

ケミカルバイオロジーへの応用を目指した機能性PIポリアミドの化学

The Chemistry of the Functional PI Polyamides Directed for Applications in Chemical Biology

板東 俊和, 杉山 弘

京都大学大学院理学研究科

Toshikazu Bando and Hiroshi Sugiyama

Graduate School of Science, Kyoto University

Sixty years after the discovery of the double helical structure of DNA, the complete sequence of the human genome was determined. Many diseases including cancer, hereditary and viral diseases, can be understood at the DNA sequence level. DNA plays an important role in biological processes such as gene expression for transcription. Therefore, DNA sequences and functions are targets of novel agents that would directly switch specific-genes on or off. In this review, we focus on the sequence-specific chemical reactions that occur in binding DNA, and the prospective uses of the chemical biology of DNA will be discussed.

1. はじめに

ワトソンとクリックによってDNAの二重らせん構造が解析されて以来、既に60年が経過している。DNAを生物学的観点から捉えると、昨今の解析技術の急速な進歩によってヒトゲノムプロジェクトが完了し、「生命の設計図」であるヒトのDNA遺伝子配列情報がほぼ解明されている[1]。A（アデニン）、G（グアニン）、C（シトシン）、T（チミン）四種の塩基で構成される30億塩基対の遺伝子配列中に生命活動に必要な情報が保存されている。この配列情報の中に、先天的な異常や後天的な損傷が生じると、遺伝性疾患や細胞の癌化、老化を誘導する原因となる。現在、様々な疾患原因となる異常を遺伝子配列レベルで検出する診断技術が発展している。将来的には、DNAの異常や損傷を特異的に治療する薬剤や技術の開発も期待されている[2]。遺伝子配列レベルでの解析を基盤とした疾病や老化の治療法として、生体内で特定の遺伝子発現、つまり、遺伝子情報に基づくタンパク質等の合成や細胞機能の具現化のon-offを薬剤によって任意に調節する遺伝子レベルでの抜本的な治療が考えられる。

DNAを化学的観点から捉えると、現在、化学合成法がほぼ確立しており、100量体近くまでの正確な自動合成や、機能性修飾塩基の導入ができる。酵素による特異的な切断や連結、DNA合成酵素を巧みに利用したPCR法と呼ばれる手法や大腸菌培養によって大量に増幅、即ち複製することもできる。研究者にとってDNAはバイオ・ナノテクノロジーの化学的マテリアルである。DNAの化学的研究の進展は、複雑な生命現象を解くための新しい生体機能を持った超分子の創出にも繋がるだろう[3]。

我々のグループでは、DNAの塩基配列を任意に認識することができる五員環のN-メチルピロール(P)とN-メチルイミダゾール(I)を構成基本ユニットとするPIポリアミドの生物化学的特性に着目して

いる。元来、PI ポリアミドは *Streptomyces* 族の細菌から単離された抗生物質であるディスタマイシンやネトロプシンによる DNA 塩基配列認識機構を模倣して設計された人工機能分子である (図 1) [4,5].

DNA 二重らせん構造の表面には深浅 2 種類の溝があるが、PI ポリアミドはその浅い方の溝 (マイナーグループ) に入り込み、DNA の各塩基 (A, T, G, C) との間で水素結合を介して認識しながら DNA と可逆

的に結合する機能を有している。優れた細胞・核膜透過性を有する PI ポリアミドの DNA 配列特異的な結合性は X 線結晶構造解析と各種 NMR 測定によって確認されており、一般的な転写因子の親和性に匹敵することが知られている。現在では固相担体を用いる合成技術が確立しており、特定の DNA 塩基配列を特異的に認識して結合する PI ポリアミドを設計・合成することが可能である。

これまで様々な機能を付与した機能性 PI ポリアミドと遺伝子本体である DNA との化学的な相互作用を解析しながら、プローブやツールとして生体応用を目指した研究が続けられている。一般に二つ以上の異なる機能を有する新規機能性分子の設計において、各々の特異的な機能を損なうことなく両立させることが研究の成否の鍵を握っている。本報では、PI ポリアミドの高い塩基配列認識能を活かした新規機能分子の開発研究について、我々の研究成果を中心にトピックを挙げて概説したい。また、PI ポリアミドの化学的特性を活かした新しいタイプの機能分子の生体応用に向けた可能性についても述べる。

2. ヘアピン型 PI ポリアミドの有する DNA 塩基配列特異的な親和性

図 1 に示すように P や I は、アミノ酸の場合と同様に N 末端と C 末端を有しており、DNA との結合様式において、Dervan 則と呼ばれる汎用的な規則性が存在している。一般的に、PI ポリアミドの合成に関しては Boc[6]、あるいは Fmoc[7] と呼ばれる保護基を用いる固相合成法が報告されており、市販のペプチド自動合成機を用いて合成が可能である。代表的な例として、二つの PI テトラアミドを γ -アミノ酪酸(γ)で連結したヘアピン型 PI ポリアミドを挙げる (図 2)。このような PI ポリアミドは DNA マイナーグループ内で γ -アミノ酪酸部分で折れ曲がった (γ -turn)ヘアピン型構造を形成している。N 末端→C 末端が逆平行に配向した状態で形成するヘアピン型構造によって、PI ポリアミドは DNA と水素結合を介する高い結合親和性を発揮する。このようなヘアピン型構造の形成は個々の PI ポリアミドにおいて特定の標的塩基配列を有する DNA マイナーグループ内で主に観察される現象である。PI ポリアミド中の I/P の配置によって G/C 塩基対を正確に識別する一方、P/P の配置によって A/T あるいは T/A 塩基対を認識している[8]。ただし、現在においても、A/T と T/A 塩基対に対する不十分な識別能は解決すべき問題として未だ残されている。通常 I と P に加え、DNA に対する親和性を増すためにポリアミドの C 末端にはジメチルアミノプロピル (Dp) 基が配置されている。また、 γ -turn 部分は A/T あるいは T/A 配列認識能を有しており、特定塩基配列に対して特異的に結合する PI ポリアミドを任意に設計することが可能である。

