

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：34506

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01968

研究課題名(和文) 核酸四重鎖のトポロジーで支配される細胞内機能の解明と制御

研究課題名(英文) Analysis and regulation of cellular function of topologies of nucleic acid quadruplex.

研究代表者

高橋 俊太郎 (Takahashi, Shuntaro)

甲南大学・先端生命工学研究所・准教授

研究者番号：40456257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではDNA四重鎖構造のトポロジーの変化が遺伝子複製反応に及ぼす影響を定量的に解析しその細胞内機能を解明することを目的とした。そのために、核酸構造のエネルギー値と複製速度に与える影響の相関解析法を開発し、核酸トポロジーが関与する遺伝子の複製制御機構を定量的に解析した。それにより、四重らせんトポロジーの違いによって複製阻害効果が異なることを明らかにした。さらに、ピレン結合型人工核酸を用いることで、酸化で損傷したVEGF遺伝子のG四重鎖のトポロジーを変化させ、酸化損傷で低下した複製反応の制御機能を回復させることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で明らかにしたトポロジー依存的な遺伝子制御は、遺伝子配列の変化が伴わないことが特徴である。つまり、生命は核酸構造の化学環境に対する多様な応答性を利用し、遺伝子発現を高次化することで、高度な生命現象を獲得してきたと考えられる。例えば、細胞分化・発生などの塩基配列の変異を伴わずに細胞の状態が変化する過程において、このトポロジー制御が重要な役割を果たしている可能性がある。また、このようなシステムが破綻することによって、癌、神経疾患、生活習慣病などの後天的な疾患が引き起こされると考えられる。本研究のさらなる発展により、医療、診断、創薬などの実社会に貢献する様々な分野への研究展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to quantitatively analyze the effects of topological changes in DNA quadruplex structures on gene replication reactions and to elucidate their intracellular functions. For this purpose, we developed a correlation analysis method between the energy value of the nucleic acid structure and the replication rate, and quantitatively analyzed the gene replication control mechanism involving the nucleic acid topology. It was found that the replication inhibition effect was different depending on the quadruplex topology. Furthermore, by using pyrene-modified artificial nucleic acids, we succeeded in changing the topology of the G-quadruplex of the oxidatively damaged VEGF gene and restored the regulatory function of the replication reaction that was impaired by oxidative damage.

研究分野：生体関連化学

キーワード：DNA 四重鎖構造 トポロジー DNA複製 分子環境 細胞内環境 熱力学解析

### 1. 研究開始当初の背景

DNA の標準構造は二重鎖であるが、その一方でグアニン四重鎖構造のような非標準構造も取り得る。そのような非標準構造は、染色体の伸長・組換え・変異といった遺伝子の複製反応に深く関わっていることが近年明らかになりつつある (M. Bochman et al., *Nat. Rev. Genet.* 13, 770 (2012)等)。構造解析から、四重鎖構造は配列によって様々なトポロジを有することが明らかにされており、またこのような非標準構造のトポロジは化学環境変化で多様に変化する (N. Sugimoto et al., *Chem. Rev.*, 114, 2733 (2014))。均一な構造の二重鎖とは違い、四重鎖はそのトポロジの違いが分子ターゲットになり得る。つまりトポロジの差を認識する、あるいは活用する分子によって、特定の四重鎖の機能を特異的に制御することができる。実際、細胞内には多種多様な四重鎖結合タンパク質が存在することから、個々の四重鎖トポロジ依存的な複製制御機構の存在が示唆される。それにより、特定の四重鎖からの染色体組換え誘導や、逆に不都合な組換えが起これば細胞のガン化の原因ともなり得る。しかしながら、四重鎖のトポロジの違いと複製反応のような細胞機能を結びつけた研究例はほとんど無く、その生物学的意義は未だ明らかになっていない。

