

## 核酸化学との出会い



若 者

柴田 知 範\*

Encounter with nucleic acid chemistry.

Key Words : Nucleic acid, RNA-targeted small molecule,  
Spinocerebellar ataxia type 31

### はじめに

私は、2015年7月に大阪大学産業科学研究所に特任助教として着任し（2018年4月に助教として再任）、現在、RNAを標的とする低分子に関する研究を進めています。大学4回生から研究室に配属され、気が付けばもう15年もの月日が流れていますが、これまでの研究生生活を振り返ることなく過ごしてきました。この度「若者」コラムの執筆依頼を頂き、何を書こうか迷いましたが、15年の研究生生活を振り返る良い機会ではないかと思い、執筆を引き受けさせていただきました。核酸化学との出会いからRNA標的的低分子研究に至るまでの私の研究生生活について紹介させていただきます。

### 核酸化学との出会い 大学～大学院時代

高校生の頃から創薬に興味があり、化学も好きだったので、大学は薬学部もしくは化学を学べる学部を目指し、高知大学理学部物質科学科に入学しました。「薬の合成に携わりたい」という想いを持っていたこともあり、有機化学は興味を持って勉強していたので、将来は薬作りに携われなくても、有機化学でご飯を食べて行こうと漠然と考えていました。そんな想いを抱えながら大学生活を過ごしていた3回生の時、現在所属している研究室の主宰者である中谷和彦先生（現大阪大学理事・副学長、教授）の

集中講義を受講し、核酸化学という分野に出会いました。講義の中で、核酸で起こる有機反応について解説していただき、核酸は有機化合物であり、核酸化学研究に有機化学の知識が活かせるということを知り、核酸化学に興味を持つようになりました。また当時、生化学の授業などもほとんど受講しておらず生体分子に関する知識もなかったことから大学院では核酸化学を学ぼうと思い、中谷先生の研究室がある大阪大学大学院 理学研究科 化学専攻への進学を決意しました。4回生の研究室配属では、他大学の大学院への進学を理解していただき、清岡俊一先生のもとで有機金属触媒を用いた不斉アルドール反応に関する研究に取り組み、卒業しました。大学院入試も無事合格し、第一希望の中谷研究室で大学院生活をスタートしました。中谷研究室では、核酸に結合する低分子や機能性修飾核酸などを用いたケミカルバイオロジーやナノテクノロジー研究が行われていました。私は、当時、助教であった堂野主税先生（現大阪大学准教授）のもとで機能性修飾核酸に関する研究に取り組みました。博士前期課程では、DNAのメチル化塩基を識別する機能性修飾核酸に関する研究テーマをいただきました。ホルミル基を有する修飾核酸を合成し、核酸塩基のアミノ基とホルミル基の間で起こる反応を利用してメチル化塩基を識別するという研究でした。また博士後期課程では脂質二重膜に結合する疎水性核酸の創成研究というテーマをいただきました。当時、研究室には脂質二重膜を扱うノウハウもあまりなく、また合成していた疎水性核酸の取り扱いも難しいこともあり、苦労もありましたが、堂野先生、中谷先生の丁寧な指導、サポートを受けて、2013年3月に無事博士号を取得しました。卒業後の進路については、大学で研究を続けようと考えていたので、ポスドク先を探していたところ、中谷先生から齊藤博英先生（現



\* Tomonori SHIBATA

1985年8月生まれ  
大阪大学大学院 理学研究科 化学専攻  
博士後期課程 (2013年)  
現在、大阪大学 産業科学研究所  
第3研究部門 精密制御化学研究分野  
助教 博士(理学)  
専門/核酸化学、ケミカルバイオロジー  
TEL : 06-6879-8457  
FAX : 06-6879-8459  
E-mail : shibata@sanken.osaka-u.ac.jp

