

NANO: BIO NOW

Nano-Biotechnology Field Magazine

Vol.

18

2016



Contents

はじめに

FIBER 伝説

FIBER 研究最前線レポート

海外連携研究レポート

未来大学 in NanoBioNow

PICK UP FIBER

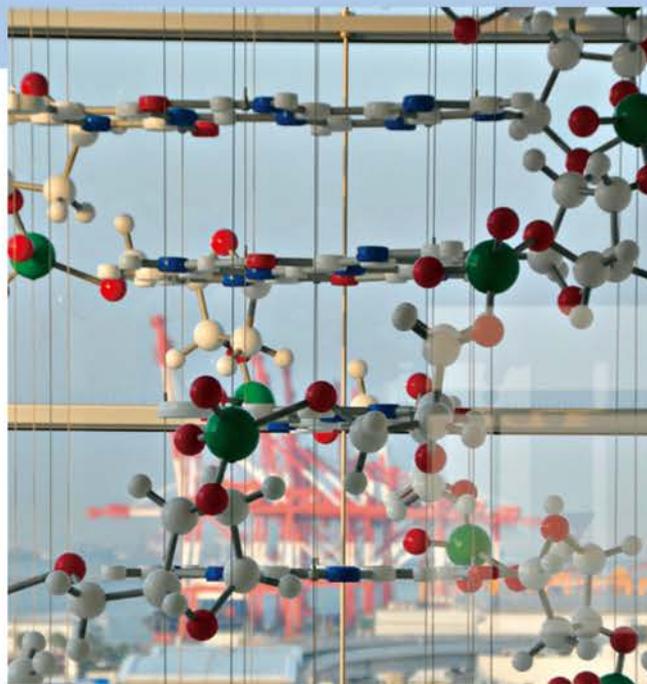
FIBER 余話

©R.CREATION/orion/amanaimages



はじめに

甲南大学先端生命工学研究所 (Frontier Institute for Biomolecular Engineering Research: 略称FIBER) は生命分子工学分野において世界最高水準の研究・教育を実施する研究所として2003年に設立されました。本機関誌NanoBioNowは、昨年度より一新され、FIBERの理念、研究、成果をよりわかりやすく、より面白く伝える作りになっています。



設立以降、化学の基礎と応用の両輪で進めてきたFIBERの研究成果は、いよいよ私たちの身近な暮らしに役に立つ段階に入ってきました。甲南学園創始者の平生鈇三郎先生が「人間はおもしろいかありがたいかのいずれかでなければ寄ってくるものぢやないよ」とおっしゃったように、今後も「おもしろい」サイエンス「ありがたい」エンジニアリングを展開していきますのでどうぞご期待ください。

本号担当編集 FIBER講師 高橋俊太郎

FIBERでは生命・健康・環境・材料の四領域を束ねて「ひと」を科学することを目標に日々研究が行われています。



本号の案内人 S 所長

乗馬ではなく、歩くのが日課です。

FIBER
伝説

「明暗一体」

FIBER所長 杉本直己

2016年10月Nature誌のTechnology Featureに“THE DARK SIDE OF THE HUMAN GENOME”と題する総説が掲載されている。ヒトゲノムの多くの領域が、遺伝子（遺伝情報を保持している領域）としてではなく、遺伝子の発現（タンパク質の生成）をコントロールする役割を担っていると推測され、研究者らはその全貌解明に立ち向かい始めたという内容である。DARK SIDEとは、まだ解明されていない暗黒の領域というよりも、DARK HORSE的な領域という意味合いが強いように思う。我々、核酸化学研究者にとっては、DARKどころか、BRIGHT HOPEなターゲットである。遺伝子の“明”とそれをコントロールする“暗”の領域を併せもつ核酸、まさに「明暗一体」の研究対象である。明暗を分ける必要はない。「明暗一体」として取り扱う妙を研究に生かしたい。我々FIBERは、核酸の「明暗一体」の遺伝子発現制御をさらに発展させている。今年度は、東京工業大学の金原先生や村岡先生と共同研究を行い、化学的に開発した人工核酸によって遺伝子の発現制御に成功した。この成果は、権威ある欧州の学術誌ChemBioChemに掲載され、カバーストーリーとして表紙を飾った。今後も、「明暗一体」の核酸研究に「FIBER（力強く）」で臨みたい。



FIBER 研究最前線 レポート



建石講師は、FIBERの研究成果をもとに、DNAを薬剤やセンシング素子として活用するための研究を遂行しています。



Dr. Hisae Tateishi-Karimata 四重らせん構造を使って、ウイルスの増幅を抑えろ！

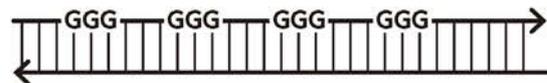
POINT 1 ヒトに感染したウイルス（レトロウイルス）は、自分自身の遺伝子をヒトのDNAに組み込み増幅させる。そのために重要な反応が逆転写反応であり、この反応を効率よく阻害できれば、ウイルスに対する薬になる。

