

令和7年1月14日

報道機関 各位

国立大学法人電気通信大学  
国立大学法人東京科学大学

## 2種類の二本鎖 DNA が階層的に自己集合することを発見

### 【ポイント】

- \* 2種類の二本鎖 DNA が、階層的に六方柱状液晶集合体を形成することを発見
- \* DNA 鎖の末端配列が、マイクロメートルオーダーの液晶集合体の成長方向を制御
- \* 化学合成した DNA からなる形状制御可能な液晶物質は、機能性ソフトマテリアルへの応用に貢献

### 【概要】

電気通信大学 大学院情報理工学研究科基盤理工学専攻の牧野哲直日本学術振興会特別研究員と田仲真紀子准教授、東京科学大学 リサーチインフラ・マネジメント機構の梶谷孝上席技術専門員は、鎖長の異なる2種類の二本鎖 DNA が階層的に自己集合することで得られる液晶集合体が、六方柱状構造を形成することを世界で初めて発見しました。さらに DNA 鎖の末端配列の親和性を調節することにより、マイクロメートルスケールで DNA 集合体の成長方向を制御することにも成功しました。

この知見は、DNA をビルディングブロックとした生体材料の開発だけでなく、新たな機能性材料の創製や、ナノテクノロジー分野への応用が期待されます。研究成果は12月23日にドイツの国際学術雑誌「Small」のオンライン速報版で掲載されました。

**【背景】** DNA は生命活動の根幹に関わる生体分子である一方で、現在では自動合成機の発展により、任意の配列を化学合成によってすみやかに得ることが可能となったことから、生命科学分野のみならず、機能性材料開発やナノテクノロジーの観点からも注目されています。また DNA は高濃度条件において自己集合し、液晶相を形成するという興味深い性質を有しています。このような液晶相は、DNA 水溶液に高濃度のポリエチレングリコールを加えることで形成されることも知られています。しかしながらこれまで、DNA 液晶の形状制御についてはほとんど報告例がありませんでした。DNA からなる液晶集合体の形状を自在に制御できれば、所望の力学・光学・電気特性などを示すソフトマテリアルへの応用が期待されます。

研究グループは今回、化学合成によって得られた長さの異なる2種類の DNA を混合することで階層的な集合体形成を可能にしました。加えて、DNA の末端配列を調節することで、集合体の成長方向を変化させ、DNA 液晶の形状制御を実現しました。

**【手法】** ビルディングブロックとなる2種類の二本鎖 DNA には、化学合成した25塩基および18塩基が連結したオリゴヌクレオチドを用いました。それぞれ23塩基、16塩基の相補部分を持ち、両側に2塩基が突出した末端を有しています。塩と高濃度のポリエチレングリコールを含む水溶液に DNA を加え、80℃まで加熱した後にゆっくり冷却することで、DNA 液晶が形成されます。形状観察の際には、塩基対間に入り込むことで蛍光を発する染色試薬 SYBR Green I や、DNA に化学修飾できる蛍光分子 Cy5 を用いて、共焦点蛍光顕微鏡により画像を取得しました。また、偏光顕微鏡観察により複屈折を調べ、内部構造を小角 X 線散乱測定により検討しました。

