

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22259

研究課題名(和文) 核酸のオメガ型構造形成を利用した可逆的スプライシング技術による遺伝子発現制御

研究課題名(英文) Regulation of gene expression by chemical splicing directed by reversible formation of omega-shaped structure on DNA/RNA

研究代表者

井原 敏博 (Ihara, Toshihiro)

熊本大学・大学院先端科学研究部(工)・教授

研究者番号：40253489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：外部からの刺激により、DNAやRNAのグローバルな構造をコントロールすることで関連する生命現象を制御した。具体的には、修飾DNAや mRNAの配列の一部をつまみ出し、一次構造においては互いに離れた二箇所を繋ぎ留めて  $\omega$  型構造を形成させる。DNA骨格中、互いに離れた二箇所にアントラセンを組み込んだ DNAは、テンプレート存在下、光照射により新しい塩基配列をもつ  $\omega$  型構造を形成した。mRNAの5'UTRの連続グアニン配列同士を互いに接近させることのできる staple 核酸により当該遺伝子の発現を制御することに成功した。動物実験において、核酸医薬を用いた心臓疾患の治療法としての可能性を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外部刺激により人工DNAやmRNAの主鎖骨格の互いに離れた箇所を繋ぎ止めることで高次構造を変化させ、結果としてその機能を制御できることを示した。利用した外部刺激は光と短鎖核酸(staple DNAまたはRNA)である。特に後者の系においては、同じ原理を利用して分析と制御、例えばそれぞれmiRNAの検出、遺伝子発現制御等に应用することができる。本遺伝子制御技術は、原理的に完全に新しいものであり、アンチセンス、RNAiに続く核酸医薬における第三のモダリティとなる。医薬品としての代謝安定性を考えたとき、多くの優れた人工核酸を stapleとして利用できる点は非常に好都合な特徴である。

研究成果の概要(英文)：We regulated related biological phenomena by controlling the global structure of DNA and RNA through external stimuli. Specifically, the stimuli pinched off a part of the sequence of modified DNA or mRNA and linked two distant sites in the primary structure to form an  $\omega$ -shaped structure. DNA incorporating two anthracenes at two distant sites in the DNA backbone formed an  $\omega$ -shaped structure with a new base sequence upon photodimerization in the presence of a template. Staple nucleic acids, which can bring consecutive guanine sequences in the 5' UTR of mRNA into close proximity to each other, were used to induce guanine quadruplexes and successfully regulated the expression of the gene of interest. In animal experiments, we were able to demonstrate the potential of the staples as nucleic acid medicine for cardiac diseases treatment.

研究分野：生命分析化学

キーワード：DNA mRNA 遺伝子発現制御 バイオ分析 核酸医薬 グアニン4重鎖構造 光二量化 アントラセン

### 1. 研究開始当初の背景

申請者らは、これまでに電気化学活性、金属配位能、光反応性など様々な機能を有する構造を組み込んだ DNA を合成して DNA の機能制御、バイオ分析に応用してきた。これらの研究の中で DNA の末端同士、あるいは DNA 鎖中の 2 箇所を繋いで、環状構造を形成させ標的配列の認識をエントロピー的に有利にしたり、Ω 構造形成により新しい配列を作って、DNAzyme の活性を制御したりすることができることを示してきた。DNA や RNA のグローバルな構造、特に Ω 構造形成をコントロールすることができれば、これを人工的な核酸のスプライシングと見做すことができ、関連する生命現象を制御するための画期的な汎用技術に繋がるのではないかと考えた (図 1)。

これまで、試験管中で、しかもスプリット DNAzyme の再構成などの完全人工系において、DNA の Ω 構造形成に基づく人為的スプライシングの原理がハイブリダイゼーションの制御をとおして動作することを確認している。このコンセプトが細胞中、さらに in vivo の酵素反応、翻訳反応で動作し、遺伝子発現を制御することができれば、本手法は、核酸医薬の新しい開発戦略 (エクソン・スキップ治療など)、またはケミカルバイオロジーの汎用の研究ツールとなる。確立された要素技術の上に立案された非常に挑戦的な研究提案である。

