

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03512

研究課題名(和文)細胞膜自動透過性DNAアプタマーの分子基盤解明とポスト抗体医薬への展開

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism for auto-penetrating DNA aptamers and their application as post-antibody drugs

研究代表者

中馬 吉郎 (Chuman, Yoshiro)

新潟大学・自然科学系・研究教授

研究者番号：40372263

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)：抗体医薬は、細胞膜を透過できないことから細胞膜透過型の抗体様分子開発が強く望まれている。研究代表者らは、一本鎖核酸により形成されるDNAアプタマー分子に着目し、イオン刺激によりキューブ型構造を形成し、発がん原因タンパク質に対して高い親和性と選択性を示す刺激応答性DNA分子“IRDAptamer”を開発した。本研究では、IRDAptamerの構造最適化を実施するとともに、本分子が有する細胞膜透過機構を明らかにした。加えて、生体環境下における機能解析、ならびに生体マウスを用いた研究から、本分子が細胞内発がんタンパク質を標的としたポスト抗体薬として展開できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、既存の抗体薬やアプタマー薬の課題であった細胞内疾患関連タンパク質を標的に適応できないという課題克服を目指し、細胞内発がん原因タンパク質を標的とした膜透過性イオン応答性DNAアプタマー(IRDAptamer)の開発に成功した。また、本分子の細胞膜透過メカニズム、ならびに必須配列を同定し、IRDAptamerの細胞内標的に対する有用性を確認した。ライブラリとして構築されたIRDAptamerは、多様な疾患に対して適用できる可能性を有していることから、細胞内を標的可能な新規創薬モダリティとして幅広い応用や社会的波及効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Antibody drugs, which are broadly used in the application for anticancer therapy, are limited to extracellular targets due to their inability to penetrate cell membranes. We have focused on DNA aptamer molecules formed by single-stranded nucleic acids with antibody-like functions, and succeeded in developing a stimulus-responsive DNA molecule, "IRDAptamer which forms a cube-shaped structure upon ionic stimulation and shows high affinity and selectivity for an oncogenic protein. Furthermore, we identified the optimal sequence of the molecule based on structure-activity relationship studies. In addition, the functional analysis under the physiological conditions and studies in living mice suggested that this molecule could be developed as a post-antibody drug targeting intracellular oncogenic proteins.

研究分野：腫瘍診断および治療学関連

キーワード：分子標的薬 DNAアプタマー がん ホスファターゼ 核酸医薬

## 1. 研究開始当初の背景

現在日本人の死因の 1/3 を占めるがんは、高齢化の進行に伴い今後も増加し続けると考えられており、WHO の報告によると 2030 年にはがんの発症数が 50% 増加すると予想されている。2018 年ノーベル医学生理学賞を受賞した本庶教授により開発されたオプジーボに代表される抗体医薬が抗がん剤開発で注目される。一方、化学合成ができない抗体医薬は、治療費が年間 1000 万を超えるものもあり、抗体薬価の社会保障費圧迫が課題となっている。加えて、抗体医薬は、細胞外の標的分子にしか作用しないという大きな課題が存在する(表 1)。そのため、現在抗体医薬開発における新規標的分子は頭打ちの状態にあり、既存の抗体を母体とした複数抗原認識抗体や抗がん剤付加型抗体が次世代抗体医薬としての取り組みが精力的に展開されてきている。しかしながら、疾患関連タンパク質の多くを占める「細胞内タンパク質へ展開可能な抗体医薬の開発」という根本的な課題は、国内外問わず未だ解決されていない。現在第二世代抗体薬開発の潮流として、抗がん剤を融合した抗体薬物複合体薬剤や複数抗原認識抗体薬の開発が展開されているが、これらは既存抗体の効果向上を主眼としており、細胞内に作用できない抗体医薬の根本的課題の解決とはならない。また、細胞膜透過性ペプチド配列の融合や細胞膜透過分子との併用による抗体胞内導入法も検討されているが、ジスルフィド結合を有する抗体は還元状態の細胞内では十分な機能を発揮できない可能性も考えられる。そのため、抗体と同様の機能を有しつつ、細胞内標的分子に作用可能なポスト抗体医薬の開発が強く望まれている。

