

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02108

研究課題名(和文) iRedによる核酸創薬研究を加速させる外部刺激応答型核酸ナノ構造体の創製

研究課題名(英文) Development of photoresponsive DNA nanostructure to accelerate iRed based nucleic acid medicine

研究代表者

南川 典昭 (MINAKAWA, Noriaki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授

研究者番号：40209820

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において我々は、iRed搭載核酸ナノ構造体の構築を検討し、口の字型の核酸ナノ構造体の生成を確認した。分子のすべてをこの構造体に収束させる条件を見出すには至らなかったが、相補的な二本鎖DNAから核酸ナノ構造体を構築できたことはナノ化学の分野において高く評価できる。また三角柱型核酸ナノ構造体を用いることで光刺激による核酸医薬分子放出の仕組みの構築にも成功した。この技術とfETによる細胞内送達の技術を組み合わせることで核酸医薬分子開発のボトルネックであるDDSの問題点を解決できる可能性を実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、次世代型の医薬分子として核酸を利用する核酸医薬品が高い注目をあびている。しかし核酸医薬品開発研究においては、極性高分子の核酸をどのように細胞内に送達させるかが大きな問題点となっている。

本研究課題では、研究代表者らが開発した核酸医薬分子intelligent RNA expression device (iRed) をナノ構造体に搭載し、微弱電流で印加することで問題点の解決を目指した。この研究成果により核酸医薬品開発が加速することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the construction of iRed-loaded nucleic acid nanostructures and confirmed the formation of square-shaped nucleic acid nanostructures. Although we have not found a condition for all of the molecules to converge on this structure, the fact that we were able to construct nucleic acid nanostructures from complementary double-stranded DNA is highly evaluated in the field of nanochemistry. We also succeeded in constructing a system for releasing nucleic acid drug molecules by photoirradiation by using triangular prismatic nucleic acid nanostructures. We have demonstrated the possibility of solving the problem of DDS, which is a bottleneck in the development of nucleic acid drug molecules, by combining this technology with the intracellular delivery by fET.

研究分野：核酸創薬化学

キーワード：核酸創薬 RNAi医薬 iRed 核酸ナノ構造体 微弱電流

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

RNA 干渉 (RNAi) 機構による遺伝子発現抑制は、強力かつ配列特異的なタンパク合成阻害法であり、核酸医薬品開発のアプローチの一つとして期待されている。現在、small-interfering RNA (siRNA) や short-hairpin RNA (shRNA) を用いた医薬候補分子の臨床開発研究が国内外を問わず精力的に進められている。しかしこれら核酸分子のドラッグデリバリーシステム (DDS) がボトルネックとなり、研究を開始した当時、承認に至った医薬分子は無かった。一般に、siRNA のような核酸分子の細胞内送達キャリアとしてリポソームやミセルが汎用されるが、これらは薬物とは異なる物質であり複合体の製造プロセスも煩雑である上、生体適合性の問題点も抱えており、これが臨床開発の進まない要因と考えられる。

研究代表者の南川ならびに研究分担者の田良島は RNAi 機構による独自の遺伝子発現抑制法として **intelligent RNA expression device (iRed)** を考案した。この iRed は、RNAi 機構による遺伝子発現抑制を誘起する shRNA 発現プラスミドから、shRNA 発現に必要最低限の配列 (プロモーター+shRNA コード配列) だけを PCR によって抽出した、鎖長約 380bp の 4'-チオ型核酸で修飾された 2 本鎖 DNA である。すでに我々は、この iRed が *in vitro* に留まらずマウス体内 (*in vivo*) でも shRNA を発現する鋳型 DNA として作用することを明らかにし、がん細胞の増殖抑制に成功している。またごく最近、研究分担者の小暮は、微弱電流による新しい薬物送達法 **fET (faint electric treatment)** の開発に成功している。

