

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：17104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05904

研究課題名(和文) 超高感度電気化学的テロメラーゼ活性検出法のための新規指示薬の開発

研究課題名(英文) Development of novel indicator for ultra sensitive telomerase assay by using electrochemical method

研究代表者

佐藤 しのぶ (Sato, Shinobu)

九州工業大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：80510677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：がんの診断方法として、がんで特異的に発現しているテロメラーゼをマーカーとした電気化学的テロメラーゼ活性測定法(ECTA)を開発している。ここでは、新たな指示薬を設計、合成したところ、フェロセン化環状アントラキノン(cAQ-Fc)とフェロセン化ナフタレンジイミド(NDI-D-FcAla)が新たな指示薬としての可能性があることを見出した。これらはともにヒトテロメア4本鎖DNA構造に強く結合することが分かった。さらに、電気化学的な4本鎖DNA選択性が高かった。また、HeLa細胞破碎液を用いたECTAでは高い電流増加率を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、電気化学的がんの診断が確立されれば、がんの診断がより簡便に正確に得られることになる。また、本システムに関係するDNA固定化電極の調整方法などは、電気化学的遺伝子診断にも適用可能であり、迅速な遺伝子診断システムの構築にもつながる。遺伝子診断は様々なウイルス診断にも適用可能であり、電気化学システムは省電力で駆動可能なため、あらゆる場所での遺伝子診断が可能になると思われる。

研究成果の概要(英文)：Telomerase is known to specifically speak in cancer cells. Therefore, we are developing an electrochemical telomerase activity assay (ECTA) for cancer diagnosis. Several new indicators with perylene diimide, anthraquinone and naphthalene diimide skeletons have been designed and synthesized. We found that ferrocenyl cyclic anthraquinone (cAQ-Fc) and ferrocenyl naphthalene diimide (NDI-D-FcAla) have potential as new indicators. By UV-Vis measurement and ITC measurement, both of them were found to strongly bind to the human telomere quadruplex DNA structure. Furthermore, when electrochemical measurements were performed, the selectivity of the G4 DNA was higher than that of the single-stranded DNA. In addition, both cAQ-Fc and NDI-D-FcAla showed high current increase rate in ECTA using HeLa cell lysate.

研究分野：バイオ分析化学

キーワード：電気化学 がん診断 ナフタレンジイミド 4本鎖DNA

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの診断方法として、さまざまな方法が利用されているが、これまでに正診断率の高い生化学マーカーによる診断はほとんど達成されていない。これは、健常者でも発現している蛋白質であるため、定量的な評価が難しく、種々のマーカーの応答を組み合わせで判断していることが多い。これに対し、テロメラーゼは、テロメア DNA 配列 (TTAGGG の繰り返し配列) を伸長する酵素であり、正常細胞ではほとんど発現しておらず、およそ 80% のがん細胞で特異的に発現している。しかしながら、テロメラーゼ活性測定法として一般的な TRAP 法は、PCR が必須であるため、PCR 中に生体サンプル中の夾雑物による阻害を受け、正しい判定が出来ないことがある。

そこで、高感度なテロメラーゼ活性検出方法として、PCR を行わない電気化学的活性測定方法、ECTA 法を構築した。電気化学的手法は、電極上に存在する数 pmol/cm² のプローブの応答変化をモニタリングできる非常に高感度な検出手法の一つである。ECTA 法はテロメラーゼが認識するプライマー DNA を固定化した電極を準備し、電極上に検体を作用させる。検体にテロメラーゼが含まれているときのみ、プライマー DNA に TTAGGG 配列が付加伸長する。伸長した TTAGGG 配列は、TTAGGG が 4 回繰り返されると、4 本鎖 DNA 構造を形成する。我々は 4 本鎖 DNA に特異的に結合し、かつ電流応答を示すフェロセン化ナフタレンジイミド (FND) 誘導体を見いだした。これより、電極上に TTAGGG 繰り返し配列が伸長され、4 本鎖 DNA が形成されると FND が濃縮され、電流増加が観察される。これまでに我々は九州歯科大学と連携し、口腔がんおよび口腔前がん病変 393 検体について、ECTA 法の実証試験を行った。その結果、口腔がん、口腔前がん病変、健常者の応答は 84% の正診断率で診断することが出来た。そこで、産業医科大学と連携し、ECTA 法を肺がん、尿路上皮がんに応用したところ、これらの検体については、ECTA で得られる電流応答が小さかったことから、識別が難しいという結果になった。これより電流応答の大きな指示薬が必要であることが明らかとなった。

