

核酸化学に期待して



若 者

兒 玉 哲 也*

With hopes for the nucleic acids chemistry.

Key Words : nucleoside, oligonucleotide, nucleic acid,
oxidative DNA damage, drug discovery

誰でも大学生になった頃は、自分の将来にどこか期待を持っていると思います。私もなんとかその1人だったようで、病に苦しむ人が少しでも減ればと願い、薬を創る仕事に就こうと希望を胸に抱いていたのを覚えています。そんな私が、現在の私のキーワード「核酸化学」と言うものに出会ったのは、卒業研究を行うために「薬化」と呼ばれる研究室に配属された学部4年生の時でした。それからあっという間の12年。学生時代には「修飾ヌクレオシド」、ポストク時代には「DNA酸化損傷」、そして現在は「機能性オリゴヌクレオチド」と、3つの研究室でそれぞれ似て非なる核酸化学の研究に従事させていただきました。今回「若者」という枠をお借りし、本当の意味で若かった学生時代から、研究者としての若者である現在に至るまでに抱いた、核酸化学研究を通じての「期待」と「憂え」というもの、そして何が活力になってきたのかを、少しだけ綴らせていただきたいと思います。

核酸化学

まずは簡単に核酸化学についての紹介を。核酸化学は、物理化学、有機化学、分析化学、生化学を中心とした核酸に関わる化学全般のことですが、現在では核酸を対象とした分子生物学やケミカルバイオロジー、さらには科学技術全体の研究分野も含める

ことが一般的です。また、核酸は教科書的にはポリヌクレオチドのことを指しますが、核酸化学はヌクレオシドやヌクレオチドの化学を含むことが通常であるようです。つまり、何でもありの研究分野と言えます。

日本には核酸化学の研究者が非常に多く、またその高い研究水準は、世界に誇れることの1つと言えます。そのことは核酸化学に関連する学会やシンポジウムに参加することで実感していただけるのではないかと思います。

若かった学生時代と、核酸化学との出会い

学部4年生。私は、当時創薬研究を柱に掲げていた唯一の研究室（北海道大学薬学研究科松田彰教授）に無事配属され、抗がん剤や抗ウイルス剤としての開発を指向した化合物合成に携わることになりました。いわゆる「くすり」を作りたかった私は、そのことが嬉しく、ただがむしゃらに実験をしてその結果を考えることが楽しかったように記憶しています。ですから当然、ヌクレオシド系代謝拮抗剤の創製研究で世界を牽引していたこの研究室で、与えられた研究課題が新しい人工ヌクレオシドの合成研究だったにもかかわらず、そこから長くつきあうこととなる核酸化学に触れていることには全く気が付いていませんでした。

本当の意味で核酸化学と出会ったのは、大学院生になり核酸化学シンポジウムに自分の研究成果を発表しに行った時のことでした。そこでは、すべてが核酸関連化学の研究発表で、有機合成しかしたことの無かった私には聞いたことの無い言葉が飛び交い、教科書にはない遺伝子制御機構が紹介され、そして天然の核酸にはない機能を有した人工核酸なるものが発表されていました。かじり始めた核酸化学と言うものがどれほどスケールの大きな学問なのか計り



* Tetsuya KODAMA

1977年2月生
北海道大学大学院薬学研究科（2004年）
現在、大阪大学大学院 薬学研究科
助教 博士(薬学) 核酸化学 有機合成
化学
TEL : 06-6879-8202
FAX : 06-6879-8202
E-mail : kodama@phs.osaka-u.ac.jp

知れず、衝撃とともに魅了された瞬間でした。そんな世界の第一線での研究発表。強烈なプレッシャーであったことは言うまでもありませんが、あの爽快な後味は何だったのでしょうか。

私に与えられた研究テーマは、当時、効率的で汎用性ある合成方法が無かったことからほとんど研究が進んでいなかった 1'-修飾ヌクレオシドについてでした。学位取得までに、ラジカル反応、アルドール反応、グリコシル化反応の3種の 1'-修飾ヌクレオシドの新しい合成法を確立することに成功し、学術的には十分意義のある成果を得ることが出来たのですが、残念なことに、合成した化合物には薬の候補やシンポジウムで衝撃を受けた次世代人工核酸となるような優れた性質を示すものではありませんでした。ヌクレオシドだけでは世界が拓けない、もっと核酸の可能性を目にしたいと、就職ではなく留学を選んだ理由がここにあったのかも知れません。

