

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02107

研究課題名(和文) RNAの高次構造と機能を制御する小分子リガンドを用いる遺伝子発現RNAスイッチ

研究課題名(英文) RNA-based genetic switch using synthetic small molecular ligands that control RNA structure and function

研究代表者

堂野 主税 (DOHNO, Chikara)

大阪大学・産業科学研究所・准教授

研究者番号：60420395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らが開発したRNAの部分構造選択的に結合してその折りたたみ構造変化を誘導する合成小分子リガンド(RNA分子糊)と、RNA分子糊によって活性制御されるRNA酵素(リボザイム)の2つの独自技術を用いて、遺伝子発現を自在に調節することのできる人工RNAスイッチを構築した。特性の異なるRNA分子糊とリボザイムを適切に組み合わせることで、タンパク質発現を抑制するOFF型、活性化するON型、光によって双方向可逆的に制御することのできるON/OFF型をそれぞれ創製し、ヒト培養細胞中で動作する遺伝子発現調節RNAスイッチの構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、RNA結合小分子リガンドと外部刺激となる光を用いて、ヒト培養細胞内における標的タンパク質の発現を自在に制御可能な人工システムを構築した。標的遺伝子下流にRNAスイッチとなる配列を挿入することで動作するコンパクトな制御系であり、任意のタイミングで形質を発現するモデル細胞構築など合成生物学的意義が高い。本研究で採用し、実証したRNA結合小分子リガンドを基盤とする戦略は、RNA高次構造と機能を相関付けることのできる様々な機能性RNAに適用することができ、細胞機能の精密制御を通じた機能解明、創薬に資する分子作用機序の創出に貢献する。

研究成果の概要(英文)：We have developed an artificial RNA switch that can control the expression of a target protein by combining two of our key technologies, 1) synthetic RNA binding small molecular ligands that bind specifically to the target RNA and thereby induce the secondary and tertiary structure changes of the RNA (molecular glue for RNA), and 2) ribozyme whose structure and catalytic function is controlled by the molecular glue. We successfully created RNA switches that share the core operating system described above but exhibit different responses; OFF switch where gene expression levels are inhibited by the ligand, ON switch where expression levels are increased by the ligand, and ON/OFF reversibly switch where expression levels are controlled bidirectionally by light stimuli. These RNA switches are functional in human-cultured cell models.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：リボザイム RNA分子糊 RNA結合リガンド 光スイッチ RNAスイッチ RNA高次構造

1. 研究開始当初の背景

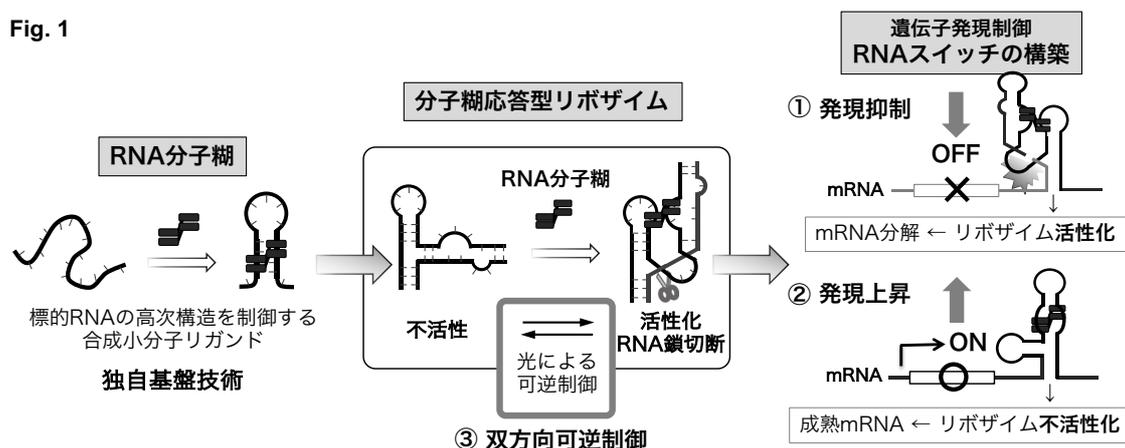
全ゲノム DNA の 7~8 割の領域は RNA へと転写されるが、そのうちタンパク質をコードしている RNA は 5% にも満たない。不必要な RNA に限られた生命資源を消費することがないとするれば、タンパク質へ翻訳されない RNA の多くも機能を担っているはずである。従来の生命現象の理解と制御、創薬標的の主役であったタンパク質、DNA に加えて、機能未知を含む膨大な機能性 RNA 群が今後重要な標的となることは疑いなく、顕在化した新しい制御機構「機能性 RNA」を狙った分子創製戦略が必要となる。

