

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：17104

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13748

研究課題名(和文) 副作用の少ない抗癌剤を目指した四本鎖DNA特異的分子の創製と評価

研究課題名(英文) Creation and evaluation of tetraplex DNA specific molecules aiming at anti-cancer drug with low side effect

研究代表者

竹中 繁織 (Takenaka, Shigeori)

九州工業大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：60188208

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：G4構造に強く結合するリガンドは、テロメラーゼ活性の低下が起こることから、抗癌剤として期待されている。本研究では、種々の環状ナフタレンジイミドを合成し、それらの性能評価を行った。リンカーに芳香環を有さないcNDIは、2本鎖DNAに対する結合を効果的に阻害し、高い4本鎖選択性を示した。しかし、4本鎖DNAに対する結合能、構造安定化能は若干弱い結果を示した。一方でリンカーに芳香環を有するcNDIは、4本鎖DNAに対する結合能、構造安定化能に非常に優れていることが示された。しかし、2本鎖DNAに対しても強く結合するため、4本鎖選択性はあまり高くないという結果を示した。

研究成果の概要(英文)：To develop an anti-cancer drug without side-effect, a series of cyclic naphthalene diimide (cNDI) derivatives was synthesized and studied their interactions with tetraplex DNAs (tDNA) using spectrophotometric and isothermal titration calorimetric technique with telomerase and growth inhibition assay of cancer cell. cNDIs carrying none-aromatic moiety have a high preference for tDNA over duplex one (dsDNA). However, their binding affinity and stabilization effect for tDNA is not enough for use of anticancer drug. On the other hand, cNDIs carrying aromatic moiety have high binding affinity for tDNA and, however, their preference for tDNA over dsDNA is not enough because of their interaction for dsDNA. The affinity of cNDIs for tDNA was correlated with telomerase and growth inhibition assay of cancer cell. These results suggested that cNDI open new concept to design anti-cancer drug with diminished side effect.

研究分野：核酸化学

キーワード：4本鎖DNA 環状ナフタレンジイミド 抗癌剤 テロメアDNA

1. 研究開始当初の背景

細胞の染色体の端にはテロメアという部分があり、細胞が老化すると短くなる。テロメラーゼはテロメアを伸長する酵素であり、ガン細胞の不死化のカギを握るとされている。発癌に関する遺伝子として、癌遺伝子とテロメア DNA が知られている。癌遺伝子はその上流に存在するプロモータ配列の ON によって、テロメア DNA はテロメラーゼによる伸長によって ON となる。プロモータ配列やテロメア配列は、それ自身が折りたたまれて G4 構造となることによって、その発現が停止する。従って、G4 構造を誘起してそれを安定化するリガンドは、新たなテロメラーゼ阻害剤＝抗癌剤として期待されている(図 1)。これまでこの視点による薬剤が研究されているが、2 本鎖 DNA へも結合するため副作用を引き起こすことが問題であった。

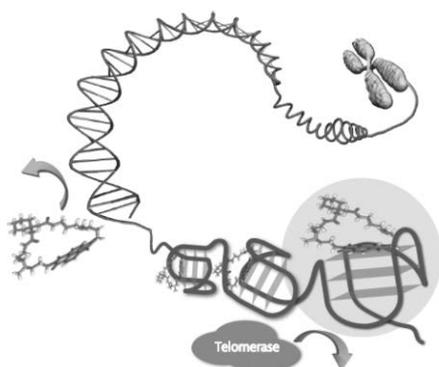


図 1. 4 本鎖 DNA 特異的リガンドによる 4 本鎖 DNA 形成と安定化. これによって癌遺伝子の発現を止める.

2. 研究の目的

染色体末端のテロメア DNA は 4 つのグアニン(G) 塩基が水素結合によって 4 本鎖 DNA 構造(G4)を形成する。細胞分裂に従いテロメアが短縮され細胞死へと導かれるが、癌のような不死化した細胞ではテロメラーゼによりテロメア配列が伸長される。G4 構造に強く結合するリガンドは、テロメラーゼ活性の低下が起こることから、抗癌剤として期待されている。しかし、従来の G4 結合リガンドは、通常の 2 本鎖 DNA にも結合することが副作用を引き起こす。本研究では、図 2 に示したような立体的にナフタレンジイミドの一つの環平面を置換基で立体的に塞がれた環状リガンドの設計によって G4 構造特異的なリガンドを創成し、発育鶏卵による in vivo 評価を行う。これによって副作用の低い抗癌剤開発の新しい指針を提案するとともに G4 をターゲットとする機能化環状リガンドへの展開、新規癌診断システムの開発等を行う。

