

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：17104

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02748

研究課題名(和文) 環状フェロセン化ナフタレンジイミドによるがんの超高感度診断

研究課題名(英文) Ultra-sensitive cancer diagnosis based on cyclic ferrocenylnaphthalene diimide

研究代表者

竹中 繁織 (Takenaka, Shigeori)

九州工業大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：60188208

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：がんのマーカーとして期待されているテロメラーゼの電気化学的活性検出法としてECTA法を開発した。より高精度ながんの診断を達成するために、指示薬を環状フェロセン化ナフタレンジイミド(cFND)とした。cFNDはそれ単独では、フェロセンとナフタレンジイミドの相互作用により電流が抑制され、4本鎖DNAが存在することによりこの電流が回復すると期待される。この目的のため、cFNDの合成と、4本鎖DNAとの相互作用解析を行い、cFNDが強く結合することを明らかにした。また、ECTAでは高い電流増加率(86%)でテロメラーゼ活性の検出に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでにフェロセン化ナフタレンジイミドによるECTAでは臨床サンプルで高精度ながんの診断を確立してきた。しかし、前がん病変の応答はがんと健常者の間に位置していた。前がんをより高精度に検出できれば、がんの超早期診断につながり、また本手法によるがんの予後診断にも利用できると思われる。がんの診断は、内視鏡検査、CTなど患者の負担の大きな検査が多い。これに代わる簡便な定量的診断方法の確立は、再発を含めたがんの早期診断につながり、患者のQOLの向上および医療費削減につながるものである。

研究成果の概要(英文)：Telomerase is a promising marker for cancer. An electrochemical telomerase assay (ECTA) using ferrocenylnaphthalene diimides has been developed. We have previously been developing the strong binder for G-quartet DNA using novel type of cyclic naphthalenediimide. Therefore, cyclic ferrocenylnaphthalene diimides (cFNDs) 1 and 2 were developed as indicators for ECTA. cFNDs by themselves suppress the current due to the interaction of ferrocene and naphthalene diimide parts, and their binding to G-quadruplex DNA are expected to recover their expressed current. Both 1 and 2 strongly interact with TA-core, as shown derived from ITC and Tm measurements. cFND solutions were used to measure the SWV of G-quartet and single-stranded DNA-immobilized electrodes. The results showed that 2 exhibited high G-quadruplex selectivity. Finally, ECTA using 2 showed the current increase of 86% in the presence of telomerase of sample.

研究分野：バイオ分析化学

キーワード：フェロセン化ナフタレンジイミド 環状ナフタレンジイミド テロメラーゼ 電気化学的検出 DNAチップ 4本鎖DNA

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

現在、3人に2人ががんにかかり、3人に1人ががんで亡くなっている。がんの撲滅は、医療費削減と少子高齢化社会における労働人口の確保のためにも国を挙げて取り組む問題である。2018年のノーベル生理学・医学賞受賞した本庄佑先生のPD-1の抗PD-1抗体(オプジーボ)の免疫チェックポイント阻害剤は新しいがんの治療の道を開いている。このようながん治療の革新的な発展によって、がんも早期に発見できれば完治できる病気となってきた。現在、この観点から種々のがんマーカーの発見とそれを利用したがんの早期診断技術が発展してきている。血液中に存在する短鎖のRNA断片であるマイクロRNAは、がんの種類に応じたがんマーカーとして期待されている。しかしながら、すべてのがんで発現して早期診断が可能であるがんマーカーは、テロメラーゼのみである。

テロメラーゼは、RNAを含む酵素で、染色体末端のテロメアDNAを伸長させる酵素である。テロメラーゼ検出法は、テロメア反復増幅プロトコル(TRAP)が唯一知られているが、複雑な手作業と測定時間(約5時間以上)が必要であった。また、テロメラーゼは、RNA酵素であるので環境中に存在するRNaseによる分解を配慮しなければならなかった。最近になってTRAPの改良版が報告されているが、本質的な問題は残されたままである。

