

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02606

研究課題名（和文）4'-チオ核酸に係る技術を基盤としたRNAウイルス感染症の治療と予防

研究課題名（英文）Treatment and prevention of RNA virus infections based on 4'-thionucleic acid technology

研究代表者

南川 典昭（MINAKAWA, Noriaki）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（薬学域）・教授

研究者番号：40209820

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：RNAウイルスに対する治療薬としてRNA依存RNAポリメラーゼを標的とし、化合物の設計・合成とSARS-CoV-2に対する活性評価を行なった。その結果、*in vitro*のみならずハムスター感染モデルを用いた *in vivo* 評価でも極めて有効な化合物を見出すことに成功した。一方、予防薬としてのワクチン開発研究については、m5SCTPがT7RNAポリメラーゼの良き基質となることを明らかとし、それを含む4'-チオmRNAから大腸菌の系でタンパク質発現が誘起されることを確認し、4'-チオmRNAワクチン開発の可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新型コロナウイルスによるパンデミックは、RNAウイルス感染症の恐ろしさを全世界に知らしめた。従って、RNAウイルスに対する治療薬や予防薬の開発研究は、次のパンデミックへの備えとして必須である。本研究では、この備えに対して取り組み、既存薬よりも有効な抗SARS-CoV-2化合物を新たに見出すことに成功した。またその作用機序解析を行い、これまでにない機構で抗ウイルス活性を発揮していることを明らかとした。一方、予防薬開発においても4'-チオmRNAが新たなワクチン開発につながる可能性を示した。これらの結果は、ウイルス感染症に対する創薬化学の道を切り開くものである。

研究成果の概要（英文）：By targeting RNA-dependent RNA polymerases as therapeutic agents against RNA viruses, compounds were prepared and their activity against SARS-CoV-2 was evaluated. As a result, we succeeded in finding extremely effective compounds not only *in vitro* but also *in vivo* evaluation using a model hamster.

On the other hand, for research on vaccine development, we found that m5-4'SCTP is a good substrate for T7 RNA polymerase, and confirmed that protein expression is induced from 4'-thio-mRNA containing it in the *E. coli* system, indicating the possibility of developing 4'-thio-mRNA vaccines.

研究分野：核酸創薬化学

キーワード：RNAウイルス感染症 治療薬 ヌクレオシド 予防薬 mRNAワクチン

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

中国湖北省、武漢を発生源とする SARS-CoV-2 は、RNA ウイルス感染症によるパンデミックの恐ろしさを全世界に知らしめた。このウイルスによる感染症 (COVID-19) が社会不安を煽っている最大の要因は、未だ有効で安全な治療薬や予防薬 (ワクチン) が見出されていないことである。COVID-19 に限らず、RNA ウイルス感染症 (新型インフルエンザ、SARS、MERS、エボラ出血熱やデング出血熱など) の流行に備え、治療薬および予防薬の開発へ向けた基盤形成は創薬化学研究の最重要課題の一つである。

以上のような背景の下、研究代表者の南川は、分担者の田良島と協働し、RNA ウイルス感染症に対する治療薬と予防薬の開発へ向けた四つの特筆すべき成果をあげてきた (1): ミトコンドリア毒性の回避に 4'-チオ誘導化が有効であることを発見、(2): 4'-チオ誘導化とリン酸プロドラッグ化 (三リン酸体への代謝活性化促進) を組み合わせることで、抗 RNA ウイルス活性を損なうことなく宿主毒性を大幅に低減出来ることを証明、(3): ワクチンの免疫効果を高める 4'-チオ核酸アナログの開発に成功、(4): 核酸分解酵素耐性を持つ 4'-チオ DNA/RNA を遺伝情報とした高効率タンパク質発現システムの開発に成功)。

本研究課題では、以上の研究成果に立脚し、RNA ウイルス感染症の治療薬と予防薬の開発研究に一石を投じたいとの考えに至り、ウイルス学の専門家 (野間口&駒) とタッグを組み、本課題を提案するに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、RNA ウイルス感染症 (本研究では、対象を SARS-CoV-2 に絞る) の治療薬ならびに予防薬の開発の迅速化へ向け、新たな創薬基盤の形成である。

