

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K07269

研究課題名(和文) プリオンの異常化を抑制する四重鎖核酸の分子設計と抑制メカニズムの解明

研究課題名(英文) Molecular design of quadruplex-forming nucleic acids that inhibit the pathological conformational conversion of PrP and elucidation of its inhibitory mechanism

研究代表者

真嶋 司 (Mashima, Tsukasa)

京都大学・エネルギー理工学研究所・助教

研究者番号：20707426

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：狂牛病やクロイツフェルト・ヤコブ病は、プリオンタンパク質の正常型から異常型への構造変換が原因と考えられている。我々は過去にプリオンタンパク質の構造変換を抑制する能力(抗プリオン活性)を有するRNAアプタマーとプリオンタンパク質の結合様式を決定している。この結合様式を基に新規アプタマーを設計し、設計したアプタマーの抗プリオン活性を調べたところ、R12よりも遥かに活性の高いアプタマーであることがわかった。さらにこのアプタマーの立体構造を核磁気共鳴法によって解析し、高い抗プリオン活性を示すメカニズムを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プリオン病は重篤な神経変性疾患であるが、根治できる治療法がなく、効果的な治療薬の開発が望まれている。今回我々が開発したアプタマーは、ある種の抗体などを除き、これまでの抗プリオン物質の中で最も高い効率でプリオンタンパク質の異常化を抑制する。よって治療薬への応用が期待されるため、社会的意義がある。核酸、特に四重鎖構造を有する核酸は一塩基を置換・付加しただけで大きくそのトポロジーが変わることがあり、その原理は不明である。本研究では新規アプタマーを設計し、その立体構造が意図した通りであることを確認し、さらに活性を大きく向上させることに成功したため、学術的にも意義がある。

研究成果の概要(英文)：Prion diseases are neurodegenerative disorders caused by the conversion of cellular prion protein to pathological isoform. Previously, we obtained an RNA aptamer, R12, that possesses anti-prion activity. We also revealed that R12 folds into a unique G-quadruplex structure and two R12 molecules form a homodimer. Here, we developed new prion aptamers, R24 and R12-A-R12, based on the structure of R12 homodimer. The assay with prion-infected cells showed that both aptamers exhibited much higher anti-prion activity than R12. Our NMR studies showed that the structure of a single R12-A-R12 molecule resembled that of the R12 homodimer. R24 is supposed to unimolecularly form a similar structure of R12 homodimer because the sequence of R24 is almost the same as that of R12-A-R12. The quadruplex structure of either R24 or R12-A-R12 formed by one molecule could be stable when they are administered to a prion-infected cell culture. This may be the reason they possess high anti-prion activity.

研究分野：構造生物学

キーワード：NMR アプタマー 四重鎖核酸 プリオン病 立体構造

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

プリオンタンパク質はヘリックスに富む正常型プリオンタンパク質(PrP^C)と、シートに富む異常型プリオンタンパク質(PrP^{Sc})が存在することが知られている。プリオン病(ウシの狂牛病、羊のスクレイピー、ヒトのクロイツフェルトヤコブ病等)は、PrP^CからPrP^{Sc}へと構造が遷移し、そのPrP^{Sc}の蓄積が原因で生じると考えられている。現在プリオン病には根治できる治療法がなく、効果的な治療薬の開発が望まれている。

我々は、試験管内分子進化法によって、PrP^Cに強く結合するRNAアプタマー(配列 r(GGAGGAGGAGGA)、以後 R12)を取得した。そして NMR 法による立体構造の解析により、R12 は G:G:G:G テトラッド構造と G(:A):G:G(:A):G ヘキサッド構造を有する特異な四重鎖構造を形成し、さらに2分子のR12が tail-to-tail 型のホモダイマーを形成することを明らかにした。また R12 と PrP^C の複合体の解析により、R12 ホモダイマーの各単量体が、PrP^C の離れた2ヶ所の結合部位と同時に結合することで、高い親和性をもたらすことを明らかにした。

我々は恒常的に PrP^{Sc} を産生するマウス神経細胞を用いることで、R12 がプリオンタンパク質の構造遷移を抑制できる活性(抗プリオン活性)を有するかどうかを検証した。その結果、R12 の細胞への添加によって、PrP^{Sc} の産生量が有意に減少していることから、R12 は抗プリオン活性を有することを見出した。