2. 研究の目的

これまでにTRAP法に代わるようなテロメラーゼ検出法として電気化学的テロメラーゼアッセイ(Electrochemical telomerase assay, ECTA)を開発した。ECTAは、テロメラーゼの基質となるテロメラーゼ基質プライマー(Telomerase substrate primer, TS-primer)を電極に固定化する、これをセンサチップとしてサンプル溶液に作用させる。サンプル溶液中にテロメラーゼ活性が見られるとTSプライマーの伸長が起こる。電気化学測定においては電解液として0.1 M KClを用いるが、この条件では、テロメアDNAのTTAGGGの4回繰り返し部分で4本鎖構造を形成する。これにフェロセン化ナフタレンジイミド(ferrocenylnaphthalene diimide, FND)存在下で電流をかけるとFNDの酸化還元に基づく電流が得られる。サンプル溶液処理前後の電流値測定変化によってFNDの濃縮量、すなわちTSプライマー伸長量、テロメラーゼ活性が評価できる。基本的原理は、2005年に世界で初めて報告し(Anal. Chem., 77, 7304, 2005)、2013年に臨床試験によってその優位性を示すことができた(Clin. Chem., 59, 284, 2013)(図1)。

しかし、より精度の高い診断を行うためには、テロメア4本鎖DNAに対する特異的に高いリガンドの開発が重要である。特に、4本鎖DNAに結合した際に電流変化を生ずる分子設計が可能であれば、バックグラウンドを低減することによってより高感度化が実現できると期待される。

これを実現するために環状ナフタレンジイミドにフェロセンを導入した分子として1,2を設計した(図2)。環状ナフタレンジイミドは、4本鎖特異性を期待して著者らが設計したものであり、高い4本鎖特異性を示すことをすでに明らかにしている(Chem. Commun., 50, 5967, 2014)。この分子設計では、リンカー部位を連結させることによって二本鎖DNAへのインターカレーション結合を阻害させることを期待した。一方4本鎖DNAに対しては環状ナフタレンジイミドのナフタレンジイミド平面と4本鎖を形成させるグアニン(G)カルテット(G4)平面とのスタッキングが可能で、事実環状ナフタレンジイミドは4本鎖DNA特異的な結合挙動を示した。

また、フェロセンとナフタレンジイミド環との相互作用がFND誘導体のリンカー長が長い誘

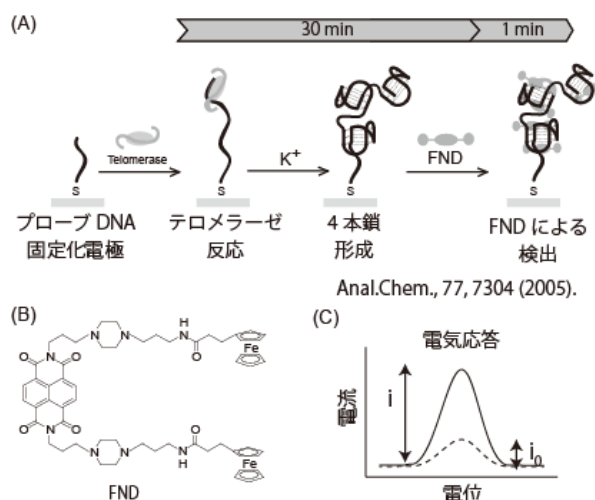


図1. (A)電気化学的テロメラーゼアッセイ(ECTA)法の原理。(B)FND。(C)テロメラーゼ処理前後のPDV測定。電流増加率 $i = (i - i_0) / i_0$ にてテロメラーゼ活性を見積もれる。

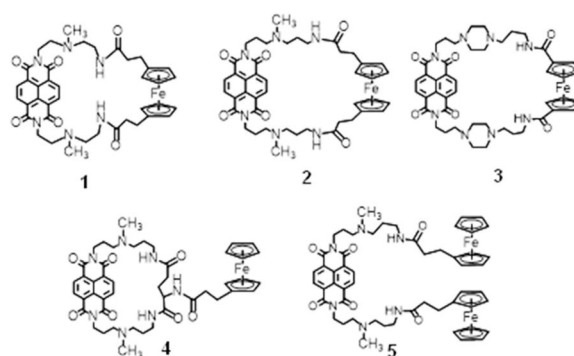


図2. 環状フェロセン化ナフタレンジイミド 1-4 および非環状フェロセン化ナフタレンジイミド 5。

導体で起こっていることを示した(J. Organomet. Chem., 693, 1177, 2008)。これは電子欠乏性のナフタレンジイミド環と電子過剰のフェロセンのペンタジエニルアニオン環との相互作用によるものと期待されている。

