

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：17601
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：17H03091
研究課題名（和文）テロメアRNA構造と反応性及びそれを活用したテロメアを標的とする新規癌治療の開発

研究課題名（英文）Structure and reactivity of human telomere RNA and development of new cancer therapy for targeting telomere

研究代表者
徐 岩 (XU, Yan)
宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：40506763
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,000,000円

研究成果の概要（和文）：細胞内においてRNA二量体四重鎖構造を形成することを世界に先駆けて明らかにした。19F NMRを用いてヒトテロメアRNA構造の解明に成功した。タンパク質および小分子はテロメアRNA四重鎖と相互作用することを明らかにした。いままで存在しないと考えられていた逆平行型のRNA四重鎖構造を世界に先駆けて発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NMRによる*in vitro*及び細胞内のハイブリッド四重鎖構造テロメアDNA分子構造の解明に成功した。クリック反応を使って*in vitro*での四重鎖構造の制御に成功した。開発した核酸誘導体を利用して細胞内Z-DNAなど高次構造の解析に成功した。ヒトテロメア四重鎖構造を標的とする小分子を開発し、四重鎖構造の形成を利用した核酸アプタマーを合成し、目的タンパク質を特異的に認識することを明らかにした。ヒトDNA及びRNA高次構造を調べることは、それら高次構造の生物学的機能の理解と疾患治療薬の開発に役立つ。

研究成果の概要（英文）：The researches focus on understanding the structures of human telomere RNA by 19F NMR. The NMR showed that human telomere RNA forms a dimer tetramer structure in the cell (JACS. 139, 2565, 2017; Sci. Rep. 7, 6695, 2017). Using 19F NMR, We succeeded in elucidating the interaction of proteins and small molecules with telomere RNA G-quadruplexes (JACS. 139, 7533, 2017; Molecules 23, 237, 2018). Furthermore, we discover an antiparallel RNA quadruplex structure for the first time (Chem. Commun. 54, 3944, 2018).

研究分野：生体関連化学

キーワード：RNA高次構造 クリック反応 癌治療法

1. 研究開始当初の背景

細胞寿命を司るテロメアは染色体の末端部位であり、老化および癌化に深く関与しているため、2009年のノーベル医学・生理学賞の対象にもなり、大きな注目を集めている。特に、90%以上の癌細胞はテロメアの異常伸長により無限増殖していることから、テロメアは新たな癌治療のターゲットとなっている。最近、このテロメア DNA が RNA に転写されているという意外な事実が明らかになった(*Science* 318, 798, 2007.)。この発見によって、テロメア RNA が細胞内において重要な役割を果たすことが示唆された。この RNA はテロメアの新しい構成要素であり、その構造・機能を明らかにすることは、テロメア機能やテロメアに関係する疾患の理解に必要な不可欠である。また、それらの知見に基づいて、テロメアを標的とした新薬開発の加速にも貢献できる。その重要さは世界で広く認識されており、競争の激しい研究分野となっている。

我々はテロメア RNA と DNA の分子構造について研究してきた。これらの知見は、テロメアに関する基礎的な情報を提供した。しかし、これらは *in vitro* で再構築された化学モデル系での構造であり、細胞内で実際に、どのような時期やどこに存在しているかは全く解明されていない。例えば、我々は細胞内に導入された蛍光分子を含む人工テロメア RNA オリゴマーが四重鎖構造を形成することを明らかにしたが、これは非天然 RNA のオリゴマーにより構築されたモデル系である(*PNAS*.107,14579, 2010.)。これではテロメア RNA 分子機構の解明には明らかに不十分である。また、化学モデル系において、我々がすでに開発した DNA と RNA のクリック反応により、ハイブリッド型テロメア DNA と RNA 四重鎖構造を形成することを解明したが(*Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 3281, 2009.)、細胞内でこのようなハイブリッド型四重鎖の形成について、依然として不明である。テロメア RNA 分子の化学モデル系では、現在、我々が世界をリードしているものの、一刻も早く化学的アプローチにより、細胞系でテロメア RNA の分子構造および機能を解明する必要がある。一方、これまで提唱されたテロメアを標的とした癌の抑制手法では、いずれも癌細胞と正常細胞とを十分に識別できず、副作用が避けられない。したがって、副作用の少ない抗癌分子の開発が望まれており、本研究はそれを実現することを目指す。

