

機関番号：12608

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21106007

研究課題名(和文)機能性人工核酸の集積合成

研究課題名(英文)Sequential synthesis of functional synthetic nucleic acids

研究代表者

関根 光雄(SEKINE, MITSUO)

東京工業大学・生命理工学研究科・教授

研究者番号：40111679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,600,000円、(間接経費) 10,080,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では固相法で連続的縮合反応を活用し、合成が困難であった複雑な構造をもつ核酸誘導体を効率よく合成する手法を開発した。まず、核膜透過機能をもつ核内低分子であるU1snRNAの5'末端構造のRNAオリゴマーの合成に成功した。このRNAオリゴマーをさらに別途調製したRNAトランスクリプトと連結することによって、世界で初めてU1snRNA分子の合成を達成できた。また、筋ジストロフィー薬として期待されている2'-O-MCE-RNAのホスホロチオエート誘導体の固相合成も検討した結果、極めて効率のよい合成条件を見いだすことができた。また、フローマイクロ系でこの原料のウリジン誘導体も合成することができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we succeeded in synthesizing the full structure of U1snRNA, which was very difficult to synthesize, by using sequential condensations in the solid-phase. This 5'-terminal 2,2,7-trimethylguanosine cap structure has a function capable of passing through the nuclear membrane from the cytoplasm. The full structure of U1snRNA was constructed for the first time in the world by ligation with an RNA transcript. We also studied the synthesis of 2'-O-MCE-RNA phosphorothioates which have proved to be promising as drugs for treatment of muscular dystrophy. They could be obtained in good yields by using the optimized conditions. A uridine derivative required for this molecule was successfully synthesized by a microflow system.

研究分野：複合新領域、化学

科研費の分科・細目：生物分子科学、複合化学・生物分子科学、生体関連化学

キーワード：連続合成 マイクロフロー 固相合成法 U1snRNA 2'-O-MCE-RNA muscular dystrophy trimethylguanosine cap RNA transcript

## 1. 研究開始当初の背景

特定な機能を付与した人工核酸の合成研究は、ヒトゲノムの完全解読以来、急激に国内外で活発に行われてきた。しかし、天然塩基を人工核酸の素材として使っている限り、ミスマッチ塩基対形成は避けがたい。また、塩基対形成能が弱いため、細胞内で十分に標的遺伝子と結合させるためには、長鎖のDNAオリゴマーが必要になる。そのため、理想的な人工核酸を設計するためには、この問題を根本的に解決する必要がある。これまで様々な人工核酸が合成されてきた。しかし、天然塩基を凌駕する優れた塩基識別能と塩基対形成能をもつ人工核酸はほとんどないのが現状であった。このような機能性核酸の合成には、通常、の固相合成では、対応ができなく、さらに連続操作を組み込んだ進化した固相合成法の開発が求められていた。

## 2. 研究の目的

本研究は高度に機能化した革新的人工核酸を固相法で効率よく高純度で合成する手法の確立し、多種多様な要求に答えることを目指し、研究をおこなうものである。連続的固相合成法を用いて、細胞核内移行シグナルであるTMGキャップ構造の合成、筋ジストロフィー治療に適用可能な、より効能の高い核酸医薬の開発、次世代の核酸医薬として期待されるアンチジーン法に用いる三重鎖形成核酸の合成を通し、核酸医薬の新しい展開をはかった。

## 3. 研究の方法

本研究では、まず、DNAやRNAの塩基対形成能を向上させるために、G-C塩基対形成に着目し、この3本の水素結合を4本に拡張し、さらに強力な塩基対形成を実現する。複素環を導入したものを検討する。一方、A-T塩基対に関しては、スタッキング効果が期待できる2-チオチミン塩基を活用する。さらに、この人工塩基の5位にアセチレン残基を導入し、さらなるスタッキング効果による塩基対形成能の向上を図る。最終的に、これらの人工塩基を組み込んだDNA、RNAを固相合成法で連続合成を活用し検討する。とくに、キャップ構造をもつRU1snRNAやエキソンスキッピング活性をもつ2'-O-修飾RNAなどの機能性人工RNA合成に関しては、様々なホスホロアミダイト活性化試薬を検討し縮合効率を99.5%以上向上できる縮合系を開発する。

