

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02824

研究課題名(和文) グアニン四重鎖による高原子価金属オキソ種の活性化機構の解明とDNA酵素の創製

研究課題名(英文) Elucidation of Molecular Mechanism for Activation of High-Valent Metal-Oxo species through their interaction with G-Quadruplexes and Creation of Novel DNAzymes

研究代表者

山本 泰彦 (Yamamoto, Yasuhiko)

筑波大学・数理工学系・教授

研究者番号：00191453

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：ヘムタンパク質の補欠分子族として生物界に遍在するヘムは、グアニン四重鎖のG-カルテットに特異的に結合し、触媒作用を示すヘムDNA酵素と言える分子を生成する。本研究では、ヘムDNA酵素における酸化触媒活性発現の分子機構の解明に成功した。

ヘムDNA酵素の酸化触媒サイクルにおいて、Compound 1と呼ばれるオキソ鉄4価ポルフィリン カチオンラジカル錯体が反応中間体として生成すること、ヘム鉄に軸配位子として結合する水分子がCompound 1の生成に重要な役割を担っていること、Compound 1の生成はヘム近傍の構造化学的環境を通して調節可能であること、を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ヘムDNA酵素におけるヘムの機能の調節機構が解明された。ヘムDNA酵素の触媒サイクルでは、酵素ペルオキシダーゼとは異なる分子機構で、オキソ鉄4価ポルフィリン カチオンラジカル錯体(Compound 1)が反応中間体として生成することが明らかになった。ヘムDNA酵素のヘム鉄の軸配位子である水分子が、Compound 1の生成に重要な役割を担っていること、ヘムDNA酵素が示すヘムタンパク質類似の様々な分光学的性質をもたらしていることを発見した研究成果は、水分子の新しい機能および疎水性空間で孤立する水分子のユニークな物理化学的性質が解明されたという観点から、学術的な意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Heme(Fe³⁺) binds to non-canonical G-quadruplex DNAs to form complexes (heme-DNAzymes) that exhibit peroxidase and peroxygenase activities. We found that the catalytic cycle of the heme-DNAzyme involves an iron(IV)oxo porphyrin π -cation radical intermediate known as Compound 1 formed through heterolytic O-O bond cleavage of an Fe-bound hydroperoxo ligand (Fe-OOH) in Compound 0. We also found that heme(Fe³⁺) binds selectively to the 3'-terminal G-quartet of the DNA, and a water molecule (AxH₂O) sandwiched between the heme and G-quartet planes is coordinated to the heme Fe atom as an axial ligand. The polarization of AxH₂O is thought to be considerably greater than that of an ordinary H₂O molecule. Such unique electronic nature of AxH₂O was found to be responsible for the catalytic activity of the heme-DNAzyme. We also found that the peroxidase activity of the heme-DNAzyme can be controlled through the local heme environment.

研究分野：生体関連化学

キーワード：四重鎖DNA Gカルテット ヘム 酸化触媒作用 機能性核酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヘム(Fig. 1A)がタンパク質に組込まれたヘムタンパク質同様に、ヘムが組込まれた核酸も触媒活性を示す。核酸塩基グアニンを豊富に含む領域は、G-カルテット(Fig. 1B)と呼ばれる特徴的な構造の形成を通して、四重鎖構造で存在する(Fig. 2A と B)。G-カルテットはグアニン塩基 4 つが Hoogsteen 型塩基対により同一平面内で環状に連結して形成される構造であり(Fig. 1B)、そのサイズと平面性はヘムとの π - π スタッキング相互作用に適している。ヘムは平行型四重鎖 DNA の 3'末端 G-カルテットに特異的に結合して安定な複合体を形成する(Y. Yamamoto *et al.*, *Biochemistry* (2018), R. Shinomiya *et al.*, *Biochemistry* (2018))(Fig. 2C)。なお、当該複合体はヘムタンパク質のペルオキシダーゼ類似の酸化触媒作用を示すことから、複合体をヘム DNAzyme と呼ぶ。

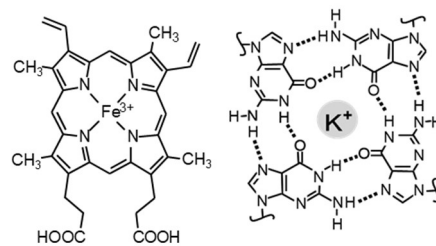


Fig. 1. ヘム(Fe^{3+}) (A)と G-カルテットの分子構造(B)。G-カルテットの中央に存在する一価カチオン(K^+ など)は、近接するカルボニル酸素原子の間の電子的反発を低減して G-カルテットを安定化するために必須である。

ヘム DNAzyme の発見により、ヘムの機能が核酸との特異的な相互作用を通して調節可能であることが実証された。ヘム DNAzyme の酸化触媒活性の解析から、ペルオキシダーゼ同様に、触媒サイクルでは Compound I と呼ばれる高い反応性をもつ反応中間体のオキソ鉄 4 価ポルフィリン π カチオンラジカル錯体が生成することが示唆された。ただし、ヘム DNAzyme とペルオキシダーゼは、互いにヘムをもつという点では共通であるが、ヘムを包み込む高分子が DNA とタンパク質と異なることから、両者が示す酸化触媒活性は全く異なる分子機構で発現していることになる。ヘム DNAzyme の触媒活性が発現する分子機構を解明すれば、ヘム鉄の反応性を調節する新規な分子機構の発見につながると思われる。