2. 研究の目的

in vitro におけるヒトテロメア RNA 構造に関しては、我々がすでに NMR 解析により、ヒトテロメア RNA が四重鎖構造をとることを発見した。しかし、細胞内で実際に、どのような時期やどこに存在しているかは全く解明されていない。本研究では、申請者はこれまでの研究から蓄積してきたテロメア RNA 構造解析及び反応性の知見を生細胞レベルに生かして、細胞内テロメア RNA の構造・機能の解明を目指すものである。細胞内の RNA 高次構造をプローブする新規の方法論を開発するとともに、それらの知見に基づいて、創薬応用に向けたテロメアを標的とした新たな癌治療法の開発を目指す。具体的には

- (1) 我々がすでに *in vitro* で開発した DNA の構造に反映する特異的な光反応アプローチをテロメア RNA に応用して、細胞内の四重鎖テロメア RNA 構造を解析する。
- (2) 我々が開発したテロメア RNA と DNA のクリック反応を使って、細胞内のテロメア RNA と DNA ハイブリッド四重鎖構造を可視化する。
- (3) 四重鎖構造の形成を利用して、“テロメアだけに結合する光応答性機能核酸”を設計合成し、光架橋によりテロメアの伸張を阻害する。

3. 研究の方法

初年度には、*in vitro* でハロウラシルを導入した四重鎖 RNA モデル系の光反応について評価し、細胞での構造を解析するために必要なデータを収集し、そしてこれらを基盤として、細胞内のテロメア四重鎖 RNA の検出に展開する。次年度以降には、テロメア RNA と DNA のクリック反応を使って細胞内においてテロメア RNA と DNA により形成するハイブリッド型四重鎖構造を可視化し両者の関連性の解明に取り組んでいく。最終的にこれらの知見に基づいて四重鎖構造の形成を利用することで、光架橋によりテロメアの伸張を阻害することに研究の重点が移される。

4. 研究成果

研究成果として平成 29 年度は RNA 二量体四重鎖構造を形成することを世界に先駆けて明らかにした (*JACS*. 139, 2565, 2017; *Sci. Rep.* 7, 6695, 2017)。さらに逆平行型 RNA 四重鎖構造を発見した (*Chem. Commun.* 54, 3944, 2018)。また、¹⁹F-NMR による細胞内のテロメア RNA 分子構造の解明に成功した (*Nucleic Acids Res.* 45, 5501, 2017; *Nature Protocols* 13, 652, 2018)。さらに、テロメア RNA とタンパク質相互作用の解明に成功した (*JACS*. 139, 7533, 2017; *Molecules* 23, 237, 2018)。

平成 30 年度は細胞内の RNA を可視化するため、クリック反応を利用する RNA 誘導体の合成に成功した。

令和元年度は合成に成功した RNA 誘導体を用いて細胞内の RNA を可視化することが出来た

(*Bioconjugate Chem.* 30, 2958, 2019)。また、RNA と DNA を安定化する核酸誘導体 2'-O-Methyl-8-methylguanosine を開発し、RNA と DNA を安定化することを明らかにした(*Molecules*, 23, 2572, 2018;*Bioorg. Med. Chem.* 27, 364, 2019)。開発した核酸誘導体 2'-O-Methyl-8-methylguanosine を利用して、インフルエンザ A ウイルスによる重症化や受容体との相互作用などが Z-RNA ウイルスに関連することを明らかにした(*Cell*, 180, 1115, 2020)。さらに ¹⁹F-NMR による細胞内のハイブリッド四重鎖構造テロメア DNA 分子構造の解明に成功した(*Nucleic Acids Res.* 47, 4940, 2019)。