申請者は近年、高圧力を利用した DNA 構造安定性解析により、四重鎖の形成に伴うダイナミクス(揺らぎの大きさ)がそのトポロジと溶液環境によって大きく異なることを見いだした (S. Takahashi, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 13774 (2013), *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 17, 31004 (2015) (以下申請者らの文献は著者を略す))。また、四重鎖上で触媒されるヘムの酸化反応効率は、トポロジ依存的に変化する四重鎖-ヘム間の構造適合性に相関することを示した (*J. Inorg. Biochem.*, 166, 199 (2016))。トポロジが構造安定性では無く、ダイナミクスに大きく寄与するという以上の知見から、トポロジの違いによる四重鎖の解消ダイナミクスが複製反応の速度を調節し、特定の四重鎖の特異的な遺伝子の複製制御が起こっている可能性がある。この仮説が正しければ、細胞内環境変化により四重鎖のトポロジが変化することで複製異常が生じ、ガンなどの疾患が引き起こされると考えられる。そこで申請者は、細胞機能の制御を促す特定のトポロジを有する四重鎖構造を介した複製反応のメカニズムを解明することで、四重鎖依存的な複製反応を調節し、細胞機能を制御する新たな医薬品の探索・開発が展開できると着想した。

### 2. 研究の目的

本研究では、DNA 複製反応における四重鎖構造のトポロジの影響を定量的に解析し、トポロジ依存的な複製制御メカニズムを解明する。さらに得られた知見から任意の四重鎖構造に作用するリガンド分子やタンパク質を探索・開発し、人為的に複製反応を制御することを目指す。そのためにまず、トポロジ依存的な四重鎖の複製反応を物理化学的に解析する。複製反応の観察を従来のゲル電気泳動に代わる、ハイスループットな手法を確立し、四重鎖の複製反応に対するトポロジ・構造安定化エネルギー・溶液環境の相関性を定量的に解析する。次に、特定のトポロジを認識する低分子リガンドやタンパク質による安定化エネルギーが与える複製反応速度への影響を定量的に解析する。開発した複製反応の物理化学的評価法を活用し、特定の四重鎖の複製反応を制御する低分子リガンドやタンパク質を探索・開発する。さらに、応用展開の一つとして、細胞機能の人為的制御を行う。上記化合物を細胞内に導入し、染色体内の特定の四重鎖構造の形成を促進、あるいは抑制することで複製反応に由来する細胞応答性を観察する。

### 3. 研究の方法

本研究では、四重鎖を有する DNA の複製反応速度に対して、四重鎖トポロジおよび安定性が及ぼす影響の定量的解析を行った。複製反応速度を解析するため、鋳型 DNA には四重鎖構造をとる配列と、プライマー DNA には FAM ラベルを施した配列を用いた。酵素が四重鎖を乗り越えて鋳型 DNA を複製する様子を電気泳動によって解析した。また、時間毎にサンプルを解析することで、四重鎖依存的な複製反応の時間変化を追跡し、複製速度定数 ( $k$ ) を解析した。四重鎖構造として、ヒト由来のテロメア配列、ガン遺伝子の VEGF 等のグアニン四重鎖を形成する配列を用いた。リファレンスとして構造をとらない配列、二重鎖構造をとるヘアピン配列を検討した。四重鎖の構造安定性は UV メルティング法により熱安定性 ( $-\Delta G_{37}^{\circ}$ ) を算出した。熱安定性 ( $-\Delta G_{37}^{\circ}$ ) は、複製速度の対数 ( $\ln k$ ) との相関性を解析した。同一構造を有する核酸の解離過程の活性化自由エネルギー ( $\Delta G_{\ddagger}$ ) はその  $\Delta G$  に比例すること (N. Sugimoto et al., *Chem. Commun.*, 26, 2750 (2007), B. Rauzan et al. *Biochemistry*, 52, 765 (2013)) と、Eyring の遷移状態論から反応速度  $\ln k$  が  $\Delta G_{\ddagger}$  とまた比例することから、 $\ln k$  と  $-\Delta G$  は直線関係が得られると期待される。異なるトポロジでは  $\ln k$  が  $\Delta G_{\ddagger}$  の比例関係が変わるため、 $\ln k$  と  $-\Delta G_{37}^{\circ}$  の傾きの大きさがトポロジ依存的な複製の抑制効果を示す定量的な数値として扱った。