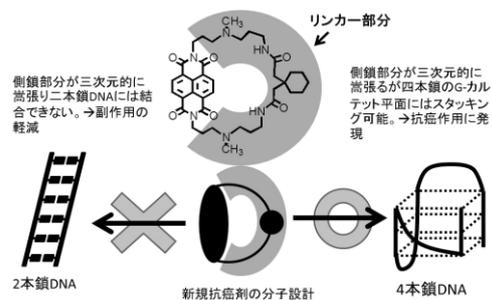


図 2. 4 本鎖 DNA 構造特異的リガンドの分子デザインの例 (cNDI-1) と 4 本鎖構造特異的結合模式図.

3. 研究の方法

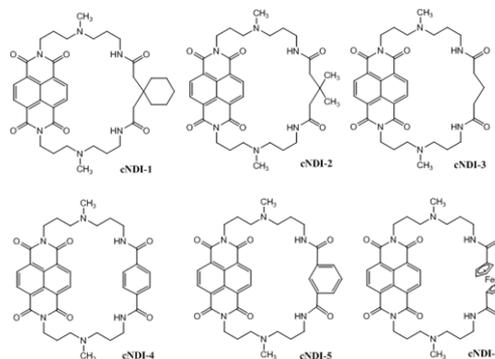


図 3. 本研究で合成した cNDI 誘導体の構造.

環状ナフタレンジイミドは、両置換基末端にアミノ基を有する前駆体とジカルボン酸体と縮合させることによって合成した。図 3 に合成した誘導体の例を示した。これらの誘導体とヒトテロメア、*c-myc*、*c-kit* などの 4 本鎖 DNA との相互作用は以下の合成オリゴヌクレオチドを用いて物理化学的な評価を行った。ここでは、ヒトテロメア配列 TA-core (5' -TAG GGT TAG GGT TAG GGT TAG GG-3') と 2 本鎖 DNA、HP27 (5' -GCG ATT CTC GGC TTT GCC GAG AAT CGC-3') のデータについて述べる。結合能評価は、ナフタレンジイミド部分の DNA 結合による吸光度変化を用いた Scatchard 解析を行った。また、直接的な相互作用を評価するために、滴定型等温カロリメトリー (Isothermal Titration Calorimetry, ITC) にて評価した。これによって結合に伴う熱力学的パラメーターの評価も行った。

温度上昇に伴う DNA 構造融解に対するリガンドの添加効果、リガンドの添加に伴う DNA 構造変化の解析を円二色性 (Circular dichroism, CD) 測定によって行った。

また、テロメラーゼの阻害効果をテロメラーゼ活性検出法として知られている TRAP (telomeric repeat amplification protocol) アッセイにおいてリガンド添加に伴うテロメラーゼ阻害能を評価した。テロメラーゼ活

性が半分阻害されるリガンドの濃度を IC_{50} とした。また、リガンド添加に伴う増殖阻害能は、WST-1 細胞増殖アッセイによって行い細胞増殖阻害能を IC_{50} として評価した。

4. 研究成果

(1) 研究結果

① cNDI の各種 DNA に対する結合能および 4 本鎖 DNA 選択性の評価

cNDI-1 と DNA との相互作用解析のために ITC 測定を行った。ITC による 4 本鎖 DNA である TA-core との相互作用解析結果は、結合定数 $K=8.6 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 、座位数 $n=2$ となり吸収スペクトル変化を利用して得た値とほぼ同程度であった。しかし、2 本鎖 DNA モデルの HP27 との相互作用においては、熱的な変化が小さくほぼ結合していない結果となった。吸収スペクトル変化を用いた 2 本鎖 DNA (ds-oligo) との相互作用解析においても単調な吸収極大の減少が見られた。

