

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. 29, No.1 (2014. 6. 11)

## 目 次

- ◇ 巻頭言 .....浅見 泰司 1
- ◇ 研究紹介
- A型二重鎖核酸結合性オリゴジアミノガラクトースの合成とその性質  
.....岩田 倫太朗 3
- 温和なアスパラギン選択的ペプチド結合切断法の開発  
.....田辺 佳奈 7
- イオン液体を用いて DNA 塩基対の形成を制御する  
.....建石 寿枝 11
- ◇ 部会行事
- 第26回生体機能関連化学部会「若手の会サマースクール」開催案内  
第2回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム開催案内  
第8回バイオ関連化学シンポジウム開催案内
- ◇ お知らせ
- 第94春季年会 優秀講演賞・学生講演賞 受賞者  
平成26年度 生体機能関連化学部会役員  
平成26年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事

# 製薬企業における基盤研究の推進

武田薬品工業（株） 医薬研究本部 浅見泰司

安倍内閣は、戦略市場創造プランの1つとして「国民の『健康寿命』の延伸」を掲げています。このプランの中には、2030年に求められる社会像として「医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会」が描かれています。昨年厚労省は、目標とする社会像実現に向けて、医薬品産業の中長期的な将来像を示す「医薬品産業ビジョン2013」を発表しました。本ビジョンでは、新薬メーカーが攻める組織として、「①革新的な医薬品の開発、②医薬品の安定供給、③経済成長への貢献、④日本発のイノベーションの発信」という4つの役割を果たすことが求められています。

新薬メーカー各社は、M&A、業務提携、ワクチンなどの新規事業展開、新興国市場開拓などにより新たな研究開発費を確保して、新薬創出力の強化を図っています。しかしながら、創薬の難易度は年々増しており、研究開発費が増大する一方で、新薬開発の成功確率は下がっています。生活習慣病など多数の患者が存在し高収益が期待できる疾患に対する医薬品がほぼ出尽くしたこと、科学技術の進歩にともない従来以上の高い有効性と安全性が求められていることなどが背景にあります。

従来型の医薬品、特に低分子医薬品のシーズ発掘におきまして、自然界に存在する物質や各製薬企業が保有する化合物ライブラリーのランダムスクリーニングが大変効果的でした。見いだされたリード化合物は、自社内での物量作戦による最適化研究により医薬品候補化合物へと導かれています。多くの低分子医薬品が化学合成により低コストで大量生産可能であり、患者が多数存在する疾患に対する経口剤であったことから、ブロックバスターモデルが成功しました。しかし2000年頃から低分子医薬品による画期的な新薬の創出に少しずつ翳りが生じ、製薬企業はバイオベンチャーのM&Aなどを通じて抗体を中心としたバイオ医薬品へと力点を移してきました。

バイオ医薬品は高分子であることから、標的タンパク質に対する特異性が高く、副作用の懸念が少ないことが利点です。その一方、生産コストが大きいことから疾患適応範囲が限られるほか、免疫毒性に対する配慮が必要です。このような状況下、近年、低分子でも高分子でもない中分子が、両者を繋ぐ創薬の候補分子として注目されています。これまでも、ペプチド医薬品がこの範疇の分子として市場を拡大してきましたが、中分子合成技術の進歩に伴い、非天然構造を有する特殊ペプチドや大環状化合物などを含めた化合物群が対象です。高分子と同等の薬効を有する中分子、低分子では狙うことの困難なタンパク質間相互作用を阻害する中分子などが創製されてくる近未来に期待が膨らみます。

ところで、創薬と一口で言っても、基盤研究にはじまり、探索研究、前臨床研究を経て臨床開発へと進みます。臨床試験に入る前段階だけを見ましても、その過程には、合成、スクリーニング、薬理、動態、物性、安全性から特許に至るまで、多種多様な人材が関与しています。この人材が、有機的に協調、連携することではじめて創薬は成立します。創薬のハードルが増している状況下、どのような課題を解決することで新たな創薬標的を見いだすことができるのか、医薬品の候補化合物を見いだすことができるのか、臨床開発を効果的に進めることができるのかなどを、十二分に考える必要があります。課題の中には、法整備など政治的な解決が求められるものもあるでしょう。一方、基盤研究や探索研究に関しては、不足している要素技術が何なのか、どのような人材なのかを把握することが大切です。

大きな環境変化の中で、製薬企業が高いリスクを抱えながら革新的新薬を開発していくためには、有益な情報と技術の所在をアカデミアやベンチャーなどの研究の中から見極めなくてはなりません。ブレークスルーを通じて研究成果を出すために、外部からの技術導入や共同研究を考慮するためです。しかしこの際にも、外部技術に完全に依存しようという姿勢では、創薬は成立しないように思います。最近の各種会議におきまして、かならず「日本の強みは基礎研究、弱みは実用化」と言われます。決して医薬品業界に限った話ではありませんが、優れた基礎研究から生み出された要素技術が十分に認識できていない、あるいは活用されていないとの指摘です。企業内における基盤研究レベルを高い水準に保ち、正確かつ迅速に要素技術を評価するとともに、革新的な応用研究を実践する体制を整備しておくことが必須です。

ピーター・ドラッカーの名言におきまして、「使えるものはどんどん使うことが大切」とあります。「その価値は何十年かのちに学者が明らかにするだろうが、行動する経営者としては待ってられないだろう。使えるもの、分かったことはどんどん使いなさい。」とのことですが、企業の研究者としても、社外の技術をタイムリーに取り入れて実践していく行動力が求められています。ドラッカーの格言には、「未来を予測するな」ともあります。「未来を予測する最良の方法は、未来を創ることだ。未来を予測しようとする罫にはまる。」ためだそうです。

生体機能関連化学部会では創薬に関連する基盤技術が広範に研究されています。バイオ関連化学シンポジウムにおきまして、ペプチド、核酸、タンパク質、酵素、分子認識、超分子、モデル系、遺伝子などの幅広いバイオ関連化学について、異分野横断的な研究が活発に議論されています。創薬はさまざまな機能が複雑に連関しあう極めて高度なビジネスです。日々刻々と変化する創薬環境下、求められる要素技術、必要な人材を産官学でタイムリーに議論するとともに、日本の保有する資源を有効活用することで、日本の国際競争力は大きく伸長するものと思います。

本部会が、日本の強みであるサイエンスの源泉としてさらに発展するとともに、そこで生み出されたイノベーションが画期的な応用研究へと繋がることを、心より祈念しています。

## A 型二重鎖核酸結合性オリゴジアミノガラクトースの合成とその性質

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 岩田倫太郎

### 1. はじめに

相補的な mRNA や DNA を標的として遺伝子発現を制御する核酸医薬、その高い標的特異性から、次世代医薬の有力候補として注目されている。一方、核酸分子は、生体内安定性や細胞膜透過性が低く、DDS 手法も未確立であるなどの問題点があり、様々な手法を駆使してこれらの課題を克服した高機能な核酸医薬の創製が試みられている。

当研究室では、非共有結合的に核酸分子に結合する分子を用いて、核酸分子にヌクレアーゼ耐性や化学的安定性を付与させたり、核酸結合性分子の核酸医薬のデリバリーキャリアとしての応用を目指している。このような目的においては、対象とする核酸高次構造に対する結合の強さ、結合特異性が重要な要素である。弱い結合では生体内で希釈された際に解離することが予想されるし、複合体形成に過剰量の添加が必要となってしまう。非特異的に結合するような分子では他の生体分子との相互作用による副作用の可能性が高くなる。

上述した観点から、対象の核酸高次構造に特異的、かつ強固に結合する分子は核酸医薬の添加剤として極めて有用となる可能性を秘めている。本研究では、多数ある核酸高次構造のうち、RNA が二重鎖を形成する際にとる構造である、A 型二重らせん構造に注目した。近年、RNA 二重鎖から構成される siRNA を投与することで疾病関連遺伝子の発現を制御する試みが盛んに行われており (RNAi 医薬)、研究対象として極めて興味深い<sup>1</sup>。RNAi 医薬のような、A 型二重らせん構造を有する核酸医薬の高機能化を展望し、A 型二重らせん構造に特異的に認識し、強固に結合する分子を創成することを目指した。

### 2. 分子デザイン; オリゴジアミノ糖

核酸オリゴマーは、核酸塩基、(デオキシ)リボース、リン酸、から構成され、相互作用可能な多数の官能基を有している。塩基配列に依存せず、特定の高次構造を特異的に認識するにはどのようにすればよいだろうか。本研究では、リン酸部位に着目した。リン酸部位は、核酸分子において唯一、負の電荷を有する官能基であるため、これをターゲットとすることで、分子設計の指針を立てやすくなる。