また、細胞内環境による四重鎖のトポロジ変化を解析するために、四重鎖のトポロジ変化を FRET 効率で検出できる蛍光 DNA センサーを開発した。この DNA センサーを HeLa 細胞内

にマイクロインジェクションで導入し、共焦点顕微鏡による細胞内 FRET イメージングを行った。

#### 4. 研究成果

まず、四重鎖トポロジーに依存する遺伝子発現の制御機構を調べるために、DNA の複製反応に及ぼす影響を検討した。ここでは、核酸構造のエネルギーパラメータと遺伝子発現に与える影響の相関解析 QSTR (Quantitative Study of Topology-dependent Replication) を開発し、核酸トポロジーが関与する遺伝子の複製制御機構を定量的に解析した。それにより、四重鎖トポロジーの違いによって複製阻害効果が異なることを明らかにした (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2017) (図 1)。これは核酸トポロジーが熱安定性だけでなく、構造動力学を変化させることで、遺伝子複製を制御していることを示す。さらに重要なことに、溶液環境の違いで四重鎖のトポロジーが変わることで複製阻害効果も変化した。**この成果は、四重鎖トポロジーが遺伝子発現を調節することを示した初めての例であるだけでなく、塩基配列が変化せずに環境に応じて遺伝子発現が変調する新しい遺伝子発現の制御機構を示すものである。**四重鎖を形成する配列は癌遺伝子に多く含まれる。そのため、細胞内環境変化に伴い、癌遺伝子の四重鎖トポロジーが変化し、DNA 複製異常が引き起こされる可能性がある。その結果、癌遺伝子の発現が変調し、癌発生の原因となる。したがって**本研究成果は、細胞の環境変化で四重鎖のトポロジーが変わることで、DNA 複製異常が生じ癌が発生するという新しい発癌メカニズムを示唆する。**

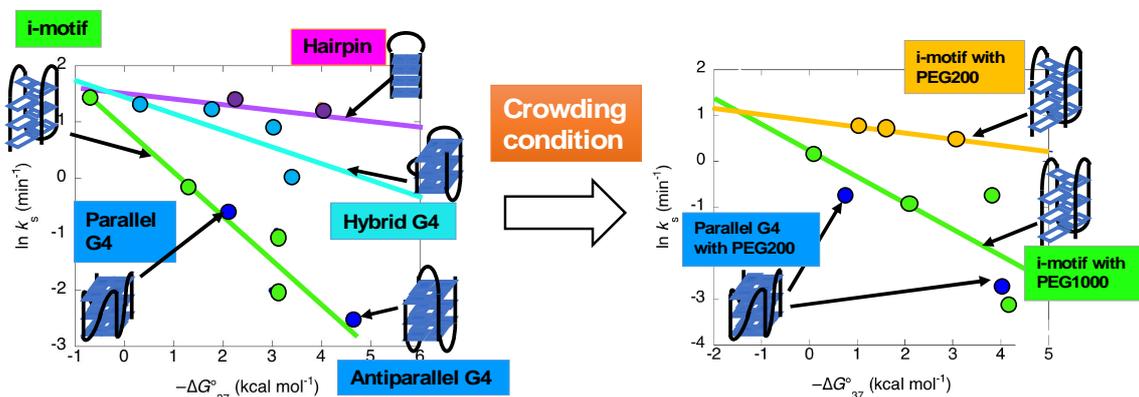


図 1 DNA トポロジー依存的な複製速度とその安定性の相関性解析 QSTR の結果。回帰直線の傾き( ) が大きいほど複製に必要なエネルギー障壁が高いことを示す。

