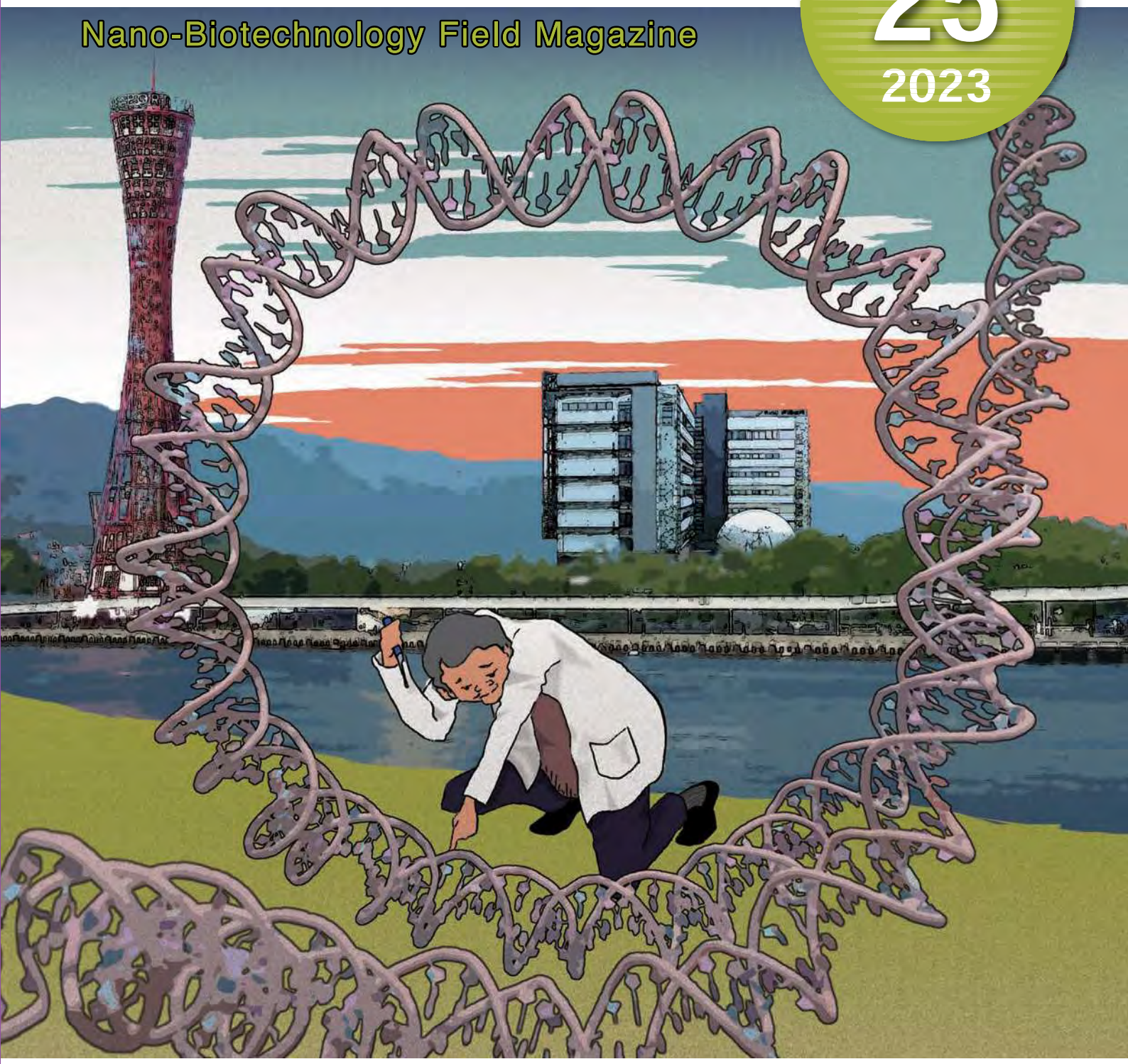
NANO BIO NOW

Vol. 25 2023

Nano-Biotechnology Field Magazine

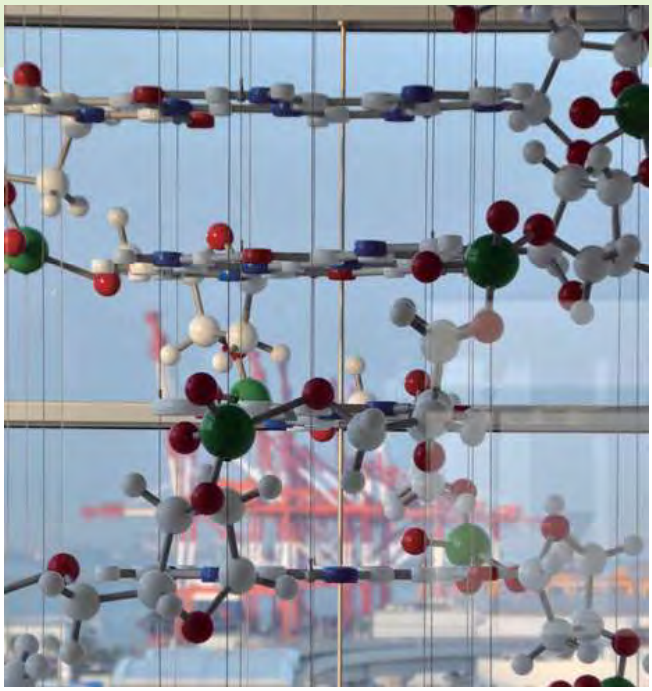


Contents

はじめに
FIBER 伝説
FIBER 研究最前線レポート
海外連携研究レポート
未来大学 in NanoBioNow
PICK UP FIBER／FIBER 余話