3. 研究の方法

まず治療薬開発については、SARS-CoV-2 の RNA 依存 RNA ポリメラーゼ (RdRp) を標的とし、その阻害剤開発を、(1) ウイルス RNA の複製に変異を誘起する誘導体合成 (5-置換ウリジン誘導体 1) と、(2) ウイルス RNA の複製を阻害する chain terminator 型誘導体合成 (3-デアザプリン誘導体: 2-4) の二つのアプローチで実現する。なお 5-置換ウリジン誘導体は、5 位に電子求引性基が導入されると N1 位の pK_a 値が低下し、生理的条件下でもケト-エノール型の互変異性化が容易に起こることが予想され、これにより変異誘導が誘起されることを期待した。また 3-デアザプリン誘導体については、3 位窒素原子の欠如が DNA ポリメラーゼによる鎖伸長を停止させることが知られており、同様の効果がウイルス RdRp でも誘起されることを期待した。さらに、(1) と (2) の誘導体合成から見出された抗ウイルス化合物については、ミトコンドリア毒性回避のため 4'-チオ誘導化とリン酸プロドラッグ化を施す (図 1)。

一方、予防薬開発については、4'-チオ RNA の持つ高いタンパク質発現効率に基づく SARS-CoV-2 ウイルス抗原の効率的産生法の確立に加え、アジュバントとして自然免疫誘導能を持つ 5 を活用することで、4'-チオ RNA ワクチンの開発をめざす (図 2)。

4. 研究成果

治療薬の開発

(1) 変異誘導型 5-置換ウリジン誘導体の合成と抗ウイルス活性: 図 1 に示した各種 5-置換ウリジン誘導体を合成し、抗ウイルス活性を評価した。しかしいずれの化合物にも抗ウイルス活性は観察されなかった。従って、これら誘導体については、更なる構造展開は行わなかった。

(2) chain terminator 型 3-デアザプリン誘導体の合成と抗ウイルス活性: 図 3 に示したように市

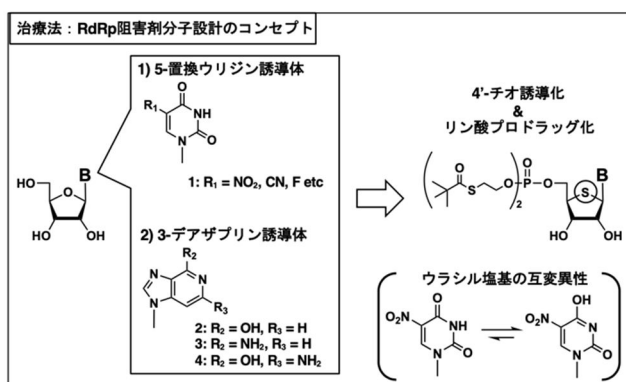


図 1: 治療薬開発のための分子設計のコンセプト

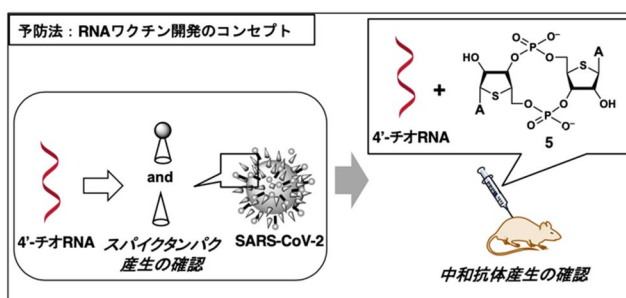


図 2: 予防薬開発のための戦略

販のイノシン (6) を出発原料としピリミジン環の開環、ヨード化続くクロスカップリングにより共通中間体である 9 へと導いた。まず 9 の 4-カルバモイル基をシアノ基に変換後、封管中 NH_3/MeOH で加熱処理することで 3-デアザアデノシン (C^3Ado) を合成した。また 9 の TMS エチニル基の化学変化によって 3-デアザイノシン (C^3Ino) および 3-デアザグアノシン (C^3Guo) を合成した。すなわち 9 をメチルアミンの含水エタノール溶液中加熱し、続いて酢酸水溶液で処理することで C^3Ino を得た。また TMS エチニル基をシアノメチル基に変換後、塩基性条件下閉環させることで C^3Guo の合成を達成した。

