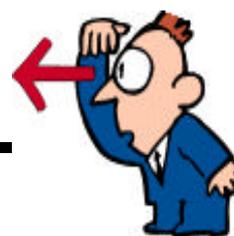




生命化学研究レター



No. 2 (1999年9月)

Life is a chemical process

—北摂・生命化学研究会シンポジウム準備委員会からの提言—

藤井郁雄（生物分子工学研究所）

夜な夜な北大阪周辺や遠くは京都から怪しい輩が北急・江坂に集まり、駅近くの某フレンチ・レストランを居酒屋状態にしてワインを飲み、周りの見渡せば女性客ばかりでその冷たい視線も無視し、熱く熱く語り合った末、研究会の趣意としてコンセンサスを得たのが A. Kornberg の「Life is a chemical process」の思想でした。言い古されたことですが、生命現象は化学反応の集積です。先人たちがこの問題に取り組んでこられました。しかし、この思想は未だ化学の夢とロマンの源泉であり、これはそのまま 21 世紀へのメッセージでもあるでしょう。

科学技術の進展は目覚ましく、今では私たち化学者でさえ、容易にタンパク質の立体構造解析や遺伝子操作をすることができるようになりました。また、ヒト DNA に関しても 2003 年までに全配列の決定が予定され、タンパク質 3 次元構造の Protein Data Bank (PDB) への登録も指数関数的に増加しています。今まさに、化学者自身が「Life is a chemical process」の思想に果敢に挑戦するための戦略図と武器を手にしたわけです。生命現象は化学反応ですから、化学者の得意とするところです。一方、この 20 年間に大きく発展した分子生物学は、今や、化学的な物質観なしには研究を進めるのが難しいとまで言われています。この研究分野でも、生命現象を分子レベルで捉えようとする化学的アプローチが、大きな威力を発揮すると期待されています。そこで、今回の生命化学研究会シンポジウム（平成 12 年 1 月 7 日（金）大阪大学医学部・銀杏会館）では、テーマとして「Toward Tailoring the Functions of Biomolecules」を設定しました。これは「生命現象を分子レベルで理解する最良の方法は、それを人工的に再構築することである」ということを意図したものです。最近では、多くの化学者が、生体分子そのものを研究対象として、生体の諸現象に関する化学的情報を得ようとし始めています。本シンポジウムでは、生命現象の化学的理解から、その情報に基づいて新しい物質構築法に取り組んでいる研究者を様々な領域から集め、最新の研究成果を発表していただき情報交換を行う予定です。また、2 日目の生命化学研究会（平成 12 年 1 月 8 日（土）箕面山荘）では、特別企画として「Structural Genome から Functional Genome へ」と題したパネル・ディスカッションを予定しています。これは、最近巷を騒がしているホスト・ゲノムを覗んだものです。ホスト・ゲノムとは一体何物か？せめて研究会の中で了解できるコンセンサスが得られればと期待しています。有意義なシンポジウムになるよう世話人一同一生懸命準備していますのでどうぞよろしくお願い申し上げます。最後にもう一度 Kornberg 博士の言葉を引用します。「Science is great, but scientists are still people」。ひ弱な科学者が夜な夜な江坂に集まり酒を酌み交わす、その理由としてご理解いただけると幸いです。

（ふじい いくお：fujii@bioorg.beri.co.jp）

DNAの再構築：結合を金属錯形成で置き換える

東京大学大学院理学系研究科化学専攻
生物無機化学研究室・塩谷グループ・助手

田中 健太郎

E-mail: kentaro@chem.s.u-tokyo.ac.jp



はじめに

核酸やタンパク質などの生体高分子は、緻密に制御された構造を持つ、最も優れた機能性分子であると考えられる。これらの分子構造を分子もしくは官能基レベルで変換し、再構築することにより、生体高分子の高い構造秩序性を利用した新しい機能性分子を創製できる可能性がある。

リン酸ジエステル結合で結ばれたヌクレオシドからなる二本の DNA 鎖が、核酸塩基間の相補的な**水素結合**を基に会合し、DNA 二重らせん構造を形成することは、Watson と Crick による今世紀最大の発見の一つとも言われている。これら DNA の基本骨格を構築している結合力を、他の力に置き換えることによってどのような機能の発現が期待できるだろうか。以下に、我々のグループで現在挑戦している、新規機能性分子の創製を目指した DNA の化学的再構築について紹介させていただく。

金属錯形成で塩基対をつくる DNA¹⁻³

天然の核酸塩基の代わりに、金属イオンと錯体を形成する *o*-phenylenediamine 等を導入した人工 DNA を合成することにより、水素結合ではなく金属錯生成で二重鎖を形成することが期待される (図 1)。

