

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05106

研究課題名(和文) 核酸分子の構造制御を基盤としたmicroRNA阻害薬の開発

研究課題名(英文) Development of anti-miRNA oligonucleotides on the basis of structure control.

研究代表者

小松 康雄 (Komatsu, Yasuo)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・副研究部門長

研究者番号：30271670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：独自の手法でクロスリンクした2本鎖(CL2本鎖)を、miRNAのアンチセンス鎖に位置を変えて導入したanti-microRNA oligo(CL-AMO)を複数種類合成した。このCL-AMOを細胞内に導入し、miRNAへの影響を調べた。その結果、2本鎖構造の分子内の位置に応じ、miRNAに異なる修飾が誘導されること、また分子構造によって細胞内分布が異なる傾向が有ることを見出した。また、CL-AMOを乳がん細胞に添加した結果より、CL-AMOが従来型よりもがん細胞の増殖を長期間に渡って抑制できることを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、CL2本鎖を導入することでAMOの活性が大きく向上することは明らかにしていたが、miRNAにどのような影響を与えているか、また2本鎖構造が核酸の細胞内における分布にどのような影響を与えるかは明らかでは無かった。今回、CL2本鎖を有するCL-AMOが結合したmiRNA側が、AMOの構造に依存して特異な修飾を受けることを明らかにした。加えて、細胞に導入されたAMOの細胞質から核内への移行が分子構造に依存する可能性も見出した。さらに、CL-AMOが市販のAMOよりも長期間に渡って乳がん細胞の増殖を抑制したことから、乳がん治療における新たな治療につながる技術を本研究より得ることができた。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we constructed anti-microRNA oligonucleotides (CL-AMOs) and transfected them into cells. From northern blotting analyses, 3'-end trimming and tailing of miRNA were mediated in transfection of the AMO containing the CL-duplex at 3'-end. After transfection, most of single-stranded AMO molecules were promptly transported to nucleus, while CL-AMOs remained in cytoplasm. In addition, we transfected CL-AMO into breast cancer cell line, verified that CL-AMO could suppress breast cancer cell proliferation for a long duration, compared to single stranded or commercially available AMOs.

研究分野：核酸化学

キーワード：microRNA アンチセンス RNA oligonucleotide oligonucleotide therapy

## 1. 研究開始当初の背景

microRNA(miRNA)は mRNA の非翻訳領域に結合することで、その翻訳を調節している。現在ヒトでは約 2,500 種類の miRNA が発見されているが、一部の miRNA の発現量の異常は疾病を誘発することが確認されている。miRNA と相補的な配列を有するアンチ miRNA オリゴ(AMO)は、miRNA の mRNA への結合を阻害することから、医薬品としても期待されている。例えば、Hepatitis C virus (HCV) の増殖に必要な miRNA-122 (miR-122, 肝臓で発現)に対する AMO が良好な結果を示し、AMO の医薬品としての高い可能性を証明した (N.Engl.J.Med., 368,1685, 2013)。

AMO は、結合配列のみから成る 1 本鎖型と、一部に 2 本鎖構造を有する 2 本鎖型に分けることが可能である。2 本鎖型は 1 本鎖型よりも高い抑制効果を有するが、コストの観点からより低投与量で持続的効果を示すことが求められている。研究代表者らはこれまでに、この 2 本鎖構造に着目し、2 本鎖核酸中の塩基を除去後、ヘリックス内部を 2 価のリンカーによってクロスリンク (CL) する技術を開発してきた (J. Am. Chem. Soc., 131, 13208, 2009; Chem. Comm., 48, 2143, 2012)。クロスリンクされた 2 本鎖 (CL2 本鎖) は天然核酸と同じ構造を有し (Langmuir, 28, 17211, 2012)、核酸分解酵素に対する耐性も向上する。また最近、CL2 本鎖は、自らの 2 本鎖構造のみではなく、隣接する 1 本鎖領域における塩基対結合までも高度に安定化する性質を有することを見出した。さらにこの CL2 本鎖を有する AMO (CL-AMO) は、従来の AMO よりも高い活性を示すことも確認し、同構造の有効性を実証した。