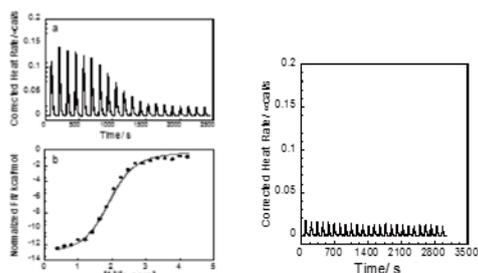


図 4. cNDI-1 と TA-core (左) または 2 本鎖 DNA モデル (HP27) との相互作用における ITC 測定結果

そこで Benesi-Hildebrand プロットによる結合能評価を行った。このとき得られる値は、 $n \times K$ となる。cNDI 誘導体の 2 本鎖 DNA に対する 4 本鎖 DNA への選択性は吸収スペクトル測定から得られた値によって評価した (実際は、ここで得られた選択性よりも高いものと考えられる)。Table 1 に 4 本鎖 DNA である TA-core との cNDI の TA-core に対する吸収スペクトル変化を利用して得た結合能をまとめた。すべての cNDI が 2 本鎖 DNA (ds-oligo) に比べ 4 本鎖 DNA である TA-core に強く結合することが示された。その中でも特にリンカーに芳香環をもつ cNDI-4、cNDI-5 は 4 本鎖 DNA に強く結合することが示された。データはここでは示していないが、4 本鎖 DNA 同士で結合能を比較すると、芳香環を持つ cNDI は *c-myc* に比べ TA-core に強く結合していることが分かった。これは、TA-core が KCl 存在下において Hybrid 構造を形成し Lateral loop を有しているため、リンカーの芳香環と DNA のループ塩基との間で $\pi-\pi$ スタッキングによって相互作用し、強く結合していると考えられた。一方で *c-myc* は KCl 存在下にお

いて、Parallel 構造を形成し Propeller Loop しか存在しない。従って、リンカーの芳香環と DNA のループ塩基との相互作用が弱く、TA-core に比べるとわずかに小さい結合定数を示したと考えられる。対照的に、リンカーに芳香環を持たない cNDI-1~cNDI-3 は、TA-core と *c-myc* に対しほぼ同等の結合能を示した。これは、ループ塩基との $\pi-\pi$ スタッキングによる相互作用が難しいためと考えられる。

先ほど述べたように、リンカーに芳香環を有する cNDI は 4 本鎖 DNA に対し強く結合することが示された。しかし、cNDI-4 または cNDI-5 の 2 本鎖 DNA (ds-oligo) に対する結合定数は 10^5 オーダーであり、4 本鎖選択性は約 20 倍とあまり高くはないことが示された。これは、cNDI-4、cNDI-5 が 2 本鎖 DNA に対してビスインターカレートしており、結合を効果的に阻害できていないためだと考えられた。一方で、芳香環を持たない cNDI-1~cNDI-3 は 2 本鎖 DNA に対する結合定数が 10^4 オーダーと低く、インターカレートを抑制することが出来ていると考えられる。残りの cNDI-5 のベンゼン環部分に tBu 基を導入した誘導体 cNDI-7 は芳香環を有しているにもかかわらず、2 本鎖 DNA に対する結合定数が芳香環を有さない cNDI とほぼ同等であり、2 本鎖 DNA への結合を抑制することが示された。これはベンゼン環に立体障害の大きい tBu 基を付加させたことで、2 本鎖 DNA の塩基対間へのインターカレートを抑制できたためだと考えられる。一方で、4 本鎖 DNA に対する結合定数は、cNDI-4、cNDI-5 に比べるとわずかに小さい値となった。これは、tBu 基を付加させたために、DNA のループ塩基との相互作用がわずかに弱くなったためだと考えられる。しかし、4 本鎖 DNA 選択性 (TA-core/ds-oligo) は 205 倍と高く、すべての cNDI の中で最も 4 本鎖 DNA 選択的であることが示された。

Table 1. cNDI の各種 DNA に対する結合能

DNAs	$10^6 \text{ K}M^{-1} (n)$					
	cNDI-1	cNDI-2	cNDI-3	cNDI-4	cNDI-5	cNDI-6
TA-core	8.6(2) ^a	1.3(2) ^a	2.8(2) ^a	12.9(2) ^a	11.0(2) ^a	3.4(2) ^a
ds-oligo	0.33 ^b	0.017 ^b	0.015 ^b	0.85(3) ^a	1.1(2) ^a	0.074 ^b

Condition: 50 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) and 100 mM KCl, 25°C.

^aScatchard analysis; ^bBenesi-Hildebrand analysis.