POINT 2 四重らせん構造の特徴

1) 様々な生体反応を抑制できる優れたカタチ
四重らせん



2) 特定の塩基配列（グアニン（G）の連続領域）でしか四重らせん構造はつくられない



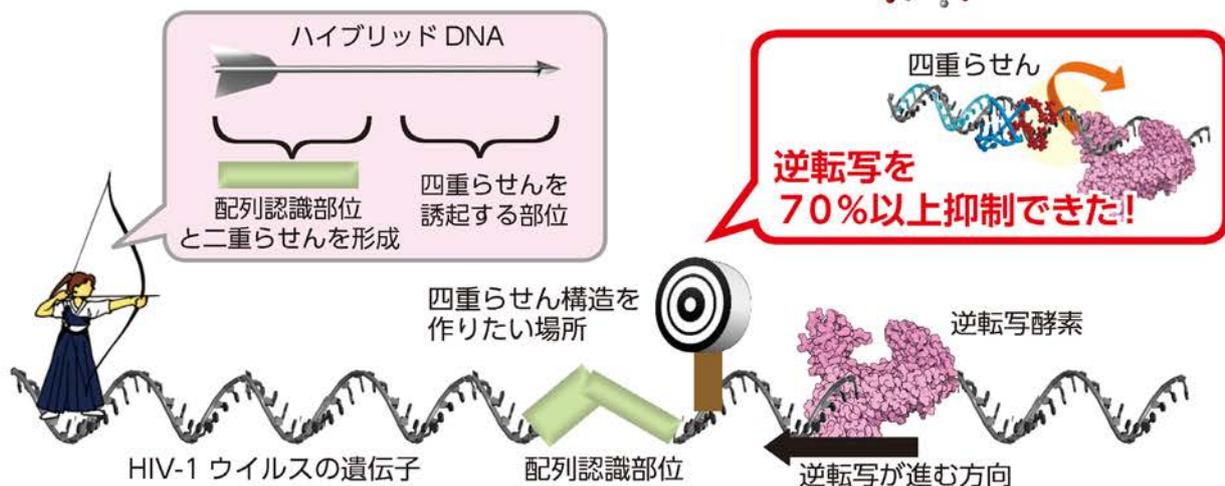
PROBLEM 標的としたい疾患遺伝子に四重らせん構造を形成できる領域がない場合が多い。



そこで...

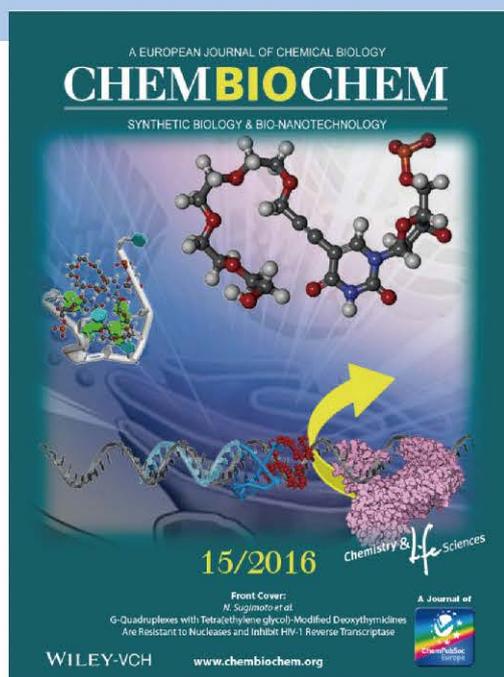
四重らせんがないなら、つくってしまおう！

- ① 標的の遺伝子配列を認識させる部位と四重らせんの形成を誘起させる部位をもつ **ハイブリッドDNA** を設計
- ② 四重らせんが安定化されるような **人工塩基** を組み込む



H. Tateishi-Karimata et al., "G-quadruplexes with tetraethylene glycol-modified deoxythymidines are resistant to nucleases and inhibit HIV-1 reverse transcriptase" *ChemBioChem*, 17, 1399-1402 (2016)

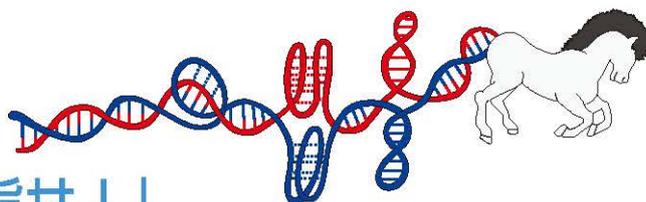
独国化学会が発刊する 生化学誌 ChemBioChem 誌の表紙を飾りました



核酸の標準的な構造は、Watson と Crick によって提唱された美しい二重らせん構造であり、この二重らせん構造は、生命の重要な遺伝情報を託す構造として優れた構造です。一方で核酸は、三重らせん、四重らせん構造等の非二重らせん構造も形成できます。ヒトゲノム計画によって公表されたゲノム配列によると、遺伝子領域はヒト染色体の約 25% を占めており、このうちタンパク質を生産するための情報を保持しているコード領域はたったの 1% 程度であり、残りの 24% はタンパク質の非コード領域であると言われていています。このような非コード領域は、DARK SIDE とされ、その役割は未だ議論されています。興味深いことに、この領域にはグアニンの連続配列や単調な反復配列が多く存在し、非二重らせん構造が形成されやすいと考えられます。FIBER では、このような非二重らせん構造の形成や解離は、細胞内の環境変化の影響を受けやすいこと、非二重らせん構造が形成されると重要な生体反応（複製・転写・翻訳等）が抑制されることを見出しています。つまり、これまで核酸は遺伝情報を保持するだけの物質と考えられていましたが、実は、核酸の非二重らせん構造は生体反応を「制御」する機能をもつ「BRIGHT and TALENTED STRUCTURE」ではないかと考えられます。

