

令和 5 年 5 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03351

研究課題名(和文)革新的アンチジーン核酸の構築を目指した2本鎖DNAに結合可能な核酸誘導体の創製

研究課題名(英文)Development of artificial nucleoside analogues for the duplex DNA recognition, and antigene oligonucleotides

研究代表者

谷口 陽祐 (Taniguchi, Yosuke)

九州大学・薬学研究院・准教授

研究者番号：00452714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：機能性補助核酸の創製について、dUを複数個組み込んだガード核酸を用いて、核内でアンチジーン核酸を放出する事を見だし、さらに、2本鎖の状態を導入した方が強いアンチジーン効果を示すことを明らかにした。しかも、このガード核酸は機能性分子をマルチコンジュゲート可能であることを明らかにして、機能性補助核酸開発の基盤を築いた。人工核酸の開発では、新たに5メチルCG塩基対認識人工核酸ユニットの開発に成功し、3本鎖DNA形成配列の拡張に成功し、脱メチル化酵素の活性を阻害できることを見出した。さらに、新規に化学合成したPNAユニットは融解温度測定により、CpGアイランドに結合可能な知見を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、新規モダリティ創薬の一つとして期待される核酸医薬のなかでも、これまでに標的をされていない2本鎖DNAを直接標的とした新規創薬手法の基盤構築に関する革新的な成果を挙げており、社会的な意義は大きい。特に、核酸の高次構造の一つである3本鎖DNA形成を人工的に形成させることに着目した人工核酸の化学合成にも成功し、遺伝子発現のエピジェネティック制御にも関わっている5メチルCG塩基対の認識にも成功し、認識配列の拡張に成功している。さらに、アンチジーン機能を効率的に働かせるための細胞内さらには核内導入法を新規に明らかにしており、学術的な意義も非常に大きい。

研究成果の概要(英文)：In the development of functional oligonucleotides, we found that guard oligonucleotides incorporating multiple 2'-deoxyuridines (dUs) can release antigene oligonucleotides in the nucleus, and that the introduction of this duplex DNA formation system has a stronger antigene effect. Furthermore, we found that its can be multiconjugated with functional molecules. Therefore, the foundation for the development of functional oligonucleotides was established. In the development of artificial nucleoside analogues for the formation of non-natural type triplex DNA, we succeeded in developing a new 5-methyl-CG base pair recognition molecule, and found that it can expand the triplex DNA forming sequences and inhibit the activity of demethylase, TET enzyme. Furthermore, the newly chemically synthesized PNA units were successfully found to bind to duplex DNA having CpG sequences by melting temperature measurement.

研究分野：核酸化学

キーワード：核酸医薬 創薬化学 ゲノム創薬 核送達技術 アンチジーン核酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝子解析技術の革新的な進展により、遺伝子情報を利用した病気の診断や治療に関する研究が盛んに行われている。遺伝子を含む 2 本鎖 DNA 中の小さなキズが mRNA に転写され、タンパク質に翻訳されることにより様々な疾患の発症に関与していることが明らかにされ、これらの遺伝子発現系を制御可能な分子による疾患の治療法の検討がなされている。

遺伝子発現系を標的とした核酸分子の創製は、次世代の医薬品「核酸医薬」として近年注目を集めている。2018 年 8 月に米国及び欧州で承認された世界初の siRNA 核酸医薬品をはじめ、現在承認されているアンチセンス核酸や臨床応用が検討されている核酸医薬のほとんどが 1 本鎖 RNA を標的としている。多様な機能を有する RNA は遺伝子発現制御には画期的な標的であるが、RNA 調節機構の複雑さが明らかになるにつれて、今後は RNA 制御の根幹となる 2 本鎖 DNA を標的とした創薬開発の重要性が再認識されると考えられる。3 本鎖 DNA 形成を基盤とするアプローチは、その形成配列に根本的な制限があるためほとんど検討されていないが、病気に関与している異常遺伝子のみで直接作用し転写の段階を制御できるため、次世代の核酸医薬（アンチジーン核酸）として注目すべき手法である。

