

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24249007

研究課題名(和文) 核酸化学と情報科学の融合による革新的アンチセンス医薬創製基盤の構築

研究課題名(英文) Development of platform technologies for antisense oligonucleotide-based therapeutics by a combination of nucleic acids chemistry and information sciences

研究代表者

小比賀 聡 (Satoshi, Obika)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80243252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,300,000円

研究成果の概要(和文)：アンチセンス医薬において解決すべき4つの課題に焦点を絞り研究を推進し以下の成果を得た。まず、アンチセンス分子の高精度な定性的配列予測モデルを構築した。また、設計概念の異なる3種類のアンチセンス分子素材候補の創出に成功した。さらに、オリゴヌクレオチドをこれら人工核酸で修飾する時の注意点を明らかにした。そして、アンチセンス分子を生体機能調節化合物により複合体化することで、これまで移行性が議論されたことのなかった特定細胞への移行性をアンチセンス分子に付与できることを示した。

研究成果の概要(英文)：Promoting research focused on four issues in the antisense medicine and obtained the following results. An accurate qualitative sequence prediction model program of the antisense molecule was constructed. Syntheses of three types of nucleic acid monomers designed on different concepts were succeeded in. Attention points in the synthesis of oligonucleotides with the artificial nucleic acid monomer were revealed. A cellular uptake, especially on unusual tissue, of oligonucleotides was promoted by conjugating a bioactive synthetic compound.

研究分野：核酸医薬、生体関連科学

キーワード：核酸医薬 ゲノム創薬 アンチセンス核酸

1. 研究開始当初の背景

(1) 低分子化合物を基盤とした新薬開発に陰りが見られ国内外で大きな問題となっている。低分子化合物は標的となるタンパク質に作用し、その酵素活性等を調節あるいは抑制することで薬効を発現してきたが、タンパク質—タンパク質やタンパク質—核酸等の生体高分子間の相互作用を低分子化合物のみで抑制することが非常に困難であることが、その原因の一つであるとされている。こうした状況にあって、低分子創薬を補う手法として近年期待されているのが、抗体医薬や核酸医薬等のいわゆるバイオ医薬である。中でも、核酸医薬は標的となる遺伝子の働きを特異的に抑制することで、疾病の原因となるタンパク質の発現自身を抑制することが可能であり、次世代の医薬として世界中で注目を集めている。

(2) 我々はこれまで一貫して、核酸医薬として利用可能な人工核酸分子の創製研究に従事してきた。その中で、世界に先駆けて架橋型人工核酸(BNA/LNA)の開発に成功している。この人工核酸は、標的となる RNA との結合親和性が極めて高いことから、世界中で分子生物学のツールにとどまらず、海外の製薬企業において医薬品としての臨床試験が進められている。このように核酸医薬の開発研究は大きな前進を遂げつつあるが、一方でまだ解決しなくてはならない課題も残されている。特に申請者が重要であると認識しているものとしては、i) 核酸医薬の配列設計法の確立、ii) オリゴヌクレオチド合成の効率化、iii) 体内動態の制御、が挙げられる。加えて、iv) より優れた機能性を示す人工核酸素材(核酸モノマー)の創製研究が重要であることは言うまでもない。

2. 研究の目的

前述の核酸医薬開発に関わる課題 I)-IV) 解決につながる基盤構築を目的とする。

(1) アンチセンスオリゴヌクレオチド(AON)の配列探索に関する基盤確立:AON 候補分子の活性を決定する因子として、AON や標的 mRNA の配列情報から得られる GC 含量、塩基の並び方などの配列モチーフ、高次構造などが報告されているが、その詳細は現在のところ明らかになっていない。そこで本研究では、AON の活性発現に重要な因子の同定ならびに、ランダムスクリーニングによる時間的・費用的負担を軽減することへの貢献を目的として、配列情報から AON 効果予測モデルの開発を行う。

(2) AON 合成の効率化:AON の合成は、ホスホロアミダイト法と呼ばれる化学合成法を用いた DNA 自動合成機による効率的な固相合成が行なわれている。しかし、原料となるホスホロアミダイト(核酸モノマー)を大量に消費する、核酸医薬に必須である人工核酸