## 4. 研究成果

[1] 集積合成を利用したTMGキャップ構造の合成

細胞核内で転写されたmRNAはタンパク質への翻訳のために核外へ輸送される。興味深いことにmRNAのスプライシング過程で重要な働きを果たすスプライソソームは転写後、RNAとして一旦核外に輸送されるものの、その後核内へさらに輸送され、

機能を発現する。ここで鍵となるのがTMGキャップ構造である。細胞質内でRNAの末端にTMGキャップ構造が形成されると、核内移行シグナルとして働くことがこれまでの研究によって明らかとなっている。そこで我々はTMGキャップ構造を、集積合成を利用した化学合成法の開発を行うことで、生化学的な機能の解明のみならず核内へ任意の分子を移行させるシグナル分子としての可能性を追求した。

ヌクレオシドのホスホロアミダイト誘導体を1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールと反応させると、リンの転位反応を含む反応が起こり、トリエステル型の活性エステルに変換される。そこで別途固相合成で合成した5'-末端がホスホリル化されたDNAオリゴマーに対して反応させ、アデニル化されたDNAオリゴマーとTMGキャップ構造をもつRNAオリゴマーを下記のように合成することに成功した。合成したTMGキャップ構造を有するRNAオリゴマーおよびその類縁体をもちいて輸送タンパク質Snurportin 1との相互作用を評価することで、より簡便な構造での輸送シグナルの開発に成功した。

[2] 集積合成を利用した筋ジストロフィー治療に用いる核酸医薬開発

難治性疾患である筋ジストロフィーに対し、核酸医薬は最も有力な候補として研究が進められている。しかし、現在臨床試験にて用いられている化合物は効能が低く、多量の投与が必要であるため、より効果の高い核酸医薬の開発が強く求められている。そこで我々は効率的な核酸医薬の開発に向けて、連続的固相合成法を利用し多種多様な誘導体合成を行い、現在用いられている核酸医薬よりも効能の高い分子を探索した。

多種多様な誘導体合成の結果、合成した2'-O-[2-(N-メチルカルバモイル)エチル]-RNAホスホロチオエート体は、従来の核酸医薬より高い効能を示した。更なる効能の向上を指向し、下記のように塩基部修飾2'-O-[2-(N-メチルカルバモイル)エチル]-RNAホスホロチオエート体の連続的固相合成法を確立した。このように合成手法の確立により、多種多様な修飾核酸をもちいた構造活性相関が可能となった。

[3] 集積合成を利用したアンチジーン法に適用可能な三重鎖形成核酸の合成

アンチジーン法とは、従来の核酸医薬で汎用的に標的とされていたmRNAではなくゲノムDNAを標的とする手法である。mRNAはゲノムDNAから多量に転写されるため、従来の核酸医薬の効果は容易に減衰すると考えられる。一方、アンチジーン法ではゲノムDNA上での転写過程を阻害することから、従来法より効率的に遺伝子発現の阻害が可能であると考えられる。しかし、これまでアンチジーン法に用いるために開発されてきた三重鎖形成核酸(TFO)

は、ゲノム DNA との相互作用と競合して転写産物である mRNA との相互作用を示し、また TFO 自身による高次構造を容易に形成することから、アンチジーン法としての効率が限られるという問題点があった。そこで我々は、集積合成を利用し、従来の問題点を解決する人工修飾三重鎖形成核酸の開発を行った。

以上のように、時間集積（ワンポット反応）となる連続的固相合成法により、高度に機能化した核酸の合成手法の開発を行った。本研究を通して多種多様な核酸分子の合成手法を確立し、核内の移行や、DNA 二重鎖とは結合するが RNA とは結合しない核酸分子など、多種多様な要求に答える高度に機能化した人工修飾核酸の開発に成功した。