非二重らせん構造を標的とする疾患遺伝子上で自在に形成させることができれば、種々の疾患（がん等）を標的とした薬剤の開発において非常に有用ですが、一般的に非二重らせん構造は特殊な塩基領域でしか形成されにくいという特徴があります。今回は、「BRIGHT and TALENTED STRUCTURE」を人工的に作り出す FIBER の新たな取り組みについて紹介します。

「DARK SIDE 領域の DNA 構造に倣って、 新規の核酸医薬開発を目指せ！」



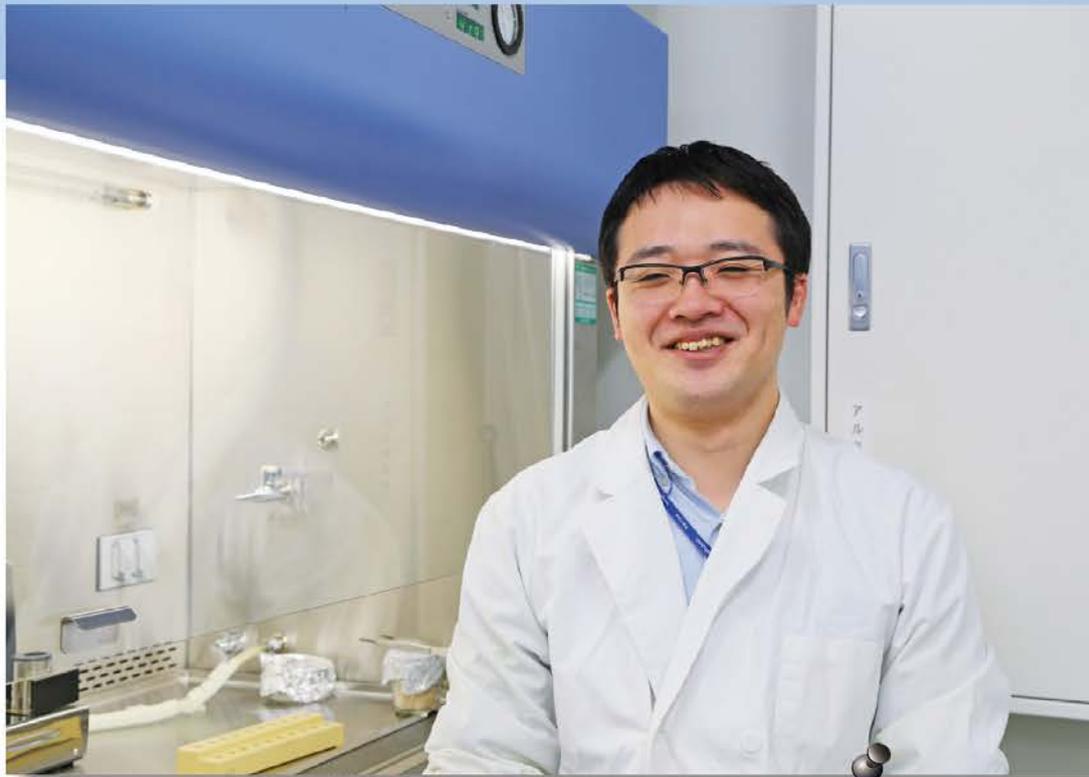
本研究では、生体反応を“制御”できるような四重らせん構造を標的の遺伝子内に人工的に作り出すことで、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)-1 の増幅に関わる最も重要な反応（逆転写反応）を高い効率で阻害できる人工核酸を開発しました。

これまでの FIBER の研究成果を基に、生体適合性が高く四重らせん構造を安定化させると推察されるテトラエチレングリコール (TEG) を DNA のチミン塩基に連結させた人工塩基 (TEG 修飾塩基) を開発しました。さらに、HIV-1 ウイルスのゲノム RNA 配列と結合し、ウイルス配列上に四重らせん構造を誘起させるハイブリッド DNA（前頁参照）を設計し、TEG 修飾塩基をハイブリッド DNA (TEG-ハイブリッド DNA) に組み込みました。

実験の結果、TEG-ハイブリッド DNA と標的 RNA によって形成される四重らせん構造は、天然のハイブリッド DNA により形成される四重らせん構造よりも大きく安定化することがわかりました。さらに、TEG-ハイブリッド DNA を逆転写反応溶液に添加すると、HIV-1 の逆転写反応は 70% 以上の効率で抑制されることも見出しました。また、TEG-ハイブリッド DNA は、生体内で薬剤として活用するために重要なヌクレアーゼ耐性が非常に高いこともわかりました。本研究では、逆転写反応を標的としてハイブリッド DNA を設計していますが、本研究により開発された TEG-ハイブリッド DNA は、種々の疾患（がん等）と関連する生体反応を標的とした薬剤の開発において非常に有用な知見です（特許出願中）。

本研究の人工核酸は東京工業大学の金原数教授、村岡貴博助教と共同で開発しました。現在は、FIBER 所長の杉本直己教授の下、国際学術協定を結んでいるスロベニア国立 NMR センターの Janez Plavec 教授や神戸大学の田中成典教授と共に、人工核酸の詳細な構造の解析を進めています。FIBER では、オリジナルのアイデアによる BRIGHT and TALENTED 核酸の開発を今後も進めていきたいと考えています。