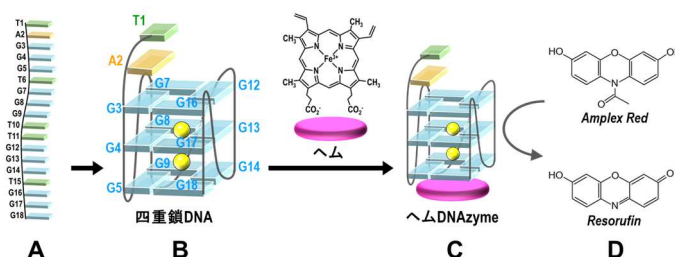


Fig. 2. DNA 塩基配列 d(TAGGGTGGGTTGGGTGGG) (A)が形成する平行型四重鎖 DNA (B)とヘムの複合体(ヘム DNAzyme) (C)の形成およびヘム DNAzyme が促進する酸化反応 (基質 Amplex Red の酸化により Resorufin が生成する反応(D))。 (C)で、ヘムは四重鎖 DNA の 3'末端 G-カルテットに π - π スタッキング相互作用により特異的に結合し、安定な複合体を形成する。四重鎖 DNA の 3'末端 G-カルテットに対するヘム(Fe^{3+})の親和性は、約 10^{-6} M^{-1} である。(Y. Yamamoto *et al.*, *Biochemistry* (2018))

2. 研究の目的

ヘム DNAzyme の酸化触媒活性の発現機構を分子レベルで解明する研究を通して、ヘム鉄の反応性を調節する新規な分子機構を発見する。ヘム DNAzyme の酸化触媒サイクルで酸化反応活性種 Compound I が生成することを実証する。そして、Compound I 生成の分子機構の解明および Compound I 生成に影響を与える構造化学的因子を特定する。

3. 研究の方法

(1) 酸化触媒活性の計測

Amplex red (10-acetyl-3,7-dihydroxyphenoxazine)を基質として用い、酸化反応で生成する Resorufin (7-hydroxyphenoxazin-3-one)の濃度を 570 nm の吸光度で定量した。そして、Resorufin 濃度の経時変化を一次関数でフィッティングして得られた初速度を指標として、ヘム DNAzyme の酸化触媒活性を評価した。

(2) 電子スピン共鳴(ESR)による Compound I の検出

ヘム(Fe^{3+})をもつヘム DNAzyme への過酸化水素(H_2O_2)添加直後に液体ヘリウム温度(5 K)で ESR スペクトルを測定し、Compound I で予想される g 値約 2.0 の ESR シグナルを観測した。また、試料にあらかじめ基質 Amplex red を加えておけば、 H_2O_2 添加により生成する Compound I は Amplex red との反応により速やかに消失することを利用して、Compound I シグナルの帰属を確認した。さらに、ESR シグナルの強度の定量的な解析を試み、Compound I 生成量と酸化触媒活性の関連を解析し、Compound I の生成に影響を与える構造化学的因子を特定した。

(3) ^1H NMR によるヘム DNAzyme のヘムの電子構造の解析

ヘム DNAzyme のヘム鉄(Fe^{3+})に、軸配位子として結合する水分子(軸配位子 H_2O)に加えて、外部配位子 H_2O が結合した高スピン状態($S = 5/2$)の H_2O 付加物、そして、外部配位子 H_2O がシ

アン化物イオン(CN⁻)に置換された低スピン状態($S = 1/2$)の CN-付加物を測定試料として調製した。これら常磁性ヘム錯体のヘム側鎖プロトンに由来する NMR シグナルで観測される常磁性シフトの解析を通して、ヘムの電子構造、軸配位子 H₂O の電子的性質およびヘムと軸配位子 H₂O の電子的相互作用を解析した。

4. 研究成果

(1) ヘム DNAzyme の酸化触媒活性の調節機構

ヘム DNAzyme の反応における酸化反応活性種 Compound I の検出 (後述) などを通して、私共はヘム DNAzyme の酸化触媒活性の発現機構を明らかにした (R. Shinomiya *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (2019), H. Araki *et al.*, *Biomater. Sci.* (2021)) (Fig. 3)。ヘム DNAzyme における一連の反応は、ペルオキシダーゼの触媒サイクルと本質的に同じであった。ただし、ペルオキシダーゼでは、部分的な脱プロトン化によってイミダゾレートの性質に近いヒスチジン側鎖が軸配位子としてヘム鉄に結合しているのに対して、ヘム DNAzyme の軸配位子は H₂O である (後述)。軸配位子からヘム鉄への電子供与性の強さは Compound I 生成の促進に重要であることから、ヘム DNAzyme における軸配位子 H₂O は、Compound I 生成において、ペルオキシダーゼの軸配位子ヒスチジン同様の電子的役割を果たしていると考えられる。

私共は、ヘム DNAzyme の酸化触媒活性に影響を与える因子として、ヘム鉄の電子密度(ρ_{Fe})とヘム近傍の構造化学的環境に着目し、それぞれが触媒活性に与える影響を解析すると共に、両者の触媒活性に対する影響における相乗効果の有無を解析した。 ρ_{Fe} は、Fig. 4 に示す Proto、3,8-DMD と 2,8-DPF を利用して変化させた。これらのヘムの分子構造の違いは、ポルフィリン環に結合する 2 つの側鎖のみであり、Proto はビニル基、3,8-DMD はメチル基、2,8-DPF はトリフルオロメチル基(CF₃)をもつ。したがって、電子供与基のメチル基をもつ 3,8-DMD の ρ_{Fe} は、他の 2 種のヘムより大きいと考えられる。Proto の ρ_{Fe} は、ビニル基のポルフィリン環に対する配向に依存するが、ヘム DNAzyme で Proto が G-カルテットに π - π スタッキングしている場合、ポルフィリン環とビニル基の 2 つの π 電子系は同一平面になるので、3,8-DMD よりも小さいと考えられる。さらに、強い電子求引性を示す CF₃ をもつ 2,8-DPF の ρ_{Fe} は Proto よりも小さいと考えられる。したがって、 ρ_{Fe} の大小関係は 2,8-DPF < Proto < 3,8-DMD であると予想される。