令和 2 年度は NMR による *in vitro* 及び細胞内のハイブリッド四重鎖構造テロメア DNA 分子構造の解明に成功した(*Bull Chem Soc Jpn* 2020, 93, 621-629; *Chem. Commun.*2020, 56, 6547-6550)。クリック反応を使って *in vitro* での四重鎖構造の制御に成功した(*Molecules* 2020, 25, 4339)。開発した核酸誘導体を利用して細胞内 Z-DNA など高次構造の解析に成功した(*Nucleic Acids Res.* 2020, 48, 7041-7051; *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.* 2021, 1, e28)。さらにヒトテロメア四重鎖構造を標的する小分子を開発し、四重鎖構造の形成を利用した核酸アプタマーを合成し、目的タンパク質を特異的に認識することを明らかにした(*J. Med. Chem.* 2021, 1, 711-718; *ACS Biomater Sci Eng.* 2021, 7,4, 1338)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 6件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Hong-Liang Bao, Takumi Ishizuka, Ayaka Iwanami, Takanori Oyoshi, Yan Xu | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 A Simple and Sensitive 19F NMR Approach for Studying the Interaction of RNA G-Quadruplex with Ligand Molecule and Protein | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 ChemistrySelect | 6. 最初と最後の頁 4170-4175 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.201700711 | 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 Xiao Liu, Takumi Ishizuka, Hong-Liang Bao, Kei Wada, Yuma Takeda, Keisuke Iida, Kazuo Nagasawa, Danzhou Yang, and Yan Xu | 4. 巻 139 |
| 2. 論文標題 Structure-Dependent Binding of hnRNPA1 to Telomere RNA | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society | 6. 最初と最後の頁 7533-7539 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b01599 | 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 Chao-Da Xiao, Takumi Ishizuka & Yan Xu | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Antiparallel RNA G-quadruplex Formed by Human Telomere RNA Containing 8-Bromoguanosine | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-07050-w | 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 Akinori Kuzuya, Yusuke Sakai, Takahiro Yamazaki, Yan Xu, Yusei Yamanaka, Yuichi Ohya and Makoto Komiyama | 4. 巻 53 |
| 2. 論文標題 Allosteric control of nanomechanical DNA origami pinching devices for enhanced target binding | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Chemical Communications | 6. 最初と最後の頁 8276-8279 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC03991C | 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 Takumi Ishizuka, Pei-Yan Zhao, Hong-Liang Bao and Yan Xu | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 A multi-functional guanine derivative for studying the DNA G-quadruplex structure | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Analyst | 6. 最初と最後の頁 4083-4088 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7AN00941K | 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 Takumi Ishizuka, Atsushi Yamashita, Yujiro Asada, and Yan Xu | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Studying DNA G-Quadruplex Aptamer by 19F NMR | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 ACS Omega | 6. 最初と最後の頁 8843-8848 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.7b01405 | 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 Xiao Liu and Yan Xu | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 HnRNPA1 Specifically Recognizes the Base of Nucleotide at the Loop of RNA G-Quadruplex | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23010237 | 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 Hong-Liang Bao and Yan Xu | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Investigation of higher-order RNA G-quadruplex structures in vitro and in living cells by 19F NMR spectroscopy | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nature Protocols | 6. 最初と最後の頁 652-665 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nprot.2017.156 | 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 Chao-Da Xiao, Tomokazu Shibata, Yasuhiko Yamamoto and Yan Xu | 4. 巻 54 |
| 2. 論文標題 An intramolecular antiparallel G-quadruplex formed by human telomere RNA | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Chemical Communications | 6. 最初と最後の頁 3944-3946 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC01427B | 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 Yan Xu | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Recent progress in human telomere RNA structure and function | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters | 6. 最初と最後の頁 2577-2584 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2018.06.021 | 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 Thananjeyan Balasubramaniyam, Takumi Ishizuka, Chao-Da Xiao, Hong-Liang Bao and Yan Xu | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 2 -O-Methyl-8-methylguanosine as a Z-Form RNA Stabilizer for Structural and Functional Study of Z-RNA | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 2572 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23102572 | 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 Thananjeyan Balasubramaniyam, Takumi Ishizuka, Yan Xu | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Stability and properties of Z-DNA containing artificial nucleobase 2 -O-methyl-8-methyl guanosine | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 364-369 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2018.12.005 | 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 Hong-Liang Bao, Hong-shan Liu, Yan Xu | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 Hybrid-type and two-tetrad antiparallel telomere DNA G-quadruplex structures in living human cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nucleic Acids Research | 6. 最初と最後の頁 4940-4947 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz276 | 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 Takumi Ishizuka, Hong-Liang Bao, Yan Xu | 4. 巻 2035 |