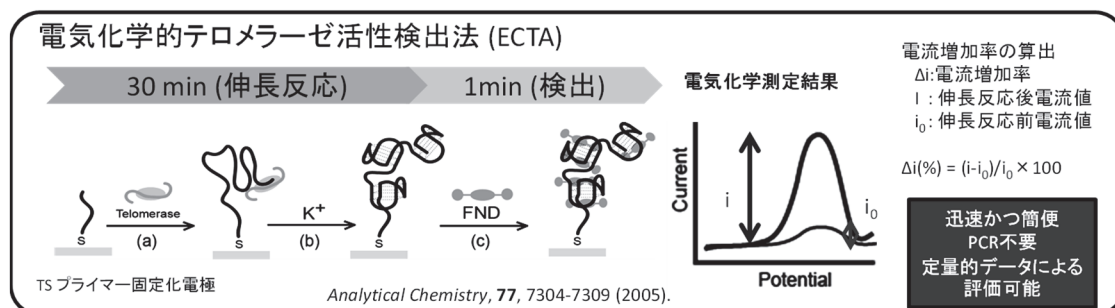


図 1. ECTA の検出原理. (a) テロメラーゼ反応により TTAGGG 配列の付加伸長反応, (b) 電気化学測定溶液にて 4 本鎖 DNA 構造形成, (c) FND の 4 本鎖 DNA への濃縮

2. 研究の目的

テロメラーゼはおよそ 80% のがんで発現が認められていることから、有用なマーカーとして期待されている。佐藤らはこれまでにテロメラーゼを迅速に測定可能な電気化学システム、ECTA 法を開発した。口腔がん、口腔前がん病変に関係する臨床検体で、ECTA 法が有用であることを確認しているが、肺がん、尿路上皮がんに応用したところ、感度が不十分であることがわかった。そこで、本提案では、さらなる感度上昇を求めて、ECTA 法に適用可能な新規な指示薬として、4 本鎖に特異的に結合するペリレンジイミドを骨格とした新たな指示薬の合成と、その性能評価および検出システムの最適化について検証する。また、ペリレンジイミド以外の指示薬についても、開発を行う。

3. 研究の方法

(1) 合成

図 2 に示す FPDI, cAQ-Fc, NDI-D-FcAla について設計、合成を行った。いずれの化合物も高速液体クロマトグラフィー、MALDI-TOF-MS, $^1\text{H-NMR}$ で確認し、高純度で合成できたことを確認した。

(2) 化合物と 4 本鎖 DNA の相互作用解析

合成オリゴヌクレオチドとして、G4: 5'-TAG GGT TAG GGT TAG GGT TAG GG-3', ssDNA: 5'-GCG AAA CCT CCC-3'を用いて、吸光度測定による Scatchard 解析、等温滴定カロリメトリー(ITC)による結合パラメータの算出、円偏光二色性スペクトルによる結合挙動解析を行った。