これら二つの先行研究から環状フェロセン化ナフタレンジイミド誘導体 cFND1, 2 を設計した。環状化することによって4本鎖 DNA への特異性を発揮し、水溶液中それぞれ単独で電子過剰なフェロセンと電子欠乏性のナフタレンジイミドとの間で分子内電荷移動錯体の形成が期待される。図 3 にその概念を示したが、もし、これが実現できれば cFND のフェロセンに由来する酸化電流のピークは観測されなくなる。しかし、4本鎖 DNA のグアニンカルテット(G カルテット)とナフタレンジイミド環とが相互作用すると電荷移動錯体は G4 とナフタレンジイミドとの間で形成さ

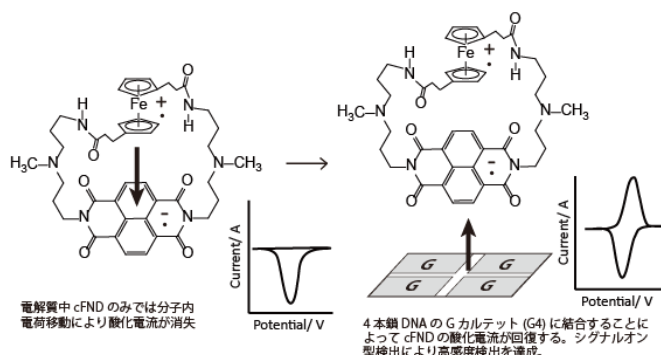


図 3. 環状フェロセン化ナフタレンジイミド cFND の酸化電流抑制と 4 本鎖 DNA 結合による酸化電流の期待される発生機構。

れるとフェロセン部位との相互作用は解放され、フェロセンの酸化電流が観測されることになる。これが実現できれば、高感度テロメラーゼ検出が実現できると期待される。この研究計画は、従来に例を見ないものであり、これまでの申請者らの研究から実現の可能性は極めて高いものと期待される。

3. 研究の方法

(1) DNA の前処理

マイクロチューブに 150 μ M TA-core, 100 mM AcOH-AcOK (pH 5.5), 100 mM KCl 150 μ L の DNA 溶液を作成した。その後、95 $^{\circ}$ C で 10 分保持後、70 分かけて 25 $^{\circ}$ C までゆっくり降温した。

(2) CD スペクトル測定

100 mM AcOH-AcOK (pH 5.5), 100 mM KCl の溶液で空白測定を行った後、アニーリングした DNA 溶液を加えて TA-core 濃度が 1.5 μ M となるようにし、CD スペクトル測定を行った (0 eq の測定)。その後 1 を 1.5, 3.0, 4.5 μ M (DNA 濃度に対して 1, 2, 3 eq) となるように加え、それぞれの濃度で測定を行った。2 においても同様の操作で行った。TAcore の融解温度は、CD スペクトル測定装置で 20 $^{\circ}$ C から 95 $^{\circ}$ C に昇温したときの 288 nm における楕円率の変化から算出した。

(3) UV-Vis 測定

100 mM AcOH-AcOK (pH 5.5), 100 mM KCl 溶液に 1 を 5.8 μ M となるように添加して UV-vis 測定を行った。これに DNA 溶液を添加し UV-vis 測定を繰り返し行った。同様の測定を 2 の初期濃度 7.2 μ M として行った。

(4) ITC 測定

リガンド溶液として 100 mM AcOH-AcOK (pH 5.5), 100 mM KCl を含む 200 μ M 1 の溶液を調整した。アニーリングした DNA 溶液を専用シリンジで装置のセルに 250 μ L 充填し、その後リガンド溶液を滴下シリンジに 50 μ L 充填して装置にセット後、測定を行った。2 についても同様の方法で測定を行った。解析は Nano ITC のソフトウェアにて、インディペンデントモードで解析した。

(5) 電気化学測定

プラズマ処理した薄膜電極(Φ 3 mm, 田中貴金属)に 6 - メルカプトヘキサノールでマスキング処理をして、40 μ M 1,2,4, もしくは 5, 100 mM AcOK-AcOH (pH 5.5), 100 mM KCl で CV 測定を行った。また、プラズマ処理した薄膜電極(Φ 3 mm, 田中貴金属)にテロメア 4 本鎖 DNA (HS-Telo24), 一本鎖 DNA (HS-M0)を固定化し、6 - メルカプトヘキサノールでマスキング処理をした。20 μ M 1,2,4, もしくは 5, 100 mM AcOK-AcOH (pH 5.5), 100 mM KCl で SWV 測定を行った。