私共は、ヘム DNAzyme のヘム鉄(Fe³⁺)に結合する外部配位子 H₂O の電離反応の平衡定数(pK_a)を指標として ρ_{Fe} を評価した (Fig. 5)。ヘム(Fe³⁺)-6mer 複合体の場合、2,8-DPF(Fe³⁺)、Proto(Fe³⁺)、3,8-DMD(Fe³⁺)それぞれの pK_a は、 9.20 ± 0.02 、 8.91 ± 0.04 、 8.30 ± 0.05 と決定され、 ρ_{Fe} の大小関係が予想通りであることが確認できた (S. Hagiwara *et al.*, *Inorg. Chem.* (2021))。ヘム近傍の構造化

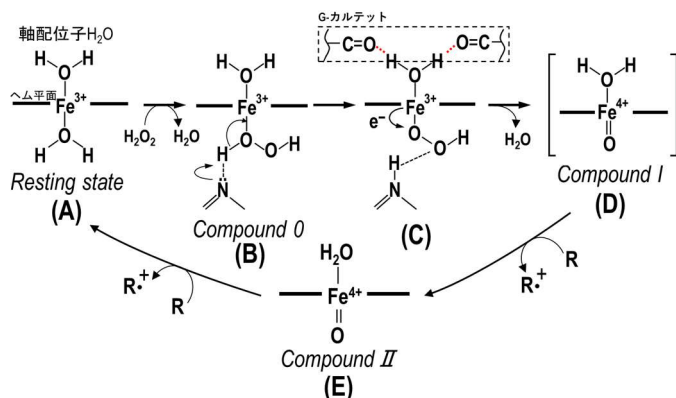


Fig. 3. ヘム DNAzyme の酸化触媒サイクル。ヘム鉄(Fe³⁺)に軸配位子 H₂O と外部配位子 H₂O が結合した H₂O 付加物である Resting state (A)、外部配位子 H₂O が H₂O₂ に置換されて生じる Compound 0 (B)、H₂O₂ の O-O 結合のヘテロリシスの中間体 (C)、酸化反応活性種 Compound I (D)、Compound I が基質(R)を酸化して生じる Compound II (E)。Compound II は、さらにもう一分子の基質(R)の酸化反応を通して、Resting state に変換され、サイクルが完結する。(C)で、赤色破線は軸配位子 H₂O と G-カルテットのカルボニル酸素原子との水素結合を表す。

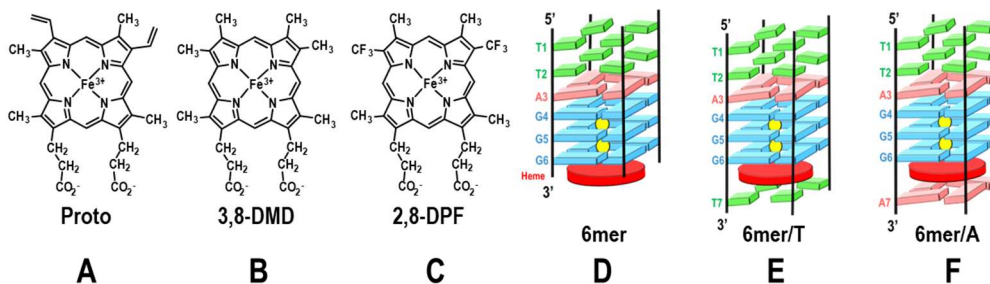


Fig. 4. 本研究で用いたヘム (Proto (A)、3,8-DMD (B) と 2,8-DPF (C)) の分子構造とヘムと塩基配列 d(TTAGGG)、d(TTAGGGT) および d(TTAGGGGA) それぞれの平行型四重鎖 DNA の複合体 (ヘム-6mer 複合体 (D)、ヘム-6mer/T 複合体 (E) とヘム-6mer/A 複合体 (F)); ヘムは Proto、3,8-DMD または 2,8-DPF の模式図。いずれの複合体でも、ヘムは四重鎖 DNA の 3' 末端 G-カルテット (G6 G-カルテット) に特異的に結合する (S. Hagiwara *et al.*, *Inorg. Chem.* (2021))。

学的環境の評価にも pK_a が使える。例えば、3,8-DMD(Fe^{3+})-6mer、3,8-DMD(Fe^{3+})-6mer/T、3,8-DMD(Fe^{3+})-6mer/A 複合体の pK_a はそれぞれ 9.20 ± 0.02 、 9.39 ± 0.01 、 9.93 ± 0.02 であり (S. Hagiwara *et al.*, *Inorg. Chem.* (2021)), 3,8-DMD(Fe^{3+})-6mer/T 複合体の pK_a が 3,8-DMD(Fe^{3+})-6mer 複合体よりも小さい理由としては、前者では 3,8-DMD(Fe^{3+}) が G6 と T7 の塩基の間の疎水性空間に存在することが考えられる。そして、3,8-DMD(Fe^{3+})-6mer/A 複合体の pK_a がさらに小さい理由は、3,8-DMD(Fe^{3+}) が G6 と A7 の塩基の間の疎水性空間に存在することに加えて、外部配位子 H_2O が A7 塩基と水素結合を形成することが考えられる。

