

【配布先】文部科学記者会、科学記者会、府中市政記者クラブ



NEWS RELEASE

報道関係者 各位

2025年7月4日  
国立大学法人東京農工大学  
株式会社東レリサーチセンター  
日本分光株式会社

## グアニンリッチ DNA が示す新たな結合様式を解明 — インスリンとの相互作用に関わる新構造を発見、 創薬応用と新規インスリンセンサー開発に期待 —

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池袋一典卓越教授、中澤靖元教授ら、株式会社東レリサーチセンターの岩野直哉ら、日本分光株式会社の大山泰史、ならびにノースカロライナ大学チャペルヒル校の早出広司 卓越教授の共同研究グループは、様々な生体機能に関与することが知られているグアニンリッチな DNA<sup>※1</sup>が、グアニン四重鎖構造（G4 構造）を形成せずに、タンパク質と特異的に結合できることを初めて明らかにしました。特に、グアニンリッチなインスリンアプタマー<sup>※2</sup>である「IGA3」に注目し、インスリンとどのように相互作用するかを詳細に解析しました。これまで IGA3 は、G4 構造を形成してインスリンと結合すると考えられていましたが、本研究では、G4 構造では結合せず、新構造を形成することによってインスリンと結合することを発見しました。この成果は、グアニンリッチな DNA が G4 構造以外の新構造を形成することで、生命現象の制御因子として機能する可能性を示すものであり、がんや神経疾患などに対する新たな創薬ターゲットの理解を深めるとともに、これまで結合能力の弱さから実用化が困難とされているインスリンアプタマーの機能改良や新規開発にもつながることが期待されます。

本研究成果は、Small 掲載に先立ち、6月16日にオンラインで公開されました。

論文タイトル：Functional and Structural Analyses of Diverse G-Quadruplex and Non-G-Quadruplex Structures Formed by Guanine-Rich Nucleic Acids: A Study on the Insulin Aptamer

URL：<https://doi.org/10.1002/smll.202501336>

**背景：**核酸（DNA および RNA）は、一般的に知られている二重らせん構造（標準構造）に加え、生体内で特定の非標準構造を形成することが明らかになっています。非標準構造の一つとして、グアニンリッチな核酸が形成するグアニン四重鎖構造（G4 構造、図 1）が知られており、様々な生体機能に関与しています。このため、G4 構造はがんや神経疾患などの創薬ターゲットとして注目を集めて

います。また、標的分子に特異的に結合する核酸である「アプタマー」は、高い分子認識能を有し、バイオセンサーなどへ応用が進んでいます。アプタマーは抗体と比較して、化学合成が容易であることなどから、実用性の高い分子認識ツールとされています。特に G4 構造はタンパク質に結合しやすいことが知られており、G4 構造を形成するアプタマーは様々なバイオセンサーに使用されています。一方で、グアニンリッチな核酸が形成する G4 構造以外の非標準構造については、これまでその機能性は明らかにされていませんでした。

**研究体制**：本研究は、東京農工大学大学院工学研究院生命機能科学部門の池袋一典卓越教授、中澤靖元教授、塚越かおり助教（当時）、工学府生命工学専攻大学院生の富澤美月氏、稲葉真太郎氏、株式会社東レリサーチセンターの岩野直哉研究員、森龍真主任研究員（当時）、中野隆行主任研究員、日本分光株式会社の大山泰史 Project Leader、およびノースカロライナ大学チャペルヒル校の早出司卓越教授によって行われました。

本研究の一部は日本学術振興会（JSPS） 科研費 23K26461 の支援を受け、株式会社東レリサーチセンターと日本分光株式会社との共同研究で実施されました。

**研究成果**：本研究では、これまで G4 構造を形成することで標的タンパク質であるインスリンと結合すると考えられていたアプタマー（IGA3）が、G4 構造を形成しない状態でインスリンと相互作用することを明らかにしました。この結果は、IGA3 が周囲の環境条件に応じて多様な立体構造を柔軟に形成し、親和性を調節可能であることを示唆しています。特に、IGA3 の周辺における極めて微小な領域で、ナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) およびカリウムイオン ( $\text{K}^+$ ) の濃度が低く、G4 構造の形成が抑制される条件下においても、IGA3 はインスリンと特異的に結合することが確認されました。（図 2）

本研究では円二色性（CD）分光法<sup>注3</sup>、核磁気共鳴（NMR）法<sup>注4</sup>、吸光度を用いた熱差スペクトル（TDS）測定法<sup>注5</sup>を組み合わせることで、G4 構造を正確に解析する新たな方法の有用性を示しました。さらに、CD スペクトルデータに対して日本分光株式会社の特許技術である熱力学モデル拘束型多変量曲線分解交互最小二乗法（MCR-ALS）<sup>注6</sup>を用いることで、複数の構造が混合状態で存在する IGA3 から、インスリンと結合する特定の構造を抽出することに成功し、新構造の発見につながりました。

**今後の展開**：本研究は、グアニンリッチな DNA が G4 構造を形成しなくてもタンパク質と特異的に相互作用できることを明らかにした点で重要です。これは、グアニンリッチな DNA の機能性に関して、従来の「G4 構造形成」の概念を拡張し、G4 構造以外の立体構造を介しても生命現象を制御する可能性を示すものです。今後、このような非 G4 構造が実際に生体内で形成しているのかを検証することにより、新たな分子メカニズムの解明や創薬ターゲットの発見につながることが期待されます。