RNA を標的とした小分子リガンドが生物化学機能を調節する実例としては、リボソーム RNA に結合するアミノグリコシド系抗生物質が古くから知られている。しかし、膨大な機能性 RNA 群からみると極めて限られた実用例と言わざるを得ない。そのような背景のもと、近年では欧米の創薬ベンチャー企業を中心として、RNA 標的小分子創薬研究の高まりがある。一本鎖である RNA は多様な高次構造形成が可能であり、その構造は機能に深く関わる。その点では折り畳み構造が決定的な意味を持つタンパク質と類似性を示す。本研究では、標的 RNA の高次構造を意図した形に誘導する分子を用いて、RNA に由来する機能調節に迫る。研究代表者らはこれまでに、核酸結合性小分子リガンドの合理設計、化学合成に関する研究を通じて、上記目的を実現する独自の分子技術「RNA 分子糊」を提案してきた。小分子リガンド基盤の戦略が、生体内での遺伝子発現調節に有効であることを実証し、その可能性を追求する。

2. 研究の目的

RNA 結合小分子リガンドを用いた分子技術、RNA 分子糊によって ON/OFF 切り換えのできる遺伝子発現 RNA スイッチを創製する (Fig. 1)。RNA 分子糊と光刺激を組み合わせ、ヒト培養細胞系における遺伝子発現の精密制御を実現する。

Fig. 1

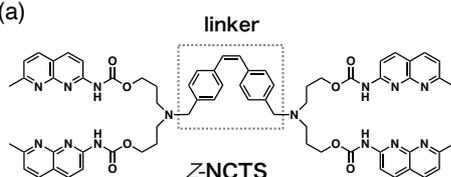


RNA 分子糊とは、RNA の二つの領域を貼り合わせて二本鎖形成を誘導することのできる RNA 結合小分子リガンドであり、より複雑な RNA の高次構造形成を制御することも可能である。構築する RNA スイッチには、高次構造形成することにより活性化される RNA 酵素 (リボザイム: RNA 切断反応を触媒する) を組み込む。RNA 分子糊による高次構造変化を駆使したリボザイムの活性化、不活性化、光可逆的制御により、それぞれ、1) 遺伝子発現抑制 (OFF スイッチ)、2) 遺伝子発現活性化 (ON スイッチ)、3) 双方向可逆的制御 (ON/OFF スイッチ)、に対応する自在な遺伝子発現調節系を構築し (Fig. 1)、コンパクトかつ堅牢な動作性をもつ実用的な遺伝子発現スイッチ創成を目指す。

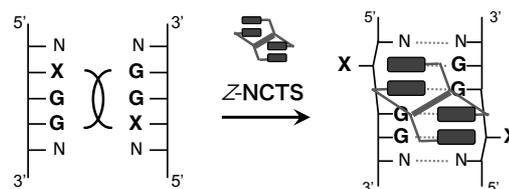
3. 研究の方法

本研究では、研究代表者の開発する RNA 分子糊と、それによって触媒機能が調節される改変リボザイム、の 2 つを鍵となる独自技術として採用した。

Fig. 2 (a)



(b)



RNA 分子糊は、研究代表者らがこれまでに開発を進めてきた RNA 結合合成小分子リガンドであり、標的となる RNA に結合することで、結合部位の RNA を貼り合わせて 2 本鎖様の会合状態を安定化する。Z-NCTS は、研究代表者らの開発した RNA 分子糊である (Fig. 2a)。Z-NCTS

は、ミスマッチ塩基対中のグアニン塩基を認識する 2-アシルアミノ-1,8-ナフチリジンの 2 量体を、屈曲構造のリンカーである Z スチルベンで連結した構造を有する。5'-XGG-3'/5'-XGG-3' (X = U or A) 配列をもつ RNA と結合することで、3 連続ミスマッチを含む XGG 間の会合を大きく安定化する能力をもち、同配列への RNA 分子糊として機能することを既に報告している (Fig. 2b)。標的配列と部分構造を精密に設計することで、分子糊によって標的 RNA を意図した高次構造に変化させることも可能である。

