

# 生命化学研究 レター

No. 17 (2005 年 2 月)

1. 巻頭言		
	「生命と化学の織りなす新天地」、 そして刻まれている“この国”の歴史 津本浩平 (東北大学大学院工学研究科)	2
2. 関連シンポジウム報告		
	第 1 回産学連携 BICS シンポジウム	3
	第 7 回生命化学研究会シンポジウム・研究会 仙台 (2005) 「化学から生命へ、そして生命から化学へ」	5
3. 研究紹介		
	分子ファスナーは実在するのか？分光学の新たな可能性 長谷川 健 (日本大学生産工学部・JST さきがけ)	8
	RNA 立体構造情報を活用したリボザイムの効率的な創製と改変 井川 善也 (九州大学大学院工学研究院)	13
4. 論文紹介 「気になった論文」		
	梅澤 直樹 (名古屋市立大学大学院薬学研究科)	19
	水野 稔久 (名古屋工業大学大学院工学研究科)	22
	菅原 彩絵 (東京医科歯科大学学生体材料工学研究所)	24
	客野 真人 (北里大学大学院基礎生命科学研究科)	26
	長門石 暁 (九州大学大学院工学府)	28
5. 米国 Purdue 大学留学体験記		31
	山田 泰之 (東京理科大学薬学部)	
6. シンポジウム等会告		34
7. お知らせコーナー		39
	受賞・会員異動のお知らせ 編集後記	

## 巻頭言



### 「生命と化学の織りなす新天地」、 そして刻まれている“この国”の歴史

東北大学大学院工学研究科バイオ工学専攻  
津本浩平

「化学から生命へ、そして生命から化学へ」というテーマをキーコンセプトにした第7回生命化学研究会シンポジウムの大筋がほぼ決まっていたある日、青葉山にある図書館でふと手に取った本の巻頭言には次のような文章が書かれていた。

しかし心ある一握りの学者達は、化学を愛した。ただひたむきに愛した。  
同じく生命を愛した。心から愛した。そして閉ざされた扉を次々に開いた。  
それは汗と涙と感激と協力と、何より限りない情熱の力によってであった。

そして私達はいまこの地に立っている。生命と化学の織りなす新天地である。  
生命現象はすべて化学方程式によって説かれ、化学反応はすべて生命現象に向けてデザインされている。

この国の憲法にはこう書いてある。

「生命現象と化学現象は同一物である」

この国は新しく歴史とてない。その歴史は何れこの国の生む英雄達によって刻まれるだろう。

(生命現象の化学反応、分子認識のしくみ、田伏岩夫著、三共出版、1981年)

この名著が出版されてから約四半世紀が経過した。“この国”に刻み込まれてきた歴史について、“この国”が生んでいる英雄について、そして、汗と涙と感激と協力と情熱から出た世界を凌駕する数多くの本邦発の研究成果について、もはやここで記すまでもないであろう。先哲が導いた“この国”の憲法に書かれていた一文は、四半世紀を経た現在、確固たるものになっている。

研究者を取り巻く環境の劇的な変化、刻々と変化する社会情勢は、とかく憲法という名の初心を忘れさせてしまいがちである。また、我々は、個々が持つ研究背景にとらわれがちで、化学から生命へのアプローチ、そして生命から化学へのアプローチ、デザイン・合成からのアプローチ、分析化学的(生化学的)方向性、などという範疇化が好きなのかもしれない。が、どういう立場でどういう研究の展開を見せようとも、私たちの持つ志は、実は同じものなのである。すなわち生命と化学の織りなす新天地(もはや“新”はつかないか)の開拓であり、その発展であり、そして継承である。研究会に数多い英雄の導きに従って“この国”の歴史に自分なりに何を刻むことができるか。工業化学・合成化学で教育を受け、生命をひたむきに愛し、そして化学を心から愛している一研究者として、常に自問したいと思っている。

大雪の青葉山にて

## 関連シンポジウム報告



### 第1回産学連携 BICS シンポジウムを開催しました。 — 新たな産業技術としての「生命化学」技術 —

東京工業大学大学院生命理工学研究科 三原久和  
(生命化学研究会事務局)

平成 16 年 11 月 22 日に第 1 回産学連携 BICS シンポジウムを化学技術戦略推進機構(JCII)、日本化学会、科学技術振興機構(JST)のご支援を受け、盛会に開催しました(プログラム・写真参照)。BICS とは、Bio-chemicals Informatics & Chemo Systems の略です。昨年より化学技術戦略推進機構(JCII)において、「生命化学を事業化し、化学産業の活性化につなげること」を目指して、同機構・研究推進委員会のご支援のもと、日本化学会、生命化学研究会と連携し本 BICS 研究会が設立されました。生命化学研究会から浜地会長、馬場前会長、杉本元会長、佐藤委員、塩谷委員、二木委員、三原事務局が参加し、渡辺英一研究会主査(化学工学会、三菱化学)の指導のもと、BICS 研究会参加企業約 10 社の方々と約 1 年間かけて生命化学における産学連携の方向性や在り方などについて、数年先のみならず 10 年後も見据えた形の議論を 10 回以上の会議において重ねてきました。特に主としてアカデミアの集団である生命化学研究会との連携においては、生命化学領域における産学連携の現状と将来に関して、オープンなシンポジウムを継続して行うことを提案し、今回第 1 回産学連携 BICS シンポジウムを開催するに至りました。本シンポジウムでは、科学技術振興機構(JST)上席フェローの村井眞二先生(次期日本化学会会長)による、産学連携の現状と問題提起に関する熱い講演から始まり、学・産のそれぞれの立場からの話題提供、パネルディスカッションによる問題の洗い出しを行いました。参加者は、アカデミア 20 名(15 機関)、企業 49 名(30 社)、JST、学協会関係 13 名(4 組織)、総計 82 名であり、産業界からの熱意を感じました。

第 3 期目の生命化学研究会におきましては、浜地会長が主要な行事・目標の一つとして、「産にも学にもうれしい有意義な産学連携」を挙げています。生命化学における次世代の産学連携に対する目標設定は、1 回のシンポジウムだけでは終わりません。第 2 回産学連携 BICS シンポジウムは、日本化学会第 85 春季年会(神奈川大学)において、初日の 3 月 26 日(土)に開催いたします。多くの方々が、参加され、いっしょにおりの熱い議論を展開されることを願っています。

## 第1回産学連携 BICS シンポジウム — 新たな産業技術としての「生命化学」技術 —

**主催** 化学技術戦略推進機構 (JCII)

**共催** 日本化学会(生命化学研究会)、科学技術振興機構

**会期** 11月22日(月) 10:00~18:00

**会場** 日本化学会 化学会館会議室(7階)

**開催挨拶** (JCII、住友化学副社長) 河内 哲、(日本化学会、JST 上席フェロー) 村井眞二

**基調講演** 生命化学における科学と技術 (九州大学) 浜地 格

**活動紹介** JCIIにおける BICS 活動について (化学工学会) 渡邊英一

**講演** 生命化学に関連する世界の産業技術動向(仮題) (三菱総研) 亀井信一

### 話題提供

(学から)

1. 産学連携、共同研究 (マイクロアレイスキャナー開発など) (九州大学) 竹中繁織
2. 産学間人材移動 (アルツハイマー新薬開発など) (京都大学) 杉本八郎
3. 「生命化学」(糖鎖関連) (慶應義塾大学) 佐藤智典
4. 「生命化学」(ペプチド関連) (東京工業大学) 三原久和

(産から)

5. 高分子技術を用いた新型DNAチップの開発 (三菱レーヨン) 秋田 隆
6. マイクロファブリケーション (大日本印刷) 高野 敦
7. DDS (テルモ) 手塚 徹

**パネルディスカッション** 生命化学産業の明日、明後日、明々後日

総合司会：(甲南大学) 杉本 直己、パネリスト：講演講師



## 主催シンポジウム報告

### 第7回生命化学研究会シンポジウム・仙台(2005)「化学から生命へ、 そして生命から化学へ」ならびに 第7回生命化学研究会

平成17年1月21日にフォレスト仙台にて、第7回生命化学研究会シンポジウムが開かれ、総参加者数88名、7人の先生方にご講演頂いた後、48のポスター発表が行われました。ご講演はどれも最先端を行く話題ばかりで、尽きることのない質疑応答に、世話人が圧倒されるほどでした。ポスター発表も大盛況で、わずかな議論時間を惜しむ声も聞かれました。

研究会会員30名はその後、秋保温泉にある伝承千年の宿 佐勘に移動、夜遅くまで非常に活発な議論が展開されました。翌22日は朝9時から夕方4時過ぎまで、6つの話題提供をお願いし、昼食時間が30分強しか取れないほど、いつも以上に質問攻めが続く会となりました。世話人を務めさせて頂きました1人として、皆様のご参加、ご協力を心よりお礼申し上げます。

なお、来年度は篠原先生(富山大学)のお世話で、雪を避けつつ、2006年1月に行われる予定です。

世話人代表 津本 浩平

〔世話人:小川智久(東北大院生命)、岩渕好治(東北大院薬)、津本浩平(東北大院工)〕

### 第7回生命化学研究会シンポジウム・仙台(2005) 「化学から生命へ、そして生命から化学へ」

主催:日本化学会生命化学研究会

共催:日本化学会東北支部、日本農芸化学会東北支部、日本薬学会東北支部

会期:2005年1月21日(金)

会場:フォレスト仙台(宮城県教育会館)仙台市青葉区柏木1-2-45

プログラム:

- 9:40-9:45 あいさつ
- 9:45-10:25 「生命化学における環境効果—Back To The Cell」  
杉本 直己(甲南大・先端生命工学研)
- 10:25-11:00 「化学遺伝学研究への有機化学的アプローチ」  
及川 雅人(東北大・院生命)



11:00-11:35 「プロテインズプライシングを用いたタンパク質再構成システムについて」

小澤 岳昌(東大・院理)

11:35-13:10 昼休み、ポスター

13:10-13:50 「トレハロースの生理機能に関する物理化学的研究」

櫻井 実(東工大・生命)

13:50-14:25 「分子シャペロンを利用した材料化学」

金原 数(東大・院工)

14:25-14:45 コーヒーブレイク

14:45-15:35 「プリオン病治療法の開発」

堂浦 克美(東北大・院医)

15:35-16:15 「細胞機能を覗く分子デザイン」

菊地 和也(東大・院薬、科技団さがけ 21)

16:15-16:30 総会

16:30-17:50 ポスター、ミキサー



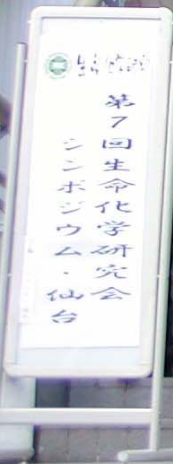
〒981- 8555 仙台市青葉区堤通雨宮町 1- 1

東北大学大学院生命科学研究科 小川智久

電話 : 022-717-8808 FAX : 022-717-8807

電子メール : [ogawa@biochem.tohoku.ac.jp](mailto:ogawa@biochem.tohoku.ac.jp)

ホームページ : <http://www-pclab.ph.tokushima-u.ac.jp/FBC/7thSymp.html>



## 第7回生命化学研究会

主 催: 日本化学会生命化学研究会

日 時: 2005年1月21日(金)・22日(土)

場 所: ホテル佐勘(<http://www.sakan-net.co.jp/index.html>)

〒982-0241 仙台市太白区秋保町湯元

話題提供:

9:00~10:00 岩渕 好治(東北大・院薬)「オルガノカタリシスの挑戦」

10:00~11:00 和田 健彦(阪大・院工)「外部刺激による自在な核酸認識制御への挑戦 — 刺激応答性機能核酸の創製 —」

11:00~11:15 CB

11:15~12:15 大栗 博毅(北大・院理)「非天然型低分子ライブラリー構築の新戦略:多環性インドールアルカロイドの多様性指向型合成」

昼食

13:30~14:30 野島 高彦(都合により、竹中繁織氏が講演)(九大・院工)「ペプチド-オリゴヌクレオチドコンジュゲート(POC)を利用したペプチド-蛋白質相互作用検出」

14:30~15:30 坂口 和靖(北大・院理)「がん抑制タンパク質 p53 の翻訳後修飾と四量体形成ドメイン」

15:30~15:45 CB

15:45~16:45 小川 智久(東北大・院生命)「加速進化型レクチンの構造安定化機構と糖鎖認識能:精密糖鎖認識素子としての応用に向けて」

世話人: 津本 浩平 東北大学大学院工学研究科

e-mail: [tsumoto@kuma.che.tohoku.ac.jp](mailto:tsumoto@kuma.che.tohoku.ac.jp)





## 分子ファスナーは実在するのか？

### 分光学の新たな可能性

日本大学生産工学部・応用分子化学科, JST さきがけ

長谷川 健

(t5hasega@cit.nihon-u.ac.jp)



#### 1. 生命化学に向かう分光屋のジレンマ

分光学は、分析化学の一分野として位置づけることができるが、分析化学の代表格である分離分析と比較すると、全く異なるコンセプトをもって面白い。クロマトグラフィーに代表される分離分析は、物質を化学種ごとに分画することが重要だが、分光学では物質を分離することをあきらめ、その代わりに混合物のスペクトルを測定し、そのスペクトル情報だけを分離できればよいと考える。

この情報分離という概念は、化学種の混合物という概念を離れて自由に拡大解釈できる。たとえば、化学反応を反応素過程がなだれのように重畳したものと捉えれば、時間分解スペクトル測定による過渡情報に分解することで、反応素過程を理解することができる。また、薄膜の赤外スペクトルを、分子固有の情報と分子配向の情報の混合情報とみなし、測定の光学配置などを工夫することで、分子配向に関する情報だけを抜き出すことも可能である。こうした分光学ならではのメリットは、空間・時間分解能の限界を超えて、生体分子構造や機能の理解にとって役に立つことが期待できる。

生体分子は、一つ一つの分子が機能発現に関わる設計が施されているだけでなく、分子集合系を形成してはじめて機能が発現することも珍しくない。このため、生体分子は分子分光学の研究対象としては格好のものといえるが、実際には手におえない例が非常に多い。その理由は大別して二つある。

(1) 分子構造そのものが複雑で、スペクトルを解析不能なほど煩雑にする

(2) 分子構造自体は比較的簡単でも、集合系としての構造異方性がスペクトルで捉えにくい

このうち、(1)は赤外スペクトルのような振動スペクトルにとって、克服が難しい課題である。実際、蛋白やアミノ酸を赤外スペクトルで解析するときは、アミド結合に関連したきわめて限られた種類のバンドだけを議論することが普通である。多変量解析の考え方を導入して、この問題に取り組んだ研究例もあるが[1]、実績数はまだ少ない。

一方、(2)は工夫の余地がかなりある。構造異方性は、光学的には複屈折現象を見ていることに等しいから、誘電率の異方性を解析する手段を確立できればよい。このため、従来の研究アプローチは、誘電率をテンソルにして Maxwell 方程式を解くなどの、正攻法的研究がいくつか見られたが、実用になる分光学法までには育たなかった。まともな物理的アプローチは、理論的に道筋ができて、光学定数の見積もりなどが難しく、実用にならないことが多い。

一介の分光屋としては、分光学ならではのコンセプト上のメリットを生かしながら、実用に堪える計測法を構築する夢がある。ここでは、その一環として現在筆者が挑戦している、これまでの計測理念とは大きく異なるアプローチを紹介する。