RNA 二重鎖のリン酸基は、メジャーグループ沿って配列しており、その幅は 7~14 Å と、DNA 二重鎖のメジャーグループ幅 (13~18 Å) よりも狭い<sup>2</sup>。本研究では、この、メジャーグループ幅に注目した。適切な間隔でカチオン性の官能基を配置し、RNA 二重鎖の狭いメジャーグループの両側のリン酸部位と効率的に相互作用することの可能な分子をデザインすれば、RNA 二重鎖特異的な結合性分子が実現できるのではないかと考えた。

著者らは、上記のコンセプトから、糖の 2,6 位にアミノ基を有する”オリゴジアミノグルコース(以下 ODAGlc, Fig. 1 左上)”の合成を報告している。これらの分子は、期待どおり、RNA 二重鎖に対し結合し、二重鎖の融解温度( $T_m$ )を有意に上昇させた<sup>3</sup>。さらにこの  $T_m$  上昇効果は、RNA 二重鎖に結合することが知られているネオマイシンやトブラマイシンよりも大きいものであった。また、より合成が簡単な分子として、オリゴジアミノマンノース(以下 ODAMan, Fig. 1 中上)<sup>4</sup>を報告しており、ODAGlc と比較すると  $T_m$  上昇効果等はやや劣るものの、類似した性質を有することが明らかとなっている。著者らはこれらの化合物を総称して”オリゴジアミノ糖”と名付け、核酸高次構造との相互作用について研究を行っている。

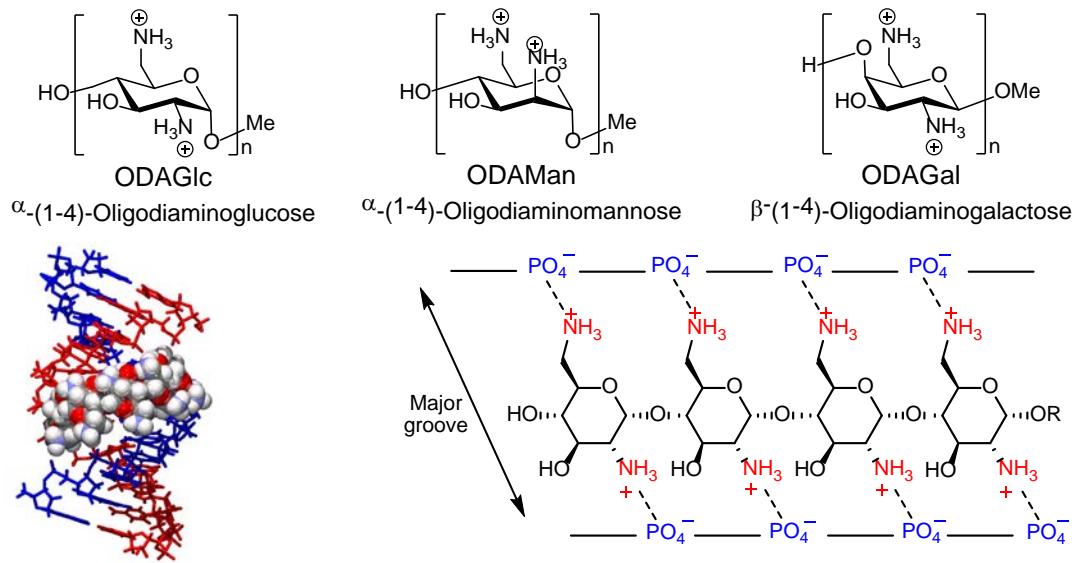
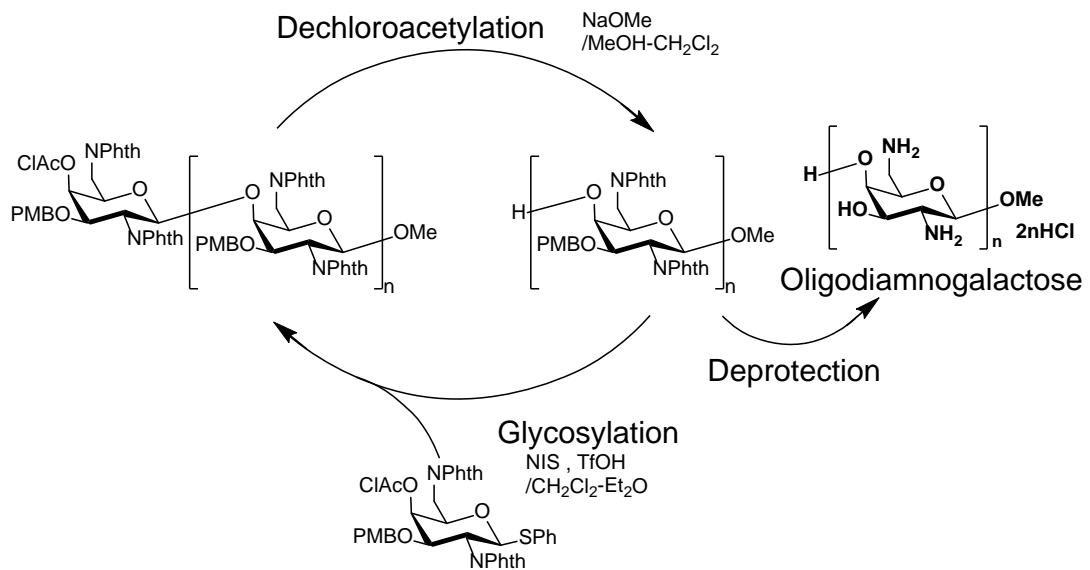


Fig. 1 (上)各種オリゴジアミノ糖の構造 (下)期待されるオリゴジアミノ糖のA型二重らせん構造への結合様式

今回は、これら二種類のオリゴジアミノ糖とは異なる骨格を有する”オリゴジアミノガラクトース(以下 ODAGal、Fig. 1 右上)”について紹介する。この化合物は、βグリコシド結合により連結しており、また連結部位の4位水酸基が axial 配向である点から、これまでに紹介したオリゴジアミノ糖とは大きく異なる構造であるといえる。既に、核酸医薬の肝臓へのDDSを目的として、ビタミンE誘導体と連結した ODAGal 三量体の合成を報告しているが<sup>5</sup>、ODAGal 部分の性質の詳細については未調査であった。そこで本研究では、これまでに合成したオリゴジアミノ糖との比較も行うため、還元末端1位にメチル基を導入した ODAGal の2~4量体をそれぞれ合成した(Scheme 1)。次章で、その性質についての研究結果を紹介する。

#### Scheme 1 ODAGal の合成



### 3. オリゴジアミノガラクトース(ODAGal)の核酸二重鎖との相互作用

各種核酸オリゴマーとの相互作用を、融解温度解析、及び蛍光異方性測定の手法を用いて解析した。

#### 3.1 融解温度解析

融解温度解析は、二重鎖核酸の熱力学的安定性を評価する手法の一つである。 $T_m = 62\text{ }^\circ\text{C}$ の12量体RNA二重鎖に対し、1当量のODAGal二、三、四量体を加えたところ、Fig. 2のように、三、四量体を加えた場合に融解温度の顕著な増大が観測された。特に四量体の場合、 $10\text{ }^\circ\text{C}$ 以上の融解温度の上昇が観測され、この $\Delta T_m$ は、ODAGlc、ODAManよりも二倍以上高い値であった。一方で、DNA二重鎖にODAGal四量体を加えた場合、融解温度は上昇しないどころか、むしろやや低下するという結果が得られ、ODAGalがA型二重らせん構造を特異的に、安定化することが示された。

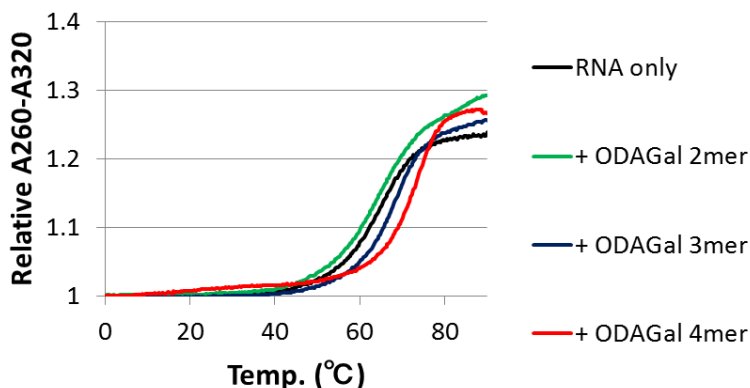


Fig. 2 ODAGal(1 当量)を添加した RNA 二重鎖の融解曲線

#### 3.2 蛍光異方性測定；二重鎖核酸と ODAGal の相互作用

次に、蛍光基を導入した各種核酸二重鎖に対し、ODAGal 溶液を滴定し、蛍光異方性の変化をプロットすることで、核酸二重鎖に対する ODAGal の解離定数の算出を試みた。

