

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	1-7-6. セレクション

概要（200字以内）	
<p>セレクションにより、コンビナトリアル・ライブラリーの中から機能性核酸（DNA および RNA）、ペプチド、およびタンパク質を同定できる。このような機能性分子は、医薬品や診断薬ばかりではなく、そのナノバイオテクノロジーへの応用が期待される。また、セレクションによる生体分子間相互作用の解析は、ポストゲノム研究における細胞内生体分子相互作用ネットワークの解明において重要な役割を果たすものと考えられる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・セレクションとは何か？ ・リガンド結合性 DNA、RNA、およびポリペプチド・アプタマーの同定 ・医薬品や診断薬としてのアプタマー ・自己会合型ナノストラクチャーを構築する上で素子としてのアプタマー ・生体分子間相互作用のメカニズムの解析 ・細胞内生体分子間相互作用ネットワークの解明

図1. Table of contents

現状と最前線	
<p>セレクションは、遺伝的にコードされた核酸（DNA および RNA）、ペプチド、タンパク質などのコンビナトリアル・ライブラリーの中から、機能性分子を選び出す手法の総称である。その中でも機能性の DNA や RNA 分子を <i>in vitro</i> で選択する方法は、SELEX あるいは <i>in vitro</i> selection と呼ばれ、様々なリガンド（タンパク質から小分子まで）に特異的に結合する DNA や RNA アプタマーが選択されている。また、ポリメラーゼ活性など、触媒活性を持つ DNA や RNA 分子も創り出されている。一方、機能性ペプチドやタンパク質を <i>in vitro</i> で選択する方法として、ファージ・ディスプレイ法やリボソーム・ディスプレイ法がある。リガンド結合性 DNA、RNA、およびペプチド・アプタマーは、抗体の代わりに用いることが出来ることから、近年、診断薬や医薬品としての応用が期待されている。また、分解耐性のアプタマー（核酸やポリペプチド）を創製する興味深い方法として、標的となる核酸は L-体のもの、タンパク質は D-体のものを用いてセレクションを行い、得られたアプタマーの D/L をひっくり返す手法が開発されている。</p>	<pre> graph TD A[Combinatorial library (DNA, RNA or protein)] -- "Ligand binding Catalysis, etc." --> B[Selected pool] B -- "amplification" --> C[Cloning & sequencing] </pre>

図2. セレクションの流れ

細胞内で生体分子間の相互作用を検出するための方法は数多く開発されており、これらの方法は原理的にはコンビナトリアル・ライブラリーからのセレクションに用いることができる。タンパク質-タンパク質相互作用検出系としては、two-hybrid system が、DNA-タンパク質相互作用検出系としては one-hybrid system が、さらに RNA-ポリペプチド相互作用検出系としては three-hybrid system がよく用いられている。このような検出系を利用して、生体分子間相互作用のメカニズムの解析ばかりではなく、細胞内での分子間相互作用ネットワークの解析（システム解析）への応用も行われている。

将来予測と方向性

・将来予測

リガンド結合性 DNA、RNA、およびポリペプチド・アプタマーは、抗体の代わりに用いることができることから、診断や医薬品としての応用に関する試みが今後増えるものと思われる。また、修飾塩基や人工アミノ酸を用いることなどにより、アプタマーの高機能化が可能となり、その応用範囲が拡大するものと考えられる。さらに、触媒活性を有する核酸分子をアプタマーと組み合わせることなどにより、バイオセンサーとしての応用も行われており、このような試みは今後増えるものと考えられる。一方、ナノストラクチャーをボトムアップで構築するための核酸およびポリペプチド素子を創製する上で、セレクションによる設計が有用な手法になるものと考えられる。この他、セレクションに用いることができる、新しい生体分子間相互作用検出系 (*in vitro* および *in vivo*) の開発が必要であると考ええる。

・5年後までに解決・実現が望まれる課題

- 1) セレクションによって同定されたアプタマーや触媒活性を持つ分子の医学、ナノバイオテクノロジーへの応用。
- 2) 生体分子間の相互作用を *in vitro* あるいは *in vivo* で検出するための方法の改良、新たな検出法の開発、およびその自動化。

・10年後までに解決・実現が望まれる課題

- 1) 生体分子間相互作用を検出するための方法を種々組み合わせることによる、細胞内の生体分子相互作用ネットワーク (interactome) の解明。

キーワード

1) アプタマー 2) ナノバイオテクノロジー 3) 医学的応用 4) 生体分子間相互作用解析

(執筆者： 原田 和雄)