KONAN FIBER

はじめに



甲南大学先端生命工学研究所（Frontier Institute for Biomolecular Engineering Research:略称FIBER）は生命分子工学分野において世界最高水準の研究・教育を実施する研究所として2003年に設立されました。本機関誌NanoBioNowは、FIBERの理念、研究、成果をよりわかりやすく、より面白く伝える作りになっています。

「常ニ備ヘヨ」。これは甲南学園創立者平生釟三郎先生のことばの一つです。新型コロナウイルスのように、突如私たちの生活が感染症などに脅かされることが今後も起こり得ると思われます。私たち科学者はそのような脅威に対抗するためにも生命化学を日々研究していかなくてはなりません。FIBERは化学の基礎と応用の両輪で研究を進め、社会に役に立つサイエンスやエンジニアリングを展開して参ります。

本号担当編集　FIBER准教授 高橋俊太郎

FIBERでは生命・健康・材料・環境の四領域を束ねて「ひと」を科学することを目標に日々研究が行われています。

本号の案内人 S所長

Trust me 50%

FIBER
伝説

まほろばの核酸化学

FIBER所長　杉本直己

FIBERは、第Ⅱ期プロジェクト（2014年度から2023年度）を2024年3月で終了しようとしている。所長として、NanoBioNowの巻頭言を書くのも、本号で完結する。私の最後の巻頭言は、私自身の来し方、FIBERの行く末を考えて、「まほろば（素晴らしいところ）」としての核酸化学について書こうと思う。

私が物理化学の分野で理学博士号を得て、ポスドクとして渡米した約40年前は、核酸化学分野では、物理化学的な取り扱いはあまりなされていなかった。幸いにも私が所属した米国のラボは核酸物理化学の先駆的な研究を行っており、いろいろと最先端の概念や手法を知ることができた。特に、核酸二重らせんの安定性を予測できる手法は粗削りであったが無限の可能性が感じられる素晴らしいものであった。

帰国後、甲南大学に着任し、理学部、理工学部、ハイテクリサーチセンター、フロンティアサイエンス学部、FIBERと所属を変えながら、一貫して核酸を対象として物理化学、特に統計熱力学の研究を行ってきた。特に、標準構造である二重らせんや、非標準構造の四重らせんや三重らせんなどの安定性や機能を探求してきた。核酸のあらゆる構造予測の基盤となるのは、今尚、前述した二重らせんの安定性予測である。細胞内で二重らせん構造の安定性を予測できるパラメータを、DNAに関しては2020年に論文発表していたが（*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2020, 117, 1419451）、今年（2023年）RNA及びRNA/DNA ハイブリッド（RNAとDNAそれぞれの一本鎖からなる二重らせん）に関しても論文発表することができた（*Nucleic Acids Res.*, 2023, 51, 4101および*J. Am. Chem. Soc.*, 2023,145, 23503）。これですべての核酸二重らせんのパラメータが揃ったことになる。このパラメータを基に、人工知能（AI）を活用し、細胞内の核酸の構造や未知の機能を解明するプロジェクトがFIBERでいよいよ2024年4月からスタートする。40年前に夢見たことが現実化に向かっている。

核酸化学は研究を行う「まほろば（Field of Dreams）」なのかもしれない。その「まほろば」で、生命の謎を解くべく、FIBERの新たな挑戦が始まろうとしている。

FIBER
研究最前線
レポート

核酸の安定性予測でゲノム編集効率を最適化する！

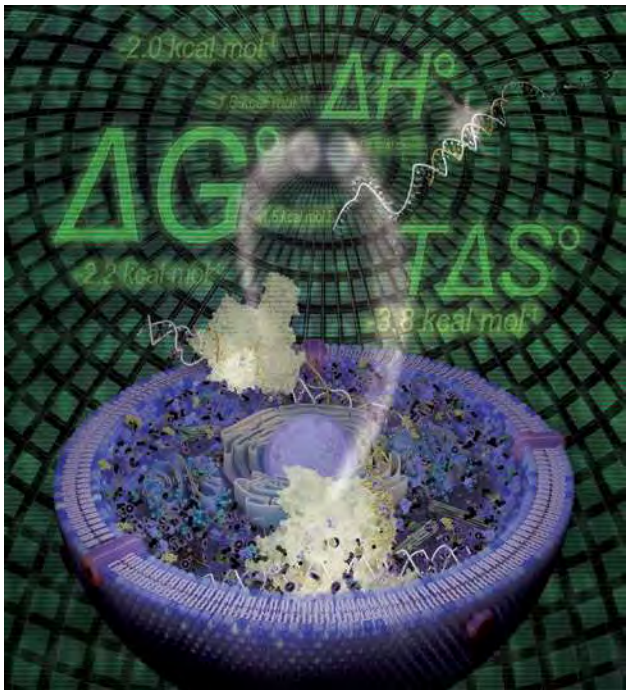
Dr. Dipanwita Banerjee

FIBER博士研究員
PhD
インド出身
研究テーマ：
「RNA/DNAハイブリッドの安定性予測」
趣味：ダンス、読書、
音楽鑑賞、旅行

I am Dr. Dipanwita Banerjee, a postdoctoral fellow in FIBER, Konan University. After obtaining my Ph.D. degree from Jadavpur University, India, I joined FIBER as senior researcher on February, 2019 and then promoted to postdoctoral fellow from April, 2020. My major project here to develop prediction parameters for nucleic acid duplexes in various cellular environments to design oligonucleotides aimed at therapeutics. I published my research works in reputed international journals such as *Nucleic Acids Research* (2020, 2023) and *Journal of American Chemical Society* (2023). I received best poster award in Commemorative International symposium of the Japan Society of Nucleic acids Chemistry (2019) and prestigious "Ohtsuka Award" for best oral presentation in International symposium on Nucleic acids Chemistry (2022). Japan is always amazed me with its unique culture and traditions. Here, I visited many places having historic and natural significances. Kobe is also a beautiful city to live with many tourist spots along with friendly people and delicious foods. Above all, I am very delighted to be associated with such an internationally reputed and esteemed research institute.