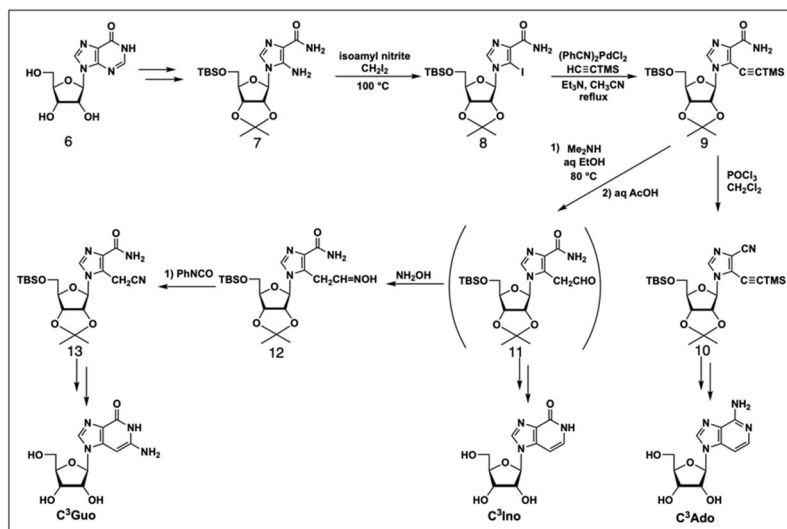


図 3: 3-デアザプリン誘導体の合成経路

合成した 3 種の 3-デアザプリン誘導体について抗 SARS-CoV-2 活性の有無を調べるために CPE アッセイを行なった (図 4A)。その結果、 C^3Guo にのみ活性があることが示唆された。そこで qRT-PCR によってウイルス RNA 量を定量し、 EC_{50} 値を算出した (図 4B)。その結果、 C^3Guo は現在臨床使用されている Molnupiravir のヌクレオシドユニットである N-hydroxycytidine (NHC) と比較しても遜色ない抗 SARS-CoV-2 活性を示した (1.14 μM)。また顕著な細胞毒性は観察されず SARS-CoV-2 に対して有望な治療薬候補を見出すことに成功した。

続いて、更なる活性の向上を目的として C^3Guo をリード化合物とした構造活性相関研究を展開した。この検討では、4'-チオ誘導化やリン酸プロドラッグ化についても実施したが親化合物である C^3Guo より強い抗ウイルス活性を示す化合物を見出すには至らなかった。上述した *in vitro* の活性評価では、Vero E6 細胞を用いて実験を行なっているが他の感染細胞を用いた実験についても実施し、構造活性相関研究を展開する必要があると考えている。

合成した化合物の中で C^3Guo に優れた抗 SARS-CoV-2 活性を見出すことができたので、続いてハムスター感染モデルを用いた *in vivo* 活性評価を行なった。図 5A に示したレジメンに従い、1 日一回、170 mg/kg の C^3Guo をインハレーションにより投与した。比較として Molnupiravir を同条件でも投与し、5 日目のハムスター肺内のウイルス量を定量した。その結果、Molnupiravir では薬物未投与群と比較してウイルス力価を数分の 1 程度にしか低下させないのに対して、 C^3Guo では約 150 分の 1 にまで低下させることが明らかとなった。また肺の病理画像を解析した結果、 C^3Guo は肺炎による炎症を軽減することも明らかとなった。