一方、酵素による転写から作製された siRNA の繰り返し配列から成る高分子 RNA は、金属イオン添加でコンパクトにフォールディングされ、細胞内に導入後も持続的な効果を示す (Nat. Mater., 11, 316, 2012)。また、ヒトなど多くの生物種で発見された環状 RNA は、一分子内に多数の miRNA を結合させその調節を担っている (Nature, 495, 333, 2013)。これら長鎖 RNA はフォールディングや環形成によって、細胞内において一過的ではなく持続的に作用する。つまりこれらは、分子構造が生体内における活性の持続性と密接に関連していることを示唆しており、その制御技術を合成核酸にも取り入れることが今後の核酸医薬の効果を上げる上で重要ではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

microRNA (miRNA) と相補的なオリゴ (AMO) は、miRNA の効果を阻害することから医薬品としても期待されている。AMO の中でも分子内に 2 本鎖構造を有するタイプは、特に高い抑制活性を示すが、経時的に発現する miRNA の効果を抑え続けるには、持続性を上げることが不可欠である。研究代表者らはこれまでに、独自の方法で 2 本鎖の向かい合う脱塩基部位の糖と糖を CL した 2 本鎖部分を miRNA のアンチセンス鎖の両末端に接続した AMO が miRNA の活性を効果的に抑制することを見出した。しかしながら、AMO 添加後の標的 miRNA への影響や、2 本鎖構造が核酸の細胞内における分布にどのような影響を与えるかについては未解明であった。そこで本研究において研究代表者らは、CL2 本鎖を有する AMO を複数種類合成し、それぞれの AMO 添加によって誘導される miRNA 側の影響と細胞内における AMO の分布をそれぞれ調べる。さらにその知見を基に、最も高い miRNA 抑制活性を有する AMO によってがん細胞の増殖抑制が可能かどうかについても評価する。

## 3. 研究の方法

構造の異なる CL-AMO を合成して細胞内に導入後、miRNA への影響を調べる。また、2 本鎖構造

を有する AMO の細胞内局在への影響と、CL-AMO によるがん細胞の増殖抑制効果についても評価する。

( 1 ) 2 本鎖構造を有する AMO の構築と細胞内 miRNA に対する影響

miR-21 のアンチセンス鎖の 5'、3' 末端のいずれか一方、または両端に CL2 本鎖構造を有する AMO を合成し、細胞内に導入後、miR-21 に対する影響を調べる。

( 2 ) 1 本鎖または 2 本鎖構造の AMO の細胞内局在の評価

miR-21 のアンチセンス鎖の 5'、3' または両端に 1 本鎖、2 本鎖または CL2 本鎖構造を有する AMO を合成し、それぞれ Alexa Fluor546 で標識する。蛍光標識 AMO を細胞内に添加し、細胞内における分布を共焦点レーザー顕微鏡によって調べる。

