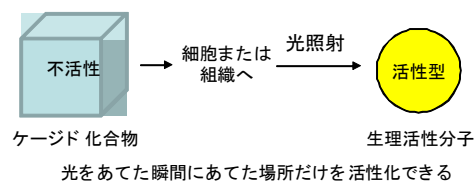


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-2. ケミカルバイオロジー
小項目	1-2-4. ケージド化合物

### 概要（200字以内）

ケージド化合物の照射は、生理的条件を再現して機能未知分子の生細胞内での働きを調べる手法を提供する。官能基を持つ分子はケージド化合物に変換可能で、神経伝達物質、セカンドメッセンジャー、タンパク質、DNA、mRNA等のケージド化合物が報告されている。「何を制御すべきか」に研究の主流はシフトしつつあり、生物個体を用いた任意遺伝子の機能発現および機能阻害の光制御の実現が最重要課題の一つである。



### 現状と最前線

ケージド化合物とは、生理活性分子に光分解性保護基を導入して、一時的にその活性をマスクした化合物の総称である。照射で細胞機能を制御できるので、生理的条件を再現して機能未知分子の生細胞内での働きを調べる手法を提供する<sup>1), 2)</sup>。(1) 光分解性保護基, (2) ケージド化合物にする分子, (3) 光制御する生体機能, の3つの観点から現状を整理する。

(1) 新しいケージド化合物を作るために、現在選択可能な光分解性保護基の主なものをFigure 1に示した (XおよびRC(=O)は生理活性分子をあらわす)。それぞれ特徴があるので、目的に応じて選択する。これまでに報告されたケージド化合物の大部分は、2-nitrobenzyl-typeであるが、現時点で最も適用範囲が広く高性能なものは、Coumarin-4-ylmethyl-typeである。より光反応効率の高いもの、より長波長光で光分解できるもの、多光子励起を適用できるものを求めて、新しい光分解性保護基の開発も継続して行われている。

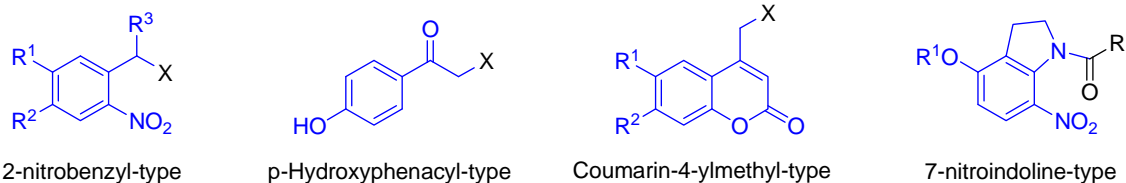


Figure 1 ケージド化合物として用いられる光分解性保護基の例

最近、フォトクロミックな分子を利用する可逆的な光制御が報告された。ケージド化合物の定義を光制御できる分子全般に拡張する必要がある。

(2) 次の官能基を持つ分子はケージド化合物に変換可能である。リン酸基, カルボキシル基, アミノ基, ヒドロキシル基, メルカプト基, カルボニル基。神経伝達物質, セカンドメッセンジャー, アゴニスト, リガンド, 阻害剤等, おもに低分子のケージド化合物の合成と生きた細胞内での利用が報告されてきた。生体高分子のケージド化合物としては, これまでに, タンパク質, DNA, mRNA が報告されている。このうち, ペプチドとタンパク質のケージド化合物は, その合成法も含めて近年もっとも活発に研究されており, 分野としても成熟しつつある<sup>3)</sup>。リン酸化タンパク質のように, 細胞内で一過的に生成して機能する活性種をケージド化合物にする試みも報告されている。一方, DNA や mRNA を直接ケージド化合物にする試みはここ数年目立った進展が見られていない。

(3) すでにこの分野の研究は, 「何を作るか」から「何を制御するべきか」にシフトしている。最近の注目すべき研究成果をいくつか挙げる<sup>4)</sup>。イオンチャネルの開閉を可逆的に制御して特定の波長の光で興奮する細胞を作る試み, 遺伝子工学と組み合わせてショウジョウバエの行動をリモートコントロールした例, 低分子リガンドのケージド化合物で遺伝子の転写誘導を光制御する試み等は, 今後のこの分野が進むべき方向性を示した研究といえる。

- 1) “*Dynamic Studies in Biology: Phototriggers, Photoswitches and Caged Biomolecules,*” M. Goeldner and R. S. Givens Eds, WILEY-VCH (2005)
- 2) Mayer, G; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **45**, 4900-4921 (2006)
- 3) Lawrence, D. S. *Current Opinion in Chemical Biology*, **9**, 570-575 (2005)
- 4) 古田寿昭, *ファルマシア*, **42**, 446-450 (2006)

#### 将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

(1) モデル生物個体を用いた任意の遺伝子の機能発現および機能阻害の光制御の実現。特に発生学への応用

(2) 内因性タンパク質の機能制御の実現

(3) 複数の異なる生理活性分子を個別に活性化できる化合物の組み合わせの開発

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

(1) 哺乳動物個体を用いた機能制御の実現

(2) Genetically-encoded ケージドタンパク質の開発

(3) 紫外, 可視, 赤外光以外の刺激で活性化できる化合物の開発

#### キーワード

機能制御, 光化学, シグナル伝達, 遺伝子, タンパク質

(執筆者: 古田寿昭)