また、電気化学測定を用いて、

1 本鎖 DNA(表 1, HS-M0)と 4 本鎖 DNA(表 1, HS-Telo24)固定化電極に対する電気化学応答を確認した。それぞれの DNA 固定化電極を調整し、ヘキサアンミンルテニウム錯体によるクロノクーロメトリー(CC)測定により DNA の固定化密度を算出した。また、開発した化合物溶液にて、矩形波ボルタンメトリー(SWV)測定を行い応答電流を算出した。これらの結果から、1 本鎖 DNA、4 本鎖 DNA それぞれの 1 本あたりの応答電流 I_{ss} , I_{G4} を算出し、1 本鎖 DNA と 4 本鎖 DNA に対する応答電流の選択性 I_{G4}/I_{ss} を算出した。

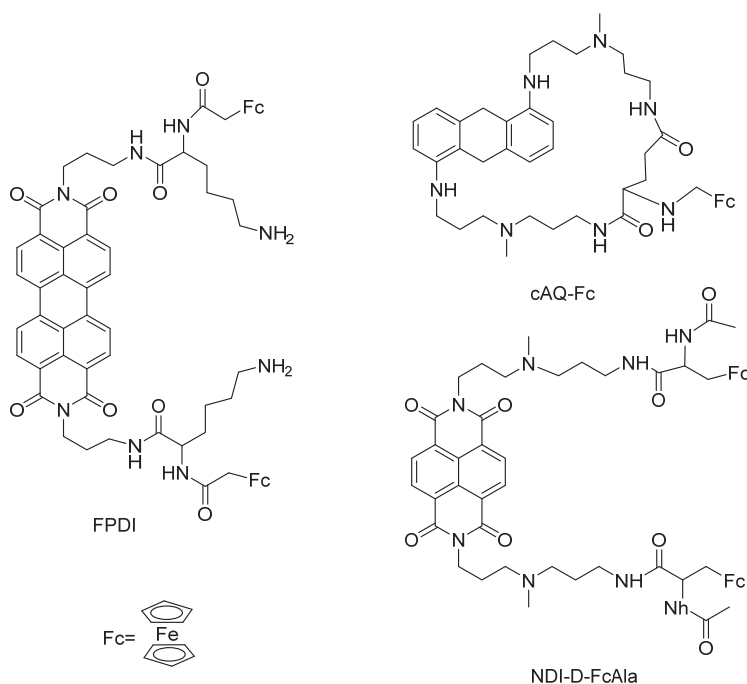


図 2. 本研究で検討した FPDI, cAQ-Fc, NDI-D-FcAla の構造.

表 1. 電気化学測定で使用した DNA 配列.

略号	塩基配列
HS-M0	HO-(CH ₂) ₆ -S-S-(CH ₂) ₆ -5'-TAGTTGTGTTTATGTGTTTTTGT-3'
HS-Telo24	HO-(CH ₂) ₆ -S-S-(CH ₂) ₆ -5'-TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG-3'
SS-TST8	HO-(CH ₂) ₆ -S-S-(CH ₂) ₆ -5'-TTTTTTTTTAATCCGTCGAGCAGAGTTAGGG-3'

(3) 電気化学的テロメラーゼアッセイ

テロメラーゼは、培養した HeLa 細胞に細胞破碎液を加え、遠心後の上澄みに含まれているものを用いた。SS-TST8 固定化金電極を調整し、所定の細胞濃度に調整した HeLa 細胞抽出液を SS-TST8 固定化金電極に添加し、37°C で 30 分インキュベートした。インキュベーション前後で SWV 測定を行い、電流増加率を算出した。

4. 研究成果

(1) FPDI による検討

FPDI (図 1)は溶解性を向上させるため、リンカーにリジンを導入した。これにより水溶性が高く、FPDI の水溶液が調整可能であった。しかし、電気化学的に不安定であった。そのため、本化合物を ECTA の指示薬にすることは断念した。