( 3 ) 乳がん細胞の増殖抑制

CL-AMO を用い、乳がん細胞の増殖抑制が可能かどうかを調べる。

#### 4 . 研究成果

( 1 ) 2 本鎖構造を有する AMO の構築と細胞内 miRNA に対する影響

これまでに、miR-21 のアンチセンス配列の 5' と 3' の両末端に CL2 本鎖を有する 5'3'CL が、miR-21 の細胞内における遺伝子発現制御の作用を強力に抑制することを確認していた。さらに、5'末端にのみ CL2 本鎖を有する 5'CL の方が 3'末端に 2 本鎖構造を有する 3'CL よりも高い活性を示す結果も得ていた。これら 3 種類の CL-AMO をそれぞれ HeLa 細胞に添加し、細胞内の RNA を回収して miR-21 のノーザンプロットを行った。その結果、5'CL および 5'3'CL を添加した細胞では、2 つのバンドとして miR-21 が確認された( 図 1 )。これまでの他の研究より、miR-21 の 3'末端にシチジンが 1 残基付加した isoform が存在することが報告されていることから、我々の結果もそれと一致する結果となった。一方、3'CL を添加した細胞から回収された miR-21 では複数のバンドが見られ、miR-21 の高分子化と分解が起きていた( 図 1 )。1 本鎖の AMO を添加した場合、miRNA の 3'末端へのヌクレオチドの付加( tailing )と分解( degradation )が生じることが報告されていることから、3'CL ではその miRNA 修飾が進行した可能性が高い。つまり今回の結果は、5'3'CL および 5'CL を細胞内に添加した場合では標的 miRNA に対する影響は無いが、3'CL の添加では miRNA に対する付加と分解が誘導されるということを示している。この AMO による相違は、miRNA 抑制活性とも相関していることから( 5'3'CL>5'CL>>3'CL ) AMO 分子内の 2 本鎖構造の位置が標的 miRNA の修飾に影響している可能性が高いと考えている( Mol. Thera. Nucl. Acids, 10, 64, 2018 )。

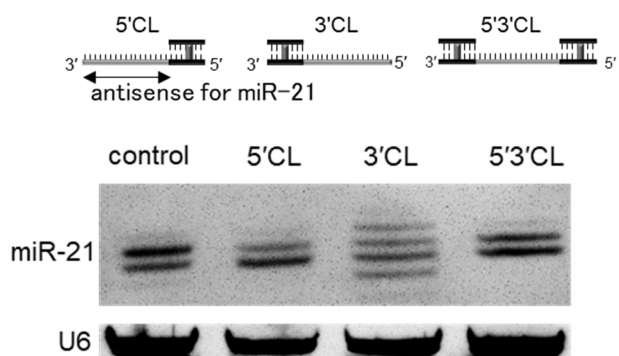


図 1

( 2 ) 1 本鎖または 2 本鎖構造の AMO の細胞内局在

はじめに、miR-21 のアンチセンス配列( 22 mer )を中央に有する 46 mer の 1 本鎖 AMO ( 5'3'SS、図 2a ) 完全に相補的な 2 本鎖で両末端を CL して解離を抑制した 2 本鎖( DS-CL )、アンチセンス領域は 1 本鎖で、両末端に相補的な通常の 2 本鎖構造を有する AMO ( 5'3'DS )、両末端に CL2 本鎖を有する AMO ( 5'3'CL ) をそれぞれ合成した。いずれの AMO も 2'-O-methyl RNA 体から合成し、アンチセンス鎖を含む配列の 5'末端に Alexa Fluor546 を導入した。合成した AMO を HeLa

細胞に導入し、細胞内における局在を調べ、核内と細胞質で観察された蛍光強度より核内の蛍光強度を算出した（図 2b）。

実験の結果、1本鎖の5'3'SSは細胞内に導入後、速やかにほとんどの分子が核内に移行した。一方、完全な2本鎖構造を形成しmiRNAが結合する領域を持たないDS-CLはほとんどが細胞質内に残存した。また、両末端に通常のワトソン-クリック型塩基対で結合した12merの2本鎖構造を有する5'3'DSは、1本鎖と同じく核内に存在した。これは、5'3'DSでは末端の2本鎖が解離し1本鎖になったため5'3'SSと同じ挙動を示したと考えられる。また、両端に12merのCL2本鎖を有する5'3'CLでは核内の存在量が5'3'SSより低下し、DS-CLよりは高くなった。これらの結果より、分子量が大きい2本鎖核酸は細胞質内に留まり、46merであっても1本鎖の場合は非常に速やかに核内に移行することを確認した。加えて、通常の塩基対から形成される2本鎖構造は細胞内において1本鎖に解離している可能性が高いが、CL2本鎖は細胞内でも維持され、核内へのAMOの移行に対しては抑制的に作用することを確認した。

