
遺伝子のスイッチを切り替えられる新化合物を開発

—進化する遺伝子治療：PIP で躍進—

- 遺伝子のスイッチをオン・オフに切り替えられる可能性を秘めた新たな化合物 ePIP-HoGu を開発。
- 化合物の組み合わせと構造最適化により、特定の DNA 配列への結合と遺伝子活性化を実現。
- がんや遺伝性疾患の新たな治療法確立の希望に。

京都大学アイセムスのガネシュ・パンディアン・ナマシヴァヤム講師、ユウ・ズタオ特定研究員、杉山弘 連携 PI (兼 理学研究科教授) らの研究グループは、特定の DNA 配列に結合する分子に、遺伝子改変分子を結合して機能を持たせることのできる化合物を合成しました。DNA に結合し遺伝子を活性化させる可能性をもつ新たな化合物により、がんや遺伝性疾患の新たな治療法が開発できると期待されています。

研究者らは長年、ピロール-イミダゾールポリアミド (PIP) と呼ばれる、特定の DNA 配列を見つけて結合することができる分子について研究を重ねてきました。その研究の中で、遺伝子情報の発現をスイッチのようにオン・オフと切り替えられる薬剤を PIP へ結合することで、薬剤を狙った DNA 配列に運んでゆくことを目指し、実験をすすめてきました。

そのような手法の一つとして、転写因子と呼ばれるタンパク質同様に、DNA と強力に結合し特定の遺伝子を標的として、その遺伝子をオン・オフに切り替えさせることができる、ホスト-ゲスト複合体 (HoGu) を PIP に組み合わせる方法を開発しています (PIP-HoGu)。

PIP-HoGu は、転写因子が DNA に結合することで DNA の情報が実際の生命現象につながるのを妨げることができ、その結果、様々な生物学的効果を引き起こすことができます。

ただし、これまでの PIP-HoGu には、特定の遺伝子を活性化する能力はありませんでした。そこで、研究グループは、PIP-HoGu とエピジェネティック調節分子を組み合わせることで、遺伝子に結合して遺伝子活性化させるための実験をすすめました。

まず、DNA に強力に結合でき、毒性がなく、水溶性でかつ細胞膜を透過することができ、加えて化学的に安定な分子を選ぶことにより、PIP-HoGu のデザインを改良しました。そして、この分子を更に微調整して、特定の DNA 配列を標的にできるようにしました。

次に、この新しい PIP-HoGu を エピジェネティック調節分子と結合させ、ePIP-HoGu を合成しました。これにより、より特異的に標的の DNA 配列に結合し、これら配列が巻きついているヒストンを効率的よく修飾し遺伝子を活性化できることを確認しました。

今回開発した ePIP-Hogu は、主に DNA 結合のための PIP、繋ぎの分子、エピジェネティック調節分子の 3 つで構成されています。これら 3 つの各構成要素を構造最適化することにより、望ましい活性を得ることに成功しました。ePIP-Hogu のあらゆる可能性を探求し、今後さらなる最適化を行うことで、生物の研究や治療分野への応用されていくことが期待されます。

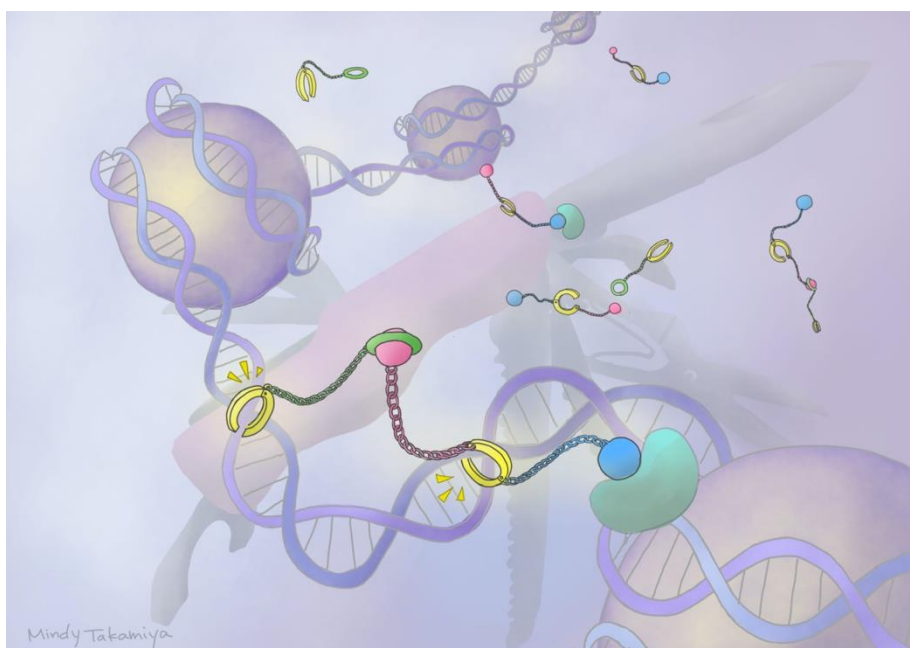
この成果は 2020 年 1 月 15 日学術誌 *ChemComm* に発表されました。

論文タイトル・著者

“A synthetic transcription factor pair mimic for precise recruitment of an epigenetic modifier to the targeted DNA locus †”

著者： Zutao Yu, Mengting Ai, Soumen K. Samanta, Fumitaka Hashiya, Junichi Taniguchi, Sefan Asamitsu, Shuji Ikeda, Kaori Hashiya, Toshikazu Bando, Ganesh N. Pandian, Lyle Isaacs, and Hiroshi Sugiyama

Chemical Communications | DOI: 10.1039/c9cc09608f



化学のアーミーナイフのごとく、新規 DNA 結合分子が複数のツールをまとめて 1 つの合成プラットフォームにします。(イラスト： 高宮ミンディ (CC BY 4.0))