Fig. 3 は、同一条件における RNA 二重鎖、DNA 二重鎖それぞれに対する ODAGal 四量体の滴定結果である。RNA 二重鎖に対しては  $K_d = 20\text{ nM}$  以下という、極めて強い結合を示す結果が得られたのに対し、DNA 二重鎖に対しては同一の条件では蛍光異方性の変化が観測されず、 $K_d = 1\text{ }\mu\text{M}$  以上となり、少なくとも 50 倍以上の結合の差があることが明らかとなった。Fig. には示していないが、DNA-RNA 二重鎖に対しての  $K_d$  は数百 nM と、DNA 二重鎖と RNA 二重鎖の中間といえる結果であり、それぞれの核酸二重鎖によって、ODAGal の顕著な結合能の違いが見出された。さらに、ODAGal の RNA 二重鎖に対しての  $K_d$  は ODAGlc、ODAMan の場合の 10 分の 1 以下であり、ODAGal が、既存のオリゴジアミノ糖と比較しても極めて高い結合性能を有していることが明らかとなった。

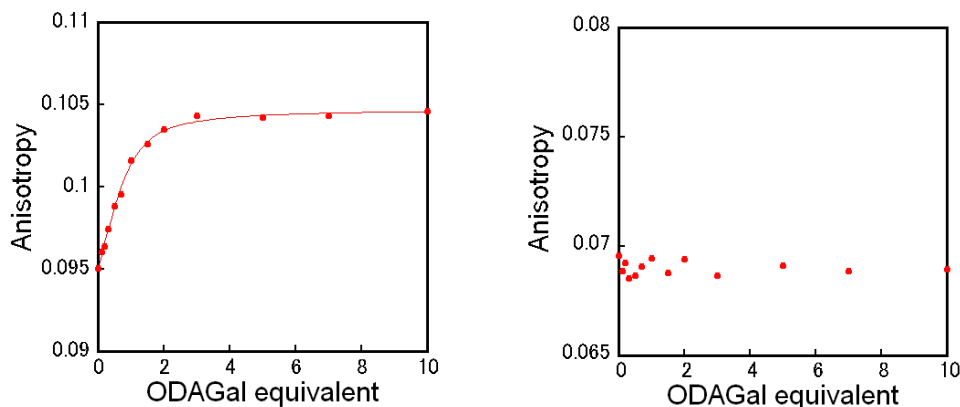


Fig. 3 ODAGal 四量体の添加による蛍光異方性変化。(左) RNA 二重鎖 (右) DNA 二重鎖

以上のように、本研究では、ODAGal を合成し、二重鎖核酸の組成の違いにより、その結合能、二重鎖の熱力学的安定化効果が顕著に異なることを示した。この結果は、ODAGal が二重鎖核酸のメジャーグループ幅の違いを見事に認識している可能性を強く示唆した結果であると考えている。

#### 4. おわりに

$\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)結合に連結されたガラクトース骨格を基本構造とする新規オリゴジアミノ糖、オリゴジアミノガラクトース(ODAGal)を合成した。ODAGal は、特に RNA 二重鎖に強く結合し、熱力学的安定性を大きく向上させた。さらに、これまでに合成した ODAGlc、ODAMan と比較してもこの ODAGal の性質は顕著に高いものであった。現在、予備的な段階ではあるものの、ODAGal が RNA 二重鎖のヌクレアーゼ耐性を向上させることを示す結果や、より複雑な核酸高次構造に対する結合能についての知見が得られてきている。このような、A 型二重らせん構造に特異的に結合する ODAGal を用いることで、RNAi 医薬のような A 型二重らせん構造を有する核酸医薬の高機能化が期待できる。また、核酸結合性分子の設計にあたり、核酸のリン酸部位の配置に焦点を絞ることの有用性が示せたものと考えている。

#### 謝辞

本研究は、東京理科大学薬学部生命創薬科学科及び東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻、和田猛研究室にて行われました。和田猛教授には研究の機会を与えていただき、多くのご助言を賜りました。この場をお借りして、心より御礼を申し上げます。また、本研究を進めるにあたり、前田雄介博士(東京理科大学)には多くの有用なご助言をいただきました。深く感謝いたします。また、本研究の一部は、JST-CREST「新機能創出を目指した分子技術の構築」のもとで行われました。研究総括の山本尚教授(中部大学)、研究代表者の横田隆徳教授(東京医科歯科大学)に厚く御礼を申し上げます。

#### 参考文献、注釈

- 1) Kim, S. S.; Garg, H.; Joshi, A.; Manjunath, N. *Trends Mol. Med.*, **2009**, *15*, 491-500.
- 2) 各種二重鎖の NMR 溶液構造(PDB ID: 2JXQ, 2IRN, 2IRO, 1RRR, 1YFV, 1AL5, 2KYD (RNA)、2MCI, 171D, 2M2C, 2L8Q, 2HKB (DNA))を元に、メジャーグループの両側のリン酸部位の、最も近い酸素原子間距離を計測した。
- 3) Iwata, R.; Sudo, M.; Nagafuji, K.; Wada, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5895-5906.
- 4) 土井明子、岩田倫太郎、和田猛 日本化学会第 93 春季年会
- 5) Iwata, R.; Nishina, K.; Yokota, T.; Wada, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1394-1403.

## 温和なアスパラギン選択的ペプチド結合切断法の開発

東京大学大学院薬学系研究科・JST-ERATO 田辺 佳奈

### 1. はじめに

アミド結合は、25°C、中性水溶液における半減期は約数百年と見積もられ[1]、安定な結合として知られており、ペプチド主鎖を形成する重要な役割を担っている。このようなペプチド結合をアミノ酸選択的に切断することは、タンパク質構造決定の分野だけでなく、ケミカルバイオロジー分野等で重要と考えられており、酵素による切断に加え、種々の化学的な切断手法が開発されている (図 1)。

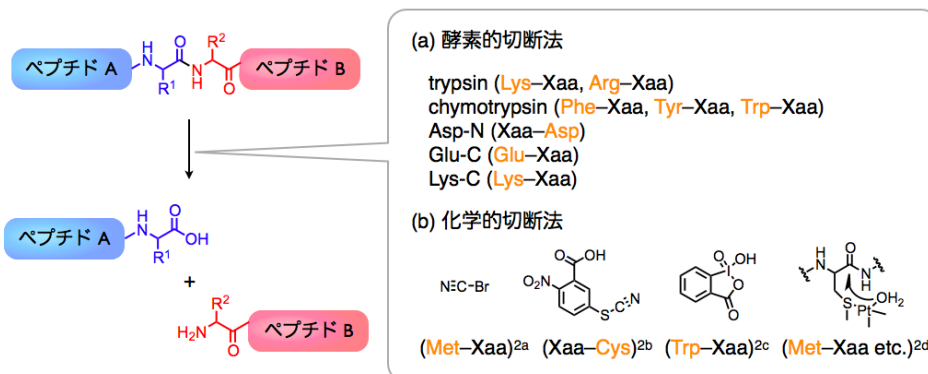


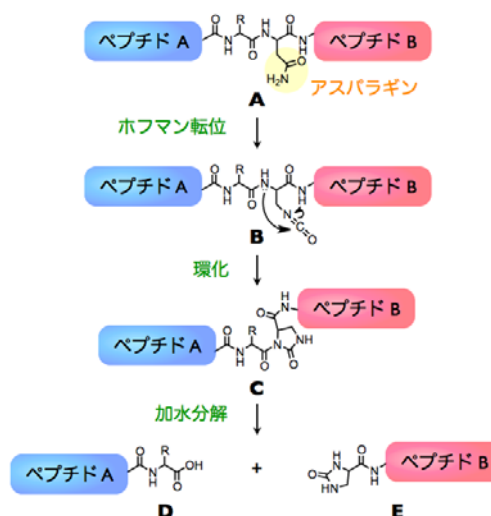
図 1 種々のアミノ酸選択的ペプチド結合切断法 (a) 酵素的切断法 (b) 化学的切断法