私共は、Fig. 4 に示すヘムと四重鎖 DNA それぞれ 3 種の組合せで調製できる複合体 9 種について、 pK_a と酸化触媒活性の関係を解析した。その結果、①同一四重鎖 DNA の複合体の場合、触媒活性の大小関係は 2,8-DPF < Proto < 3,8-DMD である、②同一ヘムで比較すると、触媒活性の大小関係は、ヘム-6mer/T 複合体 < ヘム-6mer 複合体 < ヘム-6mer/A 複合体である、③同一四重鎖 DNA でヘムが異なる複合体 3 種についての pK_a に対する酸化反応の初速度のプロットは右上がりの直性に載り、その直線の傾きは四重鎖 DNA には依存しない、が明らかになった。①は、ヘム鉄から H_2O_2 への電子供与により Compound I の生成が促進されることを示している。②で、ヘム-6mer/T 複合体の触媒活性がヘム-6mer 複合体よりも小さい理由としては、T7 塩基がヘムの基質の接近の立体障害になっていることが考えられる。また、ヘム-6mer/A 複合体の大きな触媒活性は A7 塩基が一般酸塩基触媒として作用し、Compound I の生成を促進するからである。そして、③は、 ρ_{Fe} の変化を通じた電子的影響とヘム近傍の構造化学的環境の影響は、それぞれ独立してヘム DNAzyme の酸化触媒活性の調節に作用することを示している。さらに、私共は、プロトン化アミノ基をもつポリマーがヘム DNAzyme の助触媒として作用し、ヘム鉄に配位した H_2O_2 の O-O 結合のヘテロリシスを促進することも明らかにした (H. Araki *et al.*, *Biomater. Sci.* (2021))。このように、私共はヘム DNAzyme の酸化触媒活性を調節する構造化学的因子を明らかにすることに成功した。

(2) 酸化反応活性種 Compound I の検出

私共は、ESR によりヘム DNAzyme の酸化触媒サイクルで生成する酸化反応活性種 Compound I に由来するシグナルを検出した (R. Shinomiya *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (2019)) (Fig. 6)。Proto(Fe^{3+})-6mer 複合体および Proto(Fe^{3+})-6mer/A 複合体の ESR スペクトルでは、典型的な六配位高スピン状態 ($S = 5/2$) のヘム (Fe^{3+}) を反映する g 値約 2 および約 6 にシグナルが観測された (Fig. 6A と B)。Proto(Fe^{3+})-6mer/A 複合体で、 g 値約 6 のシグナルの分裂が観測されないのは、A7 塩基との相互作用により外部配位子 H_2O のヘムに対する配向が固定されているこ

Fig. 6. Proto(Fe^{3+})-6mer 複合体 (A, A' と A'') と Proto(Fe^{3+})-6mer/A 複合体 (B と B') の ESR スペクトル。(A') と (B') は、150 当量の H_2O_2 添加後、そして (A'') は過剰量の Amplex Red をあらかじめ加えておいた試料に 150 当量の H_2O_2 添加後。(A') と (B') で g 値約 4.3 のシグナルは、 H_2O_2 により分解したヘムに由来すると考えられる。複合体の試料調製には、50 mM リン酸カリウム緩衝液、pH 6.80、を使用した。スペクトルの測定は、液体ヘリウム温度 (5 K) で行った。(A') と (B') では、Compound I に由来するシグナル (↓で示す) の縦軸を約 2.5 倍に拡大した部分スペクトルも示す。

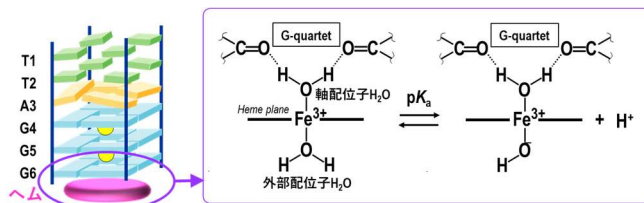
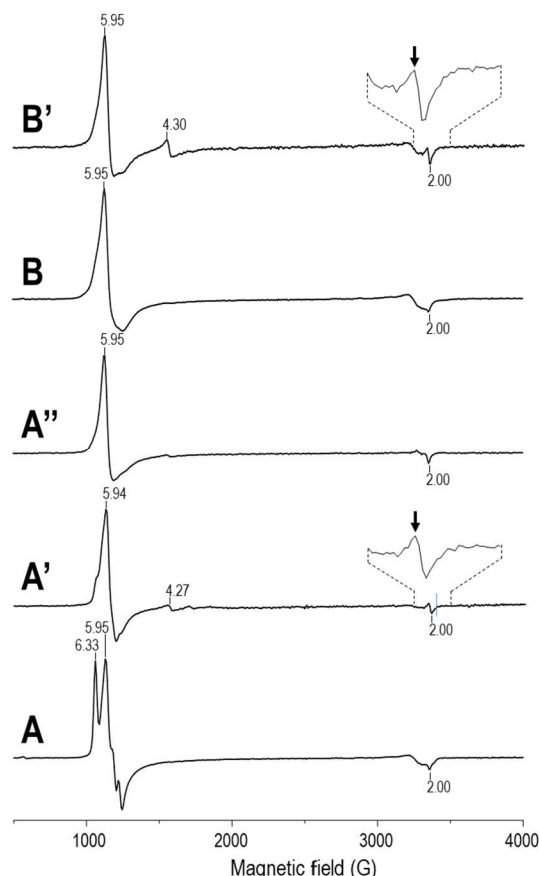


Fig. 5. ヘム DNAzyme (ヘム(Fe^{3+})-6mer 複合体) の外部配位子 H_2O の電離反応の平衡定数 (pK_a)。 pK_a はヘム鉄の電子密度 (ρ_{Fe}) に敏感であるので、 ρ_{Fe} の指標として使用することができる。例えば、 ρ_{Fe} が小さいと、外部配位子 H_2O の酸素原子の電子密度が小さいため、 pK_a は小さくなる。なお、ヘム鉄 (Fe^{3+}) のスピン状態は外部配位子 H_2O の電離により変化するため (電離前は高スピン状態 ($S = 5/2$)、電離後は低スピン状態 ($S = 1/2$))、吸収スペクトルの pH 依存性の解析から pK_a の決定が容易に行える。



