

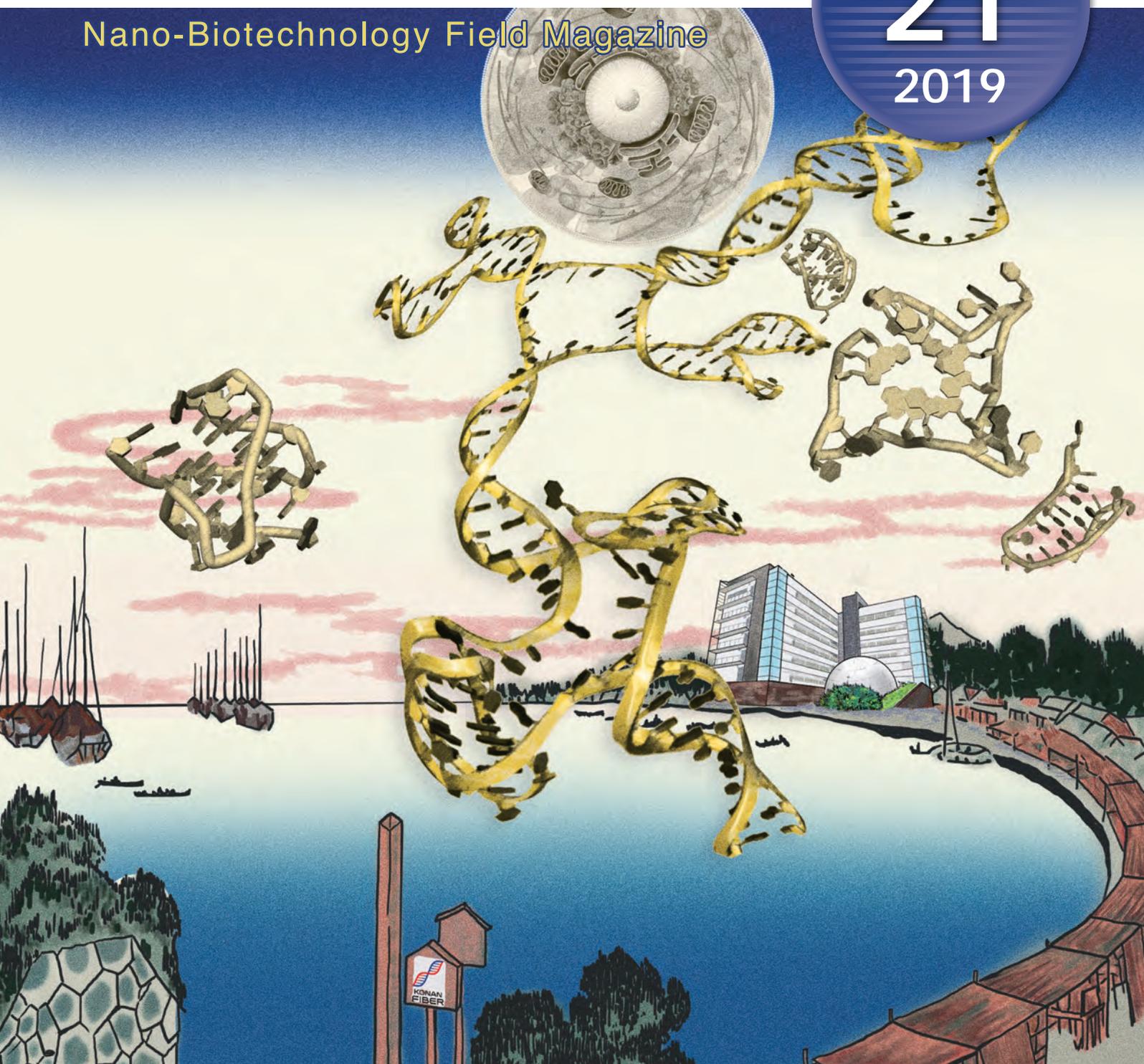
# NANO: BIO NOW

Nano-Biotechnology Field Magazine

Vol.