ECTA は、プラズマ処理した薄膜電極(Φ 3 mm, 田中貴金属)にテロメラーゼの基質となる HS-T8TS を固定化し、6 - メルカプトヘキサノールでマスキング処理をした。50 cells/ μ L HeLa 細胞破砕液で処理した前後での SWV 測定を行った。20 μ M 2, 50 mM AcOK-AcOH (pH 5.5)で SWV 測定を行った。

4. 研究成果

(1) 化合物の合成

図 2 に示す 1, 2 は新規に合成した。3, 4, 5 は 1,2 に対する参照化合物として用いた。3, 4, 5 はこれまでに報告した手法に従って合成した。合成した化合物は、MS, RP-HPLC, 1 H-NMR にて純度を確認し、高純度に合成されたことを確認した。

(2) 化合物の特性

1, 2, 5 のナフタレンジイミドに由来する最大吸収波長 384 nm におけるモル吸光係数は 100 mM AcOK-AcOH (pH 5.5), 100 mM KCl 溶液で UV-Vis 測定により算出された (図 4)。1, 2 のモル吸光係数はそれぞれ、27,000, 20,900 L/(mol cm) であった。5 よりナフタレンジイミド単独の最大吸収波長におけるモル吸光係数は 30,000 L/(mol cm) 程度であるため、1, 2 はいずれもフェロセンとナフタレン部位の相互作用が示唆された。

(3) テロメア 4 本鎖 DNA との相互作用解析

4 本鎖 DNA としてヒトテロメア DNA 配列の 5'-TAG GGT TAG GGT TAG GGT TAG GG-3', TA-core を用いた。1.5 μ M TA-core, 100 mM AcOK-AcOH (pH 5.5), 100 mM KCl で CD スペクトル測定を行ったところ、270 nm にショルダーを持つ 287 nm に正のコットン効果を示し、235 nm に負のコットン効果を示した。これは、ハイブリッド構造に特有のスペクトルであった。この溶液に 1 を 1.5, 3.0, 4.5 μ M となるように添加したところ、270 nm 付近のショルダー強度のわずかな減少がみられたが、そのスペクトルの大きな変化は起こらなかった。これより 1 はハイブリッド構造を壊すことなく TA-core に相互作用した。2 も同様に添加したところ、同様の変化を示した。

また、7.2 μ M 1, 100 mM AcOK-AcOH, 100 mM KCl に、スペクトル変化しなくなるまで TA-core を添加したときの UV-Vis 測定を行った。TA-core の添加に伴いナフタレンジイミドの最大吸収波長である 385 nm で 60% の淡色効果と 2 nm のレッドシフトが観察された。これらの挙動は、ナフタレンジイミドが G カルテットを含む核酸塩基にスタッキングしたときの挙動であり、TA-core の G カルテットに 1 がスタッキングしたことを示唆するものであった。2 では、TA-core の添加に伴いナフタレンジイミドの最大吸収波長である 384 nm で 51% の淡色効果と 2 nm のレッドシフトが観察された。

次に、TA-core に対する cFND1, 2 および非環状 FND である 5 の熱力学パラメータが、ITC 測定から算出された。1, 2, 5 はいずれも TA-core に対する結合比は 2 であると算出された。4 本鎖 DNA の上下の G カルテットにそれぞれ 1 つずつスタッキングしていると推測される。TA-core に対する 1, 2 の ΔH と $-T\Delta S$ はそれぞれ、-2.9, -4.9 kcal mol⁻¹, -3.1, -6.0 kcal mol⁻¹ であった。一方 5 の ΔH と $-T\Delta S$ はそれぞれ、-5.1, -3.8 kcal mol⁻¹ であった。これより、環状構造の場合、結合ではエントロピーが優位に働くことが示された。cFND はフェロセンのシクロペンタジエン環が回転することから、ナフタレンとフェロセンが相互作用するようにコンパクトな構造をしていると推定される。cFND1, 2 のモル吸光係数が通常のナフタレンジイミドのモル吸光係数よりも小さいことは、フェロセンとナフタレンのスタッキングと一致する。これより、TA-core と相互作用したときにも、シクロペンタジエン環が回転することによるリンカーのフレキシビリティにより、ハイブリッド 4 本鎖 DNA 構造に結合するときエントロピー、エンタルピー的に優位に結合に働いているのではないかと予想している。