とが考えられる。いずれの複合体でも、 H_2O_2 を添加すると $g=2.00$ に Compound I に由来するシグナルが検出された(Fig. 6A'と B')。また、Proto(Fe^{3+})-6mer 複合体に、あらかじめ基質 Amplex Red を加えておくと、 H_2O_2 を添加しても Compound I に由来するシグナルは観測されないことから(Fig. 6A''), Compound I のシグナル帰属が確認できた。このように、私共は、へム DNAzyme の酸化触媒活性の発現機構を分子レベルで解明するために重要な Compound I の検出に成功した。

(3) 軸配位子 H_2O とへムの電子的相互作用の検出と解析

鉄三価高スピン状態 ($S=5/2$) の Proto(Fe^{3+}) をもつ Proto(Fe^{3+})-6mer 複合体に極微量のシアニ化物イオン (CN^-) を添加すると、軸配位子 H_2O が保持された状態で、外部配位子 H_2O が CN^- に置換された CN^- 付加物が生じる(Fig. 7)。なお、 H_2O と CN^- の配位子交換反応(Fig. 7C)のタイムスケールは NMR のタイムスケールよりも遅いため、 ^1H NMR スペクトルには高スピンと低スピンそれぞれの状態に対応する 2 組のシグナルが混在して観測される(Fig. 7E と D)。 CN^- 付加物のスペクトルで、約 88 ppm に観測されるブロードな化学交換性シグナル(Fig. 7D'赤丸)は軸配位子 H_2O に由来する(Y. Nakajima *et al.*, *Biochemistry* (2022))。

CN^- 付加物のへム側鎖メチルプロトン (CH_3)シグナルには、軸配位子が H_2O 、 HDO または D_2O の状態を反映する同位体シフトが観測された(Fig. 8)。この同位体シフトは、 H/D 置換が軸配位子 H_2O の電子的性質に与える影響がへム鉄からへムのポルフィリン環の π 電子系を介し、最終的には超共役により CH_3 水素原子の $1s$ 軌道に非局在化する不對電子密度に影響を与えることを示している。また、軸配位子 HDO に対応する CH_3 シグナルが観測されたことから、軸配位子 H_2O は単独で存在することも実証された。観測された同位体シフトの分裂幅は約 0.03 ppm と小さいことから、へムの電子構造に著しく敏感な常磁性シフトしたシグナルでなければ、軸配位子 H_2O とへムのこのようなユニークな電子的相互作用の検出は不可能であると言える。いずれの CH_3 シグナルでも、 H_2O 、 HDO 、 D_2O が軸配位子として結合した状態に対応するシグナルのシフト値の大小関係は、 $\text{H}_2\text{O} < \text{HDO} < \text{D}_2\text{O}$ であることから、へム鉄への電子供与は D_2O の場合が最も大きいことがわかる。本研究で明らかになった軸配位子 H_2O の機能と物理化学的性質は、 H_2O の新しい機能の発見という点のみならず、孤立した H_2O の物理化学的性質に対する知見を提供するという観点からも貴重であると言える。

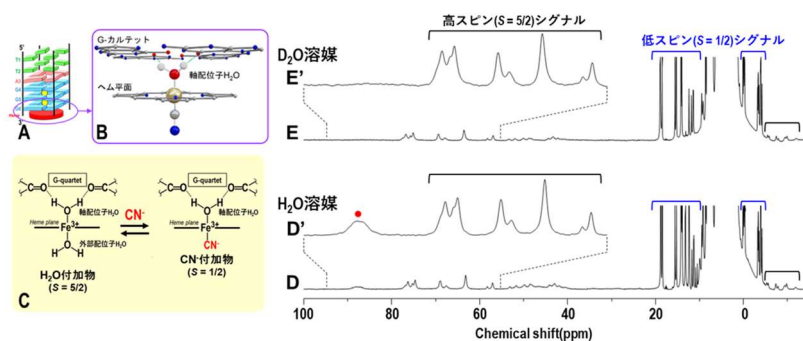


Fig. 7. Proto(Fe^{3+})-6mer 複合体 (A)、へム近傍の構造 (B)、外部配位子 H_2O と CN^- の交換反応 (C)、Proto(Fe^{3+})-6mer 複合体に極微量の CN^- を添加して観測された ^1H NMR スペクトル ; H_2O 溶媒(D)、 D_2O 溶媒(E)。(D')と(E')は、(D)と(E)の約 55-95 ppm の縦軸を拡大したスペクトル。(D')で、赤丸は軸配位子 H_2O のシグナルを示す。