2. 研究の目的

我々がこれまでに明らかにしてきた R12 ホモダイマーの特異な立体構造、そして PrP^C との相互作用の情報を活かして、より抗プリオン活性の高い核酸分子の創製を目指した。R12 はホモダイマーを形成し、各単量体の四重鎖構造が PrP^C 中の2ヶ所の結合部位と同時に相互作用する。この構造および標的認識機構に着目し、R12 配列を2回繰り返す RNA 分子(配列 r(GGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGA)、以後 R24)ならば1分子で R12 ホモダイマーと同様の四重鎖構造を形成して、PrP^C 中の2ヶ所の結合部位と同時に相互作用するのではないかと思いついた。そして1分子であれば細胞培養液中でも安定に R12 ホモダイマーと同様の四重鎖構造を形成することで、高い抗プリオン活性を期待できると予想した。本研究では R24 および後述する R24 類似配列(配列 r(GGAGGAGGAGGAAGGAGGAGGAGGAGGA)、以後 R12-A-R12)の抗プリオン活性を検証し、構造解析により R24 および R12-A-R12 が我々の意図した通りに1分子で R12 ホモダイマーと同様の立体構造を形成しているのかを明らかにし、高い抗プリオン活性を示す原動力の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 抗プリオン活性の検証

PrP^{Sc} を恒常的に産生するマウス神経細胞由来の GT+FK 細胞株に R24 および R12-A-R12 をそれぞれ添加後に培養し、細胞抽出液中の PrP^{Sc} 量を測定することで、抗プリオン活性を評価した。

(2) 立体構造の解析に適した R24 類似配列のスクリーニング

R24、R12-A-R12 および後述する各種 R24 類似配列を核酸濃度 50-100 μM 程度となるように 10 mM 塩化カリウム、10 mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 6.2)、1 mM 2,2-dimethyl-2-silapentane-5-sulfonate (DSS) を含む溶液に溶解させた。¹H NMR スペクトルを測定してシグナルの本数やシグナルの分離の良さを指標として、構造解析に適した配列のスクリーニングを行った。

(3) 立体構造の解析

R12-A-R12 を濃度 1 mM となるように上述の溶液に溶解させた。このサンプルを AVANCE III HD 600 MHz および同 950 MHz (ブルカー・バイオスピン社)を用いて、¹H NMR スペクトル、¹H-¹H NOESY スペクトル、DQF-COSY スペクトル、TOCSY スペクトル、¹H-¹³C HSQC スペクトル、JRHMC スペクトルおよび ¹H-¹⁵N HSQC スペクトルの測定と解析を行った。NOE に基づく原子間距離の拘束条件、カップリング定数に基づいた糖のパッキングの拘束条件、テトラッド構造およびヘキサッド構造の平面性と水素結合の拘束条件等を用いて、Xplor-NIH による構造計算を行った。100 個の構造を計算したうち、エネルギーの低い 10 個の構造について、AMBER による水分子を考慮した拘束条件つき分子動力学計算によって、R12-A-R12 の構造をリファインメントした。

4. 研究成果

(1) R24 および R12-A-R12 は R12 より遥かに高い抗プリオン活性を有する

PrP^{Sc} を恒常的に産生する GT+KF 細胞株を用いたアッセイにより、R24 および R12-A-R12 の抗プリオン活性を検証した。異常型プリオンタンパク質の生成を 50%阻害する濃度(IC₅₀)はそれぞれ 97 nM、560 nM であった。過去に同様の方法で検証した R12 の IC₅₀ は 10 μM 程であり、R24 および R12-A-R12 は R12 より遥かに高い抗プリオン活性を有することが見出された。

(2) R12-A-R12 は1分子でR12ホモダイマーと同様の立体構造を形成する

R24 は非常に高い抗プリオン活性を示したため、高濃度 (1 mM) の NMR 実験用のサンプルを調製し、NMR 法による構造解析を試みた。しかしその NMR スペクトルは複雑であり、解析が不可能なレベルであった。これは高度に濃縮されたため、R24 が重合してしまったことが原因であると考えられる。そこでこの問題を解決するため、高濃度でも重合されにくい、構造解析に適した R24

