を添加して周波数変化 (ΔF) を測定した (図 7)。周波数変化より NF- κB の吸着量を決定し、**7** の添加にともなう吸着量の減少から阻害率を算出した。その結果、図 7 にしめすように **7** の IC_{50} 値はおよそ $140\ \text{nM}$ と算出できた。一方、シスプラチンを用いた場合には、阻害率のばらつきが非常に大きくなり、 $1\ \text{nM}$ – $10\ \mu\text{M}$ の濃度範囲においては 50% 以上の阻害は観測されなかった。

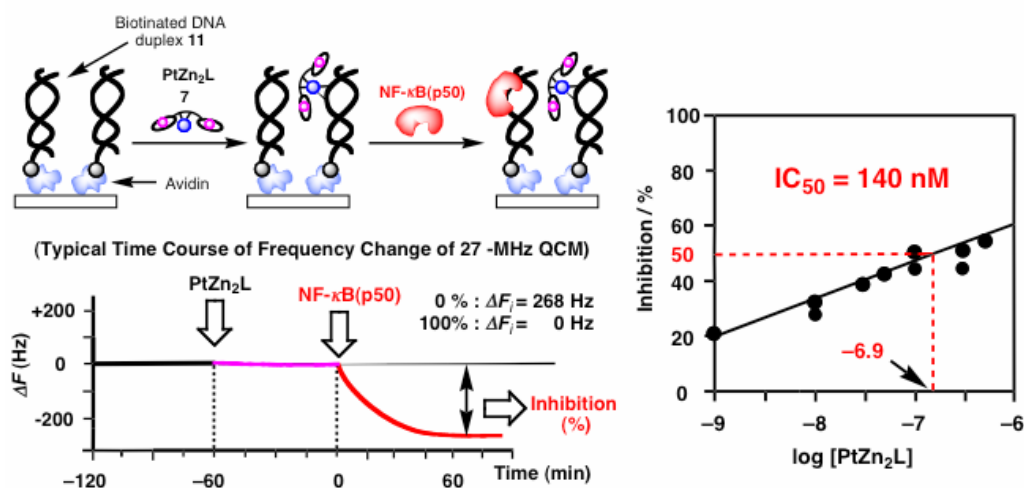


図 7 QCM 法による NF- κB -DNA 複合体形成阻害率の算出

このように、筆者らが設計・合成した **7** を用いると、シスプラチンに比べて高い塩基配列選択性をもって TGGT や GGGG を低濃度で修飾できることがわかった。また、**7** が NF- κB の認識配列 DNA 内の GGG を修飾可能であることを利用して、NF- κB -DNA 会合体の形成を強く阻害できることが明らかになった。今後同様の手法を用いて、より長鎖の DNA 塩基配列の選択的修飾への展開とともに、抗ガン剤開発への展開が期待できる。

(参考文献)

- 1) (a) Lippert, B. Eds. *Cisplatin*, Wiley-VCH, 1999. (b) Jamieson, E. R.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* 1999, 99, 2467–2498.

- 2) (a) Aoki, S.; Kimura, E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 769–787. (b) Aoki, S.; Sugimura, C.; Kimura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10094–10102. (c) Kimura, E.; Kikuchi, M.; Kitamura, H.; Koike, T. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3113–3123.
- 3) Huang, D-B.; Vu, D.; Cassidy, L. A.; Zimmerman, J. M.; Maher, L. J. III.; Ghosh, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 9268–9273.
- 4) (a) Okahata, Y.; Niikura, K.; Sugiura, Y.; Sawada, M.; Morii, T. *Biochemistry* **1998**, *37*, 5666–5672. (b) Matsuno, H.; Niikura, K.; Okahata, Y. *Biochemistry* **2001**, *40*, 3615–3622.

生体機能関連化学部会シンポジウム講演賞選考報告

同志社大学工学部 加納 航治

今年は本部会とバイオテクノロジー部会ならびに生命化学研究会合同のシンポジウムとなった。例年通り、部会シンポジウムにおいて優秀な講演を行った若手の部会員に対し講演賞を贈呈することとし、6名の選考委員が選考にあたった。選考するにあたり、以下のような点を審査項目とした。

(1) 研究テーマの設定と独創性, (2) 実験データの質, 量, 解析の妥当性, (3) 結論の妥当性と新規性, (4) プレゼンテーションと power point スライドの質, (5) 質疑応答の的確性。部会からの応募者は13名であり、そのほとんどは大学の教員であった。それだけに、極めて質の高い講演ばかりであり、選考は熾烈を極めた。13名の候補者間の差は、主にテーマの設定のユニークさと研究結果をいかにわかりやすく的確に発表したかによるものであった。選考の結果、下記の部会員に講演賞が贈られ、9月29日の懇親会場において、賞状と図書券が受賞者に贈られた。