表 1. 1, 2, 5 の TA-core に対する結合パラメータ。

	1	2	5
$10^5 K_a / M^{-1}$	4.4	38	28
n	2	2	2
$\Delta H / kcal mol^{-1}$	-2.9	-3.1	-5.1
$-T\Delta S / kcal mol^{-1}$	-4.9	-6.0	-3.8
$\Delta G / kcal mol^{-1}$	-7.8	-9.1	-8.9

^aConditions: 100 mM AcOH-AcOK buffer (pH5.5) and 100 mM KCl, 30 °C.

また、TA-core に 1, 2 を添加したときの T_m 測定が行われた (図 5)。288 nm の楕円率は、20 °C から 95 °C まで昇温したところ、楕円率の減少が観察された。TA-core の T_m は 63.8 °C であった。TA-core に 1 を添加したところ 5 °C、2 は 22.1 °C 以上の上昇を示した。これらの熱安定性の向上は、ITC 測定で得られた TA-core に対する結合定数と相関していた。

(4) 電気化学的挙動の測定

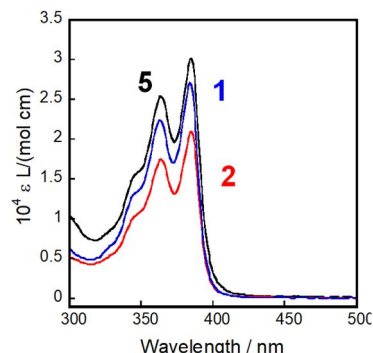


図 4. 1, 2, 5 の吸収スペクトル。100 mM AcOK-AcOH (pH 5.5), 100 mM KCl。

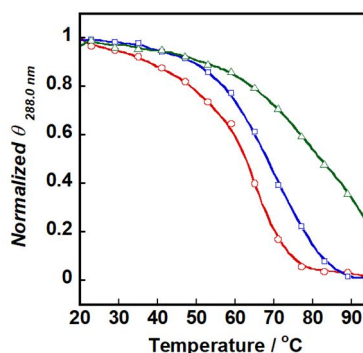


図 5. TA-core の融解温度曲線。TA-core (1.5 μ M) のみ (○), 3.0 μ M 1 (□) もしくは 2 (△) 存在下 (100 mM AcOK-AcOH, pH 5.5)。

1, 2 の電気化学特性を調べるために CV 測定を行った。40 μM 1, 2, 4, もしくは 5, 100 mM AcOK-AcOH (pH 5.5), 100 mM KCl で 6-mercaptohexanol 固定化金電極で行われた (図 6)。1, 2 の $E_{1/2}$ はそれぞれ、0.282 V, 0.250 V であった。同じフェロセンプロピオン酸を有する 4 や 5 に比べると正側の酸化還元電位を示した。また 1 と 2 の電流値を比較すると、それぞれ 0.116, 0.143 μA であり、同じ濃度にもかかわらず 2 のほうがおよそ 20% 程度電流は小さかった。これは UV における 384 nm でのモル吸光係数の差と一致することから ((27,000-20,900)/30000 \times 100=20%)、フェロセンとナフタレンとの相互作用が電流に影響を及ぼしている可能性がある。1 と 2 のリンカー構造は異なっているため、その立体構造に違いがあり、フェロセンとナフタレン部位とのスタッキングの強さが異なっていることに由来すると思われる。1 と 2 いずれも、フェロセンジカルボン酸を有する 3 よりも酸化還元電位は負側であり、バックグラウンド電流の影響はほとんど受けないことが分かった。

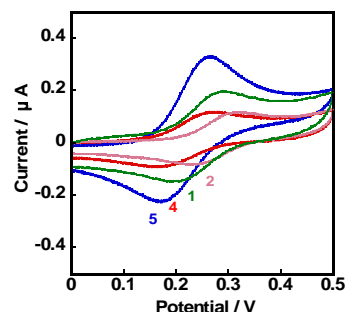


図 6. 40 μM 1, 2, 4, もしくは 5, 100 mM AcOK-AcOH (pH 5.5), 100 mM KCl で 6-メルカプトヘキサノール固定化電極の CV 測定結果。