RNA/DNAハイブリッド二重鎖の形成は、複製の開始、転写の伸長、逆転写などの重要な生物学的プロセスの重要なステップです。さらに、CRISPR-Cas9やアンチセンス核酸（ASO）を利用した遺伝子サイレンシングなどの遺伝子治療アプローチも、RNA/DNAの効果的なハイブリダイゼーションに依存しています。これらのプロセスは、いわゆるRループ（ハイブリッド二重鎖と一本鎖DNAに関連する核酸構造）を形成することによって制御され、転写を阻害し、神経障害や癌を引き起こす可能性があります。細胞内でのRループ形成の安定性は、ひいてはハイブリッド二重鎖の安定性に依存し、社会的に大きな影響を及ぼすいくつかの疾患の病因を研究する上で極めて重要です。　しかしながら、ハイブリッド二重鎖の安定性が試験管内で十分に研究されていたとしても、これらの知見を生きた細胞に適用することは困難でした。

細胞は、生体分子や細胞小器官が不均一に分布する分子で混み合った環境にあります。それにより、細胞内環境の物理化学的特性（浸透圧、粘性、誘電率など）に大きな影響を与えます。今回私たちは、このような細胞内の特殊な環境がRNA/DNAハイブリッド二重鎖の熱力学安定性とその構造に及ぼす影響について詳細に検討しました。分子で混み合った細胞内環境を再現するために、水溶液に高濃度のポリエチレングリコールなどの水溶性高分子を添加し、その中でのRNA/DNAハイブリッド二重鎖形成の熱力学的パラメータを算出しました。さらに、核磁気共鳴（NMR）構造解析を用いてRNAおよびDNA配列に依存して変化する二重鎖の構造を詳細に決定しました。これらの情報を統合することで、細胞内環境下におけるRNA/DNAハイブリッド二重鎖の構造安定性を予測する手法を開発することに成功しました。本手法を応用することにより、Rループを介した転写制御の効率を予測されるRNA/DNAハイブリッド二重鎖の構造安定性と関連付けて説明できることを示しました。さらに、得られたパラメータは、CRISPR-Cas9によるゲノム編集およびASO技術による遺伝子サイレンシグの効率を正確に予測することにも成功しました。したがって本手法は、新規の薬剤設計法の開発に役立ち、癌、神経疾患、およびRNA/DNA二重鎖の安定性に関連する様々な疾患に対する治療を強化する画期的な指針となることが期待できます。



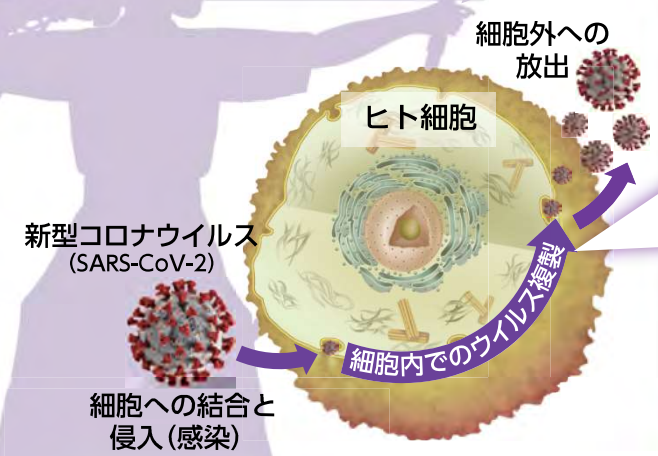
最近の主な業績

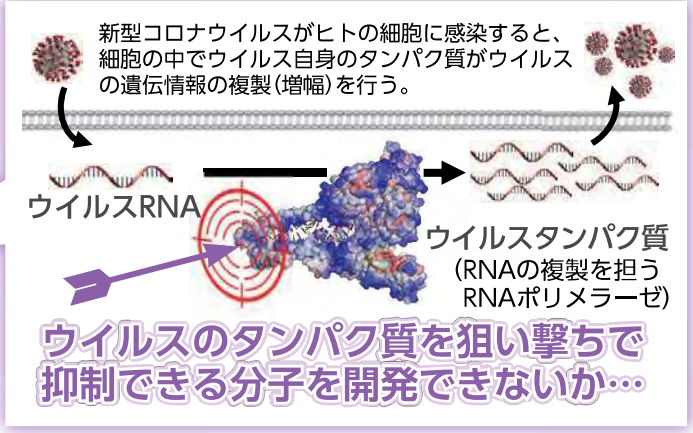
D. Banerjee, H. Tateishi-Karimata, M. Toplishek, T. Ohyama, S. Ghosh, S. Takahashi, M. Trajkovski, J. Plavec, and N. Sugimoto, In-Cell Stability Prediction of RNA/DNA Hybrid Duplexes for Designing Oligonucleotides Aimed at Therapeutics, ***J. Am. Chem. Soc.***, 145, 23503–23518 (2023).