(2) cAQ-Fc による検討

cAQ-Fc はリンカー部位を環状にすることで、4 本鎖 DNA 特的に結合するように設計した。水溶性も高く、cAQ-Fc 水溶液を調整することができた。

cAQ 溶液に G4DNA および ssDNA を添加したときの吸光度測定を行った。G4 添加の伴い cAQ-Fc の最大吸収波長において大きな淡色効果がみられたが、ssDNA ではこのように大きな淡色効果は観察されなかった。これより cAQ-Fc は G4 にスタッキング相互作用していることが示唆された。Scatchard 解析による解析では、 $1.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ と高い結合定数を示し、子都合個数 $n=1$ であった。ssDNA では、Benesi-Hildebrand プロットより、結合定数は $4.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ であることが示された。

次に、ITC 測定を行った(図3)。

ITC 測定では、G4 DNA および ssDNA 溶液に cAQ-Fc を添加したときの熱量変化を観察した。

その結果、G4 DNA 溶液に cAQ-Fc を添加したときは、大きな発熱が観察されたが、ssDNA に cAQ-Fc を添加したときは、ほとんど熱量変化が観察されなかった。これらの結果より結合パラメータを算出したところ、G4 への結合定数は cAQ-Fc では $K = 2.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ であった。G4 に対する

結合個数は 1、 $\Delta H -11.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ 、 $-T\Delta S 4.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ 、 $\Delta G -7.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ であった。得られた熱力学パラメータから cAQ-Fc が G4 に対してエンタルピーの駆動で結合していることが示唆された。

ssDNA に関しては希釈熱、ブランク測定の結果と同程度の熱量しか観測されておらず、cAQ-Fc とほとんど相互作用をしていないことが示唆される。

cAQ-Fc 添加に伴う G4 の T_m 測定を行った。cAQ-Fc 添加前の T_m が $68 \text{ }^\circ\text{C}$ であり、添加後が $74 \text{ }^\circ\text{C}$ であった。よって ΔT_m は $6.0 \text{ }^\circ\text{C}$ と算出された。この結果からリガンドが 4 本鎖構造 DNA を安定化することが示された。

次に電気化学的手法により、ssDNA と G4 に対する選択性を評価した。HS-M0 (1 本鎖) を固定化した電極を用い、CC 測定、SWV 測定を行った。同様に、HS-Tel24 (4 本鎖) を固定化した電極を用いて、CC 測定、SWV 測定を行った。CC 測定の結果から金電極上に固定化された DNA の固定化密度を算出した。プローブ間距離 $= 1 / (\text{固定化密度})^{1/2}$ の式からプローブ間距離を算出すると、HS-M0 では 10.4 nm 、HS-Telo24 では 15.8 nm となった。DNA やリガンドのサイズが約 3 nm 、 1 nm 程度であることから、十分なプローブ間距離であり、固定化された DNA 間にリガンドが入り込むことができると考えられる。

次に、SWV の測定結果から単位面積当たりの電流値を算出した。これらの結果を併せて DNA1 分子あたりの電気応答 I_N を算出すると、1 本鎖 DNA が $6.97 \times 10^{-18} \text{ A/molecules}$ 、4 本鎖 DNA では $2.15 \times 10^{-17} \text{ A/molecules}$ という値が得られた。この結果から cAQ-Fc が 4 本鎖選択的に結合しており、電極近傍に濃縮されているということが考えられる。1 本鎖 DNA に対する 4 本鎖 DNA の選択性は 3.24 倍であった。これまで ECTA へ用いられてきた FND の選択性の値が 3 倍程度であるので同程度の選択性を持つことが示唆された。

次に、cAQ-Fc による ECTA を行った。測定容器に測定溶液 ($20 \mu\text{M}$ cAQ-Fc、 0.10 M AcOK-AcOH(pH 5.5)、 0.10 M KCl) を $1100 \mu\text{L}$ 入れ SWV 測定を行い、テロメラーゼ伸長反応前後の電流値から、電流増加率を算出した。 $50 \text{ cells}/\mu\text{L}$ の HeLa 細胞破砕液を処理したところ、22%の電流増加がみられた。これより、cAQ-Fc が ECTA の指示薬となりうるということが示された。今後は、cAQ-Fc の ECTA における測定条件を最適化し、検量線の算出と検出下限の算出を行う。