金属錯体部位としてリンカー部にフェロセンを導入した cNDI-6 の合成にも成功した。この 4 本鎖 DNA に対する結合能は、リンカーに芳香環を有する cNDI よりも若干低いものであったが、芳香環を持たない cNDI に比べると強いものであった。

② cNDI の各種 DNA に対する構造安定化能評価

cNDI の各種 DNA に対する T_m 測定の結果を Table 2 にまとめた。すべての cNDI で 2 本鎖 DNA より 4 本鎖 DNA を強く安定化していることが分かる。特にリンカーに芳香環を有する

cNDI-4, cNDI-5はTA-coreを用いた場合、 ΔT_m 値が10°C以上と強い安定化能を示す。一方で、芳香環を有さないcNDI-1~cNDI-3は ΔT_m 値がそれぞれ3.0、2.5、5.5°Cと芳香環を有するcNDIに比べると低いことが分かる。従って、リンカーの芳香環がTA-coreの構造安定化に大きな影響を与えていると示唆される。

2本鎖DNAを用いた場合、芳香環を有するcNDIはわずかではあるがDNAの構造安定化が見られた。2本鎖DNAに対してインターカレートしているためだと考えられる。一方で、芳香環を有さないcNDIは2本鎖DNAに対する ΔT_m 値は小さく、構造安定化にほとんど影響を与えないことが示された。

Table 2. cNDI添加に伴う各種DNAの T_m 変化

DNAs	ΔT_m					
	cNDI-1	cNDI-2	cNDI-3	cNDI-4	cNDI-5	cNDI-6
TA-core	3.0	2.5	5.5	11.0	15.0	10
ds-oligo	0	0	0.5	0	2.0	2.0

Condition: [ligand]:[DNA] = 3:1, 50 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4); *100 mM KCl.

③ cNDIのテロメラーゼ阻害能

cNDI-7添加に伴うTRAP assayの結果を図5に示した。cNDI-7濃度の増加に伴い、ラダー数の減少が確認された。このことから、cNDI-7はテロメラーゼ阻害能を有することが示唆された。

TRAP assayで得られたゲル電気泳動画像を基に定量的解析を行い、その解析結果を図5に示した。図5よりテロメラーゼに対する IC_{50} を算出したところ、cNDI-7は0.5 μM となった。一方、cNDI-5の IC_{50} は1.7 μM であった。 IC_{50} は、テロメラーゼ活性の50%を阻害した時のcNDI濃度であるため、 IC_{50} が低濃度であるほどテロメラーゼを効果的に阻害していると言える。従って、cNDI-7はこれらのcNDIの中で最もテロメラーゼ阻害能が優れていることが示された。

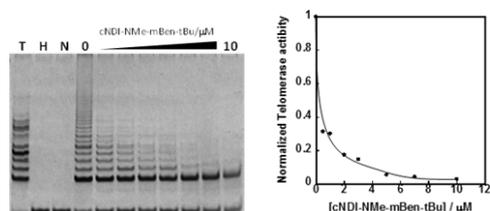


図5. cNDI-7添加に伴うTRAP assayのゲル電気泳動画像と IC_{50} の解析結果。

④ cNDI-1の癌細胞増殖阻害実験

WST-1アッセイによって抗癌剤として知られているドキソルビシンとcNDI-1のEMT6細胞に対する増殖阻害実験を行った。結果を図6に示した。ドキソルビシン、cNDI-1の IC_{50} はそれぞれ1.48 μM 、0.17 μM であった。現在、発育鶏卵によるin vivo評価を行っている。

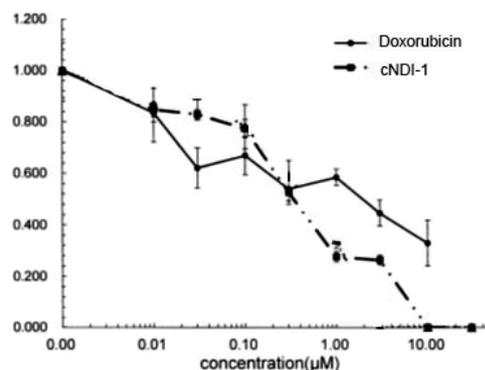


図6. EMT6細胞を用いたWST-1アッセイによるリガンドの増殖阻害実験。ドキソルビシン、cNDI-1の IC_{50} は、1.48 μM 、0.17 μM であった。