研究代表者らは、これまで副作用の少ない抗がん剤開発を目指し、細胞内に存在する乳がん原因タンパク質 PPM1D ( に対する抗がん剤開発、ならびに発がん機構の解明に取り組んできた (Kozakai, et al. Sci. Rep. 2016, Ogasawara, et al. Bioorg. Med. Chem., 2015)。がんの原因タンパク質として知られる PPM1D は、乳がんや卵巣がんなどを含む様々ながん組織において遺伝子増幅や過剰発現していることが報告されている一方、正常細胞である精巣や血球細胞においても高い発現レベルを示し、正常細胞においても重要な役割を果たすことが知られている。実施、PPM1D ノックアウトマウスでは、発がんに対する耐性がみられる一方、精子形成異常や免疫不全などの症状がみられることから、正常細胞には影響を与えず、がん細胞にのみ機能する PPM1D 特異的阻害剤の開発が望まれている。しかしながら、研究代表者らが開発したペプチド性 PPM1D 阻害剤、ならびに低分子型 PPM1D 阻害剤を含め、これまで報告されている既存の PPM1D 阻害剤はすべて正常細胞、ならびにがん細胞に存在する PPM1D を区別することができたいため、副作用リスクの軽減可能な薬剤開発が求められている。

表 1. 抗体医薬・アプタマー医薬の現状

薬名	薬効	作用点
<b>&lt;抗体医薬&gt;</b>		
オプジーボ	抗がん剤	細胞膜外
トラスツズマブ	抗乳がん剤	細胞膜外
アダリムマブ	抗リウマチ薬	細胞膜外
リツキシマブ	抗悪性腫瘍剤	細胞膜外
ペバシズマブ	抗がん剤	細胞膜外
他計73種		
<b>&lt;アプタマー医薬&gt;</b>		
Macugen (認可済)	抗加齢黄斑変性	細胞膜外
REG1 (Ph3)	抗急性冠動脈症	細胞膜外
AS1411 (Ph2)	抗急性骨髄白血病	細胞膜外
ARC1905 (Ph1)	抗加齢黄斑変性	細胞膜外

## 2. 研究の目的

上記のような背景のもと、研究代表者らはこれら PPM1D 阻害剤の発展型として、抗体と同様の機能を有する一本鎖の DNA 断片である DNA アプタマーに着目し、イオン刺激による立体構造変化を基盤とした刺激応答性 DNA アプタマー・IRDaptamer ( Ion-Responsive Dna Aptamer ) ライブラリを独自デザインし、副作用の少ない抗がん剤開発に現在取り組んでいる。これまでに本ライブラリを用いて、PPM1D 固有のループ構造 ( B-loop ) を特異的に認識・結合する IRDaptamer の単離に成功してきた。興味深いことに、細胞投与実験により、IRDaptamer が自発的に細胞内の取り込まれることが観察された。これは、IRDaptamer が「細胞内標的に使用できず、薬価が高く、薬理作用のスイッチング制御ができない」という抗体医薬の 3 大課題を克服できるブレークスルーになり得ることを示唆している。本化合物を細胞膜透過型の抗体模倣薬として展開するためには、細胞内自動導入の分子機構を解明することが必須である。そこで、本研究では、発がんタンパク質 PPM1D 特異的 IRDaptamer の薬効スイッチング法の確立、ならびに細胞膜透過機構を明らかにすることにより、細胞内を標的とした抗体模倣分子を開発することを目的とした(図 1)。

