

機関番号：16101

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20611001

研究課題名 (和文)

“生物学的等価性”に重点をおいた新規4'-セレノ RNA の合成と性質・機能解析

研究課題名 (英文)

Synthesis and properties of 4'-selenoRNA based on biological equivalence

研究代表者

南川 典昭 (MINAKAWA NORIAKI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：40209820

研究成果の概要 (和文)：本研究では天然型 RNA と“生物学的等価性”を維持し、且つヌクレアーゼ抵抗性や熱的安定性などの機能が付与された化学修飾核酸分子の創製とその機能評価を目的とした。具体的には、酸素原子と同族元素であるセレン原子を糖部4'位に導入した4'-セレノ RNA ならびに2'-OMe-4'-セレノ RNA を合成した。これら化学修飾 RNA は高い二本鎖形成能とヌクレアーゼ抵抗性を示した。

研究成果の概要 (英文)：In this work, I aimed to prepare a new chemically modified RNA molecule exhibiting a biological equivalence with natural RNA. To be concrete, 4'-selenoRNA and 2'-OMe-4'-selenoRNA, in which the furanose ring oxygen is replaced by a seleno atom, were prepared and their properties were examined. Accordingly, these RNA molecules showed a higher hybridization property and nuclease resistance.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・ケミカルバイオロジー

キーワード：ヌクレオシド、RNA、4'-セレノ RNA、生物学的等価性、セレン

## 1. 研究開始当初の背景

「核酸を医薬品にする」、机上の空論と考えられていたこの創薬研究が極めて現実味の高い方法論になりつつある。1998年に世界初のアンチセンス医薬品として Vitravene (サイトメガロウイルス感染症治療薬)が、また2004年には Macugen (加齢性黄変性症治療薬)が初の RNA アプタマー医薬品として FDA によって承認された。更には RNAi の発見が追い風となり核酸、特に RNA 創薬研究が国内

外の研究グループにより精力的に行われている。現在、アンチセンス法やアンチジーン法だけでなく RNAi 法や SELEX 法によるアプタマーなど実に様々な核酸医薬品開発のアプローチが知られているが、これらのアプローチによって生体機能の調節を行うためには化学修飾 RNA 分子の創製は不可欠である。長年にわたり有機化学を基盤とする核酸有機化学者により化学修飾 RNA 分子の創製研究が行われてきたが、その研究の流れは、1)

生体内に存在するヌクレアーゼ抵抗性の向上、ならびに2) 2重らせん構造をはじめとする高次構造の熱的安定性の向上、の二つの性能の付加に主眼をおいたものが多く、そのため化学修飾 RNA 分子の構造の複雑化を招く結果となった。申請者は、こういった研究動向は、必要とする性能を付与する一方で、天然型 RNA との“生物学的等価性”を欠如させ、核酸医薬品開発のアプローチに対する多様性を失わせる結果を招くと考えた。

## 2. 研究の目的

申請者は、天然型 RNA との“生物学的等価性”を維持し、且つヌクレアーゼ抵抗性や熱的安定性などの性能が付与された化学修飾 RNA 分子の創製を目指した研究を行ってきた。既に、ヌクレオシド糖部 4' 位の酸素原子を同族元素である硫黄原子に置換した 4' -チオリボヌクレオシドの立体選択的な合成に初めて成功し、これらをユニットとする 4' -チオ RNA の性能の解析を行っている。本研究課題は、申請者の研究成果を更に発展させることを目的としており、酸素、硫黄原子と同族元素であるセレン原子を 4' 位に導入した 4' -セレノ RNA の合成と性能・機能解析を行う。