| 2. 論文標題 19F NMR spectroscopy for the analysis of DNA G-quadruplex structures using 19F-labeled nucleobase | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology | 6. 最初と最後の頁 407-433 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Hong-shan Liu, Takumi Ishizuka, Makiko Kawaguchi, Ryuichi Nishii, Hiroaki Kataoka, and Yan Xu | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 A nucleoside derivative 5-vinyluridine (VrU) for imaging RNA in cells and animals | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry | 6. 最初と最後の頁 2958-2966 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.9b00643 | 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 Ting Zhang, Chaoran Yin, David F. Boyd, Giovanni Quarato, Maria Shubina, Katherine B. Ragan, Takumi Ishizuka, Yan Xu, Siddharth Balachandran, et al. | 4. 巻 180 |
| 2. 論文標題 Influenza Virus Z-RNAs Induce ZBP1-Mediated Necroptosis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cell | 6. 最初と最後の頁 1115-1129 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2020.02.050 | 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 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kosuke Hayasaka, Tomokazu Shibata, Aya Sugahara, Atsuya Momotake, Toru Matsui, Saburo Neya, Takumi Ishizuka, Yan Xu, and Yasuhiko Yamamoto | 4. 巻 93 |
| 2. 論文標題 Characterization of Structure and Catalytic Activity of a Complex between Heme and an All Parallel-Stranded Tetrameric G-Quadruplex Formed from DNA/RNA Chimera Sequence d(TTA)r(GGG)dT | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan | 6. 最初と最後の頁 621-629 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200013 | 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 Hong-Liang Bao and Yan Xu | 4. 巻 56 |
| 2. 論文標題 Telomeric DNA-RNA-hybrid G-quadruplex exists in environmental conditions of HeLa cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Chemical Communications | 6. 最初と最後の頁 6547-6550 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC02053B | 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 Hong-Liang Bao, Tatsuki Masuzawa, Takanori Oyoshi, Yan Xu | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Oligonucleotides DNA containing 8-trifluoromethyl-2'-deoxyguanosine for observing Z-DNA structure | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nucleic Acids Research | 6. 最初と最後の頁 7041-7051 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa505 | 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 Chao-Da Xiao, Zhi-Yong He, Chuan-Xin Guo, Xiang-Chun Shen and Yan Xu | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Conformation of G-quadruplex Controlled by Click Reaction | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 4339 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25184339 | 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 Shogo Sasaki, Yue Ma, Takumi Ishizuka, Hong-Liang Bao, Takatsugu Hirokawa, Yan Xu, Masayuki Tera and Kazuo Nagasawa | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Linear consecutive hexaoxazoles as G4 ligands inducing chair-type anti-parallel topology of a telomeric G-quadruplex | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 RSC Advances | 6. 最初と最後の頁 43319-43323 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0RA09413G | 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 Hong-Liang Bao, Takumi Ishizuka, Atsushi Yamashita, Eiji Furukoji, Yujiro Asada, and Yan Xu | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Improving Thermodynamic Stability and Anticoagulant Activity of a Thrombin Binding Aptamer by Incorporation of 8-trifluoromethyl-2'-deoxyguanosine | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 711-718 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.0c01711 | 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 Hong-Liang Bao and Yan Xu | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Observation of Z-DNA Structure via the Synthesis of Oligonucleotide DNA Containing 8-Trifluoromethyl-2-Deoxyguanosine | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Current Protocols | 6. 最初と最後の頁 e28 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpz1.28 | 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 Ji Hye Yum, Takumi Ishizuka, Koyuki Fukumoto, Daisuke Hori, Hong-Liang Bao, Yan Xu, Hiroshi Sugiyama, and Soyoung Park | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Systematic Approach to DNA Aptamer Design Using Amino Acid-Nucleic Acid Hybrids (ANHs) Targeting Thrombin | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 10.1021/acsbmaterials.1c00060 | 6. 最初と最後の頁 1338-1343 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.1c00060 | 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25件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 徐岩、石塚匠、肖潮達、劉曉、鮑宏亮 |