申請者はこれまでに、2 本鎖 DNA もう一本のオリゴヌクレオチドが結合する 3 本鎖 DNA 形成に着目して研究を行い、天然型の核酸では安定な 3 本鎖 DNA を形成することができない CG 塩基対や TA 塩基対を認識可能な人工核酸（シュードシチジン人工核酸誘導体）の開発に成功している。さらに、遺伝子のプロモーター領域を標的としたアンチジーン法に展開して培養細胞内での遺伝子の転写阻害に成功している。核酸医薬の長年の課題は細胞への効果的な導入であり、3 本鎖形成核酸ではさらに核内への輸送が課題となる。そこで本研究では、まず、人工核酸を核内に送達するための機能性補助核酸（ガード核酸）を創製する。さらに、アンチジーン核酸創製の一環として、後天的な遺伝子制御機構（エピジェネティクス）に関与している 2 本鎖 DNA の CpG アイランドを標的領域として、これまでに検討されていない機構による遺伝子発現制御法の構築を検討する。CpG アイランドは 2'-デオキシシチジン (dC) と 2'-デオキシグアノシン (dG) が高頻度集積した領域であり、シトシン (C) の 5 位のメチル化 (^{5m}C) の度合いの異常が、がんをはじめとする様々な疾患に関与していることが知られている^{7,8}。そのため本配列領域に結合可能な人工核酸誘導体分子の開発をすることができれば、高メチル化領域で複製の段階におけるメチル化阻害によるがん抑制遺伝子の抑制解除、低メチル化領域で転写抑制によるがん遺伝子発現の不活化が期待される。同時に、これまでの知見を基に 5 位メチル化シトシン認識分子の開発を行う事でその形成領域の拡張を行い、メチル化異常を基軸とした新規遺伝子発現制御法の基盤を確立する。

2. 研究の目的

本研究では、申請者独自の 3 本鎖 DNA 形成人工核酸創製技術を展開させ、「革新的アンチジーン核酸の構築を目指した 2 本鎖 DNA に結合可能な核酸誘導体の創製」を目的とする。具体的には、核内送達システムおよびエピジェネティック制御に関係する領域を標的とした新規遺伝子発現制御法の構築を目指している。

3. 研究の方法

：アンチジーン核酸の生体内利用率を高める機能性核酸の創製

申請者はこれまでに、2 本鎖 DNA に対してもう一本の DNA が相互作用して形成する 3 本鎖 DNA に着目して、天然の核酸では 3 本鎖 DNA を形成することができない CG 塩基対に対し、安定かつ選択的な 3 本鎖 DNA 形成可能なシュードシチジン人工核酸 (^{3Me}AP- dC, ^{40Me}AP- dC) を開発に成功している。標的の 2 本鎖 DNA は細胞質中のさらに核の中に存在するため、効率的にアンチジーン人工核酸を核内に輸送することは、本研究目的を達成するためにも解決すべき問題点の一つである。しかしながら、現在、核特異的な輸送システム (DDS: ドラックデリバリーシステム) は開発段階にある。そこで、申請者は独自に核酸による核酸のための DDS の開発を多機能性ブースター核酸という概念を提唱し検討を行ってきた。その過程で、よりシンプルな核酸 (ガード核酸) を用いることでアンチジーン核酸が核内に集積する現象を見いだした。ガード核酸の特徴の一つに、核内酵素である UDG (Uracil-DNA Glycosylase) の基質の 2'-デオキシウリジン (dU) を組み込んでいる。より利用率を高める検討内容として、ガード核酸中の dU の位置や数を様々な変更したものを合成し UDG との相互作用の検討および核局在性などの機能検討を行う。さらに機能分子として、細胞膜透過性分子 (疎水性基、膜透過性ペプチドなど) の付与が可能で、蛍光顕微鏡を用いて細胞取り込み試験の詳細を検討する。

：^{5m}CG 塩基対認識可能な人工核酸ユニットの創製

アンチジーン研究の過程で、申請者の人工核酸ではエピジェネティック制御に関わる、5 位置

換シトシン誘導体を含む塩基対 (5^m CG や 5^m hydromCG 塩基対) を認識することはできてはいない。これには分子モデリングの結果からもシトシンの 5 位の置換基との立体反発が原因だと考えている。最近、申請者はチミン(T)の 5 位のメチル基との立体反発を回避した新規人工核酸により、TA 塩基対の認識に成功した。そこで、この人工分子の構造を応用し、 5^m CG 塩基対認識人工核酸ユニットの分子設計を行った。化学合成経路は、既に申請者が確立した TA 認識人工核酸のアデニン認識ユニットをグアニン認識ユニットに変換するのみであるため、計画通りに合成可能であると期待される。オリゴヌクレオチドに導入後、3 本鎖 DNA 形成能をゲルシフトアッセイにより詳細を検討する。さらに、本分子の開発に成功すれば、新規脱メチル化阻害法への展開研究を行う。