以上の結果から、我々は本研究において既存薬よりもはるかに効果的な抗 SARS-CoV-2 治療薬候補を見出すことに成功した。

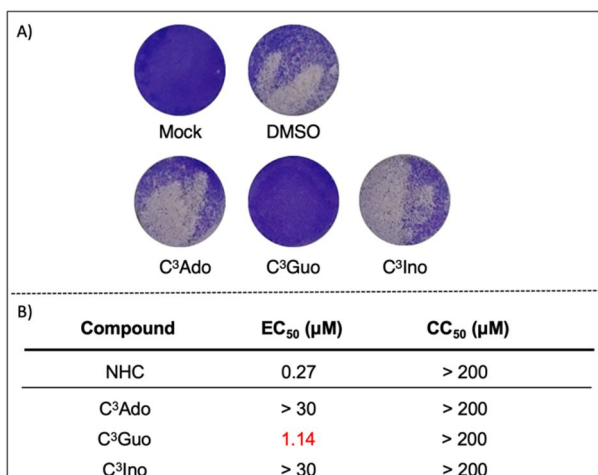


図 4: 3-デアザプリン誘導体の抗 SARS-CoV-2 活性

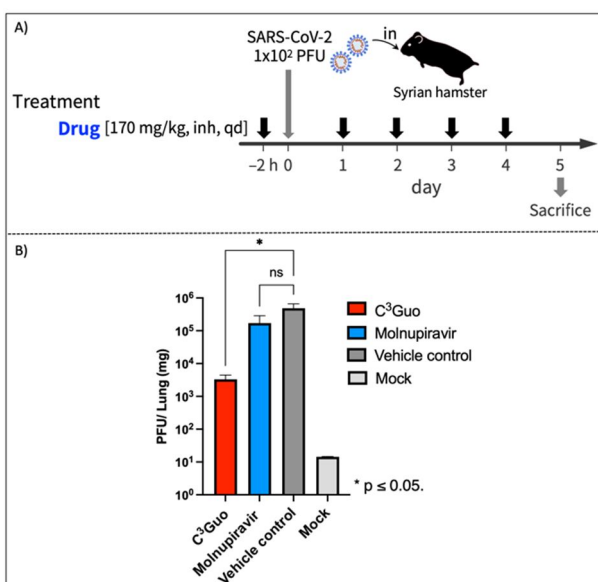


図 5: C^3Guo の *in vivo* 活性評価

本研究を開始した当初、我々は C^3 Guo を chain terminator 型阻害剤として分子設計した。そこで本当に本化合物が chain terminator 型阻害剤としてウイルス RdRp を阻害するかについて検証することにした。まず C^3 Guo の三リン酸体 (C^3 GuoTP) を合成し、SARS-CoV-2 RdRp による RNA 複製が阻害されるかについて調べた。その結果、 C^3 GuoTP 存在下でも RNA 複製は全く阻害されなかった。この結果から、 C^3 Guo は異なる作用機序で活性を発現していることが示唆された。種々の解析を行なった結果、 C^3 Guo はウイルス mRNA のキャッピング過程を阻害することで抗 SARS-CoV-2 活性を発揮していることが示唆された。

予防薬の開発

予防薬として計画した 4'-チオ mRNA ワクチン開発については、まず Moderna 社より開示されている SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を抗原とする mRNA ワクチン (mRNA-1273) の配列情報を元に、4'-チオ mRNA を調製した。すなわち使用する 4 種の NTP のうち CTP を 4'-チオ CTP (SCTP) に置換した条件下、ARCA (anti-reverse cap analogues) 法による *in vitro* 転写を行なうことで 4'-チオ mRNA を作製した。その 4'-チオ mRNA をマウスに投与し中和抗体の産生を評価したが顕著な中和抗体の産生は確認できなかった。そこで哺乳動物細胞において 4'-チオ mRNA が期待通りタンパク質を発現するかを GFP の発現によって確認した。その結果、ポジティブコントロールとして調製した 1-メチルシュードウリジン (1m Ψ) を含む mRNA では GFP の発現が確認されたが、そこに 4'-チオ体を導入した場合、GFP の発現は確認されなくなった。これは酵素合成による 4'-チオ mRNA 調製では、4'-チオ体がランダムに導入されるためと考えられた。一般に、mRNA への化学修飾の導入は、コドン一番目は許容であるが、コドン二番目、三番目ではタンパク質の発現効率が大きく低下することが知られており、それが原因を考察した。そこで 4'-チオ体をコドン一番目だけに導入した 4'-チオ mRNA の化学合成を試みたが、希望とする RNA を合成するには至らなかった。