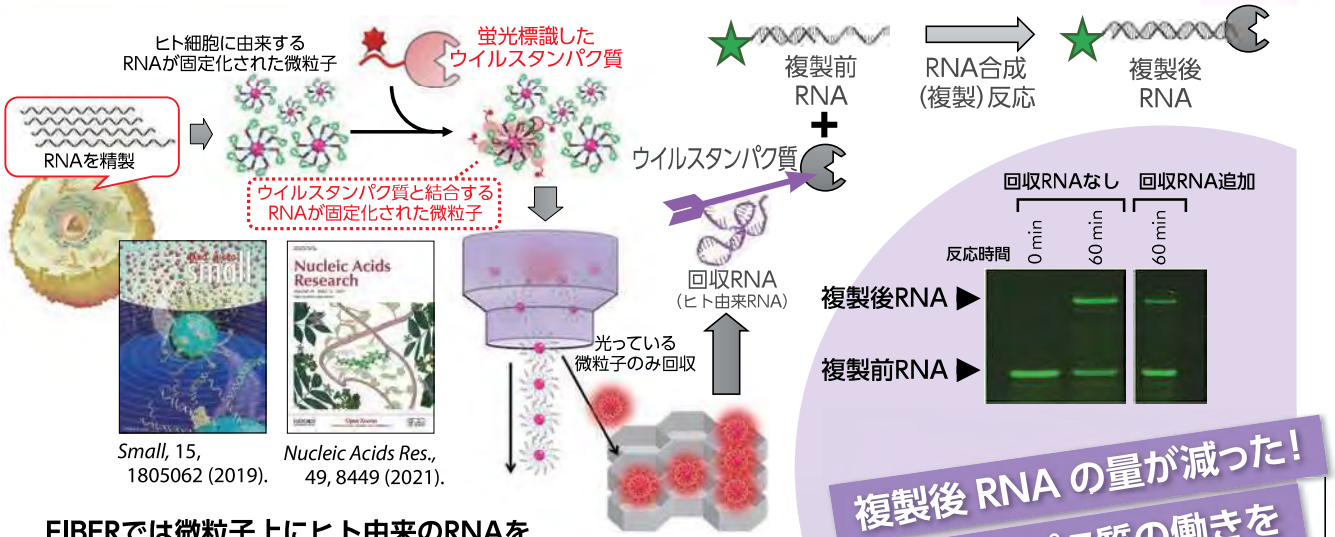
FIBER
研究最前線
レポート

Dr. Tamaki Endoh

ウイルスタンパク質と結合するRNAを高効率に選別する新技術







Small, 15, 1805062 (2019).

Nucleic Acids Res., 49, 8449 (2021).

FIBERでは微粒子上にヒト由来のRNAを固定化する技術を開発している。

最近の主な業績

T. Endoh, S. Takahashi and N. Sugimoto, Endogenous G-quadruplex-forming RNAs inhibit the activity of SARS-CoV-2 RNA polymerase. ***Chem. Commun.***, 59, 872 (2023). [Selected as an Inside Front Cover]

英国王立化学会「Chemical Communications誌」の中表紙（Inside Front Cover）に選出されました

どんなタンパク質を標的にした?

今回の研究で標的にしたウイルスタンパク質は、RNA依存性RNAポリメラーゼと呼ばれるタンパク質です。このタンパク質は、RNAウイルスに特徴的なタンパク質で、ウイルスタンパク質を複製する役割を担っています。ウイルスに特徴的なタンパク質は、薬剤開発の格好の標的になります。

なぜヒトのRNAから選別した?

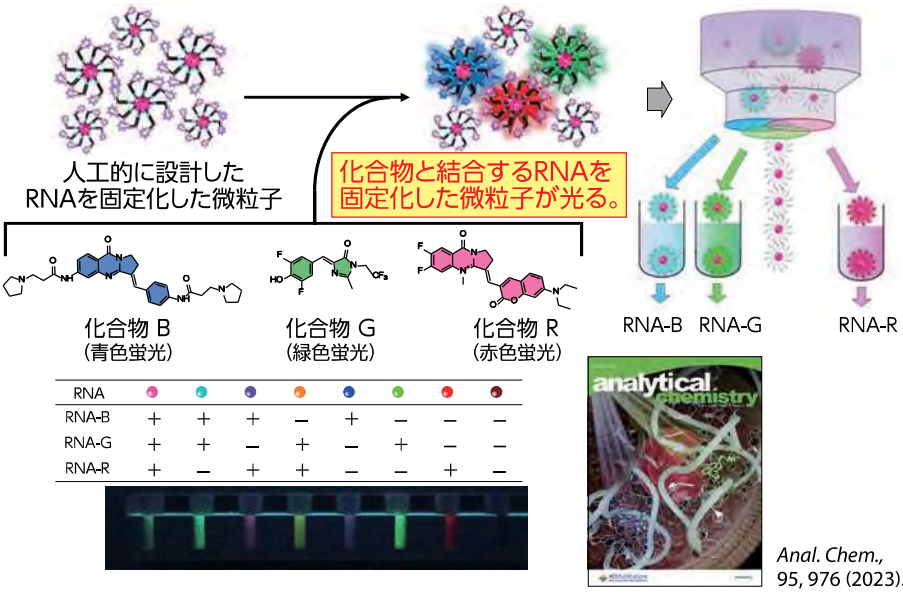
ヒトのゲノム（DNA）の中で、タンパク質としての情報を有する領域（コーディング領域）はごくわずか（1～2％程度）です。一方で、ゲノムの70％近くに及ぶ領域がDNAからRNAに転写されていると示されています。今回の研究では、外来の感染性病原体（ウイルス）のタンパク質に結合するRNAをヒト自身から探索することで、ウイルスと生命体の関わり（ウイルスも生命体も相互に影響しながら遺伝情報が進化してきているはず）についても議論できるような研究へ展開できると考え、ヒトのRNAを用いました。

どのような特徴のRNAが得られた?