：シュードシチジン骨格を有するペプチド核酸の創製

シュードシチジン人工核酸は CG 塩基対に対して安定かつ選択的な 3 本鎖 DNA を形成する。しかし、CpG アイランドの C と G の繰り返し領域のピンポイントな認識を達成するには、オリゴ核酸では負電荷の反発により相互作用が弱まると考えられる。そこで、負電荷を持たずより短鎖で 2 本鎖 DNA と相互作用可能な PNA (Peptide Nucleic Acid) 骨格に認識核酸塩基を組み入れた分子の設計を行った。化学合成は塩基と PNA 骨格部分を別々に合成し、縮合して新規 PNA ユニットのベース部分を構築する。さらに、カルボニル基を活性化し水素結合認識部位の導入を行い、ペプチド自動合成装置に利用可能な保護基へ変換し、CG 塩基対認識ユニットの合成を達成する。この化学合成した分子と GC 塩基対の認識を期待したグアニン塩基 PNA ユニット (市販品) を連結し目的の分子の創製を行う。合成した新規人工 PNA 核酸と CpG アイランドを含む標的配列を用いて、融解温度測定 (T_m 値測定) や分子間相互作用 (温滴定型熱量測定 (ITC) や水晶振動子マイクロバランス (QCM)) の測定、ゲル電気泳動により機能評価を行う。

4 . 研究成果

：アンチジーン核酸の生体内利用率を高める機能性核酸の創製

機能性補助核酸 (ガード核酸) の創製について、この核酸には核内酵素である UDG の基質の 2'-デオキシウリジン (dU) を組み込んでいる。その為、ガード核酸中の dU の位置や数を様々に変更したものを種々合成し UDG と相互作用させたものをゲル電気泳動により確認することにより目的の機能に必要な dU の導入個数や導入位置の決定に至った。さらに、蛍光標識体を用いて細胞内のどこに移行するのかの検討を行うことにより、設計したガード核酸が核内でアンチジーン核酸を放出することを明らかにした (図 1)。さらに、アンチジーン核酸を 1 本鎖 DNA 状態で細胞に導入するよりもガード核酸と 2 本鎖 DNA の状態で導入したときの方が、mRNA の発現を阻害する遺伝子発現抑制であるアンチジーン効果が強く出ることも明らかにした (図 2)。これらにより、ガード核酸の概念の構築に成功した。