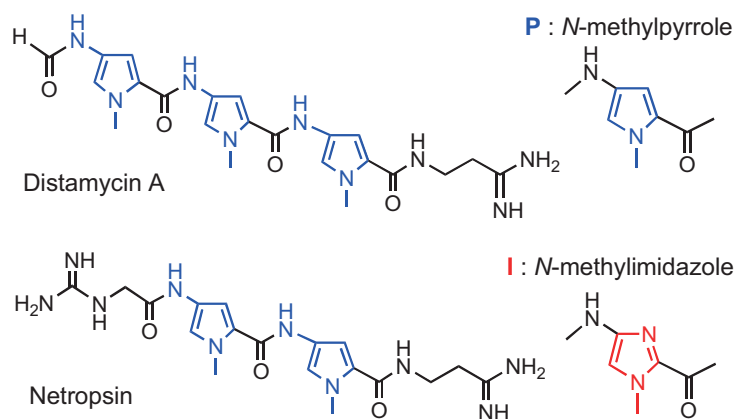


図1 ディスタマイシンA, ネトロプシン, N-メチルピロール, N-メチルイミダゾールの化学構造

より長い塩基対を正確に PI ポリアミドによって認識することは、単純に PI アミド構造を延長して行くだけでは不可能である。同一 DNA 鎖内の塩基間の距離とポリアミドのアミド結合に存在する各水素原子間の距離にはズレがあるため、5 個の PI が連結されたペンタミドになると著しく DNA との結合性が低下することが実験的に示されている。そのため、化学構造的に柔軟性をもつ β -アラニン(β)を PI ポリアミド構造内に導入することで水素結合を介した最適な結合位置を補正している。実際に、 β で延長した PI ポリアミドにおいて、HIV-1 遺伝子配列上の 16 塩基対認識を可能にした例も報告されている (図 3) [9]。

このようなヘアピン型 PI ポリアミドの標的配列に対する結合親和性は、一般的な DNA 結合性タンパクの結合能に匹敵しており、数多くの特定遺伝子の発現制御に関する研究に応用されている。例えば、Dervan らは、タンパク質分子の中で亜鉛イオンとの配位により特異な構造が形成される Zn フィンガーと呼ばれる部分を持つタンパク質、TFIIIA の認識配列中の四番目のフィンガーの結合配列である 5'-AGTACT-3'を標的とするヘアピン型 PI ポリアミドを合成し、TFIIIA の結合を阻害することにより、5S-rRNA 遺伝子の転写を選択的に抑制することに成功している[10]。また、転写因子である TATA-box 結合タンパク質(TBP), Lymphoid-enhancer 結合因子 (LEF-1), Ets-1 の DNA に対する結合に拮抗するヘアピン型 PI ポリアミドを合成し、特定遺伝子の転写や複製を抑制することが可能なことを報告している[11]。

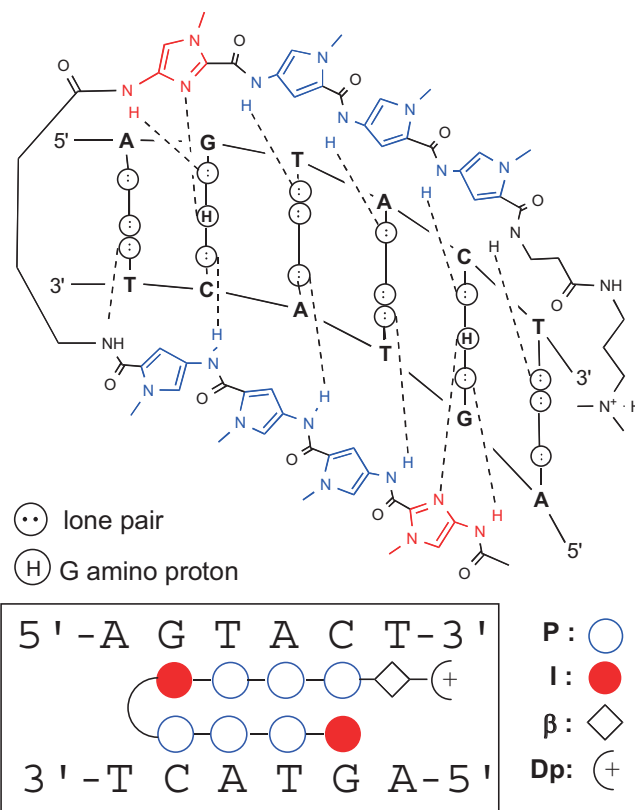


図 2 DNA (5'-AGTACT-3' / 3'-TCAATG-5') とヘアピン型 PI ポリアミドとの可逆的な結合モデル。

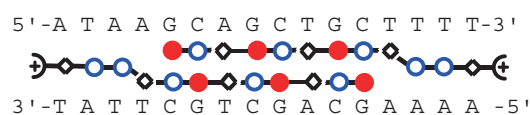


図 3 PI ポリアミドのヘテロダイマー形成による特定16塩基対認識モデル

3. DNA 塩基配列特異的共有結合形成能を有する PI ポリアミド

転写因子等の DNA 結合性タンパクに匹敵する高い配列特異的結合能によって、特定遺伝子発現の制御や機能解析のためのツールとしての PI ポリアミドの生物化学的応用も期待されてきた。実際に、米国 (GeneLab 社, GeneSoft 社) や、英国 (Spirogen 社) において PI ポリアミドの治療への応用を目指したベンチャー企業も設立されている。PI ポリアミドの特定遺伝子発現の制御機能に基づいた臨床応用を目指した研究も多数報告されている。しかしながら、これらの PI ポリアミドの作用機構は、DNA に対して水素結合を介して可逆的に結合することによって転写因子と DNA との結合を競合的に阻害するものがほとんどである。従って、特定遺伝子発現制御を目的とした PI ポリアミドの標的配列は、遺伝子配列 (Coding Sequence) の上流にある制御領域 (Regulatory Sequence) の近傍にある、転写因子の結合領域に限定される。一般に転写因子の結合領域は様々な遺伝子間で共通している場合が多