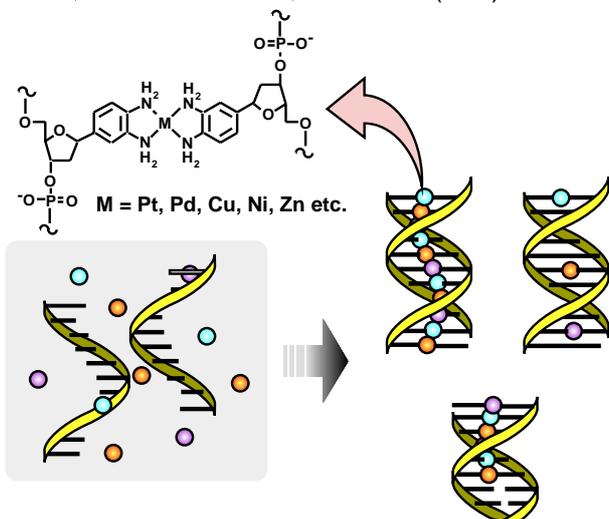


図1 金属錯生成により塩基対を形成する人工DNA

各種金属イオンとの親和性や錯体を形成したときの電化をコントロールする目的で 3 種類のヌクレオシドを合成した。*o*-Phenylenediamine を金属配位子を有するヌクレオシドは平面四配位構造をとる Pd²⁺ と 2:1 錯体を形成し、ヌクレオシドレベルで金属イオンによって塩基対形成が誘起されることがわかった。現在、これら人工ヌクレオシドを DNA オリゴマー中に導入し、二重らせん構造の形成を検討している。

DNA 二重らせん構造中へ金属イオンを組み込む、もしくは並べることによる、金属イオンを活性点とした DNA 構造変換の誘起、転写調節などに興味を持ってい

る。また、多数の金属イオンを任意に配列しうる可能性があるため、分子素子等への応用も検討していきたい。

金属錯体で主鎖を形成する DNA⁴

プログラムされた情報をもとに、分子を可逆的に集積化することができれば、分子素子、分子メモリー、テイラーメイドの触媒などの新しい構築原理を提供すると考えられる。DNA は塩基配列をもとに生体中でプログラムを担う分子として働いている。オリゴマー程度のシーケンスを容易に合成する手段が確立しているため、人工的な系においても DNA はプログラム分子としての機能を有している。本研究では、DNA の塩基配列をテンプレートとして可逆的に集積する分子システムを構築することを目的としている (図 2)。

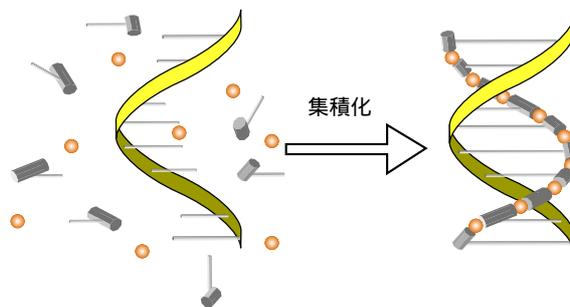


図2 金属錯生成により主鎖を形成する人工DNA

二つの金属配位部位と核酸塩基を有するモノマーを合成し、テンプレートとなる DNA 上へ金属錯体形成しながら集積化することにより、シーケンスに相補的なモノマーの配列化が期待できる。また、異なる性質を持つ金属イオンを用いることにより、構造や、構造を維持する強度がコントロールできると考えられる。現在、二つのエチレンジアミンユニットと、アデニンやチミンを有するモノマーを合成しており、これらが鎖状の錯体を形成することを確認している。また、より天然の核酸構造に近づけるため、3'-位と5'-位に金属配位子を有するヌクレオシドの合成も行っている。

これらの研究は、塩谷光彦教授の指導のもと、博士課程在学中の田坂基行君、曹紅花さん(金属錯形成で塩基対をつくる DNA)、幡野明彦君、千葉順哉君(金属錯体で主鎖を形成するDNA)が精力的に行っている。

References

- 1) K. Tanaka and M. Shionoya, *J. Org. Chem.*, **64**, 5002 (1999)
- 2) K. Tanaka, H. Cao, and M. Shionoya, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **39**, 93 (1998);
- 3) K. Tanaka, M. Tasaka, H. Cao, and M. Shionoya, *Eur. J. Pharm. Sci.*, in press (1999)
- 4) A. Hatano, H. Morishita, K. Tanaka, and M. Shionoya, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **39**, 171 (1998)

" It's alive."

