

中谷和彦氏 大阪大学教授(産業科学研究所)理学博士



DNA の特異構造を認識する小分子の創成に関する研究

Studies on the Molecules that Recognize Bulge and Mismatch Structures of DNA

DNA のバルジ構造やミスマッチ構造は、遺伝子の損傷や複製エラーにより生じる構造で、遺伝子修復酵素が DNA 損傷を見つける際の手がかりとなる。また、ハンチントン病など神経性遺伝子疾患の原因遺伝子であるトリヌクレオチドリピートでは、ミスマッチ塩基対を多数含むヘアピン型二次構造形成が、疾病の発症、重篤性に関与することが明らかにされている。このように、バルジ構造やミスマッチ塩基対は生物科学的にも遺伝子科学的にも重要な核酸の構造である。中谷和彦氏は修復酵素のミスマッチ塩基対認識機構に着想を得て、バルジ構造やミスマッチ塩基対をその構成塩基を識別して結合する小分子に関する研究を進めてきた。以下に同氏の主な研究業績を紹介する。

1. バルジ構造の認識に関する研究

同氏は「核酸塩基と相補的な水素結合形成が可能な官能基の並び(水素結合表面)を持ち、隣接する DNA 塩基対による π スタックで安定化される平面性の高い複素環化合物が、バルジ塩基を識別して結合する」というバルジ構造認識分子の設計概念を提案し、グアニン塩基と相補的な水素結合表面を持つ 2-アミノ-1,8-ナフチリジンに、水溶性と DNA との静電相互作用機能を付与したグアニンバルジ構造認識分子を創成した。この分子は他の核酸塩基のバルジ構造や完全な二本鎖 DNA などへの非特異的結合をほとんど示さない。この成果は、バルジ構造を認識する小分子の創製が可能であることを世界に先駆けて示すとともに、ミスマッチ塩基対認識分子開発のブレイクスルーにつながった。

2. ミスマッチ構造の認識に関する研究

ミスマッチ塩基対は部分的な水素結合形成が可能であるため、多様な構造をとることが知られている。同氏は分子設計における標的構造の多様性に関する問題を、「初期構造を考慮せず、安定となる複合体の構造を設計する」という分子設計概念を用いて解決した。すなわち、ミスマッチ塩基対を「連続したバルジ構造」と発想を転換し、この仮想的な二つのバルジ構造に結合する複素環をリンカーでつないだ分子を設計し、ミスマッチ塩基対をその構成塩基を区別して認識することに世界で初めて成功した。ミスマッチ塩基対認識のブレイクスルーとなった G-G ミスマッチ塩基対認識分子「ナフチリジンダイマー (ND)」は、グアニンバルジ構造に結合する分子を二量化した構造を持ち、G-G ミスマッチ塩基対に解離定数 50 nM という強い結合を示した。この分子は他のミスマッチ塩基対や完全な二本鎖 DNA にはほとんど結合しない極めて高い選択性を示した。

3. 遺伝子変異を検出する化学センサーの開発

バルジ構造とミスマッチ塩基対認識の研究は、ヒトゲノム解読がもたらした遺伝子科学に対する社会的要求に対応して、遺伝子科学に役立つ化学研究へと展開されている。その一つの方向として、遺伝子の一塩基多型 (SNPs) を検出する化学センサーが開発されている。SNPs は個体間の肌や髪の色などの個人の特徴(表現型)や、疾病や医薬品に対する感受性の違いなどを規定し、その検出は個人医療実現の鍵となる。同氏はミスマッチ塩基対の有無を調べることが SNPs 検出の基本となることに着目して、金表面にミスマッチ塩基対認識分子が固定化された表面プラズモン共鳴 (SPR) を検出原理とする化学センサーを開発し、遺伝子サンプル中のミスマッチ塩基対の有無と種類を迅速かつ簡便に判別できる手法を提案、実証した。

4. テロメアリピート配列の認識に関する研究

ヒト染色体の末端に存在するテロメアリピート配列 (TTAGGG) $_n$ は、細胞分裂に伴いその長さが短くなり、ある閾値を下回ると細胞の寿命がつきる生体時計として機能している。テロメアリピート配列は G-四重鎖構造を形成することが知られており、この四重鎖構造を安定化する分子の創製が研究されている。中谷氏は G-四重鎖構造が二つのヘアピン型二次構造から形成されること、ヘアピン型二次構造に多数の G-G ミスマッチが出現することに着想を得て、G-G ミスマッチ認識分子 (ND) がテロメアリピートの二次構造に強く結合することを提案、それを実証した。さらに、ND を二量化した極めて強力に結合する分子 (NT) を開発し、ポリメラーゼによる伸長を阻害できることを実証した。

5. トリヌクレオチドリピート配列の認識に関する研究

三塩基を一組とした繰り返し配列トリヌクレオチドリピートは、トリヌクレオチドリピート病と総称される神経性遺伝子疾患の原因遺伝子である。この疾病の特徴は、DNA 複製に伴い増減するリピートの繰り返し数 n が疾患の発症、発症年齢、重篤性に直接影響することにある。同氏は先に創製した G-A ミスマッチ認識分子「ナフチリジン-アザキノロン (NA)」がハンチントン病の原因となる (CAG) $_n$ リピートが形成するヘアピン型二次構造に特異的に結合することを発見した。複合体の高分解能二次元 NMR スペクトルから、ミスマッチ塩基対認識分子の設計概念が分光学的にも支持された。

以上のように、中谷和彦氏は純粋な学問的興味から出発した独創的な小分子による DNA 認識研究を遺伝子科学、化学生物学の領域に発展させ、世界的にも高く評価されている。よって、同氏の研究業績は日本化学会学術賞に値するものと認められた。