

岡本 晃充 教授
Akimitsu Okamoto

研究分野: 生物有機化学・核酸化学・有機合成化学・エビジェネティクス

研究内容: 有機化学の考え方を生命分子の構造と機能へ積極的に導入することによって、生命分子の個々の原子や構成単位が生命現象にどう関わっているかを系統的に理解することをめざすとともに、新たな機能性人工生命分子の創製へと展開しています。

1998年 京都大学大学院工学研究科 博士後期課程修了
1998年 マサチューセッツ工科大学化学科 博士研究員
1999年 京都大学大学院 工学研究科 合成・生物化学専攻 助手
2006年 理化学研究所 フロンティア研究システム 岡本独立主幹研究ユニット 独立主幹研究員 (ユニットリーダー)

2009年 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけ研究者 (兼任: ~2011年3月)
2011年 理化学研究所 基幹研究所 岡本核酸化学研究室 准主任研究員
2012年 東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻 教授
2012年 東京大学先端科学技術研究センター 教授

有機化学的に核酸を覗く

核酸は有機化合物である

「メチル化」とは、メチル基が付加/置換する化学反応を指し示す化学の言葉である。DNAに起こるメチル化は、すなわちDNAが有機化合物である証左であり、有機化学的に取り扱うことのできる現象であることを示している。われわれは、核酸に対して新たな化学反応を仕掛けたり、新たな機能を有する核酸を人工的に化学合成したりすることによって、細胞の中でいろいろに変化する核酸の挙動を可視化することに取り組んでいる。

DNAメチル化・脱メチル化を捕捉する

DNAのシトシン5位に対するメチル基の付加はDNA二重らせん構造に埋没するほどの化学構造的にきわめて微小な官能基の付加反応にすぎない。5mCとCを効果的に区別するためには構造のどの部分に着目するべきか? Cの5位炭素と6位炭素は二置換オレフィンであり、一方5mCは三置換オレフィンである。有機化学の教科書に従えば三置換オレフィンでの酸化効率のほうが二置換オレフィンでのそれより高いはずである。オスミウム酸化を利用すると同時に、ピピリジン配位子によって金属の酸化力を適切に制御することによって、5mCのみを効果的に修飾できる。それによって、細胞内の特定の5mCを効果的に染色できるようになった。さらに能動的DNA脱メチル化経路に関与する5hmCに対しては、反応性、基質選択性、水溶性、入手のしやすさを検討した結果、二核ペルオキソタングステン酸塩が選択的な反応を引き起こし、脱アミノ体を生じることが見出された。脱アミノ体は、増幅反応において相補鎖側へのアデニンの取り込みを促し、5hmC検出を容易にした。エビジェネティクス研究へ向けたこれら化学的手法の展開は、まだ緒についたばかりだが、時間・質・量のすべての点においてDNAメチル化・脱メチル化解析のブレークスルーへ寄与するに違いない。

細胞内のRNAを浮かび上がらせる

励起子相互作用を利用したRNA蛍光検出プローブとしてECHOプローブを開発した。ECHOプローブは、チミンまたはシトシン5位の炭素原子からリンカーを介して2分子の蛍光色素 (たとえばチアゾールオレンジなど) が連結されたヌクレオチドを有している。標的核酸とハイブリダイゼーションする前には色素間励起子相互作用によって蛍光発光が強く抑制される一方で、ハイブリダイゼーションしたあとは励起子相互作用は解除され強い蛍光発光を示すようになる。非特異的な蛍光を抑制し、洗浄操作を省略できる利点から、ECHO-FISHによる短時間RNA検出やライブセルRNAイメージングなど、細胞内RNAの可視化に有効である。また、ECHOプローブへ化学的に機能を加えることにより、マルチカラーイメージングや蛍光のピンポイント活性化などが可能になる。

図1 メチル化DNAに対する化学反応

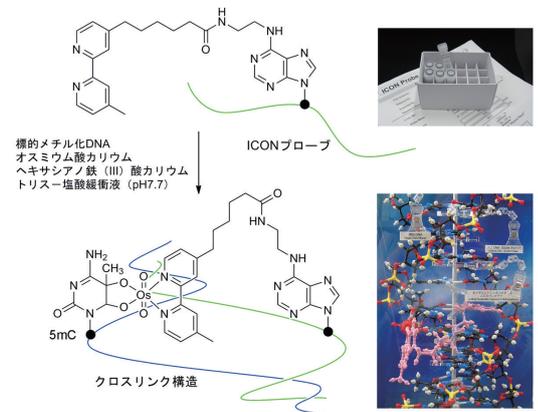


図2 ヒドロキシメチル化DNAに対する化学反応

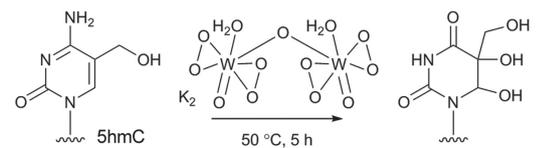
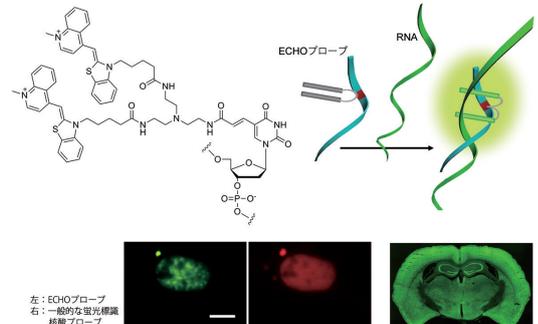


図3 細胞内RNAの蛍光標識



左: ECHOプローブ
右: 一般的な蛍光標識核酸プローブ