酵素的切断に使われるペプチダーゼとして、例えば、トリプシン (切断可能な結合: Lys-Xaa and Arg-Xaa)、キモトリプシン(Phe-Xaa, Tyr-Xaa, Trp-Xaa)、エンドペプチダーゼ Asp-N (Xaa-Asp)、Glu-C (Glu-Xaa)、Lys-C (Lys-Xaa)などが挙げられる (図 1a)。酵素的手法は、温和な条件 (室温付近、中性水溶液) で、高収率かつアミノ酸高選択的に切断ができるため、タンパク質の構造決定において必須なツールとなっている。しかし、酵素は天然ペプチドを切断できるものの、翻訳後修飾タンパク質や人工的に化学修飾した基質に対しては、その機能を十分に発揮できないことが知られている。

そこで、種々の化学的切断手法が開発されている (図 1b) [2]。しかし前述したように、アミド結合は非常に安定であるため、その切断反応には強酸や高温などの激しい条件が必要であることが多く、温和な化学的切断手法の開発が望まれる。加えて、これまでに報告されている切断部位 (アミノ酸) はメチオニンやシステイン等に限定されており、新たな切断部位の探索も必要であると考えた。

アミノ酸選択的アミド結合切断法の開発は、構造決定において重要であるだけでなく、ペプチドやタンパク質が引き起こす様々な疾患の新たな治療概念につながると考えている。すなわち、反応を生体内で人工的・選択的に起こすことができれば、例えばアミロイド等の高毒性なタンパク質を分解することで、その毒性を低減することが期待される。このような応用を見据え我々は、37°Cの中性水溶液中で進行するアミノ酸選択的ペプチド結合切断反応の開発を目指した。

そのための戦略として、側鎖の反応性を足がかりとしてアミド結合を切断することを考え、アスパラギン (Asn) 側鎖の一級アミドに着目した (図 2A)。一級アミドは、酸化剤を作用させることで Hofmann 転位を起





こしてイソシアネートになることが知られている (B)。このイソシアネートに対し近傍の主鎖アミドの窒素原子が攻撃することで 5 員環 *N*-アシルウレアが生成し (C) [3]、引き続き加水分解が起こる (D および E) ことで主鎖の切断反応が進行すると考え、アスパラギン選択的ペプチド結合切断反応の開発を行った[4]。

## 2. アスパラギン (Asn) 選択的ペプチド結合切断法の開発

例として、Fmoc-Gly-Ser-Asn-Phe-Gly (1) の切断反応を図 3 に示す。ペプチド 1 に対し、37°C の中性バッファー中、酸化剤として超原子価ヨウ素であるジアセトキシベンゼン (PhI(OAc)<sub>2</sub>) を作用させた。すると、アスパラギン側鎖の一級アミドにおいて Hofmann 転位が起き、イソシアネートを経て中間体 *N*-アシルウレア 2 が生成した。その後加水分解により 2 つのペプチドフラグメント 3 および 4 へと切断された。基質一般性を検討したところ、これらの反応は種々のアミノ酸 (Lys, Arg, Asp, His, Cys, Trp, Tyr, Met) を含む基質で高収率・高位置選択的に進行した。また、ジスルフィド (S-S) 結合を含む基質においても、反応が進行した。このとき、S-S 結合はインタクトであったことから、ペプチド中の S-S 結合の位置決定に応用できる可能性を示唆している。さらに、酵素的切断に対して耐性のある、D-アミノ酸から成るペプチドにおいても同様に反応が進行したことから、非天然ペプチドの切断において化学的手法が有用であることを示していると考えられる。

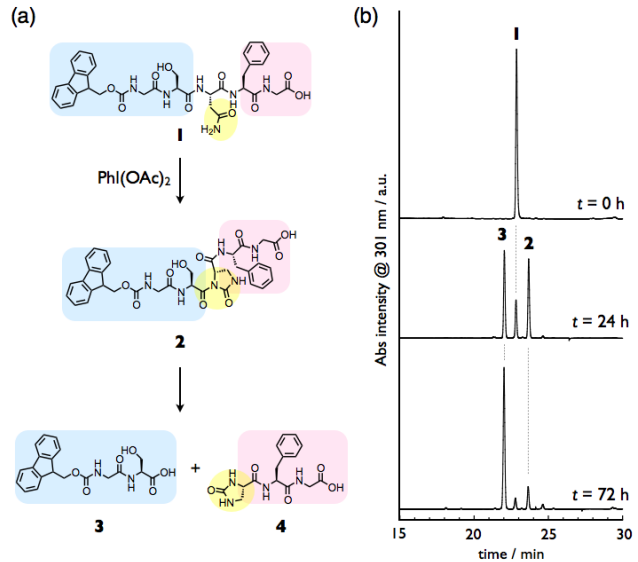


図 3 Fmoc-Gly-Ser-Asn-Phe-Gly (1) の切断反応 (a) 反応スキーム (b) HPLC クロマトグラムの経時変化

## 3. 生理活性ペプチドの切断

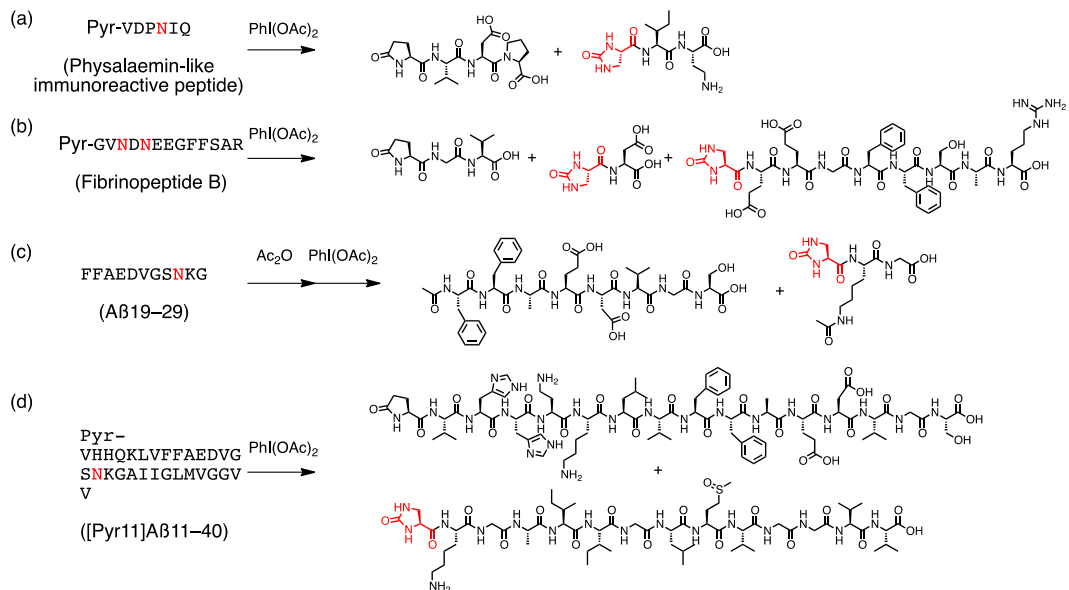


図 4 生理活性ペプチドの Asn 選択的切断反応 (a) physalaemin-like immunoreactive peptide (b) fibrinopeptide B (c) Aβ19–29 (d) Aβ11–40

この切断反応は、生理活性ペプチドを含む N-末端保護ペプチドで進行することがわかった。生理活性ペプチドとして、physalaemin-like immunoreactive peptide (図 4a)、fibrinopeptide B (図 4b)、[Pyr11]AB11-40 (図 4d) の切断反応を LC/MS により追跡したところ、それぞれ Asn 選択的に切断反応が進行することが確認できた。N末端フリーのペプチド AB19-29 においては切断反応の進行はみられなかったが、前処理として N 末端のアセチル化を行うことで、望む反応が進行した (図 4c)。

#### 4. 構造決定ツールとしての応用：ペプチドの酸化位置決定

このようなアミノ酸選択的ペプチド結合切断反応は、人工酵素としての応用が期待され、例えば前述したようなペプチド・タンパク質の一次構造決定のツールとして応用できると考えられる。通常一次構造は、酵素消化と引き続き LC/MS/MS 解析を行うことで決定される。しかし、天然ペプチドにおいては酵素により高選択的・高収率で切断反応が進行する一方で (図 5 上段)、非天然のペプチドにおいては進行しないケースが多く知られている。例えば、化学修飾されたペプチドの構造決定は重要な分野のひとつであるが[5]、非天然のペプチドは酵素消化が困難であるため、修飾位置の決定が課題となる場合が多い (図 5 中段)。一方で、化学的切断手法を用いる人工酵素は、天然・非天然に拘らずペプチドを切断できる可能性があるため (図 5 下段)、ペプチドの修飾位置決定に応用できると考えられる。