導入においては合成効率が十分でない等の問題を残している。本項目では、AON の効率的合成の条件を見いだすこととする。

(3) AON の体内動態制御:AON に対する化学修飾とその動態との相関を明らかにすることは核酸医薬の実用化にとって極めて重要な項目の一つである。肝臓や腎臓といった特定臓器に移行することが知られている AON をその他の臓器・組織へ移行させる方法を見いだす為の基盤技術開発を目的とする。

(4) 申請者らは架橋型人工核酸(BNA/LNA)及びその類縁体の研究を通じて、架橋構造やヌクレオシドのコンホメーションと AON の機能性の相関について多くの重要なデータを蓄積してきた。新本項目では新たに3種の設計概念を導入し機能性人工核酸の創製にあたり、オリジナルBNAやLNA機能をこえる分子の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 【アンチセンスオリゴヌクレオチド(AON)の配列探索法】標的 mRNA や AON の一次構造および構造予測プログラム mfold による予測二次構造から得られたステム構造やループ構造などのデータなどを説明変数とし、その mRNA の発現量を目的変数として R を用いた重回帰分析を行った。また、ニューラルネットワークの一つである多層パーセプトロンを用いて、高活性か低活性かを予測するモデルの構築を試みた。さらに、多数の決定木を利用した集団学習アルゴリズムであるランダムフォレスト、またはアンサンブル学習法の一つであるルールフィット法を用いて、二値分類(高活性と低活性)モデルを作成した。一方、これと平行して、プログラムの精度向上並びに評価に用いるための実験データの収集を進めた。これまでの研究から適切な化学修飾をした AON が肝臓に集積することを見いだしているため、肝臓内で発現が見られ、創薬標的としても価値の高い遺伝子(PCSK9)を標的とした。

(2) 【人工核酸修飾型アンチセンスオリゴヌクレオチド(AON)合成の効率化】ホスホロアミダイト法を用いた DNA 合成機での AON 合成で最も人工核酸修飾時に問題となるのが縮合反応であり、RNA や BNA/LNA などの人工核酸類合成には1塩基伸長につき数分から十数分の反応時間を要する(DNA 合成は90秒以下)。そこで、人工核酸修飾型 AON 合成を効率化する上で改善すべき「反応速度」に焦点を絞り検討するが、主に系統的な報告例のない反応温度の検討を行うことで縮合反応の迅速化を試みた。また、縮合試薬や酸化剤の検討もあわせて行ない、オリゴヌクレオチドの合成効率の向上を目指した。

(3) 【優れた機能性を示す人工核酸素材(核

酸モノマー)の創製】:第一コンセプト:カチオン性官能基の架橋構造への導入によって、架橋型人工核酸が得意とする二重鎖核酸形成時のエントロピー項損失の低減に加え、エンタルピー項が有利に働く設計とした。申請者らが蓄積してきた各種 2',4'-BNA 類合成法を踏襲し、BNA 類の共通原料(市販)を出発原料として合成する。第二コンセプト:オリゴ核酸そのものの低極性化は、核酸糖部の酸素原子を炭素原子で置換した炭素環型人工核酸やセレン原子等へ置き換えた SeLNA で達成した。SeLNA は BNA 類の共通原料を出発原料として、また、炭素環型人工核酸はメチル D-マンノシドから合成した。第三のコンセプト:これまで開発してきた架橋型人工核酸と一線を描き、糖部に 1 炭素増炭したピラノシドを採用した架橋型ピラノシド核酸を創製した。リン酸ジエステル結合の位置を変更することで、核酸らせん構造のダイナミックな制御が可能となる。D-グルコースや L-マンノースから合成した。

(4) 【AON の動態制御】

特定組織での薬効等が確認されている低分子化合物を AON との複合体化技術に応用すべく誘導体化することから開始した。低分子化合物としてはまず、心臓や肺、末梢組織への送達を期待できるヘモグロビンと親和性をもつ化合物を選択し、AON との複合体化に適したアジド化合物へと誘導体化した。これら低分子化合物と AON との複合体化は、水溶液中で達成した。さらに細胞への取り込みを蛍光標識化した AON を用いて観察し、低分子の有無ならびリン酸修飾の有無の違いで比較評価した。