新型コロナウイルスのRNAポリメラーゼの働きを阻害することが示されたRNAは、ラミニンと呼ばれる細胞外マトリクスを構成するタンパク質の遺伝子（複数の遺伝子のうちの1つ）から転写されるメッセンジャー RNA（mRNA）のイントロンに存在していました。イントロンは、RNAの一次転写産物が合成された後に切り出される領域であり、ノンコーディングで不要な領域であると考えられてきました。しかしながら近年、ヒトの遺伝情報に多量に存在するノンコーディングなRNA領域に、何かしらの生物学的な意味合いがあるのではないかと注目が集まりつつあります。今回の研究成果により、これまで不要と思われていたノンコーディングなRNA領域が、新型コロナウイルスの複製を抑制できる可能性を有していることが示されました。

新型コロナウイルスの複製を抑制し得るRNAが

ヒトの中に存在していました!



Anal. Chem., 95, 976 (2023).

ちなみに・・・

先端生命工学研究所では、RNAを固定化した微粒子を使って、青色、緑色、赤色に光る化合物を区別して結合できるRNAを獲得することにも成功しています。3種類の化合物が入っている溶液に、組み合わせを変えてRNAを加えると、様々な色を作り出せます。

海外連携
研究
レポート

Core to Core Program

2023年3月、FIBERのプロジェクトメンバーが英国の研究グループを訪問しました。研究の進捗状況を報告し、英国のプロジェクトメンバーと今後の研究展開に向けて議論を交わしました。

KONAN FIBER

スロベニアの研究拠点代表者であるJanez Plavec博士が開催した国際シンポジウム（ANNA 2024）で招待講演を行いました。
その後、スロベニア国立NMRセンターで共同研究活動を行いました。

コロナの規制もなくなり、海外との研究交流活動が本格化しました。

米国の研究拠点代表者であるSubha Das博士、英国の研究拠点代表者であるChristine Cardin博士とプロジェクト参加メンバーがFIBERを訪問しました。多国間共同研究の推進に向け、研究成果を報告し、議論を通じて交流をはかりました。

インドの研究拠点代表者であるSudipta Bhowmik博士が開催した国際シンポジウムでFIBERの若手研究者（博士研究員、技術員）が招待講演を行いました。

未来大学
in
NanoBioNow

FISNAは国内外の核酸化学の著名な研究者を招待して議論する国際会議です。今回は6カ国から10名の研究者をお招きし、ご講演いただきました。FIBERの若手研究者も講演しました。

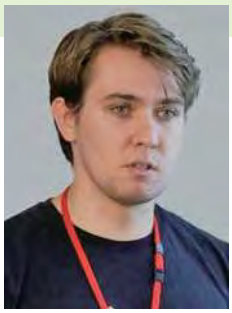
FIBER International Summit for Nucleic Acids 2023 (FISNA 2023)

日時　2023年7月18～20日
会場　甲南大学ポートアイランドキャンパス

今回は基本的に対面のシンポジウムとして開催しました。ポスター発表では優れた発表を行った学生・博士研究員に対してポスター賞を授与しました。また、本シンポジウムはJSPS研究拠点形成事業の一環として、各国のコーディネーター（研究拠点代表者）が研究成果を発表しました。

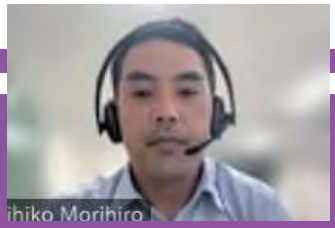
若手研究者による講演会

FIBER若い世代の特別講演会



FIBER核酸化学ユニバース ☆Rising Stars

国内外で活躍が嘱望されている若手研究者を招待講演者としてお招きし、最新の研究成果についてご講演いただきました。若い世代同士の活発な議論を生み出し、今後の研究生活をエンカレッジする企画です。



なでしこScientistトーク

「核酸医薬について学ぼう」というテーマで、神戸薬科大学の神谷由紀子教授にご講演いただきました。講演会では女性研究者としてのライフスタイルについてもお話しいただきました。

Nano Bio College
「ナノバイオ　70億人を支える10億分の1のテクノロジー」

例年東京駅に隣接するネットワークキャンパス東京で開催する一般向けの最先端講義です（今回はオンライン開催）。今回は「核酸医薬の今と未来」というテーマで、FIBER教員と東京農工大学の長澤和夫教授の講義を行いました。長澤教授には主に天然物を元に核酸をターゲットする創薬についてご解説いただきました。

実験教室

ひらめき☆ときめきサイエンス（日本学術振興会支援事業）

日時　2023年8月8日
会場　甲南大学ポートアイランドキャンパス

参加者の声

- 大学レベルの実験が体験できておもしろかった。
- 普段は学習しない内容について深く知ることができ、非常に楽しかった。
- 一から自分で考えてみる体験が出来てとても良かった。