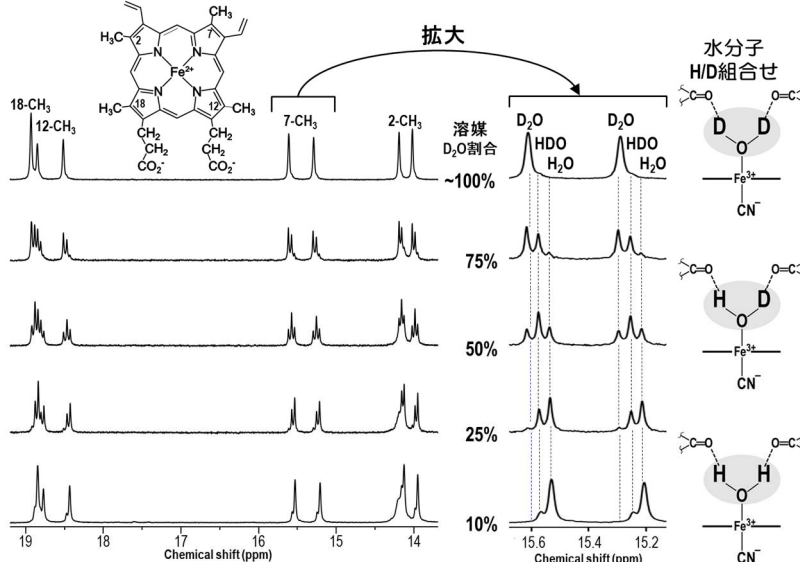


Fig. 8. Proto(Fe^{3+})-6mer 複合体の常磁性シアニ化物イオン(CN^-)付加物のへム側鎖メチルプロトン(CH_3)シグナルで観測される軸配位子 H_2O 、 HDO 、 D_2O の同位体シフト(分裂幅は、約 0.03 ppm)。溶媒の $\text{H}_2\text{O}:\text{D}_2\text{O}=1:1$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}=50\%$) では、軸配位 $\text{H}_2\text{O}:\text{HDO}:\text{D}_2\text{O}=1:2:1$ であるので、そのことが CH_3 シグナルの分裂とシグナル強度比に反映される。また、軸配位子 HDO に由来する CH_3 シグナルが観測されたことから、当該 H_2O は一分子で孤立していることがわかる。 H_2O 、 HDO 、 D_2O の同位体効果は、へム鉄からへムのポルフィリン環の π 電子系を介した CH_3 への不對電子の非局在化に影響を与え、 CH_3 シグナルの常磁性シフトに反映される。複合体の CH_3 シグナルは、へムが擬 2 回回転対称軸に関して 180° 回転した表と裏の 2 通りの配向の存在のため、それぞれ 2 組観測される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hagiwara Shota, Momotake Atsuya, Ogura Takashi, Yanagisawa Sachiko, Suzuki Akihiro, Neya Saburo, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 60
2. 論文標題 Effects of Heme Electronic Structure and Local Heme Environment on Catalytic Activity of a Peroxidase-Mimicking Heme-DNAzyme	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11206 ~ 11213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.1c01179	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 Okamoto China, Momotake Atsuya, Kobayashi Masami, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 50
2. 論文標題 Molecular recognition of G-quadruplex DNA by Pheophorbide a	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1278-1281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210130	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 Araki Haruka, Hagiwara Shota, Shinomiya Ryosuke, Momotake Atsuya, Kotani Hiroaki, Kojima Takahiko, Ochiai Takuro, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 9
2. 論文標題 A cationic copolymer as a cocatalyst for a peroxidase-mimicking heme-DNAzyme	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 6142 ~ 6152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1bm00949d	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 Nakajima Yusuke, Momotake Atsuya, Suzuki Akihiro, Neya Saburo, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Nature of a H ₂ O Molecule Confined in the Hydrophobic Interface between the Heme and G-Quartet Planes in a Heme-DNA Complex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 523 ~ 534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.1c00751	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 Uchiyama Mami, Okamoto China, Momotake Atsuya, Ikeue Takahisa, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 213
2. 論文標題 Stepwise binding of a cationic phthalocyanine derivative to an all parallel-stranded tetrameric G-quadruplex DNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Inorganic Biochemistry	6. 最初と最後の頁 111270 ~ 111270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinorgbio.2020.111270	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 Yamamoto Yasuhiko, Hasegawa Kazuyasu, Shibata Tomokazu, Momotake Atsuya, Ogura Takashi, Yanagisawa Sachiko, Neya Saburo, Suzuki Akihiro, Kobayashi Yasuhiro, Saito Makina, Seto Makoto, Ohta Takehiro	4. 巻 60
2. 論文標題 Effect of the Electron Density of the Heme Fe Atom on the Nature of Fe-O ₂ Bonding in Oxy Myoglobin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1021 ~ 1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.0c03123	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 Uchiyama Mami, Momotake Atsuya, Ikeue Takahisa, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 93
2. 論文標題 Photogeneration of Reactive Oxygen Species from Water-Soluble Phthalocyanine Derivatives Bound to a G-Quadruplex DNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1504 ~ 1508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200178	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 Okamoto China, Momotake Atsuya, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 216
2. 論文標題 Structural and functional characterization of complexes between heme and dimeric parallel G-quadruplex DNAs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Inorganic Biochemistry	6. 最初と最後の頁 111336 ~ 111336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinorgbio.2020.111336	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 Shinomiya Ryosuke, Araki Haruka, Momotake Atsuya, Kotani Hiroaki, Kojima Takahiko, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 92
2. 論文標題 Identification of Intermediates in Peroxidase Catalytic Cycle of a DNAzyme Possessing Heme	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1729 ~ 1736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190157	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 Hayasaka Kosuke, Shibata Tomokazu, Sugahara Aya, Momotake Atsuya, Matsui Toru, Neya Saburo, Ishizuka Takumi, Xu Yan, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 93
2. 論文標題 Characterization of Structure and Catalytic Activity of a Complex between Heme and an All Parallel-Stranded Tetrameric G-Quadruplex Formed from DNA/RNA Chimera Sequence d(TTA)r(GGG)dT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 621 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200013	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 Uchiyama Mami, Momotake Atsuya, Kobayashi Nagao, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 49
2. 論文標題 Specific Binding of an Anionic Phthalocyanine Derivative to G-Quadruplex DNAs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 530 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200110	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 Mizuguchi Takaha, Momotake Atsuya, Hishida Mafumi, Yasui Masato, Yamamoto Yasuhiko, Saiki Toshiharu, Nuriya Mutsuo	4. 巻 92
2. 論文標題 Multimodal Multiphoton Imaging of the Lipid Bilayer by Dye-Based Sum-Frequency Generation and Coherent Anti-Stokes Raman Scattering	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 5656 ~ 5660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.0c00673	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 Momotake Atsuya, Mizuguchi Takaha, Hishida Mafumi, Yamamoto Yasuhiko, Yasui Masato, Nuriya Mutsuo	4. 巻 186
2. 論文標題 Monitoring the morphological evolution of giant vesicles by azo dye-based sum-frequency generation (SFG) microscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 110716 ~ 110716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2019.110716	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44件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 21件)