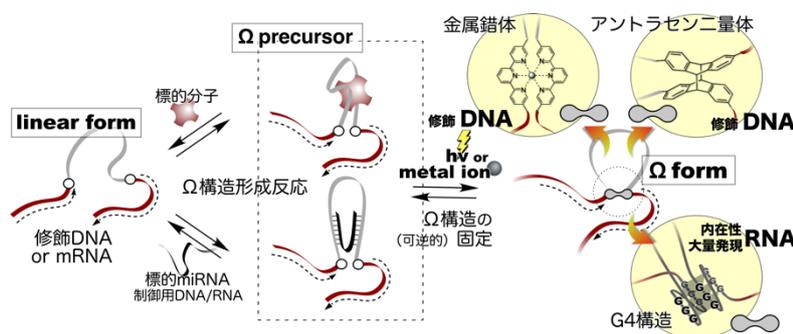


図 1 Ω 構造形成誘導を利用した核酸の機能制御

### 2. 研究の目的

DNA や RNA のグローバルな構造を操ってその塩基配列を可逆的にスプライシング (編集) する。具体的には標的とする生理活性分子、及び 内在性、または細胞導入した短い DNA や miRNA 等を鋳型にして a) 修飾 DNA や b) mRNA の配列の一部をつまみ出し、一次構造においては互いに離れた二箇所を繋ぎ留めて Ω 型構造を形成させる (図 1: Ω precursor)。a) 化学修飾 DNA においては、光や金属イオンなどの刺激により Ω 構造を固定化し、特定の mRNA に相補的な新しい塩基配列を与えるよう配列設計する。アンチセンスの作用機序を利用して当該遺伝子をノックダウンする。b) RNA に関しては化学修飾せず、天然の mRNA に Ω 構造を誘導し、狙った位置に安定な 4 重鎖 (G4) 構造を形成させ、リボソームの進行を抑えて下流の遺伝子の発現を制御したい (図 2)。

本研究の着想のモデルは生物が行なっているスプライシングである。人工の化学修飾 DNA や mRNA に意図して Ω 型構造を誘起して、塩基配列を編集しようという発想は申請者の知る限りない。配列編集の対象が DNA か RNA かで戦略は自ずと異なる。DNA の場合、細胞外から一本鎖を導入することになるので外部刺激に応答する非天然分子を挿入することで天然にない特定の刺激に応答するトリガー機能を与えることができる。RNA の場合、内在性の mRNA に Ω

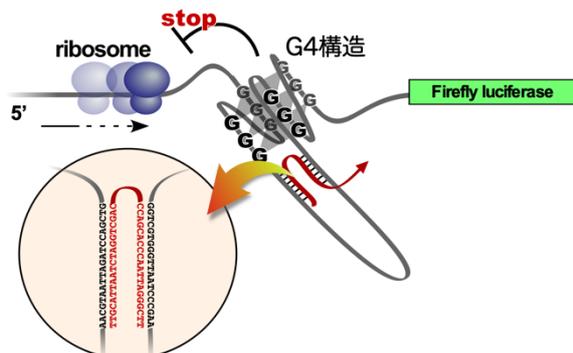


図 2 Staple 核酸による遺伝子発現の制御

型構造を誘起する方法を採用する。連続 G 配列間の介在配列部分が長くてもその部分が特定の構造をとれば安定な G4 構造を形成することを偶然発見したのでこれを積極的に利用することにした。

### 3. 研究の方法

アントラセンを基体とするアミダイト試薬を合成し、DNA 自動合成装置にて2つのアントラセンを DNA の主鎖骨格に組み込んだ。Ω 型構造を誘起できる相補鎖存在下、および非存在下にて光照射 (366 nm) を行い、HPLC を用いて反応を経時的に追跡した。さらに、新たに生じた生成物の質量分析を行った。