(3) NDI-D-FcAla による検討

NDI-D-FcAla 溶液に G4DNA を添加したときの吸光度測定を行った。G4 添加の伴い NDI-

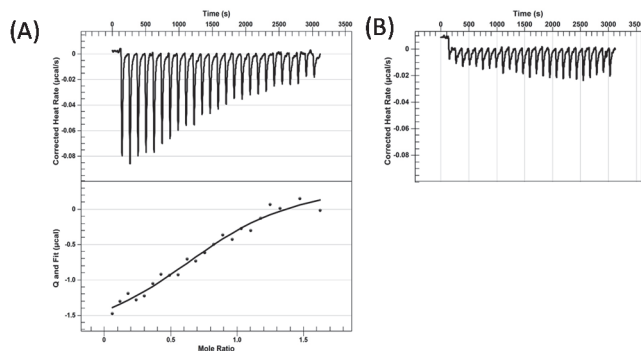


図3. G4(A) および ssDNA(B)に cAQ-Fc を添加したときの ITC 測定結果。

D-FcAla の最大吸収波長において大きな淡色効果がみられた。これより NDI-D-FcAla は G4 にスタッキング相互作用していることが示唆された。Scatchard 解析による解析では、 $1.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ と高い結合定数を示し、結合個数 $n=3$ であった。次に、ITC 測定を行った(図 4)。ITC 測定では、G4 DNA に NDI-D-FcAla を添加したときの熱量変化を観察した。G4 DNA 溶液に NDI-D-FcAla を添加したときは、大きな発熱が観察され、この結果より結合パラメータを算出したところ、G4 への結合定数は NDI-D-FcAla では $K = 2.3 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ であった。G4 に対する結合個数は 2、 $\Delta H -9.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ 、 $-\Delta S 0.83 \text{ kcal mol}^{-1}$ 、 $\Delta G -8.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ であった。得られた熱力学パラメータから NDI-D-FcAla は cAQ-Fc よりも G4 に対して、エントロピーロスはほとんどなく、強く相互作用していることが示唆された。エンタルピーの駆動で結合していることが示唆された。

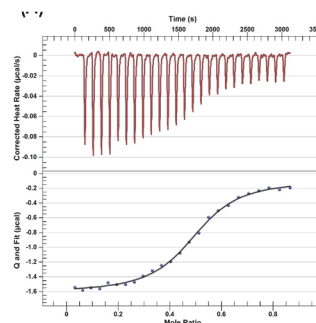


図 4. G4 (A) に NDI-D-FcAla を添加したときの ITC 測定結果。

NDI-D-FcAla 添加に伴う G4 の T_m 測定を行った。NDI-D-FcAla 添加前の T_m が $70 \text{ }^\circ\text{C}$ であり、添加後が $74 \text{ }^\circ\text{C}$ であった。よって ΔT_m は $4.0 \text{ }^\circ\text{C}$ と算出された。この結果からリグンドが 4 本鎖構造 DNA を安定化することが示された。

次に電気化学的手法により、ssDNA と G4 に対する選択性を評価した。HS-M0 (1 本鎖) を固定化した電極を用い、CC 測定、SWV 測定を行った。同様に、HS-Tel24 (4 本鎖) を固定化した電極を用いて、CC 測定、SWV 測定を行った。CC 測定から金電極の DNA 固定化密度の平均値を算出したところ、4 本鎖 DNA で $1.39 \times 10^{11} \text{ molecules/cm}^2$ 、1 本鎖 DNA で $6.12 \times 10^{11} \text{ molecules/cm}^2$ となった。またプローブ間距離を算出すると、Telo24 では 29.11 nm 、M0 では 13.73 nm となった。4 本鎖 DNA の大きさは約 3 nm 、NDI-D-FcAla のナフタレンジイミド部の大きさは約 1 nm であることから、今回用いた電極は NDI-D-FcAla が十分に相互作用できる程度のプローブ間距離であったことが示唆され、適切な DNA 固定化量であったことが確認できた。