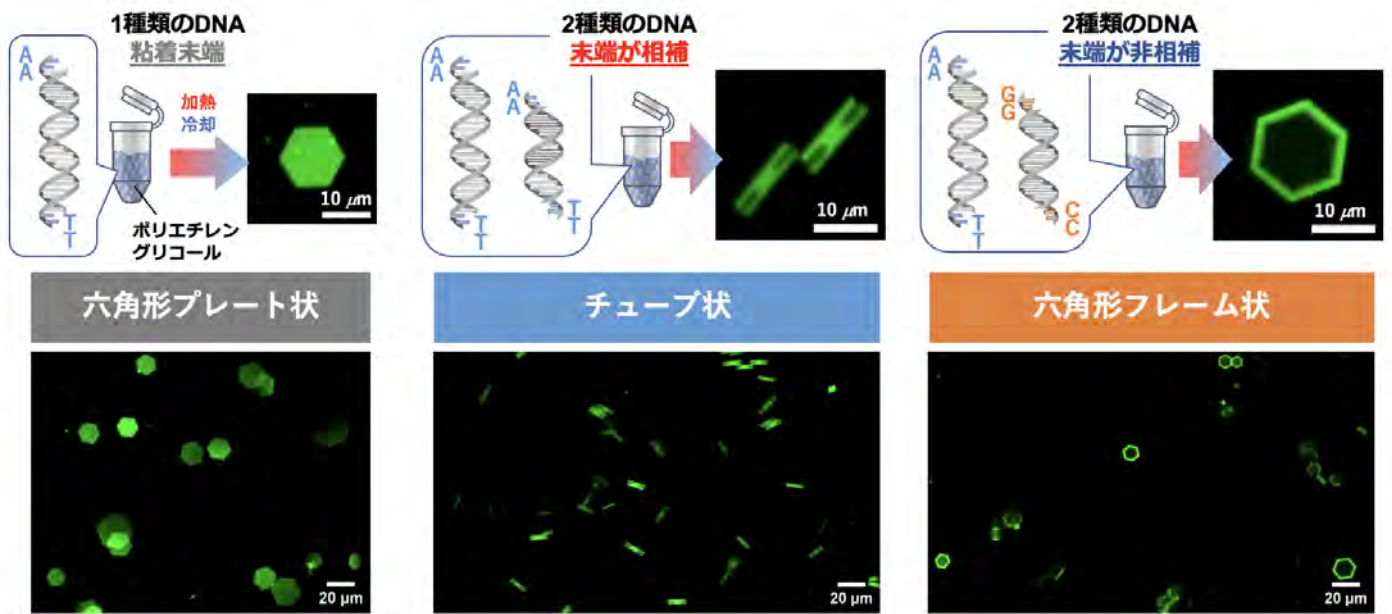


図 1. 高濃度ポリエチレングリコール存在下での DNA 自己集合体の蛍光顕微鏡画像とその広域画像。2 種類目のより短い DNA の添加が、集合体の形状変化を引き起こした。また 2 種類目の DNA の末端配列のわずかな違いが集合体の形状に大きな影響を与えた。

【成果】研究グループは以前に、1 種類の二本鎖 DNA が高濃度のポリエチレングリコール存在下で自己集合することで、六角形プレート型液晶を形成することを報告しました。今回の研究で、25 塩基および 18 塩基の 2 種類の二本鎖 DNA を混合することで、形成する液晶集合体の形状にどのような影響が生じるのかを調査しました。その結果、長さの異なる 2 種類の二本鎖 DNA 同士の末端がワトソン・クリック型の相補塩基対である場合には、中央部分が詰まったチューブ状の集合体が、また末端同士が非相補塩基対である場合には、六角形フレーム状の集合体が形成されるなど、突出末端のわずかな配列の違いによって、集合体の形状に顕著な違いが現れました。そこで蛍光色素 Cy5 を修飾した DNA を混合して調べたところ、どちらの集合体も 18 塩基のより短い二本鎖 DNA が六角形プレートの外枠部分に主に分布していることがわかりました。

さらに、偏光顕微鏡観察と小角 X 線散乱測定を行ったところ、1 種類の 2 本鎖 DNA のみからなる六角形プレート型液晶集合体と同様に、今回新たに観測された集合体はどちらも、二本鎖 DNA が隣り合って並んだ六方柱状液晶であることがわかりました。得られたチューブ状集合体と六角形フレーム状集合体のベースとなる構造は共通しています。1 種類目の DNA が自己集合した六角形プレートが集合体の核となり、冷却に伴い 2 種類目の DNA がプレート外枠に加わります。その過程において、垂直方向の成長が優位に起こったものがチューブ状構造を形成し、一方で水平方向の成長が優位に起こったものが六角形フレーム状となったことが考えられます (図 2)。