DNA や RNA において G4 構造が形成するためには、一般には2塩基以上の連続グアニン配列 (連続 G 配列) 4つが互いに近接して存在している必要がある。連続 G 配列間に長い介在配列が存在するような一次構造 (preG4 配列) においては G4 構造は形成できないが、この介在配列に働きかけて一次構造上互いに離れた連続 G 配列同士を空間的に引き寄せることで G4 構造を誘導することができることを見出している。mRNA の 5'UTR (非翻訳領域) には多くのグアニンが保存されているので、この手法の標的とすることの可能な preG4 配列を見つけることは難しくはない。蛍光性タンパク質をコードしたレポーター遺伝子を利用した *in vitro*、トランスフェクションしたレポーター遺伝子を用いた、あるいは天然の内在性遺伝子を標的とした *in cell*、およびマウスを用いた *in vivo* 実験により mRNA を標的とした遺伝子の発現制御を行った。具体的には、長い介在配列 (100bp) 上の、それを挟む2つの連続 G 配列の近くの互いに離れた2箇所に相補的な短鎖 DNA あるいは RNA をハイブリダイズさせることで分断された連続 G 配列を物理的に手繰り寄せ、安定な G4 構造の形成を誘導した。G4 構造形成に関する基礎的な検討として、同構造に結合して光る ThT (チオフラビン T) を用いた蛍光滴定により G4 構造の有無を観測した。構造的に極めて安定な G4 構造の形成位置で酵素反応が止まる事実に着目して、標的 mRNA を鋳型とした逆転写反応を利用したいわゆるストップアッセイにより G4 形成位置を確認した。発現量はレポーター遺伝子を利用する場合にはその蛍光シグナルにより、また内在性のタンパク質を利用する場合には Western blot によりモニタした。動物実験においては心疾患モデルマウスを使用した。心肥大を伴う心臓疾患は致命的なので遺伝的に維持されたモデルマウスは存在しない。よって、心臓の大動脈弓を結紮して病態を再現したマウスを使用した。責任遺伝子の発現量の変化、および心臓のサイズ、心エコーによる拍動機能などの表現型をモニターすることで評価した。

### 4. 研究成果

#### アントラセンの光二量化を利用した DNA の機能制御

アントラセンの2位と6位からヘキサメチレンリンカーを介してそれぞれフォスホロアミダイトおよびジメトキシトリチル基を導入したアミダイト試薬を合成した。さらにこの構造を DNA 骨格上の互いに離れた2箇所に組み込んだアントラセン-DNA (**Ant<sub>2</sub>DNA**) の合成を行い、HPLC により単離精製し、質量分析 (MALDI-TOF MS) により **Ant<sub>2</sub>DNA** を同定することができた。**Ant<sub>2</sub>DNA**、および導入した2つのアントラセンの外側の2つの塩基配列に相補的なタンデム配列であるテンプレート存在下、光照射 (366 nm) により新しい成分が生成した。同実験条件下、テンプレート非存在下においては同様の成分が生成することはなかった。この新たな生成物は光照射前と同じ分子量を有しており、期待した Ω 型で固定された DNA と考えている。しかしながら、光二量化の反応収率は 30-40 %程度であり、照射時間を延長してもそれ以上に反応が進行することはなく、むしろ分解生成物と思われる多くの成分の生成が無視できないレベルになった。末端に導入したアントラセン同士など、アントラセンの動きに自由度が残されている条件においては二量化反応は数秒でほぼ完結することがわかっている。テンプレートとの二本鎖構造中において鎖中に組み込まれた2つのアントラセンは二量化に最適のスタッキングを形成できず、30 %程度の反応収率が現条件におけるいわゆる PSS (光

定常状態)と考えた。PSSを二量体側にシフトさせるためにはアントラセン周りの構造を最適化する必要がある。現在使用している2,6置換構造を1,4または1,8置換体に変更して、骨格中に固定されたアントラセン同士がより容易にスタッキングできるよう変更することはひとつの改善策になるのではないかと考えている。