(2) 結論

本研究で開発した環状ナフタレンジイミドの性能評価を行った。リンカーに芳香環を有さないcNDIは、2本鎖DNAに対する結合を効果的に阻害し、高い4本鎖選択性を示した。しかし、4本鎖DNAに対する結合能、構造安定化能は若干弱い結果を示した。一方でリンカーに芳香環を有するcNDIは、4本鎖DNAに対する結合能、構造安定化能に非常に優れていることが示された。しかし、2本鎖DNAに対しても強く結合するため、4本鎖選択性はあまり高くないという結果を示した。

その中で、本研究で開発したcNDI-7は4本鎖DNAに対する高い結合能、構造安定化能を有し、さらに2本鎖DNAに対する結合を効果的に阻害することが示された。その結果、すべてのcNDIの中で最も高い2本鎖DNAに比べ約205倍の4本鎖選択性を示した。TRAP assayでは、cNDI-7がテロメラーゼ阻害能を有することが示され、 IC_{50} は0.5 μM と3つのcNDI-1~cNDI-3の中で最も高いテロメラーゼ阻害能を有することが示された。予備的検討ではあるが、WST-1アッセイによる増殖阻害実験や発育鶏卵によるin vivo評価も良好な結果を得ており、当初の目的を達成できたと考えられる。リンカー部にフェロセン部を導入したcNDI-6は、厚さを有する芳香環と考えられ、2本鎖DNAを効果的に阻害し、4本鎖DNA結合の際にTA-coreのHybrid構造においてLateral loopとフェロセンのペンタジエニル環とDNAのループ塩基との間で π - π スタッキングによる相互作用によって強く結合していると考えられたが、若干の効果は見られるに留まっていた。今後、リンカー部の長さなどに効果など検討することによって更に高性能の分子の創製が可能になると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

① "Cyclic ferrocenyl naphthalene diimide derivative as a new class of G-quadruplex DNA binding ligand", Md. Monirul Islam, Shinobu Sato, Shingo Shinozaki, Shigeori Takenaka, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 27, 329-335 (2017).

DOI:10.1016/j.bmcl.2016.11.037

② "Ferrocenyl naphthalene diimides as tetraplex DNA binders", Shinobu Sato and Shigeori Takenaka, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 査読有, 167, 21-26 (2017).

DOI:10.1016/j.jinorgbio.2016.11.020

③ "Water-soluble porphyrinoids as G-quadruplex binders and telomerase inhibitors", Yoshiya Ikawa, Sho Katsumat, Sakashita Ryuichi, Shinobu Sato, Shigeori Takenaka & Hiroyuki Furuta, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 査読有, 20, 1041-1048 (2016).

DOI:10.1142/S108842461650053X

④ "Electrochemical telomerase assay for screening for oral cancer", Mana Hayakawa, Masaaki Kodama, Shinobu Sato, Kumiko Tomoeda-Mori, Kazuya Haraguchi, Manabu Habu, Shigeori Takenaka, Kazuhiro Tominaga, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 査読有, 54(3), 301-305 (2016).

DOI:10.1016/j.bjoms.2016.01.003

⑤ "Screening for oral cancer using electrochemical telomerase assay", Mana Hayakawa, Masaaki Kodama, Shinobu Sato, Kumiko Tomoeda-Mori, Kazuya Haraguchi, Manabu Habu, Shigeori Takenaka, Kazuhiro Tominaga, *Electroanalysis*, 査読有, 28, 503-507 (2016).

DOI:10.1002/elan.201500426

⑥ "Thermodynamics and Kinetic Studies in the Binding Interaction of Cyclic Naphthalene Diimide Derivatives with Double Stranded DNAs", Md. Monirul Islam, Satoshi Fujii, Shinobu Sato, Tatsuo Okauchi & Shigeori Takenaka, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 査読有, 23, 4769-4776 (2015).

DOI:10.1016/j.bmc.2015.05.046

⑦ "A Selective G-Quadruplex DNA-Stabilizing Ligand Based on a Cyclic Naphthalene Diimide Derivative", Md. Monirul Islam, Satoshi Fujii, Shinobu Sato, Tatsuo Okauchi & Shigeori Takenaka, *Molecules*, 査読有, 20(6), 10963-10979 (2015).