21

2019



## 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

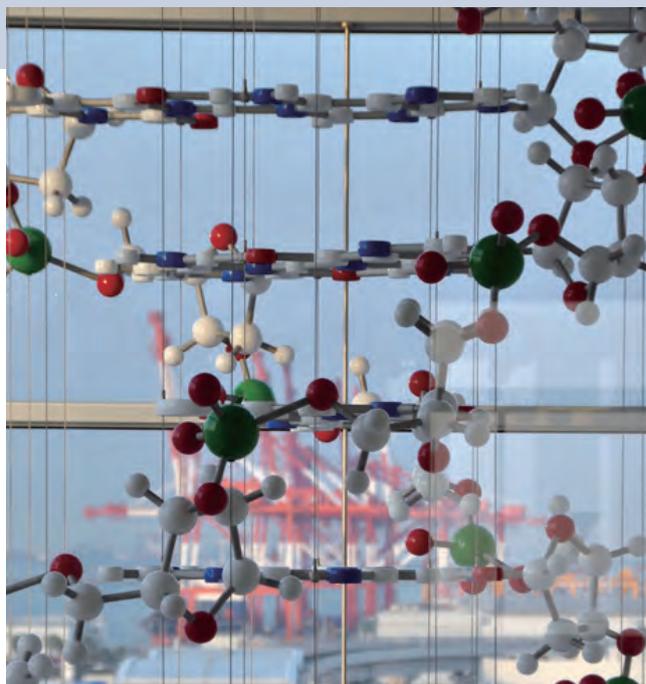
PICK UP FIBER

FIBER 余話



# 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、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。

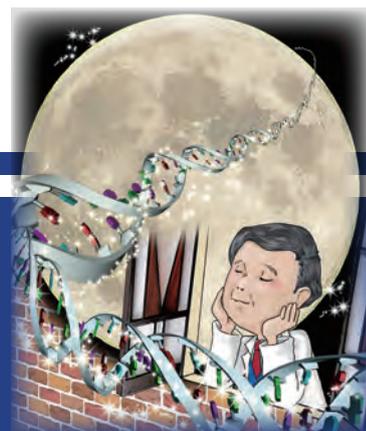


設立以降、化学の基礎と応用の両輪で進めてきたFIBERの研究成果は、いよいよ私たちの身近な暮らしに役に立つ段階に入ってきました。甲南学園創立者の平生 鈞三郎先生が「人間はおもしろいからありがたいのいずれかでなければ寄つてくるものぢやないよ」とおっしゃったように、今後も「おもしろい」サイエンス・「ありがたい」エンジニアリングを展開していきますのでどうぞご期待ください。

本号担当編集 FIBER 講師 高橋俊太郎

FIBERでは生命・健康・材料・環境の四領域を束ねて「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。

*Scientist is romantic.*



本号の案内人 **S** 所長

FIBER  
伝説

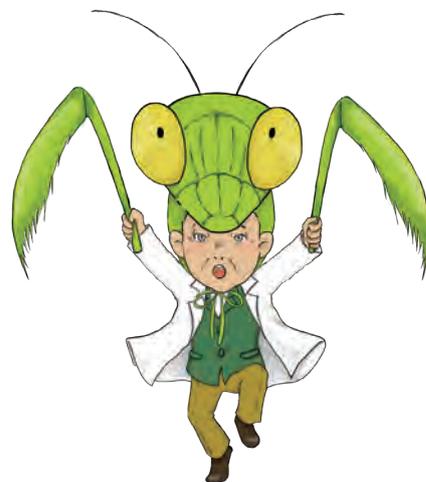
## 「蠅螂（とうろう）の斧を磨く」

FIBER所長 杉本直己

科学ジャーナリスト故宮田親平氏の著書に、「愛国心を裏切られた天才」（朝日文庫）がある。「天才」とは、アンモニア合成法（ハーバー・ボッシュ法）を生み出した、フリッツ・ハーバーのことである（1918年ノーベル化学賞受賞）。彼が科学者として活躍した、19世紀にはドイツはすでに化学王国であった。彼の先人には、有機化学ではリービヒやホフマン、物理化学ではヘルムホルツやオストワルトなどが綺羅星の如く活躍していた。さらに、同じ分野にはハーバーのライバルとして、ヴォルター・ネルンストがいた（1920年ノーベル化学賞受賞）。ギリシャのアリストテレス以来の科学（化学）の伝統が、世界の先進的な化学者たちを欧米に育成し、花を咲かせ始めた時期であったようだ。

振り返って、日本。甲南学園は、昨年（2019年）設立100周年を迎えた。創業以来30周年や50周年を迎えた企業は伝統的な優良企業と呼ばれるようである。その視点でいえば、甲南学園を含め、日本には歴史ある多くの優良な大学があるといえよう。研究という観点から言っても、素晴らしい学者や研究者を輩出した歴史的伝統のある大学も多い。2003年11月設立のFIBERも伝統を作りつつある。しかしながら、世界的な観点から考えるとどうであろうか。前号の本誌でも触れたパドバ大学は、ポローニア大学に次いでイタリアで2番目に古い大学であり、1222年に創立されている。天文学や物理学に燦然と輝く業績を残し、「科学の父」と呼ばれる、ガリレオ・ガリレイなどが教鞭をとった歴史的な大学であり、再来年（2022年）に創立800年を迎える。

この伝統の差。叶わないなあ。しかし、科学立国の日本。諦めてはられない。叶わないまでも、欧米に科学的な一太刀を浴びせたいものだ。でも現状は、まさに蠅螂の斧。しかし、『蠅螂の斧と言われようが、磨くことを続けていれば、必ず大木も切り崩せる斧になるやもしれない』。という願いで、FIBERは核酸化学、生命化学の研究を推進していると思っている。



# FIBER 研究最前線 レポート



建石講師は、疾患に関連する細胞内の環境の変化が DNA の構造や機能に及ぼす影響を研究しています。



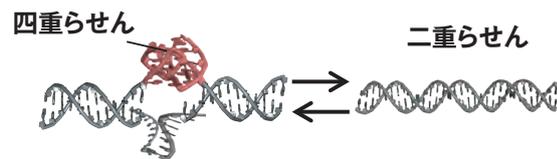
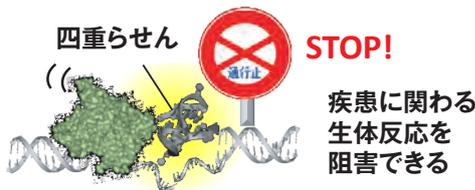
## Dr. Hisae Tateishi-Karimata DNAの非二重らせん構造は、がんの発症を制御しているのか？