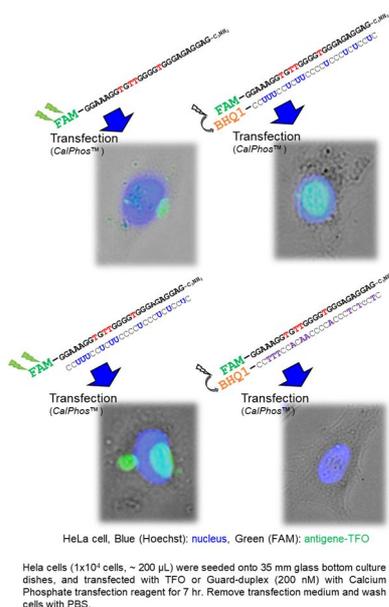


図 1 ガード核酸の機能

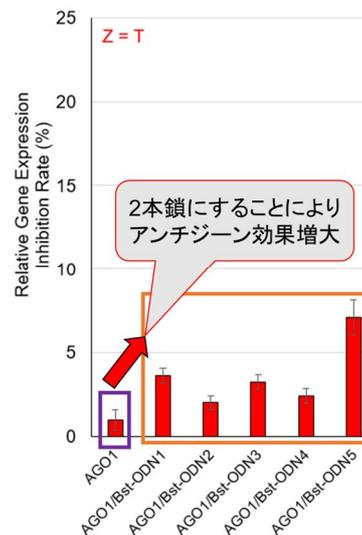
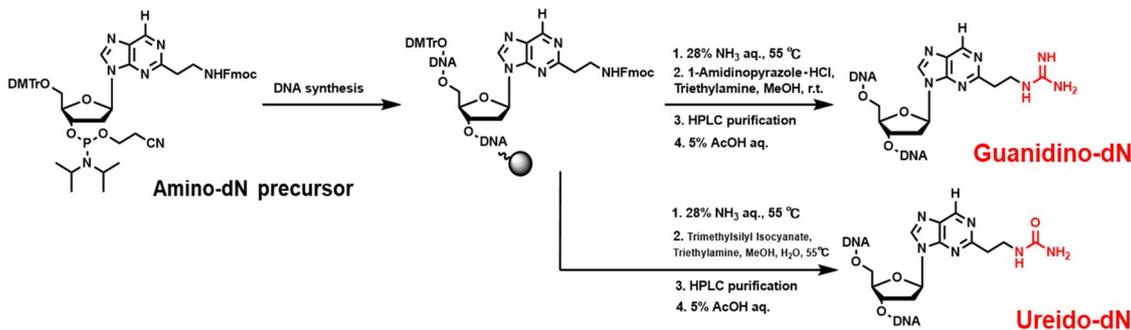


図 2 アンチジーン効果の増大

このガード核酸のオリゴヌクレオチドの末端は化学修飾が可能のため、この部分に細胞膜通過能を有する機能分子を複数個導入可能な人工分子の化学合成に成功した。この人工分子を導入したガード核酸に対して、機能分子をマルチコンジュゲートさせたものを培養細胞に播種するとガード核酸が細胞内に侵入することを明らかにした。

： 5^m CG 塩基対認識可能な人工核酸ユニットの創製

これまでの研究成果を進展させて分子設計したグアニジノエチル-デオキシネブラリン構造を有する誘導体の合成に成功した。直接グアニジノ基を有するユニットをオリゴヌクレオチドに導入することも考えたが、今回はアルキルアミノ基を有するユニットを含むオリゴヌクレオチドを DNA 自動合成後にグアニジノ基やウレイド基への誘導化を行うことにより、効率的に種々の誘導体を得ることに成功した (式 1)。このオリゴヌクレオチド (3 本鎖 DNA



式1 人工核酸のDNA合成後修飾反応

形成オリゴヌクレオチド：TFO)を用いて3本鎖DNA形成能の評価を行ったところ、人工核酸の部分に対して標的塩基対がCG塩基対あるいは^{5m}CG塩基対のときに安定な3本鎖DNA形成を示すことが示された(図3)。さらに、人工核酸の前後の塩基が異なる他の3種類のTFO配列を用いて同様のゲル電気泳動を行ったところ、どの配列においてもCGや^{5m}CG塩基対に対して安定な3本鎖DNAを形成できることを明らかにした。この人工核酸はCG塩基対をも認識可能であることから、^{5m}CG塩基対への選択性という観点からは低いという結果になっているが、あらゆる配列でしかも非常に安定な3本鎖DNAを、^{5m}CG塩基対を含む2本鎖DNA配列に対して形成可能であるという初めての報告例である。

そこで、^{5m}Cのメチル基の部分を変化したのちに脱メチル化へ導く酵素である、TET酵素の作用阻害実験を行った。その結果、安定な3本鎖DNA形成によりTET酵素の作用を阻害できることも明らかにした。さらには、培養細胞において安定な3本鎖DNA形成よりmRNAへの転写阻害能活性を示すことも明らかにした。

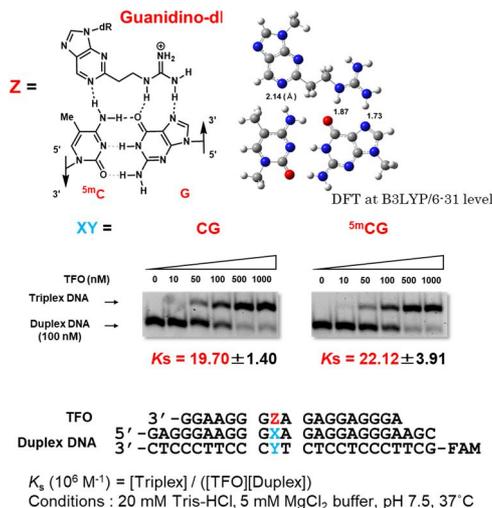
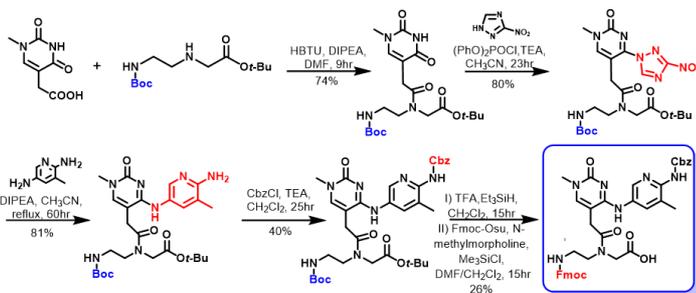