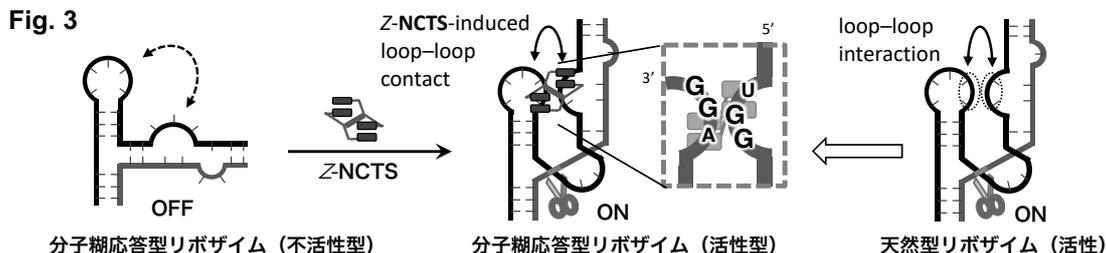


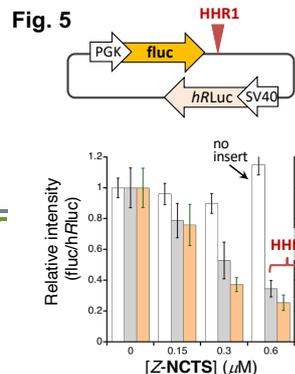
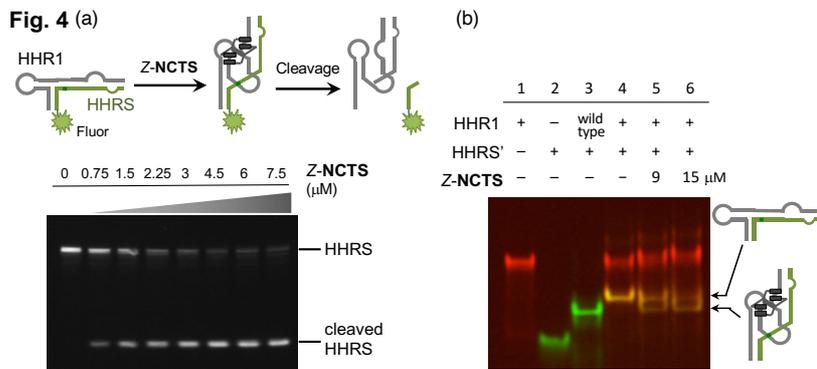
Fig. 3 RNA 分子糊によって駆動される RNA スイッチとしてハンマーヘッド型リボザイムを選択した。同リボザイムは、RNA 切断反応を触媒するが、2 つのループ間相互作用を介した折り畳み構造を形成することにより、活性が 1,000 倍上昇することが明らかになっている。天然型リボザイムのループ部分の 5 箇所の塩基を改変し、Z-NCTS の結合部位を導入することで、リボザイムの三次構造形成が RNA 分子糊により制御される分子糊応答型リボザイムを得ることができ (Fig. 3)。すなわち、通常は三次構造形成できず触媒活性をもたないが (Fig. 3 左)、分子糊 Z-NCTS の存在下、三次構造形成が誘起され触媒活性を獲得する (Fig. 3 中央)。

開発した分子糊応答型リボザイムを遺伝子上流もしくは下流に挿入することにより、RNA 分子糊により遺伝子発現が調節される RNA スイッチを構築する。導入したリボザイムが、mRNA を不可逆的な自己切断反応により消化すればタンパク質発現は抑制される。本研究では、RNA 分子糊を用いて、このリボザイムの働きを自在に制御する分子機構を組み込み、異なる制御形式 (OFF スイッチ、ON スイッチ、双方向可逆 ON/OFF スイッチ) をもつ遺伝子発現システム創成を実現する。