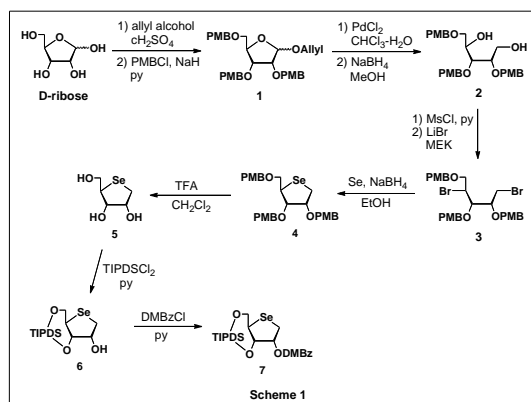
## 3. 研究の方法

本研究課題の目標と達成するために、seleno-Pummerer 型反応を利用した 4' -セレノリボヌクレオシド類の立体選択的、且つ効率的な合成法を確立し、それを含有する 4' -セレノ RNA の化学的合成と性質解析（二本鎖形成能やヌクレアーゼ抵抗性の評価）と機能解析（RNAi 効果の評価など）を行う。

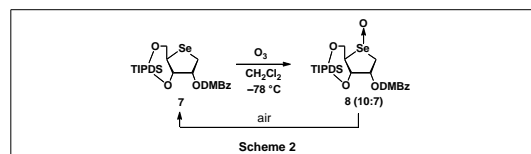
## 4. 研究成果

1) 4' -セレノリボヌクレオシド類の合成：初めに、4-セレノ糖の合成を行った。我々の開発した方法に従い、D-ribose のアノマー位水酸基をアリル化したのち、2, 3, 5 位の水酸基をパラメトキシベンジル基で保護し化合物 **1** へと導いた。続く塩化パラジウムを用いたアリル基の選択的除去ののち、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することで、D-ribose より 4 工程収率 72 % でジオール体 **2** を得た。この二つの水酸基をメシル化後、リチウムブロミドを用いる臭素化を行い、4 位の立体を反転させたジブロモ体 **3** へと変換した。得られたこのものを Liu と Pinto の方法に従い、セレンと水素化ホウ素ナトリウムより発生させたセレン化ナトリウムと処理することで、4-セレノ糖 **4** を合成した。続いて化合物 **4** を塩化メチレン中トリフルオロ酢酸で処理したのち、速やかに固体の重曹を用いて中和し、脱保護体 **5** を選択的に合成した。

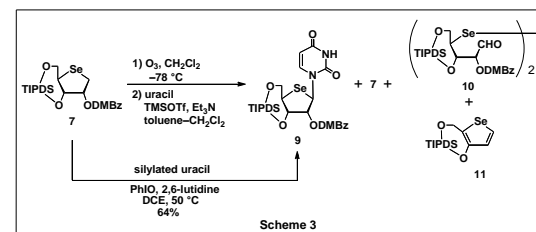
得られた化合物 **5** の 3, 5 位水酸基を TIPDS 基で保護し化合物 **6** を得て、2 位水酸基に DMBz 基を導入することで目的のセレノ Pummerer 反応前駆体となる化合物 **7** を合成した (Scheme 1)。



続いてセレノ Pummerer 反応を行なうために、化合物 **7** の酸化を行なった (Scheme 2)。望みとするセレノキンド体 **8** は得られるものの、このものは非常に不安定であり、常温での保存下徐々に化合物 **7** に還元されることが分かった。

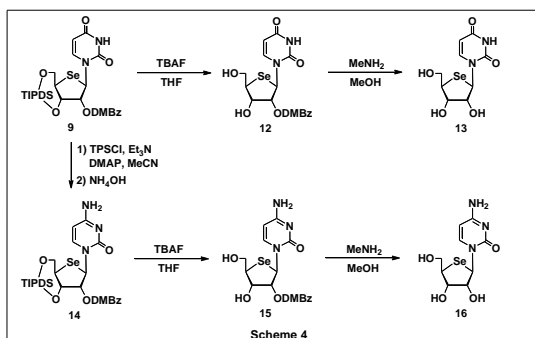


そこでオゾン酸化後、得られたセレノキンド体 **8** を精製せず、速やかにウラシル塩基存在下、セレノ Pummerer 反応を検討した。化合物 **8** に対しシリル化塩基を加えたあと、トリエチルアミンを滴下する方法を検討した。その結果、望みとする 4' -セレノウリジン体 **9** を 36% の収率で、立体及び位置選択的に得ることが出来た。この反応ではさらに複数のスポットが観察されており、それらを単離精製し、その構造解析を行った。その結果、還元体 **7** とジセレニド体 **10** がそれぞれ 17%、4% の収率で得られ、また 4' -チオヌクレオシド合成時と同様にセレノフェン体 **11** も 3% の収率で得られた。化合物 **9** の収率の向上をめざして反応温度やモレキュラーシーブスの添加など、条件を検討したが収率は向上しな