く、関連する多数の遺伝子群全体に影響を及ぼす可能性が高い。加えて、ヘアピン型 PI ポリアミドの可逆的な結合では、コード領域内で転写している状態の RNA ポリメラーゼを止めることは不可能である[12]。

一般的に特定遺伝子発現を人為的にコントロールする方法として、遺伝子の転写産物である mRNA に対する相補的な核酸誘導体を投与し、mRNA からタンパクへの翻訳を阻害するアンチセンス法が挙げられる。現在までに、サイトメガロウィルス性網膜炎治療薬として vitravene と呼ばれる 21 塩基配列から成る S-oligo がアンチセンス医薬品として存在している。加えて、血管形成に関与する糖タンパク質(VEGF)に特異的に結合する RNA アプタマーとして 2004 年に開発された Macugen も、加齢性黄斑変性症に対する治療薬であり核酸医薬としての貴重な成功例として挙げられるだろう。臨床応用へ核酸医薬の実現に向けた鍵は、分解酵素耐性の獲得にある。一方、配列選択的に特定 mRNA を切断するリボザイムや 2 本鎖 RNA を用いた RNAi, siRNA と呼ばれる特定の mRNA を破壊する方法の研究の多くは、標的として多数のコピーが存在する細胞内 mRNA に対する翻訳の抑制を目指しているため、未だ臨床での実用化には至っていない。また、特定遺伝子発現の転写の段階を抑える別の方法として、標的とする相補的な二本鎖 DNA と直接会合させて強い三重鎖を形成させるアンチジーン法が挙げられる。しかしながら、アンチジーン法は標的となる塩基配列がプリン塩基 (A と G) の連続した部分に限られていることや、またオリゴヌクレオチド誘導体自身の細胞内の核への透過性の低さも指摘されている。

ヒト細胞の遺伝子発現制御技術として、上記のアンチセンスやアンチジーン法は、PI ポリアミドと競合している研究分野かもしれない。一方で、mRNA を標的としているアンチセンス法と PI ポリアミドの間での遺伝子発現制御機構における競合は少なく、相加的、相乗的な制御効果が期待できるだろう。

我々は 90 年代後半より現在に至るまで、機能性 PI ポリアミドの設計と合成、及びそれらの生物化学的機能性評価を一貫して継続してきた[13]。中でも、特定遺伝子発現制御ツールとして、DNA 塩基

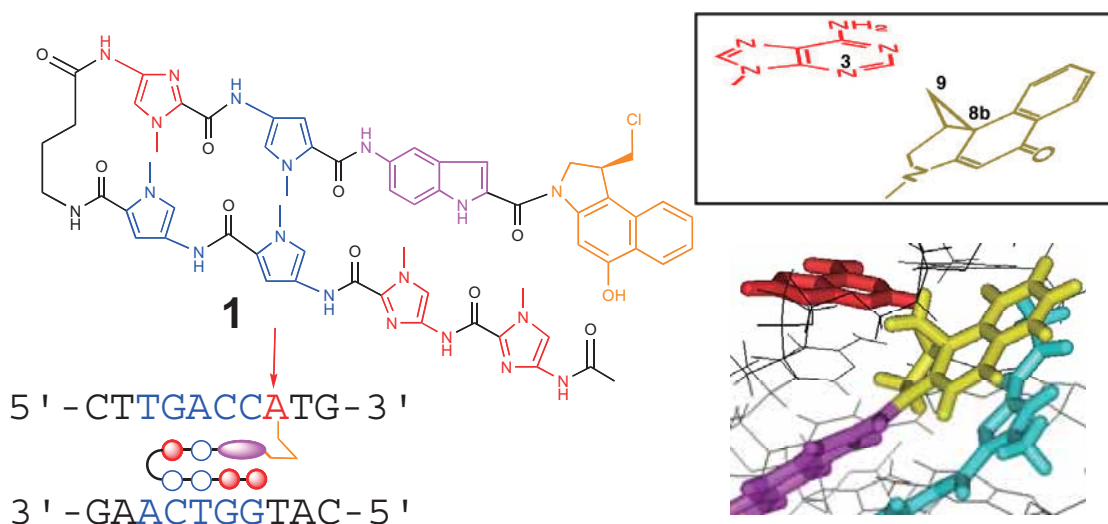


図4 配列特異的にDNA内の特定配列 (5'-TGACCA-3' / 5'-TGGTCA-3') 内のアデニンN3位をアルキル化する機能性ヘアピン型PIポリアミド**1**. 青と赤で示したピロール、イミダゾール環はDNAの塩基配列と特異的な水素結合を形成する。橙色で示したseco-CBI部分がDNA中のA残基と反応して共有結合を形成する。赤紫色で示したindole linkerはseco-CBIがDNA中の反応すべきA残基に対して適切な位置に来るようにPIポリアミドとDNA中の塩基配列の長さのずれを補正している。右側上下段の図には、seco-CBI部分をアデニンへのC-N結合形成する直前の構造で描いてある。左図に描かれた構造からHClが脱離し、3員環を含む構造となっている。