- 1) 松原 輝彦 (慶応大理工) 「ヘマグルチニン糖鎖結合ポケットを認識するペプチドの分子設計」
- 2) 山田 泰之 (東理大薬) 「白金一亜鉛複核錯体による配列特異的塩基修飾を利用した転写因子 NF- κ B-DNA 複合体の形成阻害」
- 3) 寫越 恒 (九大院工) 「ビタミン B12-酸化チタンハイブリッド触媒の開発と環境適合型物質変換」
- 4) 田邊 一仁 (京大院工) 「光照射により機能発現する人工核酸の開発と遺伝子解析への応用」
- 5) 福居 俊昭 (東工大院生命理工) 「超好熱始原菌由来新規 succinyl-CoA synthetase の同定と機能解析」*
- 6) 金井 保 (京大院工) 「高温下での無細胞タンパク生産系の開発」*
(受賞者のうち * はバイオテクノロジー部会よりの受賞である)

シンポジウムにおける講演賞の対象者と選考の基準は常に問題となるところである。本部会では年齢制限を原則40歳以下としているため、大学の助教授、助手クラスの部会員が候補者となることが多い。大学院学生が応募しても、まずキャリアの差が出てしまい受賞することは難しい。しかし、中堅(年齢的に)研究者の真剣な講演を聞くことができるため、現行の制度のメリットは大きい。このような状況ではあるが、大学院学生もあきらめないで応募してほしい。一流どころの研究者を出し抜いて講演賞を獲得するというのは、結構わくわくして挑戦に値する冒険だといえる。そうはいつてもなかなか学生が講演賞を獲得するのは困難であろう。しかしあきらめる必要は無い。日本化学会年会には学生講演賞が設けられている。年会における生体機能関連化学の発表件数は非常に多いので、ここでもまた学生講演賞を獲得するためには、多くの競争相手に打ち勝たなければならないが、切磋琢磨するうちに自分が成長するんだ、ということを感じ挑戦し続けよう。本年度のシンポジウムにおいて立派な講演をしていただいた13名の挑戦者の皆様に心より感謝の意を表したい。

若手の会サマースクール開催報告

九州大学大学院工学研究院 応用化学部門 森川 全章
(若手の会 九州支部幹事)

第18回(平成18年度)生体機能関連化学部会若手の会サマースクールは九州支部が幹事(世話人:森川全章,森 健(九州大学))となり,福岡山の上ホテルにおいて,8月24,25日(木,金)に1泊2日の日程で行いました.会場は,福岡の街が一望できる絶好の立地条件にあり,リラックスした中,若手参加者を中心に活発な議論が展開されたのではないかと思います.今回のサマースクールではタンパク質工学から超分子化学まで幅広い分野の講師の先生方をお招きし,2日間の延べ参加者数は79名(講師6名,一般25名,学生48名)にのぼり,盛会のもとにとり行う事ができました.

初日は,招待講演を3件,ポスター発表を37件,懇親会時に研究室紹介を16件行いました.また,二日目は招待講演を3件行い,すべてスケジュールの通り順調に進行することができました.初日の招待講演では,まず,松浦 和則先生(九大院工)に「核酸・ペプチド・糖の自己集合を用いてナノ~マイクロ複合体をつくる」というタイトルで,生体分子の自己集合戦略を模倣した,核酸・ペプチド・糖からなるナノ構造体の構築に関する研究を紹介していただきました.続いて津本 浩平先生(東大院新領域)からは,「蛋白質相互作用の精密解析:特異性と親和性」というタイトルでお話を頂きました.タンパク質工学的な観点から,抗原抗体相互作用における特異性と親和性の精密な解析についてお話を伺うことができました.出羽 毅久先生(名工大院工)からは「脂質二分子膜ドメインを用いた膜タンパク質の組織化とその直接観察」というタイトルで脂質二分子膜中への光合成膜タンパク質の導入プロセス(ダイナミクス)や組織化(Lateral Organization)の直接観察について動画を駆使して分かりやすく紹介して頂きました.その後,ポスターセッションに移り,90分間にわたり熱いディスカッションが行われました.また,懇親会では参加学生による研究室紹介やパフォーマンス,手品などが行われ,大変盛り上がりました.これらは,ひとえに講師の先生をはじめとする皆様のご協力の賜物であると,この場を借りて厚くお礼申し上げます.