#### 2. ロイシンジッパー仮説は証明できるか？

1988年に Landschulz らが発表した‘ロイシンジッパー’仮説[2]は、分子間相互作用の新しい形として大きなインパクトがあった。アミノ酸のヘリックスには、構成するアミノ酸配列上に7個おきに周期的に現れる



ロイシン基が、4 個程度連続してヘリックスに沿って並び、ロイシンアレイを形成する場合がある。このとき、二つのヘリックスが、ロイシンアレイ同士でまるでジッパーがかみ合うかのようにかみ合う、という仮説である。

分子が機械的にかみ合うというのは、絵としては理解しやすいが、実際にかみ合っているかどうかを確かめるには何がわかればよいだろうか。

- 分子間がかみ合えば、熱力学的な変化が熱測定により捉えられるのではないかな？
- 原子間力顕微鏡で、噛み合いが直接見えるのではないかな？
- X線回折で変化が捉えられるのではないかな？

など、いくつかの方向から、ロイシンジッパーを捉えようとする試

みがあったが、どれも明確な証拠とはならなかった。ロイシンジッパー仮説の証明は、簡単そうで意外な難問である。

そこで、ヘリックスにこだわるのをやめ、シート間でのロ

イシン残基の噛み合いの解析に挑戦することにした。シート構造を持ったポリアミド分子集合系は、プリオンの構造を理解するためにも重要な基本構造である。実験には、千葉大の山田哲弘氏が考案した新しい超分子[3]を用いた。この分子(Leu4)は、図1に示すように、ロイシン基が4つ連続したものに炭化水素鎖が連結され、一方の末端が親水性の4級アンモニウムカチオンとなっており、全体として両親媒性化合物となっている。さらに、立体構造はよく設計されており、a軸方向にはアミド基間の分子間水素結合が、b軸方向にはロイシン基の噛み合いが起こるようになっている。すなわち、直交する二つの方向に、全く異なる分子間相互作用が競争的に起こるように考えられた、一種の強相関ソフトマテリアルである。

山田らは、シートをバックボーンとしたロイシン残基の噛み合いを、本来のロイシンジッパーと区別するため、「ロイシンファスナー」と名づけた。このロイシンファスナーも、やはり分子間の噛み合いを実験的に実証することがこれまでできなかった。しかし、ヘリックスよりはるかに分子秩序の高いシートを基礎としているため、幾分可能性が開けている。

### 3. 等式という束縛

これまで光学異方性を明らかにする分光計測法を、筆者を含め、世界的にも数グループが検討してきた。しかし、方法や扱い方のレベルは研究者によって異なっているものの、Maxwell方程式とFresnelの反射理論に立脚しているという点では、すべてが同一のコンセプトで研究を進めている感が否めなかった。この閉塞感を打開するため、筆者は最近、全く異なるアイデアを提案した。

従来の物理計測理論は、すべて等式という形式で書かれている。当たり前のことだが、物理が因果律を記述する学問である以上、たとえ微分方程式の体裁であろうとも、等式で書くのが自然であるといえる。しかし、「厳密な物理」という束縛を離れ「計測」に的を絞れば、必ずしも等式にこだわる必要はなく、回帰式という形式を使えばよいと考えた。

回帰(regression)式というと、字面からなんとなく反復計算(iterative calculation)を連想されることが多い

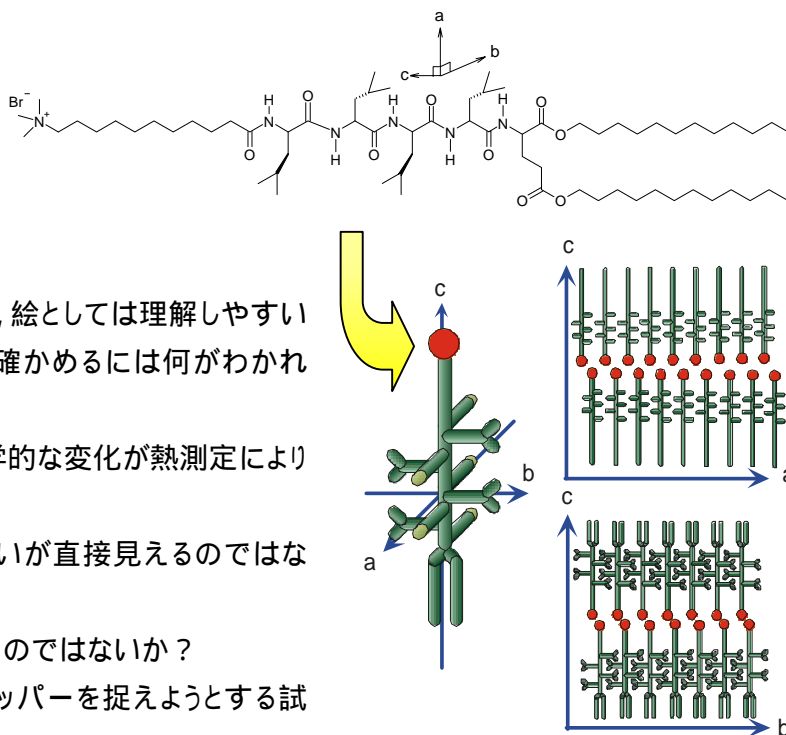


図1 Leu4分子の分子構造と模式図、またその分子集合系のイメージ

が、それは全くの誤解である。もともと、回帰式という言葉は、Francis Galton の種の保存に関する突然異変の研究が発端とされる。子供の体の特徴を、親の体との相関から予想するとき、親の影響を受けやすいことから‘先祖がえり (regression)’と呼んだことが始まりである。つまり、数学的な特徴を捉えた名前ではないのである。それでは、回帰式がどのようなものを解説しながら、そろそろ本題に入っていこう。

本研究では、薄膜の面内 (IP) 方向と面外 (OP) 方向のスペクトル情報を独立に捉えるため、常光による垂直透過法と、光の進行方向に平行な電場振動を持つ‘仮想的な光’を考え、その透過光強度 ( $s_{IP}$  および  $s_{OP}$ ) を回帰式に組み込むことにした。実測不可能な  $s_{OP}$  を式に組み込むのは、等式による表現では本来非常に難しい。光子が界面を斜めに横切ることを表現するための特殊な電場の分配を考え、実際の斜入射透過光強度と  $s_{IP}$  および  $s_{OP}$  を結びつけるための相関行列  $\mathbf{R}$  を構築した[4]。回帰式と  $\mathbf{R}$  行列は次の通りである。(  $\mathbf{R}$  の行数は入射角  $\theta$  を変えて測定するスペクトルの数に対応)

$$\mathbf{S} = \mathbf{R} \begin{pmatrix} s_{IP} \\ s_{OP} \end{pmatrix} + \mathbf{NLR} \quad (1)$$

$$\mathbf{R} = \left( \frac{4}{\pi} \right)^2 \begin{pmatrix} 1 + \cos^2 \theta_j + \sin^2 \theta_j \tan^2 \theta_j & \tan^2 \theta_j \\ \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot \end{pmatrix} \quad (2)$$

(1)式にある  $\mathbf{NLR}$  とは、 $\mathbf{R}$  行列に線形応答しない成分 (nonlinear responses) という意味で、この項の存在が回帰式の特徴である。回帰式は、通常、最小二乗法になぞらえて理解することが多いが、その場合  $\mathbf{NLR}$  には、ノイズ程度の軽微な情報だけが入る。しかし、本研究では  $\mathbf{NLR}$  項に多くの物理情報が入り、むしろ  $\mathbf{R}$  に線形応答するわずかな成分 ( $s_{IP}$  および  $s_{OP}$ ) を、元のシングルビームスペクトル  $\mathbf{S}$  から抜き出そうという、例のない取り組みとなった。

このように、線形応答成分だけを引き抜く計算を妥協解計算といい、次式で簡単に計算できる。(反復計算は要らない)

$$\begin{pmatrix} s_{IP} \\ s_{OP} \end{pmatrix} = (\mathbf{R}^T \mathbf{R})^{-1} \mathbf{R}^T \mathbf{S} \quad (3)$$

肩の -1 および  $T$  は、逆行列および転置行列を表す。こうして、本来、仮想光では実際に計測できない  $s_{OP}$  を、回帰式の‘線形応答成分の引き抜き’という機能を使って、まるで実測したかのように求めてしまおうという戦略である。等式でまじめに仮想光計測を考えていては、おそらく理論構築はきわめて難しいことになる。回帰式の持つ線形・非線形応答分離機能を使いこなすことで、大幅に計測理論が簡略化できるところがポイントである。

この手の話は、従来は吸光度スペクトルの分解という概念で扱われることが多かったが、それでは本理論を構築することはできない。委細の解説は省くが、本法の大きな特徴として、‘吸光度スペクトルの分解ではなく、シングルビームスペクトルの抽出’を行うことが挙げられ、本計測理論の肝になっていることを付け加えたい。これ自体が新しい考え方である。

この方法を、多角入射分解分光法 (multiple-angle incidence resolution spectroscopy; MAIRS) と名づけ、現在、赤外分光法で成功させている。[4-8]

#### 4. ステレオ分光という概念

実際に、Leu4 単分子膜をゲルマニウム基板に転写した、単分子 Langmuir-Blodgett (LB) 膜の赤外

MAIRS スペクトルを図 2, 3 に示す. 水面上で単分子膜を作製する際, ロイシンファスナーが噛み合う前後で, 表面圧の大きな落ち込み(drop)が見られることから, この drop 前後で作製した二つの LB 膜の赤外 MAIRS スペクトルを, それぞれ測定してある. すなわち, 図 2 はロイシンファスナーが噛む前(before drop), 図 3 は噛んだ後(after drop)と考えられる状態に対応している. なお, 吸収バンドのない 1800-2700  $\text{cm}^{-1}$  の領域は除外してある.

このように, MAIRS 法を用いると, 一つの試料から同時に二つのスペクトル(IP および OP)が得られ, それぞれ面内, 他方は面外方向のスペクトルを表す. 従来の測定方法では, 面内スペクトルしか測定できなかったもので, 今まで隠れていた面外情報が見えることで, 情報量が 2 倍に増えたことになる. 面外方向のスペクトルは, 従来, 金属面上での反射でしか測定できないとされてきたので, MAIRS 法はこの測定限界の常識を超えたことになる.

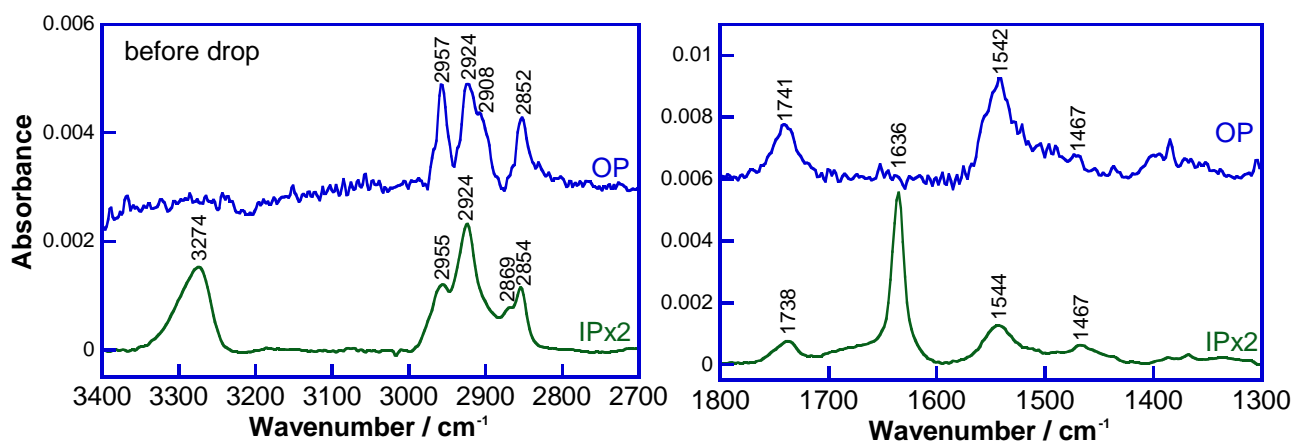


図 2 ロイシンファスナーが噛む前と考えられる Leu4 単分子 LB 膜の赤外 MAIRS スペクトル (ゲルマニウム基板上)

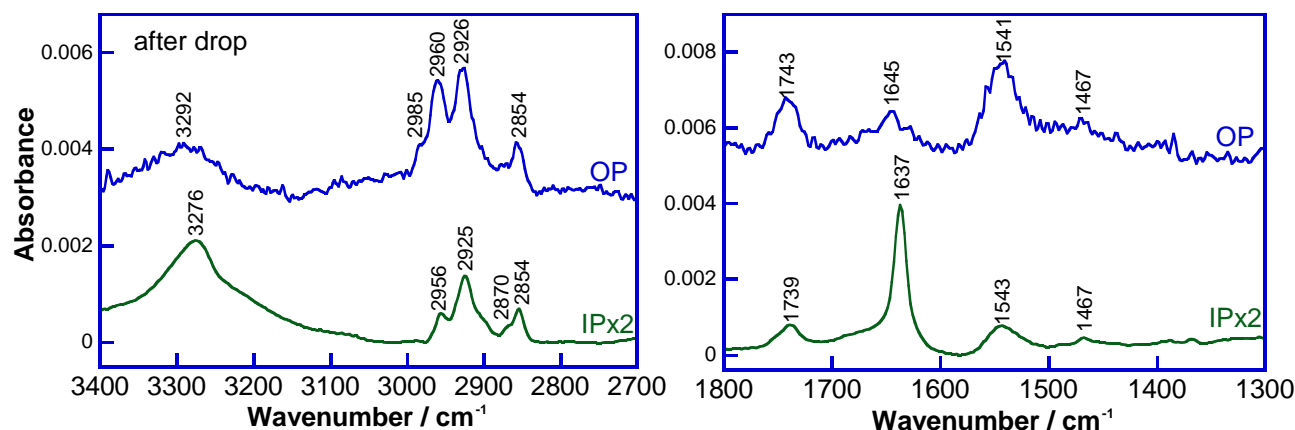


図 3 ロイシンファスナーが噛みあった後と考えられる Leu4 単分子 LB 膜の赤外 MAIRS スペクトル (ゲルマニウム基板上)

図 2 の低波数領域を見ると, ‘アミド I’ と呼ばれるバンド(主として C=O 伸縮振動)が 1636  $\text{cm}^{-1}$  に現れている. これは平行シート構造を表す波数で, Leu4 分子が水素結合により, きわめて秩序高い配列をしていることが伺える. ポイントは, このバンドが IP スペクトルには出ていても, OP スペクトルには現れていない, ということである. これは, アミド基間の水素結合が, 膜面内に著しく偏った配向をしていることを示す. 高波数側を見ると, アミド I の配向に呼応して, アミド A バンド(N-H 伸縮振動; 3274  $\text{cm}^{-1}$ ) がやはり IP にのみ強く