図3 3本鎖DNA形成能の評価の結果

：シュードシチジン骨格を有するペプチド核酸の創製

CpGアイランドの認識を目指した新規ユニットの構築として、リン酸結合のアニオン反発を回避可能なPNA骨格を有する人工核酸の設計を行い、化学合成に成功した(式2)。このPNAモノマーを用いて、オリゴマー化することにより、目的の人工ペプチド核酸を含むCpGアイランドの認識分子の合成を達成した。そこで、CpG塩基対を含む標的2本鎖DNAに対して認識能を調べる一環として3本鎖形成評価を、融解温度測定にて行ったところ、3本鎖形成を示す2段階のシグモイド曲線を描くことを見いだした。このことは人工ペプチド核酸を含むPNAオリゴマーが2本鎖DNA中のCpG領域を認識可能であることを示す結果である。



式2 新規人工ペプチド核酸の合成

以上のように本研究課題では、核内送達システムであるガード核酸の構築およびエピジェネティック制御に関係する^{5m}CG塩基対の認識やCpG領域を標的とした新規人工核酸誘導体の開発に成功し、新たな誘導体の一部ではこれまでに標的にすることが難しかった領域においても、3本鎖DNA形成により遺伝子発現制御が可能であることも明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamauchi K., Matsuoka Y., Takahashi M., Yoshihiro N., Taniguchi Y., Kawai K., Bamba T. and Yamada K.	4. 巻 58
2. 論文標題 Detection and Structural Analysis of Pyrimidine-Derivativated Radicals Generated on DNA using a Profluorescent Nitroxide Probe	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemComm	6. 最初と最後の頁 56-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC04998D	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 Taniguchi Y.	4. 巻 80
2. 論文標題 Development of Artificial Nucleoside Analogues for the Recognition and Detection of Damaged Nucleoside in DNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Syn. Org. Chem	6. 最初と最後の頁 46-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.80.46	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 Kikukawa Y., Kawazoe R., Miyahara R., Sakurada T., Nagata Y., Sasaki S. and Taniguchi Y.	4. 巻 58
2. 論文標題 Multiple-turnover single nucleotide primer extension reactions to detect of 8-oxo-2'-deoxyguanosine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemComm	6. 最初と最後の頁 5399-5402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2cc01372j	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 Togo N., Murase H., Lee J., Taniguchi Y. and Sasaki S.	4. 巻 70
2. 論文標題 Application of the Functionality Transfer Oligonucleotide for the Site-Selective Modification of RNA with a Divers Molecule	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 498-504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00288	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 Wu J., Zhang M., Song L., Tan Y., Taniguchi Y., Hipolito C. J., Zhang Y. and Yin Y.	4. 巻 127
2. 論文標題 Implications of N7-hydrogen and C8-keto on the base pairing, mutagenic potential and repair of 8-oxo-2'-deoxy-adenosine: Investigation by nucleotide analogues	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorg. Chem.	6. 最初と最後の頁 106029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioorg.2022.106029	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 Miyahara R. and Taniguchi Y.	4. 巻 144
2. 論文標題 Selective Unnatural Base Pairing and Recognition of 2-Hydroxy-2'-deoxyadenosine in DNA by Pseudo-dC Derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 16150-16156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c07000	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 Notomi R., Sasaki S. and Taniguchi Y.	4. 巻 50
2. 論文標題 Recognition of 5-Methyl-CG and CG Base Pairs in Duplex DNA with High Stability using Antiparallel-type Triplex-forming Oligonucleotides with 2-Guanidinoethyl-2'-deoxy-nebularine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res	6. 最初と最後の頁 12071-12081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkac1110	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 Notomi R., Wang L., Sasaki S. and Taniguchi Y.*	4. 巻 11
2. 論文標題 Design and synthesis of purine nucleoside analogues for the formation of stable anti-parallel-type triplex DNA with duplex DNA bearing the 5mCG base pair	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Adv.	6. 最初と最後の頁 21390-21396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1RA02831F	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 Sakurada T., Miyahara R., Kawazoe R., Nagata Y., Kikukawa Y., Sasaki S. and Taniguchi Y.*	4. 巻 69