SWV 測定の結果から DNA1 分子あたりの電気応答 I_N を算出すると、4 本鎖 DNA で $5.64 \times 10^{-17} \text{ A/molecule}$ 、1 本鎖 DNA で $1.26 \times 10^{-17} \text{ A/molecule}$ という結果が得られた。つまり、NDI-D-FcAla は 4 本鎖 DNA に選択的に結合しており、選択性は約 4.5 倍となった。現在 ECTA 検出試薬として最も有用であるとされている FND6 の 4 本鎖 DNA 選択性も約 2.2 倍であることから、NDI-D-FcAla の 4 本鎖 DNA 選択性が従来の FND の中で最も高いことが明らかとなったため、ECTA 測定に有用であることが期待される。

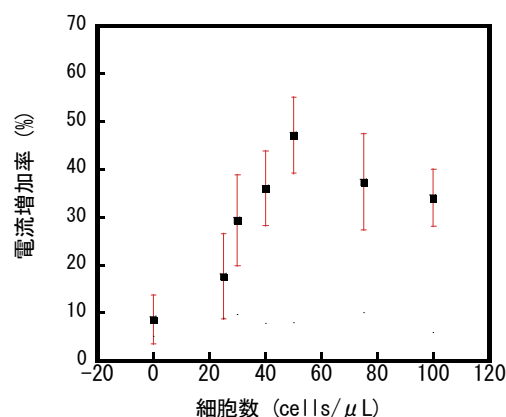


図 5. NDI-D-FcAla による ECTA での HeLa 細胞破砕液の濃度依存性。

NDI-D-FcAla を ECTA の指示薬としたときの条件検討を行い、HeLa 細胞破砕液による検量線を作成した。その結果を図 5 に示す。

$30\text{-}50 \text{ cell}/\mu\text{L}$ の領域では細胞数の増加に伴い電流増加率も増加した。 $80 \text{ cell}/\mu\text{L}$ 以上では、細胞破砕液夾雑物の電極表面への非特異吸着が生じたためか、電流増加率は若干減少した。これまでの検出下限は、 $30 \text{ cell}/\mu\text{L}$ であった。