24 塩基であるチオール化 1 本鎖 DNA とヒトテロメア DNA 配列であるチオール化 4 本鎖 DNA (G4) 固定化電極について、20 μM 1, 2, 4, もしくは 5, 100 mM AcOK-AcOH, 100 mM KCl 溶液で電気化学測定が行われた。DNA 構造が異なると電極上の DNA の固定化密度が異なる可能性があるため、これらの電極の固定化密度は、50 μM RuHex, 10 mM Tris-HCl (pH7.4) 溶液で、CC 測定で算出された。これよりプローブ間距離は、15-19 nm に制御され、4 本鎖 DNA が十分に形成できると期待される。これらの結果より、チオール化 DNA あたりの 2 の電流が算出された。1 本鎖 DNA, G4 固定化電極の 2 の電流はそれぞれ、 1.71×10^{17} , 3.08×10^{17} (A/molecules) であった。これより、4 本鎖 DNA に対しては 1 本鎖 DNA の 1.8 倍の電流を示した。また、1 本鎖 DNA, 4 本鎖 DNA 固定化電極に対して、20 μM 1, 100 mM AcOK-AcOH, 100 mM KCl 溶液でも同様に SWV が行われた。その結果、1 本鎖 DNA, 4 本鎖 DNA 固定化電極の 1 の電流はそれぞれ、 3.25×10^{17} , 4.54×10^{17} (A/molecules) であり、4 本鎖 DNA に対しては 1 本鎖 DNA の 1.4 倍の電流を示した。これより、いずれも 4 本鎖 DNA 選択的に結合することがわかった。

また、2 の 4 本鎖 DNA 選択性は、これまでに報告されていた 4 本鎖 DNA に結合するフェロセン化ナフタレンジイミドの 4 や 5 と比べても高いものであった。

表 2. Electrochemical behaviors of 1, 2, 3, and 5 on 6-MH- or SH-G4-immobilized electrode^a

		1	2	4	5
$i_{pa} / \mu\text{A}^b$	6-MH	0.14	0.12	0.10	0.035
	SH-G4	0.23	0.20	0.17	0.036
$E_{1/2} / \text{V}^b$	6-MH	0.25	0.28	0.23	0.22
	SH-G4	0.26	0.28	0.23	0.22
Electrochemical selectivity ^c		1.4	1.8	1.4	1.2

^aConditions: 100mM AcOH-AcOK buffer (pH5.5) and 100 mM KCl.

(5) 電気化学的テロメラーゼ活性測定

最後に電気化学的テロメラーゼアッセイである ECTA 法に応用した。50 cells/ μL の HeLa 細胞破碎液を含む反応液 10 μL を作用したとき、20 μM 2 を指示薬としたときの電流増加率は 86% となり、既存試薬の 5 (40%) よりも高い電流増加率となった。2 では最適な buffer 条件として 50 mM AcOH-AcOK 溶液中で測定した。2 では 5 と比較してテロメラーゼ伸長反応前の初期電流 i_0 が低くなっていることから、ナフタレンジイミドとの分子内スタッキングによるフェロセンの束縛がテロメラーゼ伸長前は大きく、伸長後には解消されることで電流増加率が向上したと考えられる。以上のことから 2 は新たな ECTA 試薬として有用であることが明らかとなった。