栞原 正靖 (岡山大工)

生体機能応用工学科。私がこのなんとも変わった長い名前の新設学科に入学したのは、10年近く前の話になります。当時は空前のバイオブームで大学も企業も競ってバイオ研究部門の新設に乗り出していました。そんな折、高校生だった私の目をひとときわ引いたのはこの斬新な学科名でした。

入学後、新設のため生体機能応用工学科には建物はなく専任の教授も揃っていないことが知らされました。学科棟が完成したのは4回生の冬のことでした。ですから、研究室に配属された4回生の春から建物ができるまでの間は、大学院棟の前にある平屋を間借りして実験室に使っていました。床はコンクリのうち流しでトイレは「ぼとん」が1つ。そこが私の研究生生活の出発点でした。まず、必要な試薬や器具をひとつひとつ買いそろえることから始まりました。鉄パイプを切って実験棚を組み立てたり、捨てられている黒板や机を拾ってきて掲示板やパソコン台に使ったりもしました。教授室があまりにも薄暗く独房のようだったので、あえてピンク色の絨毯を敷いて明るい雰囲気にしたことも今となっては良い思い出です。

私は研究室に配属された4回生から博士課程修了までの6年間のうち5年間、全くデータを持っていませんでした。途中、投げ出したくなったことは幾度もありましたが、宍戸教授をはじめ多くの先生方からの心温まる励ましやご支援に恵まれ、幸運にも望ましい研究成果を得ることができました。

学位論文の論題は「ポリエーテルアミド主鎖構造を持つ新規ペプチド核酸」でした。この研究は、核酸に配列特異的に結合する人工核酸を設計し、それを遺伝子発現の配列特異的な阻害によりウィルス性疾患や癌などを抑制するアンチセンス医薬として将来的に実用化することを目指すものです。実用化というのは私にとって「重圧」でもあり「夢」や「やりがい」でもあります。研究とは地味なもの

でうまくいかないことが多いだけに成功したときの喜びは一入です。また、研究活動を通して才能あるさまざまな方々と出会い交友を深めるのも楽しみのひとつです。この研究課題は今年で7年目を迎えましたが、今後も周囲の方々からのご助言や励まし、そして研究のできる環境に感謝しながら前進していきたいと思います。

[August 30, 1999]

PROFILE



栞原正靖 (くわはら まさやす) 岡山大学工学部生物機能工学科博士研究員 博士 (学術)

[E-mail] mkuwa@biotech.okayama-u.ac.jp

[経歴] 平成6年岡山大学工学部生体機能応用工学科卒, 8年同大学院工学研究科修士課程修了, 11年同大学院自然科学研究科博士課程修了, 現在に至る。[専門] 生物有機化学

[論文等] (1) Kuwahara, M.; Arimitsu, M.; Sisido, M. Nucleic Acids Symp Ser., 1998, 39, 95-96. (2) Sisido, M.; Arimitsu, M.; Kuwahara, M. Peptide Science, 1998, 97-100. (3) Kuwahara, M.; Arimitsu, M.; Sisido, M. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 256-257. (4) Sisido, M.; Kuwahara, M. Idenshi igaku (in Japanese); 1999, 8, 123-127. (5) Kuwahara, M.; Arimitsu, M.; Sisido, M. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1999, 72, 1547-1552. (6) Kuwahara, M.; Arimitsu, M.; Sisido, M. Tetrahedron, 1999, 55, 10067-10078.



気になった論文

竹中 繁織 (たけなか しげおり) 九州大学工学研究科化学システム工学専攻 助教授
e-mail: staketcm@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp

Molecular Recognition of PNA-Containing Hybrids: Spontaneous Assembly of Helical Cyanine Dye Aggregates on PNA Templates

J. O. Smith, D. A. Olson, B. A. Armitage
JACS, 121, 2686-2695 (1999)

Spontaneous Assembly of Helical Cyanine Dye Aggregates on DNA Nanotemplates

J. L. Seifert, R. E. Conner, S. A. Kushon, M. Wang, B. A. Armitage
JACS, 121, 2987-2995 (1999)

上二つの論文は、Georgia Tech.の Gary B. Schuster の Pos. Doc.を経て独立した Beuce A. Armitage (Pennsylvania, Carnegie Mellon Univ.)の仕事です。ベンゾチアゾール環を有する対称なシアニン色素 DiSC2(5)と PNA/DNA, PNA/RNA, DNA/DNA との結合挙動を調べたものです。溝結合試薬として溝に二量化して強い協同性を持って結合することは容易に想像できることですが (Dervan らをはじめ関連する論文は枚挙にいとまがない)、独立して undergraduate の学生を中心にこれだけの仕事を一年たらずでやり上げ、かつ魅力的に論文を書ける彼の能力はすばらしい。

Accelerated assembly of G-quadruplex structures by a small molecule

H. Han, C. L. Cliff, L. H. Hurley
Biochemistry, 38, 6981 (1999)

カチオン性ペリレンジイミド誘導体 PIPER が TTAGGG 繰り返し配列からなる G-quadruplex 形成を触媒することを見出した。これが telomerase 阻害のメカニズムかもしれない (C&EN, JULY 5, 1999 に関連研究が解説されてます)。私どももナフタレンジイミドの延長からペリレンジイミド誘導体と DNA との相互作用について研究してきましたが、DNA と混ぜると複合体を形成して沈殿するし、石英セルには吸着するなど取り扱いが結構難しくあまり展開できませんでした (この性質を利用して DNA の濃縮と定量を行った人も出てきました)。この誘導体がこのように面白い性質を有していたとは！やりだした研究はあきらめずに頑張らねばと後悔しました。