#### 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 16 件)

- ① A new modified cytosine base capable of base pairing with guanine using four hydrogen bonds. Yamada, K.; Masaki, Y.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Seio, K.; Sekine, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2255-2262. doi:10.1039/C3OB42420K (査読有)
- ② Properties of 5- and/or 2-modified 2'-O-cyanoethyl uridine residue: 2'-O-cyanoethyl-5-propynyl-2-thiouridine as an efficient duplex stabilizing component. Masaki, Y.; Miyasaka, R.; Hirai, K.; Kanamori, T.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Seio, K.; Sekine, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1157-1162. doi: 10.1039/c3ob41983e. (査読有)
- ③ Modified oligodeoxynucleotide primers for reverse-transcription of target RNAs that can discriminate among length variants at the 3'-terminus. Iijima, Y.; Kojima, S.; Kodama, E.; Kurohagi, S.; Kanamori, T.; Masaki, Y.; Ohkubo, A.; Sekine, M.; Seio, K. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8276-8282. doi:10.1039/c3ob41901k. (査読有)
- ④ Chemical Synthesis of U1snRNA Derivatives. Ohkubo, A.; Kondo, Y.; Suzuki, M.; Kobayashi, H.; Kanamori, T.; Masaki, Y.; Seio, K.; Nagai, K.; Sekine, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4386-4389. doi: 10.1021/ol401917r. (査読有)
- ⑤ Fluorescent properties of oligonucleotides doubly modified with an indole-fused cytosine analog and 2-aminopurine. Seio, K.; Kanamori, T.; Tokugawa, M.; Ohzeki, H.; Masaki, Y.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Sekine, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3197-3201. doi: 10.1016/j.bmc. (査読有)
- ⑥ Base recognition of gap sites in DNA-DNA and DNA-RNA duplexes by short oligonucleotides. Yamada, K.; Ohkubo, A.; Esaka, Y.; Kanamori, T.; Masaki, Y.; Seio, K.; Sekine, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3448-3451. doi: 10.1016/j.bmcl. (査読有)
- ⑦ Remarkable stabilization of antiparallel DNA triplexes by strong stacking effects of consecutively modified nucleobases containing thiocarbonyl groups. Yamada, K.; Hattori, Y.; Inde, T.; Kanamori, T.; Ohkubo, A.; Seio, K.; Sekine, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 776-778. doi: 10.1016/j.bmcl. (査読有)
- ⑧ Prediction of the stability of modified RNA duplexes based on deformability analysis: oligoribonucleotide derivatives modified with 2'-O-cyanoethyl-5-propynyl-2-thiouridine as a promising component. Masaki, Y.; Miyasaka, R.; Hirai, K.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Seio, K.; Sekine, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7313-7315. doi: 10.1039/c2cc33409g. (査読有)
- ⑨ Synthesis and Properties of Cationic 2'-O-[N-(4-aminobutyl)carbamoyl]-modified Oligonucleotides. Seio, K.; Tokugawa, M.; Kanamori, T.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Sekine, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2470-2473. doi: 10.1016/j.bmcl. (査読有)
- ⑩ Development of an Efficient Method for Phosphorodiamidate Bond Formation by Using Inorganic Salts. Harakawa, T.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Seio, K.; Sekine, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1445-1447. doi: 10.1016/j.bmcl. (査読有)
- ⑪ Short-RNA Selective Binding of Oligonucleotides Modified Using Adenosine and Guanosine Derivatives That Possess Cyclohexyl Phosphates as Substituents. Seio, K.; Kurohagi, S.; Kodama, E.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Sekine, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 994-1006. doi: 10.1039/c1ob06580g. (査読有)
- ⑫ DNA Duplexes and Triplex-Forming Oligodeoxynucleotides Incorporating Modified Nucleosides Forming Stable and Selective Triplexes. Kanamori, T.; Masaki, Y.; Mizuta, M.; Tsunoda,

