

## 機能性 DNA に基づく増殖因子ミメティクスの開発とケミカルツール応用

(東大院工) 植木 亮介

Development of oligonucleotide-based mimetics of growth factors and their application as chemical tools (*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*) Ryosuke Ueki

Among the many biomolecules, protein is perceived as a central player in the living system that features various functional and structural features. Therefore, designing functional surrogates for bioactive proteins is an important challenge in the field of chemistry. In this presentation, the development and application of growth factor mimetics based on DNA aptamers, which are functional nucleic acids with target molecule recognition ability, will be discussed.

**Keywords :** *Aptamers, Receptors, Agonists, Regenerative medicines*

タンパク質は生命機能の中心的な役割を果たす分子であり、その構造、機能、活性を模倣・制御する分子のデザインは生体関連化学における重大課題の一つであり、様々なモダリティによる設計の試みがなされてきた。中でも、デオキシリボ核酸 (DNA) は規則的な塩基対形成の法則に従った論理的設計が可能であるため、非常に魅力的なビルディングブロックとして認識されている。

発表者らは、固有の折りたたみ構造を形成して標的分子に高い特異的で結合する「DNA アプタマー」を用いて、細胞膜上の受容体の機能を制御する DNA の開発を進めてきた。特に、細胞の増殖や分化を制御する、「増殖因子」の受容体を標的として、増殖因子と同様に受容体活性化を誘起する、アゴニスト分子の設計・開発を進めている。これまでに、肝細胞増殖因子 (HGF) や線維芽細胞増殖因子 (FGF) の受容体を活性化する増殖因子ミメティクス分子を開発しており、iPS 細胞の培養やヒト正常細胞の増殖などへの応用を検討してきた。

また、DNA の programmability や化学合成への適合性を生かし、天然の増殖因子にはない新たな機能を発現させることにも挑戦してきた。増殖因子受容体の多くは、リガンドとの結合に伴い、細胞膜上で二量化することで活性化する。この点に着目し、増殖因子ミメティクスの二量化様式の制御や、外部刺激依存性の付与などのアプローチによって、人為的な受容体活性化・細胞内シグナル伝達の精密制御が可能になることを見出している。このような機能性 DNA は単に増殖因子のミメティクスとしての応用のみならず、受容体機能の更なる理解と人為的制御を志向したケミカルツールとしての応用可能性も秘めている。

本発表では、増殖因子ミメティクスの設計指針とその応用展開について、最近の成果を交えながら紹介したい。

1. M. Akiyama, R. Ueki\*, M. Yanagawa, M. Abe, M. Hiroshima, Y. Sako, S. Sando\* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 22745.
2. A. Eguchi, A. Ueki, J. Hoshiyama, K. Kuwata, Y. Chikaoka, T. Kawamura, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, R. Ueki\*, S. Sando\* *JACS Au*, **2021**, 1, 578.
3. R. Ueki\*, S. Hayashi, M. Tsunoda, M. Akiyama, H. Liu, T. Ueno, Y. Urano, S. Sando\* *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 5969.
4. R. Ueki\*, S. Uchida, N. Kanda, N. Yamada, A. Ueki, M. Akiyama, K. Toh, H. Cabral, S. Sando\* *Sci. Adv.*, **2020**, 6, eaay2801.
5. R. Ueki\*, S. Atsuta, A. Ueki, J. Hoshiyama, J. Li, Y. Hayashi, S. Sando\* *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 2672.
6. R. Ueki\*, S. Atsuta, A. Ueki, S. Sando\* *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 6554.
7. R. Ueki, A. Ueki, N. Kanda, S. Sando\* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 579.
8. R. Ueki, S. Sando\* *Chem. Commun.*, **2014**, 13131.