Self-Assembling Supramolecular Nanostructures from a C60 Derivatives: Nanorods and Vesicles

A. M. Cassell, C. L. Asplund, J. M. Tour
Angew. Chem. Int. Ed., 38, 2403 (1999)

彼らの先の論文、N-メチルピロリジフラレンの N 位をメチル化したカチオン性フラレン誘導体と DNA との複合体の TEM 観察の論文は記憶にあるのではないのでしょうか (Angew. Chem. Int. Ed. 37, 1528, 1998)。今回、彼らはフラレン誘導体単独で集合体形成が起こることを報告しています。低い水溶性のため DMSO と少量の水で振って、その後ベンゼンを加え、ベンゼン層から nanorod (対アニオンがヨウ素の場合、14nm x 120 nm) が形成されるようです。また、水中でソニケートした後 0.4 マイクロメートルのフィルターでろ過するとろ液から vesicle が得られるそうです。私どもも最近フラ

ーレンのピリジニウム誘導体を合成し、これが単独で良好な水溶性を示すことを明らかにしました。動的散乱測定の結果より数百 nm の集合体で水に分散していることが明らかとなった矢先でした。似た研究が先に出たので大変ですが、フラレンの分子集合体に関する研究は今後面白いのではないかと考えています。

山下啓司 (やました けいじ) 名古屋工業大学応用化学科 助教授
yamashit@ach.nitech.ac.jp

私が選んだ近頃気になった論文です。

Memory of Macromolecular Helicity Assisted by Interaction with Achiral Small Molecules

Eiji Yashima, Katsuhiko Maeda, and Yoshio Okamoto

Nature, 399,449-451(1999)

名大の八島先生達のお仕事です。ヘリックス構造を有している p-carboxyphenylacetylene ポリマーのセンスを光学活性アミノアルコールとの錯形成によってどちらか一方に固定するという報告である。このポリマーのセンスは T F A など強酸の添加によって消失し、又、逆のキラリティーを有するより錯形成能の強いアミノアルコールの添加によって、そのセンスが逆転することが報告されている。おもしろいのはヘリックスセンスを固定させた後で、より強い錯形成能を有しながらキラリティーを持たないアミノアルコールを添加しても、そのセンスは保持されたままとなる点である。この樹脂はペプチドにはできないヘリックスセンスの自由な転換を可能とし、光学分割樹脂など機能性樹脂としてペプチドを凌駕する担体としては考えられないだろうか？

Synthesis and Biological Evaluation of a Cyclo- -tetrapeptide as a Somatostatin Analogue

Karl Gademann, Martin Ernst, Daniel Hoyer, and Dieter Seebach

Angew. Chem. Int. Ed. 38, 1223(1998)

ペプチドが生理活性をも有したというお話です。 - ペプチドが ペプチドと同様、二次構造を形成する事などはこれまで報告されてきたが、ここに至って、環状テトラ ペプチドが成長ホルモン放出抑制因子である Somatostatin 様活性を示したことは大変興味深いと思います。 ペプチドは ペプチドと比べてプロテアーゼなどによる生分解性に対する耐性が高い事が報告されており、今後経口薬剤としての可能性が示唆されています。前述の八島先生のヘリックス構造を有するポリアセチレンのお話などと併せて、このような規則性の高い二次構造を形成することのできる担体の出現は機能性高分子の分子設計においてその可能性が大きく広がるものとして、非常に興味深いお話でした。

A Reversibly Antigen-responsive Hydrogel

Takashi Miyata, Noriko Asami, and Tadashi Uragami

Nature, 399,766-769(1999)

関大の宮田先生達のお仕事です。刺激応答性のハイドロゲルのお話ですが、刺激材料が抗原抗体反応であると言うところがミソです。架橋ゲルに抗原を担持させ、それにセミ I P N とした抗体担持ポリマーを絡ませたもので、通常は抗原抗体反応で架橋し収縮しているが、フリーの抗原が来ると交換反応が起こりゲルが膨潤するといった仕組みです。通常の刺激応答性ハイドロゲルはもっぱら疎水性相互作用をその刺激応答のドライビングホースとしているのに対して、この系では抗原抗体反応といった強力な、そして分子認識可能な相互作用(?)をそれとしているが為に、特定の抗原に対してのみ応答し膨潤するといった、今後応用などにおいて楽しみな系である。著者らは形状記憶ゲルとしての可能性も示唆しているが、出来得るならばその形状記憶が低分子化合物などに対してのミクロな認識