以上のような研究背景の下、iRed による核酸創薬研究を加速させるために、我々は①従来のキャリア分子を用いずに iRed を如何に効率良く細胞内に送達するか？、また②その iRed を如何に効率良くエンドソームから脱出させるか？という学術的な「問い」を投げかけ、その答えを導き出すための独創的な研究を計画した。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、核酸医薬候補分子 iRed を搭載した外部刺激応答型核酸ナノ構造体の構築と fET を組み合わせることで iRed の細胞内送達効率の向上と活性発現の時空間制御を達成することを目的とした。具体的には、化学修飾 2 本鎖 DNA である iRed にステイプル鎖 (鎖長 25~50 mer の DNA 鎖を計 20 本) を相互作用させ iRed 搭載核酸ナノ構造体を構築する。このような核酸ナノ構造体は、それ自身でも細胞膜透過性が向上することが多数報告されているが、fET による印加で細胞内送達効率の相乗的な向上が期待される。またエンドサイトーシスによって取り込まれた核酸ナノ構造体のエンドソームからの脱出を促す仕組みとして、外部刺激 (本課題では光) によるステイプル鎖切断によって核酸ナノ構造体が崩壊する仕掛けを施す。この仕掛けによって、光照射した位置とタイミングで構造体の崩壊、続くステイプル鎖の解離によって iRed が再構成される。この際、構造体の崩壊によって分子数が増大することでエンドソーム内の浸透圧が上昇し、エンドソームの破裂が誘起され iRed の細胞質への脱出が促進されると期待した (図 1)。

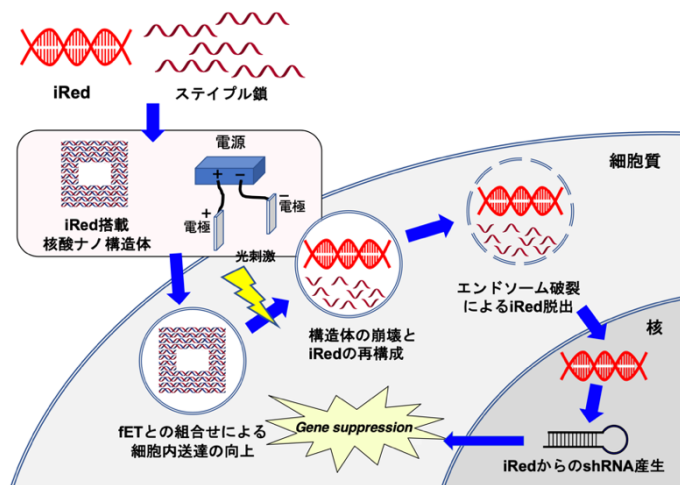


図1: 本研究課題の研究戦略の概念図

### 3. 研究の方法

本研究課題の目標を達成するために、まず iRed 搭載核酸ナノ構造体の構築、ならびに光刺激によって切断されるステイプル鎖の設計・合成と光刺激による核酸医薬分子放出の仕組みの構築を試みた。さらに最終ゴールとして核酸ナノ構造体と fET の組合せによる *in vitro* での構造活性相関の評価と最適な核酸ナノ構造体と fET の組み合わせによる *in vivo* でのがん増殖抑制効果の評価を目指すこととした。

### 4. 研究成果

#### (1) iRed 搭載核酸ナノ構造体の構築

長鎖の一本鎖 DNA に対してステイプル鎖を作用させることで様々なナノ構造体の構築が報告されている。その一方で、相補的な二本鎖 DNA に対してステイプル鎖を作用させナノ構造体を構築する例は極めて少ない。これは安定な二重らせん構造を解離させ、そこにステイプル鎖を作用させることで新たな構造体を構築することが困難であるためである。我々はそのことを念頭に置き、適切に設計した 22 種類のステイプル鎖を作用させ、まずは長方形型の iRed 搭載核酸ナノ構造体の構築を検討した (図 2)。即ち、Tris-HCl バッファー中、塩化マグネシウム存在下、FITC 修飾した iRed に対して 100 当量のステイプル鎖を混合し、この混合溶液を 95 °C で 10 分保温した後、25 °C に急冷、さらに 45 °C へ加熱の後、毎分 0.5 °C で冷却した。その溶液を原子間力顕