今後は、NDI-D-FcAla を用いた ECTA において、臨床サンプルの検討を行い、感度、特異度の算出を行い、感度が充分であるかどうか、実証試験を行う必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 佐藤しのぶ, 竹中繁織	4. 巻 44
2. 論文標題 がん診断電気チップの開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 587
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 佐藤しのぶ, 竹中繁織	4. 巻 34
2. 論文標題 がん診断電気チップの開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bio Clinica	6. 最初と最後の頁 62
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 Shinobu Sato and Shigeori Takenaka	4. 巻 27
2. 論文標題 Ferrocenyl naphthalene diimides as tetraplex DNA binders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 329-335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.11.020	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 Suresh Vasimala, Shinobu Sato, Fuminori Takenaka, Yui Kurose, Shigeori Takenaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Cyclic perylene diimide: Selective ligand for tetraplex DNA binding over double stranded DNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 6404-6411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.10.014	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 Sato Shinobu, Nishi Yukiko, Takenaka Shigeori	4. 巻 31
2. 論文標題 Electrochemical Aberrant Methylation Detection Based on Ferrocenyl Naphthalene Diimide Carrying Cyclodextrin, FNC	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Electroanalysis	6. 最初と最後の頁 1988 ~ 1993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1002/elan.201900282	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 Sato Shinobu, Kajima Atsuhito, Hamanaka Hisashi, Takenaka Shigeori	4. 巻 897
2. 論文標題 Naphthalene diimide carrying four ferrocenyl substitutes as an electrochemical indicator of tetraplex DNA aiming at cancer diagnosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Organometallic Chemistry	6. 最初と最後の頁 107 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.06.028	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 HAYAKAWA MANA, HABU MANABU, HARAGUCHI KAZUYA, YADA NAOMI, SATO SHINOBU, TAKENAKA SHIGEORI, TOMINAGA KAZUHIRO	4. 巻 32
2. 論文標題 Development of Self-screening System for Oral Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral Diagnosis / Oral Medicine	6. 最初と最後の頁 191 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.15214/jsodom.32.191	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 SATO Shinobu, FUKUTAKI Shuji, TAKENAKA Shigeori	4. 巻 68
2. 論文標題 Signal-on Type Electrochemical Detection of DNase I in Homogeneous Media Using New Ferrocenylnaphthalene Diimide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BUNSEKI KAGAKU	6. 最初と最後の頁 953 ~ 960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.2116/bunsekikagaku.68.953	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10件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 竹中 繁織, 佐藤 しのぶ, 茅野 詩乃, 今若 直人, 田中 孝一
2. 発表標題 新規フェロセン化ナフタレンジイミドによるテロメラーゼ4本鎖検出
3. 学会等名 第78回分析化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤しのぶ・濱中恒志・梶間篤人・竹中繁織
2. 発表標題 電気化学的テロメラーゼアッセイのための新規フェロセン化ナフタレンジイミドの開発
3. 学会等名 第28回バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinobu Sato
2. 発表標題 Development of ferrocenylnaphthalene diimide suitable for electrochemical telomerase assay
3. 学会等名 The 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤しのぶ
2. 発表標題 分子認識を利用した電気化学的バイオセンサの構築
3. 学会等名 日本分析化学会第67年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 しのぶ, 早川 真奈, 富永 和宏, 竹中 繁織
2. 発表標題 電気化学的テロメラーゼアッセイ法の確立とそれによる口腔疾病スクリーニング
3. 学会等名 日本分析化学会第67年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中 繁織, 佐藤 しのぶ, 原口 和也, 早川 真奈, 富永 和宏
2. 発表標題 口腔がんのスクリーニングに関連するhTERT遺伝子のメチル化検出のための電気化学的ハイブリダイゼーションアッセイ
3. 学会等名 日本分析化学会第67年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Sato, T. Zou, R. Takeuchi, A. Fukuda, H. Takeuchi, K. Tominaga and S. Takenaka
2. 発表標題 Biological application of naphthalene diimide: Cancer diagnosis and anti-cancer drug based on tetraplex DNA ligand
3. 学会等名 ISNM2018, 12th International Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱中 恒志・梶間 篤人・佐藤 しのぶ・竹中 繁織
2. 発表標題 がん診断のための電気化学的テロメラーゼアッセイ検出試薬の開発
3. 学会等名 第77回分析化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 濱中恒志, 佐藤しのぶ, 竹中繁織
2. 発表標題 癌診断を目指したフェロセン化ナフタレンジイミド誘導体の合成
3. 学会等名 第54回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤しのぶ, 中山彰, 小野瑞希, 竹中繁織
2. 発表標題 フェロセン化ナフタレンジイミドを利用した癌診断マーカーとしてのmiRNA の電気化学的検出法の開発
3. 学会等名 日本分析化学会第68年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 S. Sato, S. Takenaka	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Elsevier Inc.	5. 総ページ数 472
3. 書名 Chapter 13 Recent Development fo Tetraplex DNA Organometallic Ligand, in Advances in Bioorganometallic Chemistry	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州工業大学竹中研究室 http://takenaka.che.kyutech.ac.jp/index.html 九州工業大学竹中研究室 http://takenaka.che.kyutech.ac.jp/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
--	---------------------------	-----------------------	----