またこれまでの結果より、5'3'CLは5'3'SSよりも非常に高いmiRNA抑制活性を有することが示されている。5'3'CLは細胞質内に留まる比率が5'3'SSよりも高いことから、細胞質内に存在することがmiRNAの抑制には有利となる可能性が今回の結果より示された。これは、成熟したmiRNAは細胞質内で作用することから、細胞質で作用できるAMOほどmiRNAとの結合頻度も上昇するためと推察できる。

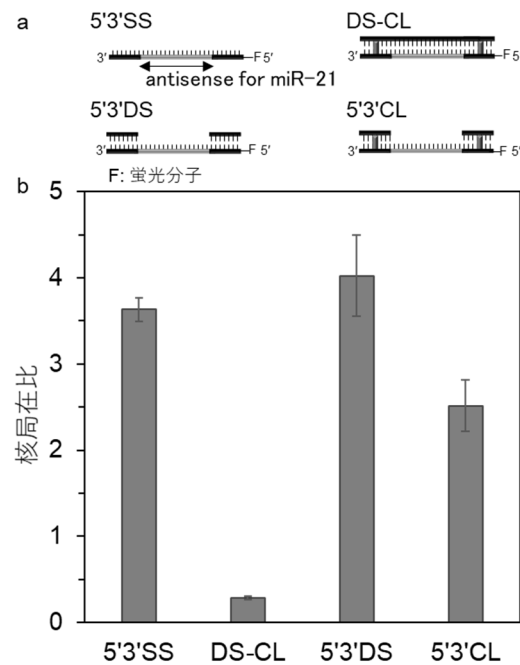


図 2

### (3) CL-AMOによる乳がん細胞の増殖抑制

これまで、ルシフェラーゼ遺伝子を用いたレポーターアッセイによって、CL-AMOが市販のAMOよりも強いmiRNA抑制作用を示すことは確認してきたが、内在性のmiRNAを標的にした効果を調べていなかった。そこで本研究において研究代表者らは、レポーターアッセイにおいて最も高いmiRNA抑制活性を示した5'3'CLを用い、がん細胞の増殖抑制が可能かどうかを調べた。多くのがん細胞において発現量が増加しているmiR-21を標的とする5'3'CLを合成し、乳がん細胞株(MCF-7)へ添加し、その増殖抑制効果を調べた。AMOを細胞に導入して10日後までの細胞増殖能を調べたところ、5'3'CLは従来の1本鎖型AMO(市販、図3LNA)および同じく市販の2本鎖構造を有するAMOよりも長時間に渡って細胞増殖を抑制できることを確認した(図3、Nucle. Nucle. Acids, 39, 225, 2020)。この結果より、CL2本鎖を有するAMOは、乳がん細胞の増殖抑制に対して有効である。