転写効率を向上させる戦略として 1m Ψ のような化学修飾体を mRNA 内に導入することが一般的である。そこで mRNA ワクチンに導入されている化学修飾体の 4'-チオ体を計 4 種合成し、さらに各々を三リン酸体へと誘導した (図 6; S Ψ TP, m1S Ψ TP, m5SCTP and m6SATP)。これらを用いて、T7 RNA ポリメラーゼによる RNA 合成をモデル配列を用いて検討した。その結果、m5SCTP は酵素の良い基質となり、CTP 存在下の条件に匹敵する転写産物が得られることが明らかとなった (lane 6)。また m6SATP 存在下でも望みとする転写産物を確認できたが (lane 5)、S Ψ TP や m1S Ψ TP 存在下では殆ど転写産物を確認できなかった (lane 7 and 8) (図 7)。そこで m5SCTP 存在下で T7 RNA ポリメラーゼを用いて 4'-チオ mRNA を調製し、大腸菌の系で GFP タンパク質の発現を確認することにした。その結果、天然の NTP を用いた場合と遜色ない効率でタンパク質の発現を確認できた。mRNA の 4'-チオ化は、自然免疫応答の回避や mRNA に安定性を付与することが期待されるため、今後、配列を種々検討することでこれらの研究結果の一般性を精査し、次世代 mRNA ワクチン開発研究に繋げたい。

以上の結果から、本研究課題において SARS-CoV-2 に対して有望な治療薬候補を見出すことに成功した。また予防薬としての mRNA ワクチン開発においても 4'-チオ化の可能性を示すことができ、新興・再興ウイルス感染症に対する対抗策を講じる上で重要な成果をあげた。