核酸の形でタンパク質を制御する



Dr. Hiromichi OKURA

- ◎ FIBER博士研究員
- ◎ PhD ◎ 神奈川県出身
- ◎ 研究テーマ：「核酸関連タンパク質」
- ◎ 趣味・特技：カメラ

私は、2007年3月に東京工業大学生命理工学部、2008年9月に同大学大学院生命理工学研究科修士課程、2012年3月に同研究科博士課程を修了しました。博士号取得後、同大学大学院理工学研究科での二年間の博士研究員を経て、甲南大学先端生命工学研究所(FIBER)の博士研究員として研究に従事しています。FIBER着任以前にタンパク質を扱っていた経験から、核酸を認識して機能するタンパク質酵素とその核酸の形に着目した研究を進めています。RNAやDNAといった核酸は、タンパク質など他の生体分子とは異なり、多様な高次構造を可逆的に形成するという特徴をもち、その多様な高次構造の違いが生体にどのような変化を及ぼしているかが注目されています。これまでにFIBERの研究成果によって、核酸の高次構造の違いがポリメラーゼなどのタンパク質酵素の活性を制御していることが見出されてきました。このような生体の知られざる側面を捕える行為は、趣味であるカメラとも少し似ている気がしており、日々ワクワクしています。核酸の実像を捕えるには、どの登場人物にフォーカスを合わせ、どの瞬間にシャッターを切っていくのか、それを問いながら精進して参ります。

最近の主な業績

ISNAC 2015, Outstanding Poster Presentation Award for Young Scientist in 2015

海外連携 研究 レポート

海外共同研究者紹介



Vol.2
Prof. Eriks Rozners

Rozners教授は米国ニューヨーク州立大学ビンガムトン校の教授で、特にペプチド核酸の設計・合成において世界的に著名な研究者です。FIBERとは共同研究を通じ、知的・人的交流を深めております。



FIBERでの講演会の様子

FIBER FIBER International Lectures 43
FUTURE Lectures in NANO&BIO NOW Series 77
COLLEGE 32

Lecture title
Amide-Modified RNA:
Synthesis, Structure and
RNA Interference Activity

Prof. Eriks Rozners
Binghamton University,
The State University of New York, USA

2016.12.6 Tue 甲南大学
15:00-16:00 ポートアイランドキャンパス
7フレクチャールーム

甲南大学先端生命工学研究用付研では、FIBER(国際共同研究)を通じて、FIBER Future Collegeを国際連携として運営しております。この中で、FIBER Future College Lectures in Nano & Bio Series 77として、米国ニューヨーク州立大学Binghamton UniversityのEriks Rozners教授よりご講演いただきます。Rozners教授は、生物分子の設計・合成の専門家として、様々な核酸・タンパク質分子を合成し、生物学的機能の解析をされています。本講演では、アミド結合を有する人工核酸分子の化学合成、RNA干渉を介した細胞機能阻害に関する人工核酸分子の化学合成、RNA干渉を介した細胞機能阻害に関する人工核酸分子の化学合成について最新の研究成果を報告いたします。大学・企業との共同研究、大学間・学際交流、幅広い分野での共同研究を推進しております。

甲南大学先端生命工学研究用付研 甲南大学先端生命工学研究用付研 甲南大学先端生命工学研究用付研 甲南大学先端生命工学研究用付研



～Student's Voice～

フロンティアサイエンス学部四年生
杉本渉 さん

今回Rozners教授の講演を拝聴して、普通の講義では聴くことのできない最先端の研究内容を学ぶことができ貴重な体験になりました。今回の内容は、RNAi (RNA干渉)の問題点を化学の力で乗り越えるというものでした。RNAiは教科書ではまだ新しい分野として紹介されていますが、世界の研究は非常に速いスピードで進んでいるのだと実感しました。FIBERではこのような世界の一流研究者による講演会を定期的に開催されているので、今後も積極的に参加したいと思います。



Rozners研の博士課程の学生であるDzyiana HnedzkoさんがFIBERに来訪。

Message from Eriks to FIBER

Collaboration with FIBER has become an integral part of our research program at Binghamton University. It started several years ago when I met Professor Sugimoto at a Gordon Research Conference. We discussed our research interests and found a lot of common. After Professor Sugimoto invited me to visit FIBER in 2013, our collaboration has picked up speed and is giving very nice results. In the past year we have already published three collaborative papers, all in top notch journals, and more results are coming up. I think our collaboration works very well because we have overlapping research interests and complementary but unique research expertise. My group is specializing in synthetic organic chemistry of nucleic acids, while Professor Sugimoto's group has expertise in studying biological activity of nucleic acids. In a sense, we invent new ways how to make complex molecules and Professor Sugimoto's group has a lot of ideas what to do with these molecules. In particular, our interests have focused on how triplex forming peptide nucleic acids can modulate the structure and function of biologically relevant RNA molecules. There are many benefits of international collaboration. I believe that collaborations bring more new ideas, new approaches and new directions to the research project compared to what would be happening in a single laboratory working alone. Collaborations break our boundaries and stimulate exploration of new ways of thinking about the problems and new approaches to solve the problems. I believe this is working very well for us and I am looking forward to continue the highly productive and rewarding collaboration with FIBER.