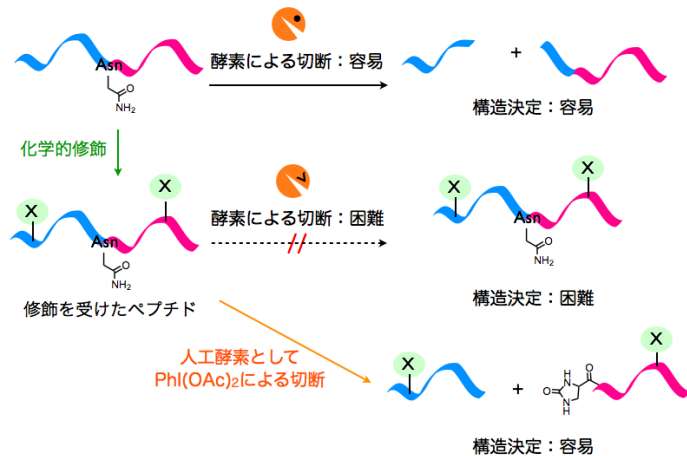


図 5 ペプチドの修飾位置決定の概念図

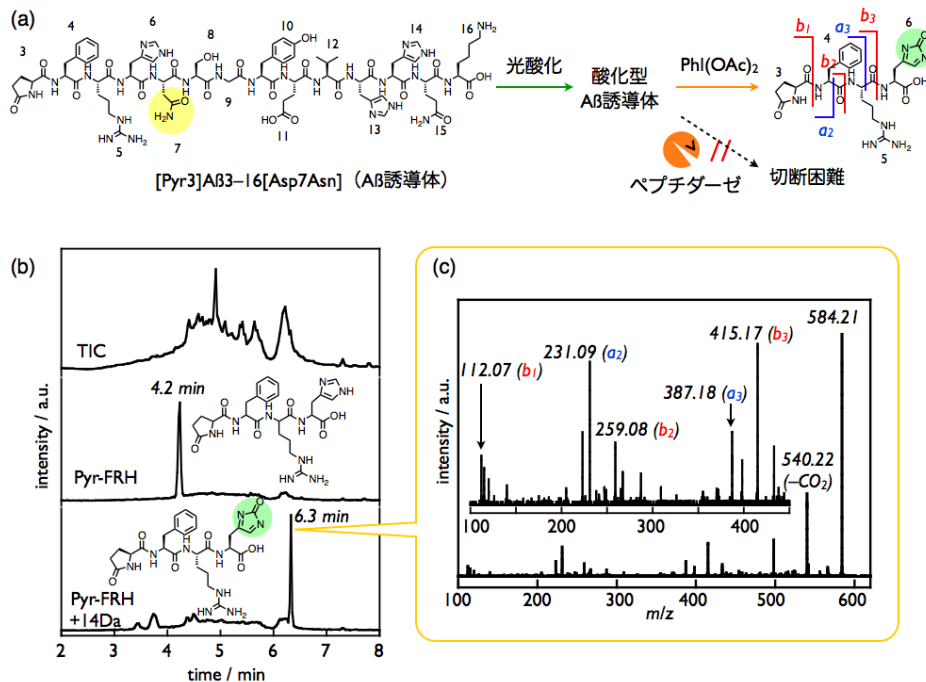


図 6 酸化型 AB 誘導体 ([Pyr3]Aβ3-16[Asp7Asn]) の酸化位置決定 (a)酸化反応と切断反応 (b)切断後の LC/MS による解析 (c)切断後 N 末フラグメント酸化体の MS/MS による解析

そこで我々は、本手法を用いて、人工的に酸化された Aβ3-16 誘導体 ([Pyr3]Aβ3-16[Asp7Asn], 図 6a) の酸化位置決定を行った。まず、基質となる酸化型 AB 誘導体は、AB 誘導体に対してリボフラビンによる光酸化を行うことで作製した[6]。得られた酸化型 AB 誘導体に対し、Glu-C や Chymotrypsin 等の酵素による消化を試みたが、切断は困難であった (図 6a 下段)。そこで、本手法を試したところ、Asn において望む切断反応が進行し (図 6a 上段)、引き続き LC/MS/MS 解析により酸化位置を決定することができ、6 位の His が+14Da の酸化を受けていることが示唆された (図 6b,c)。現在のところ、長鎖ペプチドに対する反応性等に改善すべき点は残されているが、本手法を発展させることで、有機化合物を用いた温和なアミド結合切断反応が、構造決定のツールとなりうることを示唆している。

## 5. おわりに

今回我々は、超原子価ヨウ素を用いたアスパラギン選択的ペプチド結合切断法を開発した。この反応は中性水溶液、37°C といった温和な条件で進行し、高いアスパラギン選択性、高い基質一般性を示した。また、本手法を用いることで、化学的に酸化した非天然ペプチドの切断を行い、その酸化位置の決定をすることができた。天然に存在する酵素は、天然ペプチドを高選択的に高収率で切断することができるが、非天然のペプチドを切断することは難しい。本研究成果は、化学的な切断法が、ペプチド・タンパク質の一次構造決定における酵素消化の相補的な手法として有用であることを示していると考えられる。

## 謝辞

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室において、JST-ERARO 金井触媒分子生命プロジェクト医薬機能グループの研究として行われました。金井求教授、相馬洋平グループリーダーにご指導いただいたことをこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、本研究をともに進めていただいた生長幸之助助教、谷口敦彦博士、松本拓也氏に深く感謝いたします。

## 参考文献

- [1] A. Radzicka, R. Wolfenden, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6105.
- [2] (a) E. Gross, B. Witkop, *J. Biol. Chem.*, **1962**, *237*, 1856. (b) Y. Degani, A. Patchornik, *Biochemistry*, **1974**, *13*, 1. (c) W. C. Mahoney, P. K. Smith, M. A. Hermodson, *Biochemistry*, **1981**, *20*, 443. (d) I. E. Burgeson, N. M. Kostić, *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, 4299.
- [3] T. Shiba, A. Koda, S. Kusumoto, T. Kaneko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2748.
- [4] K. Tanabe, A. Taniguchi, T. Matsumoto, K. Oisaki, Y. Sohma, M. Kanai, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2747.
- [5] M. Mann, O. N. Jensen, *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 255.
- [6] A. Taniguchi, D. Sasaki, A. Shiohara, T. Iwatsubo, T. Tomita, Y. Sohma, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1382.

## イオン液体を用いて DNA 塩基対の形成を制御する

甲南大学 先端生命工学研究所 (FIBER) 建石 寿枝

### 1. はじめに

核酸の標準構造である二重鎖は Watson・Crick (W・C) 塩基対を介して形成される。一方で、核酸は Hoogsteen (H) 塩基対の形成を介して非標準構造である三重鎖及び四重鎖などの構造も形成しうる。筆者が所属する研究所 (甲南大学先端生命工学研究所、FIBER) では、生化学実験の標準溶液 (NaCl 水溶液、pH 7.0) では二重鎖を形成する核酸構造でも、細胞内を模倣した分子環境下では分子環境に応答して非標準構造を形成することを見出している<sup>[1]</sup>。現在は、これらの非標準構造の生体内での役割を明らかにすべく、非標準構造の形成が転写・翻訳などの生体反応へ及ぼす影響について解析し、非標準構造の形成は転写・翻訳の変異を引き起こす等<sup>[2]</sup>、生体反応を調節する機能をもつことを示唆する研究結果を蓄積しつつある。

一方で、核酸の塩基対形成能を制御することは、ナノテクノロジーに活用でき、工業的、環境的観点から注目されている。特に、遺伝子診断技術において必須である一塩基多型 (SNP) の解析には、モレキュラービーコン法、PCR (polymerase chain reaction) 法、DNA ハイブリダイゼーション法などが挙げられるが、どの手法においても probe DNA と標的配列間の W・C 塩基対の形成によって標的配列の有無を検出する。しかしながら、これらの手法では、ミスマッチ塩基対 (A-T および G-C [W・C 塩基対を-で表す] 以外の塩基対) の形成によって標的以外の DNA 配列を誤認識してしまうという問題点がある。ヒトの SNP を含む遺伝子のうち約 30% の遺伝子において、probe DNA との間で最も安定なミスマッチ塩基対である G-T 塩基対の形成が懸念されるため、標的配列の選択性を向上させる技術の開発が待望されている。H 塩基対の塩基認識は、W・C 塩基対よりも厳密であることが知られているが、H 塩基対の形成は生化学実験の標準水溶液では非常に不安定であるため、H 塩基対の形成を基にした標的配列の検出技術はほとんど開発されていない。

