

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K05355

研究課題名(和文) 小分子で駆動する -1 リボソームフレームシフトとタンパク質の輸送局在制御への応用

研究課題名(英文) Small-molecule induced -1 ribosomal frameshifting and its application to the control of protein transport and localization

研究代表者

村田 亜沙子 (Murata, Asako)

大阪大学・産業科学研究所・准教授

研究者番号：50557121

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、小分子で駆動する -1リボソームフレームシフト(-1PRF)を介した、融合タンパク質合成制御ツールの開発を目的とした。-1PRFは、同一mRNA上の読み枠の異なる複数のタンパク質が融合タンパク質として合成される仕組みである。本研究は、-1PRFの誘導に必須のシュードノット構造を小分子NCTn誘導体で誘起することにより、融合タンパク質の合成を制御することを目指した。その実証として、標的タンパク質のシグナル配列を含む領域の翻訳をNCTn依存的に停止させ、細胞内の局在変化を誘導した。また、-1PRF効率を最大化するシュードノット配列を探索した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

-1リボソームフレームシフトは(-1PRF)、読み枠の異なる2つのタンパク質が、融合タンパク質として単一のmRNAから翻訳される仕組みである。本研究では、-1PRFを融合タンパク質の合成を翻訳段階で調節することが可能な分子スイッチととらえ、小分子依存的な誘導が可能なツールとして新たに開発することとした。本ツールの開発により、標的タンパク質の細胞内局在を変化させることに成功した。既存の遺伝子工学手法では実現できない翻訳段階でのタンパク質の細胞内局在シグナルの調節というアプローチを提供することができる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to develop a tool to control the synthesis of fusion protein via small molecule-induced programmed -1 ribosomal frameshifting (-1PRF). -1PRF is a mechanism that redirects the translation of an mRNA into an alternative reading frame, resulting in synthesis of two protein products from a single transcript. -1PRF is triggered by two elements: a slippery sequence and a pseudoknot in the mRNA. We engineered the pseudoknot to respond to our small molecule NCTn and applied the NCTn-responsive pseudoknot to trigger -1PRF for NCTn-dependent synthesis of a fusion protein. For demonstration, we applied the NCTn-dependent -1PRF to premature translation termination of the target protein, which altered transmembrane signaling and induced a change in subcellular localization of the protein. We also explored pseudoknot RNA sequences optimal for a small molecule-dependent -1PRF.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：リボソームフレームシフト RNA二次構造 翻訳制御 合成小分子

1. 研究開始当初の背景

-1 リボソームフレームシフト (以下-1PRF: Programmed -1 ribosomal frameshifting) は、同一 mRNA 上から読み枠の異なる2つのタンパク質が融合タンパク質として合成される仕組みであり (Virus Res. 2009, 139, 193-208), RNA ウィルスで広く使われている (図1)。-1PRF には7ヌクレオチドの滑り配列 (図1ではAAAAAAC) およびその下流に形成された2次構造が必要である。リボソームが2次構造で一時停止し、滑り配列上で1塩基分後退した後に翻訳を再開することにより、読み枠の異なるタンパク質が合成される。mRNA 上のわずか一カ所の2次構造が下流遺伝子の翻訳の読み枠を変化させるという、ウィルスが進化の過程で獲得した究極の分子スイッチである-1PRFの仕組みを使えば、「融合タンパク質の翻訳を制御するツールになる」と申請者は着想を得た。