以上の知見から、四重鎖トポロジーの化学的制御は、癌予防・治療の新たな戦略となると考えられる。癌遺伝子 VEGF 由来の G 四重鎖は通常 Parallel 型のトポロジーを形成するが、配列中のグアニンが酸化されると、そのトポロジーが Mixed 型に変化する。その結果、複製反応の抑制効果が弱まり、癌化が進行する可能性がある。そこで、酸化した VEGF の G 四重鎖の機能を回復させるために、G 四重鎖リガンドであるピレンを GGG 配列の 5'末端に共有結合させた核酸材料を作製した。酸化 VEGF G 四重鎖と結合させたところ、酸化で損傷したグアニン連続配列とピレン結合核酸が置き換わって、Parallel 型の G 四重鎖を安定に形成した。その結果、複製反応の抑制機能を回復させることに成功した (図 2)。**トポロジーを化学的に調節して遺伝子制御をする研究は他に例が無く、本研究はその独創性が認められ JACS 誌の表紙に採択された (JACS, 2018)。**

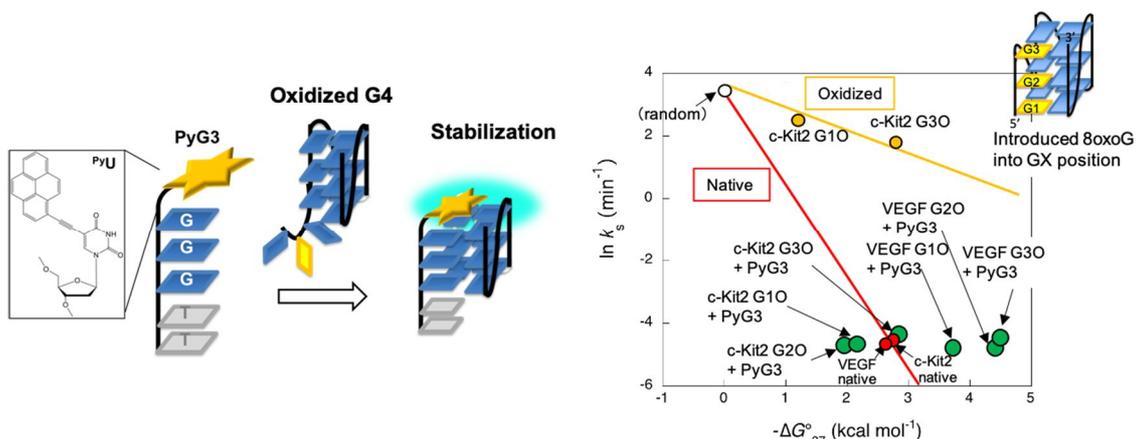


図 2 ピレン結合核酸による酸化 G 四重鎖のトポロジー制御による機能回復

これらのトポロジー変化が実際に細胞内で生じるかを確かめるために、溶液環境によってトポロジーを変化させるヒトテロメア由来の G 四重鎖の各末端に Cy3、Cy5 ラベルを施した DNA センサーを開発した。それにより、トポロジーの変化を FRET 効率から解析した。その結果、興味深いことに細胞核では Mixed 型トポロジー（中程度の FRET 効率）が検出される一方、核内小器官の核小体では Parallel 型トポロジー（高い FRET 効率）が検出された（図 3）。この結果は、**細胞内では局所的に水和環境が異なり、核酸トポロジーを通じた遺伝子発現が制御される可能性を示す重要な発見である（Anal. Chem. 2019、表紙に採択）。**