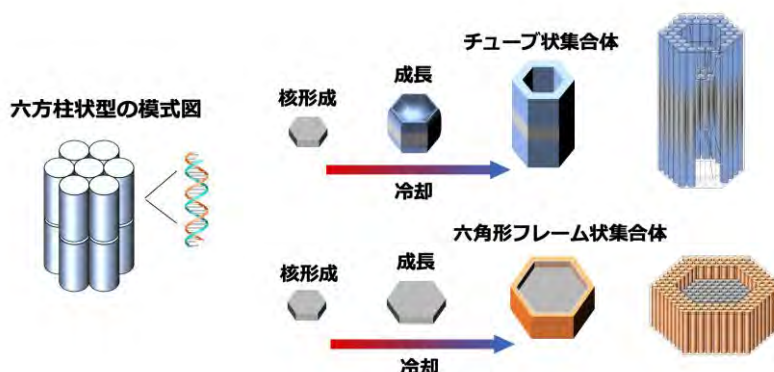


図 2. 六方柱状構造を示す二本鎖 DNA と六角形プレートを核とするチューブ状集合体、および六角形フレーム状集合体の模式図。集合体中の色の違いは異なる種類の DNA が混在していることを示す。

末端配列の違いにより、形状の異なる集合体が形成された理由について、研究グループは以下のように予想しています。高濃度のポリエチレングリコールが含まれる水溶液中の二本鎖 DNA 間には、枯渴力とよばれる引力が働くことが考えられます。二本鎖 DNA が隣り合って整列すると、DNA のまわりのポリエチレングリコールが入り込めない空間（排除体積）が減少することにより、ポリエチレングリコールの並進エントロピーが増大します。その結果、DNA は自発的に集合することになります（図3）。DNA 水溶液を加熱し、ゆっくりと冷却することではじめは一本鎖にほどけていた DNA が、しだいに二本鎖を形成します。比較的柔軟な構造をとる一本鎖 DNA とは異なり、二本鎖 DNA は図3の模式図のように剛直な棒状分子としてみなすことができます。2種類の DNA は長さの違いにより、一本鎖から二本鎖構造になる温度が異なります。25塩基の DNA は18塩基の DNA よりも先に二本鎖を形成するため、それらが自己集合して核となる六角形プレートを形成します。溶液中にはまだ25塩基の DNA も残っていますが、さらなる冷却により18塩基の DNA も二本鎖となって、枯渴力により核の周囲に集合することになります。このとき、2種類目の DNA の突出末端が、核を形成する25塩基の DNA の末端と相補となる場合は、二本鎖間の親和性の高さのため、長さの異なる DNA 同士が混ざり合って積層することになり、垂直方向の高さが揃いになります。そこで溶液中に残る DNA は二本鎖になると、排除体積を減らすために高さの揃いのある集合体の端にあたる部分につきつきと加わることになり、垂直方向への伸長が促進されたと考えられます。それに対して、18塩基の DNA が核となる DNA と非相補の突出末端を持つ場合は、長さの異なる DNA 間の親和性が低くなります。そのため25塩基の DNA による核が十分に成長した後に、18塩基の DNA は六角形プレート型の核の周囲に集合することとなります。六角形プレートの外側のフレームとなる18塩基の DNA の積層は高さが揃うため、チューブ型のような垂直方向への顕著な成長は抑制されたと考えることができます。