- H.; Ohkubo, A.; Sekine, M.; Seio, K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1007-1013. doi: 10.1039/c1ob06411h. (査読有)
- ⑬ Formation of New Base Pairs between Inosine and 5-Methyl-2-thiocytidine Derivatives. Ohkubo, A.; Nishino, Y.; Ito, Y.; Tsunoda, H.; Seio, K.; Sekine, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2008-2010. doi: 10.1039/c2ob06641f. (査読有)
- ⑭ Synthesis of 5'-Terminal Capped Oligonucleotides Using O-N Phosphoryl Migration of Phosphoramidite Derivatives. Ohkubo, A.; Tago, N.; Nishino, Y.; Yamada, K.; Tsunoda, H.; Seio, K.; Sekine, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 10-13. doi: 10.1021/o12026075. (査読有)
- ⑮ Synthesis and Properties of Oligoribonucleotides Having 5'-Terminal 2, 2, 7-Trimethylguanosine Cap Analogues. Ohkubo, A.; Yokouchi, A.; Yamada, K.; Tsunoda, H.; Seio, K.; Sekine, M. *Nucleic Acids Therapeutics.* **2011**, *21*, A39-A40. doi: 10.1089/nat.2011.1502 (査読有)
- ⑯ Stable Triplex Formation Using the Strong Stacking Effect of Consecutive Thionucleoside Moieties Incorporated into Triplex-forming Oligonucleotides. Ohkubo, A.; Nishino, Y.; Yokouchi, A.; Ito, Y.; Noma, Y.; Tsunoda, H.; Sekine, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12556-12558. doi: 10.1039/c1ob06580g. (査読有)
- [学会発表](計 38 件)
1. 3-アミノピリダジン型核酸塩基を有するペプチド核酸の合成と性質. 友利貴人, 宮武佑弥, 佐藤祐太, 金森功史, 正木慶昭, 大窪章寛, 関根光雄, 清尾康志, 第94春季年会プログラム, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014.3.27-30 (口頭発表).
2. 筋ジストロフィー治療を指向した塩基部修飾2'-O-MCE RNAの合成と性質. 石井陽大, 正木慶昭, 山田剛史, 岡庭夏己, 永田哲也, 武田伸一, 金森功史, 大窪章寛, 清尾康志, 関根光雄, 第94回春季年会プログラム 名古屋大学 東山キャンパス, 2014.3.27-30 (ポスター発表).
3. GFPクロモフォアを導入したDNA三重鎖の蛍光増強を目指した構造探索. 金森功史, 高村亮宏, 正木慶昭, 大窪章寛, 関根光雄, 清尾康志, 第94春季年会プログラム, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014.3.27-30 (ポスター発表).
4. デオキシシュードイソシチジンと5-メチル-4-ピリミジノンヌクレオシドを導入したDNA三重鎖の塩基対形成能の評価. 山口慧, 金森功史, 正木慶昭, 大窪章寛, 関根光雄, 清尾康志, 第94回春季年会プログラム, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014年.3.27-30(口頭発表)
5. 塩基部修飾を導入した2'-O-[2-(N-メチルカルバモイル)エチル]修飾核酸の合成とその性質. 石井陽大, 正木慶昭, 劉天文, 田胡信広, 岡庭夏己, 山田剛史, 永田哲也, 武田伸一, 金森功史, 大窪章寛, 清尾康志, 関根光雄, 第23回アンチセンスシンポジウム 徳島大学 蔵本キャンパス, 2013.11.28-29(ポスター発表)
6. T-A, C-G 塩基対を含む配列で認識可能な新規三重鎖形成核酸の合成. 伊藤優, 大窪章寛, 山田健司, 吉村貴一, 金森功史, 正木慶昭, 清尾康志, 関根光雄, 第23回アンチセンスシンポジウム, 徳島大学 蔵本キャンパス, 2013.11.28-29(ポスターおよび口頭発表)
7. イミダゾリノン誘導体を導入した新規蛍光核酸の合成と蛍光特性. 金森功史, 高村亮宏, 大窪章寛, 関根光雄, 清尾康志, 第93春季年会プログラム, 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス, 2013.3.22-25 (口頭発表).
8. Synthesis and properties of new triplex forming oligonucleotides capable of recognizing TA and CG base pair in parallel orientation. Kenji Yamada, Yu Ito, Kiichi Yoshimura, Takashi Kanamori, Akihiro Ohkubo, Kohji Seio, Mitsuo Sekine. The 39th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Nagoya University (IGER), 2012.11.15-27 (ポスター発表).
9. チオカルボニル基を有する修飾塩基の連続導入による三重鎖形成能の向上. 山田健司, 服部勇作, 印出健志, 金森功史, 大窪章寛, 清尾康志, 関根光雄, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012, 2012.9.24-26 (口頭発表).
10. 4-(2-グアニドエチル)ピリミジン誘導体を含む三重鎖形成核酸の合成と塩基識別能. 伊藤優, 大窪章寛, 山田健司, 吉村貴一, 金森功史, 正木慶昭, 清尾康志, 関根光雄, 第93春季年会プログラム, 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス, 2013.3.22-25 (口頭発表).
11. 四塩基対認識を指向した人工三重鎖形成核酸の合成と性質. 山田健司, 大窪章寛, 伊藤優, 吉村貴一, 金森功史, 正木慶昭, 清尾康志, 関根光雄, 第93春季年会プログラム, 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス, 2013.3.22-25 (口頭発表).
12. Synthesis and Biological Properties of 2'-O-Modified Oligoribonucleotide Derivatives. Sekine, M. XVth Symposium on Chemistry of Nucleic Acid Components SCNAC 2011, Cechy, Česká republika, 2011.6.5-10 (招待講演).
13. 新規人工核酸の創成研究. 関根光雄, 日