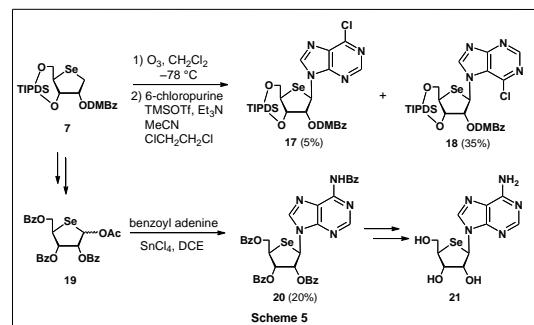
かった。この最大の原因としてセレンオキシド体 **8** の不安定性が考えられた。そこでこれを経由しない反応の検討を行った。その結果、超原子価ヨウ素を用いて反応を行なうと 64% の収率で目的化合物を得ることが出来た。この反応条件は再現性があり、グラムスケールでも望みとする化合物を収率よく合成することが出来た (Scheme 3)。

セレン糖に対しウラシル塩基を収率よく導入することができたので、続いて 4'-セレンウリジン (**13**) および 4'-セレンシチジン (**16**) の合成を行なった (Scheme 4)。まず化合物 **9** をテトラブチルアンモニウムフロリドと処理して、TIPDS 基を除去し化合物 **12** を得たのち、続くメチルアミン処理によりジメトキシベンゾイル基を除去することで目的とする 4'-セレンウリジン (**13**) を合成した。4'-セレンシチジンについては、**9** の塩基部を変換することにより合成した。すなわち、**9** を Et<sub>3</sub>N 存在下、TPSCl と DMAP を反応させ、続くアンモニア水処理により 4'-セレンシチジン誘導體 **14** を合成した。得られた 4'-セレンシチジン誘導體 **14** を先と同様にして、TIPDS 基、続いてジメトキシベンゾイル基を除去することで目的とする 4'-セレンシチジン (**16**) を得た。



続いてプリン体の合成を行なった (Scheme 5)。化合物 **7** に対して、超原子価ヨウ素を用いて 6-クロロプリンを作用させた。その結果、グリコシル体は得られたものの、その構造は望みとする化合物の位置異性体である N-7 体 **18** が主生成物であり、目的の N-9 異性体 **17** は僅か数%でしか得ることが出来なかった。化合物 **18** から **17** への異性化も検討したが、その反応はほとんど進行しなかった。反応条件ならびに反応基質を種々検討した結果、化合物 **19** に対して、四塩化スズをルイス酸として用いて N6-ベンゾイルアデニンを作用させると 20%の収率で望みとする N-9 異性体 **20** が得られることが明らかとなった。得られた化合物 **20** は保護基の除去を行ない 4'-セレンアデノシン **21** へと変換した。収率にはまだ問題を残してはいるが、4'-セレンプリン誘導體についても合成できる経路をほぼ確

立することが出来た。



3) 4'-セレン RNA の合成：ヌクレオシドユニットの合成が完了したので、4'-セレンウリジンおよびシチジンのアミダイトユニットを合成し 4'-セレン RNA の合成を行なうことにした。

まずウリジン 6mer の 5' 末端ならびに 3' 末端に一残基だけ 4'-セレンウリジンを導入した RNA オリゴマーを合成した (SeRNA1 and SeRNA2; Figure 1)。望みとするオリゴマーが合成できていることが MALDI-TOF-MASS ならびに完全水解によって確認できた。そこでさらに鎖長の長い 15mer に三残基 4'-セレンウリジンを導入した SeRNA3 (Figure 1) の合成を検討した。しかし望みとするオリゴマーは全く得られなかった。通常、オリゴマー合成における各アミダイトユニットの縮合収率は 5' 位保護基の DMTr カチオン発色によってモニタリングできる。SeRNA3 の合成において、アミダイトユニット **23** の縮合段階において DMTr カチオン発色が急激に低下していることが明らかとなった。

