

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H02857

研究課題名(和文) ひずみとゆるみによる核酸-タンパク質複合体形成の精密制御

研究課題名(英文) Control of nucleic acid-protein complex formation through strain and relaxation

研究代表者

正木 慶昭 (Masaki, Yoshiaki)

東京工業大学・生命理工学院・准教授

研究者番号：00578544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：核酸分解酵素(RNaseH)依存型アンチセンス核酸(ASO)は、RNAを標的とする治療薬である。しかし、ミスマッチを含む二重鎖への作用であるオフターゲット効果をはじめとした安全性上の課題が汎用を妨げている。本研究では、オフターゲット効果の回避に向け、非標準糖部構造への固定化によるひずみと、メチレンを系統的に挿入するゆるみを利用して、核酸分解酵素とASOとの複合体形成における相互作用の重要部位を見出した。これらの成果により、完全相補な二重鎖のみを高い選択性をもって分解する化学修飾の開発を可能にする方法論の構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では核酸とタンパク質相互作用を制御する新たな研究手法を創出した。核酸医薬品の一つであるアンチセンス核酸を題材として、オフターゲット切断を抑制する新たな化合物群を見出すことができている。本研究手法はアンチセンス核酸にとどまるものではなく、他のメカニズムにも応用可能な手法である。本研究成果は核酸医薬品の安全性を向上させる基盤技術として、今後更なる応用が可能であると考えている。

研究成果の概要(英文)：RNaseH-dependent antisense oligonucleotides (ASOs) are therapeutic agents targeting RNA. However, safety concerns such as off-target effects hinder their broad use. In this study, we identified important interactions between RNaseH and ASO complexes, aiming to avoid off-target effects by utilizing strain through rigidifications to non-standard sugar moieties and relaxation through systematic methylene insertions. These findings have enabled the development of a methodology that selectively degrades only the perfectly matched duplex.

研究分野：核酸化学

キーワード：アンチセンス核酸 化学修飾核酸 核酸タンパク質相互作用 オフターゲット効果

1. 研究開始当初の背景

核酸医薬の一つである核酸分解酵素(RNaseH)依存型アンチセンス核酸(ASO)は、mRNA を標的とする次世代の治療法であり、数多くの臨床試験が行われている。しかし、ASO は低分子・抗体医薬品と比較し、副作用が強く誘導されることが知られており、なかでも標的外の mRNA に作用するオフターゲット効果(毒性)は深刻である。これまでオフターゲット効果のメカニズムを解明するために、毒性を示す ASO を複数種類投与し、それぞれの遺伝子発現変化を網羅的に解析した結果、わずか 6 塩基の相補配列であっても、同一の mRNA 上に非常に多数の結合可能部位がある場合はオフターゲット効果の対象になることを明らかにした。このことから、核酸医薬品の毒性回避には、RNaseH の結合制御が必要であるという仮説を立て、研究を展開してきた。その結果、ビスクロ[3.2.0]ヘプタン骨格を有するチミジン誘導体(bcT)を、毒性を示すことが報告されている ASO の DNA 領域に導入したところ、複合体形成可能部位を 5 箇所から 2 箇所まで制限し、毒性回避に成功した。その一方で、2 つの課題が浮き彫りになった。

1 つ目の課題が、RNaseH の切断活性制御が不十分である点である。原理的には切断箇所が 5 分の 1 まで抑制可能であるはずであるが、現段階では 5 分の 2 であり、かつ当初の予想とは異なる部位での切断が観測されている。そのため、当初予期したよりもオフターゲット効果により変動する遺伝子が多い。これは、X 線結晶構造を元にした分子設計では不十分であることを意味している。

2 つ目の課題が、RNaseH に依存しないオフターゲット効果の誘導である。これまでに開発した bcT を導入した ASO を用いたトランスクリプトーム解析の結果、RNaseH 依存ではない遺伝子変動の増加が観測された。これは糖部固定核酸でよく見られる現象であり、核酸結合タンパク質に対する非特異的結合が誘起され、機能障害を通してシグナルパスウェイが変動したためと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では ASO が標的外の mRNA に作用するオフターゲット効果の回避に向け、これまでの研究で明らかになった課題である抑制効果の向上を目指し、ひずみを持つ bcT の環拡大もしくは置換基導入、および B) ひずみを解消するゆるみを導入する新たな修飾核酸を開発することで、核酸-タンパク質相互作用を精密にコントロールする方法論の確立を目的とする