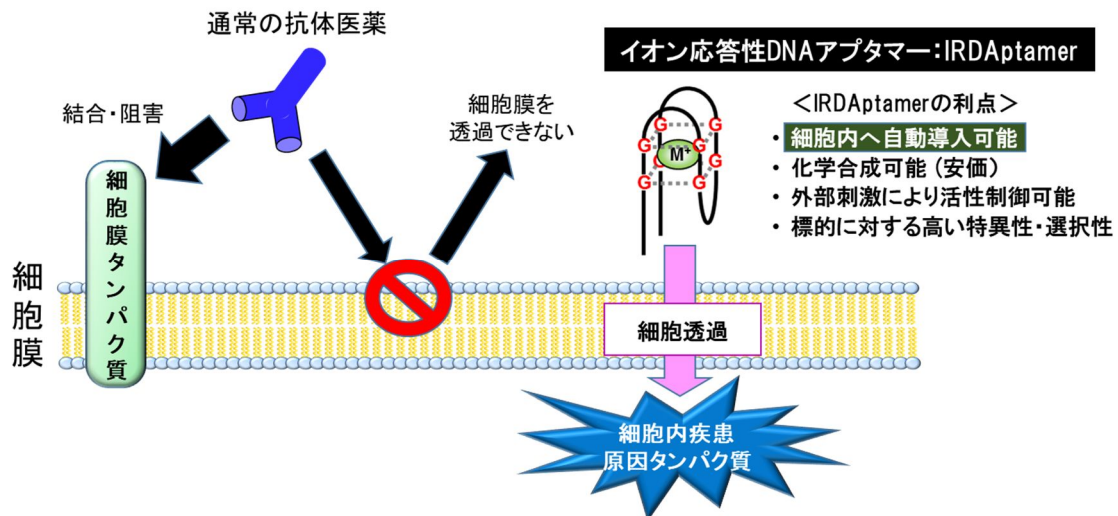


図 1. IRDAptamer の膜透過機構の概念図

### 3. 研究の方法

#### (1) 発がんタンパク質 PPM1D 特異的 IRDAptamer の構造スイッチング評価

研究代表者らが開発した IRDAptamer は、その母体構造にグアニンリッチな四重鎖構造を持ち、陽イオン添加によりその構造を On/Off 制御することが可能である。今回合成した複数の PPM1D 特異的 IRDAptamer アナログに対し、陽イオン依存的な四重鎖構造形成を円二色法 (CD 分光法) により評価した。また、CD 分光法のスペクトルパターンにより、パラレル型、アンチパラレル型、ハイブリッド型の帰属を行った。

#### (2) PPM1D 特異的 IRDAptamer の PPM1D 阻害活性評価

IRDAptamer による PPM1D 活性阻害評価では、基質として PPM1D の内在性基質である p53 の 15 位リン酸化ペプチドを化学合成し、PPM1D により加水分解される遊離リン酸を検出するマラカイトグリーンアッセイにより評価した。また、一般的なプロテインホスファターゼ基質である pNPP を基質として用いた酵素活性評価においては、脱リン酸化に伴う p-nitrophenol の発色を定量することにより、IRDAptamer の PPM1D 阻害活性を評価した。

#### (3) IRDAptamer 膜透過に寄与するタンパク質の同定

PPM1D 特異的 IRDAptamer の細胞膜透過に関わるタンパク質同定には、既存の細胞膜透過核酸のデータをもとに *in silico* 解析を実施し、絞り込みを実施した。複数のがん細胞を用いて、候補タンパク質の細胞内発現量と PPM1D 特異的 IRDAptamer の膜透過性を定量的に評価することにより、膜透過能の関連性を評価した。また、共焦点顕微鏡を用いて候補タンパク質の細胞膜局在を確認した。加えて、候補タンパク質のノックダウンにより IRDAptamer による膜透過性の低下を確認することにより、IRDAptamer の膜透過に関与するタンパク質の同定を行った。

#### (4) IRDAptamer の生体内環境における機能評価

生体環境下における IRDAptamer の安定性解析では、PPM1D 特異的 IRDAptamer の 3' 末端を蛍光標識した IRDAptamer を化学合成し、DNA 分解酵素、ならびに血清培地中でインキュベーション後、残存する IRDAptamer を定量することにより評価した。乳がん細胞内におけるイオン刺激による IRDAptamer の構造・機能制御については、細胞膜  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ポンプ阻害剤であるウワバインを投与することにより、細胞内  $\text{Na}^+$  濃度の調整を行った。その後 IRDAptamer の PPM1D 阻害活性を Western Blotting 解析による p53 の安定化で評価した。

#### (5) IRDAptamer のマウスにおける薬効評価

3種の免疫不全マウス BALB/c-nu, SH0, NOD/SCID に対して、 $1 \times 10^7$  のヒト乳がん由来 MCF7 細胞を乳腺近傍に移植し、腫瘍形成能を評価した。また、各マウスに IRDAptamer を投与し、その

腫瘍サイズ，ならびに体重の増減，表現型を観察・測定し，IRDaptamer による腫瘍抑制効果，ならびに副作用の有無を評価した．

#### 4．研究成果

##### ( 1 ) IRDaptamer の PPM1D 阻害活性の責任配列の同定

PPM1D 結合 IRDaptamer の配列最適化のために，5' および 3' 末端を欠損した複数のアプタマーアナログを合成し，PPM1D 特異的 IRDaptamer の PPM1D 阻害活性には四重鎖母体構造を含む 3' 領域が重要であることが明らかとなった．また，IRDaptamer の DNA 分解酵素，ならびに血清培地中における安定性を評価したところ，四重鎖を形成する IRDaptamer が直鎖状 DNA に比べて極めて安定であることが明らかとなった．これらのことから，IRDaptamer は生体内環境下においても，安定に存在できることが示唆された．