であればもっと素敵なのだが・・・。

佐野 茂樹 (さの しげき) 徳島大学薬学部 助教授
ssano@ph2.tokushima-u.ac.jp

1. Effects of electron donation into C-F σ^* orbitals: explanations, predictions and experimental tests

Weston Thatcher Borden

Chem. Commun., (18), 1919-1925 (1998)

創薬化学におけるフッ素原子の重要性は言うまでもないが、その本質となるとまだまだ不明な点が多い。本論文では C-F 結合が示す様々な化学現象を C-F σ^* 結合の電子受容体としての性質に基づいて統一的に解釈している。

2. Mechanistic Studies of the Inactivation of Inducible Nitric Oxide Synthase by N5-(1-Iminoethyl)-L-ornithine (L-NIO)

Walter Fast, Dejan Nikolic, Richard B. Van Breemen, and Richard B. Silverman

J. Am. Chem. Soc., 121 (5), 903-916 (1999)

NOS は L-アルギニンから L-シトルリンと NO を合成する酵素であり、誘導型 (iNOS)、血管内皮型 (eNOS)、神経型 (nNOS) の 3 種に分類される。本論文では、天然物である L-アルギニン類似体 (L-NIO) の iNOS 阻害機構について考察している。

3. Total Synthesis and Biological Activity of Lactacystin, Omuralide and Analogs

E. J. Corey and Wei-Dong Z. Li

Chem. Pharm. Bull., 47 (1), 1-10 (1999)

神経分化誘導物質ラクタシスチン及び関連化合物の全合成と生物活性に関する総説。ラクタシスチンの興味深い生物活性ゆえに、多くの研究グループがその全合成や活性発現機構の解明に取り組んでいる。

長崎 健 (ながさき たけし) 大阪市立大学工学部生物応用化学科 助教授
nagasaki@bioa.eng.osaka-cu.ac.jp

広範囲にわたって目を配る余裕が無いのが現状で、現在の自分たちの研究分野に限定した紹介になりますが、 dendroliamer の生化学的・医学的観点を含む文献を紹介します。

1. Electrostatic immobilization of glucose oxidase in a weak acid, polyelectrolyte hyperbranched ultrathin film on gold: fabrication, characterization, and enzymatic activity.

J. G. Franchina, W. N. Lackowski, D. L. Dermody, R. M. Crooks, D. E. Bergbreiter, K. Sirkar, R. J. Russell, M. V. Pishko

Anal. Chem., 71, 3133-9(1999)

静電相互作用による高分岐ポリマー膜中への酵素の取り込みが報告されている。アミノ修飾されたグルコースオキシターゼや西洋ワサビペルオキシダーゼさらにポリアミドアミン dendroliamer で修飾された西洋ワサビペルオキシダーゼは高分岐ポリアクリル酸ナトリウム塩フィルム (厚さ数百オングストローム) に吸着し、複合膜中でも酵素活性が保持されている。均一系でない状態で dendroliamer と酵素の相互作用を研究する着目がユニークだと思われます。

2. Cell cycle-dependent distribution and specific inhibitory effect of vectorized antisense oligonucleotides in cell culture.

V. Helin, M. Gottikh, Z. Mishal, F. Subra, C. Malvy, M. Lavignon
Boichem. Pharmacol., 58, 95-107(1999)

蛍光ラベル化アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド(ODNs)を用いて、ポリアミドアミン dendrimer による導入時の ODNs の細胞内動態が調べられている。細胞内分布は細胞周期に依存し G2/M 期には核局在化することが示されている。これまでアンチセンス核酸分子の導入に関する報告はいくつかありましたが、細胞周期と分布の関係について初めて明らかにした論文。

3. Distribution of a lipidic 2.5 nm diameter dendrimer carrier after oral administration.

T. Sakthivel, I. Toth, A. T. Florence
Int. J. Pharm., 183, 51-5(1999)

放射性元素でラベル化された脂溶性ペプチド dendrimer (M.W.6300; diameter 2.5 nm; logP=1.24) の経口投与後の体内動態がラットを使って研究されている。リンパ細胞への吸収が比較的多いことが示されている。細胞毒性が低いとされている dendrimer の医薬品への応用を更に加速させる基礎的知見であると考えられます。

4. Inhibition of viral adhesion and infection by sialic-acid-conjugated dendritic polymers.

J. D. Reuter, A. Mye, M. M. Hayes, Z. Gan, R. Roy, D. Qin, R. Yin, L. T. Piehler, R. Esfand, D. A. Tomalia, J. R. Jr. Baker
Bioconjug. Chem., 10, 271-8(1999)

dendrimer 構造にすることにより細胞毒性が無くなったシアル酸修飾 dendrimer がウイルスの接着及び感染防止に有効であることが報告されている。dendrimer 構造を持つ種々の化合物の中で "comb-branched" と "dendrigrift" 型はインフルエンザウイルスに対する阻害能がシアル酸単独の数万倍も高いことが示されている。dendrimer 応用の代表的成功例は遺伝子導入剤であることは周知の事実ですが、第二例となる可能性を感じさせます。

