令和７年７月16日

DNA および RNA の高次構造を高精度かつ制御可能に操作する技術を確立し、生物学および医薬学応用への新たな可能性

宮崎大学医学部機能制御学講座　生命分子科学分野の徐岩教授の研究グループは、「クリック・トゥ・リリース」反応を応用することで、DNA および RNA の高次構造を高精度かつ制御可能に操作する技術を確立いたしました。本研究成果は 2025 年 7 月 2 日に英国科学雑誌「Nucleic Acids Research」(インパクトファクター:13.1)に掲載されました。

【研究成果のポイント】

本研究では、この「クリック・トゥ・リリース」反応を応用することで、DNA および RNA の高次構造を高精度かつ制御可能に操作する技術を確立いたしました。これにより、以下のような生物学的機能および医薬学的応用が可能となります:

- Z 型 DNA および RNA とタンパク質の相互作用の制御
- 細胞内および in vivo における核酸高次構造の可視化
- がん診断のための核酸化量子ドット（QD）の開発
- トロンビン結合アプタマー（TBA）による血液抗凝固療法の実現

【背景】

クリック化学は、クリック反応、バイオセンシング、ドラッグデリバリー、生体分子標識など、さまざまな分野において重要な技術として発展しており、その功績により 2022 年にはノーベル化学賞を受賞しております。この技術は、プロドラッグ療法、バイオイメージングなど分野での応用が進んでいますが、核酸研究への応用はこれまでほとんど進んでいませんでした。

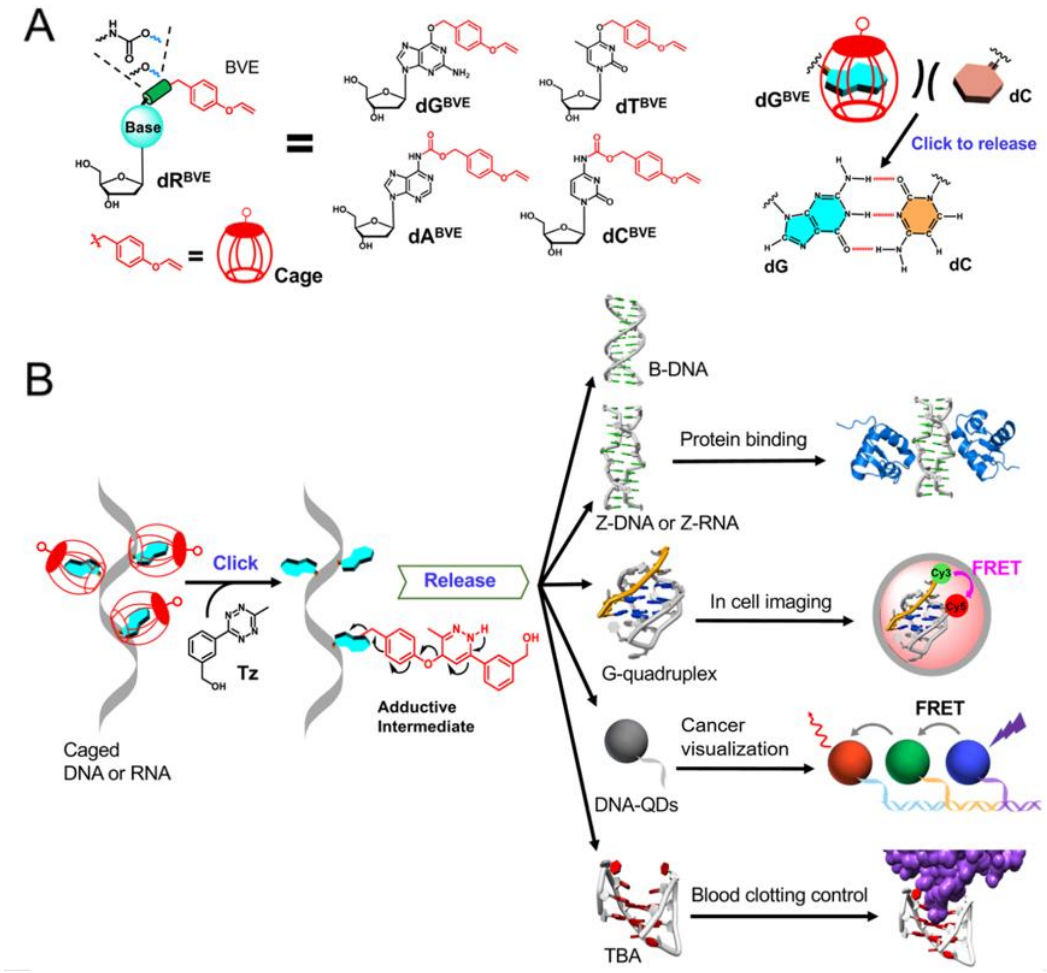
【概要】

DNAおよびRNAの構造を効果的に制御することは、材料開発、生物学的制御、医療応用において極めて重要です。本研究では、逆電子要求型Diels-Alder（IEDDA）反応に基づく「クリック・トゥ・リリース」反応を用いて、DNAおよびRNA構造を制御する機能獲得型の戦略を提案します。クリック反応によって切断可能なケージド部位をオリゴヌクレオチドに導入することで、塩基対の形成を一時的に阻害し、高次構造の形成を制御されたタイミングで可能にします。

このケージドDNAは、DNA二本鎖の形成制御に使用されました。さらに、“クリック・トゥ・リリース”戦略により、Z-DNAおよびZ-RNAの制御的放出と、それに結合するタンパク質の利用が可能であることを示しました。また、4本鎖構造の形成をin vitroおよびin vivoで制御し、蛍光色素と結合したBVEケージドDNAを用

いて可視化検出を実現しました。加えて、クリック・トゥ・リリース型DNAを量子ドット（QDs）の官能化に利用し、がん診断における高精度な分子イメージングにも成功しました。最後に、血液凝固制御および抗凝固療法のための制御可能な核酸アプタマーを開発しました。

この技術は、優れた直交性、生体適合性を有し、核酸構造と機能の制御に新たな道を切り開くものであります。



（図 1）「クリック・トゥ・リリース（Click-to-Release）」アッセイのための BVE ケージド 2'-デオキシリボヌクレオシドおよびオリゴヌクレオチドの設計。またさまざまな生物学的プロセスおよび核酸医薬への応用

【今後の展望】

この研究は、核酸構造の多様性と機能を深く理解し、新たな治療法の開発につなげる重要な一歩です。今後のさらなる研究によって、Z型DNAおよびRNAや、四本鎖など核酸高次構造の生物学的意義が明確になり、疾患治療への応用が進むことが期待されます。将来的にはDNAザイム、リボザイム、CRISPRガイドRNAなど、より幅広い機能性核酸分子に対応し、新たな医薬分子としての可能性を検討し、新規な治療アプローチを確立します。

【論文情報】
掲載誌:Nucleic Acids Research
論文タイトル: Manipulating DNA and RNA structures via click-to-release caged nucleic acids for biological and biomedical applications
著者: YanXu
DOI: https://academic.oup.com/nar/article/53/12/gkaf571/8180740?login=true

【研究に関する問合せ先】
医学部医学科機能制御学講座 生命分子科学分野 徐 岩
TEL:0985-85-0993 e-mail:xuyan@med.miyazaki-u.ac.jp

【発信元】
企画総務部総務広報課
TEL:0985-58-7114 e-mail:kouhou@of.miyazaki-u.ac.jp