1. 発表者名 Y. Nakajima, S. Neya, A. Suzuki, A. Momotake, and Y. Yamamoto
2. 発表標題 Characterization of a Complex Between Heme(Fe ³⁺) and a G-quadruplex DNA
3. 学会等名 Joint Conference of 22nd ISMAR, 9th APNMR, 60th NMRSJ(2021), and 60th SEST (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 C. Okamoto, A. Momotake, and Y. Yamamoto
2. 発表標題 Molecular Recognition of G-Quadruplex DNAs by Tetrapyrrole Macrocyclic Ligands
3. 学会等名 Joint Conference of 22nd ISMAR, 9th APNMR, 60th NMRSJ(2021), and 60th SEST (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Murata, T. Sugita, T. Matsuo, S. Hirota, S. Yanagisawa, S. Neya, A. Suzuki, O. Shoji, Y. Watanabe, A. Momotake, and Y. Yamamoto
2. 発表標題 Characterization of Myoglobins Where Exogenous Ligands Replace the Proximal Histidine
3. 学会等名 Joint Conference of 22nd ISMAR, 9th APNMR, 60th NMRSJ(2021), and 60th SEST (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 S. Hagiwara, A. Sugahara, R. Shinomiya, S. Neya, A. Suzuki, A. Momotake, and Y. Yamamoto
2 . 発表標題 Heme Electronic Structure and Local Heme Environment of a Peroxidase-Mimicking Heme-DNAzyme
3 . 学会等名 Joint Conference of 22nd ISMAR, 9th APNMR, 60th NMRSJ(2021), and 60th SEST (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 A. Momotake, A. Sugahara, K. Torigoe, Y. Nakajima, S. Neya, A. Suzuki, and Y. Yamamoto
2 . 発表標題 Interaction between Heme and Non-Standard Base Inosine(I)-Quartet
3 . 学会等名 Joint Conference of 22nd ISMAR, 9th APNMR, 60th NMRSJ(2021), and 60th SEST (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 S. Homma, M. Uchiyama, A. Momotake, T. Ikeue, and Y. Yamamoto
2 . 発表標題 Interaction between Zn(II) Phthalocyanine Derivatives and a G-Quadruplex DNA
3 . 学会等名 Joint Conference of 22nd ISMAR, 9th APNMR, 60th NMRSJ(2021), and 60th SEST (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 S. Hagiwara, R. Shinomiya, A. Momotake, S. Neya, A. Suzuki, and Y. Yamamoto
2 . 発表標題 Elucidation of the Regulatory Mechanism for Peroxidase Activity of DNAzyme Possessing Heme
3 . 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Y. Nakajima, S. Neya, A. Suzuki, A. Momotake, and Y. Yamamoto
2 . 発表標題 Characterization of a Complex Consisting of Paramagnetic Heme(Fe ³⁺) and G-Quadruplex DNA Formed from d(TAGGGTGGGTTGGGTGIG)
3 . 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 R. Murata, A. Momotake, A. Suzuki, T. Matsuo, S. Hirota, S. Neya, M. Senda, T. Senda, and Y. Yamamoto
2 . 発表標題 Study of Myoglobin Reconstituted with a Chemically-Modified Heme Cofactor Possessing a Trifluoro Methyl Group at 5-Meso Position
3 . 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 T. Torigoe, A. Momotake, S. Neya, S. Yanagisawa, T. Ogura, A. Suzuki, and Y. Yamamoto
2 . 発表標題 Interaction between Heme and I-quartet in a Heme-DNAzyme
3 . 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 M. Uchiyama, A. Momotake, T. Ikeue, and Y. Yamamoto
2 . 発表標題 Study on the Effect of G-Quadruplex DNA on Photochemical Behaviors of Cationic Phthalocyanine Derivatives
3 . 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 C. Okamoto, A. Momotake, M. Kobayashi, and Y. Yamamoto
2. 発表標題 Molecular Recognition of G-Quadruplex DNA by Pheophorbide a
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Honma, M. Uchiyama, A. Momotake, T. Ikeue, and Y. Yamamoto
2. 発表標題 Interaction of Cationic Phthalocyanine Derivatives with Guanine Nucleobases
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本泰彦
2. 発表標題 生命金属錯体と核酸の組織化による機能創発と生命金属元素戦略解明への応用
3. 学会等名 新学術領域研究「生命金属科学」領域会議 第四回地方巡業(東京)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Yamamoto
2. 発表標題 Interaction between Tetrapyrrole Macrocycles and Quadruplex Nucleic Acids
3. 学会等名 60th Annual Meeting of the Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本泰彦
2. 発表標題 生命金属錯体と核酸の組織化による機能創発と生命金属元素戦略解明への応用
3. 学会等名 生命金属科学 ルスツ夏合宿
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥越果林, 岡本千奈, 百武篤也, 山本泰彦
2. 発表標題 四重鎖DNAのキラターゼ活性
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡本千奈, 百武篤也, 小林正美, 山本泰彦
2. 発表標題 フェオホルバイドaとグアニン四重鎖DNAの相互作用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島優輔, 百武篤也, 鈴木秋弘, 根矢三郎, 山本泰彦
2. 発表標題 ヘム-DNA酵素におけるヘムとG-カルテットの接触界面に存在する水分子の解析
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小田原佑典, 百武篤也, 山本泰彦
