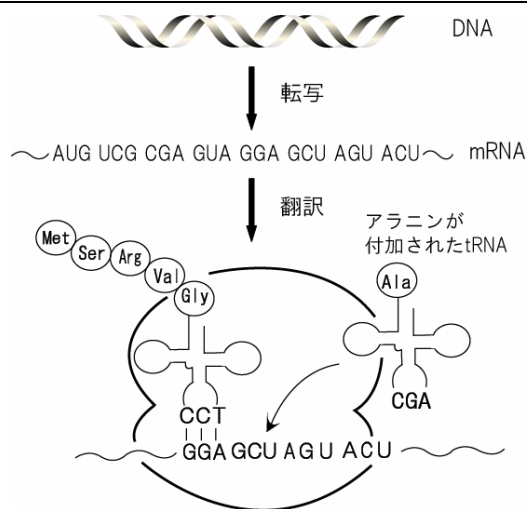


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-3. タンパク質化学・タンパク質工学
小項目	1-3-3. 人工コドン

概要（200字以内）

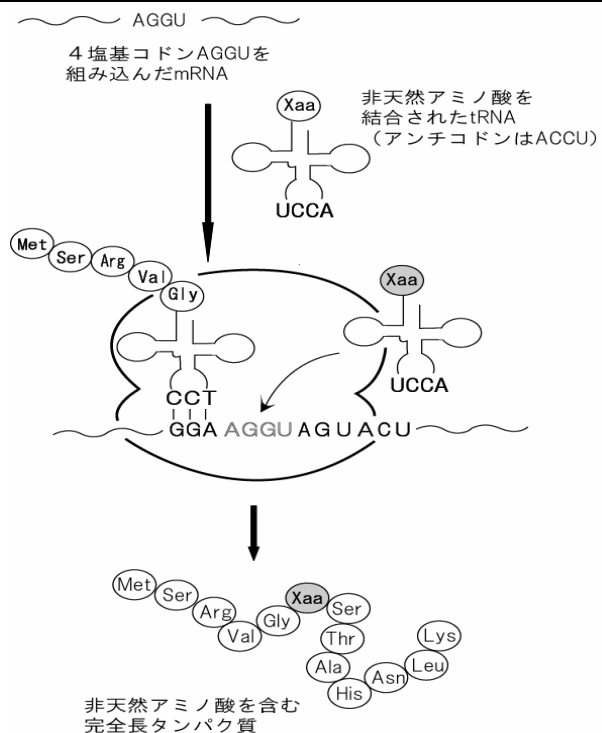
mRNA を構成する塩基の3つの並びの配列（コドン）が一つのアミノ酸を規定している。核酸塩基は4種類あるのでコドンの組み合わせは64種類あり、これらのコドンがタンパク質を構成する20種類のアミノ酸、およびタンパク質合成の停止を規定している。ここでもし64種類以外の人工コドンを使用できれば、タンパク質中に20種類以外のアミノ酸や非天然アミノ酸を導入することが可能となり、高機能なタンパク質の創出が可能となる。



現状と最前線

mRNA を構成する4種類の塩基の3つの並びの配列（コドン）が一つのアミノ酸を指定している。核酸塩基は4種類あるので、コドンの組み合わせは64種類あり、これらのコドンがタンパク質を構成する20種類のアミノ酸、あるいはタンパク質合成の停止を規定している。ここでもし天然で利用されている以外の人工コドンを使用できれば、非天然アミノ酸を導入した高機能なタンパク質の創出が可能となる。

非天然アミノ酸をタンパク質に導入する実験は1989年に報告された。この方法は、非天然アミノ酸を導入したい位置のコドンを、終止コドンであるUAGに置換し、一方、UAGコドンを認識する人工tRNAに非天然アミノ酸を付加しておく。これら無細胞



系翻訳系に添加すると、目的の位置が非天然アミノ酸に置換された人工タンパク質が合成できる。しかしこの方法では導入効率が低い、複数のアミノ酸の導入が困難である、等の問題があった。そこでこれらの問題を解決するために必要となるのが「人工コドン」である。

mRNA 上のコドンと tRNA のアンチコドンが対合するには、A-U、G-C の 2 種類の塩基対が使用されているが、ここに天然では使われていない第 3 の塩基対を加えることによって、人工コドンを作り出すことが可能となる。これまでに開発された人工塩基対は、水素結合、疎水性結合、シェイプフィッティング等を利用して塩基間で相互作用させるものである。その代表的なものとして、isoG-isoC があげられる。第 3 の塩基対を加え 6 種類の塩基を使用することにより $6^3=216$ 種類のコドンができることになり、多種類の非天然アミノ酸をタンパク質に導入することが可能となる。しかし、酵素が正しく認識しない、長い RNA の合成が困難である等の問題があり、実用化には至っていないのが現状である。

宍戸、芳坂らのグループは 4 塩基からなる人工コドンを用いて複数の非天然アミノ酸を部位特異的にタンパク質に導入することに成功している。彼らは大腸菌で使用頻度の低いマイナーコドンに 1 塩基を付加して 4 塩基コドンとし、tRNA のアンチコドンをそれに対応させ、さらに非天然アミノ酸を連結することにより 4 塩基人工コドンを実現した。

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

生体が認識できる人工塩基対の開発

人工コドンにより非天然アミノ酸を導入した機能タンパク質の創出

大量生産法の確立

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

人工コドンに対応する tRNA に非天然アミノ酸を付加できる tRNA 合成酵素の創出

人工コドンにより非天然アミノ酸を導入した機能タンパク質の医学分野・工学分野への応用

キーワード

非天然アミノ酸、人工タンパク質、4 塩基コドン

(執筆者： 小島英理)