類似配列のスクリーニングを行った。各 R24 類似配列を研究の方法(2)に記述した溶液に溶解させて、¹H NMR スペクトルを測定したところ、2 つの R12 配列の間にアデニン残基を挿入した配列、R12-A-R12 が最も分離の良いスペクトルを示した。また研究成果(1)の通り、R12-A-R12 は R12 よりも遥かに高い抗プリオン活性を示すことから、本 RNA を代表として立体構造の解析を行った。

NMR スペクトルの測定・解析を行い、共鳴線の帰属と NOE の帰属を行った。残基間のグアニンイミノプロトン(GNH)とグアニン H8 (GH8)、グアニンアミノプロトン(GNH₂)と GH8 および GNH と GNH などの G:G:G:G テトラッド構造に特徴的な NOE のセットが 4 つあることから、R12-A-R12 は 4 つの G:G:G:G テトラッド構造を有することが明らかになった。またこの 4 つのテトラッド構造のうち、2 つについては残基間の GNH とアデニン H8 (AH8)および GNH₂ と AH8 などの sheared 型 G:A 塩基対を形成した際に特徴的な NOE が観測されたことから、G(:A):G:G(:A):G のヘキサッド構造を 2 つ有することが分かった。これらの構造体における平面性の拘束条件および水素結合の情報と、NOE に基づく原子間距離の拘束条件、カップリング定数に基づいた糖のパッカーリングの拘束条件等を用いて、Xplor-NIH による構造計算を行った。さらに AMBER による構造のリファインメントを施し、最終的に得られた R12-A-R12 の立体構造を図に示す。R12-A-R12 は配列の前半部分(G1 残基から G11 残基)と後半部分(G14 残基から G24 残基)が立体構造的に独立しており、それぞれが 1 つのテトラッド構造と 1 つのヘキサッド構造からなる平行型四重鎖構造を形成していた。A12 および A13 残基が 2 つの四重鎖構造を繋ぐリンカーの役割を果たし、各四重鎖構造はヘキサッド構造同士でスタッキングする tail-to-tail 様の構造を示した。R12-A-R12 の四重鎖構造のトポロジーは、R12 ホモダイマーとよく似ており、R12-A-R12 は我々の設計した通りに 1 分子で R12 と同様の立体構造を形成した。

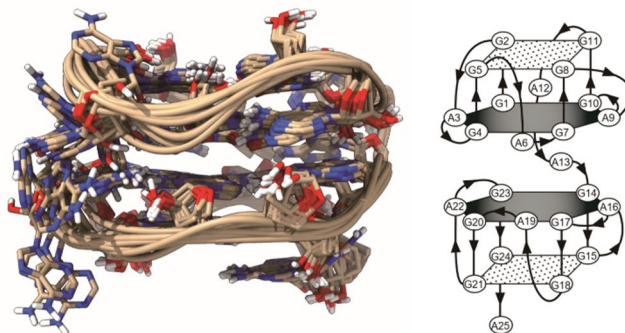


図 R12-A-R12 の立体構造
左: リファインメント後の 10 個の構造
右: 模式図

(3) 高い抗プリオン活性を示す原動力の推測

我々が過去に決定した R12 ホモダイマーとウシ PrP^C の結合部分ペプチド(配列(GQW₁₆NKPSKPKTN)、以後 P16)との複合体を基に、R12-A-R12 と P16 の複合体モデルを構築した。その結果、R12 と P16 複合体に見られた静電相互作用およびスタッキング相互作用が、R12-A-R12 と P16 の複合体モデルにもよく保存されていた。すなわち、R12-A-R12 は R12 ホモダイマーと同様の相互作用様式で PrP^C と高い親和性で結合することが推測された。また R24 は R12-A-R12 とほぼ同一の配列のため、高濃度で重合することが無ければ、恐らく R12-A-R12 と同様の立体構造かつ同様の相互作用様式で PrP^C と結合すると考えられる。実際に R24 と PrP^C の解離定数を実験的に求めたところ、R12 ホモダイマーと PrP^C の解離定数と同程度のオーダーであることから、相互作用様式が保存されていることが示唆された。