3. 研究の方法

環拡大したひずみをもつ bcT としてビスクロ[3.3.0]オクタン骨格、またビスクロ[3.2.0]ヘプタン骨格の 4 員環部位に置換基導入した分子を設計した。これは当初予期していなかった部位での切断に対応する RNase H との推定複合体構造より、糖部の上部にあるアミノ酸残基との立体障害を導入することを意図している。また、ゆるみとして、メチレンをリン酸基の前後に挿入した 5'-ヒドロキシメチル-5'-デオキシチミジンおよび 3'-ヒドロキシメチル-3'-デオキシチミジン誘導体を設計した。これら設計した分子を合成し、アンチセンス核酸に導入したのちに、RNase H による DNA/RNA ヘテロ二重鎖の認識・切断を評価することで複合体形成位置の評価し、安全性向上にむけた核酸-タンパク質相互作用を精密にコントロールする化学修飾の確立を行う。

4. 研究成果

(1) ビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を持つチミジン誘導体の設計と合成

ビスクロ[3.3.0]オクタン骨格を持つチミジン誘導体について分子動力学計算を行い、糖骨格の擬回転位相角は 80.6 度であった。これは RNase H-ASO/RNA 二重鎖中の ASO の +0 の位置にあるヌクレオシドの O4'-endo 構造に類似していることがわかった。そこでビスクロ[3.3.0]オクタン骨格を持つチミジン誘導体の合成に着手した。

ビスクロ[3.3.0]オクタン骨格を持つチミジン誘導体は Wengel らの報告(*J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1997, 1, 3423.*) を参考に合成した。1,2-O-イソプロピリデン- α -D-キシロフラノースを出発原料とし、5 位の保護、3 位の水酸基を AZADOL® を用いてケトンとしたのち、立体選択的にアシル基を導入した。保護脱保護をへてグリコシル前駆体へと誘導したのちに Vorbrüggen 反応によりチミン塩基の導入を行った。2 位の水酸基の反転は、メシル化したのちにチミン塩基を利用した環化および開環によって行ったが、予期に反し、反転できていないメシル体も得られた。環化反応には加熱が必要だが、開環反応は室温で進行することに着目し、チミン塩基の脱プロトンに必要な量の塩基のみを利用して加熱することで環化を起し、その後室温へ高温したのちに水酸化ナトリウムを追加することで環化を行い、収率の向上を果たした。アシル基のジオール化につづく開裂、還元によりアルコールとしたのちにトシル化し、分子内 SN2 反応によりビシク

ロ[3.3.0]オクタン骨格を形成した。ジメトキシトリチル化およびホスフィチル化をへてアンチセンス核酸に導入可能なホスホロアミダイト誘導体の合成に成功した。

(2) 置換基を導入したビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格をもつチミジン誘導体の設計と合成

置換基としてメトキシメチル基を4員環に導入したビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格を持つチミジン誘導体について、量子化学計算により構造解析したところ、O4'-endo 構造は保たれた。そのため置換基導入したビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格を持つチミジン誘導体の合成に着手した。

当初、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格を持つチミジン誘導体の骨格形成反応と同様に行うことを考え、ジメシル体からの骨格形成を試みたが、予期に反し、骨格形成反応よりも脱ベンジル基を伴うエポキシ形成が優先することがわかった。これは置換基導入によって、側鎖のコンフォメーションが変化したためと考えられる。

そこで、側鎖を脱離基ではなく、水酸基の求核種として反応させる合成経路を考案した。チミジンの3位に1,2-ジヒドロキシエチル基を導入し、2位にメシル基、3,5位の水酸基はベンジル基、チミン塩基はベンジロキシメチル基で保護したチミジン誘導体を合成し、水酸化ナトリウムを作用させることで、予期した通り、置換基を導入したビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格の構築に成功した。環構築における立体はNOESYにより確認した。合成した骨格に対し、メチル化、脱保護、ジメトキシトリチル化およびホスフィチル化をへてアンチセンス核酸に導入可能なホスホロアミダイト誘導体の合成を達成した。