微鏡 (AFM) で観察したところ、長方形型の核酸ナノ構造体が観察されたが、その分子サイズは 15 nm X 8 nm 程度であり、予想した分子サイズ (33 nm X 16 nm) のおよそ半分のサイズであった。これは iRed 搭載核酸ナノ構造体が部分的にしか構築されていないことによると考えられた。そこでステイプル鎖の配列設計を再度行い、長方形型の iRed 搭載核酸ナノ構造体の構築を検討したが望みとする構造体の確認には至らなかった。

長方形型の核酸ナノ構造体の構築には至らなかったため、続いてロの字型の構造体の構築を検討することにした。上記条件と同様に、iRed と適切に配列設計したステイプル鎖を混合し、その混合溶液を加熱・冷却し AFM による観察を行った。その結果、様々な構造体の中に、目的とするロの字型の核酸ナノ構造体を観察することができた。更にその分子サイズは 18 nm X 23 nm であり、予想した分子サイズ (20 nm X 24 nm) と一致した。しかし溶液中の分子を全てこの構造体に収束させるべく、バッファー組成やアニーリング温度を種々検討したが目標達成には至らなかった。

そこで iRed をセンス鎖とアンチセンス鎖に分離し、それぞれの鎖で核酸ナノ構造体を構築させる戦略を試みることにした。その結果、PAGE 解析によって移動度が減少したバンドが観察され何らかの核酸ナノ構造体の形成が示唆されたが、いずれも望みとした構造体に収束させることは出来なかった。

iRed のような相補的な二本鎖 DNA から核酸ナノ構造体を構築することはナノ化学の分野において未だチャレンジングな試みであり、引き続き iRed 搭載核酸ナノ構造体の構築を検討する予定である。

## (2) 光刺激による核酸医薬分子放出システムの構築

上述した iRed 搭載核酸ナノ構造体構築の検討と並行して、外部刺激による核酸医薬分子放出システムの構築を検討した。この実験では、核酸ナノ構造体は単純な三角柱型とし、搭載する核酸医薬分子は miR21 に対するアンチ miRNA (AMO21) とした。図 3 に示したように AMO21 を搭載した三角柱型核酸ナノ構造体 (TPx-A) はエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれた後、光による外部刺激によって崩壊することでエンドソームからの脱出が促進され AMO21 が効果的に作用すると考えた。さらに AMO21 も核酸ナノ構造体に内包されることでヌクレアーゼによる分解を回避できると期待した。

まず初めに光刺激応答トリガーを含まないフレームオリゴヌクレオチド (100 mer X 3 本) を設計し、そこに 6 当量の AMO21 を加え、この混合溶液をアニーリングすることで三角柱型核酸ナノ構造体 (TP-A) の構築を検討した。その結果、望みとする TP-A の構築を PAGE 解析によって確認することができた。またこの TP-A に搭載された AMO21 は、酵素分解耐性が AMO21 自身より 20 倍以上向上 ( $t_{1/2}$ : 4 h vs <15 min) することが明らかとなり、核酸医薬分子をナノ構造体中に内包することの有用性が確認できた。

そこで続いて配列中に光刺激応答トリガーを含むフレームオリゴヌクレオチド (100 mer X 3 本) を設計し、そこに 6 当量の AMO21 を加え TP-A 構築と同じ条件で TPx-A の構築を検討した。図 4 に示したようにフレームオリゴヌクレオチドを加えるに従い移動度の短いバンドが観察でき、3 本のフレームオリゴヌクレオチドを加えることでほぼ一つのバンドに収束した。更に 6 当