これまで、塩基対の安定性は核酸の塩基配列に由来する相互作用で決定されていると考えられてきたが、FIBER ではこの常識から逸脱し同じ塩基配列の核酸でも分子環境を調整することで塩基対の安定性を変化させ核酸の全体構造を制御できるのではないかと、という観点から研究を遂行している<sup>[3]</sup>。その一例として、イオン液体に我々は注目している。イオン液体は、不揮発、不燃の特性を持つため、安全性や環境に優しい点で優れた“Green” solvent としてナノテクノロジー分野で、近年、活用されている<sup>[4]</sup>。DNA を含めたバイオ分子をナノテクノロジーに活用することも生分解性の観点から“Green”であると考えられており、イオン液体とバイオ分子を融合した新規のテクノロジーが開発されれば、環境的観点から有用である。図 1a に示すリン酸二水素型コリン (choline dhp) に少量 (~30 wt%) の水を加えた水和イオン液体中において、我々は DNA 二重鎖内の W・C 塩基対の安定性を解析し、choline dhp 中では A-T 塩基対が G-C 塩基対よりも



図 1. (a) リン酸二水素コリンの化学構造と (b) DNA 三重鎖の構造。ワトソン・クリック塩基対 (●)、フーグステイン塩基対 (○)

安定化され、この傾向は標準水溶液と全く逆であることを見出した<sup>[5]</sup>。そこで本稿では、choline dhp をもちいて H 塩基対を安定に形成させ、probe DNA の標的遺伝子選択能を向上させる技術の開発について紹介する。

## 2. イオン液体を使って Hoogsteen 塩基対を安定に形成させる

### 2-1. 三重鎖構造に及ぼす choline dhp の効果

三重鎖の構造は W・C 塩基対と H 塩基対によって形成される (図 1b)。標準水溶液において G\*C 塩基対 (H 塩基対を\*で表す) は非常に不安定であるため、G\*C 塩基対の含有量が増加すると H 塩基対は形成されない。本研究では、まず、G\*C 含有量の異なる 30  $\mu$ M DNA 三重鎖 [Ts1、Ts2、Ts3 (図 1b)] の 260 nm における UV 融解挙動を測定した。標準溶液である NaCl 溶液における融解温度 ( $T_m$ ) の値は、Ts1 : 39.4、Ts2 : 14.5 及び 48.1、Ts3 : 51.6 $^{\circ}$ C となった (図 2a)。H 塩基対の解離を確認するために 295 nm における UV 融解挙動も測定した結果、Ts1 および Ts2 において H 塩基対の解離に由来する融解挙動が観測され、これらの  $T_m$  値は、Ts1 : 38.8、Ts2 : 15.0 $^{\circ}$ C となった。Ts3 では H 塩基対由来の融解挙動は観測されなかった。このことから、三重鎖の解離において Ts1 は W・C 塩基対が同時に解離し、Ts2 では H 塩基対が解離したのち W・C 塩基対が解離し、Ts3 では H 塩基対の形成は確認されないほど不安定であるため W・C 塩基対のみ解離していることがわかった。一方で、choline dhp 溶液中では、すべての三重鎖において W・C 塩基対と H 塩基対が同時に解離した (図 2b)。これらの結果より、choline dhp 中では H 塩基対が W・C 塩基対と同程度まで安定化されることがわかった<sup>[6]</sup>。さらに、choline dhp 中における三重鎖構造形成時の熱力学的パラメータを算出した結果、choline dhp 中における三重鎖構造の安定化は、三重鎖構造形成時のエンタルピー変化に由来した。このことから、NaCl 溶液中では起こらない新しい相互作用が、DNA-choline dhp の間で生じていることが示唆された (詳細は後述する)。

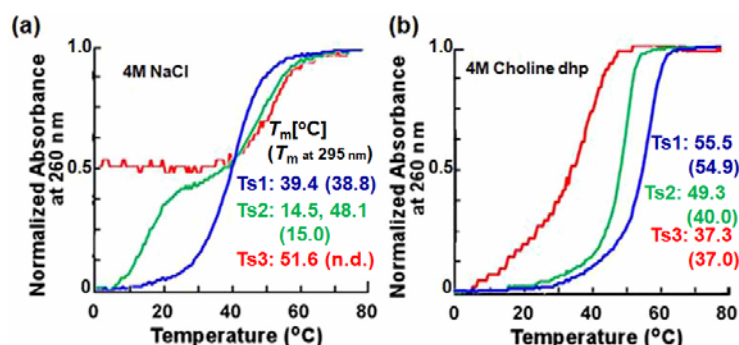


図 2. 30  $\mu$ M DNA 三重鎖 Ts1 (青)、Ts2 (緑)、Ts3 (赤) の UV 融解挙動。測定は、50 mM Tris (pH 7.0)、1 mM Na<sub>2</sub>EDTA、(a) 4 M NaCl または (b) 4 M choline dhp 溶液中で行われた。グラフ内に各融解挙動から算出された融解温度 ( $T_m$ ) 値を示す。

### 2-2 分子動力学計算による choline dhp 中における三重鎖構造安定化機構の解明

Choline dhp 中において構造が顕著に安定化された Ts1 とナトリウムイオン及びコリンイオンの結合様式を 20 ns の分子動力学計算によって解析した。分子動力学計算の trajectory のうち 15~20 ns の 25000 枚の snap shots から Ts1 から 3.5 Å 以内に存在したカチオンを抽出し、灰色の点で図示した (図 3a、3b 及び 3c)。その結果、Ts1 近傍にはナトリウムイオンよりコリンイオンが約 3 倍多く集積し、結合様式も全く異なることがわかった。ナトリウムイオン共存下では、Ts1 の骨格の近傍に灰色の点が集積し、リン酸基の負電荷を遮蔽するようにナトリウムイオンは Ts1 に結合していることが推察された (図 3b)。

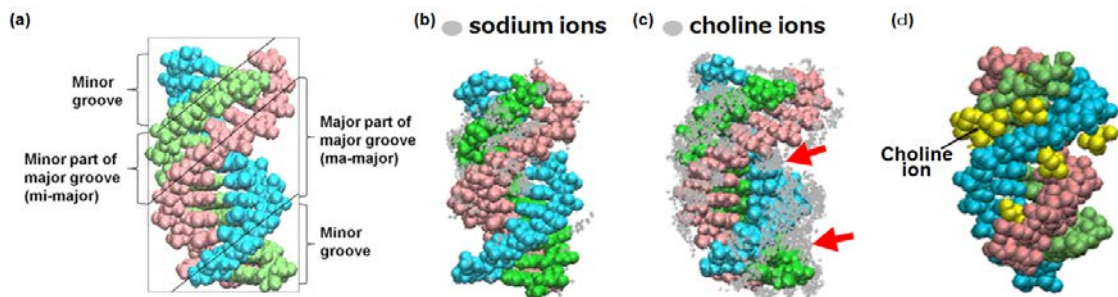


図 3. (a)三重鎖の構造とグループの名称。(b) 分子動力学計算によって予測された DNA 三重鎖周辺の(b) ナトリウムイオン、(c) コリンイオンの分布 (灰色)。(d) DNA 三重鎖とコリンイオンの結合。コリンイオンを黄色で示す。

一方で、コリンイオン共存下では、灰色の点は骨格近傍だけでなく、三重鎖の groove 部位 (特に Major-part of major [Ma-major] groove 及び Minor groove) に集積し、コリンイオンはリン酸基のみならず groove 部位に結合することがわかった (図 3c、赤色矢印)。コリンイオンの Ts1 への結合を詳細に解析するために、20 ns 後の snap shot から Ts1 の Ma-major groove 及び Minor groove に結合したコリンイオンを解析した。その結果、コリンイオンが水酸基などを介して三重鎖の groove を形成する塩基や糖と水素結合を形成し、三重鎖の groove へはまり込みようにコリンイオンが結合することが示された (図 3d) [6]。このようなコリンイオンの結合は、choline dhp 中で安定化される A-T 塩基対から成る DNA 二重鎖でもみられたことから[7]、コリンイオンの部位特異的な結合が DNA の全体構造を安定化させていることが示された。

### 3. Hoogsteen 塩基対の形成を活用した DNA 配列センシングシステムの構築

Choline dhp 中において H 塩基対を安定に形成できることを活用して、H 塩基対の形成を介した標的配列センシングシステムの構築を試みた。標的配列 (二重鎖) を検出する probe DNA として、ヘアピン構造のループ領域に標的二重鎖と H 塩基対を介して三重鎖を形成する DNA を設計した (図 4a)。この probe DNA は 5' 末端に蛍光色素、3' 末端に消光剤で修飾され、ヘアピン構造形成時には、蛍光色素は消光剤により消光されるが、標的鎖との結合により蛍光を発するように設計されている (図 4b)。

HIV-1 由来の配列を持つ 2  $\mu\text{M}$  標的二重鎖に対して、1  $\mu\text{M}$  のセンサーDNA を添加したところ、NaCl 溶液中においては、H 塩基対を形成できないため、標的二重鎖の有無に関わらず、セ