また、これまでに報告された実用化の可能性のあるインスリンアプタマーは IGA3 のみでした。今回、その相互作用メカニズムが明らかになったことで、IGA3 の機能改良や新規アプタマーの開発へつなげていくことができます。世界的な糖尿病の増加とともに、リアルタイムでインスリンを測定できるバイオセンサーの期待は高まっています。インスリンに特異的に、より強く結合するインスリンアプタマーは高感度なバイオセンサー開発につながっていくと期待されます。

#### 用語解説：

注1) グアニンリッチな DNA

DNA を構成する塩基（アデニン、チミン、グアニン、シトシン）のうち、グアニンを多く含む DNA 配列。

注2) インスリンアプタマー

生体内で血糖値を下げることのできる唯一のホルモンであるインスリンと特異的に結合する核酸分子。

注3) 円二色性 (CD, Circular dichroism)

光学活性を持つ分子の左右の円偏光の吸収差を測定する方法。光学活性を持つ核酸の塩基の配向に鋭敏であるため、分子全体のトポロジー（立体構造の違い）を評価できる。

注4) 核磁気共鳴 (NMR, Nuclear magnetic resonance)

磁場中に置かれた原子核の核スピンの共鳴現象により、試料の分子構造や物性を解析する方法。G4 構造解析においては、G-カルテット平面の Hoogsteen 型塩基対の水素結合を検出する。

注5) 熱差スペクトル (TDS, Thermal difference spectroscopy)

高温状態で分子が立体構造が形成しないときと、低温状態で立体構造を形成しているときの吸光度の違いを測定する方法。変化する波長に応じて、核酸が形成している立体構造の種類を評価する。

注6) 熱力学モデル拘束型多変量曲線分解交互最小二乗法 (熱力学モデル拘束型 MCR-ALS, Multivariate curve resolution alternating least squares)

MCR-ALS に熱力学モデルによる拘束を導入することで複数の成分が混合しているスペクトルデータから各成分の純粋なスペクトルとその濃度分布を高精度に分離・推定すると共に、各成分の熱力学パラメータの算出を可能とする (特許 第 7320894 号)。

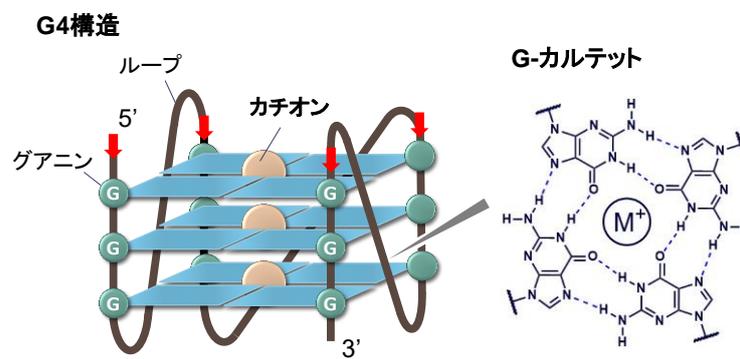


図1 : グアニン四重鎖構造 (G4 構造) のモデル図。(図は *Sma//* 2025, 2501336 を基に作成)

4つのグアニン分子が、右図のように、互いに結合してG-カルテットと呼ばれる平面構造を形成します。G-カルテットの中心にナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) やカリウムイオン ( $\text{K}^+$ ) などのカチオンが配位して構造を安定化させます。G-カルテットが積み重なることで、グアニン四重鎖の高次構造が形成されます。この構造の安定にはカチオンが不可欠であるため、カチオンの濃度が低い環境では、G4構造は形成されにくくなります。

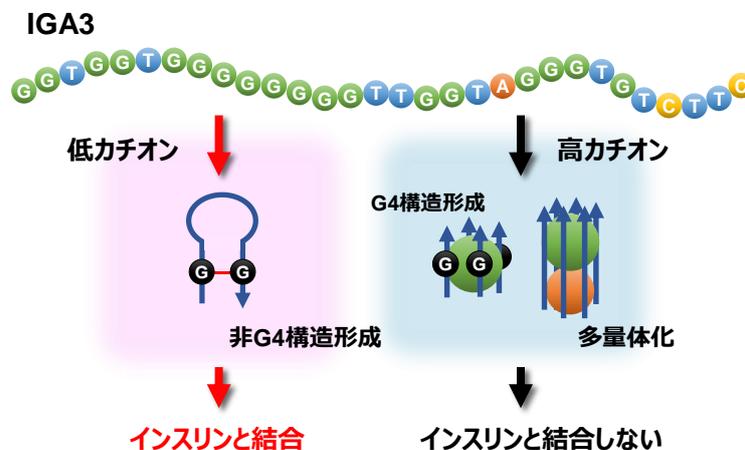


図2 : IGA3 のインスリン相互作用メカニズム。(図は *Sma//* 2025, 2501336 を基に作成)

◆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  
池袋 一典 (いけぶくろ かずのり)  
TEL/FAX : 042-388-7030  
E-mail : ikebu@cc.tuat.ac.jp

◆報道に関する問い合わせ◆

東京農工大学 総務課広報室  
TEL : 042-367-5930  
E-mail : koho2@cc.tuat.ac.jp

東レリサーチセンター 広報担当  
E-mail : public-relations.trc.mb@trc.toray

日本分光 広報担当  
E-mail : sales@jasco.co.jp