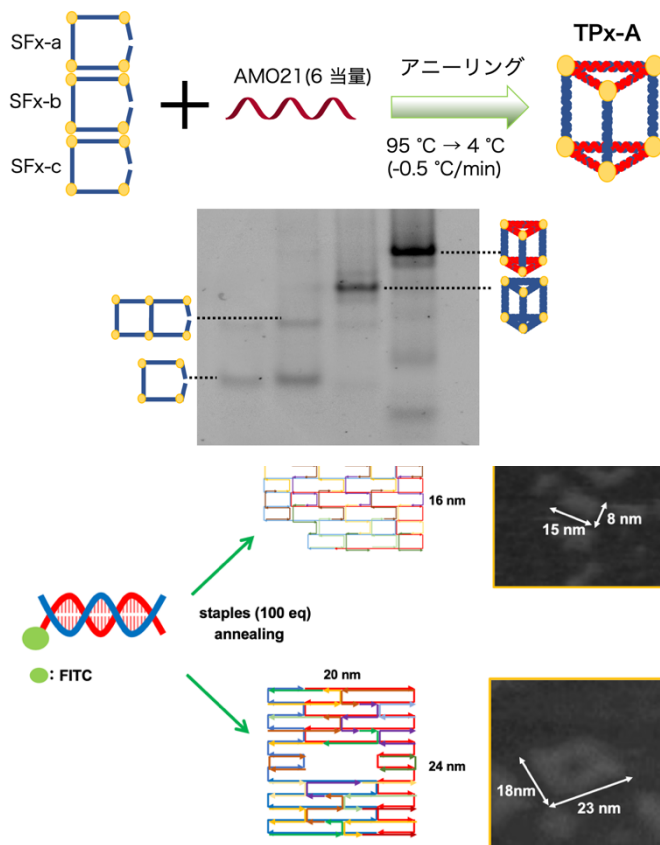


図2: iRed搭載核酸ナノ構造体の構築

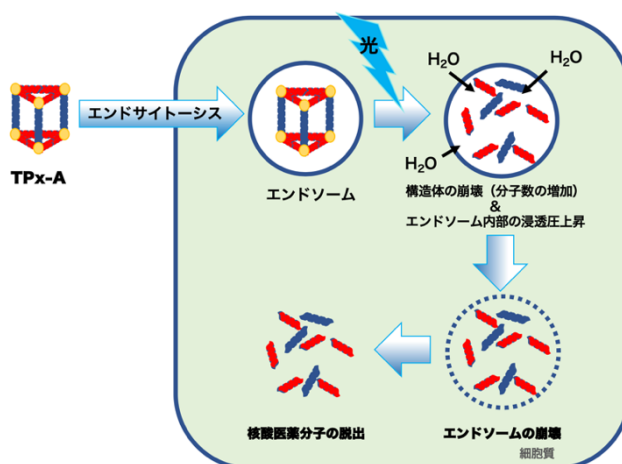


図3: 外部刺激応答型核酸ナノ構造体のコンセプト

量の AMO21 を加えると、そのバンドは更に移動度の短いバンドへと移動し、これにより TPx-A の構築が確認できた。

目的とした核酸医薬分子搭載ナノ構造体の構築が確認できたので、続いて光刺激によってその構造体が崩壊し核酸医薬分子 (AMO21) が放出されるかを調べた。TPx-A を塩化マグネシウムを含む PBS バッファーに溶解し、その溶液に 365 nm の光を照射し、ナノ構造体からの AMO21 の放出を PAGE 解析により追跡した (図 5)。その結果、TPx-A は照射 2 分後にはほぼ完全に崩壊し、それに伴って徐々に AMO21 の放出を確認することができた。