4. 研究成果

(1) 【AON の配列探索法】

ヒト脂質代謝関連遺伝子の一つである PCSK9 の mRNA の配列情報をもとに、[3 の研究方法]に従って説明変数を構築し、発現量を目的変数として R を用いた重回帰分析を行った。必要に応じて説明変数同士の相関や AIC (赤池情報量規準)を用いて説明変数の数を調整した。このうち、標的 mRNA 中に含まれる 3 塩基モチーフ 64 種類から AIC を用いて 36 種類に絞ったものを説明変数として重回帰したところ、自由度調整済み R^2 値が 0.468 となった。データ数に対して説明変数の数が多い故に高い R^2 値となった可能性があり、さらなる変数圧縮と、他のパラメータを考慮した検討が必要であると考えている。

多層パーセプトロンを用いたモデル構築には、出力値として PCSK9 発現量のデータ 112 個を用い、高活性群(発現量 50%以下) 26 個と低活性群 86 個へと分類し、群間の偏りを防ぐため、低活性群についてはここから 26 個ランダムに抽出した。データセット全体をトレーニングセット 70%、テストセット 30%に分け、各セットにおける高、低活性群

が同数となるようにした。入力値には AON や標的 mRNA の配列から計算された 113 個の属性から属性選択により選ばれた 1 ~ 3 個の属性を用いた。この手順でのモデル構築とテストセットでの効果の予測を 10 回繰り返し、その平均をとり指標を算出した。その結果、最も良いモデルで ACC(正答率): 76%、SN(高活性 AON の予測精度): 63%、SP(低活性 AON の予測精度): 89%、MCC(擬陽性、擬陰性などを考慮した指標): 54%という高い予測性能が得られた。このモデルは特に SP が高いことから、本モデルを低活性のアンチセンス核酸を実験対象から事前に除外するために利用できると思われる。

複数の決定木を基本学習器とするランダムフォレストを用い、マウス PCSK9 を標的とした二値分類(高、低活性)モデルを作成した。その結果、AON の活性グループを 88% と高い精度で分類するモデルを構築することができた。またモデル構築の際に用いた各説明変数の重要度から、AON の活性がその熱力学的性質および AON・標的 mRNA の二次構造と関連することがわかった。本モデルを利用することにより、標的 mRNA の発現を 50%以上抑制する効果の高い AON 候補をあらかじめスクリーニングすることができる。

さらに、それぞれの接点のプロフィール(ルール)を基本学習器とするルールフィット法を用いて同様の検討を行った。本法では、作製されたモデルに対してルールを算出することができ、アンサンブル学習法では難しい解釈を容易にできることが特徴である。このルールフィット法を用いることにより、AON の活性を高い精度(正答率 93%)で予測できるモデルを開発した。またその際用いられた特徴や算出されたルールから、AON の活性とその配列長および熱力学的性質、および AON・標的 mRNA の二次構造との関連性を確認した。本モデルは AON が高活性に分類される確率を算出できるため、より活性の高い AON を選別することが可能である。

このように、本項目では種々の機械学習法を適用して、どの程度のモデルを利用することで精度の高い予測が可能になるかを検証した結果、重回帰分析などの定量的な予測や多層パーセプトロンなどの比較的単純な分類モデルでは予測が困難であった一方で、ランダムフォレストやルールフィット法など、アンサンブル学習法を用いた定性的な分類モデルを用いることで、精度の高い予測モデルを構築することができた。よって、これらのモデルを用いることにより、高活性と予測されたモデルを試験することが可能となり、スクリーニングの効率化に寄与できるものと考えている。一方、定量的な予測モデルの構築は現状でも低い精度のままであり、新規モデル・パラメータの考案により精度を向上させることが今後の検討課題であろう。

(2) 【人工核酸修飾型アンチセンスオリゴヌクレオチド (AON) 合成の効率化】本項目では、酸化剤、活性化剤、反応温度の検討を行い、特に合成速度の向上に着目して実験を行った。