現れている。このように MAIRS 法により、IP および OP スペクトルが同時に計測できるようになった結果、非常に明かに分子配向が理解できるようになった。

さらに、C-H 伸縮振動領域 ( $3000\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$  付近) を見ると、 $2924\text{ cm}^{-1}$  の  $\text{CH}_3$  非対称伸縮振動バンドが強く現れている一方、同じ  $\text{CH}_3$  基の対称伸縮振動 ( $2875\text{ cm}^{-1}$ ) はほとんど見えていない。これは、二つのメチル基を持つロイシン残基 (Y 字型) が、Y の字を面に平行に配向させていることを示唆している。これは、Y 字型が噛み合うことがロイシンファスナーの機構と考えられてきた、これまでの考え方を覆すものである。すなわち、メチル基の体積効果でかろうじて噛み合っているに過ぎず、きわめて軽微な噛み合いであることがわかった。

さて、ロイシンファスナーが噛み合っていると考えられる条件では、スペクトルがどう変わっているだろうか。図 3 を見ると、その変化が明瞭に現れている。まず、アミド I バンドが OP スペクトルにも現れるようになってくる。また、そのバンド位置 ( $1645\text{ cm}^{-1}$ ) は IP での位置 ( $1637\text{ cm}^{-1}$ ) に較べて明らかに高波数にシフトしている。 $1645\text{ cm}^{-1}$  という波数は平行シート構造が壊れ、単なる水素結合になっていることを示す波数である。つまり、ファスナーを噛ませると、バックボーンであるシートは一部乱れ、その乱れた部分が配向変化としてスペクトルに現れることが示唆される。アミド A バンドについても、全く同様の傾向が現れている。

それではファスナーの噛み合いを直接示す証拠は、どこに現れているのだろうか？これは、予想以上に鮮明に現れていた。図 3 には、 $\text{CH}_3$  非対称伸縮振動バンドが  $2985\text{ cm}^{-1}$  という、ほとんど例のない高波数位置に現れている。ファスナーが噛んだとき、ロイシン残基の二つのメチル基は、非常に狭い空間に押し込まれ、窮屈な振動を強いられる。これが、特異な高波数を生んでいると考えられ、まさにファスナーの噛み合いの直接的証拠と考えられる。このことは、別の方法で作製した、噛み合いの有無のわかっている試料のスペクトルとの比較からも検証することができ、実験的に証拠を押しさえることができた。

なお、 $2985\text{ cm}^{-1}$  のバンドが OP スペクトルのみにも現れていることから、このバンドが  $\text{CH}_3$  非対称伸縮振動バンドの in-skeleton モードに由来することを示唆しているが、今のところ、それ以上の詳細はわからない。

## 5. 傍証から実証へ

生命化学は、複雑な分子情報の洪水と格闘しなくてはならない分野の筆頭であろう。その点、情報分離の視点から取り組める分光学は、独特の可能性を秘めた未開拓分野である。ロイシンジッパーやロイシンファスナーも、分子の噛み合いを仮定したモデルでうまく説明のできる物性が多数見つかっているが、その大半は傍証というべきもので、直接的な証拠にはなっていない。分光学的アプローチで明らかにできる例は限られているかもしれないが、分光学ならではの成功例を増やし、仮説を実証するための強力な手段であることを示していきたい。

### 文献:

1. T. Hasegawa, *Anal. Chem.* **71**, 3085 (1999).
2. W. H. Landschulz, P. F. Johnson, S. L. McKnight, *Science* **240**, 1759. (1988).
3. N. Yamada, T. Komatsu, H. Yoshinaga, K. Yoshizawa, S. Edo., M. Kunitake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 5496 (2003).
4. T. Hasegawa, *J. Phys. Chem. B* **106**, 4112 (2002).
5. T. Hasegawa, L. Matsumoto, S. Kitamura, S. Amino, S. Katada, J. Nishijo, *Anal. Chem.* **74**, 6049 (2002).
6. T. Hasegawa, *Anal. Bioanal. Chem.* **375**, 18 (2003).
7. T. Hasegawa, J. Umemura, C. Li, R. M. Leblanc, *J. Phys. Chem. B* **107**, 11996 (2003).
8. T. Hasegawa, H. Kakuda, N. Yamada, *J. Phys. Chem. B* (2005) in press.

# 研究紹介

## RNA 立体構造情報を活用した リボザイムの効率的な創製と改変

九州大学大学院工学研究院応用化学部門

井川 善也

(yikawa@cstf.kyushu-u.ac.jp)



### 1. はじめに

「天然に存在しない構造、あるいは機能をもつ生体高分子(人工酵素)の創製」は、基礎化学・生物学的にまた医学・工学などへの応用面からも興味ある課題であるが、その創製法としては、「構造的知見に基づく合理的分子デザイン」と「ランダムライブラリーからのスクリーニング」の両極端のアプローチが代表例として挙げられる。前者については、安定な立体構造を形成するポリペプチドや RNA の設計例がいくつか報告されているが、高度な機能をもつ活性部位までを分子設計できるには至っていない。

他方、後者の方法論は主として RNA 酵素(リボザイム)について大きな成功を収め、生体内には見出されていない多様な活性をもつ人工リボザイムが、数十～二百塩基のランダムな配列ライブラリーを用い、機能を指標とした選別・濃縮により得られている。しかしランダムライブラリー法では、活性配列の構造に関しての知見がないため、得られた新規酵素については、立体構造や活性部位の同定等の解析には天然酵素の場合と変わらぬ、多大な労力を要するという欠点がある。

こうした2つの方法の利点を生かし、欠点を克服する試みとして、両方法を複合化した手法が提案されている。すなわち「既存の安定な立体構造を scaffold(土台)として用い、その一部分のみを活性部位構築のためにライブラリー化し、機能を指標にスクリーニングを行う」という手法である。

この手法によれば、骨格構造の大部分については既知となり、デザイン不可能な活性部位のみを機能的に選別するため、得られた新規酵素についての機能・構造解析も大幅に容易にすることができる。

この複合化手法の分かり易い例として  $\alpha/\beta$ -barrel fold 蛋白質(図1)への適用が挙げられる。 $\alpha/\beta$ -barrel fold は構造が既知のタンパク質の約 10%が属する最も普遍的な protein fold であり、さまざまな異なる活性を持つ酵素がこの構造を有している。その構造的特徴として、活性部位と骨格部位が立体的に明瞭に区分されている(図1)。その特性を利用し、構造既知の  $\alpha/\beta$ -barrel fold を用い、活性部位(catalytic face)のみをライブラリー化し、新規酵素を創製する試みが精力的になされている。しかし現在までのところ、既存の酵素の基質特異性を改変する等の成功例はあるものの、新規な活性をもつ人工  $\alpha/\beta$ -barrel 酵素の創製には至っていない。

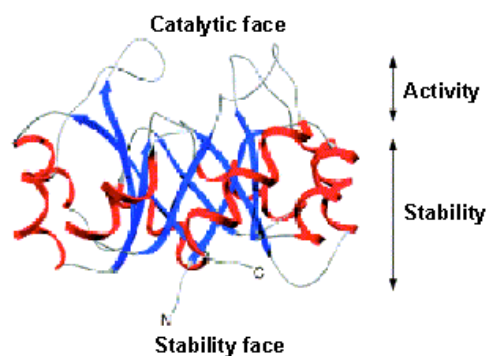


図1  $\alpha/\beta$ -barrel protein

筆者は数年前までグループIと呼ばれる複雑な構造と高度な機能を持つ自己スプライシング・リボザイムの機能構造相関の解析を精力的に行い<sup>1)</sup>、このリボザイムが構造的に分割可能な機能ユニットの集積として構築されていることを示し<sup>2)</sup>、さらにそれらのユニット中最も重要である最小触媒ユニットの同定にも成功していた<sup>3)</sup>。こうしたRNAのユニット構造を考えた場合、上述の複合化手法は蛋白質酵素ではなくRNA酵素の創製に適用すれば効果的ではないかと考えた。

## 2. 天然由来の RNA 構造体に触媒機能を付与する<sup>4)</sup>

上記の方法論に用いる scaffold として、最初にグループ I リボザイムの部分構造である P4-P6 RNA 構造体の利用を試みた。図2に示すように P4-P6 構造体 RNA は全体が約 160 塩基からなり、P5abc と P4-P6 の間で約 180° 折れ曲がった安定なヘアピン型の立体構造をリボザイムの他の部分の助けを借りず自律的に形成する<sup>5)</sup>。また、この部分はリボザイムのフォールディング過程で重要な役割を果たし、活性部位を含むグループ I リボザイム全体構造の安定化に寄与しているが、リボザイムの活性部位はこの領域の外部にある。本 RNA 中、P5c と呼ばれる領域(図2の赤色部分)は、グループ I リボザイムの全体構造中では P4-P6 以外の領域と相互作用して、リボザイムの全体構造を安定化している。しかし P4-P6 構造体そのものの構造形成・安定性には寄与していない。

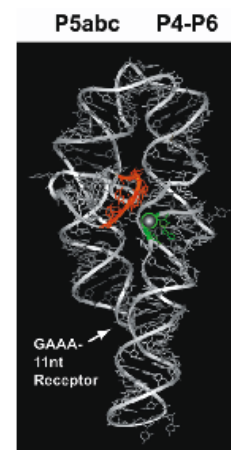


図2 P4-P6構造体

このような構造的情報にもとづき、P5c 領域を改変して触媒ユニットを組み込むことで、P4-P6 を骨格とする新規 RNA 酵素を創製できると考えた。この P4-P6 構造体を人工リボザイムの骨格とするためには、全体のヘアピン構造を保持したまま、反応点(図2の緑色の球部分)を P5c 領域と立体構造上、十分近接した位置に設定する必要がある。このための構造の微改変を分子モデリングによりおこない(具体的な改変部位は図3左-赤色部分)、その部位で基質となる RNA 部分を分割した(図3-緑色部位)。この改変分子骨格上でモデル反応として RNA 断片同士の連結反応(リガーゼ反応)を触媒する機能ユニットの創製を試みた。

P4-P6 骨格上の P5c 領域に、 $10^{14}$  の異なる配列を含む 30 塩基のランダムライブラリーを挿入し、このライブラリーから反応点での RNA 連結反応を促進することの出来る配列を *in vitro* selection によって選別・濃

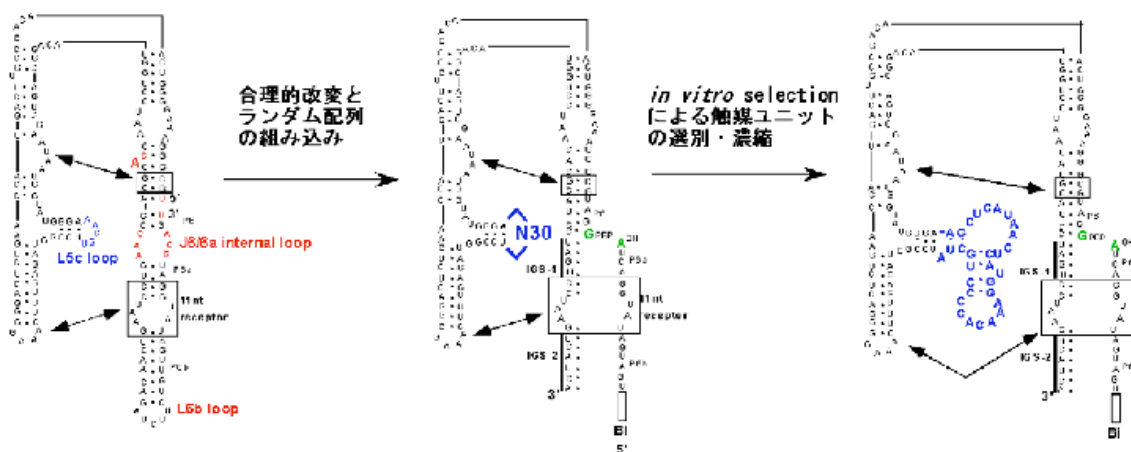


図3 P4-P6構造体からのリガーゼ・リボザイム創製

縮した(図3)。ランダムライブラリーの長さを30塩基とした理由は、立体構造的にP5cから反応点に十分届き、かつ触媒部位形成に要求されると予想される特殊な構造を形成しうる長さだからである。

詳細は省かせて頂くが、10回のセレクション・サイクルの後、一つのファミリー配列が「触媒ユニット」として単離された(図3-右、青色部分)。この配列を持つP4-P6リガーゼ・リボザイムはRNA連結反応を $10^4$ 倍加速し、その反応点で生成するリン酸ジエステル結合は人工リガーゼ・リボザイムでしばしば見られる2'-5'の非天然型ではなく、天然酵素と同様の3'-5'の位置選択性を持って結合されることがわかった。またその活性発現は、当初に意図したように、図2で示されたヘアピン型の立体構造に依存する事も変異実験により確かめられた。

### 3. RNA 立体構造を人工デザインする<sup>6)</sup>

90年代半ばより、X線結晶学やNMRによるRNA及びRNA・タンパク質複合体の高分解能での構造解析が大きく進展し、リボザイムを含む機能性RNAの構造が相次いで決定されてきている。

これらのRNA立体構造中には、ワトソン・クリック型などの塩基対以外に、多様なRNA-RNA相互作用や構造単位がRNA全体の構造を形成・保持するために存在することが示された。それらの幾つかは複数のRNAに共通して見出されるため“RNA motif”と呼ばれている。例えば先に述べたP4-P6のヘアピン型の構造は、GAAAで構成される末端ループ構造と、特殊な部分構造11nt Receptorとの二つのRNA motif間の選択的な分子間相互作用により固定されている(図2、および図7左)。この二つのmotifペアはRNA構造体中に最も頻繁に見出されるものの一つである。その他にも、例えばRNAの二重らせん構造を屈曲させるkink-turn motifなどもリボソームRNA中に多数見出される。

「こうした立体構造既知のRNA motifを構造パーツとして利用し、分子モデリングを行えば、天然には存在しない新規な立体構造をもつRNAが設計・デザインできるのではないか?」、このような発想のもと、3つのヘリックスをGAAA/11nt Receptorペア(図3-赤色部分)とtriple helical scaffold(同-青色部分)の二種のRNA motifを用いて特異的に連結した立体構造のRNAをコンピュータ上で実際に設計した。

設計した分子の評価を行うために、実物のRNA分子を*in vitro*転写によって調製し生化学的解析を行った結果、実際の分子もコンピュータ上でデザインされたものと同じの立体構造を形成すること、またその構造形成には2組のRNA motifが実際に寄与していることが示された。

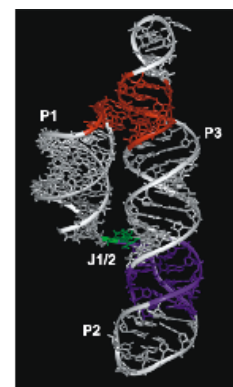


図4 分子設計された人工RNA構造体

### 4. 人工RNA構造体から人工リボザイムへの進化<sup>7)</sup>

このように、コンピュータにより分子設計されたRNA構造体も、天然由来の構造体とまったく同様に、リボザイム構築のscaffoldとして用いることができるはずである。実際、上記の分子デザインで作成したRNA分子をscaffoldとして用い、P4-P6の場合と同様の方法論によって触媒部位と反応点を立体構造上隣接する二つの部位(P1とP3)に設定した(図5)。この触媒部位に設定したP3には、30塩基長のランダムライブラリ

一を挿入し *in vitro* selection 法を行った(図5)。9回のセレクション・ラウンドの後、 $10^6$ 倍の加速効果を示し、やはり3'-5'の位置選択性を示す「触媒ユニット」配列が得られた。