R24 と PrP^C の相互作用様式および解離定数が、R12 ホモダイマーと PrP^C の相互作用様式および解離定数と近似しているのであれば、何が R24(および R12-A-R12)の高い抗プリオン活性の原動力となっているのか。以下のように推測した。R12 は細胞実験で扱う濃度(10 μM)では十分に二量体として存在し、高い親和性で PrP^C と結合できる。しかし細胞培養液中には様々な成分があり、何らかの成分によって R12 ホモダイマーの構造が不安定になると、二量体構造が一過的に解離する。解離した一分子の R12 は四重鎖構造が維持できず、ヌクレアーゼによって分解されやすい一本鎖になるため、抗プリオン活性が低下する。一方、R24 および R12-A-R12 は 2 つの四重鎖構造が共有結合によって繋がれているため、一過的に各四重鎖構造のヘキサッド-ヘキサッド間の相互作用が解離されても、すぐに元の R12 ホモダイマー様のトポロジーに戻るため、ヌクレアーゼによる分解に耐性がある。よって分解による抗プリオン活性の低下を招きにくいと、R12 と比べて高い抗プリオン活性を発揮すると推測した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Mashima Tsukasa, Lee Joon-Hwa, Kamatari Yuji O., Hayashi Tomohiko, Nagata Takashi, Nishikawa Fumiko, Nishikawa Satoshi, Kinoshita Masahiro, Kuwata Kazuo, Katahira Masato	4. 巻 10
2. 論文標題 Development and structural determination of an anti-PrPC aptamer that blocks pathological conformational conversion of prion protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4934
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-61966-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Nesreen Hamad, Mashima Tsukasa, Yamaaki Yudai, Kondo Keiko, Yoneda Ryoma, Oyoshi Takanori, Kurokawa Riki, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 10
2. 論文標題 RNA sequence and length contribute to RNA-induced conformational change of TLS/FUS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2629
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-59496-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Iida Mamiko, Mashima Tsukasa, Yamaaki Yudai, So Masatomo, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 286
2. 論文標題 The anti prion RNA aptamer R12 disrupts the Alzheimer's disease related complex between prion and amyloid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 2355-2365
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/febs.14819	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ohara Yukiko, Ozeki Yuriko, Tateishi Yoshitaka, Mashima Tsukasa, Arisaka Fumio, Tsunaka Yasuo, Fujiwara Yoshie, Nishiyama Akihito, Yoshida Yutaka, Kitadokoro Kengo, Kobayashi Haruka, Kaneko Yukihiro, Nakagawa Ichiro, Maekura Ryoji, Yamamoto Saburo, Katahira Masato, Matsumoto Sohkiichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Significance of a histone-like protein with its native structure for the diagnosis of asymptomatic tuberculosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0204160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0204160	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Keiko, Mashima Tsukasa, Oyoshi Takanori, Yagi Ryota, Kurokawa Riki, Kobayashi Naohiro, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 8
2. 論文標題 Plastic roles of phenylalanine and tyrosine residues of TLS/FUS in complex formation with the G-quadruplexes of telomeric DNA and TERRA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21142-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Usui, K., Okada, A., Sakashita, S., Shimooka, M., Tsuruoka, T., Nakano, S., Miyoshi, D., Mashima, T., Katahira, M., Hamada, Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 DNA G-wire formation using an artificial peptide is controlled by protease activity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 E1991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules22111991	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamaaki, Y., Nagata, T., Mashima, T., Katahira, M.	4. 巻 53
2. 論文標題 Development of an RNA aptamer that acquires binding capacity against HIV-1 Tat protein via G-quadruplex formation in response to potassium ions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical communications	6. 最初と最後の頁 7056-7059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC03312E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件(うち招待講演 0件/うち国際学会 10件)