まず、二種類の DNA 合成機を用い各機の初期設定条件を用いて CPG 固相担体上で実施し、合成効率は各機実装のモニターおよび HPLC にて評価した。その結果、機種による合成効率に大きな差は認められなかったものの、5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-1H-tetrazole のような活性化剤を用いた場合には、合成精度の低下を防ぐために縮合過程後の洗浄時間を延長する必要がある場合があり、注意を要することが分かった。また、人工核酸導入時には縮合効率の向上のために反応時間は延長する必要があるが、5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-1H-tetrazole を用いて 900 秒程度まで延長すると過剰伸張された AON の生成が観察されたことから、600 秒程度での縮合時間が適切であると分かった。また、今回検討に用いた SeLNA は亜リン酸部分の酸化過程で酸化分解することが危惧されたが、規定のヨウ素酸化条件で酸化されることは無く、チミン塩基をもつ SeLNA の合成においては変更の必要は無かった。しかし、アデノシン誘導体においてはヨウ素酸化が適しない可能性が示唆されており、より詳細な検討が必要と考えている。

続いて、反応温度の検討を行った。現有の DNA 合成機には反応温度を制御する機能がないため手動合成により検討した。55℃で縮合反応を実施したところ、オリゴ DNA の純度は低下し、SeLNA では鎖切断と推定される低分子量の AON が観察された。天然 DNA や SeLNA の AON 縮合過程での加温は望ましくないことが分かった。一方で、より縮合効率の悪い人工核酸の縮合には加温が有効である場合があることを我々は過去の研究から理解しているため、核酸の種類毎の検討が必要であることが分かった。

上記のように、本研究で実施した酸化剤、活性化剤、反応温度のいずれにおいても、天然の核酸合成で初期条件に設定された条件が今回条件検討に用いた SeLNA 合成にとっても好適条件であった。残念ながら、現行より効率的な手法でかつ画一的な方法を見いだすことは出来なかったが、条件によって過剰な無伸張が起きることなど重要な知見を得ることが出来た。AON の不純物同定の際などにこの知見は役立つだろう。

(3) 【優れた機能性を示す人工核酸素材 (核酸モノマー) の創製】本項目では 3 つの概念をもとに新たな人工核酸を合成した。

第一のコンセプトとしてカチオン官能基グアニジン骨架を導入した架橋型人工核酸 GuNA を設計した。その合成は、これまでに我々が共通中間体として用いてきたリボ

ース誘導体を出発原料とし 17 工程で達成した。GuNA のオリゴ核酸への導入は、BOC 保護した GuNA アミダイトブロックを用いた。GuNA は、これまでに開発してきた架橋型人工核酸類の性質とは異なり、グアニジン構造によるカチオン導入の結果として DNA とのより強固な二重鎖安定化効果を示した。

第二コンセプトの低極性化オリゴ核酸として、核酸糖部の酸素原子をセレン原子に置き換えた SeLNA の合成と性質評価を実施した。共通中間体から 12 工程で達成し、定法に従うことでチミン塩基とシチジン塩基 (ピリミジン塩基) をもつ SeLNA をオリゴ核酸に効率的に導入できることが分かった。一方で、アデノシン誘導体はその不安定性が問題となり、AON への導入は困難であった。ピリミジン塩基をもつ SeLNA の機能性を評価したところ、LNA と同等もしくはそれ以上の二重鎖核酸安定化能 (+0~1°C/mod vs LNA) を示すことを明らかにした。SeLNA によるアンチセンス活性は LNA に比較しわずかに上昇したが、再現性を今後とる必要がある。また、炭素環ピラノシド核酸を 26 工程で合成することに成功した。炭素環ピラノシド核酸を導入した AON は酵素耐性が高いものの、相補鎖認識能が低下したことから、アンチセンス活性は低下することが分かった。

第三のコンセプトとした架橋型ピラノシド核酸の創製では、これまでに合成した BsNA の骨格を基盤にして数種類の架橋型ピラノシド核酸を合成し、その性質を評価した。例えば、リン酸ジエステル結合の結合位置 (3'-6'/4'-6') の違いで 1 塩基あたり 1.1 程度の差が生じることを明らかにした。さらに、3'-5' 結合型架橋型ピラノシド核酸や 3'-4' 結合型架橋型ピラノシド核酸を合成した。その結果、3'-4' 結合型架橋型ピラノシド核酸が形成する二重鎖構造もまた、3'-6' 結合型架橋型ピラノシド核酸と同様の高い熱的安定性を示した。このように、これまで有効性が見いだされて来なかったピラノシド核酸類もまた立体配座を適切に固定することでアンチセンス分子として開発し得る性質を引き出せることを明確にした。特に、3'-4' 結合型架橋型ピラノシド核酸のアミダイト部六は、L-マンノースから 11 工程と短工程で合成できるため、アンチセンス医薬への展開を大いに期待できる。