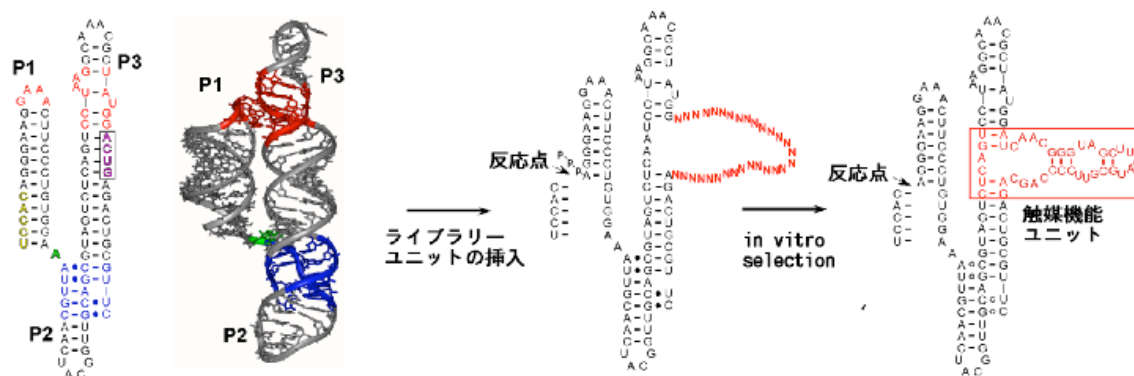


図5 人工RNA構造体からリボザイムへの分子進化

創製されたリボザイムは、scaffold が分子設計により規定されている。また詳細は原著論文にゆずるが、得られた人工リボザイムは、機能上の特徴として、(1)反応点に特定の塩基を要求せず、任意のRNA断片を二重らせんの template 上で連結できる。即ち天然のDNAリガーゼに類似した基質依存性を示す。(2)ヌクレオチド三リン酸を基質として3回の連続した連結反応をおこなう原始的なポリメラーゼ活性も有する、などの高機能性が明らかになっている。

さらに構造的にも「触媒ユニット」が scaffold のデザインされた立体構造を乱していないことも実験的に確認されている。このためリボザイムはほぼすべての分子がミスフォールドすることなく活性構造を形成し、最終反応率は80%を上回る。

これらの結果から「触媒ユニット」を scaffold に付加された1つの「構造単位」として扱うことにより、これを中心とする構造の変換が容易であると予想された。実際に scaffold 分子の再モデリングによりP1とP3部位を基質および酵素ドメインとして分割した2種の新規分子システムを段階的な再デザインで構築したところ(図6)、この2つのシステムはともにリガーゼ活性を発揮し、酵素ドメインはターンオーバーをすることも観察された。ここでも構造の明確な scaffold を用いた分子設計の有用性が示されたといえる。

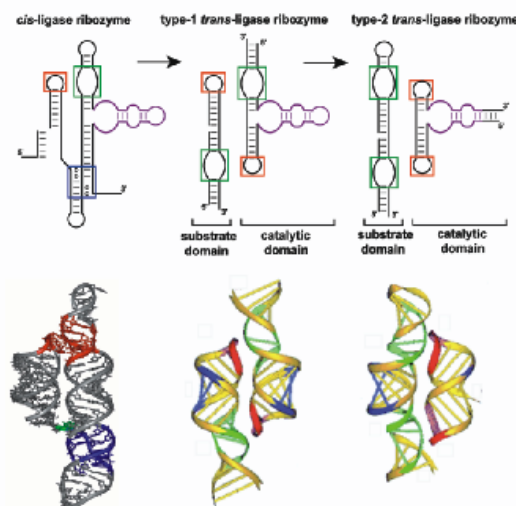


図6 人工リボザイムの合理的改変(下の3Dモデルでは触媒ユニットを省略している。)

## 5. 人工 RNA-Protein 複合体の分子デザイン<sup>8)</sup>

既知の生体高分子の立体構造を基盤とした分子設計は、RNA-Protein 複合体の構築にも有効である。以下二組のRNA-ペプチド複合体(boxB RNA-N ペプチド、および Rev Responsible Element RNA (RRE



RNA)-Rev ペプチド)の立体構造を利用し、グループ I イントロンをタンパク因子で活性制御可能な RNA・タンパク質複合体に改変した分子設計を紹介する。

実際の設計は以下の手順でおこなった。

(1)グループ I イントロン RNA の P4-P6 ドメイン(図 2)中の GAAA ループおよび 11nt Receptor 部位(図 7 左-赤色部分)を、boxB と RRE(図 7 右-黄色部分)に各々置換する。その結果、改変された RNA は GAAA-11nt Receptor 相互作用によるヘアピン構造形成ができないため活性を失う。

(2) RNA 上の boxB と RRE をブリッジすることで、P4-P6 のヘアピン型構造を再び形成させる。そのために N ペプチドと Rev ペプチドを適切な長さのリンカーで繋いだタンパク質分子(図 7 右-青と緑部分)をデザインした。RNA とタンパク質の複合体がデザイン通りに形成されれば、イントロン RNA は人工タンパク質と複合体を形成したときのみ酵素機能を発揮する。

実際にデザインされた改変リボザイムは人工タンパク質によってアロステリックに活性が制御され、活性化時には、元のグループ I イントロンに近い活性を示す人工 RNP 複合体を形成することが分かった(図 7)。この成果は分子デザインによるエンジニアリングが極めて困難と考えられていた複雑な RNA 酵素を *de novo* デザインされた蛋白因子で活性制御する最初の成功例である。

また詳細は割愛するが、この人工複合体のタンパク因子の性能は大腸菌内を用いた *in vivo* 進化工学手法によって大きく向上させることができた。またこの系をもとにして、「genetic selection 法による人工 RNA 結合タンパク質の選択システムの構築」<sup>9)</sup>、生命の起源と進化上の大きな課題である「RNA 分子から蛋白分子への機能移譲プロセス」の具体的なモデル系の構築<sup>10)</sup>にも初めて成功している。

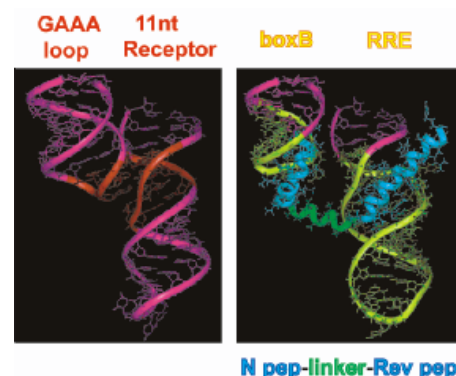


図 7 リボザイムから RNA-Protein 複合体への改変

## 6. おわりに

RNAi, MicroRNA, Riboswitch など、数年前には予想もされなかった新規な RNA の多様な細胞内での機能が次々に発見されている。従来の機能に加えた RNA の多彩な機能は、その複雑な立体構造形成の能力に大きく依存している。この能力こそが、生命の起源説としての「RNAワールド」仮説から、現在の細胞内「ニューRNA ワールド」までの共通の原動力であろう。

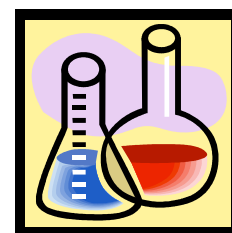
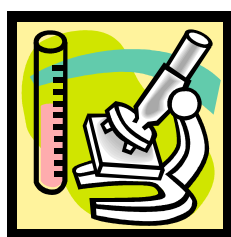
本稿で紹介した筆者の研究は、この RNA の能力を人工デザインに巧妙に利用した手法であり、さらにこうした分子デザインに多様な構造形成力を秘めたライブラリーからのセレクション(スクリーニング)を組み合わせた複合法は、機能性高分子の創製法としては極めて強力な手法となりえることを実証しつつある。今後は、よりこの複合法をより洗練しつつ、デザイン重視の方向としてナノバイオテクノロジーの有用なツールを、またセレクションを重視した方向としては、生命の起源に関連する機能性 RNA, RNA-Protein 複合体の人工進化に焦点をあてて研究を進めたいと考えている。

最後に、ここで紹介した研究は、筆者が2004年9月まで在籍した京都大学生命科学研究科・井上丹教授の研究室で行なわれたものである。井上教授、ならびに各々の研究に携わった学生・院生諸氏に感謝の意を表したい。

## 7. 参考文献

- 1) 井川善也、井上丹 蛋白質核酸酵素, **46**, 644-651 (2001).
- 2) Ikawa, Y.; Shiraishi H.; Inoue, T. *J. Biochem. (Tokyo)*, **123**, 528-533 (1998).
- 3) Ikawa, Y.; Shiraishi, H.; Inoue, T. *Nature Struct. Biol.*, **7**, 1032-1035 (2000).
- 4) Yoshioka, W.; Ikawa, Y.; Jaeger, L.; Shiraishi, H.; Inoue, T. *RNA*, **10**, 1900-1906 (2004).
- 5) Cate, J.H. et al. *Science*, **273**, 1678-1685 (1996).
- 6) Ikawa, Y.; Fukada, K.; Watanabe, S.; Shiraishi, H.; Inoue, T. *Structure*, **10**, 527-534 (2002).
- 7) Ikawa, Y.; Tsuda, K.; Matsumura, S.; Inoue, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **88**, 13750-13755 (2004).
- 8) Atsumi, S.; Ikawa, Y.; Shiraishi, H.; Inoue, T. *EMBO J.*, **20**, 5453-5460 (2001).
- 9) Atsumi, S.; Ikawa, Y.; Shiraishi, H.; Inoue, T. *Nucleic Acids Res.*, **31**, 661-669 (2003).
- 10) Ikawa, Y.; Tsuda, K.; Matsumura, S.; Atsumi, S.; Inoue, T. *Nucleic Acids Res.*, **31**, 1488-1496 (2003).

なお、上記以外の筆者の論文・研究については、<http://www.cstf.kyushu-u.ac.jp/furuta/index.html> 内の筆者のサイトをご覧ください。



## 気になった論文



梅澤 直樹(うめざわ なおき)

名古屋市立大学大学院薬学研究科 助手

umezawa@phar.nagoya-cu.ac.jp

名古屋市立大学大学院薬学研究科で助手をしている梅澤と申します。どうぞよろしくお願い致します。さて、通常「医薬品」といえば、どのような化合物を思い浮かべるでしょうか？多くの人は、「合成小分子」を思い浮かべるかと思いますが、今回、医薬品になる可能性を秘めた、少し毛色の異なる生理活性物質を3種類紹介したいと思います。いずれの化合物も、広範なターゲットに適用可能と考えられ、研究用ツールとしてはもちろん、様々な展開が期待できそうです。

### 1) “Activation of apoptosis in vivo by a hydrocarbon-stapled BH3 helix”

Loren D. Walensky, Andrew L. Kung, Iris Escher, Thomas J. Malia, Scott Barbuto, Renee D. Wright, Gerhard Wagner, Gregory L. Verdine, Stanley J. Korsmeyer, *Science*, **2004**, *305*, 1466-1470.

$\alpha$ -ヘリックスは、蛋白質構造中に頻繁に見られ、蛋白質-蛋白質相互作用にもしばしば関与することが知られています。すなわち、ヘリックス構造をとるペプチドは蛋白質-蛋白質相互作用を選択的に制御する可能性をもつといえますが、生理活性に重要なヘリックス部位を蛋白質構造中から抜き出して化学合成しても、通常、水溶液中で安定な立体構造をとらず、十分な活性を示しません。さらに、ペプチドは代謝的に不安定かつ、細胞膜を透過しないので、医薬品への応用は難しいと言われています。本論文では、ペプチドの持つこれらの欠点を克服する目的で、“hydrocarbon stapling”なる方法を用いて、優れた薬理的性質をもつペプチド誘導体を開発しています。どのような方法かと言いますと、まず、 $\alpha$ -ヘリックス中の蛋白質-蛋白質相互作用に関与しない面に存在するアミノ酸2つ(位置関係としては、 $i$ ,  $i+4$ あるいは  $i$ ,  $i+7$ となります)を、非天然型アミノ酸に置換して、目的とするペプチドを化学合成します。この際、適切な長さのリンカーを介したオレフィンと、側鎖に持つ非天然型アミノ酸を用います。その後、Grubbs 触媒という「ホチキス」を用いたオレフィンメタセシス反応により、 $\alpha$ -ヘリックス構造を安定化するように「ホチキスどめ」するという方法です。ここで新たに生じる二重結合は、代謝的に安定かつ疎水性が高いという特長を持ちますので、立体構造の安定化だけではなく、ペプチドの薬理的性質を改善することも期待できます。

がん細胞はアポトーシスを回避する能力を持っており、がんのアポトーシス機構を活性化する分子は治療薬として期待されています。BCL-2 ファミリータンパク質は、主にミトコンドリアの膜透過性を制御することによってアポトーシスのオン/オフを決定することが知られています。その際、BCL-2 ファミリー間の蛋白質-蛋白質相互作用が重要な役割を果たしますが、その相互作用は両親媒性 $\alpha$ -ヘリックスの BH3 ドメインを

介して行われます。そこで筆者らは、BH3ドメインを「ホチキスどめ」した化合物群を合成しました。

合成した化合物は、安定化した $\alpha$ -ヘリックス構造、プロテアーゼ耐性、細胞膜透過能を示し、期待通り優れた薬理的性質を持つことが明らかとなりました。さらに、1) BCL-2 に対して高い親和性を示すこと、2) 濃度依存的にミトコンドリアからのシトクロムc放出を誘導し、多種の白血病細胞で細胞死を引き起こすこと、3) ヒト白血病細胞を移植したマウスで、白血病細胞の増殖を効果的に抑制すること、が明らかとなりました。

この手法は、ヘリックス構造をとる多様なペプチドに応用できると考えられ、汎用性が高いという特徴があります。多くのシグナル伝達経路において、蛋白質-蛋白質相互作用を調節する有効な手段となるかもしれません。

## 2) “Helical $\beta$ -peptide inhibitors of the p53-hDM2 Interaction”

Joshua A. Kritzer, James D. Lear, Michael E. Hodsdon, Alanna Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9468-9469.