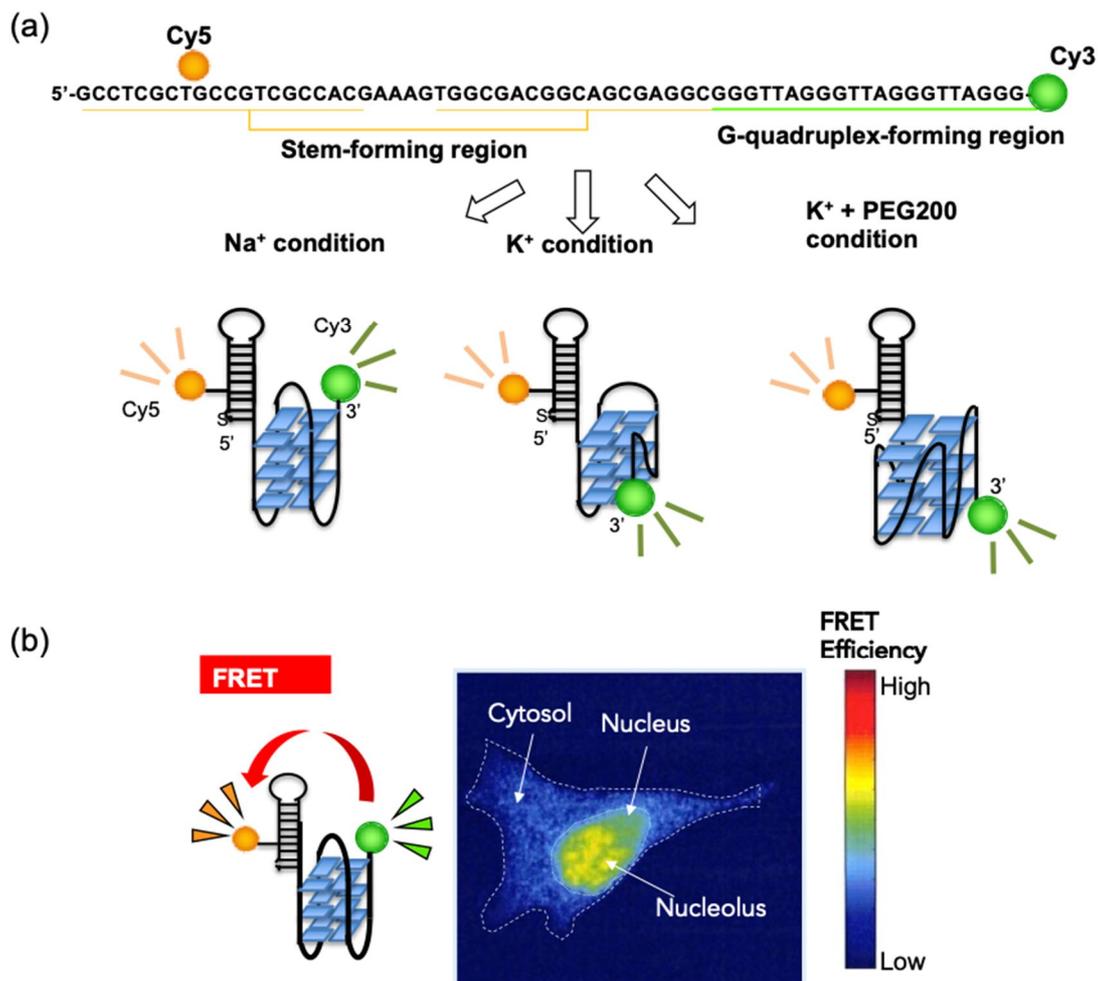


図 3 DNA センサーによる細胞内での四重鎖トポロジーの観察。(a) DNA センサーの構造。(b) HeLa 細胞の FRET イメージング。細胞核内において核小体の高い FRET 効率を示している。