4) 【AON の体内動態制御】オリゴ核酸の体内動態の制御を目的として、ヘモグロビン機能調節低分子化合物とオリゴ核酸との複合体化を検討した。ヘモグロビン機能調節低分子化合物は、まずアジド官能基を導入し、別途調整したアセチレン修飾した AON と複合体化した。50 ナノモルスケールのホスホロチオアート DNA では、Cu-TBTA を用いた条件下で最大 30% 程度複合体化することに成功した。さらに、蛍光標式化した AON との複合体を合成し、その細胞取り込みを評価した。

蛍光顕微鏡で観察したところ、37°Cの生理的条件下で、ホスホロチオアート DNA 複合体の細胞内取り込みが観察された。天然のホスホジエステル型 DNA 複合体や非複合体の細胞内取り込みは観察されず、この複合体がホスホロチオアート DNA の細胞内移行に利用できることを見いだした。

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17件)

K. Mori, T. Kodama, S. Obika. Synthesis and hybridization property of a boat-shaped pyranosyl nucleic acid containing an exocyclic methylene group in the sugar moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 33-37. 査読有
DOI:10.1016/j.bmc.2014.11.030

Y. Mitsuoka, Y. Fujimura, R. Waki, A. Kugimiya, T. Yamamoto, Y. Hari, S. Obika. Sulfonamide-bridged nucleic acid: Synthesis, high RNA selective hybridization, and high nuclease resistance. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5640-5643. 査読有
DOI: 10.1021/ol503029v

A.R. Shrestha, Y. Kotobuki, Y. Hari, S. Obika. Guanidine bridged nucleic acid (GuNA): an effect of a cationic bridged nucleic acid on DNA binding affinity. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 575-577. 査読有
DOI: 10.1039/C3CC46017G

H. Mukai, D. Ozaki, Y. Cui, T. Kuboyama, H. Yamato-Nagata, K. Onoe, M. Takahashi, Y. Wada, T. Imanishi, T. Kodama, S. Obika, M. Suzuki, H. Doi, Y. Watanabe. Quantitative evaluation of the improvement in the pharmacokinetics of a nucleic acid drug delivery system by dynamic PET imaging with ¹⁸F-incorporated oligodeoxynucleotides. *J. Control. Release*, **2014**, *180*, 92-99. 査読有
DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.02.014.

T. Yamamoto, S. Obika, M. Nakatani, H. Yasuhara, F. Wada, M. Shibata, M. Shiba. Locked nucleic acid antisense inhibitor targeting apolipoprotein C-III efficiently and preferentially removes triglyceride from large very low-density lipoprotein particles in murine plasma. *Eur. J. Pharmacol.*, **2014**, *723*, 353-359. 査読有
DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.11.004

Y. Hari, T. Osawa, Y. Kotobuki, A. Yahara, A.R. Shrestha, S. Obika. Synthesis and properties of thymidines with six-membered amide bridge. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 4405-4412. 査読有
DOI: 10.1016/j.bmc.2013.04.049

K. Morihito, T. Kodama, Kentefu, Y. Moai, R.N. Veedu, S. Obika. Selenomethylene locked nucleic acid enables reversible hybridization in response to redox changes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 5074-5078. 査読有
DOI: 10.1002/anie.201300555

A. Yahara, A. R. Shrestha, T. Yamamoto, Y. Hari, T. Osawa, M. Yamaguchi, M. Nishida, T. Kodama, S. Obika. Amido-bridged nucleic acids (AmNAs): synthesis, duplex stability, nuclease resistance, and in vitro antisense potency. *ChemBioChem*, **2012**, *13*, 2513-2516. 査読有
DOI: 10.1002/cbic201200506

[学会発表](計36件)

Takayuki Kanagawa, Kazuto Mori, Tetsuya Kodama, Satoshi Obika. Synthesis and hybridization property of a boat-shaped pyranosyl nucleic acid analogue whose nucleobase orientation is similar to that of natural RNA. PACIFICHEM 2015. 2015.12.15-12.20. ホノルル (米国)

Yamashita M., Kawashita N., Yamamoto T., Okamoto K., Takagi T., Obika S. mRNA structure prediction targeting antisense oligonucleotides (AONs). PACIFICHEM 2015. 2015.12.15-12.20. ホノルル (米国)