- 本化学会関東支部主催群馬地区講演会，群馬大学，2011.6.20 (招待講演)。
14. 新合成手法に基づく新規核酸医薬の開発。関根光雄，千里ライフサイエンスセミナー，千里，2011.7.8 (招待講演)。
  15. Recent Studies on the Chemical Synthesis on Modified RNA Oligomers Directed toward Genen Therapy. Sekine, M. 2011 International Graduate Forum on Biotechnology, Bioengineering and Biomedical Science, 北京，2011.8.27 (招待講演)。
  16. Synthesis and Properties of Oligonucleotides 2,2,7-Trimethylguanosine Cap Analogues. Yokouchi, A.; Yamada, K.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Seio, K.; Sekine, M. 2011 International Graduate Forum on Biotechnology, Bioengineering and Biomedical Science, 北京，2011.8.27 (招待講演)。
  17. TMG キャップアナログを有するモルフォリノ核酸の合成。山田研，横内瑛，鈴木真，角田浩佑，大窪章寛，清尾康志，関根光雄，第 21 回アンチセンスシンポジウムおよび第 11 回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム，大阪大学コンベンションセンター，2011.9.1-2 (口頭発表)。
  18. 生体関連核酸誘導体の効率的合成法に関する研究。関根光雄，第92春季年会プログラム，慶應大学日吉キャンパス・矢上キャンパス，2011.3.25-28 (学会賞受賞講演)。
  19. 4-O-(アミノエチル)ウリジン誘導体を含む新規三重鎖形成核酸の合成とその性質。伊藤優，西野雄大，角田浩佑，大窪章寛，清尾康志，関根光雄，第92春季年会プログラム，慶應大学日吉キャンパス・矢上キャンパス，2011.3.25-28 (口頭発表)。
  20. DNA二重鎖および三重鎖に導入したデオキシシユードイソシチジンの塩基対形成能の評価。金森功史，山口慧，角田浩佑，大窪章寛，関根光雄，清尾康志，第92春季年会プログラム，慶應大学日吉キャンパス・矢上キャンパス，2011.3.25-28 (口頭発表)。
  21. 6-チオプリンおよび4-チオピリミジン誘導体を含むオリゴヌクレオチドの合成とその三重鎖形成能。服部勇作，印出健志，山田健司，伊藤優，角田浩佑，大窪章寛，清尾康志，関根光雄，第92春季年会プログラム，慶應大学日吉キャンパス・矢上キャンパス，2011.3.25-28 (口頭発表)。
  22. アミノナフチリジン誘導体を含む新規三重鎖形成核酸の合成とその性質。山田健司，服部勇作，伊藤優，印出健志，角田浩佑，大窪章寛，清尾康志，関根光雄，第92春季年会プログラム，慶應大学日吉キャンパス・矢上キャンパス，2011.3.25-28 (口頭発表)。
  23. マイクロフローリアクターを利用した修飾ヌクレオチドの新規合成法の開発。田胡信広，角田浩佑，大窪章寛，清尾康志，関根光雄，第92春季年会プログラム，慶應大学日吉キャンパス・矢上キャンパス，2011.3.25-28 (口頭発表)。
