

NEWS RELEASE

報道関係者 各位

2013年10月28日
国立大学法人 東京農工大学
独立行政法人 国立成育医療研究センター
公益財団法人 サントリー生命科学財団

グアニン四重鎖構造を超高速かつ大量に検出する手法を開発

国立大学法人東京農工大学大学院工学研究院生命機能科学部門の長澤和夫教授、池袋一典教授および国立成育医療研究センターの秦健一郎部長、中林一彦室長、サントリー生命科学財団 寺正行博士の研究グループは、DNA 中の特殊な高次構造であるグアニン四重鎖構造を、グアニン四重鎖と選択的に結合する蛍光プローブ分子および DNA マイクロアレイを用いることで、迅速かつ大量に検出する手法を開発した。DNA 中のグアニン四重鎖は、生命現象を担う新しい鍵構造として注目されているが、これまでごくわずかの領域でしかその存在が知られていなかった。今後この成果により、グアニン四重鎖に基づく生命現象の解明および難治性疾患に対する創薬研究への発展が期待される。

本研究成果は、10月25日に Angewandte Chemie International Edition に掲載(WEB)されました。
該当ページ：<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201305366/abstract>

現状：染色体に存在する DNA は、私たち生命の全ての遺伝情報（ゲノム）を含んでいます。このゲノムをもとに、RNA が合成され（＝転写）、タンパク質が合成（＝翻訳）されることで、細胞一つ一つが必要とする要素を作り上げています。しかし、ヒトゲノムの解読（塩基配列解析）が完了した今でも、ゲノム中の大部分の領域での機能は不明なままです。

ところで DNA は通常二重らせんを形成していますが、最近グアニン四重鎖と呼ばれる DNA の特殊な構造が発見され（テロメア、c-myc プロモーター、c-kit プロモーターなど 10 数種類）、これが転写や翻訳を制御することで、様々な生命現象を担っていることがわかってきました。またこのグアニン四重鎖は、ヒトゲノムの様々な領域に存在することが最近の計算科学（バイオインフォマティクス研究）により示唆され、ますますグアニン四重鎖構造群の多様な生命現象への関与に注目が集まっています。ところが従来のグアニン四重鎖構造は偶然または経験的な予想により発見されたものであり、これまで実験的に新たなグアニン四重鎖を見つける手法がありませんでした。従って新しいグアニン四重鎖の機能研究の推進も非常に困難な状況でした。

研究体制：長澤和夫教授、池袋一典教授（東京農工大学大学院工学研究院）。秦健一郎部長、中林一彦室長（国立成育医療研究センター）。寺正行博士（サントリー生命科学財団）。

研究成果：グアニン四重鎖は、グアニン塩基を豊富に含む DNA からなる特殊な三次元構造です。長澤和夫教授の研究グループではこれまでに天然有機化合物であるテロメスタチンの化学構造をもとに、グアニン四重鎖に特異的に結合する分子として大環状ポリオキサゾール系分子（OTD）を開発してきました。今回研究チームは、グアニン四重鎖を可視化するために、OTD に蛍光物質を連結した化合物（蛍光プローブ）を合成しました。この蛍光プローブはグアニン四重鎖だけを選択的に可視化する理想的な特性を有していました（二重らせんを含む他の DNA 構造は可視化しません）。そこでこの蛍光プローブを、DNA マイクロアレイと呼ばれる多くの種類の DNA が固定化された基板上に作用させたところ、約 90,000 種類の DNA 配列中から、約 2,000 種類もの大量の新規グアニン四重鎖を可視化し、検出することができました（下図）。なおこの検出に要する時間はわずか 3~4 時間です。

これら新たに発見されたグアニン四重鎖の中には、転写、代謝、発生、ガン関連疾患等、重要な生命現象に関わることが知られている領域が多数含まれていました。さらに検出されたグアニン四重鎖は計算科学によりその形成が予測されていたものの他に、予測されていなかった配列も数多く含まれていることがわかりました。

今後の展開 : 今回開発した手法で、高速かつ大量に新規グアニン四重鎖を見いだすことに成功しました。本手法を応用することで、ゲノム中のグアニン四重鎖を全て同定することが可能です。また今回見いだされたグアニン四重鎖群の多くは、基礎的な生命現象やガンなどの疾患に関連していることから、グアニン四重鎖を介した生命現象の解明および難治性疾患に対する創薬研究に大きく貢献することが期待されます。

なおこの研究は、東京農工大学の学長裁量による経費補助を受けた重点研究の結果を一部に活用しています。

発表論文

Keisuke Iida, Takahiro Nakamura, Dr. Wataru Yoshida, Dr. Masayuki Tera, Dr. Kazuhiko Nakabayashi, Dr. Kenichiro Hata, Kazunori Ikebukuro and Kazuo Nagasawa

Fluorescent-Ligand-Mediated Screening of G-Quadruplex Structures Using a DNA Microarray

Angewandte Chemie International Edition

Article first published online: 21 OCT 2013 | DOI: 10.1002/anie.201305366

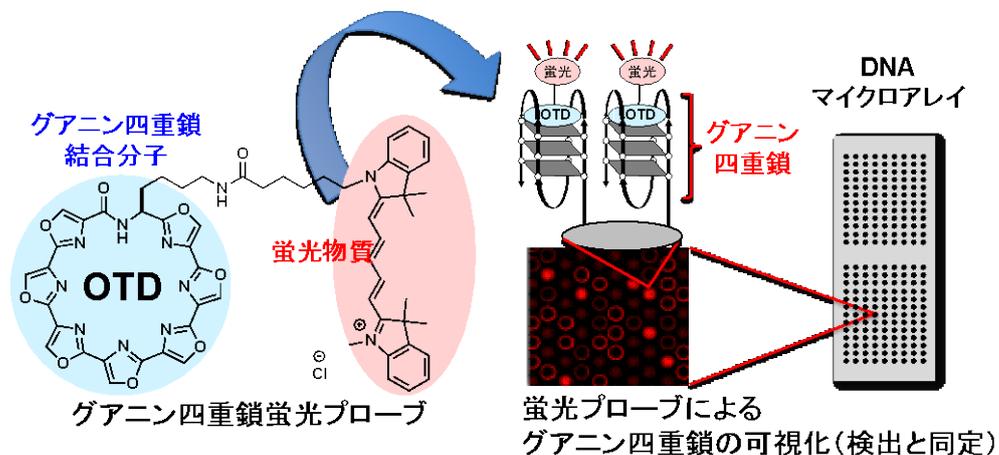


図 グアニン四重鎖蛍光プローブとマイクロアレイによるグアニン四重鎖の検出

◆ 研究に関する問い合わせ ◆

東京農工大学大学院工学研究院
生命機能科学部門 教授
長澤和夫 (ながさわ かずお)
TEL/FAX : 042-388-7295

◆ 報道に関する問い合わせ ◆

東京農工大学総務課広報室 TEL:042-367-5895 FAX:042-367-5553