**POINT 1** ヒト遺伝子上に四重らせん構造をつくる可能性のある部位は約70万ヶ所ある。これらの部位の多くは、がんに関連する遺伝子上に存在するが、DNAのカタチがどのようにがんの進行に関わるかは、明らかにされていなかった。



**POINT 2** 四重らせん構造の特徴

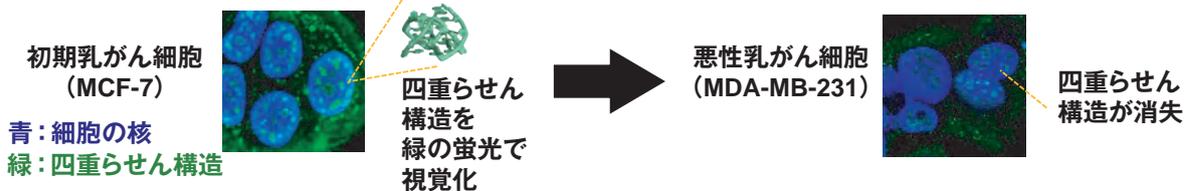
- 1) 様々な生体反応を抑制できる優れたカタチ
- 2) 四重らせん構造の形成は一過的であり、環境にตอบสนองして、形成、解離を繰り返している



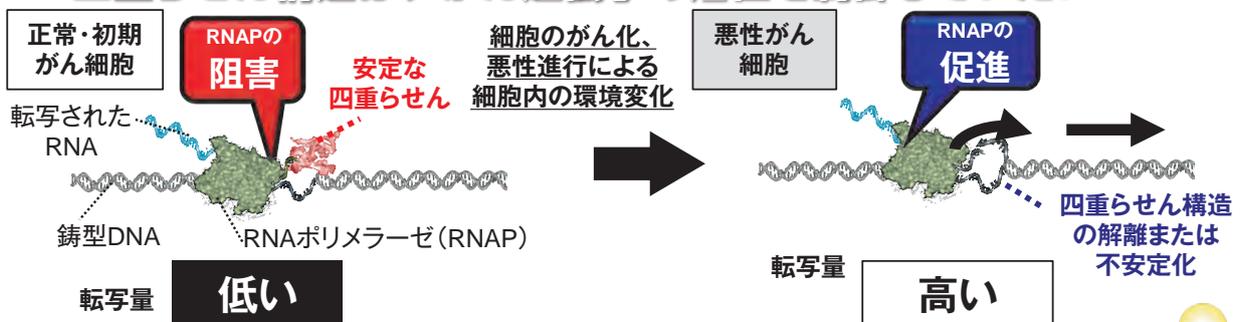
**PROBLEM** 四重らせん構造は、どうやってがんの進行に関わっているの？

### RESULTS

**四重らせん構造は、がんの進行を感知して構造を解離させた！**



**四重らせん構造は、がん遺伝子の活性を制御していた！**



→ **がん遺伝子の転写を標的とした新規の薬剤設計の指針となる**

H. Tateishi-Karimata et. al., Destabilization of DNA G-quadruplexes by chemical environment changes during tumor progression facilitates transcription. *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 642-651 (2018).

H. Tateishi-Karimata and N. Sugimoto, Chemical biology of non-canonical structures of nucleic acids for therapeutic applications *Chem. Commun.*, in press (2020).

## 米国化学会誌が発刊する化学誌 *J. Am. Chem. Soc.* 誌の表紙および 欧州化学会が発刊する化学誌 *Chem. Commun.* 誌の裏表紙を飾りました。



*J. Am. Chem. Soc.* の表誌  
(Supplementary cover) に掲載された図。  
正常細胞内における四重らせん構造を示して  
いる。

生体内でのDNA（デオキシリボ核酸）の標準的な構造は二重らせん構造ですが、DNAは三重らせん、四重らせんのような非二重らせん構造も形成します。FIBERでは、このような非二重らせん構造の細胞内における役割を解析する研究を遂行しています。

生命の設計図といわれるDNAからタンパク質が産生される遺伝子発現機構においては、DNAの情報がRNA（リボ核酸）に移される転写とRNAからタンパク質が合成される翻訳の2つの過程があります。転写過程では、RNAポリメラーゼがDNAの二重らせん構造をほどこしながら、DNAの塩基配列（塩基の並び）を読み取り、RNAを合成します。DNA上に四重らせん構造が形成されると転写が阻害されることが知られており、転写阻害と種々の疾患発症の関連性が議論されています。興味深いことに、四重らせん構造はがんを活性化させる遺伝子上で多く報告されていました。しかし、細胞のがん化やその進行過程において、四重らせん構造がどのような役割をもつかはわかっていませんでした。本研究では、細胞のがん化に伴うDNA四重らせんの構造変化が転写変異に及ぼす影響を解析しました。