DOI: 10.3390/molecules200610963

[学会発表] (計 29 件)

① 「Ferrocenyl naphthalene diimide as novel tetraplex DNA ligand: Application to cancer diagnosis and cancer therapy」, Shigeori Takenaka, *DNA Nanotechnology and Smart Sensors*, 香港科技大学(香港), 2017年3月19-23日.

② 「ベンゼン部を介したリンカー鎖による環状ナフタレンジイミドの合成と種々の4本鎖DNAとの相互作用解析」, 峰松 宏樹, 若原 大暉, 鮫島 志乃, 佐藤 しのぶ, 藤井 聡, 竹中 繁織, 日本化学会 第97春季年会(2017), 慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県), 2017年3月16-19日.

③ 「アルキル鎖を介したリンカー鎖による環状ナフタレンジイミドの合成と種々の4本鎖DNAとの相互作用解析」, 新城 亜希菜, 竹内 龍佑, 佐藤 しのぶ, 藤井 聡, 竹中 繁織, 日本化学会 第97春季年会(2017), 慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県), 2017年3月16-19日.

④ 「Modified naphthalene diimide as a suitable tetraplex DNA ligand: Application to cancer diagnosis and anti-cancer drug」, Shigeori Takenaka, 3rd SPIE 's International Conference on Nano-Bio Sensing, Imaging & Spectroscopy (SPIE-NBSIS 2017), ICC Jeju(韓国), 2017年2月22-24日.

⑤ 「Development of cancer diagnosis and cancer therapy based on ferrocenyl naphthalene diimide as novel tetraplex DNA ligand」, Shigeori Takenaka, 第2回国際シンポジウム機能性材料・デバイス解析の最近の動向 The 2nd international symposium on Recent Trends in Analysis Techniques for Functional Materials and Devices, 大阪大学 銀杏会館(大阪府), 2017年1月17-19日.

⑥ 「Cyclic perylene diimide as a new type of tetraplex DNA binder」, Shigeori Takenaka, Shinobu Sato, Fuminori Takenaka, The 4th Asian Chemical Biology Conference (ACBC2016), 85 Sky Tower Hotel(台湾), 2016年11月28日-12月1日.

⑦ 「Study of cyclic perylene diimides derivatives as a new type of tetraplex DNA binder」, Fuminori Takenaka, Shinobu Sato, Shigeori Takenaka, 第43回国際核酸化学シンポジウム, Kumamoto Shintoshin Plaza(熊本県), 2016年9月27-29日.

⑧ 「環状ペリレンジイミドによる4本鎖DNAの識別」, 佐藤 しのぶ, 竹中文紀, 竹中 繁織, 第10回バイオ関連化学シンポジウム, 石川県立音楽堂(石川県), 2016年9月7-9日.

⑨ 「ナフタレンジイミドの核酸化学への応用」, 竹中 繁織, 第19回生命化学研究会(山口), ホテル西長門リゾート(山口県), 2016年8月1-2日.

⑩ 「環化したペリレンジイミドで4本鎖DNA特異性を誘起する」, 佐藤 しのぶ, 竹中文

紀, 竹中 繁織, 第 19 回生命化学研究会 (山口), ホテル西長門リゾート (山口県), 2016 年 8 月 1-2 日.

⑪ 「環状ナフタレンジイミドを用いたグアニン四重鎖 DNA の複製反応制御」, 高橋 俊太郎, 大倉 裕道, 佐藤 しのぶ, 竹中 繁織, 杉本 直己, 第 65 回高分子学会年次大会, 神戸国際会議場・展示場 (兵庫県), 2016 年 5 月 25-27 日.

⑫ 「アルキル鎖で連結した環状ナフタレンジイミドと 4 本鎖 DNA との相互作用解析」, 江崎 有吾, 佐藤 しのぶ, 藤井 聡, 竹中 繁織, 日本化学会 第 96 春季年会 (2016), 同志社大学 京田辺キャンパス (京都府), 2016 年 3 月 24-27 日.

⑬ 「側鎖にピリジン部位を有する環状ナフタレンジイミドと 4 本鎖 DNA との相互作用」, 峰松 宏樹, 佐藤 しのぶ, 竹中 繁織, 日本化学会 第 96 春季年会 (2016), 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016 年 3 月 24-27 日.