4. 研究成果

(1) RNA 分子糊が駆動する遺伝子発現 OFF スイッチ

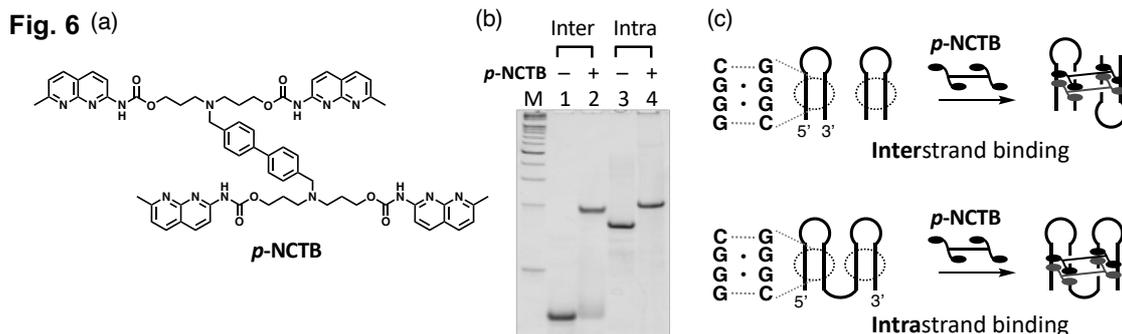
① 分子糊応答型リボザイムの創成：天然型ハンマーヘッドリボザイムのループ間相互作用部位を改変することにより、Z-NCTS 応答型のリボザイム (HHR1) を設計した。Z-NCTS は、HHR1 に結合することで、ループ間会合した三次構造形成を誘導し、リボザイムを活性化状態に変換する。基質となる RNA 鎖 (HHRs) を加え、リボザイムによる HHRs の切断効率をゲル電気泳動によるバンドシフトにより評価した (Fig. 4a)。Z-NCTS 非存在下では、HHRs の切断反応は見られないが、Z-NCTS を添加することで HHRs の切断反応が進行した。切断反応は、Z-NCTS の濃度依存的に進行し、その効率は天然型リボザイムに匹敵する。HHR1 の Z-NCTS の結合部位の配列を変えると、Z-NCTS 依存的なリボザイムの活性化は見られなかったことから、本反応は Z-NCTS の選択的な結合を介して進行していることが分かる。観測されたリボザイムの活性化が、Z-NCTS の結合による HHR1 の高次構造変化によるものかを確認するために、非変性ゲル電気泳動によるバンド泳動度変化を調べた (Fig. 4b)。通常、分子の結合等により分子量が増加する複合体形成時には泳動度が低下するが、Z-NCTS 存在下では、HHR1 と HHRs の複合体の泳動度は大きくなった。三者複合体 (HHR1-HHRs-Z-NCTS, lanes 5,6) の泳動度は、折り畳み構造をもつ天然型リボザイムに近く、泳動度の上昇は、Z-NCTS の結合により構造がコンパクトに、すなわち、活性型の折り畳み構造へと変化したことを示している。



② 細胞内で機能する遺伝子発現 OFF スイッチの構築：前項目で述べた分子糊応答型リボザイムを、mRNA のコード領域の下流に挿入することにより、遺伝子発現調節スイッチの構築を行

った。本リボザイムは、RNA 分子糊 (*Z*-NCTS) 非存在下では不活性であるが、分子糊が結合すると、活性型三次構造に変化し、RNA 切断反応触媒活性を獲得する特性を持つ。すなわち、分子糊添加によって、mRNA が自己切断・分解されることにより、発現量が低下する OFF スイッチとして機能する。レポータータンパク質として用いたホタルルシフェラーゼ (*fluc*) の 3'側非翻訳領域にリボザイム配列を挿入したベクターを調製し (Fig. 5 上)、トランスフェクションにより HeLa 細胞に導入することで、ヒト培養細胞における遺伝子発現系を構築した。また、デュアルレポーターシステムを採用し、*fluc* 由来の化学発光をウミシイタケルシフェラーゼ (*hfluc*) との強度比として算出することで、発現量の定量解析を行った。発現量の解析結果を図に示す。分子糊応答型リボザイム配列を挿入した系では、*Z*-NCTS の濃度に依存して、発現量が低下することが明らかになった (Fig. 5)。mRNA にリボザイムを挿入しない場合、あるいは、天然型リボザイムや、分子糊結合部位を含むが触媒活性を持たない改変リボザイムを挿入した場合には、分子糊に依存した発現抑制は観測されないことから、想定したような *Z*-NCTS によるリボザイムの選択的な活性化機構によって、発現抑制されていることが示唆された。RNA 結合小分子リガンド、*Z*-NCTS によるリボザイムの高次構造変化とそれに基づく活性化により、遺伝子発現を制御する RNA スイッチの構築に成功した。