細胞内でのDNA構造を解析した結果、正常細胞および初期がん細胞ではDNA四重らせん構造が残存していました。一方で、悪性がん細胞では四重らせん構造が消失することを見出しました。興味深いことに、正常、初期がん細胞では、四重らせん構造はがん遺伝子の転写を抑制するが、悪性がん細胞では四重らせん構造の解離によって転写が活性化することがわかりました。本研究成果はDNAががんの進行による細胞内の環境変化を感知し、構造を変化させることで、がんに関わるタンパク質の量を増大させることを示した初めての研究成果です。この研究成果はがん遺伝子を抑制する新薬の開発に非常に重要です。

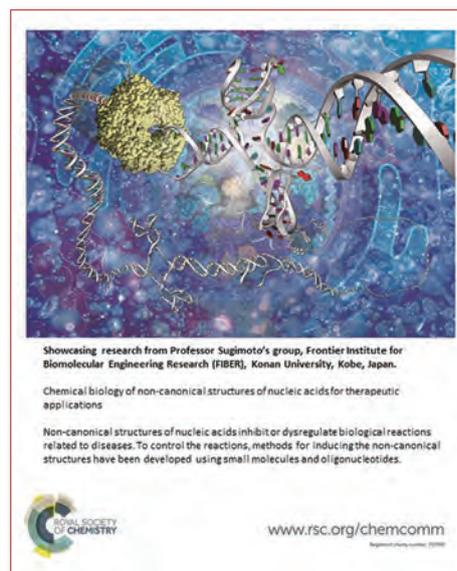
### DNAの役割「恒久的 vs. 一過的」

ヒトの能力や体質を決めるのは「遺伝子」か「環境」か、という議論が繰り返されてきましたが、「遺伝子」だけでなく「環境」も重要であるという考え方が浸透されつつあります。

では、具体的には、「環境」によってどんな変化をもたらされるのでしょうか。この答えのひとつとして、FIBERではDNAの「カタチ」に注目しています。

DNAの標準構造である二重らせん構造は、遺伝子の情報を恒久的に保持しています。上述したように、細胞内の環境変化を感知して形成される四重らせん構造などの非二重らせん構造は、遺伝子発現を一過的に制御する役割をもちます。近年、がんだけでなく、神経変性疾患などの種々の疾患において、非二重らせん構造の重要性を示す研究成果が相次いで報告されています。DNAの構造変化による一過的な生体反応の制御が、種々の疾患の発症や進行を制御しているのではないのでしょうか。

現在、FIBERは、二国間交流事業および国際共同研究強化Bなどの国際的な共同研究のプロジェクトとして、スロベニア国立NMRセンターのJanez Plavec教授やチェコMasaryk大学のLukas Trantirek教授らの研究グループと共同で細胞内外のDNAの構造について解析を進めています。



Showcasing research from Professor Sugimoto's group, Frontier Institute for Biomolecular Engineering Research (FIBER), Konan University, Kobe, Japan.

Chemical biology of non-canonical structures of nucleic acids for therapeutic applications

Non-canonical structures of nucleic acids inhibit or dysregulate biological reactions related to diseases. To control the reactions, methods for inducing the non-canonical structures have been developed using small molecules and oligonucleotides.



www.rsc.org/chemcomm

*Chem. Commun.* 誌の裏表紙に掲載された図（イメージ）。様々な非二重らせん構造や転写反応を制御している様子を示している。

## 海外共同研究者紹介



Prof. Christine Cardin

Cardin 教授は  
英国Reading大学の教  
授で、核酸と金属錯体  
の相互作用とその構造  
解析において世界的に  
著名な研究者です。



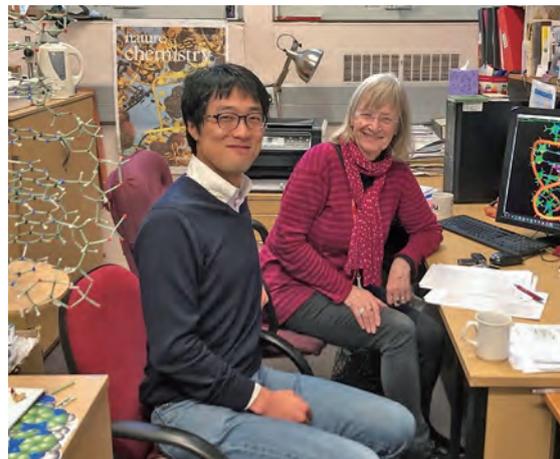
甲南大学での Cardin 教授の講演の様子

## Message from Prof Christine J Cardin to FIBER

It is a real pleasure to be able to share with you the news that the UK government funding agency the Biology and Biotechnology Scientific Research Council (BBSRC) announced in November 2019 that they will fund our joint programme of research for a three year period, starting in January 2020. The title of the project is 'Ruthenium complex binding to DNA G-quadruplexes', with a total value of about £ 650,000. It will allow us to continue the successful collaboration with Professor Sugimoto initiated by my coinvestigator John Brazier with JSPS support. A highlight of this collaboration has been the stay, in summer 2018, in FIBER of my postgraduate student Kane McQuaid (with Dr Takahashi in the two lower pictures), as part of his JSPS Summer Programme visit. During this stay he developed the ideas and collected the data which formed the basis for our successful funding application. Kane was able to present some of the results at the ISNAC 2018 meeting in Kyoto. During Dr Takahashi's visit to us in February this year we were able to discuss how this programme could be developed into the three year study which has now been fully funded. The budget includes some future visits to FIBER to extend the science initiated in summer 2018.