5. Synthesis and relaxometry of high-generation (G = 5, 7, 9, and 10) PAMAM dendrimer-DOTA-gadolinium chelates.

L. H. Jr. Bryant, M. W. Brechbiel, C. Wu, J. W. Bulte, V. Herynek, J. A. Frank
J. Magn. Reson. Imaging, 9, 348-52(1999)

配位基を導入した dendrimer 構造体の金属錯体を種々の造影剤へ応用する事を目的とした論文が最近いくつか報告されていますが、この文献もその中の一つです。ポリアミドアミン dendrimer 末端をサイクロムで修飾し、Gd³⁺ 錯体の性質が調べられている。世代が高くなればなるほど配位水の交換が遅くなるために適している。この研究は dendrimer 世代間の構造特徴をうまく利用した例であり、より高世代 dendrimer を使うことによってより良い MRI 造影剤が開発できると述べられている。

新留 琢郎 (にいどめ たくろう) 長崎大学工学部 助手
tanido@net.nagasaki-u.ac.jp

最近、幅広い知識を身につけるため、自分の研究テーマから離れた連続ものの総説に凝っています。その中から 2 つの話題を紹介します。それと、学生時代の後輩の興味深い研究結果が Science に掲載されたのでついでに紹介します。やはり「すばらしい先輩」の存在が今の彼の活躍に影響したのでしょうか?! (その先輩もいつかは、、、)

1. Mitochondria Make A Comeback

Science 1999, 283, p. 2475

See also related News story on p. 1435

下記 4 報についてのまえがきです。ミトコンドリアは 50 年ほど前にそのエネルギー代謝の行われる場所として注目が集められた。しかし、一時期の分子生物学のめざましい進歩により、核の遺伝情報に関心が集まり、ミトコンドリアの研究は一時静かになった。しかし、最近になってミトコンドリアのアポトーシスとの関連や、進化生物学、法廷科学において、興味深い研究対象になってきた。

1-1. Mitochondrial Evolution

Gray, M. W., Burger, G., and Lang, B. F.

Science 1999, 283, 1476-1481

ミトコンドリアはその内部に独自のゲノムを有し、その祖先は Proteobacterium と考えられている。その Proteobacterium が Archaeobacterium と共生し、真核細胞が誕生したという話はよく知られている。この論文では現在の Proteobacterium のゲノムと様々な真核生物のミトコンドリアゲノムとを比較し、その進化の過程を考察している。

1-2. Mitochondrial Diseases in Man and Mouse

Wallace, D. C.

Science 1999, 283, 1482-1488

ミトコンドリア遺伝子異常は様々な病態を示し、母から子へ遺伝する。この遺伝子異常は代謝異常による活性酸素種の増加、そして、この活性酸素種が代謝酵素、rRNA、tRNA 等を失活をさせ、ミトコンドリアの様々な機能に障害を引き起こす。さらに、このような機能障害はホスト細胞の老化やがん化に連結し、また、アポトーシスの引き金にもなっていることが明らかになっている。この論文では様々なヒト遺伝病およびマウスモデルを例に挙げ上記事項を説明している。

1-3. Oxidative Phosphorylation at the fin de siècle

Saraste, M.

Science 1999, 283, 1488-1493

最近になって、様々な酸化的リン酸化に関与する蛋白質の構造解析がなされた。ここでは Cytochrome bc1 複合体、Cytochrome oxidase、ATP synthase のエックス線構造解析の結果を紹介し、その電子伝達の仕組みを解説している。教科書的内容。

1-4. The Machinery of Mitochondrial Inheritance and Behavior

Yaffe, M. P.

Science 1999, 283, 1493-1497

ミトコンドリアの遺伝子は細胞分裂と同時に複製され、遺伝していく。その挙動について解説されているようだ（私にとって内容が非常に難解のため詳細は不明でした）。

2. I B Kinases: Kinsmen with Different Crafts (Perspectives)

May, M. J., and Ghosh, S.

Science 1999, 284, p. 271

NF- κ B は炎症発生やアポトーシスを起こす転写因子として有名である。この転写因子は通常は細胞質に I B との複合体を形成した不活性型として存在しているが、細胞外からの刺激（TNF- α や IL-1 等）によって、I B がリン酸化され、I B が NF- κ B から遊離し、その後、NF- κ B は核へ移行し、転写因子

として機能する。以下の論文では、I B のリン酸化酵素である IKK (I B Kinases ; 、 、 サブユニットから構成される。 と はホモロジーが高い) に注目し、その および サブユニットの機能を解析している。

2-1. Positive and negative regulation of I B kinase activity through IKK subunit phosphorylation

Delhase, M., Hayakawa, M., Chen, Y., Karin, M.