先に紹介した論文では、ペプチドに化学修飾を施して、活性発現に有利な立体構造を安定化し、生理活性と薬理的性質を改善していました。それとは異なるアプローチとして、安定な立体構造をとり、かつ代謝的に安定なフォルダマー(特異的かつコンパクトな立体構造をとる非天然型ポリマーのこと)を用いる方法が考えられます。この論文では、代表的なフォルダマーである $\beta$ -ペプチド( $\beta$ -アミノ酸のオリゴマー)を用いて、p53-hDM2 蛋白質-蛋白質相互作用阻害剤を開発しています。

p53 は細胞のがん化をコントロールする腫瘍抑制因子ですが、hDM2 との相互作用により負の調節を受けるため、p53とhDM2の相互作用阻害は、p53の正常機能を回復させ、がん細胞を死に導く新しい創薬ターゲットになると期待されています。既に、hDM2表面に存在する比較的深い疎水性ポケットと、p53の両親媒性 $\alpha$ -ヘリックスの疎水面に存在する3つの疎水性アミノ酸残基(F19, W23, L26)との相互作用が、X線結晶構造解析から明らかになっています。この論文では疎水性3残基を、 $\beta$ -ペプチドがとるヘリックスの疎水面に配置することで、p53とhDM2の相互作用を阻害することに成功しています。

$\beta$ -ペプチドは、確かに安定な立体構造をとりやすい傾向を持つのですが、メタノール等の有機溶媒中ならまだしも、水中でヘリックス構造を取らせることは、通常容易ではありません。そこで筆者らは、 $\beta$ -ペプチドのとるヘリックスの双極子モーメントを考慮して、N末に正電荷、C末に負電荷を持つようにデザインしました。さらに相互作用に関与しない表面に、 $\beta$ -グルタミン酸と $\beta$ -オルニチンを適切に配置することにより、静電的相互作用を利用した、安定なヘリックス構造を実現しています。この scaffold に、重要な疎水性アミノ酸F,W,Lを配置した $\beta$ -ペプチドは、他の蛋白質-蛋白質相互作用は阻害せず、p53とhDM2の相互作用を選択的に阻害するという結果が得られました。

「活性」という面でのインパクトは、この蛋白質-蛋白質相互作用を阻害する小分子が直前に報告された(*Science*, **2004**, *303*, 844)こともあって、大きくはありませんが、ヘリックス構造をとるフォルダマーが蛋白質-蛋白質相互作用を選択的に阻害しうることを、(私が知る限り)初めて示した点で、興味深いと思います。 $\beta$ -ペプチドは一般の「小分子」に比べて合成が簡便で、多様な蛋白質-蛋白質相互作用に適用できる可能

性があります。

個人的な話ですが、この論文を初めて目にしたとき、腰が抜けそうなくらい驚きました。なぜなら私は、この論文で紹介されている研究と、ほぼ全く同じプロジェクトを、Wisconsin 大学の Sam Gellman 教授のもとで行っていたからです。標的とする蛋白質-蛋白質相互作用も、分子のデザインコンセプトも、かなり似ています。私が帰国してからも、このプロジェクトは継続していると聞いていましたが、我々の研究が日の目を見る前に、この論文が出てしまった、ということになります……。

### 3) “Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs”

Jurgen Soutschek, Akin Akinc, Birgit Bramlage, Klaus Charisse, Rainer Constien, Mary Donoghue, Sayda Elbashir, Anke Geick, Philipp Hadwiger, Jens Harborth, Matthias John, Venkitasamy Kesavan, Gary Lavine, Rajendra K. Pandey, Timothy Racie, Kallanthottathil G. Rajeev, Ingo Rohl, Ivanka Toudjarska, Gang Wang, Silvio Wuschko, David Bumcrot, Victor Koteliansky, Stefan Limmer, Muthiah Manoharan, Hans-Peter Vornlocher, *Nature*, **2004**, 432, 173-178.

先に紹介した2つの論文は、比較的一般性の高い、蛋白質-蛋白質相互作用阻害剤の開発に関するものでしたが、この論文では siRNA (small interfering RNA) の医薬品としての可能性を示しています。

今更説明するまでもありませんが、RNAi (RNA interference; RNA 干渉) とは2本鎖 RNA により誘導される配列特異的な遺伝子発現抑制のことです。この2本鎖 RNA が長い場合、2本鎖 RNA は、まず Dicer Enzyme によって切断されて約 21-25 ヌクレオチドの siRNA に変換されます。この siRNA 自身も RNAi を引き起こすことが出来ます。RNAi の過程において、2本鎖 siRNA は1本鎖 RNA へと変換され、その後、RISC (RNA-induced silencing complex) と呼ばれる蛋白質複合体に取り込まれて、siRNA に相補的な mRNA の分解を引き起こし、遺伝子発現抑制を起こします。

この RNAi は、病気の原因となる遺伝子の発現を抑制する治療法として大きな期待が寄せられています。特に、いわゆる「薬の効かない」標的、すなわち低分子やタンパク質、モノクローナル抗体といった分子では効果がなかった標的をコードする遺伝子の発現抑制に有望と考えられます。しかし、RNAi 技術による *in vivo* での遺伝子発現抑制には、RNA の体内動態の制御という大きな問題がありました。すなわち RNAi を利用した RNA 医薬品の開発には、siRNA の生体内での安定性、標的細胞への送達、バイオアベイラビリティ等を改善することが必要です。

この論文では、化学修飾した siRNA をマウスの静脈内に注射すると、アポリポタンパク質 B (apoB) をコードする内在遺伝子が抑制できることを明らかにしています。ここでは siRNA に、ヌクレアーゼ耐性となるような化学修飾 (2'-O-メチル化したヌクレオチドと phosphorothioate 結合の部分的な導入)、及び体内動態の改善が期待されるセンス鎖 3'末端へのコレステロールの導入、という修飾を行っています。コレステロールで siRNA を修飾することにより、アルブミン等の血清蛋白質への親和性が上昇するため、体内動態の改善が見られたと筆者らは考察しています。

このような化学修飾 siRNA をマウスに投与することによって、肝臓と空腸の apoB メッセンジャーRNA が抑制され、血漿の apoB タンパク質濃度が低下し、総コレステロールが減少するという結果が得られました。

また、これらの siRNA がヒト apoB も抑制することが、トランスジェニックマウスモデルを用いて明らかにされています。さらに、siRNA の作用機構は RNAi を介した mRNA の分解によること、apoB の mRNA の分解は予想された部位で特異的に起こっていることも明らかにされ、siRNA が冠動脈疾患等の病気の治療に役立つ可能性が示されたといえます。この方法が、他の病気の原因遺伝子抑制にも使えるかどうか、興味もたれます。



水野 稔久(みずの としひさ)

名古屋工業大学大学院工学研究科 助手

toshitcm@nitech.ac.jp

この度は、研究会ニュースレターの「気になった論文」への投稿機会を頂きまして誠にありがとうございます。博士課程までは、九州大学の新海教授のもとで糖質認識レセプターの研究に携わっていましたが、現在は、名古屋工業大学の田中俊樹教授のもとで、蛋白質のデノボデザインに関する研究を行っております。主なところで扱っているのは会合性蛋白質として知られるコイルドコイル蛋白質ですが、今後様々な蛋白質デザインの研究を展開できないかと考えているところです。今回は、コイルドコイル蛋白質をベースとしたいくつかの論文の紹介をさせていただきます。

#### “De Novo Design of Catalytic Protein”

J. Kaplan, W. F. DeGrado, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004**, *101*, 11566-11570.

#### “Retrostructural Analysis of Metalloproteins: Application to the Design of a Minimal Model for Diiron Protein”

A. Lombardi, C. M. Summa, S. Geremia, L. Randaccio, V. Pavone, W. F. DeGrado, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, *97*, 6298-6305.

蛋白質のデザインにおいて、構造だけではなく機能をデザインする事はチャレンジングなテーマである。なぜならば例えば触媒反応であれば、直接触媒反応に関与するアミノ酸残基から酵素反応に関与する金属イオンリガンド、基質認識に関与するアミノ酸残基といったように、あらゆる配向がより厳密にデザインされて初めて達成されるゴールだからである。これまでに行われた例としては、Heringa らによる (Helinga *et al.*, *PNAS*, **2000**, *97*, 6292-6297, Helinga *et al.*, *Biochemistry*, **2002**, *41*, 3262-3269.) 天然蛋白質の酵素ポケットをベースに、コンピューターモデリングにより触媒活性な金属錯体構造を当て込む方法等がある。本論文では、DeGrado らにより以前に報告されている、逆平行4本鎖ヘリックスバンドル中に鉄2核錯体の配位環境をデザインしたもの (Due Ferro: 名前の由来は”Two Iron”のイタリア語で彼らが命名) に関して具体的にその酸化反応に対する酵素活性の評価を行っている。鉄2核錯体を介して活性化された酸素を用いた基質酸化反応 (p-アミノフェノール→ベンゾキノンモノイミン) を行い、その結果  $k_{cat}/K_m = 1500 \text{ M}^{-1}$  の酵素活性

の実現に成功した。デノボデザインにより構造から触媒活性の実現に至った面で興味深い。

### “Spectroscopic Identification of Different Types of Copper Centers Generated in Synthetic Four-Helix Bundle Protein”

R. Schnepf, W. Haehnel, K. Wiegardt, P. Hidebrandt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 14389-14399.

### “De Novo Design of Characterization of Copper Centers in Synthetic Four-Helix Bundle”

R. Schnepf, P. Hörth, E. Bill, K. Wiegardt, W. Haehnel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 2186-2195.

この論文では、4ヘリックスバンドルの疎水場に、type-I,II,IIIそれぞれの電子状態を持つ銅錯体をデザインすることを試みている。コンビナトリアルに180種類の4ヘリックスバンドルの検討を行うために、Mutterらにより以前に報告されている template assemble synthetic protein (Mutter *et al.*, *Helv. Chim. Acta.*, **1988**, *71*, 835-847) の概念をセルロース膜上のスポットで行った。それぞれのスポットがスプリット法における1個のビーズに対応するようにして、全てのペプチド(4本のうち2本に His、1本に Cys を固定し、それぞれの

周囲の疎水場の位置に、4箇所ずつミューテーションをかけたペプチドを組み合わせる)を修飾した後に  $\text{Cu}^{2+}$  の溶液に浸け、スポットの色により配位した銅イオンの電子状態を評価した。この結果、90%程度が実際に銅配位可能であり、テトラゴナル (typeII)、テトラヘドラル (typeI) などアミノ酸残基の選択により様々な電子状態の金属錯体のデザインが可能であった。個人的には、同じヘリックスバンドルの環境であっても僅かなアミノ酸残基の違いで、様々な電子状態の金属錯体がデザインできる事やセレクションの手法など興味深い。

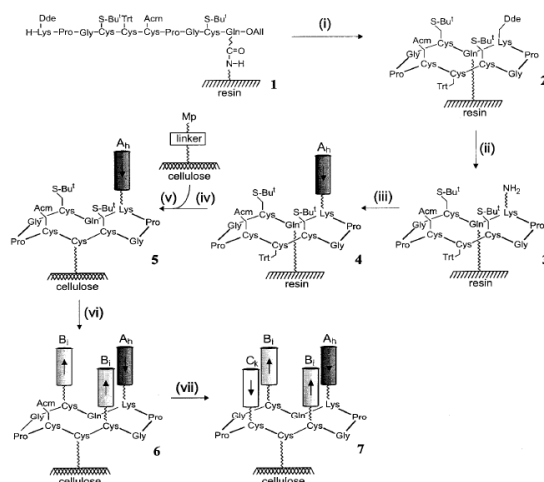


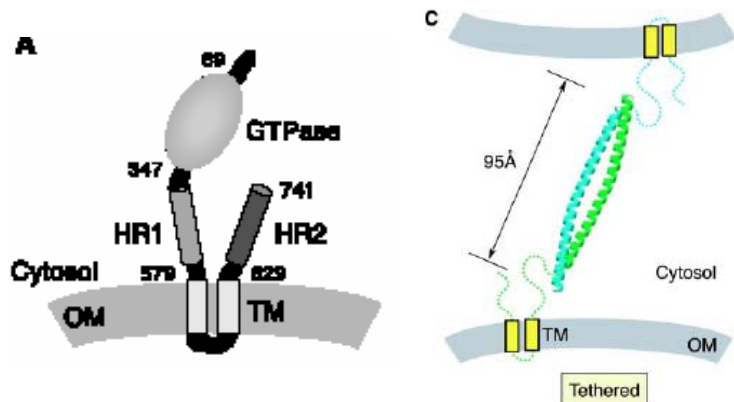
Figure 1. Synthesis scheme of the cyclic decapeptide, the elongation of the helix A at the side chain of Lys of the template, and assembly of the four-helix bundle on the cellulose membrane. The fragment T4-A, was synthesized on a resin loaded with a peptide amide linker. Synthesis steps: (i) Pd(O) in DCM, TBTU/DIEA in DMF; (ii) hydrazine in DMF; (iii) solid-phase synthesis; (iv) I91 TFA/DTT, HPLC; (v) phosphate buffer/ acetonitrile (2/1), pH 8; (vi) DTT, pH 7.8, 10 equiv of helix B<sub>n</sub>, pH ≈ 8; (vii) Hg(OAc)<sub>2</sub>, pH 4, 10 equiv of helix C<sub>n</sub>, pH ≈ 8, P(Ph)<sub>3</sub> in *n*-propanol/ buffer, pH 7.8.

Haehnel *et al.*, *JACS*, **2001** から抜粋

### “Structural Basis of Mitochondrial Tethering by Mitofusion Complexes”

T. Koshiba, S. A. Detmer, J. T. Kaiser, H. Chen, J. M. McCaffery, D. C. Chen, *Science*, **2004**, *305*, 858-862.

真核細胞内に存在するミトコンドリアは、細胞質全体に環状の網目構造の形態を取って分布しており、ダイナミックに分裂と融合を繰り返している事が知られている。一般に主な生理機能は ATP の生産であるが、同時に細胞のアポトーシス過程にも関与しており、実際にアルツハイマー病やパーキンソン病などがミトコンドリアの機能障害によって引き起こされていることも最近明らかになってきている。融合過程は、Fuzzy onions(Fzo)/Mitofusion(Mfn)と呼ばれるミトコンドリア膜外膜状に存在する GTPase により調節されており、ほ乳類であれば Mfn1 と Mfn2 がその役割を担っている。ミトコンドリアなどの小胞体の融合は、①ベシクル同士の繋ぎ止め (tethering)、②接着 (docking)、③膜融合 (fusion) の大きく3ステップ分けられる。しかし、これまでにミトコンドリアに関して誘導過程における Fzo/Mfn の機能は明らかでなかった。そこで筆者らは、



Koshihara et al., *Science*, 2004 から抜粋

マウスのミトコンドリアの融合現象に着目し、Mfn 分子を介した融合過程を調べた。

まず、Mfn1 と Mfn2 を欠失した MEF (胚繊維芽) 細胞と欠失していない MEF 細胞を用意し調べた結果、やはり Mfn1、Mfn2 ともにミトコンドリアの融合過程に必須である事が確認された。Mfn1 は大きく分けて GTPase 領域、HR1 領域、膜貫通領域、HR2 領域からなる事が知られており、GTPase 領域を欠失した Mfn1 を発現した

細胞に関してその形態の評価を行った。その結果ミトコンドリア外膜間の平均距離が 159 Å で密集した状態、すなわち接着、融合の起こる手前の tethering の状態で止まる事が確認された。更に調べた結果、異なるミトコンドリア間の HR2 領域が逆平行の2量体型コイルドコイル構造(4.3 ヘプタド)を形成する事により起こっているということが分かった。ウイルスの感染(膜融合過程)にコイルドコイル蛋白質が関与している事はよく知られているが、細胞内オルガネラ間のコミュニケーションにも関与していることが明らかになったことは興味深い。



菅原 彩絵(すがわら あやえ)

東京医科歯科大学生体材料工学研究所 日本学術振興会特別研究員(PD)

ayae-org@tmd.ac.jp

昨年4月より、秋吉一成先生の研究室でバイオマテリアル開発に携わっています。初めて間近で生命化学分野の研究に触れ、生命の奥深さに驚かされる毎日です。この研究会でいろいろ学ばせて頂きたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願ひいたします。今回、私が特に興味を持っている“有機-無機ハイブリッド材料”と“自己組織化材料”の分野から、3つ論文を紹介させていただきます。

### Multifunctional Nanoparticles Possessing A “Magnetic Motor Effect” for Drug or Gene Delivery

T.-J. Yoon, J. S. Kim, B. G. Kim, K. N. Yu, M.-H. Cho, J.-K. Lee,\* *Angew. Chem. Int. Ed.* in press (“Early View” on the web).