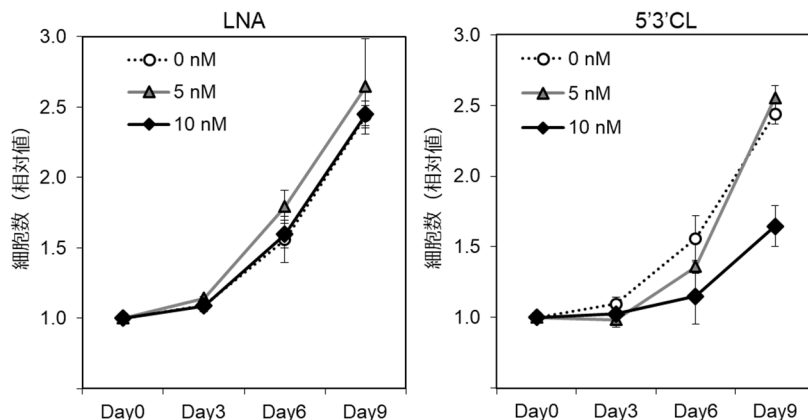


図 3

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakamura Akiyoshi, Wang Daole, Komatsu Yasuo	4. 巻 503
2. 論文標題 Biochemical analysis of human tRNA <sup>His</sup> guanylyltransferase in mitochondrial tRNA <sup>His</sup> maturation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 2015 ~ 2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.07.150	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 Akiyoshi, Wang Daole, Komatsu Yasuo	4. 巻 24
2. 論文標題 Molecular mechanism of substrate recognition and specificity of tRNA <sup>His</sup> guanylyltransferase during nucleotide addition in the 3' → 5' direction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 RNA	6. 最初と最後の頁 1583 ~ 1593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1261/rna.067330.118	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 Suzuki Tetsuya, Katayama Yuri, Komatsu Yasuo, Kamiya Hiroyuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Analysis of large deletion mutations induced by abasic site analog in human cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes and Environment	6. 最初と最後の頁 24 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-018-0110-7	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 Hirano Yu, Kojima Naoshi, Komatsu Yasuo	4. 巻 75
2. 論文標題 Synthesis and Application of Interstrand Cross-Linked Duplexes by Covalently Linking a Pair of Abasic Sites	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry	6. 最初と最後の頁 e63 ~ e63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpnc.63	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 Kawamura Shuhei, Ito Yoshihiko, Hirokawa Takatsugu, Hikiyama Eriko, Yamada Shizuo, Shuto Satoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Ligand-Phospholipid Conjugation: A Versatile Strategy for Developing Long-Acting Ligands That Bind to Membrane Proteins by Restricting the Subcellular Localization of the Ligand	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 4020 ~ 4029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b00041	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 Kanada Ryutaro, Tanabe Makoto, Muromoto Ryuta, Sato Yukina, Kuwahara Tomoki, Fukuda Hayato, Arisawa Mitsuhiro, Matsuda Tadashi, Watanabe Mizuki, Shuto Satoshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Synthesis of Chiral cis-Cyclopropane Bearing Indole and Chromone as Potential TNF Inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7672 ~ 7682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b00466	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 Mie Yasuhiro, Hirano Yu, Kowata Keiko, Nakamura Akiyoshi, Yasunaga Mayu, Nakajima Yoshihiro, Komatsu Yasuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Function Control of Anti-microRNA Oligonucleotides Using Interstrand Cross-Linked Duplexes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 64 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.omtn.2017.11.003	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 Suzuki Tetsuya, Imada Takashi, Komatsu Yasuo, Kamiya Hiroyuki	4. 巻 36
2. 論文標題 Comparison of DNA fragments as donor DNAs upon sequence conversion of cleaved target DNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 428 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2017.1310385	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 小松康雄	4. 巻 33
2. 論文標題 分子構造制御による高活性なmiRNA阻害核酸の構築	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BIO CLINICA	6. 最初と最後の頁 58 ~ 60
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 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 Mizuno Akira, Kameda Tomoshi, Kuwahara Tomoki, Endoh Hideyuki, Ito Yoshihiko, Yamada Shizuo, Hasegawa Kimiko, Yamano Akihito, Watanabe Mizuki, Arisawa Mitsuhiro, Shuto Satoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Cyclopropane-Based Peptidomimetics Mimicking Wide-Ranging Secondary Structures of Peptides: Conformational Analysis and Their Use in Rational Ligand Optimization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 3159 ~ 3168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201605312	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 Mizuno Akira, Matsui Kouhei, Shuto Satoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 From Peptides to Peptidomimetics: A Strategy Based on the Structural Features of Cyclopropane	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 14394 ~ 14409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201702119	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 Akazawa-Ogawa Yoko, Komatsu Yasuo, Nakajima Yoshihiro, Kojima Naoshi, Hagihara Yoshihisa	4. 巻 -