##### ( 2 ) IRDaptamer の細胞膜透過における責任配列の同定と膜透過機構の解明

これまで当研究室で開発した IRDaptamer が，イオン刺激により特徴的な四重鎖を形成し，特定の標的分子に結合すること，ならびに細胞膜透過能を有することを明らかにしている．そこで，IRDaptamer の細胞膜透過に関与するタンパク質の探索，膜透過性 IRDaptamer の配列最適化を実施した．PPM1D 特異的 IRDaptamer に対して，複数の変異体アナログを合成し細胞膜透過性について評価したところ PPM1D の膜透過性には IRDaptamer の四重鎖構造が必須であることに加え，3' 領域の Flanking 領域の付加により細胞内導入効率が向上することが明らかとなった．

続いて，IRDaptamer の細胞膜透過機構について解析した．まず，*In silico* 解析により絞り込みを行った核酸の膜透過機構に関わるタンパク質候補について，複数のがん細胞における発現量と IRDaptamer の細胞内取り込みについての定量評価を実施した．その結果，膜透過機構候補タンパク質の発現と IRDaptamer の細胞導入には強い相関がみられることが明らかとなった．IRDaptamer の細胞膜透過性が最もよく見られた乳がん由来 MCF7 細胞に対して，共焦点顕微鏡を用いて膜透過機構候補タンパク質と IRDaptamer の細胞内局在を詳細に解析した．その結果，膜透過機構候補タンパク質が細胞膜表面において PPM1D 認識 IRDaptamer と共局在していることが確認された．さらに，MCF7 に発現している膜透過機構候補タンパク質をノックダウンしたところ，PPM1D 認識 IRDaptamer の細胞内導入効率の減少がみられた．これらの結果から，同定したタンパク質が IRDaptamer の細胞膜透過に関与することが強く示唆された．

##### ( 3 ) IRDaptamer の細胞内制御法確立

外部刺激による IRDaptamer 機能制御法として，Na<sup>+</sup>チャネル阻害薬ウバインを用いた薬効制御法の確立を行った．乳がん由来 MCF7 細胞に対してウバインを添加したところ，PPM1D 阻害に対する IRDaptamer 機能亢進に起因すると考えられる p53 の安定化が見られた．これらのことから，細胞内イオン濃度を制御することにより，IRDaptamer の薬効を制御できる可能性が示唆された．また，5' および 3' 末端を蛍光標識した IRDaptamer を合成し，イオン濃度依存的に IRDaptamer が四重鎖構造誘導に伴う FRET が観察されたことから，分光学的に IRDaptamer の構造変化をリアルタイム検出できる系の確立に成功した ( 図 2 ) ．

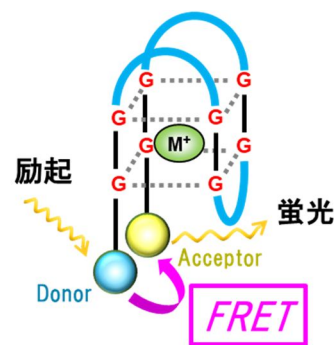


図2. IRDaptamer の FRET システム

##### ( 4 ) IRDaptamer の細胞内副作用リスクの検証

発がん原因タンパク質と知られている核内脱リン酸化酵素 PPM1D に特異的結合する IRDaptamer を用いて，内在性 PPM1D が過剰発現していることが報告されている乳がん由来 MCF7 細胞に対する細胞増殖抑制効果を解析した．その結果，PPM1D 認識 IRDaptamer は MCF7 細胞増殖を抑制する一方，PPM1D をほとんど発現していない肺がん由来 A549 細胞にはほとんど影響を与えなかった．このことから，IRDaptamer は，PPM1D 過剰発現のがん細胞のみ増殖抑制を示す一方，PPM1D が正常レベルの細胞にはほとんど影響を与えないことが示唆された．

##### ( 5 ) マウス生体を用いた IRDaptamer の抗がん活性評価

IRDaptamer のマウスにおける抗腫瘍活性を評価する系を構築するため，複数種の免疫不全マウスを用いて PPM1D が過剰発現しているヒト由来乳がん細胞 MCF7 細胞の生着実験を実施した．3