| 2. 発表標題 ヒトテロメアRNAの構造及び生化学機能 |
| 3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 石塚匠、大立目真臣、徐岩 |
| 2. 発表標題 RNA四重鎖構造を解析するケミカルプローブの開発 |
| 3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takumi Ishizuka, Masaomi Otatsume, Yan Xu |
| 2. 発表標題 Chemical Probe for Studying Human Telomere RNA G-quadruplex |
| 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 Chao-Da Xiao, Takumi Ishizuka, Yan Xu |
| 2. 発表標題 Novel RNA Architecture Formed by Eight RNA Strands Containing Fourteen G- A- and U-tetrads |
| 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 Hongliang Bao, Takumi Ishizuka, Yan Xu |
| 2. 発表標題 To investigate human telomere DNA G-quadruplexes structures by 19F NMR |
| 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 ISHIZUKA, Takumi; XU, Yan |
| 2. 発表標題 Chemical probing of G-quadruplex structures by modified nucleosides |
| 3. 学会等名 日本化学会第98春季年会(2018) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 BAO, Hongliang; ISHIZUKA, Takumi; XU, Yan |
| 2. 発表標題 Studying G-quadruplex structures by 19F NMR |
| 3. 学会等名 日本化学会第98春季年会(2018) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 BALASUBRAMANIAM, Thananjeyan; ISHIZUKA, Takumi; XU, Yan |
| 2. 発表標題 Investigation of the thermodynamic stability and structure of oligonucleotides containing 2'-O-methyl-8-methyl guanosine by CD and NMR |
| 3. 学会等名 日本化学会第98春季年会(2018) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 大立目真臣、石塚匠、徐岩 |
| 2. 発表標題 RNA四重鎖構造を解析する化学プローブの開発 |
| 3. 学会等名 日本化学会第98春季年会(2018) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹田悠馬、劉暎、石塚匠、徐岩 |
| 2. 発表標題 hnRNP A1のヒトテロメアRNAへの構造特異的な結合 |
| 3. 学会等名 日本化学会第98春季年会(2018) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 徐岩、石塚匠、趙珮妍 |
| 2. 発表標題 蛍光分子イメージングにより実現する革新的がん可視化画像診断技術の開発 |
| 3. 学会等名 第27回日本癌病態治療研究会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 徐岩、石塚匠、肖潮達、劉暎、鮑宏亮 |
| 2. 発表標題 ケミカルツールを利用したヒトテロメアRNA 構造及び機能の解明 |
| 3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 徐岩, 石塚匠, 肖潮達, 劉曉, 鮑宏亮, 柴田友和, 山本泰彦 |
| 2. 発表標題 逆平行型ヒトテロメアRNA 四重鎖高次構造の発見 |
| 3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 石塚匠, 肖潮達, 趙珮妍, 西井龍一, 徐岩 |
| 2. 発表標題 8位修飾核酸グアノシン誘導体によるRNAイメージング |
| 3. 学会等名 第12回バイオ関連化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hongliang Bao, Takumi Ishizuka, Yan Xu |
| 2. 発表標題 8-position modified 2'-deoxyguanosine derivatives for studying non-B DNA structures |
| 3. 学会等名 第45回国際核酸化学シンポジウム (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石塚匠, 徐岩 |
| 2. 発表標題 8位修飾グアノシン誘導体によるin vivo RNAイメージング |
| 3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hongliang Bao, Takumi Ishizuka, Yan Xu |
| 2. 発表標題 Improving stability and anticoagulant activity of thrombin binding aptamer by incorporation of 8-trifluoromethyl-2'-deoxyguanosine |
| 3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鮑宏亮, 徐岩 |
| 2. 発表標題 Increase the anticoagulant activity of thrombin binding aptamer (TBA) by incorporation of 8-trifluoromethyl-2'-deoxyguanosine |
| 3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hong-Liang Bao, Takumi Ishizuka, Yan Xu |
| 2. 発表標題 In-cell 19F NMR: Telomere DNA G-quadruplex structures in living human cells |
| 3. 学会等名 CISNAC2019日本核酸化学会設立記念国際シンポジウム(国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hong-Liang Bao, Takumi Ishizuka, Yan Xu |
| 2. 発表標題 A trifluoromethylation nucleoside derivative for Z-DNA structure study and nucleic acids therapeutics |
| 3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 石塚匠, 劉泓汕, 徐岩 |
| 2. 発表標題 生体直交型反応による細胞及び生体内の蛍光イメージング |
| 3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Bao H. L., Ishizuka T., Xu Y. |
| 2. 発表標題 Studying Telomeric DNA and RNA G-quadruplex Structures in vitro and in Living Human Cells by 19F NMR Spectroscopy |
| 3. 学会等名 The 7th International Meeting on Quadruplex Nucleic Acids (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Takumi Ishizuka, Hong-Shan Liu, Makiko Kawaguchi, Ryuichi Nishii, Hiroaki Kataoka, Yan Xu |
| 2. 発表標題 Fluorescence imaging in cell and in vivo by bioorthogonal reaction |
| 3. 学会等名 第46回国際核酸化学シンポジウム (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石塚匠, 徐岩 |
| 2. 発表標題 Ce(IV)/EDTA錯体によるRNA四重鎖構造の解析 |
| 3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 BAO, Hongliang; ISHIZUKA, Takumi; XU, Yan |
| 2. 発表標題 8.A trifluoromethylation 2'-deoxy-guanosine derivative for G-quadruplex and Z-DNA structure study |
| 3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