  24. 3-メチルベンゾフランを導入したウリジン誘導体の合成と二重鎖構造及び三重鎖構造中での蛍光特性。金森功史，大関弘貴，徳川宗史，角田浩佑，大窪章寛，関根光雄，清尾康志，第92春季年会プログラム，慶應大学日吉キャンパス・矢上キャンパス，2011.3.25-28 (口頭発表)。
  25. S-フェニルホスホロチオエート誘導体を利用した、固相上でのTMG-キャップ化反応の検討。山田研，鈴木真，横内瑛，角田浩佑，大窪章寛，清尾康志，関根光雄，第92春季年会プログラム，慶應大学日吉キャンパス・矢上キャンパス，2011.3.25-28 (口頭発表)。
  26. Synthesis and Properties of Oligonucleotides Having 5'-Terminal 2,2,7-Trimethylguanosine Cap Analogues. Yokouchi, A.; Yamada, K.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Seio, K.; Sekine, M. The 16th Annual Meeting of the RNA Society and The RNA Society of Japan 13th Annual Meeting, 国立京都国際会館，2011.6.14-18 (ポスター発表)。
  27. Synthesis and Triplex Formation of RNAs Containing 8-Thioxoadenine and 2-Thiopyrimidine. Ohkubo, A.; Ito, Y.; Nishino, Y.; Yokouchi, A.; Tsunoda, H.; Seio, K.; Sekine, M. The 16th Annual Meeting of the RNA Society and The RNA Society of Japan 13th Annual Meeting, 国立京都国際会館，2011.6.14-18 (ポスター発表)。
  28. 2'-O-カルハモイルウリシン誘導体を有する人工核酸の合成と性質。徳川宗史，角田浩佑，大窪章寛，清尾康志，関根光雄，第21回アンチセンスシンポジウムおよび第11回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム，大阪大学コンベンションセンター，2011.9.1-2 (ポスター発表)。
  29. Synthesis and Properties of Oligonucleotides 2,2,7-Trimethylguanosine Cap Analogues. Ohkubo, A.; Yokouchi, A.; Yamada, K.; Tsunoda, H.; Seio, K.; Sekine, M. 6<sup>th</sup> Cambridge Symposium on Nucleic Acids Chemistry and Biolo, Queens' College, Cambridge, UK, 2011.9.4-5 (ポスター発表)。
  30. Oligonucleotides 2,2,7-Trimethylguanosine Cap Analogues. Ohkubo, A.; Yokouchi, A.; Yamada, K.; Tsunoda, H.; Seio, K.; Sekine, M. 7<sup>th</sup> Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, The Royal Library, Copenhagen, Denmark, 2011.9.8-9 (ポスター発表)。
  31. ホスホロアミダイト化合物を利用したオリゴヌクレオチド 5'末端の新規アデニル化反応。