京都大学教授) の研究室から公募が出ているので受けてみてはどうかと勧めていただいた。卒業後も有機化学を活かした研究をしたいと考えて、ケミカルバイオロジー研究に取り組める研究室を探していたこともあり応募するか悩みました。また齊藤研究室は、RNA や RNA-タンパク質複合体を基盤とする合成生物学研究を推進している研究室で、遺伝子工学実験の経験が全くない私にポストドクが務まるのだろうかという不安もありました。ただ大学院生時代は、化学の視点から核酸を研究していたので、合成生物学という異なる視点から核酸に触れる良い機会ではないかと考え、思い切って応募することにしました。後日、面接の機会を頂き採用していただきました。

### ポストドク時代

有機化学から離れてしまうことに寂しさを感じつつ、2013年4月から京都大学の齊藤先生の研究室にポストドクとして着任いたしました。最初は、齊藤研究室に加わった新メンバーは、1-2ヶ月ほど練習実験をすることになっており、研究員の方に丁寧に教えていただき、スムーズに研究生活をスタートすることができました。私は、新学術領域「分子ロボティクス」のプロジェクトを推進する研究員として雇用され、「タンパク質で駆動するRNA ナノ構造体の創成研究」というテーマで研究をスタートしました。核酸ナノテクノロジーは、DNA や RNA などの配列選択的な二重鎖形成を利用し、望みの構造や機能を持つナノ構造体を作成する技術で、齊藤研究室では RNA-タンパク質複合体を活用したナノ構造の作成に成功していました。私は、試験管内や細胞内でタンパク質に応答して機能を発現する RNA ナノ構造を設計し、RNA-タンパク質複合体形成に伴う構造変化により RNA アプタマー活性を制御するナノ構造や、細胞内でタンパク質を集積することで細胞運命を制御するナノ構造の作成に取り組みました。齊藤先生をはじめ、共同研究者の方々、研究室のメンバーの多大なるサポートを受けて研究を論文として纏めることもできました。齊藤研究室でやっていけるのだろうか当初は不安に思いましたが、新しい環境に飛び込んで研究することで大きく成長できたのではないかと思います。

### 現在

齊藤研究室での生活も2年ほど過ぎた頃に、中谷先生から研究室に戻ってこないかとお声をかけていただき2015年7月に大阪大学に戻り、核酸を標的とする低分子研究をスタートしました。中谷研究室では、核酸のミスマッチ塩基対に結合する低分子であるミスマッチ結合リガンド (MBL) の研究が行われており、核酸を標的とする低分子の設計・合成や低分子を用いた核酸機能制御などの研究が進められています。現在私は、異常伸長したリピート配列を標的とする低分子を活用した脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) のケミカルバイオロジー研究に取り組んでいます。この研究は、SCA31 の研究を展開されている永井義隆先生 (現近畿大学教授)、石川欽也先生 (現東京医科歯科大学教授) との共同研究により始まりました。SCA31 は、TGGAA リピート配列が原因で起こる脊髄小脳変性症であり、転写産物である UGGAA リピートが RNA 毒性を示すと考えられていますが、有効な治療法は未だ確立されていません。SCA31 の RNA 毒性を抑制するために、UGGAA リピートに結合し、毒性機能を阻害する低分子を探索することにしました。研究室保有の MBL を含む化合物ライブラリーを用いたスクリーニングにより見出した UGGAA リピート結合分子が SCA31 の RNA 毒性を緩和することを明らかにしました。リピート RNA を標的とする低分子による創薬は、まだ実現には至っていませんが、RNA 標的的低分子による SCA31 の治療法開発の可能性を示すことができました。

高校生の頃に抱いていた漠然とした創薬への憧れから化学の道に進み、大学での核酸化学との出会いが私を現在の研究へと導いてくれたように思います。研究生活を振り返ると、大学3回生の時に受講した核酸化学の集中講義が私の人生の転機だったのだと思います。

### 謝辞

最後になりますが、本稿執筆の機会を与えて下さいました産業科学研究所の真嶋哲朗教授、及び「生産と技術」関係者の皆様に心より感謝申し上げます。