2. 論文標題 Simple and easy synthesis of -amido-dNTPs in water and their polymerase reaction properties	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1061-1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00497	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 Taniguchi Yosuke, Magata Yuya, Osuki Takayuki, Notomi Ryotaro, Wang Lei, Okamura Hidenori, Sasaki Shigeki	4. 巻 18
2. 論文標題 Development of novel C-nucleoside analogues for the formation of antiparallel-type triplex DNA with duplex DNA that includes TA and dUA base pairs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2845 ~ 2851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D00B00420K	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 Wang Lei, Okamura Hidenori, Sasaki Shigeki, Taniguchi Yosuke	4. 巻 56
2. 論文標題 Enhancements in the utilization of antigene oligonucleotides in the nucleus by booster oligonucleotides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9731 ~ 9734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC04240D	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 Notomi Ryotaro, Wang Lei, Osuki Takayuki, Okamura Hidenori, Sasaki Shigeki, Taniguchi Yosuke	4. 巻 28
2. 論文標題 Synthesis of C-nucleoside analogues based on the pyrimidine skeleton for the formation of anti-parallel-type triplex DNA with a CG mismatch site	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115782 ~ 115782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115782	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 Shi Hui, Ishikawa Ren, Heh Choon Han, Sasaki Shigeki, Taniguchi Yosuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Development of MTH1-Binding Nucleotide Analogs Based on 7,8-Dihalogenated 7-Deaza-dG Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1274 ~ 1274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031274	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 Taniguchi Y., Wang L., Okamura H. and Sasaki S	4. 巻 77
2. 論文標題 Synthesis of 2'-deoxy-4-aminopyridinylpseudocytidine derivatives for incorporation into triplex forming oligonucleotides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Protocoles in Nucleic Acids Chemistry.	6. 最初と最後の頁 e80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpnc.80	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 Taniguchi Y., Cao X., Sasaki S.	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of the deuterated thymidine-d9 and deuterated oligonucleotides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151037-151039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151037	査読の有無 無
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53件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 宮原涼、谷口陽祐
2. 発表標題 DNA中の酸化損傷塩基2-オキソアデニンを認識、検出する人工ヌクレオチドの開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 納富亮大朗、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 遺伝子発現制御に関与するメチル化シトシンを含む二本鎖DNAに対して三本鎖DNA形成を可能にする人工核酸の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川添亮治、宮原涼、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 DNA配列中の8-oxo-dG認識選択性の向上を目指した新規人工核酸の開発
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米澤尚鴻、谷口陽祐
2. 発表標題 フォトリック反応基を有する新規核酸ユニット分子の創製
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤聖紘、納富亮大朗、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 TA塩基対を含む2本鎖DNAに対し3本鎖DNAを形成可能なプリンヌクレオシド誘導体の開発
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 納富亮大朗、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 遺伝子発現を調節するメチル化DNA配列に対して三本鎖DNAを形成可能にする人工核酸の開発
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第7回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村瀬裕貴、都甲典弘、李政洙、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 天然及び人工核酸の部位特異的的化学修飾とその応用
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第7回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮原涼、谷口陽祐
2. 発表標題 酸化損傷塩基2-オキソアデニンを特異的に認識しシーケンシングを目指した新規人工核酸の開発
3. 学会等名 第16回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryotaro Notomi, Shigeki Sasaki and Yosuke Taniguchi
2. 発表標題 Development of artificial nucleic acids that enable to form triplex DNA for DNA sequences containing 5mCG base pair