2. 論文標題 PCR-based approach for site-specific conjugation of long double-stranded DNA to a single-domain VHH antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	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) 10.1093/jb/mvaa029	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 Suzuki Tetsuya, Katayama Yuri, Komatsu Yasuo, Kamiya Hiroyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Large deletions and untargeted substitutions induced by abasic site analog on leading versus lagging strand templates in human cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mutagenesis	6. 最初と最後の頁 421 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mutage/gez034	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 Ikegami Masiki, Hirano Yu, Mie Yasuhiro, Komatsu Yasuo	4. 巻 166
2. 論文標題 Adsorptive Stripping Voltammetry for the Determination of Dissolved Oxygen Using a Mesoporous Pt Microelectrode	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of The Electrochemical Society	6. 最初と最後の頁 B542 ~ B546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1149/2.0021908jes	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 Okumura Sho, Hirano Yu, Komatsu Yasuo	4. 巻 39
2. 論文標題 Inhibition of breast cancer cell proliferation with anti-microRNA oligonucleotides flanked by interstrand cross-linked duplexes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 225 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2019.1671595	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12件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平野 悠、扇谷仁希、三重安弘、小綿 恵子、小松 康雄
2. 発表標題 クロスリンク 2 本鎖構造を有する anti-miRNA オリゴ核酸の細胞内動態
3. 学会等名 核酸医薬学会 第4回年会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 池上真志樹、平野 悠、三重安弘、小松康雄
2. 発表標題 アノード溶解によるナノポーラスゴールド形成の電極サイズ依存性
3. 学会等名 応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木哲矢、今田貴士、小松康雄、紙谷浩之
2. 発表標題 標的DNAに切断を導入する配列変換におけるdonor核酸の比較
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会第2回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平野 悠、池上真志樹、小綿恵子、小松康雄
2. 発表標題 Construction of a bienzyme immobilizing microelectrode by cross-linked DNA scaffolds and its application to analysis of cellular metabolism.
3. 学会等名 The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三重安弘、平野 悠、小綿恵子、小松康雄
2. 発表標題 架橋化構造を有するanti-miRNAオリゴによる神経膠芽腫細胞の増殖抑制効果
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第3回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三重安弘、池上真志樹、小松康雄
2. 発表標題 ナノポーラス構造によるシトクロムP450反応の効率的な電気化学制御
3. 学会等名 2017年度生命科学系合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池上真志樹、平野 悠、三重安弘、小松康雄
2. 発表標題 走査型電気化学顕微鏡用の白金/金コンポジット微細構造電極の開発
3. 学会等名 第65回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平野 悠、扇谷仁希、千高佐知子、三重安弘、小松康雄
2. 発表標題 クロスリンク 2 本鎖構造によるanti-miRNAオリゴの細胞内局在への影響
3. 学会等名 核酸医薬学会 第5回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村彰良、汪 道楽、小松康雄
2. 発表標題 ヒト由来tRNAHis guanylyltransferaseによるミトコンドリアtRNAHisの5'末端修飾反応の解析
3. 学会等名 第21回日本RNA学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松康雄
2. 発表標題 解離しない 2 本鎖核酸の作製と、アンチセンスへの応用
3. 学会等名 関西バイオ医療研究会 第 10 回講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野 悠、千高佐知子、小松康雄
2. 発表標題 Effect of terminal double-stranded structures on intracellular localization of anti-miRNA oligonucleotide
3. 学会等名 International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村彰良、汪 道楽、小松康雄
2. 発表標題 The nucleotide recognition mechanism of human tRNAHis guanylyltransferase in 3' -5' nucleotide addition reaction
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019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	周東 智  (Shuto Satoshi)  (70241346)	北海道大学・薬学研究院・教授    (10101)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	平野 悠  (Hirano Yu)  (70415735)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任 研究員     (82626)	