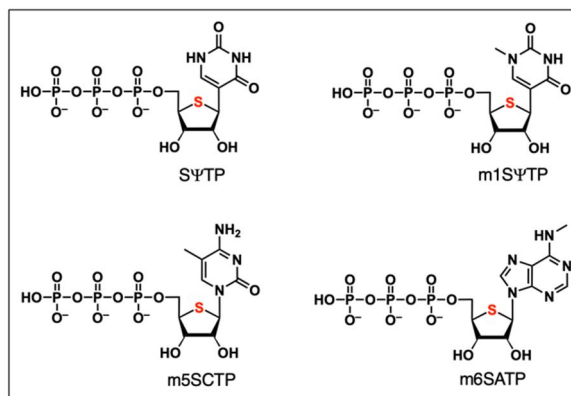


図 6：修飾SNTPの構造

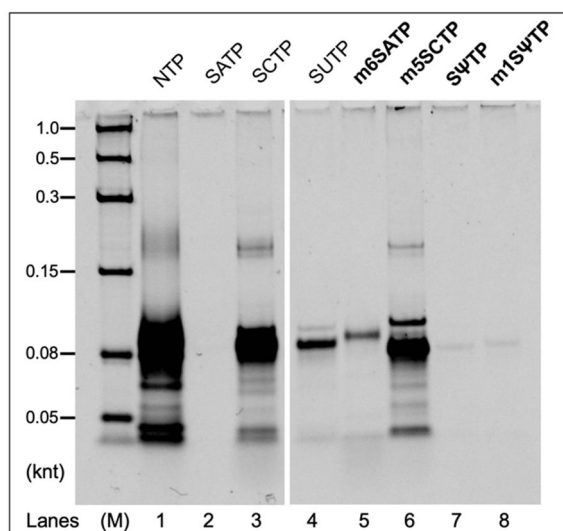


図 7：修飾SNTPを用いた転写反応

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yu Jinha, Kim Ji Won, Chandra Girish, Saito-Tarashima Noriko, Nogi Yuhei, Ota Masashi, Minakawa Noriaki, Jeong Lak Shin	4. 巻 83
2. 論文標題 Synthesis of oligonucleotides containing 5'-homo-4'-selenouridine derivative and its increased resistance against nuclease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioorganic Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 129172 ~ 129172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2023.129172	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 Nogi Yuhei, Saito-Tarashima Noriko, Karanjit Sangita, Minakawa Noriaki	4. 巻 28
2. 論文標題 Synthesis and Behavior of DNA Oligomers Containing the Ambiguous Z-Nucleobase 5-Aminoimidazole-4-carboxamide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3265 ~ 3265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28073265	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 Saito Tarashima Noriko, Kagotani Yuma, Inoue Syuya, Kinoshita Mao, Minakawa Noriaki	4. 巻 3
2. 論文標題 Synthesis of 4-Thiomodified c-di-AMP Analogs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Protocols	6. 最初と最後の頁 e892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpz1.892	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 Saito Tarashima Noriko, Minakawa Noriaki	4. 巻 1
2. 論文標題 Chemistry of Cyclic Dinucleotides and Analogs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Handbook of Chemical Biology of Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1~30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-16-1313-5	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 Ota Masashi, Takahashi Hiromi, Nogi Yuhei, Kagotani Yuma, Saito-Tarashima Noriko, Kondo Jiro, Minakawa Noriaki	4. 巻 76
2. 論文標題 Synthesis and properties of fully-modified 4'-selenoRNA, an endonuclease-resistant RNA analog	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 117093 ~ 117093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.117093	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 Motani Kou, Saito-Tarashima Noriko, Nishino Kohei, Yamauchi Shunya, Minakawa Noriaki, Kosako Hidetaka	4. 巻 41
2. 論文標題 The Golgi-resident protein ACBD3 concentrates STING at ER-Golgi contact sites to drive export from the ER	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111868 ~ 111868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111868	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 Saito-Tarashima Noriko, Ueno Mana, Murai Akiho, Matsuo Ayako, Minakawa Noriaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Cas9-mediated DNA cleavage guided by enzymatically prepared 4'-thio-modified RNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5245 ~ 5248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D20B00742H	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 Saito-Tarashima Noriko, Murai Akiho, Minakawa Noriaki	4. 巻 70
2. 論文標題 Rewriting the Central Dogma with Synthetic Genetic Polymers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 310 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00960	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 Nakamura Motoki, Uemura Kentaro, Saito-Tarashima Noriko, Sato Akihiko, Orba Yasuko, Sawa Hirofumi, Matsuda Akira, Maenaka Katsumi, Minakawa Noriaki	4. 巻 70
2. 論文標題 Synthesis and Anti-dengue Virus Activity of 5-Ethynylimidazole-4-carboxamide (EICA) Nucleotide Prodrugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 220 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-01038	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 Saito-Tarashima N., Kinoshita M., Igata Y., Kashiwabara Y., Minakawa N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Replacement of oxygen with sulfur on the furanose ring of cyclic dinucleotides enhances the immunostimulatory effect via STING activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 1519 ~ 1524