機能性ナノ粒子のバイオテクノロジー分野での利用が進み、より高機能で安全なナノ粒子の開発競争が激化しています。本論文では、磁性と蛍光特性をあわせ持つ新しい有機-無機ハイブリッドナノ粒子の合成と応用が報告されました。この粒子は、磁性体であるコバルトフェライト( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ )と有機色素を含むシリカからなるコア-シェル構造を持ち、その表面はポリエチレングリコール (PEG) で覆われています(図1)。



粒子径はシリカ層の厚みをコントロールすることにより 100 nm 以下のサイズで容易に調整できます。このナノ粒子はエンドサイトーシスによって各種細胞に取り込まれます。今回初めて、ナノ粒子を含む細胞が外部磁場の影響で溶液内を移動する様子が観察されました。たとえば、細胞あたり約  $10^5$  個のナノ粒子を含む浮遊細胞は、0.3 Tesla の磁場中、 $1.0 \text{ mms}^{-1}$  の速度で移動します。そのほか、色素がシリカ内に保持されているため耐光性に優れる・細胞毒性が低いといった特徴が実験的に確かめられています。今後 PEG 鎖からの化学修飾によるさらなる機能化が予想され、文字通り “multi-functional” な材料に発展することが期待されます。

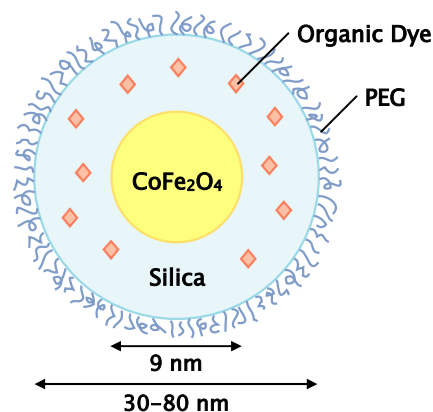


図1 ハイブリッドナノ粒子の模式図

### Supramolecular Self-Assembly of Macroscopic Tubes

D. Yan,\* Y. Zhou, J. Hou, *Science* **303**, 65-67 (2004).

### Supramolecular Self-Assembly of Giant Polymer Vesicles with Controlled Sizes

Y. Zhou, D. Yan,\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 4896-4899 (2004).

細胞膜に代表される分子自己組織体は、環境に応答して集合構造を変化させる動的なシステムです。自己組織性分子を人工的にデザイン・合成し、生体のように柔軟なマテリアルをつくる研究が活発に行われています。ここでは、昨年 *Science* 誌と *Angew. Chem.* 誌に発表された、多分岐共重合ポリマーが形成する自己組織体に関する研究を紹介します。構造のよく規定されていない (ill-defined) 多分岐共重合体の自己集合挙動はこれまでほとんど調べられてきませんでした。筆者らは、疎水性の poly(3-ethyl)-3-oxetanemethanol を内側に、親水性の PEG を外側に有する両親媒性の多分岐共重合体(図2) ( $M_n = 36,600$ ,  $M_w/M_n = 2.7$ , ethylene oxide units と 3-ethyl-3-oxetanemethanol units の比 = 8.20) を合成し、各種溶媒に分散させて自己組織化挙動を調べました。その結果、このポリマーが溶媒の種類や pH、塩濃度に応じて様々な集合構造を形成することがわかりました。特に、acetone 中において、直径約 1  $\mu\text{m}$ 、長さ数 cm のチューブが形成されました。チューブ壁内では親水部と疎水部がナノレベルでラメラ構造を形成しており、親水/疎水相分離と水素結合形成が自己集合の鍵であると考えられています。さて、これほど分子量に幅があっても自己組織化は可能なのでしょうか？実は、集合体形成に関わる分子は acetone 中に分散させたポリマーのおよそ 10% であり、特定の分子量および親水/疎水比の範囲内にあることがわかりました。

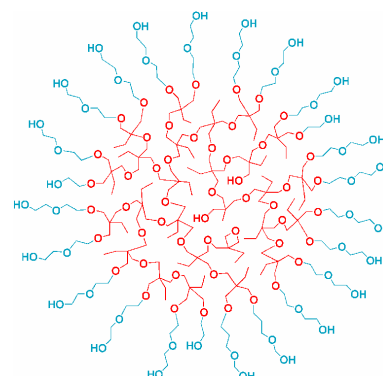


図2 多分岐共重合ポリマーの模式図

そこで続く *Angew. Chem.* 誌の報告では、疎水コアに対する PEG 鎖長をコントロールした共重合体が合成され、水中での自己集合挙動が調べられています。ポリマーを水中に分散させて放置すると、今度はベシクルが自発的に形成されました。ベシクルの大きさは PEG 鎖長に依存して変化し、鎖長を短くするにつれて直径 1  $\mu\text{m}$  以下のものから 100  $\mu\text{m}$  を超えるものまで、良好な単分散性をもって形成されました。通常、

直径が 1  $\mu\text{m}$  を超えるジャイアントベシクルのサイズ制御は困難とされています。このサイズ特異性とポリマーベシクルの安定性とを活かし、人工細胞モデルやマイクロリアクターとしての利用が見込まれます。

自己組織化材料においては、分子設計の段階でマクロな分子集合体の構造(チューブ・ベシクル・ゲルなど)を予測するのは困難です。その一因は、分子レベルの集合構造と、マクロな集合構造との相関性をなかなか説明できないからではないでしょうか。今後、ミクロとマクロをつなぐ研究の発展に期待したいです。とはいえ、新しい分子を合成してみたら“思いがけず”美しい自己組織体が得られた、といったセレンディピティ的発見にこそ研究の醍醐味を感じずにはいられないのですが(今回ご紹介した論文の作者もきっとそうだったのではないのでしょうか?)。



客野 真人 (きゃくの まさと)

北里大学大学院基礎生命科学研究科反応機構学講座 博士課程 2 年

kyakuno@sci.kitasato-u.ac.jp

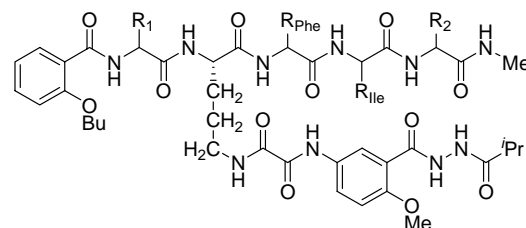
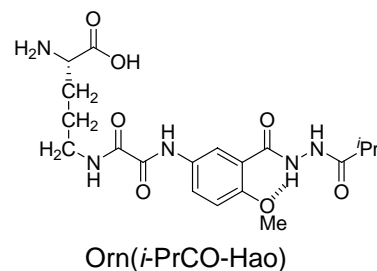
北里大学理学部反応機構学講座(光化学の研究室)にて石田 斉助教授のもと、ビピリジン型非天然アミノ酸を用いた人工蛋白質の研究を行っています。自分が非天然アミノ酸を用いた研究を行っていることから、非天然アミノ酸を用い、ペプチドの構造制御を行う論文を 1 報、ペプチドと光化学(光電子移動)の関連論文を 1 報紹介します。また、非天然アミノ酸を用いているわけでもなく、ペプチドや蛋白質に関するものでもないのですが、2 鎖間の認識に基づく Double helix 形成に関する、個人的に構造に興味がかれた報告 1 報を、ここで紹介させていただきます。

### Enantioselective Molecular Recognition between $\beta$ -Sheets

De Michael Chung and James S. Nowick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3062-3063.

低分子量のペプチドは一般的に、蛋白質でよく見られる  $\beta$ -sheet 構造はとらないとされています。これまでにペプチド間の明確な  $\beta$ -sheet 相互作用を得るためにいくつかのストラテジーが報告されてきました。Nowick らも以前、 $\beta$ -sheet 相互作用によって 2 量化する  $\beta$ -sheetlike な構造をとり、それ自身が折りたたむユニークな非天然アミノ酸を紹介しています(*J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4972-4973.)。内容は  $\beta$  鎖模倣アミノ酸 Hao を Ornithine 側鎖に結合させた非天然アミノ酸 Orn(*i*-PrCO-Hao) を導入したペプチド *o*-anisoyl-Orn(*i*-PrCO-Hao)-Phe-Ile-Leu-NHMe が、適当な有機溶媒中において Hao が-Phe-Ile-Leu-へ水素結合することにより  $\beta$ -sheetlike 構造を形成し、同時に 2 量化するという興味深い性質を示すというものです。今回の報告では、すべて L-アミノ酸で構成された  $\beta$ -Sheet **1** そして、全て D-アミノ酸で構成された  $\beta$ -Sheet **2** を合成し、この  $\beta$ -Sheet 間の 2 量化における Enantioselectivity について述べています。 $\beta$ -Sheet **1a** と **1b** は  $\text{CDCl}_3$  溶液中、Homodimer (**1a**·**1a**, **1b**·**1b**) を形成します。これら 2 種類の  $\beta$ -Sheet を混合した場合、それぞれの Homodimer を形成するとともに、Heterodimer (**1a**·**1b**) も形成されます。このことは、 $^1\text{H}$  NMR ス

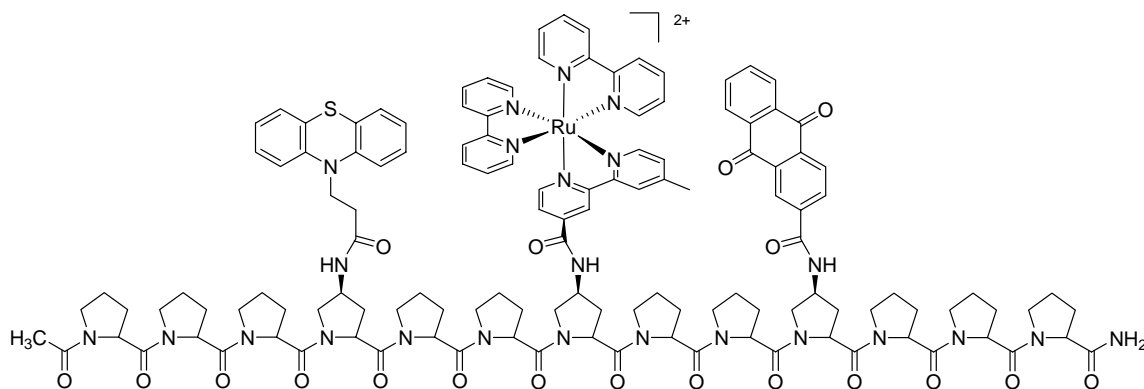
ペクトルにおけるアニリドとヒドラジド NH 共鳴から確認されています。L- $\beta$ -Sheet (**1**)と鏡像体である D- $\beta$ -Sheet (**2**)を混合した場合は Homochiral  $\beta$ -Sheet 2 量体が圧倒的に優勢であり、わずかながら Heterochiral  $\beta$ -Sheet 2 量体が形成しています。また、CDCl<sub>3</sub> 溶液中 L-Leu-L-Leu Homochiral 2 量体 (**1a·1a**)と D-Leu-D-Leu Homochiral 2 量体 (**2a·2a**)の当量での混合においても新しいアニリドとヒドラジド NH 共鳴を示しており、2D EXSY (2次元交換分光法) 実験では新しく検出されたピークが Homochiral 2 量体 (**1a·1a**, **2a·2a**)から変化した Heterochiral 2 量体 (**1a·2a**)であるということを証明しています。またその生成比は 253 Kにおいて Homochiral  $\beta$ -Sheet 2 量体: Heterochiral  $\beta$ -Sheet 2 量体 95.8 : 4.2であり、すくなくとも非極性側鎖と低極性溶媒の環境の範囲内では  $\beta$ -Sheet の Homochiral 対が Heterochiral 対より生成しやすいことを示しています。自分も低分子量のペプチドに高次構造をもたせようという研究を行っているため興味を持ちました。このような低分子量であるペプチドの構造制御を行うことが可能な非天然アミノ酸は、機能性ペプチドへの応用などにおいてとても重要なものだと思います。



### Solvent Dependence of Intramolecular Electron Transfer in a Helical Oligoproline Assembly

Durwin R. Striplin, Sreven Y. Reece, Dewey G. McCafferty, Craig G. Wall, Duane A. Friesen, Buruce W. Erickson, and Thomas J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*; 5282-5291.

光合成の反応中心である Excitation Redox Separation を模倣した人工的な系はこれまでも多く研究されています。本報告では 13 残基 Proline II Helix にクロモフォアとして Ruthenium(II) tris(bipyridine)錯体、ドナーとして Phenothiazine (Ptz)、アクセプターとして Anthraquinone (Anq) を接続したヘリカルオリゴプロリンアッセンブリー CH<sub>3</sub>CO-Pro-Pro-Pro-Pra(Ptzpn)-Pro-Pro-Pra(Ru<sup>II</sup>b<sub>2</sub>m)<sup>2+</sup>-Pro-Pro-Pra(Anq)-Pro-Pro-Pro-NH<sub>2</sub> (Pra: 4-アミノ-L-プロリン) の構築とその分子内電子移動の溶媒依存性について述べています。



CH<sub>3</sub>CO-Pro-Pro-Pro-Pra(Ptzpn)-Pro-Pro-Pra(Ru<sup>II</sup>b<sub>2</sub>m)<sup>2+</sup>-Pro-Pro-Pra(Anq)-Pro-Pro-Pro-NH<sub>2</sub>

ルテニウム錯体の MLCT 励起 (457 nm) により電子移動消光が起こりますが、その機構は最初の Ptz による  $\text{Ru}^{\text{III}}(\text{b}_2\text{m}^-)$  MLCT 励起状態の還元的消光 ( $\text{Ptz} \rightarrow \text{Ru}^{\text{III}}\text{b}_2\text{m}^-$  電子移動) であります。そして  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{b}_2\text{m}^- \rightarrow \text{Anq}$  電子移動が続いて起こり、最終的に Pra(Ptzpn) 部位の  $\text{PTZ}^+$  と Pra(Anq) 部位の  $\text{ANQ}^-$  を含む電荷分離 (RS) 状態を与えます。RS 状態は溶媒 (ジクロロエタン、ブチロニトリル、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド) に依存し、33–96% の効率で生成します。逆電子移動は直接  $\text{ANQ}^- \rightarrow \text{PTZ}^+$  電子移動によって起こると結論づけられ、その速度定数 (22 °C) は  $5.2 \times 10^6$  から  $7.7 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$  であり、溶媒に依存します。自分もペプチドと光化学を結びつけた研究を目指しており、この報告を大変興味深く思いました。また同グループは本報告と同時期に 16–19 残基 Proline II Helix にクロモフォアとして Ruthenium(II) tris(bipyridine) 錯体、ドナーとして Ptz を用いた配列  $\text{CH}_3\text{CO-Pro}_6\text{-Pra(Ptz)-Pro}_n\text{-Pra(Ru}^{\text{II}}\text{b}_2\text{m}^-)^{2+}\text{-Pro}_6\text{-NH}_2$  を合成し、分子内電子移動の距離依存性についても報告しています (*J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 14506-14514)。

### Pyridinedicarboxamide Strands Form Double Helices via an Activated Slippage Mechanism

Angela Acocella, Alessandro Venturini, and Francesco Zerbetto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*; 2362-2367.