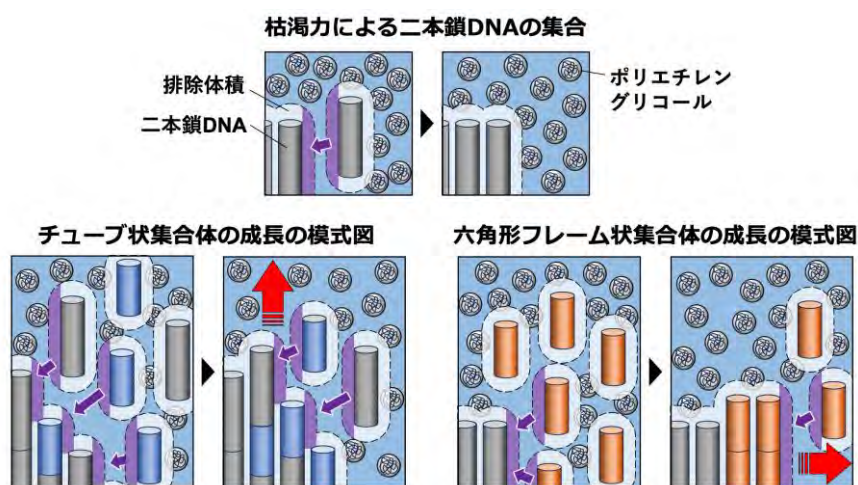


図3. 枯渴力による二本鎖 DNA の集合と、それぞれの集合体の成長の模式図。円柱状の二本鎖 DNA の周囲の排除体積を点線で囲った領域で示す。排除体積を減少させるように二本鎖を形成した DNA が集合すると考えられる。赤矢印は集合体の優位な成長方向を示す。

### 【今後の期待】

本研究は、鎖長の異なる2種類の DNA が段階的に自己集合することで、階層構造を有する液晶集合体を形成すること、さらに DNA 鎖の末端配列のデザインにより、液晶集合体の形状を細長いチューブ状や、平らなフレーム状に制御できることを示しました。

共存分子が高濃度で存在する条件下で、わずか4つの核酸塩基 ATGC のみから構成される DNA がスタッキング相互作用・水素結合に加え、枯渴力により集合して階層的に集合体を形成することは、次世代の超分子ポリマーを開発する上で有益な知見となり得る可能性があります。また化学合成可能な DNA をビルディングブロックとした階層構造をもつ集合体は、今後さらなる自在な構造制御や機能の付与も可能であり、生体分子からなる新たな機能性ソフトマテリアルの創製や、ナノ



テクノロジーへの応用が期待されます。

**(論文情報)**

著者名 : Tetsunao Makino; Takashi Kajitani; Makiko Tanaka

論文名 : Controlling the Hierarchical Assembly of DNA-Based Hexagonal Microstructures

雑誌名 : *Small* (Wiley-VCH)

DOI : 10.1002/sml.202410243

公表日 : 2024/12/23

**(外部資金情報)**

本研究成果は日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術変革領域研究 (A)「分子サイバネティクス」公募研究 (課題番号 : 23H04409)、基盤研究 C (課題番号 : 21K05108)、特別研究員奨励費 (課題番号 : 24KJ1129)、日本科学協会 笹川科学研究助成、国立研究開発法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (課題番号 : JPMJCR23L2) の助成を受けて行われました。

**【連絡先】**

<研究内容に関すること>

電気通信大学大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻 化学生命工学プログラム

【職名】 准教授

【氏名】 田仲 真紀子

Tel : 042-443-5897 E-Mail : makiko.tanaka@uec.ac.jp

東京科学大学 リサーチインフラ・マネジメント機構 コアファシリティセンター

【職名】 上席技術専門員

【氏名】 梶谷 孝

Tel : 045-924-5252 E-Mail : kajitani.t.a5dc@m.isct.ac.jp

<報道に関すること>

電気通信大学 総務部総務企画課広報係

Tel : 042-443-5019 Fax : 042-443-5887

E-Mail : kouhou-k@office.uec.ac.jp

東京科学大学 総務企画部広報課

Tel : 03-5734-2975 Fax : 03-5734-3661

E-Mail : media@ml.tmd.ac.jp