So personally, I would like to say a big thank you to everyone at FIBER who made Kane feel so welcome and who taught him so much. I am sure the work he did will lead to one or more joint publications with FIBER scientists. Everyone from Reading has been impressed with both the people and the facilities in FIBER. We really look forward to working further with you!

Christine



Cardin教授らとの共同研究提案に対して、2018年度から科研費国際共同研究加速基金(国際共同研究(B))が採択され、共同研究が益々進展しています。

# 細胞核内の核酸構造を予測する!



## Dr. Saptarshi Ghosh

FIBER 特別研究員  
(JSPS 外国人特別研究員)

PhD

インド出身

研究テーマ：「分子クラウディング  
環境での核酸構造の安定性」

趣味：クリケット / 音楽鑑賞

I have been working in FIBER, Konan University as a postdoctoral researcher since April, 2018. Recently, I got the position of JSPS postdoctoral Research Fellow. Currently my research interest is on evaluation of thermodynamic parameters for nucleic acid duplexes in various crowding conditions to predict their stabilities in different organelles within the cell. I completed my Ph. D. from Jadavpur University in Biophysical Chemistry in 2017. I obtained my master as well as bachelor degree from the same university in Chemistry in the year 2012 and 2010, respectively. During my Ph. D. tenure, I had an opportunity to work as a visiting researcher in Osaka University for two months. Influenced by the research environment in this part of the globe, I wanted to pursue my postdoctoral research in Japan. I am very happy to be associated with FIBER, an esteemed research institute with high repute. I am also enjoying my life in Kobe. It is a beautiful city with friendly people, delicious foods and many nice places to visit.

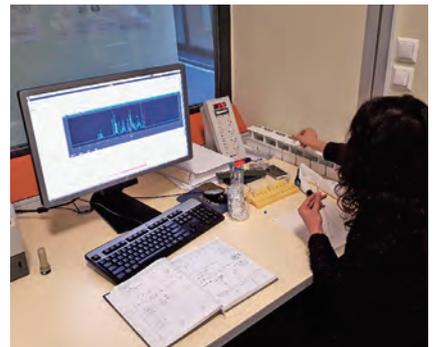
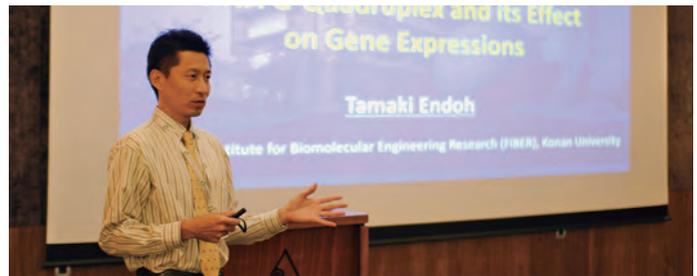
### 最近の主な業績

S. Ghosh, S. Takahashi, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata, S. Hazra, and N. Sugimoto, Validation of the nearest-neighbor model for Watson-Crick self-complementary DNA duplexes in molecular crowding condition, *Nucleic Acids Res.*, (2019) 23, 3284 (*Nucleic Acids Res.* 誌の表紙に採択：本誌の17ページ参照).

## 国際研究交流



杉本直己教授、遠藤玉樹准教授、建石寿枝講師が、スロベニアで開催された国際シンポジウム（ANNA 2019-Advances in Noncanonical Nucleic Acids）で、招待講演を行いました。



国際シンポジウム終了後は、スロベニアNMRセンターに滞在し、日本学術振興会の二国間交流事業で採択されている研究プロジェクトに関わる共同研究の成果報告、および研究対象となる核酸構造の解析実験を行いました。

# 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。



## Commemorative International Symposium of the Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (CISNAC2019)

日時 2019年7月22～24日  
会場 甲南大学ポートアイランドキャンパス



**Shankar BALASUBRAMANIAN**  
University of Cambridge, UK



**Tigran CHALIKIAN**  
University of Toronto, Canada



**Masad J. DAMHA**  
McGill University, Canada



**Piet HERDEWYN**  
KU Leuven University, Belgium



**Chris MEIER**  
University of Hamburg, Germany



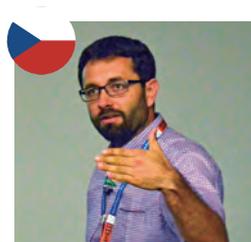
**Jean-Louis MERGNY**  
University of Bordeaux, France



