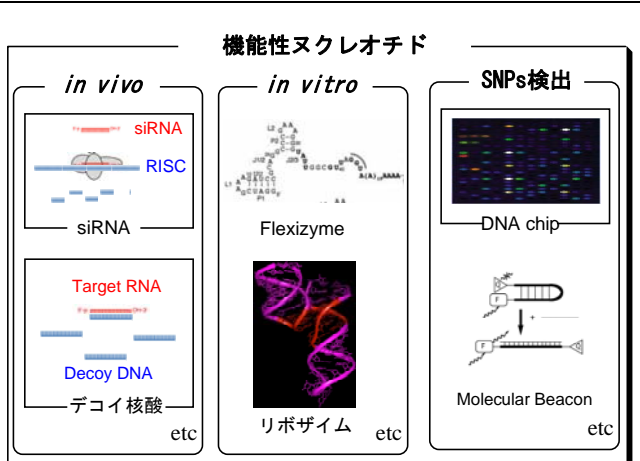


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-7. 遺伝子工学
小項目	1-7-5. 機能性ヌクレオチド

概要（200字以内）

機能性ヌクレオチド研究は、RNAi やデコイ DNA 等 *in vivo* 遺伝情報発現抑制分子、SNPs 解析等用蛍光性核酸誘導体、そして *in vitro* タンパク質合成系用リボザイム等を中心に実用化レベルまで進展し、生体機能関連化学の最も重要な分野の一つとなっている。今後生体内で機能発現機構解明に基づく論理的分子設計法確立、人工塩基対・拡張遺伝子による非天然アミノ酸組込み、人工核酸開発等、化学者の視点に基づく基礎・応用両面への一層の研究推進が求められる。



現状と最前線

機能性ヌクレオチドとしては、ATP-ADP はもちろん、2,5-A や poly(I)・poly(C) など古くから生理活性・生体賦活能を有する誘導体が知られており、複雑な構造を有する機能性ヌクレオチドも多く、合成化学的な観点からも重要な研究分野であり、日本からも独自の合成法を駆使した優れた研究も多数報告され、世界の牽引的役割を果たしてきた。2003 年 4 月にヒト全遺伝子配列が決定され、このゲノム配列情報に基づき、機能性ヌクレオチド研究は大きく変化した。最も大きな変化は、医薬品、特に遺伝子治療薬への応用、ならびに遺伝子診断用プローブとしての展開である。ゲノム解析結果より、疾患遺伝子、ガン遺伝子などの疾病遺伝子のみならず、数々の機能性遺伝子・遺伝子配列が明らかにされている。特に遺伝病などの病因遺伝子の配列が明らかにされることで人為的な遺伝子発現制御に基づいた遺伝子治療法が可能となり、合成化学的観点から 1980 年代初頭から研究が進められてきているアンチセンス RNA およびアンチジーン法に加え、RNA 干渉法(RNAi)法やデコイ DNA 法、アプタマー法等、新しい抑制現象の発見や方法論の提案により、核酸医薬と呼ばれる機能性ヌクレオチドを用いた治療法が、*in vivo* レベルから臨床レベルに移り、次世代の治療法としての確立が期待されている。さらにファンクショナルゲノムにおける逆ゲノム機能解析においても、有効な手法でとなっている。現状の遺伝子治療用機能性ヌクレオチドの問題点は、細胞内安定性、細胞膜透過性、ターゲット RNA に対する塩基配列特異的結合と錯体安定性、完全な機能喪失とはならないこと、そしてタンパク質等との非特異的結合に基づく抑制効果発現等である。現段階では日本における臨床応用の問題もあり、欧米に比較して立ち後れている感が否めない日本のレベルであるが、今後各方法論における機能発現機構解析に基づき、化学的視点から合目的・論理的設計法を駆使し、最適構造を有する機能性ヌクレオチドの設計・合成を中心に集中的に研究を推進し、先導的立場を奪還する必要がある。さらに、多くの電解質や生体高分子が溶解した細胞質中である *in vivo* レベルでの機能発現予測には、従来の希薄溶液中における相互作用や物性解明では十分ではなく、モレキュラークラウドと呼ばれる、細胞質条件に近い環境下での実験的・物理化学的・論理的検討が必要と考える。