(3) 再構成系を利用した複合体形成の制御効果の評価

RNase H 依存型 ASO として、HTT を標的としたオリゴヌクレオチドを合成し、蛍光標識した RNA と二重鎖を形成させたのちに RNase H を作用させて RNA を切断した。得られた産物をゲル電気泳動によって分離し、切断産物の形成量から複合体形成効率を評価した。その結果、ビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を持つチミジン誘導体は予期した通り、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格のときに見られていた部分の切断の抑制に成功した。しかし、擬回転位相角がビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格の91.0°から80.6°に変化することで、+0の位置のみならず+2の位置でも切断反応が誘導されてしまうことが明らかになった。

置換基導入を行った場合、興味深いことに+0の位置での切断が大幅に抑制され、全体の切断反応が大幅に低減する結果が得られた。糖部立体配座としては+0の位置に適した構造であるが、置換基導入により3'下流のリン酸基との反発が生じ、相互作用に適したリン酸骨格の配座を形成できなくなったためと考えられる。今回導入したメトキシ基のような比較的小さい構造でも許容されなかったことから、複合体形成時において+0の位置における空間的制約が大きいことが明らかになった。

(4) 系統的にメチレンを挿入するゆるみ核酸の設計・合成

5'-ヒドロキシメチル-5'-デオキシチミジン誘導体は Herdewijn らの報告(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2720–2723.) をもとに合成した。3'位を保護したチミジンに対し、5'位の水酸基を Pfitzner-Moffatt 酸化で酸化したのちに、Wittig 反応によりメチレンとし、ヒドロホウ素化による伸長を行った。3'-ヒドロキシメチルチミジン誘導体は Sanghvi らの報告(*Synthesis*, **1994**, *11*, 1163–1166.) をもとに、ラジカル反応を用いてビニル基を3'位に導入し、酸化開裂することで伸長を行った。それぞれジメトキシトリチル化およびホスフィチル化をへてアンチセンス核酸に導入可能なホスホロアミダイト誘導体を合成した。

オリゴヌクレオチド合成の段階において、5'-ヒドロキシメチルチミジン誘導体はアセトニトリルへの溶解性が極端に低いことが明らかになった。そのため N3 位にベンゾイル基を導入し、アセトニトリルへの溶解性を向上させて利用した。

(5) 系統的にメチレンを挿入したゆるみ核酸による RNase H-ASO 複合体の相互作用評価

5'-ヒドロキシメチルチミジン誘導体および3'-ヒドロキシメチルチミジン誘導体はそれぞれ HTT を標的とした Gapmer 型 ASO の Gap 領域の2番目、3番目、5番目、8番目に導入した。これらの ASO を用いて再構成系において RNase H による RNA 切断位置の評価を行った。その結果、5'-ヒドロキシメチルチミジンを含む ASO と3'-ヒドロキシメチルチミジンを含む ASO では切断を大幅に抑制する位置が異なることがわかった。ゲル電気泳動の詳細な解析により、RNase H による ASO の+2位、+3位の糖部認識が活性に大きな影響を与えることがわかった。そのため、RNase H による切断位置の制御において、+2、+3の位置での切断を抑制するには、糖部認識を制御することが重要であることが示され、核酸-タンパク質相互作用の精密コントロールに有効な相互作用を明らかにすることができた。

本研究で得られた相互作用の解析法は他の核酸-タンパク質相互作用の理解に向けても利用できる方法であり、波及効果は極めて大きい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7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 0件）