**Janez PLAVEC**  
National Institute of Chemistry, Slovenia



**Steven E. ROKITA**  
Johns Hopkins University, USA



**Lukáš TRANTIREK**  
Masaryk University, Czech Republic

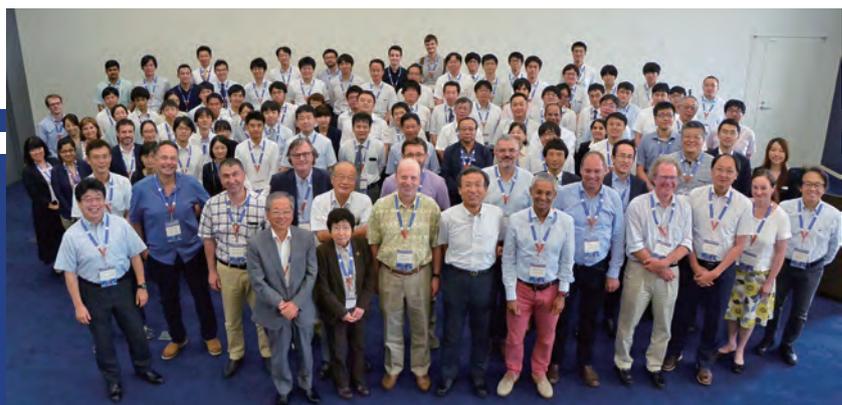


**Sarah WOODSON**  
Johns Hopkins University, USA



**Zhen XI**  
Nankai University, China

日本核酸化学会（会長 杉本 FIBER所長）の発足記念シンポジウムとして開催されました。13カ国、129名の多くの方々にご参加いただきました。





**Hiroshi ABE**  
Nagoya University, Japan



**Kazuhiko NAKATANI**  
Osaka University, Japan



**Hirohide SAITO**  
Kyoto University, Japan



**Shinsuke SANDO**  
The University of Tokyo,  
Japan



**Shigeki SASAKI**  
Kyushu University, Japan



**Mitsuo SEKINE**  
Tokyo Institute of  
Technology, Japan



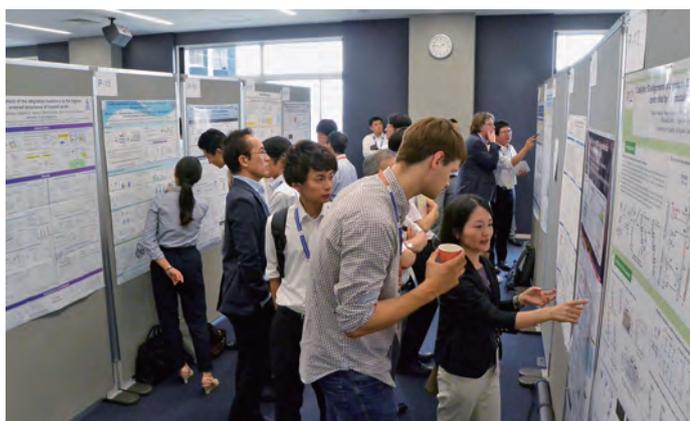
**Naoki SUGIMOTO**  
Konan University, Japan



**Hiroshi SUGIYAMA**  
Kyoto University, Japan



**Takeshi WADA**  
Tokyo University of  
Science, Japan



世界的に著名な核酸化学の研究者が集結。  
まさにFIBERならではの!

# FIBER FUTURE COLLEGE

Lectures in NANO&BIO NOW Series



英国Reading大学  
John Brazier 准教授



米国Pennsylvania州立大学  
Yong Wang 教授



核酸 i-motif 構造の代表的な研究者の一人である Brazier 准教授や、人工生体材料を専門とする Wang 教授など多くの研究者にご講演いただきました。

## FIBER 若い世代の特別講演会

日時 2019年2月27日  
会場 甲南大学ポートアイランドキャンパス



Peter Podbevsek 博士



福岡大学 野瀬可那子さん



Marko Trajkovski 博士

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 2019年1月5日  
会場 甲南大学ネットワークキャンパス東京



毎年東京駅に隣接するネットワークキャンパス東京で開催する一般向けの最先端講義です。今回は化学の立場から生命の成り立ちを考えることをテーマとした講義を行いました。特別講演として、生物無機化学を専門とする東京工業大学の上野教授よりご講演いただきました。



## なでしこ Scientist トーク

日時 2019年11月1日  
会場 甲南大学ポートアイランドキャンパス



女性研究者が Science を語る人気企画「なでしこ Scientist トーク」！今回は Institut Eurpoéen de Chimie et Biologie の Valérie Gabelica 教授をお招きして、FIBER の松本咲助教と共に、自国の文化や研究の動向を女性研究者独自の視点から解説しました。



# 文化交流

## International Science & Culture Exchange

(甲南大学国際交流センターとの共催企画)

日時 2018年12月7日  
会場 甲南大学岡本キャンパス



講演者：FIBER 建石講師（日本）、神戸大学茶谷准教授（日本）、Padova 大学 Sissi 教授（イタリア）

日時 2019年6月10日  
会場 甲南大学岡本キャンパス



講演者：Gdańsk University of Technology 博士課程 Grynda さん（ポーランド）、FIBER 上級技術員 Banerjee 博士（インド）

## 産学連携

### イノベーションジャパン2019 ～大学見本市&ビジネスマッチング

日時 2019年8月29～30日  
会場 東京ビッグサイト青海展示棟Bホール



遠藤玉樹准教授がイノベーションジャパンに出展し、機能性RNAの配列を最適化する新技術の紹介を行いました。展示ブースには国会議員や多くの企業関係者が来訪され、研究成果に関心を示していただきました。