配列を高精度に認識し、さらに DNA 内の特定箇所新たな化学結合（共有結合）を形成する高いレベルでの複合機能を持つ PI ポリアミドについて研究を進めている。数多くの配列特異性を有した機能分子を設計し、実際に合成・機能評価を進めた。その一つとして、アルキル化能を有する *seco*-CBI[14]（図 4 中、橙色で描いた部分）とヘアピン型 PI ポリアミドをインドールリンカー（図 4 中、赤紫色で描いた部分）によって連結させた機能分子 **1** [15]が、配列特異的に DNA 内の特定配列（5'-TGACCA-3'/5'-TGGTCA-3'）内のアデニン N3 位をアルキル化する機能を発揮するように分子設計された。実際に合成したところ、期待通りの特異的な DNA へのアルキル化を起す事が出来た（図 4）。DNA アルキル化反応を分子モデリングによって計算した結果では、インドールリンカーの存在が *seco*-CBI 内のシクロプロパンの橋頭位をアデニン N3 位との反応に最適の位置に調整していることが示唆された。このことは、優れた機能性 PI ポリアミドの設計において、マイナーグループ内で塩基配列を認識する部位と共有結合を生成する機能部位の相対位置が最適化されていることの重要性を示している。

この位置最適化の考え方にに基づき、さらに機能性 PI ポリアミド **2** を合成し、約 400 塩基対の二本鎖 DNA 中に埋めこまれた標的配列 5'-ACAAATCCA-3'/5'-TGGATTGT-3'を認識し、図 5 中に太字で示した **A** に対して、高い反応効率で配列特異的にアルキル化する能力があることを確認した[15]。DNA に作用する機能分子設計を進めるためには、細胞内環境下でも化学的な機能を発揮できることが重要である。PI ポリアミドの基本骨格はラット体内で代謝による分解を受けにくいことが報告されており[16]、加えて反応部位の *seco*-CBI も非常に安定性に富む分子であるため、中性水溶性条件下で加水分解をほとんど受けない。

PI ポリアミドを特定遺伝子の発現制御を可能にする生物化学的ツールとして実用化するためには、合成ラインを確立し安定して供給することが重要である。我々の研究室でも 2000 年以降、PI ポリアミドの合成法を従来の液相合成から固相合成へと技術変換を進めていた。研究の進展に伴って、様々な遺伝子の特徴的な塩基配列に対応可能な合成技術確立し、多品種の配列特異的結合能を有する PI ポリアミドを安定して合成供給することが可能になった。我々の研究室で行っている現在の PI ポリアミド骨格の合成は、Fmoc で保護されたアミノ基を持つ P と I のモノマー誘導体を原料とする Fmoc ペプチド固相合成技術を活用し、SHIMADZU PSSM-8 ペプチド合成機により半自動操作で行われている。PI ポリアミドの生成は、ESI-TOF-MASS と ¹H-NMR によって確認している。

Fmoc 固相合成法の技術革新と並行して、様々なヘアピン型 PI ポリアミドを用いて細胞生物学的な機能評価を実施した。生物化学的ツールとして実用化に向けた共同研究において、細胞増殖抑制機能を持つタンパク質 TGF-β の元となる遺伝子を標的とした PI ポリアミドに関する機能評価が進んでいる[17]。著者

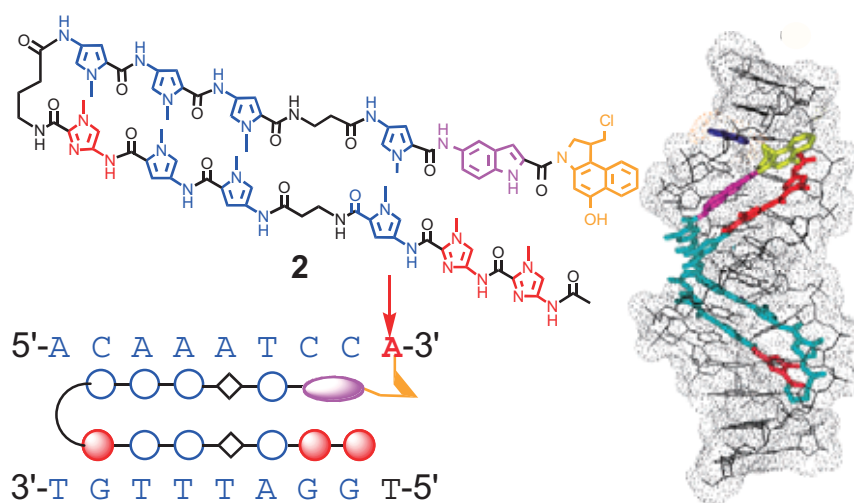


図 5 配列特異的に DNA 内の特定配列（5'-ACAAATCCA-3' / 5'-TGGATTGT-3'）内のアデニン N3 位をアルキル化する機能性ヘアピン型 PI ポリアミド **2**

らも特定遺伝子の発現制御能の評価において、特定塩基配列を標的とする機能性 PI ポリアミドの能力を確認している。ウイルス等を用いずに、緑色蛍光タンパク質(GFP)配列を含む plasmid (細胞内で複製され細胞分裂時にも分裂後の細胞それぞれに受け継がれるが、染色体には含まれない DNA) を細胞内に導入した培養癌細胞内において、配列特異的アルキル化によって選択的に GFP 発現を阻害することに成功した[18]。また、機能性 PI ポリアミドの特異的な共有結合形成が細胞増殖に与える影響を確認するために、39 種類の培養ヒトがん細胞系において包括的な細胞毒性評価も実施しており、その抗癌活性配列特異性との比較解析を含めて詳細を報告している[19]。