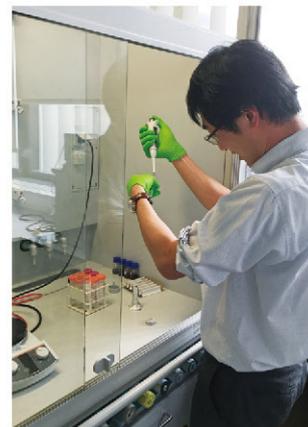
Eriks

JSPS二国間交流事業

昨年に引き続き継続採択されたJSPS二国間交流事業としてスロベニア国立NMRセンター（Janez Plavec所長）に教員が訪問し、共同研究や国際シンポジウムでの発表を行いました。甲南大学とスロベニア国立NMRセンターは2016年から学術協定を締結しております。



Plavec所長らとの研究ディスカッションおよびスロベニア国立NMRセンターでの共同実験の様子



本年度JSPS二国間交流事業でスロベニアに訪問した際のシンポジウムANNA 2016での講演の様子



杉本所長の講演に聞きいる聴衆（スロベニア国立NMRセンター）

未来大学 in NanoBioNow

FIBERでは未来大学シリーズとして海外や国内の著名な研究者による公開講演会を開催しています。また、一般向けの講演も岡本キャンパスやネットワークキャンパス東京で行っています。



FIBER International Summit for Nucleic Acids 2016 (FISNA2016)

日時 2016年7月6-8日

会場 甲南大学ポートアイランドキャンパス



FIBER
杉本直己所長



名古屋大学
浅沼浩之教授



神戸大学
田中成典教授



徳島大学
南川典昭教授



Binghamton Univ.
Prof. E. Rozners



FIBER
建石寿枝講師



Carnegie Mellon Univ.
Prof. S. R. Das



熊本大学
井原敏博教授



POSTECH
Prof. B. H. Kim



群馬大学
桑原正靖准教授



東京大学
岡本晃充教授



東北大学
和田健彦教授



Slovenian NMR center
Prof. J. Plavec



京都大学
齊藤博英教授



東京工業大学
村岡貴博助教



東京理科大学
和田猛教授



Academia Sinica
Prof. T-C. Chang



FIBER博士研究員やFIRST学生によるポスター発表

世界的に著名な核酸化学の研究者が総勢17名も集結。
まさにFIBERならではの！



FIBER FUTURE COLLEGE Lectures in NANO&BIO NOW Series



University of Colorado
Prof. Marvin H. Caruthers



KU Leuven
Prof. Piet Herdewijn



立命館大学 民秋均 教授

その他の最近の講演者

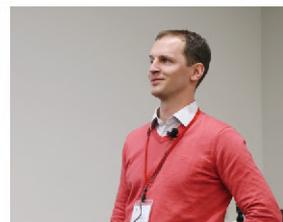
日本 九州工業大学 竹中繁織教授、佐藤しのぶ准教授・米国 Purdue University Prof. Danzhou Yang・英国 University of Reading Prof. John Brazier・スロベニア Slovenian NMR Center Prof. Janez Plavec など多数

FIBER 若い世代の特別講演会

日時 2016年1月19日
会場 甲南大学ポートアイランドキャンパス



Slovenian NMR center
Dr. Marko Trajkovski



Slovenian NMR center
Dr. Peter Podvešek



九州大学 川良健祐さん



優秀な業績を上げている若手研究者に招待講演をしていただき研究生活をencourageする企画です。

一般向け講演会

Nano Bio College

「ナノバイオ 70億人を支える10億分の1のテクノロジー」

日時 2015年11月28日

会場 甲南大学ネットワークキャンパス東京



東京駅に隣接するサテライトキャンパスで毎年開催されている一般向けの最先端講義です。今回は医療分野におけるナノバイオテクノロジーおよびその未来に関する講義を行いました。特別講演として、医薬品づくりの最前線化学についてを東京大学の長門石先生にご講演いただきました。

なでしこ Scientist トーク

「あなたの体の科学」

日時 2016年1月6日

会場 甲南大学岡本キャンパス



女性研究者がScienceを語る人気企画!今回は、第一線で活躍するサントリー生命科学財団の島本啓子博士、理化学研究所の高橋佳代博士ならびにFIBER建石講師が、からだと科学をテーマに講演しました。パネルディスカッションでは親和女子高等学校の井坂教諭と同校の生徒も交え「なでしこScientist」の視点から、生命科学の未来が熱く語られました。

受賞・ニュース

杉本直己 FIBER 所長

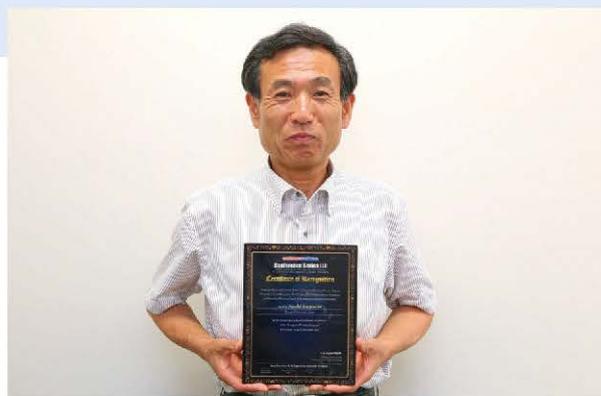
「European Chemistry Congress (Euro Chemistry 2016)
Keynote Lecture 賞」

学 会：European Chemistry Congress
(Euro Chemistry 2016)

受 賞：European Chemistry Congress
Keynote Lecture 賞

受 賞 者：杉本 直己 (FIBER 所長)

講演タイトル：Functions of nucleic acids
with non-canonical structures



Rode B. Ambadas FIBER特別研究員 (JSPS外国人特別研究員)