⑭ 「電気化学的テロメラーゼアッセイのための四置換フェロセン化ナフタレンジイミドの合成」, 濱中 恒志, 梶間 篤人, 佐藤 しのぶ, 竹中 繁織, 日本化学会 第 96 春季年会 (2016), 同志社大学 京田辺キャンパス (京都府), 2016 年 3 月 24-27 日.

⑮ 「A Novel Tetraplex DNA Ligand: Ferrocenyl naphthalene Diimide Derivatives」Shigeori Takenaka, BIT2016 and Kyutech-NYMU Joint Symposium for Biomedical Informatics & Biotechnology, 台湾 陽明大学 (台湾), 2016 年 3 月 3-4 日.

⑯ 「Ferrocenyl naphthalene diimide derivatives as a novel tetraplex DNA ligand」Shigeori Takenaka, 2015 環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM 2015), Honolulu, Hawaii, USA, 2015 年 12 月 15-20 日.

⑰ 「Telomerase inhibitor assay by using electrochemical method based on chronocoulometric technique」Shinobu Sato, Shigeori Takenaka, 2015 環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM 2015), ハワイコンベンションセンター (Hawaii, USA), 2015 年 12 月 15-20 日.

⑱ 「電気化学的口腔癌診断法の開発: フェロセン化ナフタレンジイミド誘導体を利用した電気化学的テロメラーゼ検出」竹中 繁織, 32nd CHEMINAS (化学とマイクロ・ナノシステム学会第 32 回研究会), 北九州国際会議場 (福岡県), 2015 年 11 月 26-27 日.

⑲ 「Study of cyclic naphthalene diimides derivatives as a new type of tetraplex DNA binder」Md. Monirul Islam, Shinobu Sato, Yugo Esaki, Shigeori Takenaka, ISNAC2015 第 42 回国際核酸化学シンポジウム, あいめっせホール (兵庫県), 2015 年 9 月 23-25 日.

⑳ 「四本鎖 DNA 特異的環状ナフタレンジイミド誘導体の合成」竹中 繁織, 佐藤 しのぶ, Islam Md. Monirul, 第 9 回バイオ関連化学シンポジウム, 熊本大学工学部 (熊本県),

2015 年 9 月 10-12 日.

㉑ 「Ferrocenyl naphthalene diimide as an excellent electrochemical probe for DNA」Shigeori Takenaka, IUPAC-2015, Busan Exhibition & Convention Center (韓国), 2015 年 8 月 6-13 日.

㉒ 「Ferrocenyl naphthalene diimide derivative is a suitable probe of specific DNA structure」Shigeori Takenaka, The 3rd China-Japan Symposium on Nanomedicine, 中国医学科学院 北京协和医学院 基础医学研究所 (中国), 2015 年 6 月 19-20 日.

[図書] (計 2 件)

① “遺伝子ひしめく核内の科学”, 竹中繁織, 細胞核内反応とゲノム編集 ナノバイオ・メディシン, 宇理須 恒雄, 近代科学社, pp. 13-31 (2017).

② “Telomerase as a biomarker for oral cancer”, Shinobu Sato & Shigeori Takenaka Biomarkers in Cancer, Preedy, Victor R., Patel, Vinood B Eds., Springer, pp. 753-770 (2015).

[その他]

ホームページ等

<http://takenaka.che.kyutech.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹中繁織 (TAKENAKA, Shigeori)

九州工業大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号: 60188208

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

宇都 義浩 (UTO, Yoshihiro)

徳島大学・ソシオテクノサイエンス研究部・教授

研究者番号: 20304553

(4) 研究協力者

モハメド モニルル イスラム (ISLAM, Md. Monirul)

江崎 有吾 (ESAKI, Yugo)

竹中 文紀 (TAKENAKA, Fuminori)

峰松 宏樹 (MINEMATSU, Hiroki)

篠崎 慎吾 (SHINOZAKI, Shingo)

梶間 篤人 (KAJIMA, Atsuhito)

濱中 恒志 (HAMANAKA, Hisashi)

黒瀬 由唯 (KUROSE, Yui)

新城 亜希菜 (SHINJO, Akina)

鮫島 志乃 (SAMESHIMA, Shino)

田中 真沙美 (TANAKA, Masami)

竹内 龍佑 (TAKEUCHI, Ryusuke)

若原 大暉 (WAKAHARA, Daiki)