SeRNA1: 5'-UUUUUU-3'  
 SeRNA2: 5'-UUUUUU-3'  
 SeRNA3: 5'-AGUCCGAAUUCACGU-3' U = 4'-selenoU

Figure 1: Sequences of RNAs

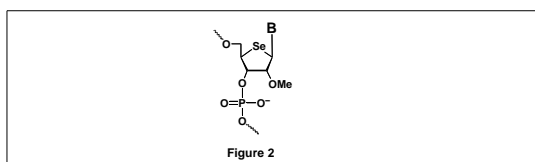
SeRNA3 が合成できない理由として、2' 位水酸基の保護基である TBS 基の立体障害が一因ではないかと考えた。そこで 2' 位の保護基である TBS 基を TOM 基 (トリイソプロピルシロキシメチル基) に変更して、RNA オリゴマーの合成を再び行うことにした。Pitschらの方法に従い 4'-セレンウリジン誘導體の 2' 位に TOM 基を導入後、対応するホスホリアミダイトユニットを合成した。続いてこのユニットを用いて SeRNA3 の合成したところ目的とするオリゴマーを得ることが出来た。これは 4'-セレンヌクレオシドを複数残基導入した初めての例である。しかし、得られた RNA オリゴマーの総収量は極めて少なく (1 μM スケールで収量は 0.45 OD ユニットであった。通常 10~30 OD ユニット得られる)、これ以上の 4'-セレン体を導入した RNA オリゴ

マーを得ることはできなかった。そこで、次に 2' 位の保護基が必要なく、精製の過程も単純化される 2' -O-メチル-4' -セレンリボヌクレオシドを含む RNA (2' -OMe-4' -セレン RNA) の合成を行うことで、縮合収率についてさらに検討を行うことにした。

2' -OMeRNA は RNA よりもオリゴマー合成において有利な点がある。まず、2' -OMeRNA は 2' 位に嵩高い保護基がないため、各アミダイトユニットの縮合収率は RNA よりも高い。さらに、2' 位保護基の除去過程も必要としないため RNA より精製時の工程数は少なくなる。また、2' -OMeRNA は RNA に比べて化学的に安定であり扱いやすい。

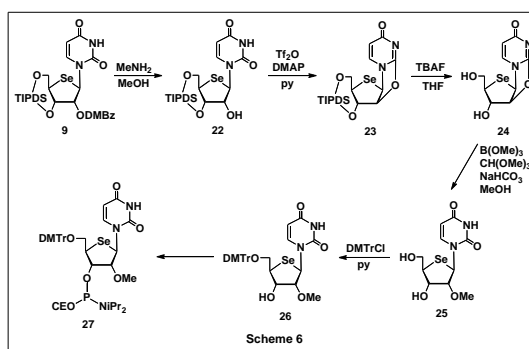
さらに、2' -OMeRNA はその性質においても RNA のそれより優れたものとなる。第二世代修飾核酸である 2' -OMe-RNA は、リボヌクレアーゼ (RNase) RNA 鎖切断に関与する 2' 位水酸基がメチル化されているために、高いエンドヌクレアーゼ抵抗性を示す。さらに、糖部の配座が天然型 RNA 二本鎖と同じ 3' -endo 型であり、天然型 RNA に対して高い二本鎖形成能を持つことが知られている。それに加えてオリゴヌクレオチドの脂溶性が向上するといった性質も有する。従って、2' 位をメトキシ基で修飾することは核酸医薬品開発を志向する上でも有効な手法であるといえる。

以上のことから、2' -OMe-4' -セレン RNA は、4' -セレン RNA より簡便、かつ効率的に合成でき、さらに優れた性質を備えることが期待できると考えられる。そこで、次に 2' -OMe-4' -セレン RNA の合成を検討することにした (Figure 2)。