翌日2日目は,金原 数先生(東大院工)より「次世代分子機械へのアプローチ」という題目でご講演を頂きました.生体分子機械(シャペロニン)の化学修飾と有機合成化学的なアプローチにより,高度に制御された動きを起こす分子機械の開発について興味深いお話をして頂きました.井原 敏博先生(熊本大院自然)からは「プローブ間の協同性を利用した核酸の認識・分析」のタイトルでお話をいただきました.複数のプローブ(バイオコンジュゲート)間の協同性を利用した,遺伝子検出,イムノアッセイ,DNAの協同的蛍光ラベル化,光化学ライゲーションについてお話していただきました.最後に,山口 浩靖先生(阪大院理)には「抗体を用いた機能性超分子の構築」と題してご講演をいただきました.抗体に遷移金属錯体を導入した新しい触媒,抗体の線状超分子形成を利用したバイオセン

シング、抗体をビルディングブロックとする樹状超分子の構築に関する研究についてお話しいただきました。

以上のように、今回のサマースクールは全国各地の大学、研究機関から多数のご参加をいただき、講師の先生方の熱意あるご講演と活発な議論が行われ、大変有意義な研究交流会となりました。このような交流会の開催をご支援いただきました生体機能関連化学部会、日本化学会事務局、九州大学21世紀COEプログラムの皆様に、この場を借りて厚くお礼申し上げます。

第 21 回生体機能関連シンポジウム若手フォーラム開催報告

平成 18 年度若手代表幹事 館 祥光

平成 18 年度 第 21 回生体機能関連シンポジウム若手フォーラムは、関西支部幹事 館 祥光(大阪市立大学理学研究科)、田邊 一仁(京都大学大学院工学研究科)、宮本 泰文(武田薬品工業(株))の担当となって、9 月 27 日(水) 13:00 より京都大学桂キャンパスBクラスター 桂ホールにおいて開催いたしました。総勢 77 名(講師 4 名、学生 50 名、一般 23 名)の方々に参加していただきました。フォーラムでは依頼講演 4 件と学生、PD 等の若手研究者によるポスタープレゼンテーション 31 件を行いました。その後、京都大学生協カフェ・アルテにて懇親会を行いました。

今回の依頼講演では、広く「生体」を対象とした様々な斬新なアプローチを展開されておられる 4 名の講師の先生に講演をお願い致しました。最初は畷越 恒先生(九州大学大学院工学研究院)に「天然酵素を凌駕するハイブリッド触媒の開発を目指して」というタイトルで講演していただきました。ビタミンB₁₂モデル錯体をゾルゲル法により電飾上に固定化した修飾電極や、また酸化チタン上に触媒を展開した光駆動型触媒の創成と、高効率性・クリーン性を合わせ持つ高機能触媒の開発について講演して頂きました。続いて菊地 和也先生(大阪大学大学院工学研究科)に「可視化解析が拓くケミカルバイオロジー研究」というタイトルで講演していただきました。ケミカルバイオロジーにおける可視化(イメージング)技術に関する研究の成果だけでなく、研究に取り組む際の考え方を交えた内容で、学生が研究を進める上で励みになる講演をしていただきました。次に小倉 尚志先生(兵庫県立大学大学院生命理学研究科)による「膜中に存在するチトクロム c 酸化酵素の反応追跡」の講演でした。共鳴ラマンの基礎的な内容から、最新の研究成果であるチトクロム c 酸化酵素の反応追跡について、非専門の研究者にも分かりやすく講演していただきました。最後に宮田 真人先生(大阪市立大学大学院理学研究科)に「マイコプラズマの滑走運動 -あらたな生体運動メカニズム-」の講演をしていただきました。マイコプラズマ運動という細菌の運動メカニズムを非常に詳しく解析した成果だけでなく、マイコプラズマ運動を駆動力としたモーターの構築に関しても紹介して頂きました。どの講演も非常に興味深いもので、質疑応答の時間がなくなるほどに学生、PD、若手の研究者の方から積極的に質問があり、活発な討論が展開されました。

休憩の後、場所を変えてポスター発表を行いました。ポスター発表は広い分野から応募が集まり、全部で 31 件となりました。この中から学生を対象としたポスタープレゼンター

ション賞の選考を講師および座長の先生方に行って頂きました。当初ポスタープレゼンテーション賞を 2 名に授与する予定でしたが、非常にハイレベルかつ僅差のためにポスタープレゼンテーション賞を 3 名に授与することにいたしました。受賞者は、阿部 真人君(阪大院工)、小松崎 邦彦君(阪大院工)、伊東 孝真君(京大院工) です。学生さんのプレゼンテーション能力の向上が目覚ましく、このフォーラムが良い発表の機会となっていると感じました。今後ご活躍が期待されます。