1. 発表者名 真嶋司、Lee, Joon-Hwa、鎌足雄司、林智彦、木下正弘、桑田一夫、永田崇、片平正人
2. 発表標題 非常に高い活性を有する抗プリオンRNAアプタマーの構造機能相関
3. 学会等名 第58回NMR討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mashima, T., Iida, M., Lee, J., Yamaoki, Y., So, M., Kamatari, Y. O., Hayashi, T., Kinoshita, M., Kuwata, K., Nagata, T. and Katahira, M.
2. 発表標題 Development of anti-prion RNA aptamers and destruction of the Alzheimer's disease-related complex
3. 学会等名 The 46th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mashima, T., Iida, M., Yamaoki, Y., So, M., Nagata, T. and Katahira, M.
2. 発表標題 Disruption of the Alzheimer 's disease-related complex between prion and amyloid by an anti-prion aptamer
3. 学会等名 Commemorative International Symposium of Nucleic Acid Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真嶋司、Lee, Joon-Hwa、鎌足雄司、林智彦、永田崇、西川富美子、西川諭、木下正弘、桑田一夫、片平正人
2. 発表標題 プリオンタンパク質の構造変換を抑制するRNAアプタマーの開発と構造決定
3. 学会等名 第21回日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mashima, T., Lee, J., Kamatari, Y. O., Hayashi, T., Nishikawa, F., Nagata, T., Nishikawa, S., Kinoshita, M., Kuwata, K. and Katahira, M.
2. 発表標題 Development of RNA Aptamer That Has High Anti-prion Activity and Its Structural Basis
3. 学会等名 The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 真嶋司、Lee Joon-Hwa、鎌足雄司、林智彦、西川富美子、永田崇、西川諭、木下正弘、桑田一夫、片平正人
2. 発表標題 抗プリオン活性を有する四重鎖RNAの構造決定と高い活性の発現機構の解明
3. 学会等名 第57回NMR討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iida, M., Mashima, T., Yamaoki, Y., So, M., Nagata, T. and Katahira, M.
2. 発表標題 An RNA aptamer disrupts the interaction of prion protein with Amyloid
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hamad, N., Mashima, T., Watanabe, H., Uchihashi, T., Kurokawa, R., Nagata, T. Katahira, M.
2. 発表標題 The effect of different target nucleic acids on the structural change of TLS
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mashima, T., Nagata, T., Hamad, N., Ozawa, S., Yamaoki, Y., Kondo, K., Watanabe, H., Yoneda, R., Uchihashi, T., Kurokawa, R. Katahira, M.
2. 発表標題 Interaction between non-coding RNA and TLS/FUS protein, and structural change
3. 学会等名 The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 真嶋司, ハマッド ネスリン, 小澤駿介, 渡辺大輝, 内橋貴之, 米田竜馬, 黒川理樹, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 非コードRNAとTLS/FUSタンパク質の相互作用様式と結合に伴うTLS/FUSの大きな構造変化
3. 学会等名 第56回NMR討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤敬子, 真嶋司, 大吉崇文, 黒川理樹, 小林直宏, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 テロメア長短縮をもたらすTLS/FUS蛋白質とテロメアDNAおよびTERRAのグアニン四重鎖との複合体に関するNMR解析
3. 学会等名 第55回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田真美子, 真嶋司, 山置佑大, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 プリオンアプタマーはアルツハイマー病に関与するプリオン蛋白質と A ^β オリゴマーの複合体の形成を阻害する
3. 学会等名 第55回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 真嶋司, 小澤 駿介, N. Hamad, 米田 竜馬, 黒川理樹, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 TLS/FUS の非コード RNA の認識機構の構造学的研究
3. 学会等名 第19回日本RNA学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hamad, N., Mashima, T., Yamaoki, Y., Kondo, K., Kurokawa, R., Nagata, T. Katahira, M.
2. 発表標題 Conformational change detection of translocated in liposarcoma, TLS, upon binding to various RNAs
3. 学会等名 第19回日本RNA学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 真嶋司, 小澤 駿介, N. Hamad, 米田 竜馬, 黒川理樹, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 TLS/FUS のRNA認識機構と結合に伴うコンフォメーション変化の研究
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamaoki, Y., Mashima, T., Nagata, T. Katahira, M.