はじめに、2' -O-メチル-4' -セレンピリミジンヌクレオシドの合成を行った。

まず、セレン Pummerer 反応によって得られた 4' -セレンウリジン誘導体 **9** の 2' 位ジメトキシベンゾイル基を除去し、化合物 **22** を得た (Scheme 6)。次に、化合物 **22** に無水トリフルオロメタンスルホン酸を作用させて 2' 位水酸基のトリフルオロメタンスルホン化を経由して、2,2' -アンヒドロウリジン誘導体 **23** を得た。続いて、TIPDS 基を除去することで、2,2' -アンヒドロ-4' -セレンウリジン (**24**) を合成した。得られた **24** をメタノール中オルトギ酸トリメチルと触媒量の炭酸水素ナトリウム存在下、ホウ酸トリメチルと封管中 150 °C で 4 日間処理することで、



目的とする 2' -O-メチル-4' -セレンウリジン (**25**) を 71% の収率で得た。2' -O-メチル-4' -セレンウリジン (**25**) が合成できたので、次に RNA 合成に用いるアミダイトユニットへの変換を行った。化合物 **25** の 5' 位水酸基を DMTr 基で保護して化合物 **26** とした後、3' 位水酸基のアミダイト化を行い 2' -O-メチル-4' -セレンウリジンのアミダイトユニット **27** を合成した。あわせて 2' -O-メチル-4' -セレンシチジンのアミダイトユニットも合成した。

2 種の 2' -O-メチル-4' -セレンピリミジンヌクレオシドのアミダイトユニットが合成できたので、これらを用いて DNA/RNA 自動合成機により 2' -OMe-4' -セレン RNA の合成を検討した。はじめに、Figure 3 に示す 15 mer の配列を有するオリゴヌクレオチド (MeSeRNA4) を合成した。この場合、前述した 2' -O-TBS 体や 2' -O-TOM 体のアミダイトユニットを用いた場合よりも縮合効率改善され、修飾体が 1 残基増えたにもかかわらず、1 μM スケールの反応で単離収量は 7.7 OD ユニットと SeRNA3 の場合より 17 倍以上得ることができた。しかし、この場合でもさらに修飾体を増やした MeSeRNA5 を得ることはできなかった。これより、4' -セレンリボヌクレオシド類が RNA オリゴマーへの導入が難しい理由には、2' -位水酸基保護基の立体障害以外の要因も関与していることが示唆された。

MeSeRNA4: 5'-AGUCCGAAUUCACGU-3'

MeSeRNA5: 5'-AGUCCGAAUUCACGU-3'

RNA4: 5'-AGUCCGAAUUCACGU-3'

MeRNA4: 5'-AGUCCGAAUUCACGU-3'

U = 2'-OMe-4'-selenoU  
C = 2'-OMe-4'-selenoC  
U = 2'-OMeU

Figure 3: Sequences of RNAs

次に、得られた MeSeRNA6 の諸性質を調べた。

まず、相補的な天然型 RNA (cRNA) および DNA (cDNA) に対する熱的安定性について、50% 融解温度 ( $T_m$  値) を測定し、その値を天然型 RNA4 と 2' -OMeRNA (MeRNA4) の値と比較することにより解析した (Table 1)。その結果、RNA4:cRNA 二本鎖の  $T_m$  値は 65.8 °C であったのに対し、MeRNA4:cRNA 二本鎖の  $T_m$  値は

70.8 °C となり、RNA4:cRNA 二本鎖よりも 5.0 °C 高い値を示した。2'-OMeRNA と 4'-セレノ RNA の両方の構造的特徴をもつ MeSeRNA4 と天然型 cRNA からなる二本鎖 (MeSeRNA4:cRNA) の  $T_m$  値はさらに高い値を示し、RNA4:cRNA 二本鎖よりも 5.3 °C 安定化された。

ON	with cRNA		with cDNA	
	$T_m$ (°C)	$\Delta T_m$ (°C)	$T_m$ (°C)	$\Delta T_m$ (°C)
<b>RNA4</b>	65.8	-	52.4	-
<b>MeRNA4</b>	70.8	5.0	52.7	0.3
<b>MeSeRNA4</b>	71.1	5.3	51.9	-0.5