「ISNAC Outstanding Oral Presentation Award in 2016」

学 会：ISNAC2016
第 43 回国際核酸化学シンポジウム

受 賞：ISNAC Outstanding Oral
Presentation Award in 2016

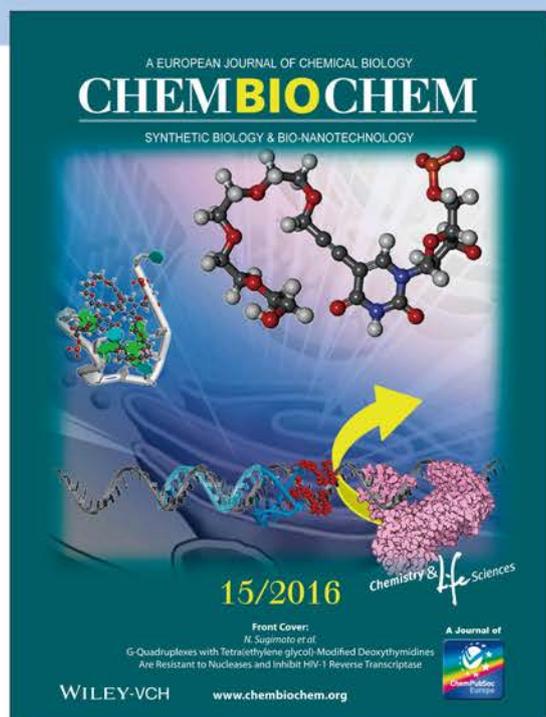
受 賞 者：Rode B. Ambadas
(FIBER 特別研究員・JSPS 外国人特別研究員)

講演タイトル：Novel function of tRNA:
A regulator of oncogenes
expression through switching
hairpin-G-quadruplex
equilibrium



Cover Gallery

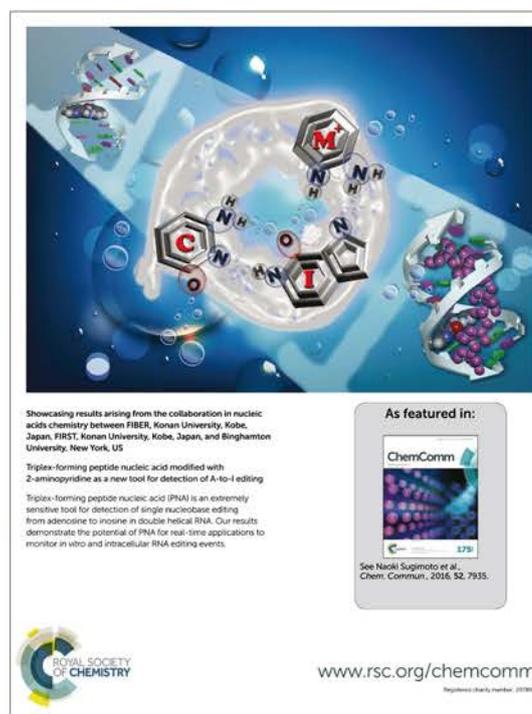
～最近表紙などに採択された論文～



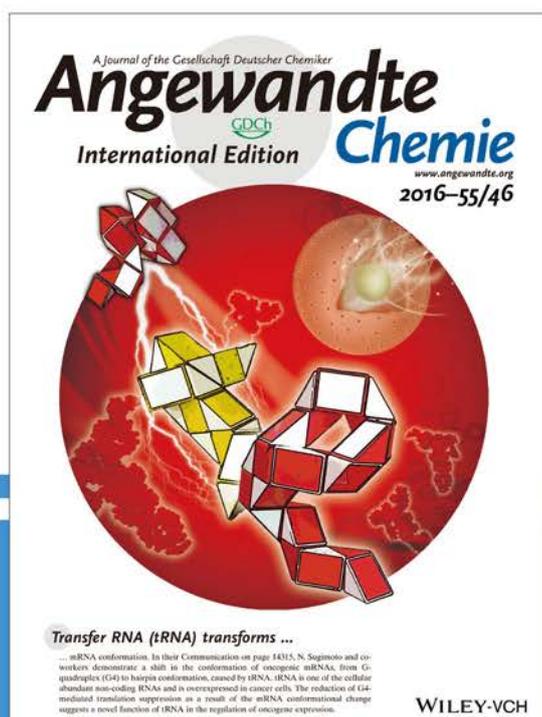
Tateishi-Karimata et al.,
ChemBioChem, 17, 1399 (2016)

建石講師・杉本所長および東京工業大学
金原研究室との共同研究

Annoni博士研究員・遠藤准教授・杉本所長
および米国ニューヨーク州立大学ビンガムト
ン校Rozners研究室との共同研究



Annoni et al.,
Chem. Commun., 52, 7935 (2016)



Rode FIBER特別研究員 (JSPS外国人特別
研究員)・遠藤准教授・杉本所長による共同
研究

Rode et al.,
Angew. Chem. Int. Ed. 55, 14315 (2016)