さらに機能性PIポリアミドの分子設計を進めると、適切な位置にβを導入することによって、認識配列の長さを拡張することが可能である。9塩基対配列を認識してアルキル化する機能性PIポリアミド2の開発を契機として、βの位置を調節したインドール基とアルキル化部位(*seco*-CBI)を結合した機能分子3[20]、二つのヘアピンを直列につないだ形にして認識を拡張させたタンデムヘアピン型PIポリアミド4[21]、2種類のPIポリアミドを同時に添加し、一方のポリアミドの特定の核酸塩基配列に対する強い配位能により他方のポリアミドをより選択的に特定の塩基配列に配位させるヘテロダイマー認識様式でアルキル化する可能性を示した5[22]、アルキル化部位を白血病治療薬としても用いられているクロラムブシルの構造に変換した6[23]などのような機能分子設計を展開した(図6)。各々の機能分子による二本鎖DNA配列に対する選択的認識能、アルキル化能、およびヒト培養癌細胞に対する増殖阻害能の評価を進め、一連の機能性PIポリアミドの汎用性を確認した。

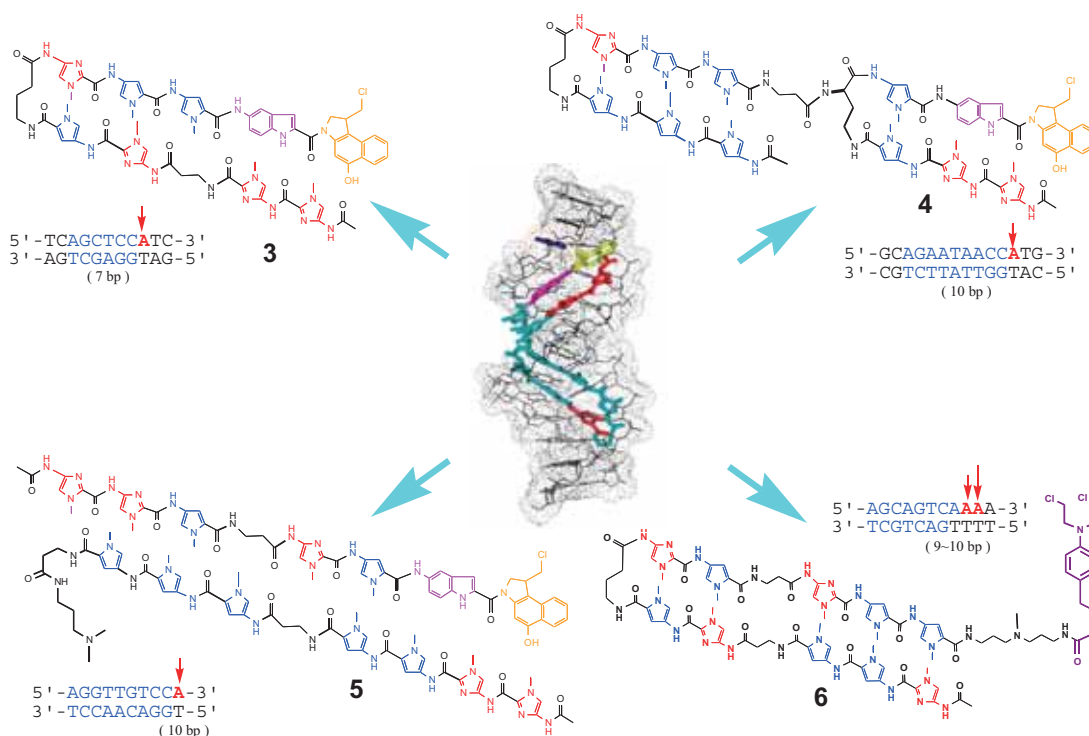


図6 機能分子設計を拡張させた機能性ヘアピン型PIポリアミド3-6. 図中に記したbp数は、認識に用いられ、その末端がアルキル化される塩基対の数を示す。

我々が研究開発を進めた共有結合形成能を有する機能性PIポリアミドは、標的とするDNA塩基配列中のアデニンのN3位に対して共有結合することが可能である。従って、理論的には特定遺伝子をコードしている領域を標的配列に設定することが可能であり、可逆的な結合性を有するPIポリアミドよりも強力な特異性を持つ遺伝子制御が期待される。

4. DNA塩基配列特異的蛍光特性を有するPIポリアミド

既存の多くの遺伝子解析技術の共通の特徴として、遺伝子本体に由来する一本鎖核酸（DNA や RNA）とプローブ DNA との二本鎖形成能（ハイブリダイゼーション）を利用していることが挙げられる。このような方法の一つとして、DNA や RNA の主鎖を構成する糖の代わりにアミノ酸を用いた人工合成分子であるペプチド核酸(Peptide Nucleic Acid, PNA)をプローブ分子として用いている事もある。これらの遺伝子解析手法は特定の生物種の一連の核酸配列の中で一塩基対のみが高い確率で他の個体とは異なる様な部分（一塩基多型）を検出する手法として有効である。ハイブリダイゼーションを利用して遺伝子配列の繰り返し数の増減や遺伝子マッピングを解析することも行なわれている[24]が、その作業過程に 2 本の DNA 鎖を分離する変性処理が必要なため、この方法では生細胞内の二本鎖 DNA を直接対象として適用するのは困難である。