#### staple 核酸による mRNA の発現制御

mRNA の 5'UTR の塩基配列から、2つに分断された4つの連続 G 配列にあたりをつけ、もっとも長い介在配列の2箇所に相補的な短鎖 DNA または RNA を staple として設計し実験に使用した。in vitro の実験においては、G4 リガンドである ThT の蛍光によって G4 形成を確認することができた。また、逆転写反応を利用したストップアッセイにより、逆転写の停止位置を確認し、これは G4 形成を想定した位置と一致していた。また、staple DNA の導入によりレポーター遺伝子の発現は著しく抑制されていた。staple により 5'UTR に誘導した G4 構造がリボソームの進行を止め、または停滞・遅延させることで、その ORF への到達を阻害したと考えている。これらのことは、Staple によって誘導された G4 構造は熱力学的にあるいは速度論的に極めて安定なため、RNA 上での重要な生命現象、すなわち、逆転写 (逆転写酵素) や翻訳 (リボソーム) の進行を阻害することを示している。

in cell においては、必要な標的遺伝子と Staple を同時導入した細胞を使用した。合成 5'UTR、および天然配列の 5'UTR いずれにおいても、対応する Staple RNA により下流のレポーター遺伝子の発現量が有意に抑えられていることをその蛍光シグナルから観測することができた。遺伝子発現制御だけでなく、与えられた 20 量体程度の長さの Staple RNA に対して機能する合成 5'UTR-レポーター遺伝子を実験できることは、ガンやその他の様々な細胞の機能不全に関与していることがわかっている miRNA の検出に利用できることを示している。

in vivo の実験では心臓疾患を対象とした。大動脈弓の結紮により人工的に病態を再現したマウスに対して Staple 配列をコードしたプラスミドをアデノ随伴ウイルス (AAV) を介して尾静注により投与した。本系においては、体内において合成された RNA が staple として機能することを期待している。責任遺伝子と考えられている TrpC6 (Ca<sup>2+</sup>チャネル) の 5'UTR を標的とした。投与後、経時的にマウスの心臓を観察した結果、staple を投与していないマウスの心臓は肥大しその心機能は低下したが、staple を投与したマウスの心臓の機能低下は最小限に抑えられていた。このとき、staple 投与により、タンパク質 TRPC6 の量は心臓において有意に低下していたが、AAV が到達しないことが知られている腎臓においてはほとんど変化が見られなかった。また、mRNA の合成量に関しては、心臓においても staple の有無によって変化はなかった。このことは、staple RNA は (転写過程ではなく) 翻訳過程に作用して TrpC6 発現を抑制したことを示している。また、タンパク質アレイにより、導入した staple RNA に対し、相補性の高い塩基配列をもつ遺伝子がコードするいかなるタンパク質に対してもその合成量の減少は観察されなかったため、staple が、アンチセンス、あるいは RNAi 機構で機能している可能性は排除することができた。よって、期待したとおり、AAV により導入した staple RNA は TrpC6 の 5'UTR にあるスプリットされた連続 G 配列を手繰り寄せ、そこに G4 構造が誘導された結果、リボソームの進行を停滞、あるいは遅延させ、心機能の低下を抑制したものと考えられる。