FIBER に関する新聞記事

神戸新聞2016年1月20日

内容は本紙をご覧ください。

毎日新聞2016年1月20日

内容は本紙をご覧ください。

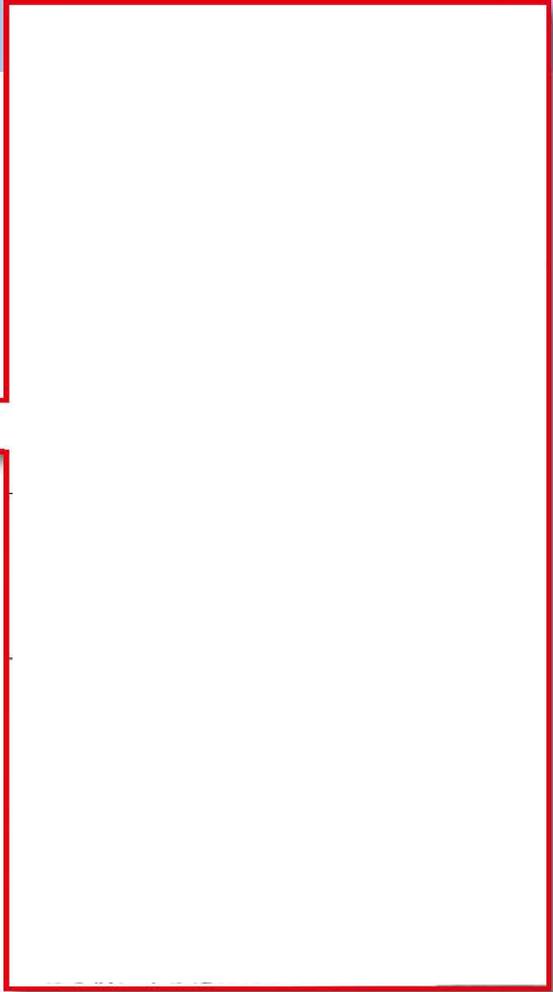
産経新聞2016年1月31日

内容は本紙をご覧ください。

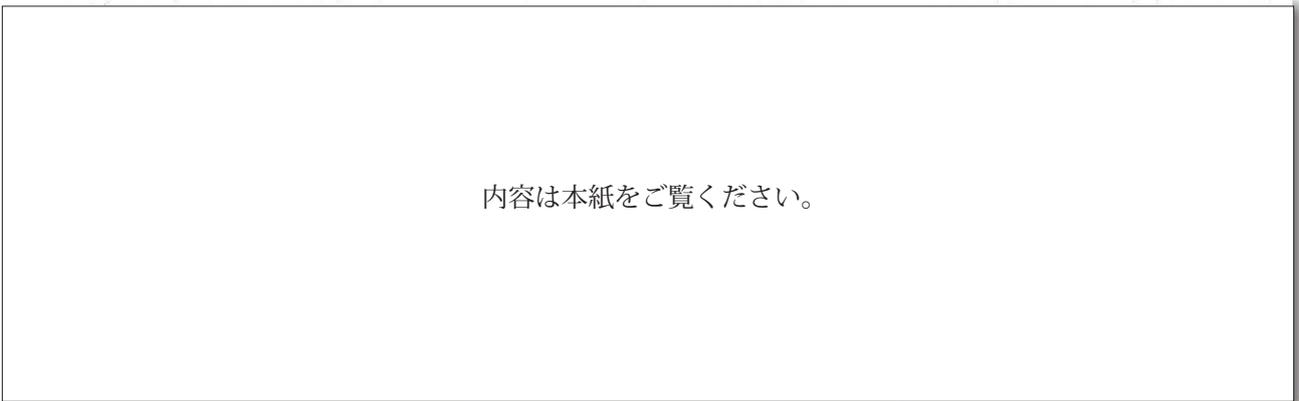
日刊工業新聞2016年3月9日

内容は本紙をご覧ください。

日刊工業新聞2016年8月17日



神戸新聞2016年3月19日



神戸新聞 2016年8月20日

内容は本紙をご覧ください。

神戸新聞2016年9月17日

内容は本紙をご覧ください。

FIBER 余話

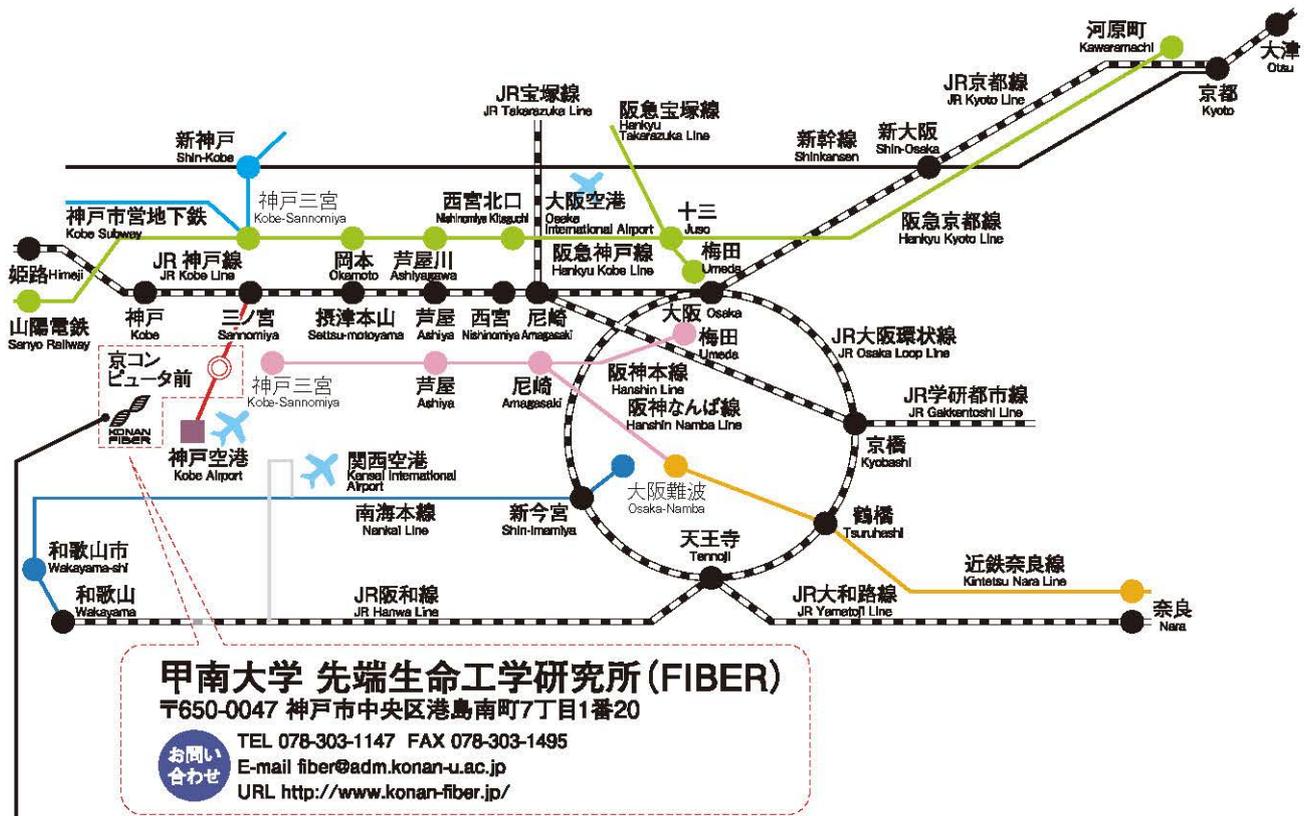
本号担当編集 高橋俊太郎

最近発表された2016年「今年の漢字」は「金」でした。図らずも、前回の本誌のテーマはGold rushということで、FIBERの先制発表が見事に決まったわけでした。それはさておき、リオオリンピックでは金メダル12個を含む史上最多の41個という快挙に日本中が沸いたわけですが、私が個人的に印象深かったのは32年ぶりにオリンピックに出場した男子水球です（学生時代は水球男子でした）。日本チームは体格の差により、長い間オリンピック出場がかなわない状況でした。なぜ今回躍進を遂げたかという、標準的な考えを捨てた独自の戦法が見事なまでにうまくいったからです。水球は、一般的には相手より自陣ゴール側にポジションをとり、相手が攻めてくるところを受け止めるマンツーマンディフェンス戦法をとります。一方日本チームは、常にパスコースの内側に入り相手ゴール側に陣取り、パスカットからの速攻を狙う、超攻撃型の戦法をとりました。