3. 学会等名 ISNAC2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirotaka Murase, Jeongsu Lee, Yosuke Taniguchi and Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Simple and Efficient Method for Site-selective Internal Tritium Labeling of Chemically Modified Oligonucleotides
3. 学会等名 ISNAC2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮原涼, 谷口 陽祐
2. 発表標題 酸化損傷塩基を指標とした遺伝子診断に向けた人工核酸の開発
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 納富亮大朗, 佐々木茂貴, 谷口陽祐
2. 発表標題 DNAメチル化領域に三本鎖DNAを形成可能にする人工核酸の開発
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 納富 亮大朗、佐々木 茂貴、谷口 陽祐
2. 発表標題 三本鎖DNA形成配列の拡張を可能とする合成を簡略化した新規人工核酸の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮原 涼、谷口 陽祐
2. 発表標題 酸化損傷塩基2-ヒドロキシアデニンを選択的に認識する人工核酸の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村瀬 裕貴、都甲 典弘、李 政洙、谷口 陽祐、佐々木 茂貴
2. 発表標題 部位特異的の化学修飾法を基盤としたRNAの分子修飾とラベル化
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 李 政洙、村瀬 裕貴、古賀 真優子、田崎 史夏、大家 千佳、高倉 未遥、本郷 克、谷口 陽祐、佐々木 茂貴
2. 発表標題 RNA糖部2'-OHアセチル化のためのアミノピリジン結合プリン塩基の合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 納富 亮大朗、佐々木 茂貴、谷口 陽祐
2. 発表標題 遺伝子を制御するメチル化DNAに対して三本鎖DNAを形成可能にする人工核酸の開発とその応用研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jeongsu Lee, Hirotaka Murase, Hayate Takasaki, Yosuke Taniguchi, Shigeki Sasaki
2. 発表標題 The synthesis of oligonucleotide incorporating 2-methoxycarbonyl-6-aminopurine for post-synthetic modifications
3. 学会等名 2021 CSPS/PSJ/CC-CRS Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryoji Kawazoe, Yusuke Nagata, Ryo Miyahara, Takato Sakurada, Shigeki Sasaki, Yosuke Taniguchi
2. 発表標題 Development of 7-deaza-purine-1,3-diazaphenoxazine nucleotide derivative for the selective recognition of 8-oxo-2'-deoxyguanosine in DNA
3. 学会等名 2021 CSPS/PSJ/CC-CRS Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryotaro Notomi, Lei Wang, Shigeki Sasaki, Yosuke Taniguchi
2. 発表標題 Development of aniline modified aminonebularine derivatives for the formation of anti-parallel type of triplex DNA
3. 学会等名 2021 CSPS/PSJ/CC-CRS Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川廉、石卉、Heh Choon Han、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 核酸修復酵素活性阻害能を有する損傷核酸ヌクレオチド誘導体の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 納富亮大朗、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 エピジェネティック制御に関与する5-メチルCG塩基対に対し三本鎖DNAを形成可能にする人工核酸の開発
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第6回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 都甲典宏、村瀬裕貴、イジヨンス、菊田健司、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 官能基転移人工核酸によるmRNA部位特異的なラベル化法の確立と翻訳制御法への展開
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桜田喬登、長田悠佑、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 8-オキソグアノシンの選択的認識を目指したピリミジン骨格を有する人工ヌクレオチドの開発
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryotaro Notomi, Lei Wang, Shigeki Sasaki, Yosuke Taniguchi
2. 発表標題 Development of aminopurine derivative for recognition 5-methyl CG base pair in anti-parallel triplex DNA
3. 学会等名 FIBER日本核酸化学会若手フォーラム（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 納富亮大朗、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 二本鎖DNA中の5メチルCG塩基対を認識し三本鎖DNA形成を可能とする人工核酸の合成と機能評価
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryotaro Notomi, Lei Wang, Shigeki Sasaki, Yosuke Taniguchi
2. 発表標題 Synthesis and evaluation of C-nucleotide derivatives
3. 学会等名 ISNAC2021 (日本核酸化学会第5回年会) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Miyahara, Yosuke Taniguchi
2. 発表標題 Development of aminonebularine derivatives for the recognition of duplex DNA including a 5-methyl CG base pair in an antiparallel triplex DNA
3. 学会等名 ISNAC2021 (日本核酸化学会第5回年会) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤聖紘、納富亮大朗、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 3本鎖DNA中のTA塩基対認識を目指したプリン骨格を有する核酸誘導体の合成と評価
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川添亮治、長田悠佑、桜田喬登、宮原涼、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 DNA配列中の8-oxo-dG認識特異性の向上を目指した7-deaza-Adapのトリリン酸体の開発