Table 1.  $T_m$  values of ONs

一方、天然型 DNA に対する二本鎖形成能を比較すると、MeRNA4:cDNA 二本鎖の  $T_m$  値が天然型 RNA4:cDNA 二本鎖の  $T_m$  値より 0.3 °C 高い 52.7 °C となった。それに対して、MeSeRNA4:cDNA 二本鎖の  $T_m$  値では天然型 RNA4:cDNA 二本鎖の  $T_m$  値よりも低い 51.9 °C となり、0.5 °C 不安定化された。以上の結果から、2'-OMe-4'-セレノ RNA の二本鎖形成能は天然型 DNA よりも天然型 RNA に対して、より選択的な高い親和性を獲得した分子であることが明らかとなった。

続いて、合成した RNA オリゴマーの高次構造を調べるため、CD スペクトルを測定した。その結果、MeSeRNA4:天然型 cRNA 二本鎖は 260 nm 付近に正のコットン効果を、210 nm に負のコットン効果を示し、天然型 RNA 二本鎖の CD スペクトルと類似した A 型構造をとっていることが示唆された。

次に、一本鎖 RNA の核酸分解酵素に対する抵抗性を測定した。

生体内にはヌクレアーゼが多く存在し、天然型の核酸は血液中や細胞質中で容易に分解される。このようなヌクレアーゼに対して高い抵抗性をもち、生体内で安定である核酸を獲得することは核酸医薬品開発を目的とした核酸に化学修飾を施す大きな目的の一つである。このような理由から、化学修飾型核酸のヌクレアーゼに対する抵抗性および生体成分中での安定性を評価することは必要である。そこで、合成した一本鎖 MeSeRNA4 の 3'-エキソヌクレアーゼである SVPD に対する抵抗性と 50% ヒト血漿中での安定性について調べ、その結果を天然型 RNA4、MeRNA4 と比較した。

はじめに SVPD に対する抵抗性を調べた。その結果、天然型 RNA4 と MeRNA4 が速やかに分解される条件下 (それぞれ  $t_{1/2} = 8.8$  min, 5.8 min)、MeSeRNA4 の半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 20.4 分と高い抵抗性を示した。以上の結果より、MeSeRNA4 は 3'-エキソヌクレアーゼに対して MeRNA6 よりも高い抵抗性を有しているこ

とが明らかとなった。

続いて、50% ヒト血漿中における一本鎖 MeSeRNA4 の安定性を、SVPD の場合と同様に天然型 RNA4、MeRNA4 の結果と比較した。その結果、天然型 RNA3 が 10 秒以内に分解される条件下、MeRNA6 の半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 202 分となった。それに対し、MeSeRNA6 は驚異的な安定性を示し、その半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 655 分であった。これら RNA アナログの血漿中での切断様式を比較すると、天然型 RNA4 は様々な長さの切断断片が観察されており、核酸鎖内のリン酸ジエステル結合を切断するエンドヌクレアーゼによって切断を受けていることがわかった。一方、MeRNA4、MeSeRNA4 では経時的に一残基短い切断断片が現れるており、3'-エキソヌクレアーゼによって切断を受けていることがわかった。

4) おわりに：申請者は天然型核酸との生物学的に重点をおいた新規化学修飾核酸素子として 4'-セレノ RNA を考案し、セレノ Pummerer 反応を用いたヌクレオシドユニットの合成とそれらをオリゴヌクレオチドに導入することに成功した。しかし申請者がこれまでに研究を行ってきた 4'-チオ RNA と比較してオリゴヌクレオチドの合成収率は極めて低いものであった。この原因を探ることを一つの目的として、糖部 2' 位水酸基がメチル化された 2'-OMe-4'-セレノ RNA を合成した。合成収率は満足のゆくものではなかったが 4'-セレノ RNA よりも遥かに高い収率で目的とするオリゴヌクレオチドを得ることが出来た。得られた 2'-OMe-4'-セレノ RNA は RNA に対して 2'-OMeRNA よりも高い二本鎖形成能を示し、またヌクレアーゼによる分解に対しても高い抵抗性を示すことが明らかとなった。