1. 著者名 Kanagawa Takayuki, Tachibana Shigetoshi, Masaki Yoshiaki, Seio Kohji	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthesis and Conformational Analyses of Cyclonucleoside Having 13-Membered Ring Bridging Nucleobase and 5'-Position via a Linker Containing Sulfonamide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7868 ~ 7872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c03094	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 -
1. 著者名 Kanagawa Takayuki, Koyoma Aya, Masaki Yoshiaki, Seio Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 Alteration of target cleavage patterns and off-target reduction of antisense oligonucleotides incorporating 2-N-carbamoyl- or (2-pyridyl)guanine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5214 ~ 5224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d3ob00574g	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 -
1. 著者名 Masaki Yoshiaki, Tabira Ayano, Hattori Shihori, Wakatsuki Shunsuke, Seio Kohji	4. 巻 20
2. 論文標題 Insertion of a methylene group into the backbone of an antisense oligonucleotide reveals the importance of deoxyribose recognition by RNase H	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 8917 ~ 8924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D20B01667B	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 Masaki Yoshiaki, Onishi Yukiko, Seio Kohji	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantification of synthetic errors during chemical synthesis of DNA and its suppression by non-canonical nucleosides	5. 発行年 2022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/s41598-022-16222-2	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 Tomori Takahito, Uekusa Koya, Koyama Aya, Kanagawa Takayuki, Masaki Yoshiaki, Seio Kohji	4. 巻 73
2. 論文標題 Synthesis of 2'-O-[3-(N-methylsulfamoyl)propan-1-yl]ribothymidine as a potentially applicable 2'-modified nucleoside for antisense oligonucleotides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 117002 ~ 117002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.117002	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 Masaki Yoshiaki, Maruyama Atsuya, Yoshida Keita, Tomori Takahito, Kishimura Tomohiro, Seio Kohji	4. 巻 33
2. 論文標題 Oligodeoxynucleotides Modified with 2'-O-(Cysteinylaminobutyl)carbamoylethylribothymidine Residues for Native Chemical Ligation with Peptide at Internal Positions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 272 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.1c00575	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 Kishimura Tomohiro, Tomori Takahito, Masaki Yoshiaki, Seio Kohji	4. 巻 35
2. 論文標題 Synthesis of 2'-O-alkylcarbamoylethyl-modified oligonucleotides with enhanced nuclease resistance that form isostable duplexes with complementary RNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127779 ~ 127779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.127779	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28件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 田平彩乃, 服部詩萌里, 清尾康志, 正木慶昭
2. 発表標題 メチレン基のリン酸バックボーンへの挿入がRNase Hによるミスマッチを含む二重差切断に与える影響
3. 学会等名 日本核酸医薬学会 第8回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清尾康志, 大西里絵, 立花茂載, 正木慶昭
2. 発表標題 スルホンアミド型バックボーンを導入したギャップマーの合成およびアンチセンス核酸としての性質
3. 学会等名 日本核酸医薬学会 第8回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaki, Y.; Onishi, Y.; Seio, K.
2. 発表標題 Estimation of synthetic errors toward long DNA chemical synthesis
3. 学会等名 Supra FIBER International Summit for Nucleic Acids (S-FISNA) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Tabira, A.; Httori, S.; Seio, K.; Masaki, Y.
2. 発表標題 Extended phosphate backbone of ASO reveals importance of deoxyribose recognition by RNase H
3. 学会等名 Supra FIBER International Summit for Nucleic Acids (S-FISNA) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 立花茂載, 大西里絵, 正木慶昭, 清尾康志
2. 発表標題 5'位を増炭したスルホンアミド骨格を有するチミジンダイマーの合成と物性評価
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 田平彩乃, 若月駿介, 清尾康志, 正木慶昭
2. 発表標題 置換基を導入した2'-O, 3'-C架橋アラビノフラノシルチミンを含むオリゴヌクレオチドの合成と性質
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 瀧川駿太郎, 友利貴人, 植草宏哉, 正木慶昭, 清尾康志