以上、核酸医薬分子搭載ナノ構造体の構築と光刺激による核酸医薬分子の放出が確認できたので、この TPx-A を用いてアンチ miRNA の活性評価を行った。即ち、HeLa 細胞に評価用プラスミドをトランスフェクションした後、TPx-A を添加した。まず光を照射せずに活性評価を行ったところ 50% 程度の阻害効果が観察された。この値は、AMO21 を単独で LA2000 を用いてトランスフェクションした場合と同程度であり、TPx-A がトランスフェクション試薬を用いることなく細胞内に導入されることが明らかとなった。続いて、TPx-A を添加後、光照射を行いアンチ miRNA の活性評価を行った。しかし、我々の予想に反してアンチ miRNA の効果が増強されなかった。この理由については、光刺激によって TPx-A が崩壊するものの、その崩壊によって生じる断片数 (モル変化) が少なくエンドソームの崩壊を誘起できなかったためと考えた。従って、iRed 搭載核酸ナノ構造体のように崩壊に伴うモル変化が大きい分子では、図 3 に示したようなエンドソーム脱出のコンセプトが成り立つと考えている。

### (3) fET による核酸医薬分子の細胞内送達

研究分担者の小暮は、fET で、低分子だけでなく、siRNA (分子量 12,000) のような核酸医薬分子も細胞内に有効に送達できることを報告している。更に分子量の大きい iRed (225,000) が fET で効果的に送達できるかを蛍光標識した iRed を合成し fET 後の細胞内動態を共焦点レーザー顕微鏡観察により検討した。その結果、残念ながら iRed の緑色は、エンドソームの赤色と共局在 (黄色) しており、siRNA と異なり iRed は細胞質まで送達できないことが明らかとなった (図 6)。両者の細胞内動態の違いは、分子量の違いに起因し、iRed は大きすぎるがゆえに、エンドソームから漏出できなかつたと考え、エンドソームからの脱出促進について検討した。種々の検討の結果、エンドソーム破壊薬として知られるクロロキンを共存させることで、エンドソームが破壊され、iRed もエンドソームを脱出し、細胞質に送達できるのではないかと仮説を立て、検証を行った。クロロキンを共存条件で fET を行った後、iRed の細胞内動態を評価したところ、エンドソームを示す赤色は著しく減少し、iRed の緑色が細胞全体に広がるとともに赤色との共存 (黄色) は少ないものであった (図 6)。このことは、核酸ナノ構造体を光照射により崩壊させることによる浸透圧上昇を介したエンドソーム破壊が、iRed の細胞質への送達に重要であり、当初コンセプトが正しいことを裏付けるものであると考えている。すなわち、fET のみでは困難な巨大核酸医薬の細胞質への送達が、ナノ構造体との組み合わせにより解決できることを示唆している。

以上、本研究において我々は、iRed 搭載核酸ナノ構造体の構築を検討し、ロの字型の核酸ナノ構造体の生成を確認した。分子のすべてをこの構造体に収束させる条件を見出すには至らなかったが、相補的な二本鎖 DNA から核酸ナノ構造体を構築できたことはナノ化学の分野において高く評価できる。また三角柱型核酸ナノ構造体を用いることで光刺激による核酸医薬分子放出の仕組みの構築にも成功した。この技術と fET による細胞内送達の技術を組み合わせることで核酸医薬分子開発のボトルネックである DDS の問題点を解決できる可能性を実証した。