非天然構造を主鎖骨格とする生体中で極めて安定で、かつ RNA に対して非常に強くハイブリダイズすることが知られている多くの人工核酸が開発されている。本系は、アンチセンス法や RNAi のように、標的にハイブリダイズした後にその箇所に対する酵素反応を伴わないので人工核酸と相性が良い。今後は、人工核酸を staple とし、DDS (drug delivery system) 技術によりこれを標的組織に届けて効果的に機能させ、核酸医薬としての可能性を追求したい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Y. Kitamura, K. Nagai, T. Furuzono, Y. Katsuda, T. Ihara	4. 巻 39
2. 論文標題 Cooperative Recognition of a Repetitive Sequence through Consecutive Formation of Triplex and Duplex Structures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 97-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2019.1679833	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 Y. Kitamura, R. Shobu, H. Matsuura, A. Jyo, T. Ihara	4. 巻 36
2. 論文標題 Xylitol Separation from a Polyol Mixture Using Lanthanide Ion-loaded Resin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anal. Sci.	6. 最初と最後の頁 769-773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.19N032	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 Y. Kitamura, Y. Azuma, Y. Katsuda, T. Ihara	4. 巻 56
2. 論文標題 Catalytic Formation of Luminescent Lanthanide Complexes Using an Entropy-driven DNA Circuit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 3863-3866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc00602e	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 Y. Kitamura, K. Mishio, P. Arslan, B. Ikeda, C. Imoto, Y. Katsuda, T. Ihara	4. 巻 36
2. 論文標題 Electrochemical Molecular Beacon for Nucleic Acid Sensing in a Homogeneous Solution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anal. Sci.	6. 最初と最後の頁 959-964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.19P456	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 Y. Kitamura, T. Taniguchi, M. Tsutsumi, L. Nurdiwijayanto, T. Matsuo, Y. Katsuda, T. Ihara	4. 巻 36
2. 論文標題 A RuO <sub>2</sub> Nanosheet as a Novel Quencher-free Platform for the Detection of Nucleic Acids in a Homogeneous Solution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anal. Sci.	6. 最初と最後の頁 397-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20C004	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 T. Satoh, S. Kouroki, Y. Kitamura, T. Ihara, K. Matsumura, S. Iwase	4. 巻 12
2. 論文標題 Detection of Prostate-specific Antigen in Semen Using DNA Aptamer: an Application of Nucleic Acid Aptamer in Forensic Body Fluid Identification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anal. Methods	6. 最初と最後の頁 2703-2709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0AY00371A	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 S. Kumamoto, K. Nakatake, S. Fukuyama, K. Yasuda, Y. Kitamura, M. Iwatsuki, H. Baba, T. Ihara, Y. Nakanishi, Y. Nakashima	4. 巻 14
2. 論文標題 A Dynamically Deformable Microfilter for Selective Separation of Specific Substances in Microfluidics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomicrofluidics	6. 最初と最後の頁 64113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0025927	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 T. Kamura, Y. Katsuda, Y. Kitamura, T. Ihara	4. 巻 526
2. 論文標題 G-quadruplexes in mRNA: A Key Structure for Biological Function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 261-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.168	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 Y. Kitamura, A. Nozaki, R. Ozaki, Y. Katsuda, T. Ihara	4. 巻 2
2. 論文標題 Catalytic Formation of Luminescent Complex Clusters Based on Autonomous Strand Exchange Reaction of DNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Appl. Bio. Mater.	6. 最初と最後の頁 2988-2933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.9b00326	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 H. Shimada, Y. Kiyozumi, Y. Koga, Y. Ogata, Y. Katsuda, Y. Kitamura, M. Iwatsuki, K. Nishiyama, H. Baba, T. Ihara	4. 巻 298
2. 論文標題 A Novel Cholinesterase Assay for the Evaluation of Neurotoxin Poisoning Based on the Electron-transfer Promotion Effect of Thiocholine on an Au Electrode	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sens. Actuatur. B-Chem.	6. 最初と最後の頁 126893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.snb.2019.126893	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 Y. Kitamura, K. Nagai, T. Furuzono, Y. Katsuda, T. Ihara	4. 巻 39
2. 論文標題 Cooperative Recognition of a Repetitive Sequence through Consecutive Formation of Triplex and Duplex Structures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 97-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2019.1679833	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 T. Kamura, Y. Katsuda, Y. Kitamura, T. Ihara	4. 巻 526