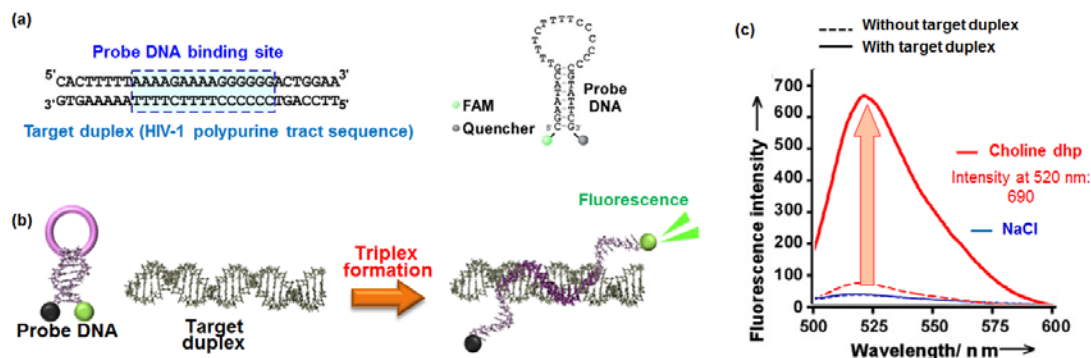


図 6. (a) 標的二重鎖と probe DNA の構造 (b) probe DNA による標的二重鎖の検出機構 (c) 標的二重鎖の有無による probe DNA の蛍光スペクトル変化。

ンサーDNAに蛍光強度は変化しなかった(図4c、青線)。一方で、choline dhp中ではprobe DNAが標的三重鎖に結合したことに由来する蛍光スペクトルの変化が観測された(図4c、赤線)。さらに、W・C塩基対型のG-Tミスマッチを形成する標的鎖及びH塩基対型のG\*Tミスマッチを形成する標的鎖に対してprobe DNAが結合した際の構造安定化エネルギー( $\Delta G_{25}^{\circ}$ )を比較した。その結果、フルマッチ塩基対(A-TまたはA\*T塩基対)とミスマッチ塩基対の構造安定化エネルギーは、W・C塩基対型及びH塩基対型においてそれぞれ1.4及び6.4 kcal mol<sup>-1</sup>不安定化することがわかった。このことから、W・C塩基対型では、probe DNAは10%の割合でミスマッチを誤認識するが、H塩基対型では誤認識を0.001%まで低下できることが示唆された。

#### 4. おわりに

本稿では、FIBERの研究の一端であるイオン液体中における核酸の挙動について紹介した。前述したとおり、核酸は塩基対形成を介して様々な生体反応を調節している。本稿で紹介したように、イオン液体中では核酸の塩基対の安定性が標準溶液と全く異なったため、イオン液体中での核酸(高次)構造も標準溶液と全く異なることが推察される。このような核酸構造の変化が生体反応に影響して標準溶液では生産されない反応産物がイオン液体中では生産される可能性がある。残念ながら、イオン液体中では生体反応に関わる酵素などのタンパク質が失活されるため、イオン液体が生体反応に及ぼす影響についての詳細な報告例はない。しかしながら、イオン液体中における核酸をはじめとする生命分子のユニークな挙動をデータベース化し、イオン液体が生命分子に及ぼす影響を分子レベルで解明することで、標準溶液とは異なる人工生体反応システムを合理的に構築する等、ナノテクノロジー分野への生命分子の活用に貢献できると期待される。

**謝辞** 本研究の遂行にあたり、熱心なご指導を賜りましたFIBER所長 杉本直己教授に心から感謝申し上げます。また、分子動力学計算においては、自然科学研究機構計算科学センターの計算機を利用し、神戸大学大学院システム情報学研究科 田中成典教授にご助言を賜り、FIBER技術員 中野美紀博士によって行われました。厚く御礼申し上げます。本研究の一部は、科学研究費補助金(No. 24655161 および No. 24750168)、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業および甲南学園平生太郎基金科学研究奨励助成金からの助成により実施されました。

#### [参考論文]

- [1] S. Nakano, D. Miyoshi, N. Sugimoto, *Chem Rev* **2014**, *114*, 2733-2758.
- [2] a) T. Endoh, Y. Kawasaki, N. Sugimoto, *Angew Chem Int Ed Engl* **2013**, *52*, 5522-5526; b) T. Endoh, Y. Kawasaki, N. Sugimoto, *Nucleic Acids Res* **2013**, *41*, 6222-6231; c) H. Tateishi-Karimata, N. Isono, N. Sugimoto, *PLoS One* **2014**, *9*, e90580.
- [3] a) S. Takahashi, N. Sugimoto, *Angew Chem Int Ed Engl* **2013**, *52*, 13774-13778; b) H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, *Methods* **2014**, *67*, 151-158.
- [4] a) M. Armand, F. Endres, D. R. MacFarlane, H. Ohno, B. Scrosati, *Nat Mater* **2009**, *8*, 621-629; b) R. Vijayaraghavan, A. Izgorodin, V. Ganesh, M. Surianarayanan, D. R. MacFarlane, *Angew Chem Int Ed Engl* **2010**, *49*, 1631-1633.
- [5] H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, *Angew Chem Int Ed Engl* **2012**, *51*, 1416-1419.
- [6] H. Tateishi-Karimata, M. Nakano, N. Sugimoto, *Sci Rep* **2014**, *4*, 3593.
- [7] M. Nakano, H. Tateishi-Karimata, S. Tanaka, N. Sugimoto, *J Phys Chem B* **2014**, *118*, 379-389.

## 第 26 回生体機能関連化学部会「若手の会サマースクール」開催案内

生体機能関連化学部会若手の会サマースクールは、生体機能関連化学分野の研究に携わる学生および若手研究者を中心に、自由な討論や意見交換を通じて相互の親睦を図るため毎年夏に行われています。第 26 回となる今回は、7/25（金）～ 7/26（土）に自然豊かな宮城県のラフォーレ蔵王で開催いたします。今回も、第一線で活躍されております幅広い分野の先生方にご講演いただきます。またポスターセッションによる研究発表の場を企画しており、これらを通じ熱い討論を交わし情報交換いただくとともに、親睦も深めていただければと思います。学生による発表から数件をポスター賞として表彰します。皆様お誘い合わせの上、奮ってご参加くださいますようお願い申し上げます。

主催：日本化学会生体機能関連化学部会若手の会

共催：日本化学会

会期：2014 年 7 月 25 日（金）13 時～ 7 月 26 日（土）13 時

会場：ラフォーレ蔵王（〒192-0372 宮城県刈田郡蔵王町遠刈田温泉七日原 2-1）

発表申込期限：6 月 10 日（火）

予稿原稿締切：6 月 17 日（火）

参加申込締切：6 月 10 日（火）

参加費 一般 12,000 円、学生 9,000 円

\*参加費は懇親会費、要旨集、宿泊朝夕食代込を含みます。

### 招待講演

1. 稲葉 謙次 先生（東北大学多元物質科学研究所）  
「細胞のタンパク質品質管理の仕組み～構造生物学と細胞生物学の融合を目指して～」
2. 岡本 晃充 先生（東京大学大学院工学系研究科）  
「核酸を観る、そしてその向こうに見えるもの」
3. 尾上 弘晃 先生（慶應義塾大学理工学研究科）  
「細胞でひもを創る！-再生医療のためのファイバ状人工組織-」
4. 角五 彰 先生（北海道大学大学院総合化学院）  
「生体分子モーターをモジュールとしたスワーム型分子ロボットの研究開発」
5. 笠井 均 先生（東北大学多元物質科学研究所）  
「有機ナノ結晶の最新研究～難水溶性ナノ・プロドラッグの開発～までの紹介」
6. 中垣俊之 先生（北海道大学電子科学研究所）  
「化学反応系のパターン形成」

### 問合先

〒980-8577 仙台市青葉区片平2-1-1

東北大学多元物質科学研究所 村岡 貴博

電話：022-217-5587

E-mail：muraoka@tagen.tohoku.ac.jp

ホームページ：[http://chem.es.hokudai.ac.jp/chem/26-Summer\\_School/top.html](http://chem.es.hokudai.ac.jp/chem/26-Summer_School/top.html)



## 「若手フォーラム」開催案内 第2回 バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム (第29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、岡山大学で開催されます第8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。バイオ関連化学の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。昨年度より「バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム」と名称を変更し、バイオテクノロジー部会、フロンティア生命科学研究会、ホスト・ゲスト・超分子化学研究会からも広く発表を募集しております。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：2014年 9月10日（木）13:00～20:00