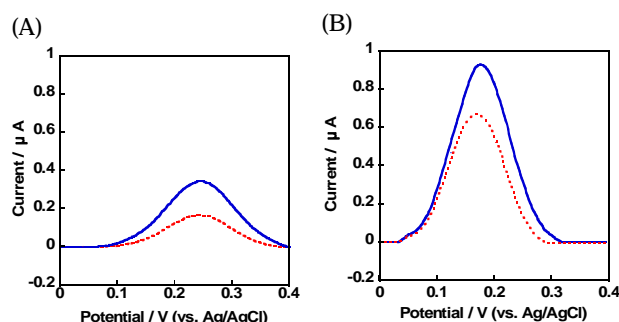


図 7. 50 cells/ μL HeLa 細胞破碎液で処理した前(赤)、後(青)での電気化学テロメラーゼアッセイの結果。(A) 20 μM 2, 50mM AcOH-AcOK buffer (pH5.5), (B) 20 μM 5, 100mM AcOH-AcOK buffer (pH5.5) and 100 mM KCl.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 TAKENAKA Shigeori	4. 巻 37
2. 論文標題 Detection of Tetraplex DNA and Detection by Tetraplex DNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 9～15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2116/analsci.20SAR09	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 Fukuda Hikaru, Sato Shinobu, Zou Tingting, Higashi Sen, Takahashi Osamu, Habu Manabu, Sasaguri Masaaki, Tominaga Kazuhiro, Takenaka Shigeori, Takeuchi Hiroshi	4. 巻 50
2. 論文標題 Substituent effects of cyclic naphthalene diimide on G-quadruplex binding and the inhibition of cancer cell growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128323～128323
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2021.128323	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 Shinobu, NAGATA Shinichiro, SHIMAMOTO Junpei, OKINAGA Toshinori, ARIYOSHI Wataru, USUI Michihiko, NAKASHIMA Keisuke, NISHIHARA Tastuji, TAKENAKA Shigeori	4. 巻 70
2. 論文標題 An Electrochemical Protease Assay Using Ferrocenylpeptide for Screening of Periodontal Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BUNSEKI KAGAKU	6. 最初と最後の頁 199～206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2116/bunsekikagaku.70.199	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, Kotar Anita, Tateishi-Karimata Hisae, Bhowmik Sudipta, Wang Zi-Fu, Chang Ta-Chau, Sato Shinobu, Takenaka Shigeori, Plavec Janez, Sugimoto Naoki	4. 巻 143
2. 論文標題 Chemical Modulation of DNA Replication along G-Quadruplex Based on Topology-Dependent Ligand Binding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 16458～16469
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.1c05468	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 Kaneyoshi Shuma, Eguchi Nao, Fujimoto Kazuhisa, Fujii Satoshi, Sato Shinobu, Takenaka Shigeori	4. 巻 230
2. 論文標題 Cyclic ferrocenylnaphthalene diimides as a probe for electrochemical telomerase assay	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Inorganic Biochemistry	6. 最初と最後の頁 111746 ~ 111746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinorgbio.2022.111746	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 Tingting Zou, Shinobu Sato, Rui Yasukawa, Ryusuke Takeuchi, Shunsuke Ozaki, Satoshi Fujii, Shigeori Takenaka	4. 巻 25
2. 論文標題 The Interaction of Cyclic Naphthalene Diimide with G-Quadruplex under Molecular Crowding Condition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25030668	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 Norzila Kusnin, Nor Azah Yusof, Jaafar Abdullah, Suriana Sabri, Faruq Mohammad, Shuhaimi Mustafa, Nurul Asyikeen Ab Mutalib, Shinobu Sato, Shigeori Takenaka, Nor Azizah Parmin, Hamad A. Al-Lohedan	4. 巻 46
2. 論文標題 Electrochemical sensory detection of: Sus scrofa mtDNA for food adulteration using hybrid ferrocenylnaphthalene diimide intercalator as a hybridization indicator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 27336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0RA03585H	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 Sharda Nara, Rahul Kandpal, Veeru Jaiswal, Shine Augustine, Srishti Wahie, Jai Gopal Sharma, Ryusuke Takeuchi, Shigeori Takenaka, Banshi Dhar Malhotra	4. 巻 165
2. 論文標題 Exploring Providencia rettgeri for application to eco-friendly paper based microbial fuel cell	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 112323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2020.112323	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 Shigeori Takenaka	4. 巻 53
2. 論文標題 Application of naphthalene diimide in biotechnology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 415-427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-020-00434-2	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 Kaneyoshi Shuma, Zou Tingting, Ozaki Shunsuke, Takeuchi Ryusuke, Udou Ayano, Nakahara Takumi, Fujimoto Kazuhisa, Fujii Satoshi, Sato Shinobu, Takenaka Shigeori	4. 巻 26