2. 発表標題 Invention of RNA aptamer and ribozyme whose activities switch on in response to potassium ion via G-quadruplex formation
3. 学会等名 6th International Meeting on Quadruplex Nucleic Acids (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Kondo, T. Mashima, T. Oyoshi, R. Yoneda, R. Kurokawa, T. Nagata, M. Katahira
2. 発表標題 Non-coding RNA/DNA recognition by TLS/FUS that causes repression of cyclin D1 transcription and telomere elongation
3. 学会等名 The 43rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山口亜佐子, 末富高志, 大城理志, 徳永有希, 西村裕司, 永田崇, 真嶋司, 片平正人, 磯崎勝弘, 高谷光, 中村正治, 渡辺隆司
2. 発表標題 リグノセルロースバイオリファイナリーのためのリグニン・ペプチド間相互作用解析
3. 学会等名 第61回リグニン討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 飯田真美子, 真嶋司, 山置佑大, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 プリオン蛋白質とそれを標的とする RNA 分子の A 線維化への影響
3. 学会等名 第16回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 真嶋司, 小澤駿介, 近藤敬子, 永田崇, 黒川理樹, 片平正人
2. 発表標題 Cyclin D1転写抑制を担う TLS/FUS タンパク質と非コードRNA の相互作用の NMR 法による解析
3. 学会等名 第16回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山置佑大, 清石彩華, 真嶋司, 加納ふみ, 村田昌之, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 カリウムイオン応答性Tat結合RNAアプタマーおよびハンマーヘッドリボザイムの創製および in-cell NMR法による細胞内核酸の観測
3. 学会等名 第10回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 近藤敬子, 真嶋司, 大吉崇文, 米田竜馬, 黒川理樹, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 Cyclin D1遺伝子転写抑制やテロメア長制御に関わる TLS/FUS タンパク質と非コード核酸間の相互作用のNMR法による解析
3. 学会等名 第55回NMR討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 真嶋司, 岡村秀紀, 王磊, 谷口陽祐, 佐々木茂貴, 片平正人
2. 発表標題 C:G塩基対を選択的に認識する人工塩基を含む三重鎖DNAの構造解析
3. 学会等名 第55回NMR討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 M. Iida, T. Mashima, Y. Yamaoki, T. Nagata
2. 発表標題 プリオンタンパク質とプリオンタンパク質を標的とする RNA 分子の A 線維化への影響
3. 学会等名 生物物理学会第54回年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 近藤敬子, 真嶋司, 大吉崇文, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 三者複合体形成によってテロメア短縮をもたらすTLS/FUSのテロメアDNAおよびTERRA認識機構に関するNMR解析
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 真嶋司, 小澤駿介, 近藤敬子, Nesreen Hamad, 米田竜馬, 黒川理樹, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 非コードRNAと結合してcyclin D1転写を抑制するTLS/FUSのRNA認識機構の構造学的基盤
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Y. Yamaoki, T. Mashima, T. Nagata, M. Katahira
2. 発表標題 K ⁺ -responsive activation of dual-quadruplex forming ribozyme system requiring no heating and cooling treatment
3. 学会等名 The 21st Annual Meeting of the RNA Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T. Mashima, K. Kondo, T. Oyoshi, R. Yoneda, R. Kurokawa, T. Nagata, M. Katahira
2. 発表標題 NMR analysis of the recognition of non-coding RNA and DNA by TLS/FUS which causes transcriptional repression of cyclin D1 and telomere shortening The 21st Annual Meeting of the RNA Society
3. 学会等名 The 21st Annual Meeting of the RNA Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 K. Kondo, T. Mashima, T. Oyoshi, R. Yoneda, R. Kurokawa, T. Nagata, M. Katahira
2. 発表標題 NMR studies of non-coding RNA and DNA recognition by TLS/FUS which induces transcriptional repression of cyclin D1 and telomere shortening
3. 学会等名 The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Y. Yamaoki, T. Mashima, T. Nagata, M. Katahira
2. 発表標題 K ⁺ -responsive activation of ribozyme system via structural transition from duplex to dual-quadruplex requiring no heating and cooling treatment
3. 学会等名 The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	片平 正人 (Katahira Masato)		
研究協力者	永田 崇 (Nagata Takashi)		
研究協力者	桑田 一夫 (Kuwata Kazuo)		
研究協力者	西川 富美子 (Nishikawa Fumiko)		