以上、一連の研究により、核酸は幾何学的特性を活用し、その熱安定性や構造動力学を変化させることで、化学環境に応答した遺伝子発現の積極的な調節をしていることが明らかになってきた。トポロジー依存的な遺伝子制御は、遺伝子配列の変化が伴わないことが特徴である。つまり、生命は核酸構造の化学環境に対する多様な応答性を利用し、遺伝子発現を高次化することで、高度な生命現象を獲得してきたと考えられる。例えば、細胞分化・発生などの塩基配列の変異を伴わずに細胞の状態が変化する過程において、このトポロジー制御が重要な役割を果たしている可能性がある。また、このようなシステムが破綻することによって、癌、神経疾患、生活習慣病などの後天的な疾患が引き起こされると考えられる。したがって、本研究のさらなる発展により、医療、診断、創薬などの実社会に貢献する様々な分野への研究展開が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kovacic Matic, Podbevsek Peter, Tateishi-Karimata Hisae, Takahashi Shuntaro, Sugimoto Naoki, Plavec Janez	4. 巻 48
2. 論文標題 Thrombin binding aptamer G-quadruplex stabilized by pyrene-modified nucleotides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 3975 ~ 3986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa118	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 該当する
1. 著者名 Takahashi Shuntaro, Bhattacharjee Snehasish, Ghosh Saptarshi, Sugimoto Naoki, Bhowmik Sudipta	4. 巻 10
2. 論文標題 Preferential targeting cancer-related i-motif DNAs by the plant flavonol fisetin for theranostics applications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59343-2	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 該当する
1. 著者名 高橋俊太郎、杉本直己	4. 巻 74
2. 論文標題 平成の化学キーワード 核酸の多様性を生みだすもう一つの塩基対相互作用 フーグスティーン塩基対	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学 (化学同人)	6. 最初と最後の頁 24-25
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 Takahashi Shuntaro, Sugimoto Naoki	4. 巻 2035
2. 論文標題 Quantitative Analysis of Stall of Replicating DNA Polymerase by G-Quadruplex Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 257 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9666-7_15	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 高橋俊太郎, 杉本直己	4. 巻 575
2. 論文標題 分子夾維系の生命化学(2)-遺伝子発現のデジタル挙動とアナログ挙動-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 現代化学(化学同人)	6. 最初と最後の頁 34-38
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 Takahashi Shuntaro, Okura Hiromichi, Sugimoto Naoki	4. 巻 58
2. 論文標題 Bisubstrate Function of RNA Polymerases Triggered by Molecular Crowding Conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1081 ~ 1093
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.8b01204	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 Bhowmik Sudipta, Takahashi Shuntaro, Sugimoto Naoki	4. 巻 4
2. 論文標題 Lighting Up of Thiazole Orange on G-Quadruplex DNA by High Pressure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 4325 ~ 4329
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.8b03430	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 Takahashi Shuntaro, Yamamoto Johtaro, Kitamura Akira, Kinjo Masataka, Sugimoto Naoki	4. 巻 91
2. 論文標題 Characterization of Intracellular Crowding Environments with Topology-Based DNA Quadruplex Sensors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 2586 ~ 2590
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.8b04177	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 Takahashi Shuntaro, Chelobanov Boris, Kim Ki, Kim Byeang, Stetsenko Dmitry, Sugimoto Naoki	4. 巻 23
2. 論文標題 Design and Properties of Ligand-Conjugated Guanine Oligonucleotides for Recovery of Mutated G-Quadruplexes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3228 ~ 3228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23123228	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Shuntaro, Kim Ki Tae, Podbevsek Peter, Plavec Janez, Kim Byeang Hyeon, Sugimoto Naoki	4. 巻 140
2. 論文標題 Recovery of the Formation and Function of Oxidized G-Quadruplexes by a Pyrene-Modified Guanine Tract	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 5774 ~ 5783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b01577	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 Takahashi Shuntaro, Brazier John A., Sugimoto Naoki	4. 巻 114
2. 論文標題 Topological impact of noncanonical DNA structures on Klenow fragment of DNA polymerase	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 9605 ~ 9610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1704258114	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Shuntaro, Sugimoto Naoki	4. 巻 231
2. 論文標題 Volumetric contributions of loop regions of G-quadruplex DNA to the formation of the tertiary structure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biophysical Chemistry	6. 最初と最後の頁 146 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpc.2017.02.001	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 Takahashi Shuntaro, Sugimoto Naoki	4. 巻 70