今回のテーマは新型コロナウイルスの検査で知られるPCR検査について実験しました。

教員らが丁寧に実験を指導しました。

オンラインで過去にFIBERに在籍していた国外の研究者と英語での交流を行いました。

カードゲームでDNA（遺伝情報）からタンパク質ができる仕組みを学びました。

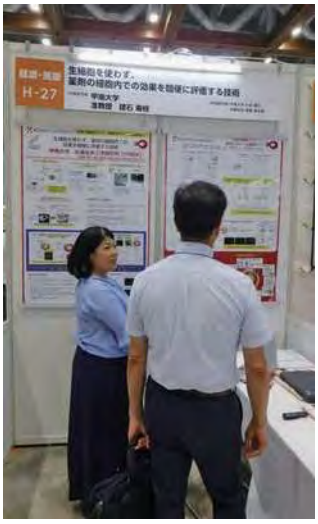
参加者にDNA博士号が授与されました。

実験のデザインやディスカッションを通じて、課題を解決していきます。研究者としてのライフワークを体験してもらうのが狙いです。

産学連携

大学見本市2023 イノベーション・ジャパン

2023.8.24(木) 10:00-17:30
▶25(金) 10:00-17:00
東京ビッグサイト 南1ホール

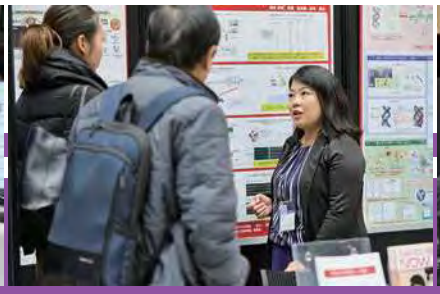
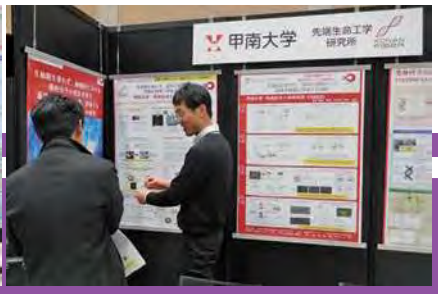


甲南大学フロンティア研究推進機構と連携し、大学見本市イノベーションジャパン2023および、イノベーションストリームKANSAI 7.0に研究成果の出展を行いました。本年度は、建石寿枝准教授が共同研究者である高橋俊太郎 准教授とともに、「生細胞を使わず、薬剤の細胞内での効果を簡便に評価する技術」というテーマで出展しました。本技術は、がん遺伝子やウイルスなどのゲノムの構造を標的とした医薬品開発に有用な技術です。出展ブースでは来場された企業関係の方々などと熱心な質疑応答が交わされました。

イノベーションストリーム KANSAI 7.0

うめきた Fusion ～ディープテックで拓く関西の未来～

2023
12.19(火)-20(水)
10:00 ~ 17:00
ナレッジキャピタル
コングレコンベンションセンター
(グランフロント大阪北館 B2F)

受賞・ニュース

遠藤玉樹 准教授が、2023年度の大隅ライフサイエンス研究会奨励賞を受賞

大隅ライフサイエンス研究会奨励賞「The Award of Ohsumi Life Science Research Society for Young Scientist」は、ライフサイエンス分野における研究を奨励するため、日本国内の大学および公的研究機関においてライフサイエンス関連の研究を実施し、顕著な業績をあげた若手研究者（45歳以下）の中から、毎年選出されています。遠藤准教授は、「生命現象の定量的解析に向けた「RNA構造スイッチ」を基盤としたバイオセンサーの開発」に関連する研究成果が評価され、本賞を受賞しました。2023年12月20日に、東京工業大学すずかけ台キャンパスにて、授賞式と受賞講演が執り行われました。

核酸医薬品やゲノム編集の効率を予測できる技術を開発し、中央ヨーロッパ研究基盤コンソーシアムから画期的な研究成果として、プレスリリースされました

Dipanwita Banerjee博士研究員、建石寿枝准教授、杉本直己所長・教授らの研究グループは、スロベニア国立NMRセンター Janez Plavec教授らの研究グループと共同で、様々な疾患を標的とした核酸医薬の設計やゲノム編集の効率化に活用できるRNA/DNAハイブリッド二重鎖の細胞内安定性予測法を開発しました。本研究は、FIBER所長の杉本教授がコーディネーターを務める、日本学術振興会 研究拠点形成事業（令和4年～8年）等の一環として研究が推進され、スロベニア国立NMRセンターPlavec教授はスロベニア側の研究機関の代表を務めています。スロベニアにおける研

究は、中央ヨーロッパ研究基盤コンソーシアムの支援を受けております。本研究成果は、画期的な研究成果であるとして、同コンソーシアムからプレスリリースされました。

中央ヨーロッパ研究基盤コンソーシアムのプレスリリース
https://www.ceric-eric.eu/2023/11/28/press-release-a-new-tool-to-predict-rna-dna-duplexes-stability-in-cells/

CERIC

Central European Research Infrastructure Consortium

About us

Users

Innovation

Media

Our research

Opportunities

News

PRESS RELEASE: A new tool to predict RNA/DNA duplexes stability in cells

Location

Trieste

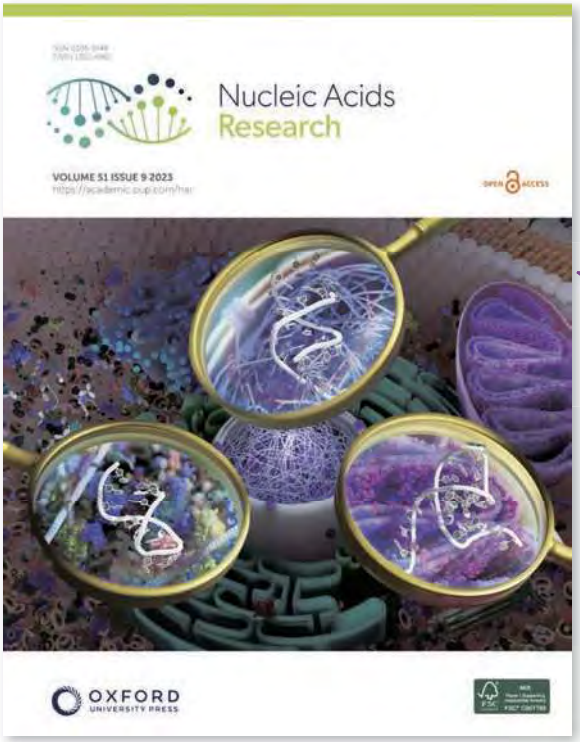
28.11.2023 | APPLIED PHYSICS, BIO-TECHNOLOGY