## 実験教室

### FIBERリサーチカップ (高校生向けチーム別研究対抗戦)

日時 2019年8月24日  
会場 甲南大学ポートアイランドキャンパス



参加者は自ら実験を考案し、課題に取り組みます。



実験結果を発表し、ディスカッションを行います。

実験課題から答えを導く、チーム別対抗戦です。今回の課題は「遺伝子の発現を制御せよ!」

#### 参加者の声

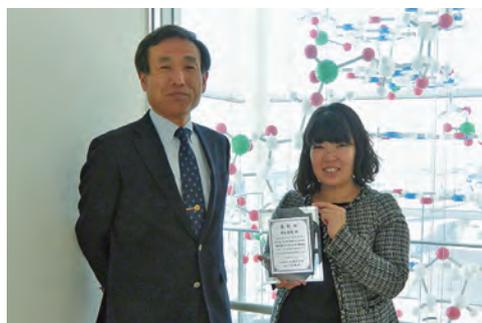
- 少し難しかったが、実験などのいろいろな体験をすることができたので貴重な体験になりました。ありがとうございました。
- 本来、授業では学んでいないことを学べてとても勉強になりました。
- 実験の時間が足りませんでした。目標時間に間に合うようになればいいなと思いました。今日1日すごく楽しかったです。

## 受賞・ニュース

### 建石寿枝 FIBER 講師

### 平成30年度日本化学会「第7回 女性化学者奨励賞」を受賞

建石寿枝 FIBER 講師が平成30年度日本化学会「第7回女性化学者奨励賞」を受賞しました。同賞授賞式は、日本化学会の第99春季年会（会期：2019年3月16～19日、会場：甲南大学岡本キャンパス）にて執り行われ、建石講師による受賞講演も行われました。



### GHOSH Saptarshi 博士研究員および BANERJEE Dipanwita 上級技術員 日本核酸化学会設立記念シンポジウム「CISNAC2019」で 「Outstanding Poster Award」を受賞

GHOSH Saptarshi 博士研究員および BANERJEE Dipanwita 上級技術員が、日本核酸化学会設立記念シンポジウム「CISNAC2019 Commemorative International Symposium of the Japan Society of Nucleic Acids Chemistry」で、「CISNAC 2019 Outstanding Poster Award」を受賞



しました。本シンポジウムは核酸化学に関する理学、工学、医薬学などを専門とする国内外の第一線の研究者を迎えて、2019年7月22日(月)～7月24日(水)に甲南大学ポートアイランドキャンパスで開催されました。

## **GHOSH Saptarshi 博士研究員 日本学術振興会 (JSPS) 外国人特別研究員 (一般) に採用**

GHOSH Saptarshi FIBER 博士研究員が令和元 (2019) 年度日本学術振興会 (JSPS) 外国人特別研究員 (一般) に採用されました (採用期間: 2019年10月1日~2021年9月30日)。

研究課題: 核小体内クラウディング環境におけるリボソームRNA形成の定量的解析

## **建石寿枝 FIBER 講師 内藤記念科学振興財団 内藤記念女性研究者研究助成金に採択**

建石寿枝 FIBER 講師が公益財団法人 内藤記念科学振興財団の「2019年度 内藤記念女性研究者研究助成金」に採択されました。

研究課題: 熱力学的手法によるRNA顆粒の形成機構解明とその制御

## **GHOSH Saptarshi 特別研究員 (JSPS 外国人特別研究員) 日本核酸化学会第3回年会・ISNAC2019第46回国際核酸化学シンポジウムで 「Ohtsuka Award (ISNAC Outstanding Oral Presentation Award for Young Scientist 2019)」を受賞**

GHOSH Saptarshi 特別研究員 (JSPS 外国人特別研究員) が「日本核酸化学会第3回年会・ISNAC2019第46回国際核酸化学シンポジウム」で「Ohtsuka Award (ISNAC Outstanding Oral Presentation Award for Young Scientist 2019)」を受賞しました。

講演発表名: Prediction method for DNA duplex stability in molecular crowding conditions



# Cover Gallery

～表紙として採択された最近の論文～

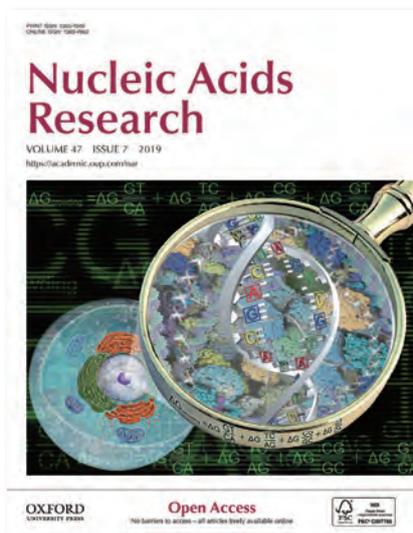


杉本所長、高橋講師、北海道大学  
金城教授らのグループの共同研究

S. Takahashi, H. Okura, and N. Sugimoto,  
Bisubstrate function of RNA polymerases  
triggered by molecular crowding conditions  
*Biochemistry*, **58**, 1081-1093 (2019).



S. Takahashi, J. Yamamoto, A. Kitamura, M. Kinjo,  
and N. Sugimoto, Characterization of intracellular  
crowding environments with topology-based  
DNA quadruplex sensors, *Anal. Chem.*, **91**,  
2561-2590 (2019).



杉本所長、Ghosh 博士研究員、  
高橋講師、遠藤准教授、建石講師、  
大山上級技術員の共同研究

S. Ghosh, S. Takahashi, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata,  
S. Hazra, and N. Sugimoto, Validation of the nearest-neighbor  
model for Watson-Crick self-complementary DNA duplexes  
in molecular crowding condition, *Nucleic Acids Res.*, **23**,  
3284-3294 (2019).