2. 論文標題 G-quadruplexes in mRNA: A Key Structure for Biological Function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 261-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.168	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 T. Ihara, Y. Kitamura, Y. Katsuda	4. 巻 12
2. 論文標題 Metal Ion-Directed Specific DNA Structures and Their Functions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life12050686	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 S. Fukuyama, S. Kumamoto, S. Nagano, S. Hitotsuya, K. Yasuda, Y. Kitamura, M. Iwatsuki, H. Baba, T. Ihara, Y. Nakanishi, Y. Nakashima	4. 巻 228
2. 論文標題 Detection of cancer cells in whole blood using a dynamic deformable microfilter and a nucleic acid aptamer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Talanta	6. 最初と最後の頁 122239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.talanta.2021.122239	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 Y. Kitamura, K. Yoshimura, R. Kuramoto, Y. Katsuda, T. Ihara	4. 巻 37
2. 論文標題 Catalytic Amplification of Electrochemical Signal in Homogeneous Solution Using an Entropy-driven DNA Circuit	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anal. Sci.	6. 最初と最後の頁 533-537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20SCN04	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 K. Ono, Y. Kitamura, T. Zhang, H. Tsutsuki, A. Rahman, T. Ihara, T. Akaike, T. Sawa	4. 巻 16
2. 論文標題 Cysteine Hydropersulfide Inactivates beta-Lactam Antibiotics with Formation of Ring-Opened Carbothioic S-Acids in Bacteria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Chem. Biol.	6. 最初と最後の頁 731-739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.1c00027	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11件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 井原敏博
2. 発表標題 核酸化学に基づいて生命現象を診る・制御する
3. 学会等名 2020年 日本化学会九州支部秋期研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田 翔;勝田 陽介;北村 裕介;佐藤 慎一;井原 敏博
2. 発表標題 細胞内microRNAの高感度検出を目的とした新規リボスイッチの開発
3. 学会等名 日本分析化学会第69年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋 美鈴;北村 裕介;勝田 陽介;井原 敏博
2. 発表標題 ルテニウム-白金複合錯体を鋳型特異的に放出するDNAプローブの合成とその遺伝子解析への応用
3. 学会等名 日本分析化学会第69年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北村 裕介;工藤 悠暉;勝田 陽介;中島 雄太;安田 敬一郎;熊本 清太郎;岩槻 政晃;馬場 秀夫;中西 義孝;井原 敏博
2. 発表標題 核酸の連鎖的鎖交換反応を利用したシグナル増幅型腫瘍細胞検出法の開発
3. 学会等名 日本分析化学会第69年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋 美鈴;西村 健人;北村 裕介;勝田 陽介;井原 敏博
2. 発表標題 アントラセン光二量化反応を利用した鎖乗り換え型三本鎖核酸の形成
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田 翔;勝田 陽介;佐藤 慎一;北村 裕介;井原 敏博
2. 発表標題 RNA 高次構造の分割と再構成による新規リボスイッチの設計
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Ihara
2. 発表標題 Control of the global structures of DNA/RNA for regulation of gene expression
3. 学会等名 The 12th JKBT (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuto Kamura, Yousuke Katsuda, Yusuke Kitamura, Masaki Hagihara, Shinichi Sato, Toshihiro Ihara
2. 発表標題 Development of a novel technology for suppression of gene expression based on specific secondary structure induction in RNA by staple oligomer
3. 学会等名 The 14th International Student Conference on Advanced Science and Technology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井原敏博
2. 発表標題 核酸の高次構造形成に基づく機能創出
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Ihara, T. Kamura, H. Ohura, Y. Kitamura, S. Sato, M. Hagihara, Y. Katsuda
2. 発表標題 Regulation of DNzyme Activity and Gene Expression by Structure Control of Relevant DNA/RNA
3. 学会等名 The 24th Joint Seminar of the Kyushu Branch of the CSJ and the Busan Branch of KCS（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Ihara, Y. Kitamura, Y. Katsuda
2. 発表標題 Global Structure Control of DNA/RNA for Bioanalysis and Regulation of Gene Expression
3. 学会等名 Asian Conference on Analytical Sciences 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 日本核酸化学会、共同執筆	4. 発行年 2020年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 576
3. 書名 核酸科学ハンドブック	

1. 著者名 T. Ihara, Y. Kitamura, Y. Katsuda	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 未定
3. 書名 Handbook of Chemical Biology of Nucleic Acids	

〔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	勝田 陽介  (Katsuda Yousuke)  (50632460)	熊本大学・大学院先端科学研究部(工)・助教   (17401)	
研究分担者	北村 裕介  (Kitamura Yusuke)  (80433019)	熊本大学・大学院先端科学研究部(工)・助教   (17401)	

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