Satoshi Obika. Recent Progress in the Development of Bridged Nucleic Acids. PACIFICHEM 2015. 2015.12.15-12.20. ホノルル (米国)

小比賀 聡、核酸医薬開発におけるこれからの化学、日本核酸医薬学会第1回年会、2015.11.30-12.2. 京都テルサ (京都市)

兒玉哲也、百相義大、森廣邦彦、廣明秀一、小比賀 聡、セレノメチレン架橋型ピリミジンヌクレオシドで修飾したアンチセンス分子、日本核酸医薬学会第1回年会、2015.11.30-12.2. 京都テルサ (京都市)

近田達哉、廣明秀一、兒玉哲也、赤血球によるオリゴ核酸送達を期待したヘモグ

ロビン親和性化合物結合型オリゴ核酸の合成と評価、日本核酸医薬学会第1回年会、2015.11.30-12.2. 京都テルサ(京都府京都市)

百相義大、武田修一、松本友治、廣明秀一、小比賀聡、兒玉哲也、架橋型シクロヘキセニル核酸の機能性評価及び構造解析、第135回日本薬学会年会、2015/3/26-28、神戸学院大学・兵庫医療大学(兵庫県神戸市)

Mako Kitani, Norihito Kawashita, Tsuyoshi Yamamoto, Maki Yamashita, Kousuke Okamoto, Tatsuya Takagi, Satoshi Obika. Prediction of antisense efficacy using sequence motifs and neural network. International Chemometrics Research Meeting 2014. 2014/09/15, Bergen Dal (Netherlands)

木谷真子、川下理日人、山本剛史、山下真希、岡本晃典、高木達也、小比賀聡、配列モチーフを用いたアンチセンス効果予測モデルの構築、第16回日本RNA学会、2014/7/23-25、ウイックあいち(愛知県名古屋市)

安原秀典、山本剛史、斯波真理子、小比賀聡、架橋型アンチセンス核酸の体内動態に関する定量的評価、第23回アンチセンスシンポジウム、2013/11/28-29、徳島大学(徳島県徳島市)

Yoshihiro Moai, Tetsuya Kodama, Kunihiko Morihiro, Hidekazu Hiroaki, Satoshi Obika. Selenomethylene Locked Nucleic Acid (SeLNA) Bearing a Purine Base. The 40th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry. 2013年11月13日、神奈川大学(神奈川横浜市)

Kazuto Mori, Tetsuya Kodama, Satoshi Obika. Syntheses and properties of nucleic acids having constrained pyranose as the sugar moiety. The 40th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry. 2013年11月13日、神奈川大学(神奈川横浜市)

森和土、兒玉哲也、小比賀聡、舟型ピラノース核酸類の合成とその標的結合能、第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013/11/6、九州大学(福岡県福岡市)

壽 悠太郎、張 功幸、Shrestha Ajaya Ram、小比賀聡、新規架橋型人工核酸の合成と機能評価、グアニジノ基による架橋部へのカチオン導入の効果、アンチセンス・

遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012、2012年09月24日、仙台市民会館(宮城県仙台市)

Mori Kazuto, Kodama Tetsuya, Obika Satoshi. Synthesis and properties of a nucleic acid bearing boat-shaped pyranose sugar. 13th Tetrahedron Symposium - Asia Edition, 2012年11月29日~11月30日、台北(台北)

Yutaro Kotobuki, Yoshiyuki Hari, Ajaya R. Shrestha, Satoshi Obika. Synthesis and properties of guanidine-bridged nucleic acid: The effect of cationic bridge on duplex stability. The 39th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry. 2012年11月15日~11月17日、名古屋大学(愛知県名古屋市)

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b007/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小比賀 聡(OBIKA, Satoshi)

大阪大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号: 80243252

(2) 研究分担者

兒玉 哲也(KODAMA, Tetsuya)

名古屋大学・大学院創薬科学研究科・准教授

研究者番号: 00432443

(3) 連携研究者

高木 達也(TAKAGI, Tatsuya)

大阪大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号: 80144517

森廣 邦彦(MORIHITO, Kunihiko)

医薬基盤研究所・研究員

研究者番号: 70713890

川下 理日人(KAWASHITA, Norihito)

大阪大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号: 00423111