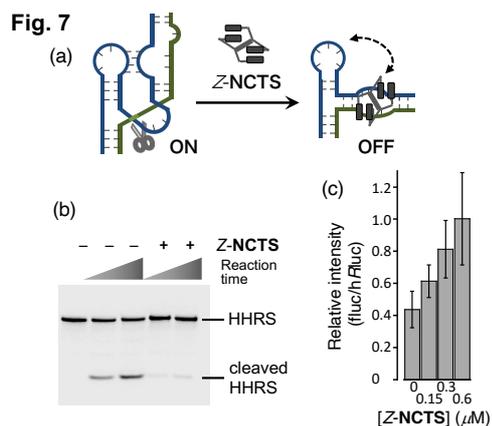
③ **新規 RNA 分子糊の創成**：RNA 結合リガンドを用いた標的 RNA の構造と機能制御の適用範囲を拡大し、一般化するためには、リガンドの標的配列や誘導できる構造変化形式などを拡充する必要がある。2-アシルアミノ-1,8-ナフチリジンの 2 量体を、剛直な棒状構造のリンカーである *p*-ピフェニルで連結した新規リガンド、*p*-NCTB を設計合成した (Fig. 6a)。*p*-NCTB は、前述の *Z*-NCTS と同様の核酸認識部位を有するが、リンカー構造の形状の違いにより、異なる結合特性を示す。種々 DNA 配列を用いて、ゲル電気泳動による複合体形成を解析した結果、他の共通分子骨格をもつリガンドが高親和性を示す 5'-CGG-3'/5'-CGG-3'配列に対して、*p*-NCTB は複合体形成能を示さなかった。一方で、類似する 5'-CGGG-3'/5'-CGGG-3'配列 (CGGG/CGGG) に対しては、泳動度の大きく低下した複合体を形成し、CGGG/CGGG を含む 2 つの二本鎖が、*p*-NCTB によって橋渡しされた複合体であることが示唆された (Fig. 6b,c)。この特徴的な複合体形成は、異なる鎖間のみならず同一鎖間でより高効率で進行する。また、RNA の CGGG/CGGG に対しても同形式の複合体を形成する。すなわち、*p*-NCTB は、従来の 2 つの一本鎖を接着する分子糊ではなく、2 つの二本鎖を結び付ける新しい DNA、RNA 分子糊である。



GGGGCC 繰り返し (リピート) 配列には、リピート数に応じて多数の CGGG/CGGG が含まれる。研究代表者らは、*p*-NCTB が、GGGGCC リピートに結合すること、前述の特徴的な複合体形成を誘導することを見出した。さらに、*p*-NCTB は、RNA ポリメラーゼによる GGGGCC リピート RNA 産生を、配列、リピート長選択的に阻害することも明らかになった。*C9orf72* 遺伝子にある GGGGCC リピートの異常伸長は、神経変性疾患である ALS/FTD の発症や病態と深く関わっており、*p*-NCTB の GGGGCC リピート結合リガンドとしての活用を進めている。

(2) RNA 分子糊が駆動する遺伝子発現 ON スイッチ

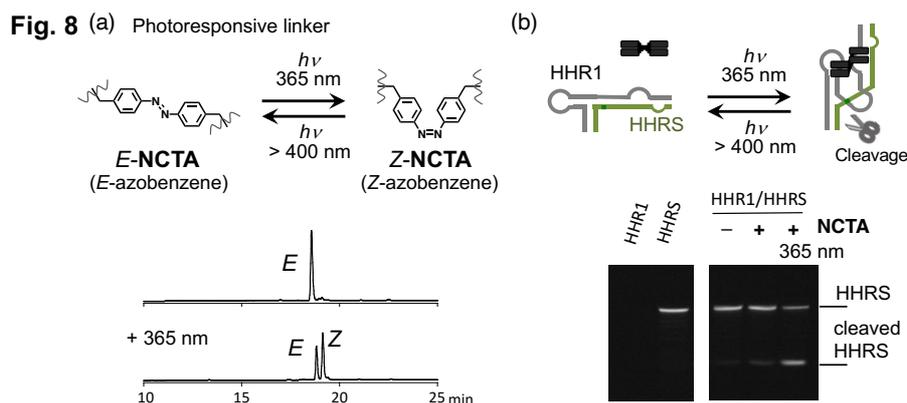
RNA 分子糊が作用することにより、前項目とは逆の効果、すなわち、リボザイムが不活性化する系の構築を行った。*Z*-NCTS の結合部位をステムループ部位に導入したリボザイム変異体を新たに設計合成した。本系では、*Z*-NCTS が結合すると、高次構造形成に必須であるループ-ループ間の相互作用が阻害され、リボザイム活性を低減させる (Fig. 7a)。*Z*-NCTS 存在、非存在下における、基質となる RNA 鎖 (HRS) の切断効率をゲル電気泳動により追跡した結果を Fig. 7b に示す。*Z*-NCTS 添加により HRS 切断効率が減少し、リボザイム活性を *Z*-NCTS により阻害することに成功した。また、非変性ゲル電気泳動による解析結果から、本系の不活性化型リボザイムは、*Z*-NCTS の結合により、泳動度