- 田胡信広, 西野雄大, 角田浩佑, 大窪章寛, 清尾康志, 関根光雄, 第5回バイオ関連化学シンポジウム, つくば国際会議場「エポカルつくば」, 2011.9.12-14 (ポスター発表).
32. 2,2,7-トリメチルグアノシンキャップ構造およびそのアナログ構造を有するアンチセンス分子の合成と性質. 横内瑛, 山田研, 鈴木真, 角田浩佑, 大窪章寛, 清尾康志, 関根光雄, 第5回バイオ関連化学シンポジウム, つくば国際会議場「エポカルつくば」, 2011.9.12-14 (ポスター発表).
33. One-pot Sequential Formation of Pyro- and Triphosphate Bonds by Using O-N Phosphoryl Migration of Phosphoramidite Derivatives. Tago, N.; Ohkubo, A.; Tsunoda, H.; Seio, K.; Sekine, M. The Seventh International Symposium on Integrated Syntheaia (ISIS-7), Seaside Hotel Maiko Vill, Kobe, Japan, 2011.10.9-10 (ポスター発表).
34. An Effective Method for Phosphorodiamidate Bond Formation in the Synthesis of Morpholino Nucleic Acids. Harakawa, T.; Ishii, A.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Seio, K.; Sekine, M. The 28<sup>th</sup> International Symposium on Nucleic Acid Chemistry (ISNAC2011), Clark Memorial Student Center, Hokkaido University, Japan, 2011.11.9-11 (ポスター発表).
35. Synthesis and Properties of Oligonucleotides Having 2,2,7-Trimethylguanosine Cap Analogs. Yamada, K.; Yokouchi, A.; Suzuki, M.; Tsunoda, H.; Ohkubo, A.; Seio, K.; Nagata, T.; Aoki, Y.; Takeda, S.; Sekine, M. The 28<sup>th</sup> International Symposium on Nucleic Acid Chemistry (ISNAC2011), Clark Memorial Student Center, Hokkaido University, Japan, 2011.11.9-11 (ポスター発表).
36. 1-アミノフラタジンを有する新規ペプチド核酸の合成. 佐藤祐太, 金森功史, 角田浩佑, 大窪章寛, 関根光雄, 清尾康志, 第1回CSJ化学フェスタ2011世界化学年祈年大会, 早稲田大学大隈記念講堂・小野梓記念館, 2011.11.13-15 (ポスター発表).
37. 2'-O-カルバモイルウリジン誘導体の化学合成と酵素耐性. 徳川宗史, 角田浩佑, 大窪章寛, 関根光雄, 清尾康志, 第1回CSJ化学フェスタ2011世界化学年祈年大会, 早稲田大学大隈記念講堂・小野梓記念館, 2011.11.13-15 (ポスター発表).
38. 2-チオピリミジンおよび8-チオキノプリンを含む修飾核酸の三重鎖形成能. 伊藤優, 西野雄大, 角田浩佑, 大窪章寛, 清尾康志, 関根光雄, 第1回CSJ化学フェスタ2011世界化学年祈年大会, 早稲田大学大隈記念講堂・小野梓記念館, 2011.11.13-15 (ポスター発表).

[図書](計1件)

- 1 Y. Masaki, T. Yamada, H. Saneyoshi, A. Ohkubo, K. Seio, and M. Sekine, Synthesis and Exon-Skipping Assay of Chemically Modified RNAs, in *RNA Technologies: DNA and RNA Chemical Biology in Science and Medicine*, ed. V. A. Erdmann, W. T. Markiewicz, and J. Barciszewski. Chapter 19, 497-510 (2014). (分担執筆)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.skn.bio.titech.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

関根 光雄 (SEKINE Mitsuo)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号:21106007