| | | |
|---------------------------------|-----------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 グアノシン誘導体及びその製造法 | 発明者 徐岩、石塚匠、趙珮妍、肖潮達 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-093159 | 出願年 2018年 | 国内・外国の別 国内 |

| | | |
|---|-------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 8位にフッ素原子含有官能基を有するグアノシン誘導体の製造法及びその応用 | 発明者 徐岩、石塚匠、鮑宏亮 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-172013 | 出願年 2018年 | 国内・外国の別 国内 |

| | | |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 細胞標識剤及び細胞標識キット | 発明者 徐岩、石塚匠、趙珮妍、肖潮達 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/2440 | 出願年 2019年 | 国内・外国の別 外国 |

| | | |
|------------------------------------|----------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 グアノシン誘導体及びその製造法 | 発明者 徐岩、石塚匠、趙珮妍、肖潮達、西井龍一 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/18755 | 出願年 2019年 | 国内・外国の別 外国 |

| | | |
|---|-------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 8位にフッ素原子含有官能基を有するグアノシン誘導体の製造法及びその応用 | 発明者 徐岩、石塚匠、鮑宏亮 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/033875 | 出願年 2020年 | 国内・外国の別 外国 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

宮崎大学医学部機能制御学講座生命分子科学分野研究室ホームページ
<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/MMCCHEM/index.html>

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 分 担 者 | 林 哲也 (HAYASHI Testuya) (10173014) | 九州大学・医学研究院・教授 (17102) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|