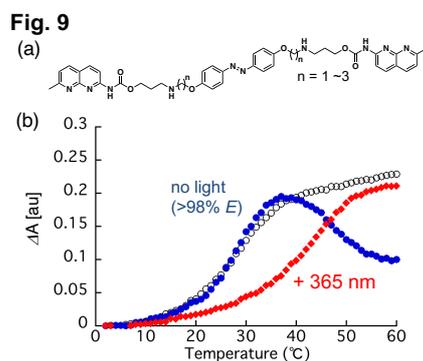
の低い、すなわち嵩高い複合体を形成していることが示唆され、想定するリボザイムの活性阻害機構と一致する。開発した不活性化型リボザイムを、レポーター遺伝子の下流に挿入することにより、分子糊 *Z*-NCTS の濃度に依存して発現量が向上する遺伝子発現 ON スイッチの構築にも成功した。前項目の遺伝子発現 OFF スイッチで用いた分子糊応答型リボザイムと比較すると、*Z*-NCTS による活性変化量は低下しており、これは *Z*-NCTS 非存在下における変異リボザイムの触媒活性自体が低下したことに起因する。リボザイム配列を更に最適化を行うことで、より高効率な遺伝子発現 ON スイッチへと改良できるものと考えている。

(3) 光応答性 RNA 分子糊を用いる双方向可逆的スイッチ

① 分子糊応答型リボザイムを駆動する光応答性分子糊の創成：遺伝子発現 RNA スイッチに可逆的かつ空間、時間制御を可能にする光刺激による制御能を付与する。研究代表者らが開発した光応答性分子糊を本系に適用した。RNA 分子糊として機能する *Z*-NCTS のリンカー部位である *Z*-スチルベン基を光応答性のアゾベンゼンに置き換えた NCTA 誘導体の創成を行った (Fig. 8a)。アゾベンゼンの光異性化により生じる 2 種類の異性体は、RNA に対して異なる親和性を示す。*Z*型の NCTA は、*Z*-NCTS と同様に 5'-XGG-3'/5'-XGG-3' (X = U or A) 配列をもつ RNA に高い親和性を持つ一方、*E*型の異性体は親和性が大きく低減する。標的の RNA 二本鎖は、*Z*-NCTA の結合によって大きく安定化するため、*Z*型のみが RNA 分子糊として機能する。NCTA の光異性化は、近紫外光 (365 nm) と可視光 (> 400 nm) によって可逆的に進行するため、RNA に対する結合能の光による制御が可能となった。この性質を活用することで、RNA の構造と機能を光によって可逆的に制御することが可能になる。実際に、前項目で開発した分子糊応答型リボザイムに本光応答性分子糊を用いると、光照射により *Z* 体への変換することで、リボザイム活性が向上することを明らかにした (Fig. 8b)。非変性ゲル電気泳動による解析結果から、光照射処理した NCTA は、*Z*-NCTS と同様にリボザイムの折りたたみ構造形成を誘導することが示唆されている。さらに、可視光照射を続けて行うことで、リボザイムを再不活性化することも可能であり、可逆的なリボザイム活性制御を実現した。