また、疾病や疾患と対象遺伝子の一塩基多型 (SNPs) を中心とした遺伝子配列多型との相関が明

らかとされつつあり、遺伝子診断や薬剤感受性に対する予測・判別、オーダーメイド医療に向けたDNAチップを中心としたSNPs検出法の開発が求められ、蛍光性核酸誘導体、Molecular Beacon として電気化学的検出へ適用可能な機能性ヌクレオチド開発も重要な分野となっている。現在実用化されている蛍光プローブは、欧米で開発され、特許も取得されている化合物が多いが、蛍光性核酸塩基や、修飾核酸塩基の分野では日本から独自の優れた研究も多数報告されており、今後実用化に向けた最適化も含め、より一層の発展が期待される。また、現在注目されている *in vitro* SNPs 解析のみならず、細胞内 mRNA 発現解析に用いられる cDNA 法やリアルタイム PCR 法を置換できうるような、*in vivo* 遺伝子解析・SNPs 解析用機能性ヌクレオチドの開発も待ち望まれる。

一方、機能性材料としての展開も注目に値する。例えば当初スプライシング触媒機能を有することで注目を集めたリボザイムであるが、現在では非天然アミノ酸をチャージした tRNA の *in vitro* 合成用高効率触媒として市販されるレベルまで完成しており、その適用反応・適用基質の拡大、安定性の確保などが望まれ、今後更なる発展が期待される。コンビナトリアルケミストリーの手法を駆使した RNA アプタマーと、リボザイムを組み合わせることにより、より高い選択性、触媒機能を併せ持つ機能性ヌクレオチド創成も期待される。日本はこの分野における先導的立場にある。

また、生体適合性と環境適応性を併せ持つ機能材料として期待されている非天然アミノ酸導入タンパク質の、遺伝子工学的な高効率合成に必要な、人工塩基対導入ヌクレオチドの研究も重要な分野である。現在 4 塩基コドンなど拡張遺伝子コードを駆使し、その合成法が検討されている非天然アミノ酸導入タンパク質であるが、その導入効率は決して高いとは言えない。このため、より多くの非天然アミノ酸導入にも効果的で、高効率タンパク質合成が期待される人工核酸塩基対の開発が急務であり、日本はそのトップランナーの一つであり、より一層の研究の発展が望まれる。

さらに天然核酸に備わっていない機能を付与し、かつ機能材料としての化学的・酵素的安定性を備えた人工核酸の創成も重要なテーマである。現在世界的に広く使われている人工核酸はペプチド骨格を有するペプチド核酸であるが、核酸の優れた機能をより向上させることには成功しているが、本来核酸に備わっていない新しい機能を付与したとは言えない。今後合理的設計法を駆使し、細胞内情報応答性など、天然はない新しい機能を付与した人工核酸の創成が期待される。

また DNA を用いた人工組織体、ナノ構造体も魅力有る分野であるが、DNA ナノ構造に起因する合目的な機能付与、新機能の創成が必要であろう。

このように機能性ヌクレオチドに対する研究は、分子生物学・遺伝子工学等と密接に関連しつつも、化学者の視点からのアプローチがない限り進展・発展することは有り得ず、まさにケミカルバイオロジー・生体機能関連化学分野にとって最も重要な分野であると言える。今後より一層オリジナリティーに富むグローバルスタンダードと成り得るような優れた研究を重ねることにより、世界的に先導的な立場を確保する必要があると確信する。

将来予想と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

選択性の高く安定した抑制効果を発現する RNAi・細胞内導入効率の高い RNAi の分子設計と合成、迅速かつ高感度な *in vitro* SNPs 検出用機能性ヌクレオチドの開発、選択性の高い非天然アミノ酸保持 tRNA 合成用リボザイムの開発、リボソーム中での特異的認識・ミスマッチ感受性の高い人工塩基対の設計と合成、細胞内で転写活性を有する人工核酸の設計と合成

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

遺伝子治療法を一般的な医療技術として確立する為の機能性ヌクレオチド核酸医薬設計・合成法の確立、簡便かつ安価な遺伝子診断法とオーダーメイド医療実現に供する高感度検出機能性ヌクレオチドの設計と合成法の確立、細胞内 mRNA 発現を *in situ* 定量検出可能なヌクレオチドプローブの開発、人工塩基対を用いた非天然アミノ酸導入タンパク質の簡便かつ大量合成法の確立、人工核酸を用いた細胞内環境応答型遺伝情報発現制御法の確立、人工生命体へのアプローチ

キーワード

・ 遺伝子治療 ・ 遺伝子診断 ・ リボザイム ・ 人工核酸塩基対 ・ 人工生命体

(執筆者：和田健彦)