以前、Lehn らが Nature に Oligo-pyridinedicarboxamide の Double helix 形成を報告しています (*Nature*, **2000**, *407*, 720-723)。今回の報告はこの Pyridinedicarboxamide のヘプタマー (7-PDCA) の Double helix 形成について Potential Energy Surface 研究を行い、2 鎖の絡み合い経路におけるいくつかの中間体構造を決定し、それらの自由エネルギーを計算することにより、この Double helix 形成過程の詳細を解析しています。各中間体や遷移状態構造をカラーでわかりやすく図で示しており、視覚的にも面白い論文です。Double helix 形成は Slippage step の連続によって進み、(1) Back-to-back 錯体、(2) 最初の挿入、(3) Half-turn screw-in 構造、(4) One-and-half-turn screw-in duplex、(5) Double helix という 5 つの安定な中間体構造が存在します (詳しい構造は原報を御確認下さい)。(1) → (2) への最初の遷移状態が一番大きなエネルギー障壁を持っており、Duplex の形成による律速段階であると推測しています。Single Helix を安定化させている分子内エネルギーは、2 鎖の絡み合い過程終了付近において、最終的に Duplex 形成に必要な安定化エネルギーを供給しています。このような知識は、同様の DNA 類縁体のシステムを創る上で、構造チューニングにおいて重要な役割を担うと考えられ、大変興味深い報告でした。



長門石 暁 (ながといし さとる)

九州大学大学院工学府化学システム工学専攻 修士課程 1年

monseki@takenaka.cstm.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院の竹中繁織助教授のもとで、DNAを機能性材料として用いた研究 (例えばDNAの四本鎖形成を利用した $\text{K}^+$ 蛍光プローブ) に取り組んでいる修士1年の長門石と申します。まだ研究者としては赤子のような身ですが、どうぞよろしくお願い致します。ここでは、ヒテロメアDNAの分子内四本鎖構造に関

して最近の論文を紹介致します。

ヒテロメアDNAは、細胞寿命との関連から数多くの研究がありますが、in vitro系において特徴的な構造を形成することが知られています。1993年、PatelらのグループによるNMR解析によって、Na<sup>+</sup>を含む溶液でヒテロメア配列のオリゴヌクレオチドがbasket-typeの分子内antiparallel四本鎖構造をとることが明らかとなりました (*Structure* 1993, 1, 263)。この報告の後、ヒテロメア配列の構造に関してbasket-typeをベースに様々な議論がなされてきました。しかし、2002年にNeidleらのグループによりK<sup>+</sup>を含む結晶系の構造解析から、propeller-typeの分子内parallel四本鎖構造が報告されました (*Nature* 2002, 417, 876)。以前よりCDスペクトル解析などからヒテロメア配列のオリゴヌクレオチドは、K<sup>+</sup>を含んだ溶液でantiparallel以外にparallel構造が共存することが示唆されていました。Neidleらの報告は、そのparallel構造を突き止めた大きな発見と思います。現在、ヒテロメアの溶液系における分子内四本鎖構造に関して様々な報告がなされてきています。その中で気になった論文を3報ご紹介致します。

#### Platinum cross-linking of adenines and guanines on the quadruplex structures of the AG<sub>3</sub>(T<sub>2</sub>AG<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and (T<sub>2</sub>AG<sub>3</sub>)<sub>4</sub> human telomere sequences in Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> solutions

S. Redon, S. Bombard, M. E. Riojas, J. Chottard, *Nucleic Acids Res.* **2003**, 31, 1605-1613.

まずはRene Descartes大学 (フランス) のChottard教授らによる報告から。この報告では、Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>溶液下におけるヒテロメア配列のオリゴヌクレオチドを、Pt錯体 [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>を用いて切断(platination)し、そのフラグメントをゲル電気泳動により解析して構造決定を行っています。これによると、Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>溶液共に、basket-typeの分子内antiparallel構造が主に存在しているという結果が得られました。著者らはNeidleらが報告したpropeller-type構造が存在しているかもしれないと考えていたようですが、この実験からは明らかにできなかつたようです。この結果は、Pt錯体(テロメラーゼ阻害効果を有する)がヒテロメア四本鎖に結合することによって、そのbasket-typeの四本鎖構造が安定化することを示唆しておりました。

#### Studies on the structure and dynamics of the human telomeric G quadruplex by single-molecule fluorescence resonance energy transfer

L. Ying, J. J. Green, H. Li, D. Klenerman, S. Balasubramanian, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, 100, 14629-14634.

Cambridge大学 (アメリカ) のBalasubramanianらは、ヒテロメア配列のオリゴヌクレオチドに蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)可能な二つの色素を導入して、共焦点レーザー顕微鏡により1分子のFRET効率を調べることで分子内四本鎖構造の詳細を解明しています。ここでは、Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>溶液共に2種類の構造が存在しており、分子モデリングにおける二つの構造の色素間距離の違いと、得られたFRET効率との比較から、basket-type構造とpropeller-type構造ではないかと考察されました。さらにNa<sup>+</sup>は主にbasket-type構造を形成し、K<sup>+</sup>ではpropeller-type構造を多く形成する結果が得られました。これは溶液系でNeidleらのpropeller-type構造が存在している可能性を示唆する報告となりました。

Intramolecular quadruplex conformation of human telomeric DNA assessed with  $^{125}\text{I}$ -radioprobngY. He, R. D. Neumann, I. G. Panyutin, *Nucleic Acids Res.* **2004**, 32, 5359-5367.

最後に、昨年 10 月に発表された NIH(アメリカ)の Panyutin らによる報告を紹介します。彼らは核種として知られている  $^{125}\text{I}$  を用いて DNA を切断し構造を解明する radioprobng という方法で、 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  溶液におけるヒトテロメアの分子内四本鎖構造を調べています。この実験結果から、 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  溶液共に 2 種類の分子内 antiparallel 構造と 1 種類の分子内 parallel 構造が存在しており、 $\text{Na}^+$  は basket-type の antiparallel 構造を形成しやすく、逆に  $\text{K}^+$  は chair-type の antiparallel 構造を形成する傾向にあると述べられています。また分子内 parallel 構造に関しては、どちらのカチオン溶液にも相対的に低い割合ではあるが存在していることが示唆されました。 $\text{K}^+$  存在下に chair-type 構造が存在し得ることは、すでに甲南大の杉本教授らによって証明されていました (*FEBS Lett.* 2002, 526, 77-81)。

このようにヒトテロメア配列のオリゴヌクレオチドは、1 種類の金属カチオン存在下でも数種の四本鎖構造が共存しており、また濃度の違いによってその相対的な存在比を変えているようです。このような金属イオンにより変化する特性は、新しい機能性材料の開発に多くの知見を与えてくれると思いますが、もし in vivo 系でも同様な構造挙動を示しているとすれば、いったいそこには何の意味があるのだろうかと神秘性を感じずにはられません。テロメア DNA というのは、本当に不思議な性質をもった配列をしています。





## 米国 Purdue 大学留学体験記

東京理科大学薬学部製薬学科

青木研究室 助手

山田 泰之

yy@rs.noda.tus.ac.jp

私は、東京大学大学院理学系研究科化学専攻の塩谷光彦教授のもとで博士の学位を取得後、2003年4月から2004年3月までの1年間、米国 Indiana 州立 Purdue 大学化学科の Jean A. Chmielewski 教授の研究室で博士研究員として研究に従事いたしました。この度、海外留学体験記執筆の機会を頂きましたので、1年という短い期間ではありましたが、私の米国留学体験をご紹介させていただきたいと思います。

Indiana 州は5大湖の一つである Michigan 湖のちょうど南側に位置しており、面積は北海道よりも少し広い程度です。カーレースがお好きな方は、Indiana 州の州都 Indianapolis で毎年開かれる「Indy 500」の名前でかろうじてご存じかも知れませんが、このあたりには観光スポットが少なく、日本人にはあまりなじみのない州のようです。少し都市部からはずれると、まさに映画「フィールド・オブ・ドリームズ」の世界もかくやという一面のトウモロコシ畑が広がっており、Purdue 大学のある West Lafayette 市は、そのような見渡す限りの穀倉地帯の真ん中を通って、Indianapolis から車で40分ほど北にいったところにあります。West Lafayette 市の気候は典型的な内陸性気候で、夏暑く(最高気温約40度)冬寒い(最低気温約マイナス25度)のが特徴です。その上、6月は大変蒸し暑い日が幾日も続き、日本の梅雨を彷彿とさせます。このあたりが、日本人があまり寄りつかない理由の一つかもしれません。しかし、人によっては「古き良きアメリカ」が残る街だと表現する人もおり、私自身1年間暮らすうちに、この安全で人情味のあふれる街がたいへん気に入りました。



パデュー大学のシンボルタワー



化学科の建物

Purdue 大学は全米でも最大規模の州立大学で、人類初の月面着陸に成功した Armstrong 船長をはじめとしてこれまでに20名以上の宇宙飛行士を輩出していることからわかるとおり、特に工学分野で顕著な研究成果をあげている大学です。化学の分野では、ヒドロホウ素化で有名な Brown 教授や NMR スペクトルの Overhauser 教授の名前でご存じかも知れません。私は Purdue 大学の化学科[1]に留学致しましたが、当時化学科に在籍していた日本人は、教授である根岸栄一先生を除いては私ただ一人でした。私自身、渡航する前から Purdue 大学のある Indiana 州は日本人留学生が少ない地域であることを認識しており、「まわりに日本人がいなければ、それだけ英語が上達するだろう」と楽観的に考えていました。しかし、生活のセットアップの段階ですでに自身の英会話能力のつたなさを痛感し、かなりの苦勞をすることになりました。大学内にいる限り、まわりの人は私の英会話能力の程度を知っているので、あまり難解な表現やスラングは使わないように気をつけて話してくれますが、街の人たち相手ではそうはいきません。ほとんどの人は自分たちのペースで話してきます。私もラボのメンバーやお店の人たちと出来るだけ会話をするように努めるなどして勉強しましたが、慣れるまでにかかなりの時間を要しました。その後アメリカ人の「飲み」友達ができてから、私の英会話力も少しましになったかも知れません。

私が在籍した Chmielewski 研究室は、総勢15名足らずと決して大きくはない研究室でしたが、Jean の細やかな指導のもと、活発に研究がおこなわれておりました。彼女の研究の興味はペプチド-ペプチド間、ペプチド-タンパク質間相互作用の制御にもとづく薬剤および機能性材料の開発であり、私が在籍した当時は「HIV プロテアーゼおよびインテグラーゼの inhibitor の開発」、「自己複製ペプチドシステムの開発」の研究が主に行われておりました。[2] この中でも私は、博士課程在籍中に金属イオンと生体分子の相互作用を研究していたこともあって、自己複製ペプチド系の「金属イオンを用いたペプチドの自己複製能制御」というプロジェクトに携わることになりました。モデリングソフトを用いて自己複製ペプチドを設計し、固相合成することから始めましたが、最初は右も左もわからず、ずいぶんとラボのメンバーにお世話になりました。まずは、ラボの環境に慣れるのに一月くらいはかかったように思います。その後、1年という短い研究期間ではありましたが、今後の新たな研究の芽になるような結果をいくつか見つけることができたのは幸いでした。

Chmielewski Lab. では、プロジェクトの具体的な進行状況は毎週末の Weekly Report で報告し、2週間に一度の Individual Meeting で具体的な研究プランについて Jean と相談する形式で研究を行っておりましたが、それまでペプチド化学の研究に本格的に携わったことのなかった私にとって、ペプチド化学の第一線で活躍する若手教授と議論を重ねながら研究を進められたことは大変貴重な経験になりました。またそれと同じく、日本とは全く異なる環境の中で研究を行えたこと、異なる価値観や文化を持つ人々と化学について議論できたことが、私にとって貴重な経験になったと思います。特に研究生活の中で私がしばしば痛感させられた事は、よくいわれる事ではありますが、アメリカ人は日本人に比べて自分の意見を明快に表現することがうまい(よく訓練されている)ということでした。Jean の旦那さんの Mark も同じ Purdue 大学化学科の有機化学の教授であり、毎週2研究室合同で有機反応機構の勉強会を行うのですが、そのような場でも、アジア人に比べてアメリカ人は物怖じせずに自分の意見を述べるので、議論が広がり、充実したディスカッションになることが多くありました。このような自己表現力は、研究者にとって大いに必要な能力なのだと改めて感じました。



私は留学する前、日本で職を探した方がよいのかとさんざん悩みました。しかし、このたった一年の留学体験で、自分の世界観が広がったように感じられたのと同時に、簡単には語り尽くせないほどの新鮮な体験・思い出を得ることができました。日本の科学研究の水準が上がり、研究技術を学ぶために必ずしもアメリカに勉強に行く必要がなくなったとは言われますが、それでも尚、全く異なる環境・文化の中に身を置いて研究を行うことで得られるものは多いのではないかと思います。

最後になりましたが、私に研究留学の機会を与えてくださった Chmielewski 教授、留学を勧めてくださった塩谷光彦教授、研究・日常生活の両面で私を支えてくださった Chmielewski 研の友人たちに深く感謝いたします。また、本留学体験記執筆の機会を与えてくださいました編集委員の先生方に感謝いたします。

[1] [www.chem.purdue.edu](http://www.chem.purdue.edu)

[2] Selected Papers of Chmielewski Group Research : *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9886-9887.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 4297-4300.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11820-11821.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6808-6809.