傷だらけのポストドク時代

博士を無事取得した私は、米国への留学という道を選びました。英語嫌いな私が留学を選ぶなど、今から考えても魔が差したとしか思えない決断だったのですが、英語が話せない私を快く受け入れてくださった Greenberg 教授と友人方々の惜しみない助けによって無事生還を果たしました。自分のなかの何かが変わった2年間でした。

留学前にこの研究室の研究を調べると、グアニン塩基損傷の1つ Fapy-dG や糖部 4' 位の酸化損傷 C4-AP の化学合成とそれらの性質評価がちょうど報告されていました。出身研究室との明らかな違いは「新しい化合物の合成」ではなく「これを作り、理解する」で、これまでの自分に無かった「明確な方針のもとに組み立てられた研究」というものを学べるのではないかと思い、この研究室を選びました(表向きは、ですが)。実際、損傷部位・損傷モデルをいかに効率的に再現できるかが重要視されており、それが達成されないとボスは赤鬼に変身します。

日本での就職をひたすら願い、それを達成するには研究成果を出すしか無いと考えていた私は、とにかく実験に明け暮れました。一般的に DNA 酸化損傷部位は化学的に不安定なので、「そのもの」を直接作らず、次の実験で使う直前にひと手間加える

ことで本来の損傷部位として活性化することが多くあります。1, 4-ジオキソブタンが DNA の 5' 末端リン酸基上に結合している非常に不安定な損傷部を再現する研究課題を与えられた私も例にもれず、安定な前駆体をまず合成し、その光照射によってこの不安定な損傷を再現しようと考えました。前駆体合成と光照射による損傷 DNA の合成は、C4-AP という類似の研究が先行していたので苦労無く進んだのですが、その性質評価で予想外に立ち止まることとなりました。この損傷が非常に安定だったからです。有機合成に費やしたのと同じ程の時間をかけて見つけた答えは非常に簡単、DNA 精製キットの保存液(TE 緩衝液)が合成 DNA にコンタミし、損傷部位と反応し、安定な化合物に変化していたのでした。後にこのコンタミ事件は、DNA 中に生じる C4-AP と 1, 4-ジオキソブタンの高感度検出技術として開発することが出来ましたが、この時は日本に帰れなくなると心から焦りました。

立場が変わって思うこと。

そして3年前。前職の今西武教授のもと、現在の研究室で働かせて頂くこととなりました。不思議な巡り合わせもあるもので、この研究室は生物有機化学分野であるにもかかわらず私の出身研究室と同じ「薬化」と呼ばれています(現在の小比賀聡教授になっても変わりませんでした)。

この研究室で私は、核酸の三重鎖形成を基盤とした DNA 中損傷部位の検出法開発や、遺伝子発現を私たちの意思でオン・オフできる遺伝子スイッチ化技術の実現に向け、高機能化核酸系素材の開発などを手掛けています。長い時間かけてもなかなか成果に結びつかない難しい研究なので最近の成果主義には相容れないところがありますが、この分野の研究は医薬学だけでなく遺伝子工学などへの応用が無限に考えられることから、大学こそ進めるべき研究であると信じて研究をすすめています。

ただし、研究というものに携わるようになって以来「くすり」から最も遠い立ち位置で研究を進めているようにも感じており、この仕事を選んだ初心を忘れてはいないか、時折自問自答を繰り返すこともあります。「くすり」を作ることを夢見る学生が希望を手にしたまま卒業してくれるのか、新しいことに出会った時に心は躍るのか、心配事は尽きません。

終わりに。

核酸、特に生命の設計図といわれる DNA は、生命の神秘を理解する手がかりであることから古くから研究されてきました。また近年では、RNA 干渉の発見とヒトゲノム計画の実践により、核酸関連研究の進展は目覚ましいものがあります。そうしたなかで、まさに今、次世代医薬品として「核酸医薬」が注目されるようになりました。核酸医薬の開発には、その医薬品となる核酸系素材の開発は必須で、その中核をなす学問は核酸化学です。私はこの時代に核酸化学を研究している幸運さに心躍っています。今の若い学生たちがこの幸運さを味わうことが出来ているのかを思案しながら。

謝辞。

最後になりましたが、学生時分に自由な研究環境と多くのご助言、就職に際しても多大にご尽力くださいました北海道大学大学院薬学研究院、松田彰教授、拙い英語力の私を快く受け入れてくださったジョーンズ・ホプキンス大学、Marc M. Greenberg 教授、助手として研究の第一歩を踏み出すことをお許し下さいました大阪大学、今西武名誉教授、そして本執筆の機会を与えてくださいました田中徹明教授、小比賀聡教授に感謝致します。最後に、執筆に関しまして「生産と技術」の関係者の皆様に感謝致します。