前者を標準的な戦法とするならば、後者はいわば非標準的な戦法です。日本チームは単にセオリーを無視したのではなく、日本人向けの泳力重視という新しいセオリーで立ち向かったのです。本戦では残念ながら全敗でしたが、世界が標準とってきたところに、非標準的な発想で存在感を残したのは印象的でした。誰も思いつかなかった手法が世界的なトレンドになっていくプロセスは基礎科学に通ずるところがあります。

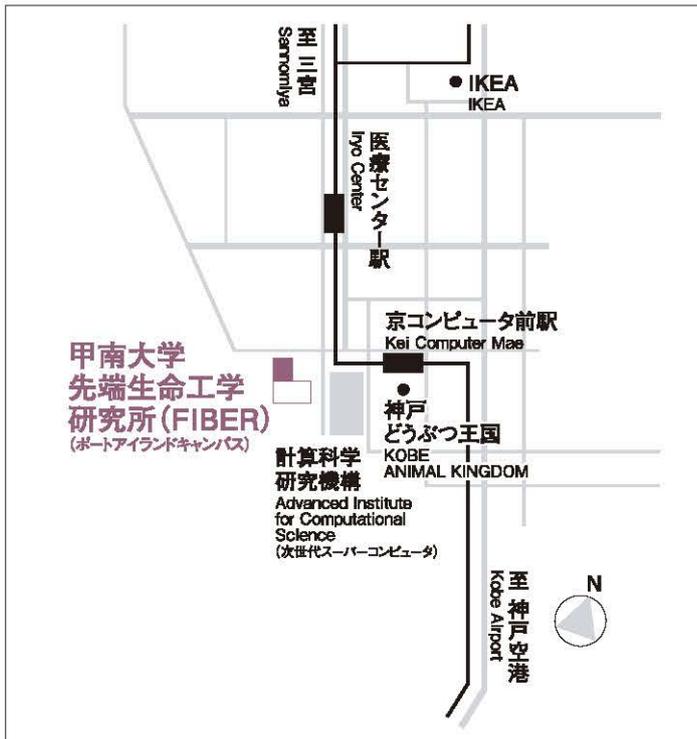
2020年の東京オリンピックでは日本水球チームのさらなる活躍が期待できます。東京オリンピックと時期を同じくして甲南学園は創立100周年を迎えます。その節目にあたり、FIBERでは現在進行中のプロジェクト「先制核酸医工学」の発展と実用を目指しています。先制核酸医工学とは、病気の原因となりうる非標準的な核酸構造を検出し、病気を未然に防ぐ医工学技術の開発を目標とするものです。日本水球チームのように、“非標準”なターゲットに着目し、独創的なアイデアを追求し、新しいサイエンスを生み出していきたいと考えています。



ACCESS MAP



甲南大学ポートアイランドキャンパス周辺



〈最寄り駅〉

JR「三ノ宮」駅、阪急・阪神「神戸三宮」駅、神戸市営地下鉄「三宮」駅よりポートライナーに乗り換え、「京コンピュータ前」駅下車し、徒歩3分。

NAANO BIO NOW

KONAN FIBER

甲南大学先端生命工学研究所

甲南大学ポートアイランドキャンパス事務室
〒650-0047

神戸市中央区港島南町7丁目1番20

TEL 078-303-1147

<http://www.konan-fiber.jp/>