上述のパラジメチルアゾベンゼン骨格を用いた光応答性分子糊では、近紫外光照射下の光定常状態における *Z* 体割合は 60% 程度であり、*E* 体から *Z* 体への光異性化の量子収率も低い。*E* 型、*Z* 型のアゾベンゼン部位と核酸認識部位であるナフチリジン環の吸収波長が近く、重なることが要因と考えられたため、光異性化能の向上を指向した新規分子創成を行った (Fig. 9a)。パラジアルコキシアゾベンゼンに置換した光応答性分子は、より分離した吸収バンドを持ち、光定常状態下での *Z* 体割合 (79-97%)、異性化の量子収率 (27-53%)、*Z* 体の熱的安定性が向上した。光照射の有無によって、DNA の二本鎖構造の安定性を大きく変化させ、優れた光応答性 DNA 分子糊として機能することを明らかにした (Fig. 9b)。RNA に対しては、光照射前後の安定性の差が小さくなることも見出しており、本分子の RNA 分子糊への適応と最適化を進めている。



② 遺伝子発現双方向可逆的スイッチの構築：前項目で開発した光応答性分子糊と、項目 (1) で述べた分子糊応答型リボザイムによる遺伝子発現 OFF スイッチを組み合わせることにより、双方向可逆的 RNA スイッチの構築を行った。近紫外光照射後にレポータータンパク質の発現が抑制されること、可視光照射により発現抑制が回復されることを明らかにした。光応答性 RNA 結合合成性分子リガンドとそれにより構造と機能が制御されるリボザイムスイッチを用いることにより、標的タンパク質の発現を自在に制御可能な人工発現系の構築に成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Dohno, C.; Hagihara, M.; Binti Mohd Zaifuddin, N.; Nihei, M.; Saito, K.; Nakatani, K.	4. 巻 57
2. 論文標題 Small molecule-induced trinucleotide repeat contractions during in vitro DNA synthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 3235-3238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC00349F	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 Simeth, N.; Kobayashi, S.; Kobauri, P.; Crespi, S.; Szyma_ski, W.; Nakatani, K.; Dohno, C.; Feringa, B.	4. 巻 12
2. 論文標題 Rational Design of a Photoswitchable DNA Glue Enabling High Regulatory Function and Supramolecular Chirality Transfer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Sci.	6. 最初と最後の頁 9207-9220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC02194J	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 Konieczny, P.; Mukherjee, S.; Stepniak-Konieczna, E.; Taylor, K.; Niewiadomska, D.; Piasecka, A.; Walczak, A.; Baud, A.; Dohno, C.; Nakatani, K.; Sobczak, K.	4. 巻 49
2. 論文標題 Cyclic mismatch binding ligands interact with disease-associated CGG trinucleotide repeats in RNA and suppress their translation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 9479-9495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab669	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 Hagihara, M.; Dohno, C.; Saito, K.; Sugimoto, K.; Hishinuma, Y.; Sohma, Y.; Shibata, T.; Nakatani, K.	4. 巻 50
2. 論文標題 Short Tandem Repeat Contractions during in vitro DNA Synthesis by Repeat-Binding Molecules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 1848-1851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210415	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 Lu, Y.; Dohno, C.; Nakatani, K.	4. 巻 56
2. 論文標題 Novel Naphthyridine Tetramer that Recognizes Tandem G - G Mismatches by Formation of Interhelical Complex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 754-757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC08111A	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 Lu, Y.; Dohno, C.; Nakatani, K.	4. 巻 531
2. 論文標題 Recognition of expanded GGGGCC hexanucleotide repeat by synthetic ligand through interhelical binding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 56-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.107	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 Matsumoto, J.; Nakamori, M.; Okamoto, T.; Murata, A.; Dohno, C.; Nakatani, K.	4. 巻 26
2. 論文標題 The dimeric form of 1,3 diaminoisoquinoline derivative rescued the mis splicing of Atp2a1 and Clcn1 genes in myotonic dystrophy type 1 mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 14305-14309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001572	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 Dohno, C.; Kimura, M.; Nakatani, K.	4. 巻 57
2. 論文標題 Restoration of Ribozyme Tertiary Contact and Function by Using a Molecular Glue for RNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 506-510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201709041	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 Li, J.; Nakamori, M.; Matsumoto, J.; Murata, A.; Dohno, C.; Kiliszek, A.; Taylor, K.; Sobczak, K.; Nakatani, K.	4. 巻 24
2. 論文標題 A dimeric 2,9-diamino-1,10-phenanthroline derivative improves alternative splicing in myotonic dystrophy type 1 cell and mouse models	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 18115-18122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201804368	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 Dohno, C.; Nakatani, K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Molecular glue for RNA: Regulating RNA structure and function through a synthetic RNA binding molecule	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 2903-2910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201900223	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 Mukherjee, S.; B_aszczyk, L.; Rypniewski, W.; Falschlunger, C.; Micura, R.; Murata, A.; Dohno, C.; Nakatani, K.; Kiliszek, A.	4. 巻 47
2. 論文標題 Structural insights into synthetic ligands targeting A-A pairs in disease-related CAG RNA repeats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucl. Acids Res.	6. 最初と最後の頁 10906-10913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz832	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 Hsiu-Ting Hsu, Asako Murata, Chikara Dohno, Kazuhiko Nakatani, KungYao Chang	4. 巻 50
2. 論文標題 Premature translation termination mediated non-ER stress induced ATF6 activation by a ligand-dependent ribosomal frameshifting circuit	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucl. Acids Res.	6. 最初と最後の頁 5369-5383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkac257	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