2. 論文標題 Quantitative Analysis of Nucleic Acid Stability with Ligands Under High Pressure to Design Novel Drugs Targeting G-Quadruplexes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry	6. 最初と最後の頁 17.9.1 ~ 17.9.17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpnc.39	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 Sato Norihiro, Takahashi Shuntaro, Tateishi-Karimata Hisae, Hazemi Madoka E., Chikuni Tomoko, Onizuka Kazumitsu, Sugimoto Naoki, Nagatsugi Fumi	4. 巻 16
2. 論文標題 Alkylating probes for the G-quadruplex structure and evaluation of the properties of the alkylated G-quadruplex DNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1436 ~ 1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7ob03179c	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 高橋俊太郎、杉本直己	4. 巻 7
2. 論文標題 分子クラウディングワールド クラウディングによる疾患や分子進化の化学的制御	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 化学 (化学同人)	6. 最初と最後の頁 12 ~ 17
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 Matsumoto Saki, Tateishi-Karimata Hisae, Takahashi Shuntaro, Ohyama Tatsuya, Sugimoto Naoki	4. 巻 59
2. 論文標題 Effect of Molecular Crowding on the Stability of RNA G-Quadruplexes with Various Numbers of Quartets and Lengths of Loops	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2640 ~ 2649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.0c00346	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 Ghosh Saptarshi、Takahashi Shuntaro、Ohyaama Tatsuya、Endoh Tamaki、Tateishi-Karimata Hisae、Sugimoto Naoki	4. 巻 117
2. 論文標題 Nearest-neighbor parameters for predicting DNA duplex stability in diverse molecular crowding conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 14194 ~ 14201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1920886117	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 Takahashi Shuntaro、Okura Hiromichi、Chilka Pallavi、Ghosh Saptarshi、Sugimoto Naoki	4. 巻 10
2. 論文標題 Molecular crowding induces primer extension by RNA polymerase through base stacking beyond Watson-Crick rules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 33052 ~ 33058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ra06502a	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 Takahashi Shuntaro、Herdwijn Piet、Sugimoto Naoki	4. 巻 25
2. 論文標題 Effect of Molecular Crowding on DNA Polymerase Reactions along Unnatural DNA Templates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 4120 ~ 4120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25184120	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Shuntaro、Sugimoto Naoki	4. 巻 49
2. 論文標題 Stability prediction of canonical and non-canonical structures of nucleic acids in various molecular environments and cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Society Reviews	6. 最初と最後の頁 8439 ~ 8468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cs00594k	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 Lathwal Sushil, Yerneni Saigopalakrishna S., Boye Susanne, Muza Upenyu L., Takahashi Shuntaro, Sugimoto Naoki, Lederer Alben, Das Subha R., Campbell Phil G., Matyjaszewski Krzysztof	4. 巻 118
2. 論文標題 Engineering exosome polymer hybrids by atom transfer radical polymerization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2020241118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2020241118	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Shuntaro, Sugimoto Naoki	4. 巻 54
2. 論文標題 Watson-Crick versus Hoogsteen Base Pairs: Chemical Strategy to Encode and Express Genetic Information in Life	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Accounts of Chemical Research	6. 最初と最後の頁 2110 ~ 2120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.accounts.0c00734	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 Banerjee Dipanwita, Tateishi-Karimata Hisae, Ohyama Tatsuya, Ghosh Saptarshi, Endoh Tamaki, Takahashi Shuntaro, Sugimoto Naoki	4. 巻 48
2. 論文標題 Improved nearest-neighbor parameters for the stability of RNA/DNA hybrids under a physiological condition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 12042 ~ 12054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa572	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 高橋俊太郎、杉本直己	4. 巻 58