ヘアピン型 PI ポリアミドは二本鎖 DNA に対して特異的に結合する特性を有している。しかしながら、標的 DNA に対する結合—解離状態の間での PI ポリアミド自体の分光学的特性の差異は、光吸収スペクトルでの検出が可能なレベルではない。一方で、蛍光基を連結させた様々な配列特異性を有するポリアミドに塩基配列との結合と解離の状態の間で蛍光を on/off できるような機能を持たせられれば、高感度で二本鎖 DNA 塩基配列を解析する事が可能となる。この時、導入された蛍光基が DNA との結合—解離に伴い明確な状態変化が起こることが重要である。このようなハイブリダイゼーション処理が不要な手法は、生細胞において二本鎖 DNA 中の特定の遺伝子配列の動的構造変化等を簡便に定量化する技術への応用も期待される。

我々の研究室では、特定遺伝子配列を標的とした PI ポリアミドは、疾患遺伝子配列等を含む繰り返し配列数の増減検出に向いていると考えた。そこで、まずハンチントン病の発症要因と報告されている 5'-(CAG)₃-3'/5'-(CTG)₃-3' 繰り返し配列を標的とする蛍光性 PI ポリアミドの合成と機能評価を行った。一般に、このような三塩基対繰り返し配列は、様々な遺伝子性疾患の発症要因として共通して生体内で観察されている。

我々は、提案したコンセプトの実現に向けて、主に二つの研究を推進した。

第一に、2つのピレン基を PI ポリアミドの適切な位置に導入した蛍光性 PI ポリアミドの溶液に対して、CAG 繰り返し配列を含む二本鎖 DNA オリゴマーを加えた結果、DNA 濃度依存的なピレンのエキサイプレックス発光（480 nm）を観察することに成功した（図7）。二本鎖 DNA サンプルに対して配列特異的なピレンのエキサイプレックス発光が観察された例は稀である。現在、蛍光性 PI ポリアミドが DNA のマイナーグループ内に水素結合を介して配列特異的に結合した後、2つのピレン環が立体的に隣接したことに起因する蛍光発現機構を提案し、その妥当性を考察している[25,26].

テロメアと呼ばれるヒト染色体末端部の構造は、数千塩基対の繰り返し配列を含んでいる。第二の課題として、この二本鎖配列(5'-GGGTTA-3'/5'-TAACCC-3')の繰り返し部分を標的とする機能性 PI ポリアミドの開発を精力的に進めた。特定位置をアルキル化す

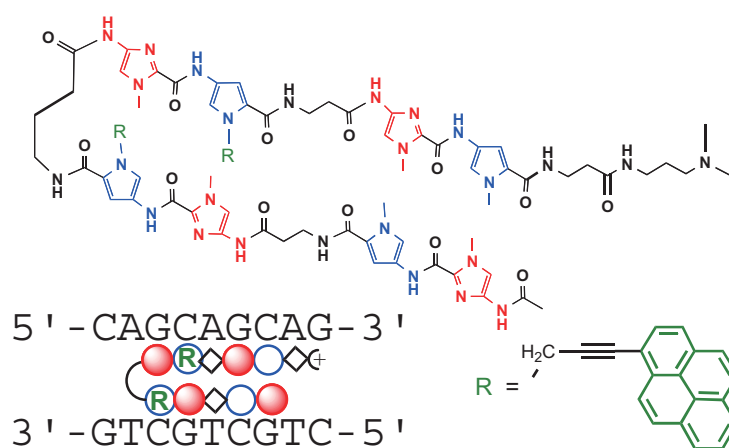


図7 CAG繰り返し配列を標的とする蛍光性PIポリアミドの化学構造

るためインドール基と *seco*-CBI を有する複合体 **7** [27]や前述のクロラムブシル部分を有する複合体 [28]の検討を行い、また、蛍光基としてペリレンを導入した PI ポリアミドの合成・機能評価も進めた。興味深いことに、 α と β で構成されるペリレン誘導体化したポリアミド **8** はパートナー分子と併用した時のみ、313 nm の励起光からペリレンに由来した DNA 濃度依存的な蛍光 (450 nm-550 nm) が観察された[29]。発光機構の詳細は未だ証明できていないが、現在、我々は二本鎖 DNA に特異的に結合した PI ポリアミドからペリレンへの効率的なエネルギー移動による蛍光機構を提唱している (図 8)。