会場：岡山大学 津島キャンパス 一般教育棟

岡山市北区津島中2丁目1番1号

<アクセス> ○ JR岡山駅より岡電バス15分「岡大西門」下車徒歩5分

[http://www.okayama-u.ac.jp/tp/access/access\\_4.html](http://www.okayama-u.ac.jp/tp/access/access_4.html)

発表申込締切 8月15日（金）

予稿原稿締切 8月22日（金）

参加予約申込締切 8月15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）

※ポスター賞受賞者はバイオ関連化学シンポジウムの懇親会に招待します。

### 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）

1. フラーレンおよびフルーレン誘導体を用いる光線力学治療薬を目指して（広島大院工）池田篤志
2. 固相ケミカルツールを用いた標的タンパクの選択的単離・機能化法の開発（慶應大理工）高橋大介
3. 誘導ラマン散乱顕微鏡による無標識生体イメージング（東大院工）小関泰之
4. 環境微生物の有用活用および共生細菌の機能解明（早大理工学術院）モリテツシ

**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://home.hiroshima-u.ac.jp/wakate2/>）

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。）

### 申込先および問合せ先

〒790-8577 愛媛県松山市文京町2-5 愛媛大学総合科学研究支援センター

代表世話人：森 重樹（E-mail: [mori.shigeki.mu@ehime-u.ac.jp](mailto:mori.shigeki.mu@ehime-u.ac.jp)）

世話人：池田 俊明（広島大学大学院理学研究科）、前田 千尋（岡山大学大学院自然科学研究科）、齋藤 真人（大阪大学大学院工学研究科）

**第 8 回 バイオ関連化学シンポジウム**  
(第 29 回 生体機能関連化学シンポジウム、第 17 回 バイオテクノロジー部会  
シンポジウム、第 17 回 生命化学研究会シンポジウム)

会 期: 2014 年 9 月 11 日(木)~13 日(土)

会 場: 岡山大学 津島キャンパス 一般教育棟

(岡山市北区津島中 3-1-1、JR 岡山駅からバスで 15-20 分)

主 催: 日本化学会—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

共 催: 日本薬学会、高分子学会、電気化学会

協 賛: 有機合成化学協会

内容: 全国のバイオ関連化学の研究者、学生による研究発表および討論を行い、ペプチド・タンパク質・酵素、分子認識・超分子・モデル系、遺伝子関連など、幅広いバイオ関連化学のための情報交換の場を提供する。若手研究者の育成のための講演賞の授与も行う。

**発表申込締切:** 6 月 25 日(水)

**予稿原稿締切:** 7 月 18 日(金)

**参加登録(予約)締切:** 7 月 25 日(金)

**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。ただし、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 25 日(参加登録(予約)締切)まで

部会員: 一般 5,000 円、学生 3,000 円

非部会員: 一般 7,000 円、学生 4,000 円

7 月 25 日以降...上記の各参加種別に 2,000 円プラス。

\*いずれの価格にも予稿集代金が含まれています。

\*予稿集の事前送本は予定していません。

**懇親会:** 9 月 12 日(金) 岡山全日空ホテル(JR 岡山駅西口前)

参加費 6,000 円

**実行委員:** 大槻高史、依馬正、世良貴史、永谷尚紀

**連絡先:** 大槻高史(岡山大学大学院自然科学研究科化学生命工学専攻)

Tel: 086-251-8218, Fax: 086-251-8219, E-mail: ohtsuk@okayama-u.ac.jp

## 第 94 日本化学会春季年会 優秀講演賞・学生講演賞 ご受賞おめでとうございます！

### 優秀講演賞 (学術)

(生体機能関連化学関係・講演番号順・敬称略)

岩田 倫太郎	東京理科大学	薬学部	A 型二重鎖核酸結合性オリゴジアミノガラクトースの合成とその性質
田辺 佳奈	東京大学	薬学系研究科	中性水溶液中でのアスパラギン選択的なペプチド結合切断法
建石 寿枝	甲南大学	先端生命工学研究所	生命分子の挙動に及ぼす分子環境の効果 (53) 水和イオン液体中で機能する DNA 配列センサー
村岡 貴博	東北大学	多元物質科学研究所	外部刺激応答性膜挿入分子の開発
岡本 章玄	東京大学	工学系研究科	フラビン分子を介した細胞外電子移動の研究
高岡 洋輔	京都大学	工学研究科	リガンド指向型化学の新展開(4) 自己集合性ジプロモフェニルエステルラベル化剤による細胞内蛋白質ラベル
神谷 由紀子	名古屋大学	工学研究科	非環状骨格を導入した siRNA による RNAi 活性の向上と酵素耐性の獲得

\*優秀講演賞受賞者には、本号および次号(9月刊行予定)にて研究紹介をしていただきます。

### 学生講演賞

山田 俊理	東京大学	理学系研究科	生細胞内におけるテロメア RNA の蛍光イメージング
酒井 雄大	東京農工大学	工学府	大腸菌における small RNA の遺伝子発現制御能向上を目的としたスキヤフォールドの改良
安枝 裕貴	京都大学	工学研究科	オルガネラ選択的ケミカルラベルに基づく新規プロテオミクス手法の開発
稲葉 央	京都大学	工学研究科	$\beta$ ヘリックス針蛋白質の構造特性を用いた細胞膜貫通反応
植木 亮介	九州大学	工学府	核酸アプタマーによる細胞シグナル制御
Taylor Rhys	京都大学	理学研究科	ピロール・イミダゾールポリアミドを用いた遺伝子発現調節における DNA アルキル化部位特異性の改善
楊 剛強	東北大学	理学研究科	就眠物質ジャスモン酸グリコシドによる活性酸素産生を介したカリウムチャネル活性化
江越 脩祐	東北大学	理学研究科	コロナチン受容体同定へ向けた Alkyne-Tag Raman Imaging 法、Compact Molecular Probe 法に基づく分子プローブの開発
藤川 麻由	大阪大学	産業科学研究所	鉄イオウタンパク質 (SoxR) におけるジニトロシル鉄錯体の生成初期過程
瀬川 尋貴	東京大学	理学系研究科	マルチモード非線形分光顕微鏡によるラット角膜内部構造の非染色可視化測定
白瀧 千夏子	名古屋大学	理学研究科	ヘム獲得タンパク質 HasA による人工金属錯体の捕捉と複合体によるヘム獲得阻害効果
藤田 健太	東京工業大学	生命理工学研究科	転写因子 NF- $\kappa$ B 活性制御を指向したかご型蛋白質による細胞内一酸化炭素放出
遠藤 瑞己	東京大学	理学系研究科	光受容体タンパク質を用いた光照射による軸索伸長制御

## お知らせ

### 平成 26 年度 生体機能関連化学部会役員

#### 【部会長】

鍋島 達弥 (筑波大数理物質)

#### 【副部会長】

浜地 格 (京大院工)

三原 久和 (東工大院生命理工)

#### 【幹事】

青木 伸 (東理大薬)

青野 重利 (岡崎統合バイオ)

浅沼 浩之 (名大院工)

浅見 泰司 (武田薬品化学研)

居城 邦治 (北大電子研)

伊東 忍 (阪大院工)

浦野 泰照 (東大院医)

大槻 高史 (岡山大院自然)

小澤 岳昌 (東大院理)

片山 佳樹 (九大院工)

島本 啓子 (サントリー生科財団)

高木 昌宏 (北陸先端大マテリアル)

民秋 均 (立命館大院生命)

深瀬 浩一 (阪大院理)

和田 健彦 (東北大多元研)

森 重樹 (愛媛大総合研・若手代表)

#### 【監査】

杉本 直己 (甲南大学FIBER)

渡辺 芳人 (名大院理)

## お知らせ

### 平成26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】

三友 秀之（北大電子研）  
村岡 貴博（東北大多元研）

#### 【関東支部】

田代 省平（東大院理）  
下山 敦史（東工大院生命理工）  
平野 智也（東京医歯大生体研）

#### 【東海支部】

檜田 啓（名大院工）  
平山 祐（岐阜薬科大創薬）

#### 【関西支部】

河井 昌裕（阪市大院理）  
瀬月内 健一（塩野義製薬創薬研）  
高田 忠雄（兵庫県立大院工）

#### 【中国・四国支部】

池田 俊明（広島大院理）  
森 重樹（愛媛大総合科学研究支援）※若手の会代表幹事

#### 【九州支部】

北村 裕介（熊本大院自然）  
若林 里衣（九大院工）

ニュースレター Vol. 29, No. 1 2014年 6月 11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：島本啓子、高木昌宏、伊東 忍