以上の結果は、4'-セレノ核酸が化学修飾核酸として良好な性質を有していることを示すものであった。本研究期間で性能評価まで行うことが出来なかったが、4'-セレノ RNA (4'-セレノ siRNA) による RNAi 機構による遺伝子発現抑制効果や 4'-セレノリボヌクレオチド三リン酸体を合成し、RNA ポリメラーゼを用いた 4'-セレノ RNA の酵素的合成と SELEX 法による 4'-セレノ RNA アプタマー獲得研究を継続して行っていきたい。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① K. Tomaya, M. Takahashi, N. Minakawa, A. Matsuda, A convenient RNA synthesis using a phosphoramidite possessing a biotinylated photocleavable group. Org.

- Lett. 2010, 131, 3836-3839. (査読有)
- ② Y. Hirama, H. Abe, N. Minakawa, A. Matsuda, Synthesis and properties of a novel nucleoside derivative possessing a 2,3,5,6-tetraazabenz[cd]azulene skeleton. Tetrahedron 2010, 66, 8402-8406. (査読有)
- ③ N. Minakawa, S. Ogata, M. Takahashi, A. Matsuda, Selective recognition of unnatural imidazopyridopyrimidine:naphthyridine base pairs consisting of four hydrogen bonds by the Klenow fragment. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 1644-1645. (査読有)
- ④ M. Takahashi, N. Minakawa, A. Matsuda, Synthesis and characterization of 2'-modified-4'-thioRNA: a comprehensive comparison of nuclease stability. Nucleic Acids Res. 2009, 37, 1353-1362. (査読有)
- ⑤ A. Matsugami, T. Ohyama, M. Inada, N. Inoue, N. Minakawa, A. Matsuda, M. Katahira, Unexpected A-form formation of 4'-thioDNA in solution, revealed by NMR, and the implications as to the mechanism of nuclease-resistance. Nucleic Acids Res. 2008, 36, 1805-1812. (査読有)
- ⑥ N. Minakawa, Y. Kawano, S. Murata, N. Inoue, A. Matsuda, Oligodeoxynucleotides containing 3-bromo-3-deazaadenine and 7-bromo-7-deazaadenine nucleosides as chemical probes to investigate DNA-protein interaction. ChemBioChem 2008, 9, 464-470. (査読有)

[学会発表] (計21件)

- ① H. Taniike, Y. Inagaki, A. Matsuda, N. Minakawa, Synthesis of 4'-selenoribonucleosides using hypervalent iodine, 2010 環太平洋国際化学会議 PACIFICHEM2010, ホノルル、2010.12/15-12/20.
- ② M. Takahashi, C. Nagai, H. Hatakeyama, N. Minakawa, H. Harashima, A. Matsuda, Evaluation of potency and duration of gene silencing activity by siRNAs

- containing hybrid type of chemically modified nucleotides, International Round Table, France, 2010.8/29-9/3.
- ③ S. Ide, N. Minakawa, A. Matsuda, Development of Chemical Probes to Investigate the Molecular Mechanism of RNAi, 国際核酸医薬シンポジウム、Fukuoka, 2009.11/3-11/6.
- ④ N. Minakawa, S. Ogata, M. Takahashi, A. Matsuda, Unnatural imidazopyridopyrimidine:naphthyridine base pairs: selective incorporation and extension reaction by DNA polymerase. The 6<sup>th</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Takayama Gifu, 2009.9/26-10/1.
- ⑤ M. Takahashi, N. Minakawa, A. Matsuda, Synthesis and properties of 2'-modified-4'-thioRNA. Joint Symposium of the 18<sup>th</sup> International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids and the 35<sup>th</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry. Kyoto, 2008.9/8-9/12.
- ⑥ Y. Inagaki, N. Minakawa, A. Matsuda, Synthesis and properties of oligonucleotides containing 4'-selenoribonucleosides. Joint Symposium of the 18<sup>th</sup> International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids and the 35<sup>th</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry. Kyoto, Japan 2008.9/8-9/12.

[その他]

ホームページ;

<http://www.ph.tokushima-u.ac.jp/article/0018464.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南川 典昭 (MINAKAWA NORIAKI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号: 40209820