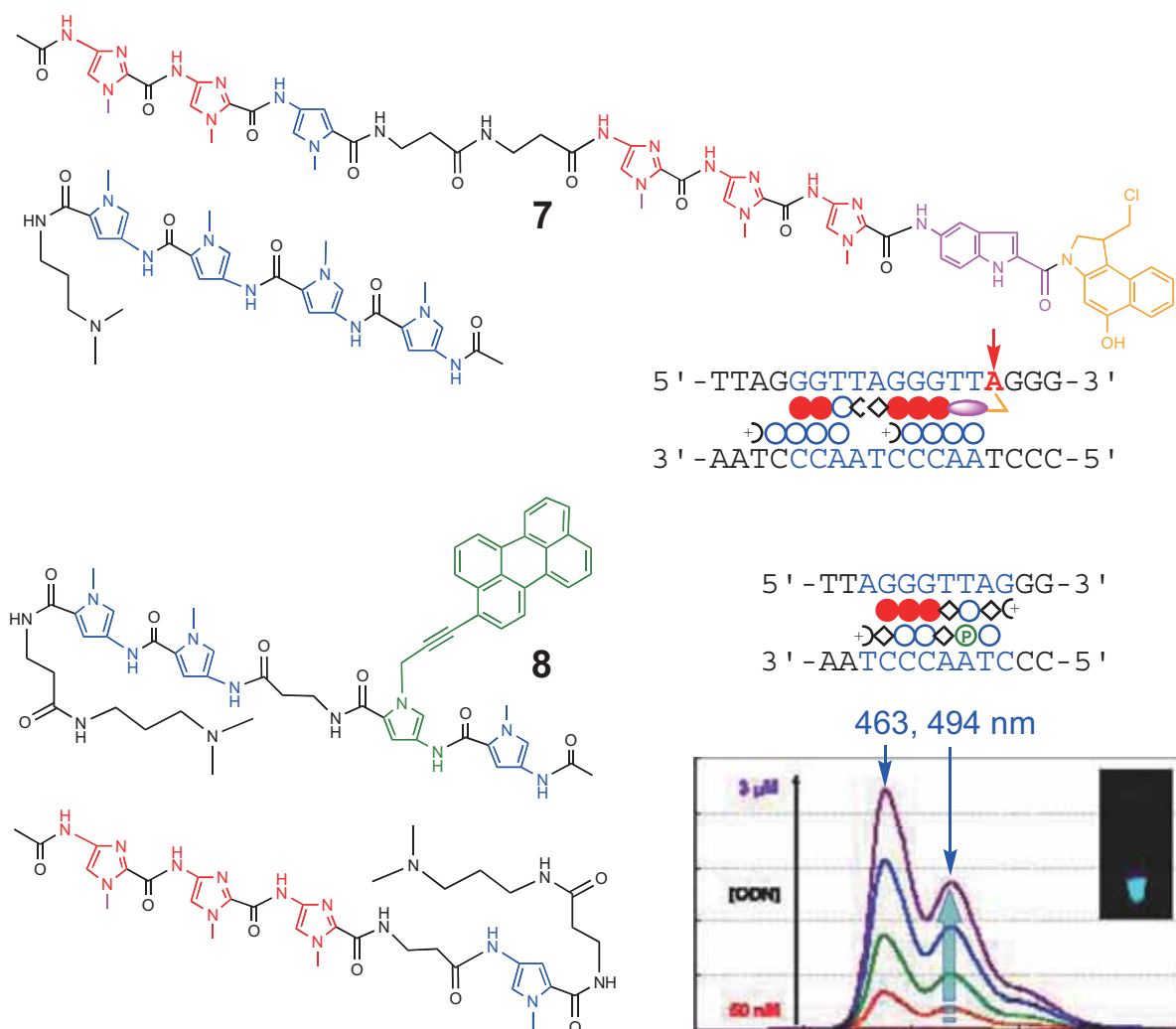


図8 ヒトテロメア繰返配列を標的とするPIポリアミド:配列特異的アルキル化**7**と配列特異的蛍光性**8**。

このように細胞内に常在する繰返し塩基配列において、塩基配列特異的な蛍光能を有する PI ポリアミドを設計・合成し、それらの DNA オリゴマーに対する機能を確認した。これらの結果は、異なる配列特異性を有した蛍光性ポリアミドが、本章の冒頭で紹介した PNA のハイブリダイゼーションを用いる既存のイメージング技術とも併用可能であることを示唆している。我々は、蛍光性 PI ポリアミドの DNA オリゴマーに対する実験結果を基盤として、将来的には生細胞内での局所的な DNA 構造や動的構造変化の追跡を可能にする細胞内 DNA センシング技術への応用を目指している。特に、細胞の増殖に関連しているテロメア塩基配列、神経変性疾患に関連している三つ組み塩基配列、ある

いは、転写活性化に由来する構造変化が起きていると推測される転写開始領域にある GC 残基に富む配列部分等に対して効率的な蛍光発光確認を可能にする蛍光性 PI ポリアミドは生物学的ツールとして開発する価値があると考えられる。

5. 機能性 PI ポリアミドの可能性

既存の細胞内の遺伝子機能解析法として、ライブラリー解析により最適化された特定遺伝子に親和性のあるペプチド小分子を投与して発現の違いをみる手法がある[30]。しかしながら、ペプチド小分子が本当に特定遺伝子と相互作用しているか確認することは困難であり、機構的にも不明な点が多い。また、特定遺伝子発現の制御という観点から考えると遺伝子の一部が改変・無効化された遺伝子組換えマウス、いわゆる、ノックアウトマウスを用いる事も重要な技術である。しかし、その作成には高度な生物学的技術や費用、確立に向けた時間がかかる。複数の遺伝子を同時にノックアウトすることも可能になっているが、胎児の元となる胚発生の段階での困難さは飛躍的に増大することになる。何れにせよ、化学者にとってノックアウトマウスは実施困難な手法である。

一般的な PI ポリアミドは DNA に対して水素結合で結合するのみで反応性はなく、転写因子の結合を競合的に抑えることで遺伝子発現のコントロールを行っている。各種 NMR による測定によって、PI ポリアミド-DNA 複合体の高次構造が解析されている。PI ポリアミドによる特定遺伝子発現の制御は、抑制のみでなく活性化できる可能性も示されている[31]。それに対して、我々の機能性 PI ポリアミドは遺伝子本体である二本鎖 DNA に直接共有結合を形成する事が出来、遺伝子発現の制御について更なる可能性を提案することができる。また、配列特異的蛍光性を有する PI ポリアミドは、様々な遺伝子配列に対応した生細胞内 DNA イメージングのための新しい基盤技術となると期待される。様々な疾病の要因となっている遺伝子配列の簡便・迅速な生体内での追跡を可能にすれば、遺伝子の機能解析に関連するライフサイエンス分野の技術革新に繋がるだろう。

以上より、我々の開発した様々な機能性 PI ポリアミドは、DNA の特定配列を正確に認識して結合させることが可能であり、最新のバイオインフォマティクス技術と組み合わせることで、独創的な遺伝子機能の解析データが得られる可能性があると考えられる。