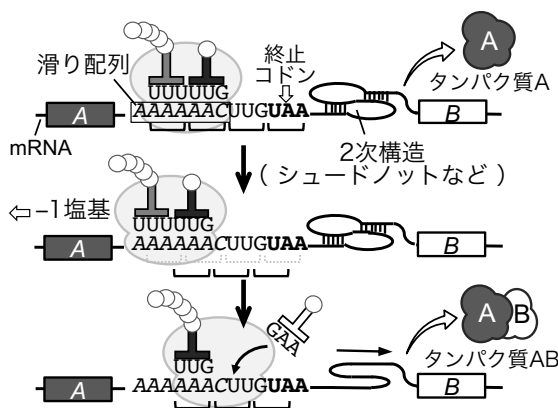


図1. -1PRFの仕組み

細胞機能の発現やシグナル伝達は、タンパク質の局在や輸送により制御されている例も多い。従来、タンパク質の特定の細胞小器官への輸送や局在化は、特定のアミノ酸配列からなるシグナルペプチドを付加することにより実現されてきた。シグナルペプチドを付加した融合タンパク質を細胞内で発現させるには、標的タンパク質の遺伝子配列に、シグナルペプチドをコードする配列を「融合」させた配列を発現ベクター上に配置し、細胞に導入する。当然ながら、発現した標的タンパク質には全てシグナルペプチドが付加されており、シグナルペプチドを持つタンパク質と持たないものの作り分けはできない。本研究では、先述した-1PRFの仕組みを利用して、従来不可能であったシグナルペプチドの付加のコントロールを可能とする、-1PRFを介した融合タンパク質合成制御ツールの開発を目指した。

2. 研究の目的

本研究は、-1PRFを介した融合タンパク質合成制御ツールの開発を目的とした。本ツールの開発により、標的タンパク質へのシグナルペプチド配列の付加、それによる標的タンパク質の輸送・局在制御を実証する。

3. 研究の方法

-1PRFの鍵となるのは、mRNA上に形成される2次構造である。すなわち、この2次構造の形成を制御できれば、-1PRFを制御することが可能である。本研究では、-1PRFの鍵であるmRNA 2次構造を小分子化合物で誘起することにより、-1PRFを制御する手法を検討した。用いたのは、NCTn誘導体およびその関連化合物である。所属研究室で開発されたNCTn誘導体は、RNA中のCGG/CGG配列に結合して、シュードノット構造を誘起することができる (図2)。

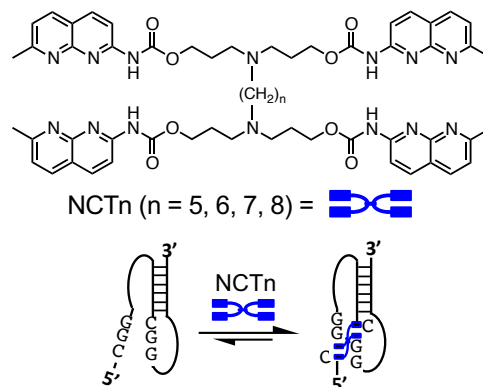


図2. NCTn誘導体の化学構造と、NCTnによるRNAシュードノット構造の形成

ことから、申請者は、NCTn誘導体によりmRNAにシュードノット構造を誘起し、-1PRFを誘導することを考えた。

具体的には、標的タンパク質とシグナルペプチド配列の間に、滑り配列およびNCTn誘起型シュードノット配列を配置することにより (図3)、NCTn誘導体の有無でシグナルペプチド配列の

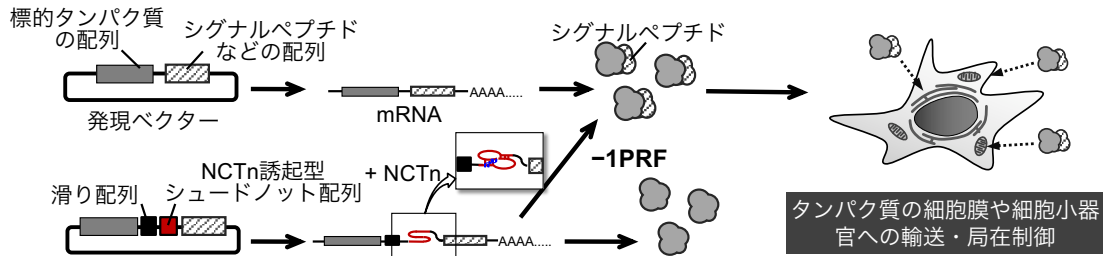


図3. 従来の遺伝子工学的手法によるシグナルペプチド付加タンパク質の発現, NCTn で駆動される-1PRF を介したシグナルペプチド付加タンパク質の合成

翻訳をコントロールする。NCTn 誘導体の添加で mRNA 上にシュードノット構造が誘起されることにより, -1PRF を介したシグナルペプチドの合成が行われる。逆に, NCTn 誘導体を除けば mRNA 上のシュードノット構造が消失し, -1PRF は起こらずにシグナルペプチドの合成も行われない。すなわち, NCTn 誘導体を培地に添加あるいは培地から除去するという操作により, 細胞内で産生される標的タンパク質へのシグナルペプチドの付加を任意のタイミングでコントロールすることが可能である。本研究では, 以下の2つの研究項目を設定・実施することとした。