2. 論文標題 高圧力が生物関連成分に及ぼす影響-1 高圧力がDNAに及ぼす影響 非標準構造と分子クラウディングの視点	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 477-485
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 高橋俊太郎	4. 巻 73
2. 論文標題 核酸構造のトポロジーを基盤とする遺伝子発現の化学的制御 非二重らせんの構造と機能に関する新概念	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 644-645
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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 S.Takahashi
2. 発表標題 Chemical regulation of gene expression based on the topology of DNA structures
3. 学会等名 日本化学会第100回春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S.Takahashi, B. Sudipta, N.Sugimoto
2. 発表標題 Nucleic Acids Chemistry beyond the Watson-Crick Double Helix(62): Transformation of selective i-motif DNAs induced by flavonoid
3. 学会等名 日本化学会第100回春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Takahashi, J. Yamamoto, A. Kitamura, M. Kinjo, N. Sugimoto
2. 発表標題 Topology-based DNA quadruplex sensors for characterization of intracellular crowding environments
3. 学会等名 第46回国際核酸化学シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Takahashi
2. 発表標題 Analysis of ligand binding on G-quadruplex using high pressure
3. 学会等名 The 7th International Meeting on Quadruplex Nucleic Acids (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Takahashi, J. Yamamoto, A. Kitamura, M. Kinjo, and N. Sugimoto
2. 発表標題 Nucleic Acids Chemistry beyond the Watson-Crick Double Helix (48) :Imaging of crowding in cells by using guanine-quadruplex DNA
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会 (2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋俊太郎, Bhowmik Sudipta, Chang Ta-Cha, 佐藤しのぶ, 竹中繁織, 杉本直己
2. 発表標題 グアニン四重鎖リガンドのトポロジー依存的結合様式によるDNA複製反応の制御
3. 学会等名 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋俊太郎, Kim Byeang Hyeon, Stetsenko Dmitry, Plavec Janez, 杉本直己
2. 発表標題 リガンド複合型核酸マテリアルによる塩基損傷を受けたグアニン四重鎖の機能回復
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Takahashi, T. Endoh, A. B. Rode, and N. Sugimoto
2. 発表標題 Analysis of structural dynamics of RNA aptamer using high pressure
3. 学会等名 The 10th International Conference on High Pressure Bioscience and Biotechnology (HPBB2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Takahashi, T. Endoh, A. B. Rode, and N. Sugimoto
2. 発表標題 Structural dynamics of RNA aptamer analyzed by volumetric approach
3. 学会等名 Advances in Noncanonical Nucleic Acids "ANNA2018" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Takahashi, S. Bhowmik, S. Ghosh, and N. Sugimoto
2. 発表標題 Transformation of selective i-motif DNAs into hairpin-like structures induced by a flavonoid compound
3. 学会等名 第45回国際核酸化学シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Takahashi, J. A. Brazier, and N. Sugimoto
2. 発表標題 Topological effect of non-canonical DNA structures on DNA replication
3. 学会等名 第44回国際核酸化学シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Pallavi Chilka, Shuntaro Takahashi, Naoki Sugimoto
2. 発表標題 Nucleic Acid Chemistry beyond Watson-Crick Double Helix (71): I-motif stability prediction under molecular crowding conditions
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saptarshi Ghosh, Shuntaro Takahashi, Naoki Sugimoto
2. 発表標題 Nucleic Acids Chemistry beyond the Watson-Crick Double Helix (70) : Prediction of DNA duplex stability having biased base composition under molecular crowding conditions
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 俊太郎, Herdwijn Piet, 杉本 直己
2. 発表標題 脱ワトソン・クリックの核酸化学 (66): 非天然DNAの複製反応に及ぼす分子クラウディングの影響
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋俊太郎, 杉本直己
2. 発表標題 cMyc遺伝子のグアニン四重らせんに対する圧力効果とその生物学的意義
3. 学会等名 第61回高圧討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋俊太郎, Ghosh Saptarshi, 杉本直己
2. 発表標題 局所的な細胞内環境における核酸構造の安定性を探る
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋俊太郎, BHOWMIK Sudipta, 杉本直己
2. 発表標題 フラボノイドによるi-motif DNAの配列選択的な構造変化
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本核酸化学会、杉本 直己	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	

〔産業財産権〕

〔その他〕

甲南大学先端生命工学研究所ホームページ <a href="http://www.konan-fiber.jp/index.php">http://www.konan-fiber.jp/index.php</a>
--

## 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
--	---------------------------	-----------------------	----

## 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			
インド	University of Calcutta			
韓国	POSTECH			
ロシア連邦	The Russian Academy of Sciences			
スロベニア	Slovenian NMR Center			
イギリス	University of Reading			