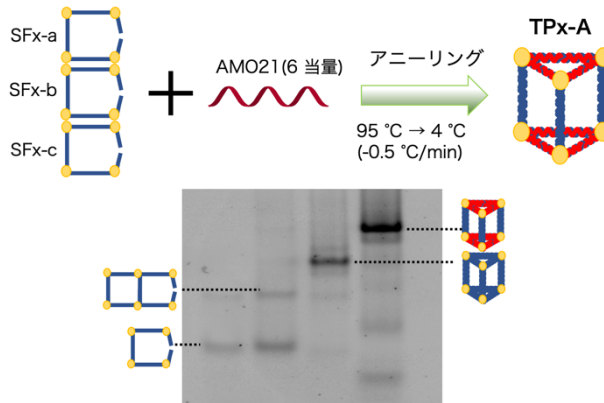


図4: 外部刺激応答型核酸ナノ構造体の構築

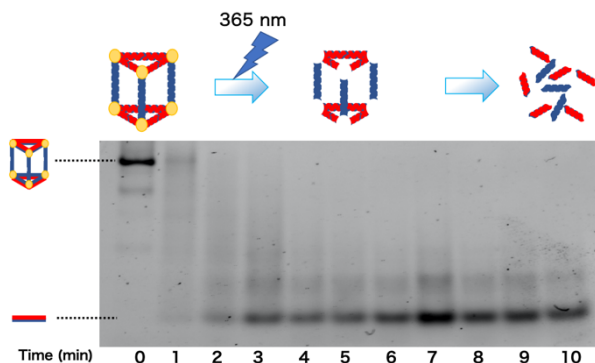


図5: 光刺激による核酸医薬分子の放出

我々の予想に反してアンチ miRNA の効果が増強されなかった。この理由については、光刺激によって TPx-A が崩壊するものの、その崩壊によって生じる断片数 (モル変化) が少なくエンドソームの崩壊を誘起できなかったためと考えた。従って、iRed 搭載核酸ナノ構造体のように崩壊に伴うモル変化が大きい分子では、図 3 に示したようなエンドソーム脱出のコンセプトが成り立つと考えている。