- (1) 化合物誘起型に改変したウイルス由来シュードノット配列を用いる-1PRF の制御
- (2) ゲルシフトアッセイおよび FACS (Fluorescence activated cell sorting) を利用した, 化合物誘起型シュードノット配列の探索

上記を実施することにより, 「新規 NCTn 誘起型シュードノット配列を用いた-1PRF による融合タンパク質合成」を検証し, 並行して「-1PRF を介した融合タンパク質合成の効率を最大にする NCTn 誘導体および関連化合物と RNA 配列の組み合わせ」を探索するために, セレクション法を適用した。

4. 研究成果

(1) 化合物誘起型に改変したウイルス由来シュードノット配列を用いる-1PRF の制御

所属研究室で独自に開発したNCTn誘導体が, CGG/CGG配列を含む改変VPK (Variant pseudoknot of mouse mammary tumor virus) 配列に結合してシュードノット構造を誘起すること, また改変VPK配列を導入したmRNAに, -1PRFを介した融合タンパク質合成を誘導できることを最近明らかにした (*Nucleic Acids Res.*, 2018, 46, 8079–8089)。しかし細胞内における-1PRF効率は数%と低く, 最適化の必要があった。そこで, VPK配列と比べて高いフレームシフト効率が望めるSRV-PK (Simian retrovirus-1 pseudoknot) をNCTn誘起型にした改変SRV-PKをデザインした (図4)。SRVa, SRVb, SRVdの3種類の改変SRV-PKについて, NCTn添加に伴う2次構造変化をゲルシフトアッセイにより確認したところ, SRVbのみNCTn存在下での移動度の変化≒2次構造変化が観察された (図5a)。そこで, SRVb配列を, ウミシイタケルシフェラーゼ (Rluc) とホタルルシフェラーゼ (Fluc) の2種類のルシフェラーゼ配列の間に挿入したレポーターmRNAを作製し, NCT誘導体の添加による-1PRFへの効果を評価した。レポーターmRNAを鋳型としてNCTn誘導体の有無でin vitro翻訳反応を行い, Rlucに対するFlucの活性比 (Fluc/Rluc) を算出することにより, NCTn誘導体の-1PRFへの効果を評価した。NCTn誘導体の添加に伴い-1PRFが誘導された場合, Fluc/Rlucの値が上昇することが予想される。アッセイの結果, NCTn誘導体の添加に伴いFluc/Rluc値の減少, すなわち-1PRF効率の低下が観察され (図5b), 期待したシュードノット構造を形成していないことが示唆された。そこで, 新たにデザインしたSRVe, SRVf, SRVg, SRVh, SRViで同様のゲルシフトア

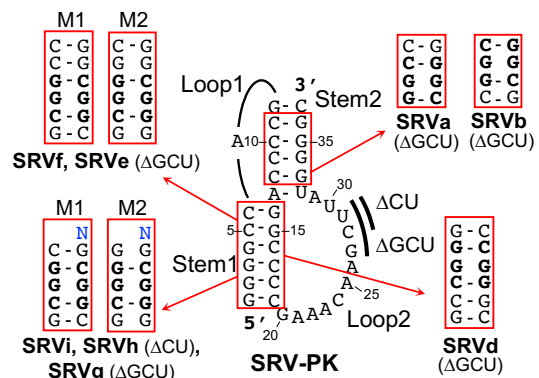


図4. SRV-PK 配列をもとにデザインした改変 SRV-PK

ッセイの結果, NCTn誘導体の添加に伴いFluc/Rluc値の減少, すなわち-1PRF効率の低下が観察され (図5b), 期待したシュードノット構造を形成していないことが示唆された。そこで, 新たにデザインしたSRVe, SRVf, SRVg, SRVh, SRViで同様のゲルシフトア