杉本所長、高橋講師、大倉前博  
士研究員の共同研究

## FIBER余話

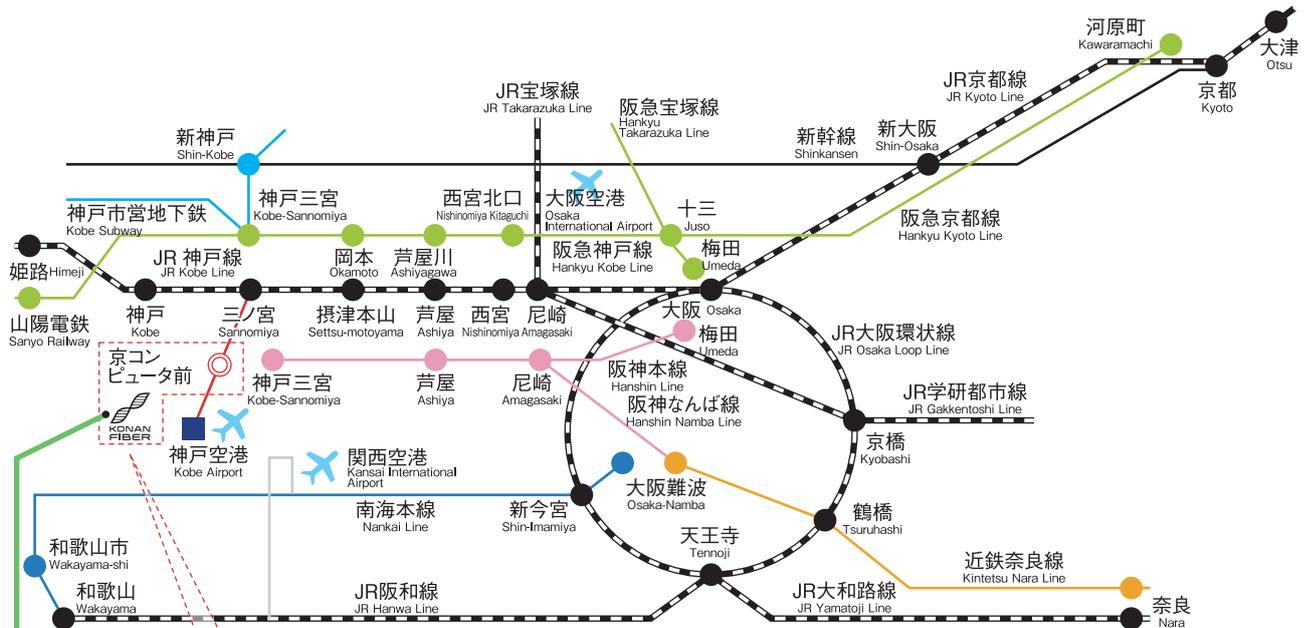
本号担当編集 高橋 俊太郎

昨今、世間を騒がしている新型コロナウイルス。日本国内でも徐々に感染が拡大しつつあるようです。感染した場合、特効薬がない現状では対症療法しかないのがこのウイルスの難しいところです。ウイルスは遺伝子を持っていますが、自分自身では生きられず、宿主（ヒトなどの細胞）の部品（酵素などのタンパク質）を使って自分自身を増幅させます。この間、ウイルスはウイルス独自の部品を作り、増幅することが特徴です。ウイルスの特効薬は、このウイルス独自の部品の働きを押さえ込む効果のあるものです。今回の新型コロナウイルスに対して、エイズウイルスに対する薬が効くという報告がありますが、恐らく新型コロナウイルスとエイズウイルスの増幅メカニズムに共通する部分があるからだと考えられます。ただし、この薬はあくまでエイズウイルスの部品に最適化されているので、新型コロナウイルスへの効果はあっても限定的なのではないでしょうか。ここにウイルス薬の難しさがあって、タンパク質はウイルスによって全く形が異なるのです。

そこで、FIBERが注目しているのは遺伝子の本体である核酸（DNAやRNA）です。FIBERで研究を進めているのは、薬で核酸の形を変えることで、ウイルスの遺伝子を働かなくする方法です。核酸はタンパク質よりずっと単純な物質で、ターゲットにしやすい特徴があります。実際FIBERの研究によって、エイズウイルスの遺伝子に四重らせん構造を作らせる化合物を開発し、ウイルス増幅反応を抑える技術開発に成功しています。この技術はあらゆるウイルスの遺伝子に適用可能なので、現状の薬より汎用性が遥かに高いウイルス対策として非常に有望です。

これからも、未知のウイルスが人類を脅かすことが何度も起こると推測されます。FIBERが推進する核酸研究によって、将来の脅威に備え、社会に安心と安全を与えることができるよう、今後も研究に取り組んでいきたいと強く思う今日この頃です。

# ACCESS MAP



## 甲南大学 先端生命工学研究所 (FIBER)

〒650-0047 神戸市中央区港島南町7丁目1番20

TEL 078-303-1147 FAX 078-303-1495  
 E-mail fiber@adm.konan-u.ac.jp  
 URL <http://www.konan-fiber.jp/>



## 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/>