In a study, recently published in the *Journal of the American Chemical Society*, scientists described a novel tool for prediction of the RNA/DNA hybrid duplexes stability in living cells. To obtain this achievement, which may lead to important therapeutical implications, the research group – that included scientists of the **FIBER-Frontier Institute for Biomolecular Engineering Research** (Konan University, Japan) and the **National Institute of Chemistry** (Ljubljana, Slovenia)- worked under the framework of the **Central European Research Infrastructure Consortium** (CERIC-ERIC).

RNA/DNA hybrid duplexes formation is a crucial step of important biological processes, such as the initiation of replication, transcription elongation, and reverse transcription. Moreover, genetic therapy approaches, such as CRISPR-Cas9 and ASO gene silencing,

D. Banerjee, H. Tateishi-Karimata, M. Toplishek, T. Ohyama, S. Ghosh, S. Takahashi, M. Trajkovski, J. Plavec, and N. Sugimoto
In-Cell Stability Prediction of RNA/DNA Hybrid Duplexes for Designing Oligonucleotides Aimed at Therapeutics
J. Am. Chem. Soc. 145, 23503–23518 (2023).

Cover Gallery ～表紙として採択された最近の論文～



細胞内でのRNA二重らせんの安定性を予測する方法の開発

S. Ghosh, S. Takahashi, D. Banerjee, T. Ohyama, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata, and N. Sugimoto
Nucleic Acids Res., 51, (2023) 4101-4111.

PICK UP FIBER

細胞内RNAによる新型コロナウイルスの複製抑制機構の発見

T. Endoh, S. Takahashi, and N. Sugimoto
Endogenous G-quadruplex-forming RNAs inhibit the activity of SARS-CoV-2 RNA polymerase,
Chem. Commun., 59, 872-875 (2023).

RNAを用いた細胞内での複数分子の蛍光検出技術の開発

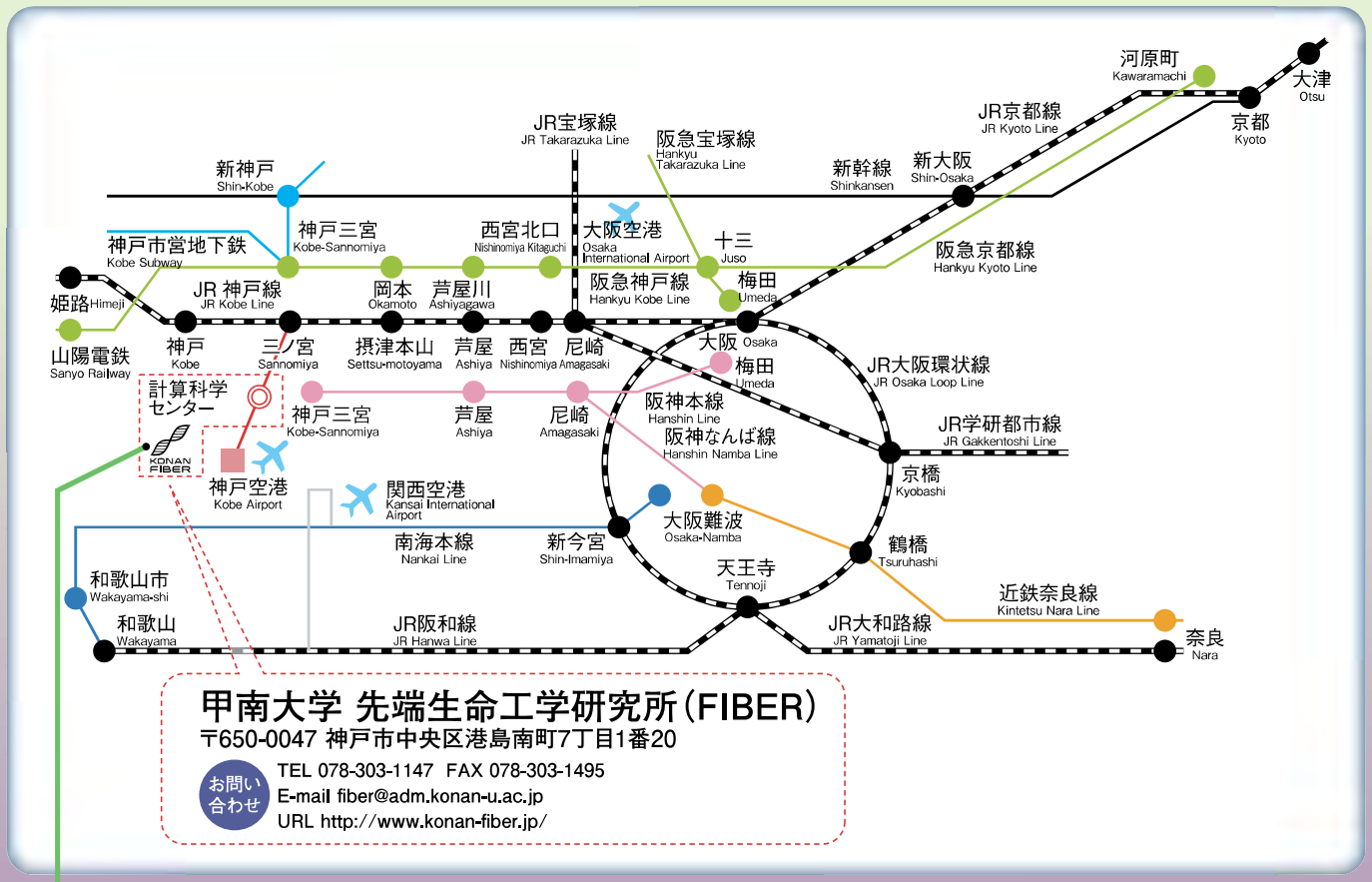
T. Endoh, J.-H. Tan, S.-B. Chen, and N. Sugimoto
Cladogenetic Orthogonal Light-Up Aptamers for Simultaneous Detection of Multiple Small Molecules in Cells, ***Anal. Chem.***, 95, 976-985 (2023).