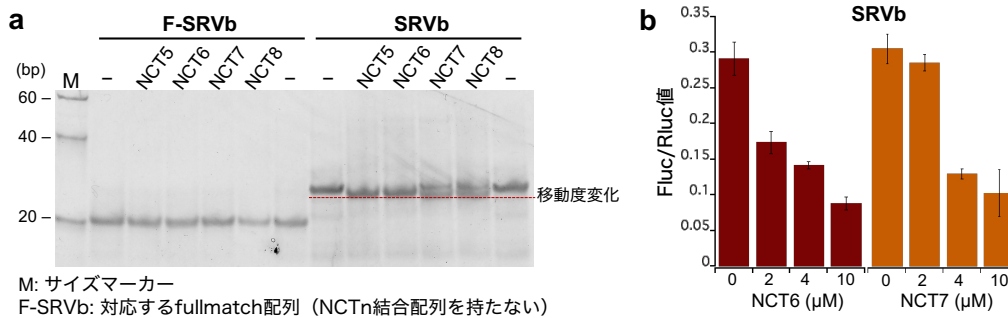


図5. (a) SRVb 配列で見られた NCTn 添加による RNA の移動度変化. (b) SRVb 配列導入レポーター mRNA を鋳型として行った *in vitro* 翻訳反応における NCTn 添加の効果

ッセイを行った結果、全ての改変SRV-PKで何らかの2次構造変化が観察されたものの、期待されるシュードノット構造の形成は示唆されなかった。以上のことから、SRV配列をもとにしたNCTn誘起型シュードノット配列の設計は困難であると判断し、研究項目(2) セレクション法による化合物誘起型シュードノット配列の探索を行うこととした。

一方、台湾国立中興大学のKung-Yao Chang教授の研究グループとの共同研究により、ヒトテロメアRNAのシュードノット構造であるDU177-PKをもとにデザインしたNCTn誘起型改変DU177配列が、NCTn誘導体による-1PRF誘導に効果的であることが明らかになった。この改変DU177配列とNCTn誘導体を用いて、小胞体ストレスによるATF6 (activating transcription factor 6) C末端領域の切断反応、およびゴルジ体から核への移行を模倣した(図6)。具体的には、改変DU177配列をATF6のプロテアーゼによる切断部位上流に導入することにより、小胞体ストレス非依存的にNCTn添加で-1PRFが誘導され、C末端領域が翻訳されないATF6変異体が細胞内で合成されるシステムを構築した。これにより、NCTn誘導体によるATF6変異体の核移行、ATF6による下流遺伝子の転写活性化を実現した (*Nucleic Acids Res.*, 2022, 50, 5369–5383)。

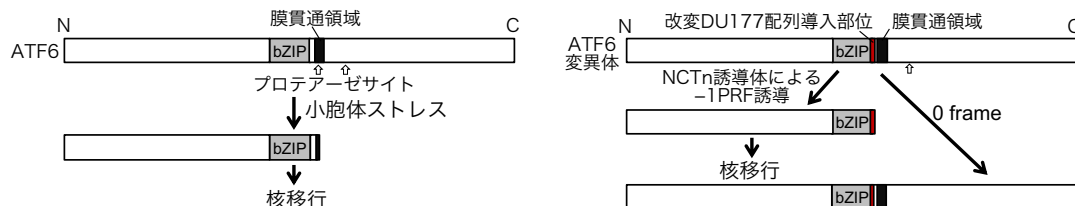


図6. NCTn 誘導体による-1PRF の誘導および ATF6 の核移行への応用

(2) ゲルシフトアッセイおよび FACS を利用した、化合物誘起型シュードノット配列の探索

-1PRFの効率を最大にするNCTn誘導体とRNA配列の組み合わせを得るために、セレクション法を適用した。本研究項目では、(2)-① 化合物の結合に伴い2次構造が誘起されるRNA配列をゲルシフトアッセイにより分離・精製、濃縮する方法、および(2)-② FACSによるRNA配列探索を行った。

(2)-① 化合物の結合に伴い2次構造が誘起される RNA 配列をゲルシフトアッセイにより分離・精製、濃縮する方法: 始めに、RNA ライブラリーの調製条件を検討した。ゲルシフトアッセイによるセレクションは、「RNA-化合物複合体形成 → 電気泳動による分離・精製 → RNA3'末端へのアダプターの付加 → 逆転写反応 → PCR による DNA ライブラリー再生 → 転写による RNA ライブラリーの再生」を繰り返すことにより行う。RNA-化合物複合体を分離した後のアダプターの付加が1段階目のステップとなるため、RNA ライブラリーとアダプター-DNA のライゲーシオン反応の検討を行った。その結果、ライゲーシオン効率が著しく低く、その後の逆転写、PCR 等による目的長の DNA 断片を増幅が困難であった。

