



領域代表者	東京農工大学・大学院工学研究院・助教 塚越 かおり (つかこし かおり)	研究者番号:20708474
研究領域情報	領域番号: 22B205 キーワード: DNAアプタマー、タンパク質機能制御、ホメオスタシス機構、脳	研究期間: 2022年度～2024年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

<研究の背景：危険因子から脳を守る生命システムを解き明かしたい>

生体分子が作り上げる代表的な生命システムのひとつがホメオスタシス機構（恒常性維持機構）である。ホメオスタシス機構の役割は、危険な刺激に対して組織・細胞の環境を整えることである。複数のタンパク質分子が協奏的に機能して刺激のセンシングから除去までを行う。ホメオスタシス機構は様々な臓器・組織に備わっているが、特に脳は、細胞増殖能が極めて乏しい神経細胞が主体となり機能を司る臓器であるために、機能を維持しつづけるにはホメオスタシス機構が重要な役割を担う。実際、炎症やタンパク質の異常構造形成と行った強い「刺激」は、認知症などの発症を引き起こす。そのため脳における「刺激に対する防御機構」を理解することは、学術的な観点からも、疾患予防の観点からも最重要であると考えられる。

<研究の目的：アプタマーを応用した新しい生命科学研究「アプタマー生物学」を創出する>

脳内におけるホメオスタシス機構の解析には、システムティックに駆動する複数のタンパク質を生理的条件下に近い環境で制御したモデル生物を開発し、表現系を観察する必要がある。そこで本研究領域では、ホメオスタシス機構に存在するタンパク質機能を制御するDNAアプタマーをテラーメイドに開発することで、経路特異的に自在な介入を行い、タンパク質とシステムの関わりを解明する新規生命科学研究「アプタマー生物学」を創成すること、そして「アプタマー生物学」的研究アプローチを通して、脳ホメオスタシス機構を解明することを目指す(図1)。現行のモデル生物開発・解析で達成されていないメカニズムを解明することで、本アプローチの有用性を示すとともに、創薬や疾患の予防を可能とする新規メカニズムの発見により医学研究へも貢献する。

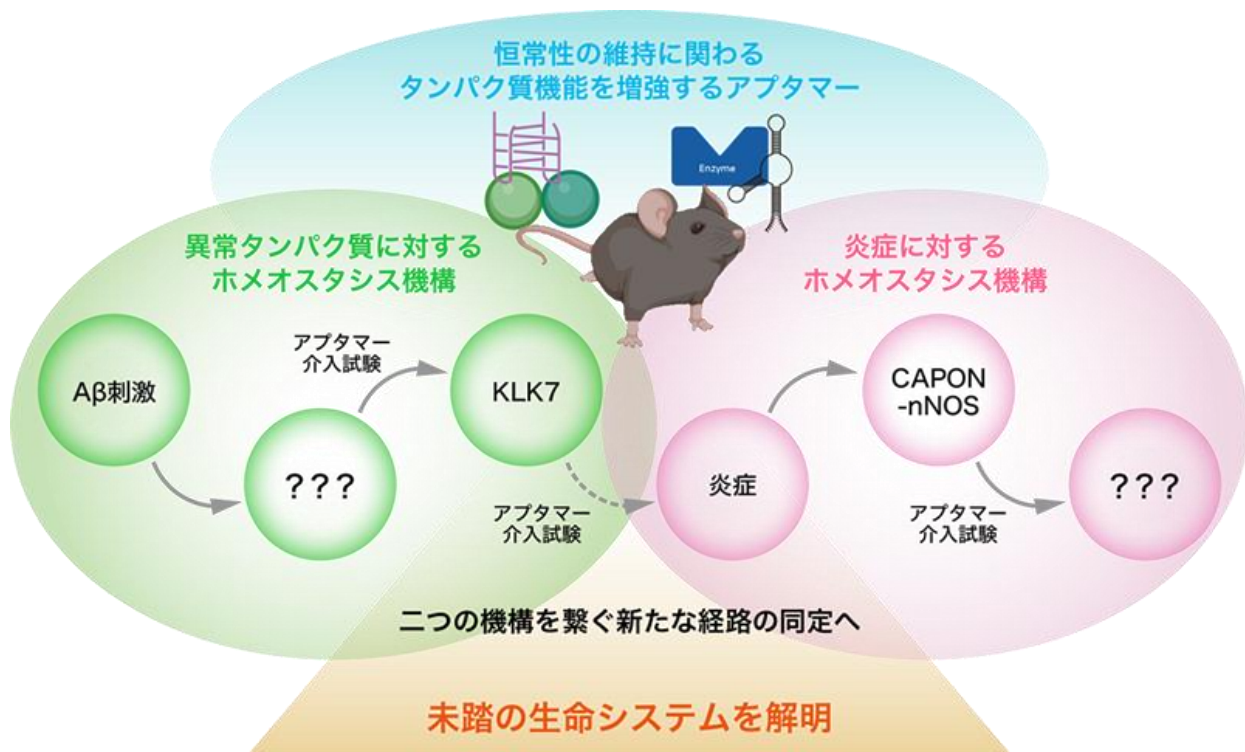


図1 「アプタマー生物学」の創成による脳ホメオスタシス機構解明研究の概要図

●DNAアプタマーとは何か？

核酸からなるリガンド・アプタマーは、特定の分子を認識して結合する核酸分子である。アプタマーは完全化学合成にて調製可能であり、DNAアプタマーに至っては最速1日で合成できる。これまでに、病気の診断用途や医薬品のシードとして用いることを目指し、タンパク質に対するアプタマーが特に数多く開発されている。