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 Maeda Rion, Saito-Tarashima Noriko, Wakamatsu Hideaki, Natori Yoshihiro, Minakawa Noriaki, Yoshimura Yuichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Synthesis and Properties of 4'-ThioLNA/BNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4062 ~ 4066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01306	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 Uemura Kentaro, Nobori Haruaki, Sato Akihiko, Sanaki Takao, Toba Shinsuke, Sasaki Michihito, Murai Akiho, Saito-Tarashima Noriko, Minakawa Noriaki, Orba Yasuko, Kariwa Hiroaki, Hall William W., Sawa Hirofumi, Matsuda Akira, Maenaka Katsumi	4. 巻 24
2. 論文標題 5-Hydroxymethyltubercidin exhibits potent antiviral activity against flaviviruses and coronaviruses, including SARS-CoV-2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103120 ~ 103120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103120	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 Tarashima Noriko S., Kumanomido Yusuke, Nakashima Katsuyuki, Tanaka Yoshiyuki, Minakawa Noriaki	4. 巻 86
2. 論文標題 Synthesis of a Cyclic Dinucleotide Analogue with Ambiguous Bases, 5-Aminoimidazole-4-carboxamide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15004 ~ 15010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01706	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 Hinotani Naoto, Saito Tarashima Noriko, Minakawa Noriaki	4. 巻 1
2. 論文標題 Convenient Synthesis of 3 Deazapurine Nucleosides (3 Deazainosine, 3 Deazaadenosine and 3 Deazaguanosine) Using Inosine as a Starting Material	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Protocols	6. 最初と最後の頁 e297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpz1.297	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 Nakamura Motoki, Uemura Kentaro, Saito-Tarashima Noriko, Sato Akihiko, Orba Yasuko, Sawa Hirofumi, Matsuda Akira, Maenaka Katsumi, Minakawa Noriaki	4. 巻 70
2. 論文標題 Synthesis and Anti-dengue Virus Activity of 5-Ethynylimidazole-4-carboxamide (EICA) Nucleotide Prodrugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 220 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-01038	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32件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 南川典昭
2. 発表標題 4'-チオ核酸を基盤とした創薬化学研究
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂上祐貴、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 2'-Fluoro-4'-thiopurine nucleosidesの合成研究
3. 学会等名 創薬懇話会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野木悠平、田良島典子、駒貴明、野間口雅子、南川典昭
2. 発表標題 SARS-CoV-2を標的とした4'-チオ修飾siRNAの創製
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 河口愛奈、山田真由、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 抗SARS-CoV-2活性を有する5-hydroxymethyltubercidin (HMTU)の合成
3. 学会等名 第62回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三原菜那、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 4'-チオレムデシビルの合成研究
3. 学会等名 第62回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小笠萌香、日野谷直人、田良島典子、駒貴明、野間口雅子、南川典昭
2. 発表標題 抗SARS-CoV-2の活性獲得を目指した3-デアザプリンヌクレオシド類の合成
3. 学会等名 第62回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野木悠平、田良島典子、駒貴明、野間口雅子、南川典昭
2. 発表標題 4'-チオ核酸修飾siRNAの開発(1)
3. 学会等名 第62回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾崎里奈、野木悠平、田良島典子、駒貴明、月本準、野間口雅子、南川典昭
2. 発表標題 4'-チオ核酸修飾siRNAの開発(2)
3. 学会等名 第62回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nogi Y., Saito-Tarashima N., Koma T., Nomaguchi M., Minakawa N.
2. 発表標題 Development of the 4'-thiomodified siRNAs against SARS-CoV-2
3. 学会等名 14th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Murai A., Saito-Tarashima N., Oba M., Kawanishi K., Tsukimoto J., Minakawa N.
2. 発表標題 Disruption of the cell membrane by G-quadruplex formation on antibody
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 Minakawa N., Saito-Tarashima N., Koma T., Hinotani N., Yoshida K., Ogasa M., Murai A., Inoue S., Kondo T., Doi N., Tsuneyama K., Nomaguchi M.
2. 発表標題 3-Deazaguanosine exhibits anti-SARS-CoV-2 activity and blocks the development of COVID-19 pneumonis in hamsters.
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 野木悠平、田良島典子、駒貴明、月本準、野間口雅子、南川典昭