そこでもうひとつのアプローチとして、FACS による RNA 配列探索を行うことにした。

(2)-② 化合物の添加に伴い-1PRFが誘導されるRNA配列をFACSにより分離・精製、濃縮する方法: (2)-①は無細胞系であったが、(2)-②では2種類の蛍光タンパク質遺伝子の間にライブラリー配列を導入したレポータープラスミドを構築し、それを導入した細胞をFACSにより分離する方法を検討した(図7a)。始めに、FACSによるRNA配列探索の実現可能性を検討するために、-

1PRFを誘導できることがすでに明らかとなっている, NCTn誘導体と改変VPK配列の組み合わせを陽性コントロールとして用いることとした。iRFP670とEmGFPの2種類の蛍光タンパク質の間に, 改変VPK配列および滑り配列を導入したレポータープラスミドを作製し(図7b), それをHeLa細胞に導入した。その後NCTn誘導体の非存在下・存在下でHeLa細胞の培養を行い(〜24時間), FACSにより各細胞の蛍光強度を測定, 蛍光強度分布を解析した(図7c)。その結果, iRFP陽性細胞あたりのiRFP陽性EmGFP陽性細胞の割合がNCTn誘導体の添加に伴い増加することが分かり, セレクションの方法としてFACSを用いることが有効であることが示された。

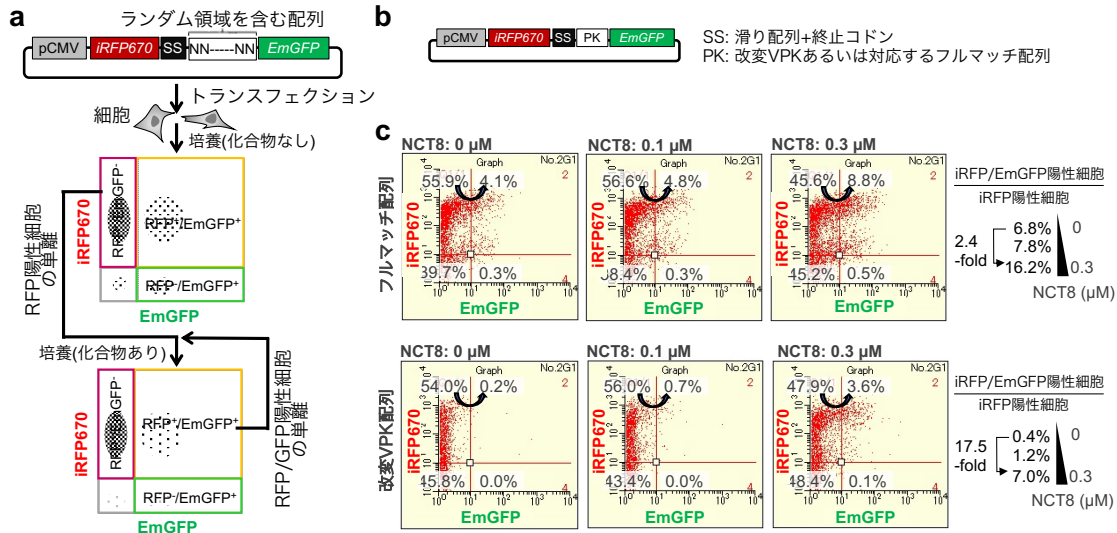


図 7. (a) FACS によるセレクションの方法の概要. (b) 細胞に導入したレポータープラスミド. (c) レポータープラスミドを導入した HeLa 細胞における NCTn 添加の効果.