Chmielewski Group のメンバー(写真中央が Jean、前列中央が筆者)

# シンポジウム等会告



## 酵素工学会 第53回講演会

日時:平成17年4月22日(金)10:00 ~ 16:30

会場:九州大学箱崎キャンパス「国際ホール」

(福岡市東区箱崎 6-10-1 Tel 092-642-2111)

箱崎キャンパス地図(72番「国際ホール」、78番「Faculty Club」)

<http://www.kyushu-u.ac.jp/map/campusmap/hakozaki/hakozaki.html>

交通:「福岡空港」,「JR 博多駅」→(地下鉄1号線)「中洲川端駅」下車、  
(地下鉄2号線)貝塚方面へ乗換 →「貝塚駅」下車

参加費:会員無料、非会員 3,000 円(学生 1,000 円)

要旨集:1,000 円

懇親会:同日 17:00~ 箱崎キャンパス「Faculty Club」にて

会費 6,000 円(学生 2,000 円)

会員申込:随時 団体会員1口 30,000 円/年、個人会員 3,000 円/年

主催:酵素工学会

連絡先:〒606-8502 京都市左京区北白川追分町

京都大学大学院農学研究科 応用生命科学専攻 発酵生理学研究室内

酵素工学会事務局

Tel・Fax 075-753-6462 E-mail [enzyme@adm.kais.kyoto-u.ac.jp](mailto:enzyme@adm.kais.kyoto-u.ac.jp)

## プログラム

開会の辞	10:00~10:05
1. 超分子化学的手法によるタンパク質工学 浜地 格(九大院工)	10:05~10:50
2. 組換えトロンビンの大量生産と応用 今村隆幸、副島見事、野崎周英(化血研)	10:50~11:35
3. ポリリン酸の生物学と利用 黒田章夫(広大院先端物質)	13:00~13:45
4. 代謝物質生産効率向上のためのシステム論的設計: アセトン・ブタノール醗酵を例にして 岡本正宏、園元謙二(九大院農)	13:45~14:30
<b>【平成16年度 酵素工学奨励賞 受賞講演】</b>	
1. 微生物酵素の機能開発と キラルインダストリーへの利用 片岡道彦(京大院農)	14:50~15:35
2. 2種の新規酵素を用いたトレハロースの 効率的生産に関する研究 丸田和彦(林原生化研)	15:35~16:20
閉会の辞	16:20~16:30

## 遺伝子・デリバリー研究会 5周年記念国際シンポジウム

主催: 遺伝子デリバリー研究会(会長 片岡 一則)

会期: 平成17年5月20日(金)・21日(土) 2日間

会場: 1日目と2日目で会場が変わりますのでご注意ください。

5月20日 東京大学安田講堂(東京都文京区本郷7-3-1)

5月21日 東京大学武田先端知ビル内武田ホール(東京都文京区弥生2-11-16)

本年度は、従来1日目のみの開催であった会期を特別に2日間とし、1989年にRNA 酵素リボザイムの発見でノーベル化学賞を受賞した Sidney Altman 博士をはじめとしたトップレベルの研究者を招いて特別講演を行います。日本国内からも最新の研究成果の一般講演とポスター発表が行われる予定です。また、Springer-Verlag 社よりシンポジウム関連号として"Non-viral Gene Therapy: Gene Design and Delivery"を発刊し、参加者に配布致します。発表・参加申込方法および参加費等の詳細はシンポジウムホームページ上にてご案内致します。どうぞふるってご参加下さい。

特別招待講演者:

Sidney Altman (Yale Univ., USA)・Jean-Paul Behr (C.N.R.S., FRANCE)・Leaf Huang (Univ. of Pittsburgh, USA)・Alexander V. Kabanov (Univ. of Nebraska Medical Center, USA)・John Rossi (Beckman Research Inst. of the City of Hope, USA)・Ernst Wagner (Ludwig-Maximilians-Univ., GERMANY)・小原道法(東京都臨床医学総合研究所・日本)

スケジュール:

5月20日(金)終日:招待講演者による特別講演 夕方:懇親会

5月21日(土)午前:一般講演 午後:ポスターセッション・一般講演

連絡先: 運営委員長 多比良 和誠

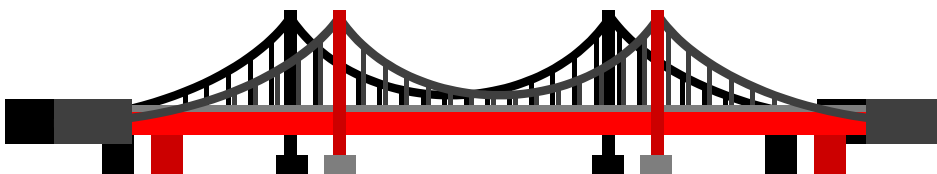
遺伝子・デリバリー研究会第5回シンポジウム事務局

東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻 多比良研究室内

〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1 TEL& FAX : 03-5841-8828

年会専用メールアドレス: [entry@gene-delivery.org](mailto:entry@gene-delivery.org)

ホームページアドレス: <http://www.gene-delivery.org/sympo2005/>



## CALL FOR PAPERS

Dear Colleagues:

A special issue of the *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* ([www.aspbs.com/jnn](http://www.aspbs.com/jnn)) focused on "Self-Assembled Nanomaterials" will be published in early 2006. This thematic special issue will cover all aspects of self-assembled nanomaterials from material synthesis to properties and applications including both theoretical and experimental results.

We would like to invite you to submit a research article to this special issue of JNN which could be between 10 and 120 manuscript pages in length (equal to 3 to 40 printed journal pages) including figures, tables, and references. Your manuscript (communications and full research articles) should be **original and unpublished** in accordance with JNN policy. The manuscript submission DEADLINE is set as **1 September 2005**. Your manuscript will be peer-reviewed to ensure the high quality of publications in this journal. JNN publishes (i) **Communications**, (ii) **Full Research Papers** and (iii) **Reviews with the author's photo and biography**. JNN publishes color figures/photos free of charge so authors are free to use high quality color figures in their research articles. Please see "**Instructions for Authors**" at [www.aspbs.com/jnn](http://www.aspbs.com/jnn) for preparation of your manuscript.

JNN has a high impact factor and ranking therefore your research article will attract a great attention in the scientific community.

*Journal of Nanoscience and Nanotechnology* ([www.aspbs.com/jnn](http://www.aspbs.com/jnn))

- **Impact Factor:** JNN has an **Impact Factor of 1.987**
- **Ranking in 2003:** JNN is ranked **number 25** among **177** Materials Science multidisciplinary journals. Its ranked **number 28** among **123** Chemistry multidisciplinary journals.
- **Indexing:** JNN is indexed in ISI-Scientific Database, INSPEC, Chemical Abstracts, MEDLINE, Science-Direct, Cambridge Scientific Abstracts, PASCAL Database, etc.

If you are interested in contributing a research article to this forthcoming special issue then kindly inform me at your earliest convenience. You are also free to submit your manuscript directly to me at the following address without any prior notice before the deadline.

I look forward to hearing from you and to our future cooperation.

With my best regards,

**Katsuhiko ARIGA, Ph.D.**  
**GUEST EDITOR/Editorial Board Member**  
*Journal of Nanoscience and Nanotechnology*

Supermolecules Group  
Advanced Materials Laboratory  
National Institute for Materials Science  
1-1 Namiki, Tsukuba, Ibaraki 305-0044, JAPAN  
**Phone/Fax:** +81-29-860-4832  
**Direct Phone:** +81-29-860-4597  
**E-mail:** [ARIGA.Katsuhiko@nims.go.jp](mailto:ARIGA.Katsuhiko@nims.go.jp)

\*\*\*\*\*

## 2005 環太平洋国際化学会議 PACIFICHEM2005

2005年12月15日～20日 ホノルル(ハワイ)

### One day session Symposium

#### Frontiers in Peptide and Protein Chemistry (#85)

#### Subject Area:

Biological Chemistry

\*\*\*ポスター発表募集\*\*\*

申込期間:平成17年1月17日～4月13日

[http://www.pacificchem.org/c\\_abstracts/](http://www.pacificchem.org/c_abstracts/)



The symposium will elucidate "Frontiers in Peptide and Protein Chemistry" by a number of invited oral and contributed poster presentations. The symposium focuses on trends in peptide and protein chemistry including peptide mimetics and drugs, peptide & protein engineering, bioprobes for proteins & cells, combinatorial biochemistry and peptide & protein materials.

#### Symposium Co-organizers

Jeffery W. Kelly (US), William D. Lubell (CA)

Hisakazu Mihara (JP), A Ian Smith (AU)

#### Potential Invited Speakers

Ray Anderson (CA), Ben Cravatt (US), Ikuo Fujii (JP), Sam Gellman (US)

Motoyoshi Nomizu (JP), Phil Hogg (AU), Richard Lewis (AU)

William D. Lubell (CA), Dewey McCafferty (US), Walter Thomas (AU)

Kouhei Tsumoto (JP), John Vederas (CA)

#### Contributed Posters

30-50 or more



### Area 2 Analytical Chemistry

#### Micro- and Nano-Fluidic Devices for Chemical Analysis (#315)

[Stephen C. Jacobson](#), Yoshinobu Baba, H. John Crabtree

3 half-day session(s), 0 evening session(s), (Yes) Poster session available.

Interest in micro- and nano-fabricated instrumentation for chemical sensing and analysis has grown considerably over the past decade primarily because these miniature instruments have the potential to provide information rapidly and reliably at low cost. For liquid phase analysis, these devices can be advantageous for handling small sample volumes, rapidly processing materials, and integrating all steps necessary to conduct a complete assay. The dexterity with which materials can be manipulated and the ease of automating all fluidic manipulations make microfluidic devices excellent candidates for analyzing samples ranging from small ions to cells. More recently, several groups are shrinking these fluidic channels down to the nanometer scale pushing these devices to their limits. This symposium on micro- and nano-fluidic devices will cover fundamental issues, new directions, and novel applications to chemical and biochemical analysis. The list of speakers will range from pioneers to newcomers in the field, and we will hear their most recent results and views on the direction of the field.

**Symposium Name:** Novel Molecular Approaches In Sensor Technology (127)

**Subject Area:** Organic Chemistry

**Symposium Co-organizers:**

Normand Voyer, Département de chimie and CREFSIP, Université Laval, Québec, Canada

Eric V. Anslyn, Department of Chemistry, University of Texas, Austin, USA

Kazuya Kikuchi, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

**Description:**

With the increasing costs of healthcare worldwide, the development of novel monitoring devices is an area of intense research efforts. Building up from molecular recognition, supramolecular chemistry, and nanotechnology, several approaches are currently being pursued towards practical, ultra-sensitive, and real-time monitoring instruments. Work in this field involves collaborative efforts from scientists of diverse and complementary expertises. Despite successful commercial applications, many daunting challenges still remain to be addressed. One of them is the development of well defined molecular components that can be used in sensors. The purpose of this symposium is to summarize the most recent developments in this area, foster new approaches towards molecular sensing and signal transduction. Participating scientists will be of different backgrounds to stimulate interdisciplinary research and to, hopefully, open new horizons in sensor technology.

**Invited Speakers (Confirmed):**

Itaru Hamachi, Kyushu University, Japan

Masahiko Inoue, Toyama Medical Pharmaceutical University, Japan

Shao Q. Yao, Singapore University, Singapore

Yi Lu, University of Illinois, Urbana-Champaign, USA

Hagan Bayley, TAMU, USA, Oxford, UK

Mario Leclerc, Laval University, Canada

Drew Woolley, University of Toronto, Canada

Kazuya Kikuchi, University of Tokyo, Japan

Eric V. Anslyn, UTexas, Austin, USA

Normand Voyer, Laval University, Canada



**Symposium format:**

The proposed symposium will run three half-day oral sessions and will include a poster session. Oral sessions will feature invited and contributed papers. Because of the intrinsic multidisciplinary nature of the topic, it will be best to categorize the symposium as joint in two or three technical areas: Analytical Chemistry, Biological Chemistry, and Organic Chemistry.

**Outcomes:**

It is anticipated that the symposium will foster innovative and collaborative research involving participants. The delineation of the actual limitations and future challenges in "molecular" sensing will also constitute an important outcome of the proposed symposium.



## お知らせコーナー

### 会員異動

深瀬浩一

大阪大学大学院理学研究科化学専攻  
学際化学講座天然有機物化学研究室 教授(2004年12月16日付)

菅 裕明

東京大学先端科学技術研究センター 教授(2005年1月1日付)  
ケミカル バイオテクノロジー ラボ

Chemical Biology and Biotechnology Lab (CBL)

〒153-8904 東京都目黒区駒場4丁目6番1号

東京大学先端科学技術研究センター 4号館427号室

TEL&FAX: 03-5452-5495

[hsuga@rcast.u-tokyo.ac.jp](mailto:hsuga@rcast.u-tokyo.ac.jp)

著書: 切磋琢磨するアメリカの科学者たち

—米国アカデミアと競争的資金の申請・審査の全貌—

[http://www.kyoritsu-pub.co.jp/shinkan/shin0410\\_07.html](http://www.kyoritsu-pub.co.jp/shinkan/shin0410_07.html)



ちょっとお知らせ  
菅氏の著書です



### 編集後記

生命化学研究会では、年3回のレターをお送りしておりますが、ここに2004年度最後の生命化学研究レターを無事お送りすることができ、編集担当一同、喜んでおります。

浜地会長となって1年が経ち、本号 p. 3 に三原事務局からご紹介がありましたように、産学連携 BICS シンポジウムが昨年11月に開催されました。本研究会は中心的役割を果たしておりますが、会員の皆様にもぜひ今後の活動へご協力賜りたいと存じます。

また、昨年度は国際会議と兼ねて行われました、本研究会シンポジウムならびに研究会が、今年の1月に例年のスタイルで行われました。東北大学 津本氏、小川氏、岩渕氏のお世話で、雪の中、多数の方が全国から仙台に集まり、大変熱い議論が交わされました。本研究会の例年のスタイルでは、シンポジウムは依頼に基づくご講演を御願いし、参加者はポスター発表としております。また、講演終了後、場所を移し、そのまま同宿して、翌日、研究会を行っております。研究会も講演者は依頼に基づいておりますが、基本的に会員の中から世話人が選ぶことにしております。

研究会には30名ほどが集まりましたが、講演にあたっては、講演をさえぎって質問しても構わないということにしております。このため、講演順は大変重要で、後の方は時間がなくなることも度々です。かつては、最後の講演が時間切れのためキャンセルになることもありました。今では、コーヒーブレイクや昼食時間を長く入れ、時間調整に使うなど、世話人の苦勞もたえませんが、例年はお弁当を食べながら講演を聴く(講演者は食べられない)ところが、今年は30分昼食時間が残っただけでしたっただけかもしれません。詳しいご報告は本号 p. 5 をご覧下さい。

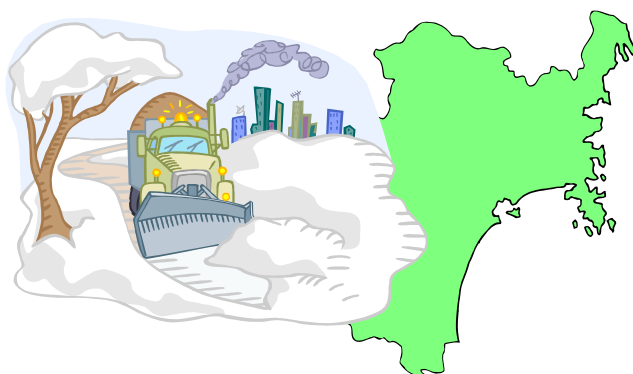
さらに親睦を深めるために、研究会参加者にはもう1泊ごいっしょする「延泊」のご連絡が行きます。翌日は天候にも恵まれ、小川氏のご好意でニッカウキスキー仙台工場を見学することができました(写真)。

本研究会は、雪と縁のある会です。第1回は岡崎分子研で行われましたが、かの地ではめったに降らない雪が記念撮影の際に降りだし、参加者を驚かせました。来年は、富山大 篠原氏のお世話で、2006年1月に富山で行われます。『雪を避けつつ』できるのかどうか、篠原氏曰く「電車でお越してください」とのことでした。次回も宜しく御願ひします。

今回は、日大 長谷川氏、九大 井川氏に研究紹介を御願ひしました。研究紹介は写真入りで御願ひしていますが、井川氏はお子様とごいっしょの登場でした。また、論文紹介は、梅澤氏(名古屋市大)、水野氏(名工大)、菅原氏(東京医歯大)、客野氏(北里大)、長門石氏(九大)にご執筆を御願ひしました。大学助手から修士学生まで多彩な顔ぶれですが、大変面白い論文紹介をしていただきました。留学体験記は、東理大 山田氏に御願ひしました。執筆者は、研究会会員のご紹介、推薦等をもとに御願ひしておりますが、自薦他薦、問いませんので、書いてもいい、という方はぜひご連絡いただければ幸いです。

最後に、p. 37 から、2005年12月にハワイで行われます環太平洋国際会議にて、本研究会会員の皆様がオーガナイザーをされるセッションの会告を掲載いたしました。これはごく一部で、おそらくもっと多くの方がオーガナイザーをされることと存じますが、そのようなセッション、シンポジウムを中心に御発表いただければ幸いです。

次号(No. 18)は、長崎氏の担当により、2005年6月に発行を予定しております。今年も生命化学研究レターを宜しく御願ひします。



石田 斉  
北里大学理学部  
(ishida@sci.kitasato-u.ac.jp)

編集担当:  
長崎 健(大阪市立大学)  
原田 和雄(東京学芸大学)