アプタマーは静電相互作用、水素結合、疎水性相互作用などにより標的分子へ相互作用する。特定の分子のみに対する結合特異性を生み出すのは、グアニン四重鎖構造やステム-ループ構造といった、特徴的な核酸の立体構造である(図2)。標的分子の形に合ったDNAが、強固に相互作用することができるようになり、優れたアプタマーとしての形質を示す。本研究領域では、結合によってタンパク質活性を増強・抑制可能なDNAアプタマーを開発し、応用することを目指している。



図2 タンパク質(紫、青で示す)に結合するDNAアプタマー(赤で示す)の立体構造の例。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●「アプタマー生物学」の基盤となるアプタマー開発研究・モデル生物開発研究を新興する

本研究領域は、将来的にアプタマー生物学のコンセプトを他の生命現象解明研究へ応用することを志向し、アプタマー研究者と脳研究者で構成された異分野融合チームによって、核酸工学と生物学を融合させた新興・融合領域の創成の礎となる研究基盤を構築する。具体的には、脳のホメオスタシス機構に関わるタンパク質(図1に例を示す)の活性を制御可能なDNAアプタマーを応用して、新規ホメオスタシス経路解析モデルマウスを開発する。活性制御DNAアプタマーの開発から開始し、脳へ核酸をデリバリーするデリバリーシステムを利用したアプタマーの脳内導入を行う。タンパク質機能の阻害活性やアゴニスト活性を示すアプタマーは複数開発されており、マウス/ラットの体内でもタンパク質機能を制御可能であることが示されている。結合により、酵素活性を増強するアプタマーも領域研究者により報告されている(図3)。そこで本研究領域では、研究期間内で活性制御DNAアプタマー開発のノウハウをホメオスタシス機構解析モデルの開発に応用する基盤技術を確立することで、「アプタマー生物学」という研究領域を生命システム研究へ応用する準備を完了させる。

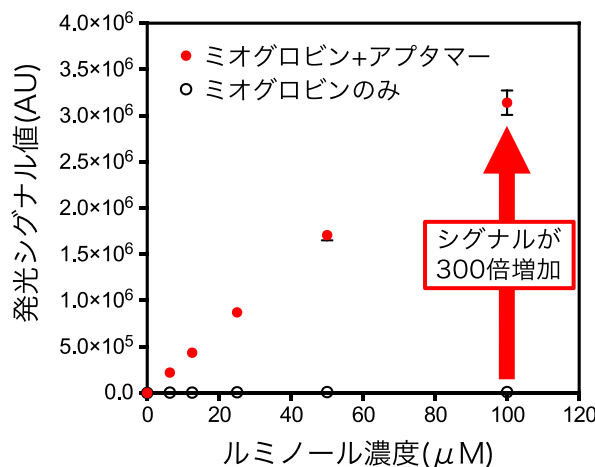
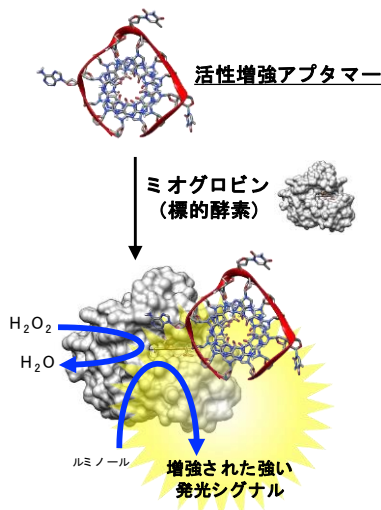


図3 酵素活性を増強するDNAアプタマーの一例 (Nucleic Acids Res 49, 6069-6081, 2021より改変・抜粋)。活性中心付近に結合するアプタマーを開発することで、活性制御能を持つアプタマーが得られると予想している。

●病気を引き起こす刺激に対する「脳内防御機構」を解明する

アプタマーを用いたモデル開発に前後してホメオスタシス機構に関わる他のタンパク質標的も同定することで、認知症を引き起こす強い刺激から脳を守っている「脳内防御機構」を解明する。この生命システム解明を実装モデルとすることで、「アプタマー生物学」が生命システム研究を飛躍的に進歩させる変革を起こす研究分野であることを実証する。