次いで, NCTn誘導体の結合配列であるCGG/CGG配列の代わりに, ランダム配列を導入したVPK配列ライブラリーをデザインした。VPK配列のステム部分の5塩基対, すなわち10塩基をランダム化したVPK配列ライブラリーを, iRFP670とEmGFPの間に挿入したレポータープラスミドの作製を試みた。十分に大きなスケールでライブラリーとプラスミドのライゲーション反応, 大腸菌の形質転換を行ったにも関わらず, 想定されるライブラリーの多様性(4種類の核酸塩基×10箇所のランダム化 = $4^{10} = 1048576$ 種類の配列多様性)を大きく下回る配列多様性しか得られなかった。そこで, ランダム化する塩基数を10塩基から6塩基(ステム部分の3塩基対)に減らしたライブラリーを検討した(4種類の核酸塩基×6箇所のランダム化 = $4^6 = 4096$ 種類の配列多様性)。その結果, 約23500種類(>4096種類)の大腸菌クローンを得ることができたため, それら大腸菌クローン集団から抽出したレポータープラスミドをFACSによるセレクションに使用した。HeLa細胞にVPK配列ライブラリーを含むレポータープラスミドを導入し, 一晚培養したのち, FACSにより各細胞の蛍光強度を測定, 蛍光強度分布を解析した。化合物依存的に-1PRFが誘導される配列を選別する前段階として, iRFP陽性EmGFP陰性細胞(レポーターmRNAが発現され, かつ-1PRFが誘導されていない細胞)の単離を試みた。しかし予期に反して, 解析した細胞集団のほとんどがiRFP陰性EmGFP陽性細胞あるいはiRFP陽性EmGFP陽性細胞であることが分かり, 化合物非存在下においてすでにEmGFPの発現が多く見られることが分かった。これはVPK配列ライブラリーの導入によるものと考えられ, レポータープラスミドの配列設計を再考する必要性が示唆された。

本研究は, 小分子で駆動する-1リボソームフレームシフト(-1PRF)を介した融合タンパク質合成制御ツールの開発を目的とし, 既存のシュドノット配列の改変, およびVPK配列ライブラリーからのセレクションを実施した。セレクションによる小分子駆動型-1PRFの探索は困難であった一方, 国外研究機関との共同研究を通じて, NCTn駆動型-1PRFを標的タンパク質の細胞内局在変化に応用した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hsu Hsiu-Ting, Murata Asako, Dohno Chikara, Nakatani Kazuhiko, Chang KungYao	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 Nucleic Acids Research	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
1. 著者名 Das Bimolendu, Nagano Konami, Kawai Gota, Murata Asako, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 87
2. 論文標題 2-Amino-1,8-naphthyridine Dimer (ANP77), a High-Affinity Binder to the Internal Loops of C/CC and T/CC Sites in Double-Stranded DNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 340 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02383	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 Sanjukta, Murata Asako, Ishida Ryoga, Sugai Ayako, Dohno Chikara, Hamada Michiaki, Krishna Sudhir, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 27
2. 論文標題 HT-SELEX-based identification of binding pre-miRNA hairpin-motif for small molecules	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 165 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2021.11.021	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 Das Bimolendu, Murata Asako, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 49
2. 論文標題 A small-molecule fluorescence probe ANP77 for sensing RNA internal loop of C, U and A/CC motifs and their binding molecules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 8462 ~ 8470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab650	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 Furuzono Tomoko, Murata Asako, Okuda Satoshi, Mizutani Kenji, Adachi Tsuyoshi, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 36
2. 論文標題 Speeding drug discovery targeting RNAs: An iterative "RNA selection-compounds screening cycle" for exploring RNA-small molecule pairs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116070 ~ 116070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116070	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 Murata Asako, Mori Yuki, Di Yue, Sugai Ayako, Das Bimolendu, Takashima Yusuke, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 60
2. 論文標題 Small Molecule-Induced Dimerization of Hairpin RNA Interfered with the Dicer Cleavage Reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 245 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.0c00920	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 Jun, Nakamori Masayuki, Okamoto Tatsumasa, Murata Asako, Dohno Chikara, Nakatani Kazuhiko	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 Chemistry - A European Journal	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 Otabe Takahiro, Nagano Konami, Kawai Gota, Murata Asako, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Inhibition of pre-miRNA-136 processing by Dicer with small molecule BzDANP suggested the formation of ternary complex of pre-miR-136?BzDANP?Dicer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2140 ~ 2148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.03.031	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 Murata Asako, Nakamori Masayuki, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 167
2. 論文標題 Modulating RNA secondary and tertiary structures by mismatch binding ligands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods	6. 最初と最後の頁 78 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymeth.2019.05.006	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 Takei Fumie, Akiyama Misaki, Murata Asako, Sugai Ayako, Nakatani Kazuhiko, Yamashita Ichiro	4. 巻 21
2. 論文標題 RT Hpro PCR: A MicroRNA Detection System Using a Primer with a DNA Tag	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 477 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201900382	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 Sanjukta, Blaszczyk Leszek, Rypniewski Wojciech, Falschlunger Christoph, Micura Ronald, Murata Asako, Dohno Chikara, Nakatani Kazuhiko, Kiliszek Agnieszka	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 Nucleic Acids Research	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 Nakamori Masayuki, Panigrahi Gagan B., Lanni Stella, et. al.	4. 巻 52
2. 論文標題 A slipped-CAG DNA-binding small molecule induces trinucleotide-repeat contractions in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 146 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0575-8	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 Matsumoto Saki, Caliskan Neva, Rodnina Marina V, Murata Asako, Nakatani Kazuhiko	4. 巻 46
2. 論文標題 Small synthetic molecule-stabilized RNA pseudoknot as an activator for -1 ribosomal frameshifting	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 8079 ~ 8089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky689	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 Li Jinxing, Nakamori Masayuki, Matsumoto Jun, Murata Asako, Dohno Chikara, Kiliszek Agnieszka, Taylor Katarzyna, Sobczak Krzysztof, Nakatani Kazuhiko	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 Chemistry - A European Journal	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