2. 発表標題 2'-水酸基にスルホンアミド修飾またはスルホネート修飾を有する5-メチルウリジン誘導体の合成および二重鎖形成能の評価
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 島村大輝, 有江嶺美, 金山朱里, 宮内彩, 清尾康志, 正木慶昭
2. 発表標題 細胞選択的送達を目指した糖リガンド修飾アンチセンス核酸の合成と性質
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 鈴木雄大, 須田雪音, 井分彩乃, 正木慶昭, 清尾康志
2. 発表標題 光架橋ピオチンリンカーを有するグアノシントラリン酸類似体の合成
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宮地健人, 羽生愛深, 清尾康志, 正木慶昭
2. 発表標題 7位にビリジル基を導入した7-デアザデオキシグアノシンを含むオリゴヌクレオチドの合成と性質
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 正木慶昭, 田平彩乃, 金川峻幸, 若月駿介, 服部詩萌里, 小山彩, 井上敦, 清尾康志
2. 発表標題 RNase H依存型アンチセンス核酸の安全性向上に向けた化学修飾の開発
3. 学会等名 日本核酸医薬学会 第7回年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金川峻幸, 小山彩, 正木慶明, 清尾康志
2. 発表標題 塩基部修飾グアニン導入によるアンチセンス核酸の標的切断変化とオフターゲット抑制
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 植草宏哉, 友利貴人, 正木慶昭, 清尾康志
2. 発表標題 2'-O-スルファモイルアルキル修飾を導入したオリゴヌクレオチドの合成と性質
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 金川峻幸, 立花茂載, 大西里絵, 正木慶昭, 清尾康志
2. 発表標題 スルホンアミド構造を有する環状チミジン誘導体の合成とその構造解析
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 Masaki, Y.; Onishi, Y.; Seio, K.
2. 発表標題 Systemic comparison of DNA chemical synthesis conditions by next-generation sequencing
3. 学会等名 第49回国際核酸化学シンポジウム 日本核酸化学会第6回年会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ohnishi, R.; Sekiya, S.; Edamura, W.; Tachibana, S.; Masaki, Y.; Seio, K.
2. 発表標題 Synthesis and structural analysis of sulfonamide linkage-containing oligonucleotides for the development of antisense nucleic acids
3. 学会等名 第49回国際核酸化学シンポジウム 日本核酸化学会第6回年会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Uekusa, K.; Tomori, T.; Koyama, A.; Masaki, Y.; Seio, K.
2. 発表標題 Synthesis of nucleoside and oligonucleotide derivatives incorporating 2'-O-sulfamoylpropyl or 2'-O-sulfamoylbutyl modifications
3. 学会等名 第49回国際核酸化学シンポジウム 日本核酸化学会第6回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yagata, T.; Masaki, Y.; Onishi, Y.; Seio, K.
2. 発表標題 Synthesis and property of alkoxytrityl type protecting group having reactive moiety
3. 学会等名 第49回国際核酸化学シンポジウム 日本核酸化学会第6回年会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tachibana, S.; Kanagawa, T.; Ohnishi, R.; Masaki, Y.; Seio, K.
2. 発表標題 Synthesis and the structural analysis of a cyclic sulfonamide thymidine derivative
3. 学会等名 第49回国際核酸化学シンポジウム 日本核酸化学会第6回年会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tabira, A.; Masaki, Y.; Hattori, S.; Wakatsuki, S.; Seio, K.
2. 発表標題 Effects of inserting methylene group in the interaction of RNase H and ASO
3. 学会等名 第49回国際核酸化学シンポジウム 日本核酸化学会第6回年会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清尾康志, 岸村智太, 友利貴人, 正木慶昭
2. 発表標題 2'位に種々のカルバモイルエチル基を有する人工核酸の合成とアンチセンス核酸としての性質
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 Takahito Tomori, Tomohiro Kishimura, Koya Uekusa, Aya Koyama, Yuki Erikawa, Yoshiaki Masaki, Kohji Seio
2. 発表標題 Synthesis of oligonucleotides with lipophilic residues via 2'-O-carbamoylethyl linker for providing 3'-exonuclease resistance and duplex stability
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry The 5th Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 正木慶昭, 田平彩乃, 服部詩萌里, 清尾康志
2. 発表標題 5'-デオキシ-5'-ヒドロキシメチルチミジン及び3'-デオキシ-3'-ヒドロキシメチルチミジンを含むリン酸骨格を伸長したオリゴヌクレオチドの合成と性質
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大西里絵, 清尾康志, 正木慶昭, 関谷彰太, 枝村亘
2. 発表標題 スルホンアミド骨格を含む人工核酸の合成とアンチセンス活性の評価
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金川峻幸, 立花茂載, 大西里絵, 正木慶昭, 清尾康志
2. 発表標題 塩基部と5'位をスルホンアミド結合で架橋したチミジン誘導体の合成法の検討
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若月駿介, 井上敦, 正木慶昭, 清尾康志
2. 発表標題 2'-0,3'-C架橋型 [3.3.0]ピシクロアラピノフラノシルチミン誘導体を含むオリゴヌクレオチドの合成と性質
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部詩萌里, 正木慶昭, 清尾康志
2. 発表標題 リン酸骨格を伸長した5'-デオキシ-5'-ヒドロキシメチルチミジンを含むオリゴヌクレオチドの合成と性質
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸村智太, 植草宏哉, 友利貴人, 正木慶昭, 清尾康志
2. 発表標題 2'-0-アルキルカルバモイルエチル型修飾を持つ人工核酸の合成および性質
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 安全性の高い核酸配列の設計法	発明者 正木慶昭	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-002073	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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