2. 発表標題 抗SARS-CoV-2活性を指標とした4'-チオ修飾siRNAの最適化
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉田圭吾、日野谷直人、小笠萌香、田良島典子、駒貴明、野間口雅子、南川典昭
2. 発表標題 SARS-CoV-2活性を発揮する3-デアザグアノシンの発見と作用メカニズム解明
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 南川典昭
2. 発表標題 COVID-19に有効なヌクレオシド誘導体の発見
3. 学会等名 日本薬学会第144年会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 南川 典昭
2. 発表標題 核酸医薬品開発の現状と4'-チオ核酸を基盤とした我々の研究の取り組み
3. 学会等名 日本プロセス学会 2022 サマーシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Noriko Saito Tarashima, Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Chemical challenge to the central dogma with 4'-thionucleotides
3. 学会等名 15th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shunya Yamauchi, Noriko Saito Tarashima, Kou Motani, Hidetaka Kosako, Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Synthesis of cyclic dinucleotide analog enhanced membrane permeability
3. 学会等名 15th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 明希、木下 真緒、田良島 典子、南川 典昭
2. 発表標題 糖部フラノース環4'位に硫黄原子を有するcyclic dinucleotide (CDN) analogsの創薬化学研究
3. 学会等名 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田 直也、田良島 典子、南川 典昭
2. 発表標題 2'-置換-N4-ヒドロキシシチジン (NHC) 誘導体の合成及び新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対する活性評価
3. 学会等名 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白木 優也、前田 璃音、宮澤 俊輝、田良島 典子、吉村 祐一、南川 典昭
2. 発表標題 4'-チオBNA/LNAヌクレオシドの合成研究
3. 学会等名 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂上 祐貴、田良島 典子、南川 典昭
2. 発表標題 2'-Deoxy-2'-F-4'-thionucleosideの合成研究
3. 学会等名 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田良島 典子、木下 真緒、近藤 明希、南川 典昭
2. 発表標題 環状ジヌクレオチド糖部4'位への硫黄原子の導入はSTINGアゴニスト活性を増強させる
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日野谷 直人、中村 元紀、田良島 典子、大場 靖子、澤 洋文、松田 彰、前仲 勝美、南川 典昭
2. 発表標題 5-Ethynylimidazole-4-carboxamide (EICA)ヌクレオチドプロドラッグの合成と抗 Dengue ウイルス活性
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuhei Nogi, Noriaki Saito-Tarashima, Noriaki Minakawa.
2. 発表標題 Synthesis and physical/enzymatic behaviors of the DNA oligomer possessing an ambiguous base, 5-aminoimidazole-4-carboxamide
3. 学会等名 The 49th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry / The 6th Annual Meeting of Japanese Society of Nucleic Acids Chemistry (ISNAC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村井 あきほ、田良島 典子、南川 典昭
2. 発表標題 ZTPの合成と各種ポリメラーゼに対する基質認識能の評価
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 太田雅士、田良島典子、高橋宏美、近藤次郎、南川典昭
2. 発表標題 4'-セレノRNAの化学合成・性質評価・医薬分子への導入
3. 学会等名 第19回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上野真奈、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 4'-チオRNAのCRISPR-CAS9法への応用
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 柴山歩果、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 抗RNAウイルス剤開発を目的とした5-置換ウリジン誘導体の合成
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日野谷直人、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 抗ウイルス活性の獲得を目指した3-デアザプリンヌクレオシド類の合成研究
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyazawa T., Maeda R., Saito-Tarashima N., Yoshimura Y., Minakawa N
2. 発表標題 Synthesis and Properties of 4'-ThioLNA/BNA
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry / The 5th Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saito-Tarashima N., Matsuo A., Minakawa N.
2. 発表標題 Transmission of the genetic information from 4'-thioDNA to 4'-thioRNA to protein
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry / The 5th Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kinoshita M., Saito-Tarashima N., Minakawa N.
2. 発表標題 Synthesis of 4'-thiomodified cyclic dinucleotide analogs as STING agonists
3. 学会等名 AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 2021 (AIMECS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究 分担者	駒 貴明 (KOMA Takaaki) (00803496)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授 (16101)	

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	野間口 雅子 (NOMAGUCHI Masako) (80452647)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・教授 (16101)	
研究分担者	田良島 典子 (TARASHIMA Noriko) (90755183)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（薬学域）・准教授 (16101)	

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			
韓国	Seoul National University			