Science 1999, 284, 309-313

IKK のサブユニットの機能について様々なミュータントを作成し、そのリン酸化サイトやキナーゼドメインの活性化および不活性化のメカニズムを明らかにした。TNF- や IL-1 刺激による IKK のキナーゼ活性化はその サブユニットが重要な働きをしており、その中の 2 つのセリンが他のキナーゼによりリン酸化されることにより活性化になり、次いで C 末端側のセリンクラスターがさらにリン酸化されると、構造変化を起こして不活性化になることがわかった。一方、 サブユニットのミューテーションでは、TNF- や IL-1 刺激による IKK のキナーゼ活性制御に影響は認められなかった。

2-2. Limb and skin abnormalities in mice lacking IKK

Takeda, K., Takeuchi, O., Tsujimura, T., Itami, S., Adachi, O., Kawai, T., Sanjo, H., Yoshikawa, K., Terada, N., Akira, S.

Science 1999, 284, 313-316

IKK の サブユニットの機能は何なのか? ノックアウトマウスを作成してみた。すると、このマウスは生後 4 時間程度で死亡する。胎仔の形態を観察してみると、四肢の発育が悪く、さらに皮膚の分化に異常が生じていた。その ES 細胞を取り出し、TNF- や IL-1 刺激による応答を評価した結果、正常な NF- B の活性化が観察された。IKK は刺激による応答には関係ないが、個体発生の際の四肢および皮膚の分化に何らかの役割を果たしているのであろう。

2-3. Abnormal morphogenesis but intact IKK activation in mice lacking the IKK subunit of I B kinase (この号の表紙を飾っています)

Hu, Y., Baud, V., Delhase, M., Zhang, P., Deerinck, T., Ellisman, M., Johnson, R., Karin, M.

Science 1999, 284, 316-320

2-2 の内容とほぼ同じである。2-2 より 1 日遅れで投稿され、受理は同日になっている。激しい競争の様子がうかがえる。

2-4. Severe liver degeneration in mice lacking the I B kinase 2 gene.

Li, Q., Van Antwerp, D., Mercurio, F., Lee, K. F., Verma, I. M.

Science 1999, 284, 321-325

このシリーズ最後は IKK の サブユニットのノックアウトマウスでの評価だ。このマウスも胎児 14 日で殆ど死亡し、生まれてこない。その胎仔は肝臓に出血が見られ、また、多くの細胞にアポトーシスが観察された。さらに、MEF 細胞を取り出し、TNF- や IL-1 で刺激したが、IKK の活性化は起こらなかった。刺激応答には IKK の重要性が改めて確認できた。

3. Nuclear Fusion of Signaling Pathways (Perspectives)

Janknecht, R., and Hunter, T.

Science 1999, 284, p. 443

下記論文についてのコメントです。タイトル「核融合」がなかなかすごいです。2 種類の刺激が相乗的に働き、一つの転写システムが誘導されるという内容です。

3-1. Synergistic Signaling in Fetal Brain by STAT3-Smad1 Complex Bridged by p300

Nakashima, K., Yanagisawa, M., Arakawa, H., Kimura, N., Hisatsune, T., Kawabata, M., Miyazono, K., Taga, T.

Science 1999, 284, 479-482

脳神経系を構成するニューロンやアストロサイトなどの細胞はそれらを生み出す元となる細胞、即ち神経幹細胞から分化成熟すると考えられるが、その分化のメカニズムは未知の部分が多い。この研究では神経幹細胞を含む画分としてマウス胎仔終脳の神経上皮細胞を用い、その初代培養系を利用して神経幹細胞の分化制御を明らかにする目的で実験を行っている。この初代培養系に白血病細胞株増殖阻止因子（LIF）と骨形成因子2（BMP2）を添加したところ、両者を同時に加えた場合のみにアストロサイトへの分化が相乗的に促進された。もともと、これらのサイトカインは全く異なる細胞内信号伝達経路を活性化する。次いで、それぞれのサイトカインと関連する2つの細胞内転写因子（STAT3とSmad1）の相互作用を解析した結果、これら転写因子が核蛋白質 p300 を介して複合体を形成していることが判明した。この結果から、2種類のシグナル伝達経路が転写因子レベルで統合され、相乗的なアストロサイトの分化が誘導されるものと考察された。



お知らせコーナー

第2回生命化学研究会シンポジウム(2000) Toward Tailoring the Functions of Biomolecules

日時 平成12年1月7日(金) 9:30~17:00

会場 大阪大学医学部・銀杏会館(吹田市山田丘2-2)[交通] 北大阪急行(地下鉄御堂筋線)「千里中央駅」乗換, 大阪モノレール・阪急バス「阪大医学部前」下車, 徒歩5分