[学会発表] 計15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Lu Ni, Takeshi Yamada, Asako Murata, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Regulation of circular RNA biogenesis via nucleic acid binding small molecule in cells
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Anisa UI'Husna, Asako Murata, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Effect of Guanine-guanine Mismatch Binding Ligand on Repair Enzymes' reactions in vitro
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Risa Anami, Asako Murata, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Cell-based screening of chemical libraries for small molecules that target SARS-CoV-2 frameshifting signal
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiyori Fujii, Asako Murata, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Identification of small molecules that can bind to the SARS-CoV-2 frameshifting signal by SPR-based screening of chemical libraries
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Lu Ni, Takeshi Yamada, Asako Murata, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Regulation of circular RNA biogenesis using nucleic acid binding small molecule in cellular environment
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Asako Murata, Yusuke Takashima, Kei Iida, Ayako Sugai, Masatoshi Hagiwara, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Comprehensive Analysis of Dicer Substrates by High-Throughput Sequencing Identified New Target RNA Motifs for Small Molecules
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (MBSJ2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高島 裕介、村田 亜沙子、中谷 和彦
2. 発表標題 Dicer切断産物のハイスループットシーケンシングによる RNA-小分子結合モチーフの同定
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 Lu Ni, Takeshi Yamada, Asako Murata, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Regulation of circular RNA biogenesis via RNA binding small molecule
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 Qingwen Chen, Takeshi Yamada, Asako Murata, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Synthesis and the properties of naphthyridine-azaquinolone dimer (NAD) tatgeting CAG-repeat RNA
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 藤井 陽和、村田 亜沙子、中谷 和彦
2. 発表標題 SARS-CoV-2フレームシフトシグナルを標的とする低分子化合物の表面プラズモン共鳴 (SPR) アッセイによるスクリーニング
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 Yusuke Takashima, Asako Murata, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Exploration of RNA sequences in pre-miRNA affecting the efficiency of Dicer cleavage reactions by the small molecules binding
3. 学会等名 The 24th Annual Meeting of the RNA Society (RNA 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sanjukta Mukherjee, Leszek Blaszczyk, Wojciech Rypniewski, Christoph Falschlunger, Ronald Micura, Asako Murata, Chikara Dohno, Kazuhiko Nakatani, Agnieszka Kiliszek
2. 発表標題 Structural insights into synthetic ligands targeting A-A pairs in disease-related CAG RNA repeats
3. 学会等名 The 24th Annual Meeting of the RNA Society (RNA 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asako Murata, Takahiro Otabe, Konami Nagano, Gota Kawai, Ayako Sugai, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Kinetic analysis of the inhibitory effect of BzDANP on Dicer cleavage of pre-miR-136
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 Asako Murata, Saki Matsumoto, Neva Caliskan, Marina V. Rodnina, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Controlling -1 ribosomal frameshifting by small molecules in cells
3. 学会等名 The 23rd SANKEN INTERNATIONAL SYMPOSIUM (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asako Murata, Saki Matsumoto, Neva Caliskan, Marina V. Rodnina, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Synthetic small molecule-stabilized RNA pseudoknot as an activator for -1 ribosomal frameshifting
3. 学会等名 International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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

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			
その他の国・地域	National Chung-Hsing University			
ドイツ	Department of Physical Biochemistry	Max Planck Institute	for Biophysical Chemistry	