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 李政洙、村瀬裕貴、古賀真優子、田崎史夏、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 リボース2' OH選択的アセチル化のための触媒基導入ヌクレオシドの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 川添亮治、長田悠佑、桜田喬登、宮原涼、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 DNA配列中の8-oxo-dG特異的認識を目指した7-deaza-Adapの合成と機能評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 伊藤聖紘、納富亮太郎、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 TA塩基対を認識し安定な3本鎖DNA形成を目指したプリン骨格を有する新規核酸類似体の「合成と機能評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 宮原涼、谷口陽祐
2. 発表標題 酸化損傷塩基2-オキソアデニンを選択的に認識する人工ヌクレオチドの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 納富亮太郎、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 5mCG塩基対を含む二本鎖DNAに対し三本鎖DNAを形成可能な人工核酸の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 谷口陽祐
2. 発表標題 2本鎖DNAを標的としたアンチジーン核酸医薬
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 麻生真理子、金城綾香、田畑香織、阿部由紀子、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 反応性核酸を用いた環境応答型solvatochromic蛍光分子の蛋白質への導入と修飾蛋白質の評価
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 遺伝子を標的とした人工核酸搭載核酸医薬の新展開
3. 学会等名 第69回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 納富亮大朗、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 CG塩基対とアンチパラレル型三本鎖DNAを形成するC-ヌクレオシドアナログの開発
3. 学会等名 2020年日本化学会九州支部秋期研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷口陽祐
2. 発表標題 アンチジーン核酸の開発を指向した人工核酸の合成と核移行核酸の創成
3. 学会等名 核酸医薬シンポジウム2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 都甲典宏、菊田健司、村瀬裕貴、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 官能基転移人工核酸によるmRNA部位特異的修飾と翻訳への効果の検討
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 納富亮大朗、王磊、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 三本鎖DNA形成領域拡張のための5mCG塩基対認識人工核酸の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田悠佑、相良委公子、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 8 - オキソグアノシンのDNA配列中位置検出を目指したデアザプリン人工ヌクレオチドの開発と評価
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桜田喬登、長田悠佑、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 酸化損傷塩基の認識向上を目指したピリジン骨格を有する人工ヌクレオチドの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸山健登、石川廉、石卉、佐々木茂貴、谷口陽祐
2. 発表標題 位修飾 8 -oxo-dGTPによる酸化損傷修復酵素活性検出法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Taniguchi, Hidenori Okamura, Lei Wang and Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Development of non-natural type anti-parallel triplex DNA formation using TFOs containing artificial nucleoside analogues
3. 学会等名 The 27th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小薄 孝行、谷口 陽祐、真方 裕哉、佐々木 茂貴
2. 発表標題 三本鎖形成配列の拡張を目的としたC-ヌクレオシド誘導体の合成と評価
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 納富亮大朗、谷口陽祐、小薄孝行、佐々木茂貴
2. 発表標題 5 - メチルCG塩基対の認識を目指した3本鎖DNA形成人工核酸の開発
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Taniguchi, Lei Wang, Hidenori Okamura and Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Design and synthesis of the pseudo-dC derivatives for the formation of an antiparallel type of triplex DNA
3. 学会等名 CISNAC2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 納富亮大朗、谷口陽祐、小薄孝行、佐々木茂貴
2. 発表標題 5 - メチルCG塩基対を認識し 3 本鎖DNA形成を可能にする人工核酸の開発
3. 学会等名 第 1 3 回バイオ関連化学シンポジウム 2 0 1 9
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryotaro Notomi, Yosuke Taniguchi, Takayuki Osuki, Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Development of artificial nucleoside for 5-methyl CG base pair recognition in antiparallel triplex DNA
3. 学会等名 第46回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 納富 亮大朗、谷口 陽祐、小薄 孝行、佐々木 茂貴
2. 発表標題 三本鎖DNA中で5-メチルCG塩基対を認識可能な人工核酸の合成と評価
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 納富亮大朗、谷口陽祐、小薄孝行、佐々木茂貴
2. 発表標題 3 本鎖DNA形成領域の拡張を目指した 5 -メチルCG塩基対を認識可能な人工核酸の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 谷口陽祐 他（監 修：小比賀 聡・井上 貴雄）	4. 発行年 2023年
2. 出版社 （株）シーエムシー・リサーチ	5. 総ページ数 290
3. 書名 核酸医薬・mRNA医薬の製造分析の基礎と基盤技術開発	

〔産業財産権〕

〔その他〕

先端的核酸創成化学分野 https://bioorg.phar.kyushu-u.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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------