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 小柴 佑輔、堂野主税、中谷和彦
2. 発表標題 直列連結したグアニン認識部位を有する新規核酸結合リガンドの合成と評価
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 Chikara Dohno
2. 発表標題 Photoswitching of RNA structure and function by synthetic RNA binding ligands
3. 学会等名 The 24th SANKEN International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林笙太郎・堂野主税・中谷和彦
2. 発表標題 光異性化特性を向上させた新規光応答性核酸結合分子の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chikara Dohno
2. 発表標題 Synthetic molecular switch to regulate DNA/RNA structures and functions
3. 学会等名 2nd Indo-Japan (NCBS/inStem-ISIR, Osaka University) Meeting: Interfacing Chemistry and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chikara Dohno
2. 発表標題 Modulation of DNA/RNA structure and function by photoresponsive synthetic ligands
3. 学会等名 Osaka University - Groningen University Data Workshop (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chikara Dohno
2. 発表標題 RNA-based Genetic Switch Controlled by Synthetic RNA Binding Ligands
3. 学会等名 Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids (A3RONA 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yihuan Lu, Chikara Dohno, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Recognition of DNA GGGGCC repeats by novel naphthyridine tetramer
3. 学会等名 International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikara Dohno, Maki Kimura, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Rationally engineered ribozyme activatable by ligand induced restoration of tertiary structure
3. 学会等名 International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Matsumoto, Jinxing Li, Masayuki Nakamori, Asako Murata, Chikara Dohno, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Development of Isoquinoline Ligand Binding to r(CUG) Repeats
3. 学会等名 International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林笙太郎, 廬 藝歡, 堂野主税, 中谷和彦
2. 発表標題 ピペラジン骨格を有する新規ナフチリジン誘導体の創成と RNA と の結合評価
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堂野主税
2. 発表標題 RNA結合分子によるRNA高次構造と機能の制御 (Small molecules that modulate RNA structures and functions)
3. 学会等名 第三回 核酸を標的とした低分子創薬研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikara Dohno
2. 発表標題 Targeting RNA structure and function by synthetic RNA binding ligand
3. 学会等名 Indo-Japan (NCBS/inStem-ISIR, Osaka University) Meeting: Interfacing Chemistry and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chikara Dohno, Maki Kimura, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Regulation of RNA cleaving activity of hammerhead ribozyme by a synthetic RNA binding molecule
3. 学会等名 The Commemorative International Symposium of the Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (CISNAC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chikara Dohno, Maki Kimura, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Modulation of ribozyme activity by conformational changes induced by a synthetic RNA binding molecule
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶原 優佳、堂野 主税、中谷 和彦
2. 発表標題 オルト位フッ素置換アゾベンゼンを有する新規光応答性核酸分子スイッチ
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤原 侑亮、柴田 知範、堂野 主税、中谷 和彦
2. 発表標題 RNA反復配列を標的とした光応答性リガンドによる細胞内RNA fociの形成制御
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusuke Fujiwara, Tomonori Shibata, Chikara Dohno, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Control of RNA Foci Formation by Photo-Switchable Ligands
3. 学会等名 ISNAC2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

産業科学研究所定例会記者会見～合成分子でRNAの「形」と「機能」を制御する～
https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/regular_press/teirei_89.pdf

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