FIBER余話

本号担当編集　高橋 俊太郎

10年間続いたFIBER第II期プロジェクトも今年度末で終了となります。本プロジェクトの完了を機に、所長・教授の杉本直己先生がご退職されます。核酸化学分野における長年のご功績は賞賛に値するもので、国内外の本分野の発展に対する貢献度は極めて大きいものです。本機関誌が発刊される頃には既に終了していると思われますが、2024年2月28日から3月2日にかけて、本プロジェクト完了および杉本先生の退職記念として国際シンポジウムと記念講演会を開催します。その名も、FIBER International Summit for Nucleic Acids (S-FISNA) ～**N**anobio **I**nfinite **H**ighlight～と退職記念講演会**N**aoki **S**cience **F**orumです。それぞれの頭文字をとってNIHとNSFという研究者にとってはニヤッとするネーミングとなっています。杉本先生が日本核酸化学会の設立時に当時の会長として「世界の研究者の架け橋」「異なる専門分野の架け橋」「世代の架け橋」という3つの「架け橋」が重要であるとメッセージを残しています。この「架け橋」を肝に銘じ、日本の核酸化学の研究領域を拡げていくことが私たちの使命であり、今回の記念事業を通じて、この3つの「架け橋」を果たす機会を参加者の皆様に提供できればと考えております。そして、世界の核酸研究者の架け橋となり、これからの核酸科学技術の輝かしい新時代をどのように広げていくのか、ご出席の皆様、ご講演の皆様にお考えいただく好機になればと思います。2024年度から新しいFIBERがスタートします。今後も核酸化学研究を突き進め、この分野の活性化に尽力して参りたいと思います。皆様方におかれましては、引き続きご指導ご鞭撻を賜りまして、今後とも私たちの研究活動をサポートいただけますと幸いです。何卒、宜しくお願いいたします。

ACCESS MAP



甲南大学 先端生命工学研究所（FIBER）

〒650-0047 神戸市中央区港島南町7丁目1番20

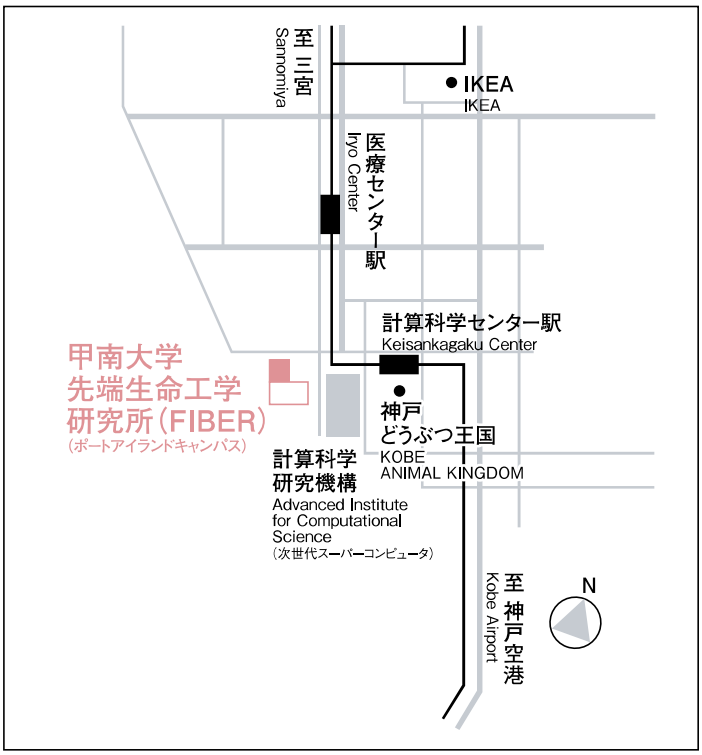
お問い合わせ

TEL 078-303-1147 FAX 078-303-1495

E-mail fiber@adm.konan-u.ac.jp

URL http://www.konan-fiber.jp/

甲南大学ポートアイランドキャンパス周辺



〈最寄り駅〉

JR「三ノ宮」駅、阪急·阪神「神戸三宮」駅、神戸市営地下鉄「三宮」駅よりポートライナーに乗り換え、「計算科学センター」駅下車し、徒歩3分。

NANO&BIO NOW

KONAN FIBER
甲南大学先端生命工学研究所

甲南大学ポートアイランドキャンパス事務室
〒650-0047
神戸市中央区港島南町7丁目1番20
TEL 078-303-1147
http://www.konan-fiber.jp/