写真：ポスタープレゼンテーションの様子

懇親会では、参加費に懇親会費も含むとした為か、多数の方に参加していただきました。ポスタープレゼンテーション賞と副賞(図書券)の授与を行いました。そして、講師の先生からも激励のお言葉を頂きました。学生、PD、若手研究者、講師の先生らの良い交流の場(フォーラム)となったことと思います。

最後に、今回の若手フォーラムの開催は、私にとって初めての講演会開催の経験でした。この様に盛大のうちに会を終えることが出来たのは、快く講演をお引き受け下さった講師の先生方、他の幹事のみなさまやアルバイトの学生さんの協力があったからです。この場を借りて、深く感謝致します。来年度若手フォーラムは、少し形態を変えて行われることとなりますが、今後もこれまで以上に有意義な会にしていきたいと思います。本フォーラムは、日本化学会生体機能関連部会からの補助金、日本化学会事務局のサポートにより運営することが出来ました。紙面を借りてお礼を申し上げたいと思います。

部会編『生体機能関連化学実験法』について

同志社大学工学部 加納 航治

2003年9月に標記の実験書を日本化学会生体機能関連化学部会が編集することにより化学同人から出版いたしました。本書には2つの出版目的があります。その1つは、部会員のみならずこれから化学の研究を目指す若い人たちに、信頼できる実験データを得る方法を、生体機能関連化学部会として提供することです。合成化学とは異なり、生体機能関連化学においては、種々の測定から各種パラメータを決定し、議論を進めることが必要です。このような実験で求まるパラメータは、従来各研究室の伝承により受け継がれた方法で決定されてきました。しかし、学会発表の中にはしばしば実験データの処理方法をめぐっての質疑応答に時間をとられ、本質的な議論に至る前に時間切れとなる例が数多見受けられます。これでは学会発表の意味が薄れます。そこで、部会として信頼できるデータの取り方についての実験書を刊行しようと考えました。実験の理論に重きをおくよりも、本書を読めば、実際にデータを出しそれを解析できるという実用面に力点を置きました。そのために、著者の方々には現在使用しておられる解析ソフトの公開をお願いしたり、市販ソフトの使い方を丁寧に解説していただいたり、かなり多くのご無理をお願いいたしました。このような実験上のノウハウは、従来各研究室の宝と考えられ、あまり公開されてこなかったのですが、本書の執筆者の皆様（ほとんどは部会員）は快くその趣旨を理解してくださいましたので、最大限の協力を得ることができました。その意味からしますと、本書で取り扱えた範囲は限られてはおりますが、まさしく宝が見つかった珠玉の書と申せます。

本書の第2の目的は、部会の経常的な収入源の確保にありました。日本化学会本体の経済状態はまさに危機的であり、年々部会への補助は削られてまいりました。本部の経済問題はそう簡単に解決できるものではありませんし、本部を頼らずに自立できる道を部会として探る必要があります。幸い本部とは異なり、部会は所帯があまり大きくありませんので、少し頑張れば相当な経済的改善が望めます。そこで本書を1つのモデルとして、部会の収入源を増やすことを考えました。大学の研究室には年々新しい学生が配属されてまいりますので、これらの学生必携の書とすれば、部会編の本書の印税はすべて部会に入りますので、予算的には結構潤うだろうというもくろみでした。初年度は思惑通りに事はこびました。しかし2年目からが問題です。本書の価値からしますと、もっと販売部数が増えてもよさそうなのですが、現在売れ行きは伸び悩んでいると聞いております。研究室に1冊あればそれでよいという状況にあるのではないかと考えています。部会の先生方、企業の研究室責任者の方々におかれましては、新たに配属されました学生や若手企業人に、必ず購入し手元におくようおすすめください。

本書は執筆者の方々のすばらしいボランティア精神、部会を大切にする気持ちによって出版することができました。本書の執筆者へのお礼は出来上がりました本書1冊のみでした。印税はすべて部会に入ります。この場を拝借いたしまして、すべての執筆者および編集者の方々に心よりの御礼を申し述べます。本書の売れ行き次第では、第2巻、第3巻と巻を重ねていくことも可能です。本書で取り上げられなかった実験法の解説を順次公開していくことができれば、執筆者、編集者の大きな喜びと成ります。部会員の皆様におかれましては是非本書の趣旨をご理解いただき、本書を多くの若者に広めていただき、本部会のレベルの一層の向上と、部会の発展にご協力いただきますよう切にお願い致します。

(2004年 Vol.19, No.1 より再掲載)

ニュースレター Vol. 21, No. 3 2006年11月30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/> <mailto:seitai@chemistry.or.jp>

編集委員：栗原和枝, 増田秀樹, 依馬 正