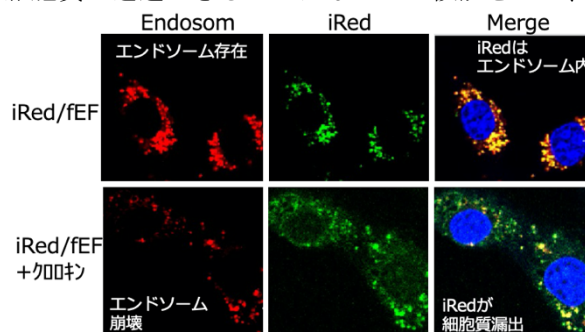


図6: fET処理細胞におけるiRedの細胞内動態

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tarashima Noriko S., Matsuo Ayako, Minakawa Noriaki	4. 巻 142
2. 論文標題 Gene Expression of 4 -Thioguanine DNA via 4 -Thiocytochrome RNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 17255 ~ 17259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c07145	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 Ando Hidenori, Saito-Tarashima Noriko, Lila Amr S. Abu, Kinjo Nozomi, Shimizu Taro, Ishima Yu, Minakawa Noriaki, Ishida Tatsuhiko	4. 巻 25
2. 論文標題 A Unique Gene-Silencing Approach, Using an Intelligent RNA Expression Device (iRed), Results in Minimal Immune Stimulation When Given by Local Intrapleural Injection in Malignant Pleural Mesothelioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1725 ~ 1725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25071725	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 Tomoya Wada, Noriko Saito-Tarashima, Mayu Yamada, Yasuko Okamoto, Noriaki Minakawa	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of nucleoside units possessing photoreactive diazirine groups on the major and minor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 1530-1533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.05.008	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 Yuki Okano, Noriko Saito-Tarashima, Madoka Kurosawa, Ai Iwabu, Masashi Ota, Tadashi Watanabe,	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of novel imidazole nucleosides as potential anti-dengue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 2181-2186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.04.015	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 Anindita Paulina D., Sasaki Michihito, Okada Kazuma, Ito Naoto, Sugiyama Makoto, Saito-Tarashima Noriko, Minakawa Noriaki, Shuto Satoshi, Otsuguro Satoko, Ichikawa Satoshi, Matsuda Akira, Maenaka Katsumi, Orba Yasuko, Sawa Hirofumi	4. 巻 154
2. 論文標題 Ribavirin-related compounds exert in vitro inhibitory effects toward rabies virus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2018.03.011	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 Saito-Tarashima Noriko, Minakawa Noriaki	4. 巻 66
2. 論文標題 Unnatural Base Pairs for Synthetic Biology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 132~138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c17-00685	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 Yamazaki Naoshi, Kanazawa Keisuke, Kimura Maria, Ike Hironobu, Shinomiya Makiko, Tanaka Shouko, Shinohara Yasuo, Minakawa Noriaki, Itoh Kohji, Takiguchi Yoshiharu	4. 巻 677
2. 論文標題 Use of modified U1 small nuclear RNA for rescue from exon 7 skipping caused by 5'-splice site mutation of human cathepsin A gene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 41~48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2018.07.030	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 Yoshimura Yuichi, Wakamatsu Hideaki, Natori Yoshihiro, Saito Yukako, Minakawa Noriaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Glycosylation reactions mediated by hypervalent iodine: application to the synthesis of nucleosides and carbohydrates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1595~1618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.14.137	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9件（うち招待講演 1件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 田良島典子、松尾礼子、南川典昭
2. 発表標題 4-チオフラノースを構成糖に持つ人工核酸による 遺伝子発現
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 木下真緒、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 c-di-4'-thioAMPの合成と自然免疫誘導能の評価
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上野真奈、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 ゲノム編集に利用可能な4'-チオガイドRNAの開発
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下真緒、田良島典子、熊埜御堂優介、南川典昭
2. 発表標題 4'-位に硫黄原子を有する環状ジヌクレオチドの合成と自然免疫誘導能の評価
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田雅士、田良島典子、高橋宏美、近藤次郎、南川典昭
2. 発表標題 4種のヌクレオチドがセレノ修飾された完全修飾型4'-セレノRNAの合成と性質解析
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田良島典子、松尾礼子、南川典昭
2. 発表標題 4'-チオ核酸により構成されるセントラルドグマの構築
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seigi Yamamoto, Noriko Saito-Tarashima, Naoshi Yamazaki, Tatsuya Fukuta, Kentaro Kogure, Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Development and Evaluation of Photoresponsive DNA Prism with Nucleic Acid Medicine
3. 学会等名 The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koki Matsumoto, Noriko Saito-Tarashima, Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Creation of a puDDD: pyAAA H-bonding base pair in DNA oligonucleotide
3. 学会等名 The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Development of nucleic acid medicines integrated into DNA nanostructures
3. 学会等名 FiBER International Summit for Nucleic Acids 2018 (FISNA2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 南川 典昭、田良島 典子	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、第8章 ヌクレオシドリン酸プロドラッグ創製の概念と戦略	

1. 著者名 Noriko Saito-Tarashima, Akira Matsuda, Noriaki Minakawa	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 284
3. 書名 Four-hydrogen-bonding base pairs in oligonucleotides: design, synthesis and properties, Synthesis of Therapeutic Oligonucleotides	

1. 著者名 Noriaki Minakawa, Akira Matsuda, Noriko Saito-Tarashima	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 284
3. 書名 RNA bioisoster: Chemistry and properties of 4' -thioRNA and 4' -selenoRNA, Synthesis of Therapeutic Oligonucleotides	

1. 著者名 田良島典子、南川典昭	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 191
3. 書名 CSJ Current Review 生命機能に迫る分子化学、第16章 化学修飾DNAを利用したRNAi創薬	

〔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	小暮 健太郎  (KOGURE Kentaro)  (70262540)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授   (16101)	
研究分担者	田良島 典子  (TARASHIMA Noriko)  (90755183)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・講師   (16101)	
研究分担者	山本 清義  (YAMAMOTO Seigi)  (80783521)	千葉県がんセンター(研究所)・がん治療開発グループ がん遺伝創薬研究室・研究員   (82504)	

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