種の免疫不全マウス BALB/c-nu, SH0, NOD/SCID に対して,  $1 \times 10^7$  の細胞を乳腺近傍に移植し, streptozotocin 投与によりヒト腫瘍細胞の生着条件を検討した. その結果, NOD/SCID マウスで腫瘍の生着が見られた. 実際, 回収した腫瘍検体に対して抗 PPM1D 抗体を用いた Western Blotting 解析を実施したところ, 目的バンドが検出されたことからヒト腫瘍細胞の生着を確認した. 次に MCF7 細胞を移植したマウスに対して, PPM1D 特異的 IRDAptamer を投与したところ, 腫瘍サイズが減少する傾向がみられたことから, 本分子による腫瘍抑制効果が示唆された. 一方, 本実験系では IRDAptamer 投与前の腫瘍形成能に個体差が大きいという課題が生じたが, ホルモンタブレットを投与することにより, MCF7 細胞生着マウスの安定的な構築に成功した. 現在, 本研究により構築されたヒト乳がん由来腫瘍細胞移植マウスを用いた PPM1D 特異的 IRDAptamer の腫瘍抑制効果について更なる追加実験を実施中である.

これらの研究成果は, 知的財産, ならびに国際論文として次頁以降の「5. 主な発表論文等」に記載した.