主催 日本化学会生命化学研究会 (<http://www-pclab.ph.tokushima-u.ac.jp/FBC/FBC-home.html>)

招待講演

NMRによるタンパク質の分子認識機構の解明(東大院・薬) 嶋田一夫

蛋白質立体構造がつくる自由エネルギー地形(大阪大学・蛋白研) 中村春木

生体内糖鎖の分子認識とその医薬応用(日本オルガノン(株) 医薬研) 近藤裕郷

抗原を認識するキメラ受容体発現細胞の増殖制御(東大院・工) 長棟輝行

In vitro RNA evolution: The next generation (University at Buffalo, State University of New York) 菅 裕明

機能する核酸-センサー機能を付加したリボザイム(筑波大・応用生物化学) 多比良和誠

一般演題(ポスター: 50件程度)を募集します。E-mailまたはFaxにて、1) 演題、2) 発表者氏名(フリガナ、連名の場合は発表者に) 3) 勤務先・所属、4) 連絡先(〒・住所・Tel・Fax・E-mail) 5) 100字程度の発表概要の5項目を明記の上、お申込み下さい。ポスターボードは縦155cm×横90cmです。発表要旨はA4判用紙1ページ(左右上下2.5cm余白)に題目、著者名、連絡先、要旨を書き(形式自由) 申込先に郵送して下さい。

発表申込締切 10月22日(金) 必着

発表要旨締切 11月19日(金) 必着

参加登録費(要旨集代込) 会員2,000円(当日3,000円) 非会員3,000円(当日4,000円) 学生1,000円(当日1,500円)

ミキサー代(講演終了後、希望者のみ)は別に3,000円(学生1,500円)

参加登録予約申込方法 E-mailまたはFaxにて、氏名、勤務先・所属、連絡先(〒・住所・Tel・Fax・E-mail) 会員非会員別、ミキサー参加の有無をお知らせ下さい。参加登録費およびミキサー代の送金は銀行振込(住友銀行 千里中央支店 普通預金 No. 498104 口座名義: 第二回生命化学研究会シンポジウム 会計 石田 斉)をご利用下さい。

参加登録予約申込締切 12月3日(金)(定員200名)

申込先 〒565-0874 大阪府吹田市古江台6-2-3 生物分子工学研究所 藤井郁雄

Tel: (06)6872-7253 Fax: (06)6872-8219 E-mail: 2000fbc@chem.eng.osaka-u.ac.jp

会員異動

大庭 亨 宇都宮大学工学部応用化学科 助手 (平成 11 年 3 月 1 日付、立命館大より)
e-mail: obat@cc.utsunomiya-u.ac.jp

関連シンポジウム

2nd Peptide Engineering Meeting /
7th Naples Workshop on Bioactive Peptides
(A Satellite Meeting of 26th European Peptide Symposium)
Capri, Naples, Italy; September 5-8, 2000 ; 120 名
Chair: Prof. E. Benedetti (Univ. of Naples); benedetti@CHEMNA.DICHI.UNINA.IT
日本側: 吉川暹 (大阪工技研); yoshikawa@onri.go.jp / 三原久和 (東工大);
hmihara@bio.titech.ac.jp

関心のある方は、上記までご連絡下さい。1 次情報をお送りいたします。

第 36 回ペプチド討論会

1999 年 10 月 21 ~ 23 日、京都テルサ・テルサホール
<http://seizo2.pharm.kyoto-u.ac.jp/>
ペプチドに関する学際的シンポジウム。

第 22 回キャピラリークロマトグラフィー国際シンポジウム

22th International Symposium on Capillary Chromatography
1999 年 11 月 8 日 ~ 11 月 12 日、岐阜市長良川国際会議場
<http://chrom.tutms.tut.ac.jp/JINNO/symposium>
日本で初めて、マイクロチップ上でのゲノム・プロテオーム解析等の世界の主要な研究者が集まり、シンポジウムが開かれます。

4th International Symposium on Micro-Total Analysis Systems (microTAS 2000)

14-18 May, 2000, University of Twente, Netherlands
<http://www.el.utwente.nl/mesa/mutas2000/>
マイクロチップ上の DNA ハイブリダイゼーション (DNA チップ)、コンビナトリアルケミストリー、ゲノム・プロテオーム解析、Lab-On-A-Chip 等の世界中の研究者が一同に会する唯一の国際会議です。

第 7 回クロマトグラフィーシンポジウム

2000 年 6 月、徳島大学長井記念ホール
http://www-pclab.ph.tokushima-u.ac.jp/SCS/scs_cs7.html
HPLC, MS, キャピラリー電気泳動、microTAS 等の 21 世紀を展望するシンポジウムです。