謝辞

本研究は、科学研究補助金、特定領域研究「DNA 配列に基づくテーラーメイド抗癌剤」、若手研究 (A)「反応性 Py-Im ポリアミドによる遺伝子機能解析法の確立」、基盤研究 C「DNA-タンパク構造を特異的に制御する機能性ポリアミドの開発」、及び、GCOE プログラム「物質科学の新基盤構築と次世代育成国際拠点」より補助を受けて行われており、感謝を申し上げます。

参考文献

- [1] 関根光雄, 斎藤烈 編, 「ゲノムケミストリー」講談社(2003)
- [2] 杉本直己 編, 「生命化学のニューセントラルドグマ-テーラーメイド・バイオケミストリーのめざすもの」化学同人(2002)
- [3] 斎藤烈, 杉山弘, 中谷和彦 編, 「ゲノム化学-医学, 分子生物学への応用と展開」化学同人(2007)
- [4] D. E. Wemmer, P. B. Dervan, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **7**, 355 (1997).
- [5] P. B. Dervan, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 2215 (2001).
- [6] E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6141 (1996).

- [7] N. R. Wurtz, J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Org. Lett.*, **3**, 1201 (2001).
- [8] P. B. Dervan, B. S. Edelson, *Curr. Opin. Stru. Biol.*, **13**, 284 (2003).
- [9] J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 3534 (1998).
- [10] J. M. Gottesfeld, L. Neely, J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Nature*, **391**, 468 (1998).
- [11] L. A. Dickinson, R. J. Gulizia, J. W. Trauger, E. E. Baird, D. E. Mosier, J. M. Gottesfeld, P. B. Dervan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **95**, 12890 (1998).
- [12] M. S. R. C. Murty, H. Sugiyama, *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 468 (2004).
- [13] T. Bando, H. Sugiyama, *Acc. Chem. Res.*, **39**, 935 (2006).
- [14] D. L. Boger, T. Ishizaki, P. A. Kitos, O. Suntornwat, *J. Org. Chem.* **55**, 5823 (1990).
- [15] T. Bando, S. Sasaki, M. Minoshima, C. Dohno, K. Shinohara, A. Narita, H. Sugiyama, *Bioconjugate Chem.* **17**, 715 (2006).
- [16] T. Nagashima, T. Aoyama, T. Yokoe, A. Fukasawa, N. Fukuda, T. Ueno, H. Sugiyama, H. Nagase, *Bio. Pharm. Bull.* **32**, 921 (2009).
- [17] E-H.Yao, N. Fukuda, T. Ueno, H. Matsuda, N. Nagase, Y. Matsumoto, H. Sugiyama, K. Matsumoto, *Cardiovascular Research*, **81**, 797 (2009).
- [18] K. Shinohara, A. Narita, T. Oyoshi, T. Bando, H. Teraoka, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 5113 (2004).
- [19] K. Shinohara, T. Bando, H. Sugiyama, *Anti-Cancer Drug*, **21**, 228 (2010).
- [20] T. Bando, M. Minoshima, G. Kashiwazaki, K. Shinohara, S. Sasaki, J. Fujimoto, A. Ohtsuki, M. Murakami, S. Nakazono, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 2286 (2008).
- [21] S. Sasaki, T. Bando, M. Minoshima, K. Shinohara, H. Sugiyama, *Chem. Eur. J.* **18**, 864 (2008).
- [22] M. Minoshima, T. Bando, S. Sasaki, K. Shinohara, T. Shimizu, J. Fujimoto, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 5384 (2007).
- [23] M. Minoshima, T. Bando, K. Shinohara, K. Kashiwazaki, S. Nishijima, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 1236 (2010).
- [24] I. Ghosh, C. I. Stains, A. K. Ooi, S. Segal, *J. Mol. Biosyst.* **2**, 551 (2006).
- [25] T. Bando, J. Fujimoto, M. Minoshima, K. Shinohara, S. Sasaki, G. Kashiwazaki, M. Mizumura, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 6937 (2007).
- [26] J. Fujimoto, T. Bando, M. Minoshima, S. Uchida, M. Iwasaki, K. Shinohara, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 5899 (2008).
- [27] G. Kashiwazaki, T. Bando, K. Shinohara, M. Minoshima, S. Nishijima, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 1393 (2009).
- [28] G. Kashiwazaki, T. Bando, K. Shinohara, M. Minoshima, H. Kumamoto, S. Nishijima, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 2887 (2010).
- [29] J. Fujimoto, T. Bando, M. Minoshima, G. Kashiwazaki, S. Nishijima, K. Shinohara, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 9741 (2008).
- [30] J. Tong, C. Hassig, G. Schnitzler, R. Kingston, S. Schreiber, *Nature*, **395**, 917 (1998).
- [31] A. K. Mapp, A. Z. Ansari, M. Ptashne, P. B. Dervan, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **97**, 3930 (2000).

著者略歴



板東 俊和 (Toshikazu Bando) 大学院理学研究科 准教授
1998 徳島大学大学院薬学研究科後期博士課程修了
1998 徳島大学 博士 (薬学)
1998 米国Scripps研究所 博士研究員
1999 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 CREST博士研究員
2001 同大学 生体材料工学研究所 研究機関研究員
2002 同大学 生体材料工学研究所 助手
2003 同大学 大学院疾患生命科学部 助手
2004 京都大学大学院理学研究科 助手
2005 大学院理学研究科 助教授 (2007年より現職)



杉山 弘 (Hiroshi Sugiyama) 大学院理学研究科 教授
1982～1984 京都大学大学院工学研究科博士課程
1984～1986 ヴァージニア大学化学科博士研究員
1986～1987 日本学術振興会特別研究員
1988～1993 京都大学工学部合成化学科助手
1993～1996 京都大学工学部合成化学科助教授
1996～2003 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所教授
2003～ 現職