以上により, 当初目標は概ね達成されたと考えている. 今後, マウス生体を用いた薬効評価の知見をさらに蓄積するとともに, 他疾患に対する IRDAptamer ライブラリの有用性を確認することにより, IRDAptamer が細胞内を標的とする抗腫瘍薬として展開されることが期待される.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mizunuma, M., Kaneko, A., Imai, S., Furukawa, K. and Chuman, Y.	4. 巻 8 (12)
2. 論文標題 Methods for Identification of Substrates/Inhibitors of FCP/SCP Type Protein Ser/Thr Phosphatases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Processes	6. 最初と最後の頁 1598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pr8121598	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 Kaneko, A., Watari, M., Mizunuma, M., Saito, H., Furukawa, K. and Chuman, Y.	4. 巻 10(10)
2. 論文標題 Development of Specific Inhibitors for Oncogenic Phosphatase PPM1D by Using Ion-Responsive DNA Aptamer Library	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Catalysts	6. 最初と最後の頁 1153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/catal10101153	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 Yoshida, T., Yamazaki, K., Imai, S., Banno, A., Kaneko, A., Furukawa, K. and Chuman, Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of a Specific Inhibitor of Human Scp1 Phosphatase Using the Phosphorylation Mimic Phage Display Method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Catalysts	6. 最初と最後の頁 842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/catal9100842	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 Ogasawara, S., Chuman, Y., Michiba, T., Kamada, R., Imagawa, T. and Sakaguchi, K.	4. 巻 165
2. 論文標題 Inhibition of protein phosphatase PPM1D enhances retinoic acid-induced differentiation in human embryonic carcinoma cell line	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 471 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy119	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20件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 齊藤輝, 伊東孝祐, 古川和広, 中馬吉郎
2. 発表標題 脱リン酸化酵素PPM1Dの触媒活性における特異的loopの機能解明
3. 学会等名 第12回 UGCEシンポジウム
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 山形優香, 坂野彰則, 齊藤輝, 金子敦巳, 古川和広, 中馬吉郎
2. 発表標題 イオン刺激応答性DNAアプタマー: IRDAptamerの膜透過メカニズムの解明
3. 学会等名 第10回日本プロテインホスファターゼ研究会 学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Masataka Mizunuma, Atsushi Kaneko, Kazuhiro Furukawa, Yoshiro Chuman
2. 発表標題 Development of Novel Mn <sup>2+</sup> -specific Sensor using G-quadruplex DNA Aptamer
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齊藤輝, 伊東孝祐, 古川和広, 中馬吉郎
2. 発表標題 発がんホスファターゼPPM1D特徴的loopの酵素活性における分子基盤解明
3. 学会等名 第61回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Kaneko, Yuuka Yamagata, Mirai Suzuki, Masataka Mizunuma, Kazuhiro Furukawa, Yoshiro Chuman
2. 発表標題 Ion-responsive DNA Aptamer (IRDAptamer) drugs targeting intercellular oncogenic protein phosphatase PPM1D
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 中馬 吉郎
2. 発表標題 刺激応答性DNAアプタマー(IRDAptamer)を用いた疾患関連ホスファターゼ阻害剤の開発
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masataka Mizunuma, Atsushi Kaneko, Miyuu Watari, Hikaru Saito, Akinori Banno, Yuka Yamagata, Kazuhiro Furukawa and Yoshiro Chuman
2. 発表標題 Application Of Mn <sup>2+</sup> -Specific Biosensor Based on G-Quadruplex DNA Aptamer
3. 学会等名 第57回ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中馬 吉郎
2. 発表標題 発がん関連ホスファターゼPPM1Dを標的とした膜透過性DNAアプタマーの開発
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会(招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Yoshiro Chuman
2. 発表標題 Specific Inhibitors for Oncogenic Protein Phosphatase PPM1D Using G-quadruplex-based DNA aptamer library
3. 学会等名 14th International Conference on Protein Phosphatase (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂野彰則, 中馬吉郎
2. 発表標題 発がん関連酵素Scp1結合IRDAptamerの同定と結合特性評価
3. 学会等名 ユビキタスグリーンケミカルエネルギー連携教育研究センター第11回研究シンポジウム
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Yoshiro Chuman
2. 発表標題 Identification of the Binding Molecules for Disease-related Proteins Using Adn-based Phage Display Libraries
3. 学会等名 The 18th AKABORI Conference 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 金子敦巳, 巨美佑, 水沼正昂, 古川和広, 中馬吉郎
2. 発表標題 イオン応答性PPM1D阻害剤の細胞内機能解析と構造活性相関解析
3. 学会等名 第9回日本プロテインホスファターゼ研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 巨美佑, 金子敦巳, 水沼正昂, 古川和広, 中馬吉郎
2. 発表標題 イオン応答性DNAアプタマーを用いた発がんホスファターゼPPM1Dの機能制御
3. 学会等名 第60回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水沼正昂, 巨美佑, 金子敦巳, 古川和広, 中馬吉郎
2. 発表標題 生体内の金属イオンを高感度に検出可能なDNAアプタマーの探索と応用
3. 学会等名 第60回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中馬 吉郎
2. 発表標題 副作用軽減を指向したイオン応答性DNAアプタマー ( IRDAptamer) 薬剤の開発
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 Atsushi Kaneko, Miyuu Watari, Masataka Mizunuma, Hikaru Saito, Kazuhiro Furukawa and Yoshiro Chuman
2. 発表標題 Development of Aptamer Based Stimuli-Responsive PPM1D Inhibitors with Cell-Penetrating Activity
3. 学会等名 第56回ペプチド学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiro Chuman
2. 発表標題 Construction of Structurally-Controlled Platform for Identification of Specific Inhibitors against Oncogenic Ser/Thr Protein Phosphatases
3. 学会等名 2019 Taiwan-Japan Bilateral Conference on Phosphatase (4th) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Kaneko, Miyuu Watari, Masataka Mizunuma, Kazuhiro Furukawa, and Yoshiro Chuman
2. 発表標題 Structure-activity Relationship and Intracellular Function of Ion-responsive DNA Aptamer against Oncogenic Phosphatase PPM1D
3. 学会等名 2019 Taiwan-Japan Bilateral Conference on Phosphatase (4th) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiro Chuman, Miyuu Watari, Masataka Mizukami, Kazuhiro Furukawa, Atsushi Kaneko
2. 発表標題 Identification of Specific Inhibitors for Oncogenic Protein Phosphatase PPM1D Using Ion-responsive DNA Aptamer (IRDAptamer) Library
3. 学会等名 第42回 分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masataka Mizunuma, Atsushi Kaneko,1 Miyuu Watari, Hikaru Saito, Kazuhiro Furukawa, Yoshiro Chuman
2. 発表標題 Development of Highly Sensitive Ion Sensor Using Rare-metal Trapping DNA Aptamer
3. 学会等名 第100回 日本化学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 核酸アプタマー	発明者 中馬 吉郎, 金子 敦巳, 亘 美佑	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-096035	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞内分子を標的とした細胞膜透過型核酸アプタマー	発明者 中馬 吉郎, 金子 敦巳, 亘 美佑	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-096035	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞内分子を標的とした細胞膜透過型核酸アプタマー	発明者 中馬 吉郎, 金子 敦巳, 亘 美佑	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/20119	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

新潟大学理学部理学科化学プログラム 中馬研究室HP <a href="http://chem.sc.niigata-u.ac.jp/~chuman/">http://chem.sc.niigata-u.ac.jp/~chuman/</a>
--

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	寺尾 豊 (Yutaka Terao) (50397717)	新潟大学・医歯学系・教授  (13101)	
研究分担者	東元 祐一郎 (Yuichiro Higashimoto) (40352124)	久留米大学・医学部・教授  (37104)	

6. 研究組織（つづき）

	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	阿部 貴志  (Takashi Abe)  (30390628)	新潟大学・自然科学系・教授    (13101)	

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