2. 論文標題 Cyclic Naphthalene Diimide with a Ferrocene Moiety as a Redox Active Tetraplex DNA Ligand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 139 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201903883	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17件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 金好 秀馬, Zou Tingting, 佐藤 しのぶ, 竹中 繁織.
2. 発表標題 電気化学的テロメラーゼ検出試薬に開発
3. 学会等名 第81回分析化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shigeori Takenaka
2. 発表標題 Development of flurometric reagent for detection of sodium ion in living cell
3. 学会等名 EMRS SpringMeeting 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shigeori Takenaka
2. 発表標題 Fluorometric sodium ion detection based on guanine-quartet DNA
3. 学会等名 8th日中ナノメディシン交流（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江口奈央, 金好秀馬, 佐藤しのぶ, 竹中繁織
2. 発表標題 がんの早期診断を目指したフェロセン化ナフタレンジイミドによる電気化学的テロメラーゼアッセイの開発
3. 学会等名 日本分析化学会第70年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinobu Sato, Hikaru Fukida, Hiroshi Takeuchi, Shigeori Takenaka
2. 発表標題 G-quadruplex binding of cyclic naphthalene diimide and their inhibition ability in cancer cell growth
3. 学会等名 第48回国際核酸化学シンポジウム / 日本核酸化学会第5回年会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinobu Sato, Hikaru Fukida, Hiroshi Takeuchi, Shigeori Takenaka
2. 発表標題 G-quadruplex binding of cyclic naphthalene diimide and their inhibition ability in cancer cell growth
3. 学会等名 14th International Symposium on Nanomedicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹中 繁織, 尾崎 俊祐, 有働 彩乃, 佐藤 しのぶ
2. 発表標題 細胞表面での2本鎖DNA形成を利用したカリウムイオンの蛍光イメージング
3. 学会等名 日本分析化学会 第80回分析化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 しのぶ, 加藤 光, 中原 拓海, 竹中 繁織
2. 発表標題 電気化学テロメラーゼ活性検出のためのフェロセン化ナフタレンジイミドの最適化
3. 学会等名 日本分析化学会 第80回分析化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 有働 彩乃, 佐藤 しのぶ, 竹中 繁織
2. 発表標題 生体内ナトリウムイオンの蛍光イメージング試薬の開発
3. 学会等名 日本分析化学会 分析化学会第69年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤しのぶ, 江口奈央, 若原大暉, 竹中繁織
2. 発表標題 フェロセニルアラニン修飾ナフタレンジイミドによる電気化学的テロメラーゼアッセイ法の開発
3. 学会等名 日本分析化学会 分析化学会第69年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigeori Takenaka
2. 発表標題 Electrochemical cancer diagnosis based on telomerase activity
3. 学会等名 IUMRS-ICA2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金好秀馬, 藤本和久, 佐藤しのぶ, 竹中繁織
2. 発表標題 テロメア4本鎖DNAの電気化学的検出試薬としての環状フェロセン化ナフタレンジミドの開発
3. 学会等名 第79回分析化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeori Takenaka, Shinobu Sato, Shuma Kaneyoshi
2. 発表標題 Electrochemical detection of tetraplex DNA based on cyclic naphthalene diimide carrying ferrocene unit
3. 学会等名 HeyrovskyDiscussions, ELECTROCHEMISTRY OF ORGANIC COMPOUNDS AND BIOPOLYMERS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeori Takenaka, Shuma Kaneyoshi, Tingting Zou, Shinobu Sato, Satoshi Fujii, Kazuhisa Fujimoto
2. 発表標題 Electrochemical G-quadruplex DNA detection based on cyclic ferrocenynaphthalene diimide
3. 学会等名 CISNAC2019 Commemorative International Symposium of the Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeori TAKENAKA, Shuma KANEYOSHI, Tingting ZOU, Shinobu SATO, Satoshi FUJII, Kazuhisa FUJIMOTO
2. 発表標題 Electrochemical G-quadruplex DNA detection based on cyclic ferrocenylnaphthalene diimide
3. 学会等名 International Meeting on Quadruplex Nucleic Acids (2019G4) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金好 秀馬, 藤本 和久, 佐藤 しのぶ, 竹中 繁織
2. 発表標題 癌診断試薬としての新規環状フェロセン化ナフタレンジイミドの合成
3. 学会等名 日本分析化学会第68年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeori Takenaka, Shuma Kaneyoshi, Tingting Zou, Shinobu Sato, Satoshi Fujii, Kazuhisa Fujimoto
2. 発表標題 Cyclic ferrocenylnaphthalenes diimides as new type of anti-cancer drug
3. 学会等名 The 46th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, The 3rd Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry, 第46回国際核酸化学シンポジウム, 日本核酸化学会第3回年会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ウイルスの検出方法	発明者 竹中繁織, 佐藤しのぶ	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-039788	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

九州工業大学竹中研究室
http://takenaka.che.kyutech.ac.jp/index.html
九州工業大学竹中研究室
http://takenaka.che.kyutech.ac.jp/index.html

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