2. 発表標題 アニオン性フタロシアニン-四重鎖DNA複合体の解析
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深澤大輝, 百武篤也, 山本泰彦
2. 発表標題 熱安定性が高いヘム-DNA酵素のペルオキシダーゼ活性の解析
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山真見, 岡本千奈, 百武篤也, 山本泰彦, 池上崇久
2. 発表標題 四重鎖 DNA とフタロシアニン誘導体の複合体の解析
3. 学会等名 第59回NMR討論会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Yamamoto, H. Araki, K. Hayasaka, S. Nakamura, T. Shibata, A. Momotake, and H. Hemmi
2. 発表標題 Deoxyribozyme Possessing Heme
3. 学会等名 61st Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 R. Shinomiya, A. Momotake, Y. Katahira, H. Araki, T. Shibata, S. Yanagisawa, T. Ogura, A. Suzuki, S. Neya, and Y. Yamamoto
2 . 発表標題 Structures and Catalytic Activities of DNA Complexes Consisting of Chemically Modified Heme and Tetrameric G-Quadruplex DNA
3 . 学会等名 15th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (ISABC15) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Y. Yamamoto, R. Shinomiya, H. Araki, T. Shibata, A. Momotake, S. Yanagisawa, T. Ogura, A. Suzuki, S. Neya, and H. Hemmi
2 . 発表標題 Heme-DNAzyme
3 . 学会等名 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 Y. Yamamoto, R. Shinomiya, H. Kotani, H. Araki, A. Momotake, T. Shibata, S. Yanagisawa, T. Ogura, H. Hemmi, A. Suzuki, S. Neya, and T. Kojima
2 . 発表標題 Heme Meets DNA.
3 . 学会等名 19th International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC-19) (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Y. Yamamoto, R. Shinomiya, H. Araki, T. Shibata, A. Momotake, S. Yanagisawa, T. Ogura, A. Suzuki, and S. Neya
2 . 発表標題 DNAzyme Possessing Heme
3 . 学会等名 The 46th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Araki, A. Momotake, Y. Yamamoto, T. Ochiai, N. Shimada, and A. Maruyama
2. 発表標題 Enhancement of Peroxidase Activity of Heme-DNAzyme through Interaction with Cationic Copolymers
3. 学会等名 The 46th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Uchiyama, T. Shibata, A. Momotake, T. Ikeue, and Y. Yamamoto
2. 発表標題 Complexes between G-quadruplex DNA and Phthalocyanines
3. 学会等名 The 46th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Sugita, T. Matsuo, S. Hirota, S. Yanagisawa, T. Ogura, O. Shoji, Y. Watanabe, A. Suzuki, S. Neya, A. Momotake, and Y. Yamamoto
2. 発表標題 Electronic Control of Myoglobin Function
3. 学会等名 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (XVII-ISBS-2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本泰彦、篠宮僚介、小谷弘明、荒木はるか、柴田友和、百武篤也、柳澤幸子、小倉尚志、逸見光、鈴木秋弘、根矢三郎、小島隆彦
2. 発表標題 へムをもつ DNA 酵素
3. 学会等名 第46回生体分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 百武篤也、水口高翔、塗谷睦生、安井正人、山本泰彦
2. 発表標題 非線形光学イメージングに向けた無蛍光性分子プローブの開発と応用
3. 学会等名 第46回生体分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒川和基、山田果央、片平裕弥、越智健太郎、中山優作、荒木はるか、篠宮僚介、百武篤也、山本泰彦
2. 発表標題 四重鎖 DNA の形成様式がヘムをもつ DNA 酵素の性質に与える影響
3. 学会等名 第46回生体分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原綾、篠宮僚介、木下真志、柴田友和、百武篤也、山本泰彦、柳澤幸子、小倉尚志、鈴木秋弘、根矢三郎
2. 発表標題 3'末端に 1-カルテットをもつ四重鎖 DNA とヘムの複合体の研究
3. 学会等名 第46回生体分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉田達郎、百武篤也、山本泰彦、松尾貴史、廣田俊、鈴木秋弘、根矢三郎、莊司長三、渡辺芳人
2. 発表標題 ヘム鉄の軸配位子としてイミダゾールをもつミオグロビンの研究
3. 学会等名 第46回生体分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本泰彦、篠宮僚介、小谷弘明、荒木はるか、柴田友和、百武篤也、柳澤幸子、小倉尚志、鈴木秋弘、根矢三郎、小島隆彦
2. 発表標題 ヘムをもつDNA 酵素の酸化触媒機構
3. 学会等名 第46回生体分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Yamamoto, Y. Suzuki, Y. Nakajima, T. Shibata, A. Momotake, S. Neya, and A. Suzuki
2. 発表標題 Structural characterization of deoxyribozyme possessing heme
3. 学会等名 第58回NMR討論会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原綾、篠宮僚介、小谷弘明、荒木はるか、柴田友和、百武篤也、柳澤幸子、小倉尚志、鈴木秋弘、根矢三郎、小島隆彦、山本泰彦
2. 発表標題 四重鎖DNAとヘムの複合体の酸化触媒機構
3. 学会等名 第52回酸化反応討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田莉恵、百武篤也、山本泰彦、鈴木秋弘、松尾貴史、廣田俊、根矢三郎
2. 発表標題 メソ位にトリフルオロメチル基を導入したヘムをもつミオグロビンの研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内山真見、柴田友和、百武篤也、池上崇久、松井亨、山本泰彦
2. 発表標題 四重鎖DNAとフタロシアニン誘導体の複合体
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島優輔、百武篤也、山本泰彦
2. 発表標題 ヘム-DNA 複合体のイミダゾール付加物の解析
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木はるか、百武篤也、山本泰彦、落合拓郎、嶋田直彦、丸山厚
2. 発表標題 カチオン性共重合体によるヘム-DNA 複合体のペルオキシダーゼ活性の増大
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本千奈、篠宮僚介、山田果央、百武篤也、山本泰彦
2. 発表標題 ヒトテロメア関連塩基配列のDNA が2 分子で形成する平行型四重鎖DNA およびそのヘムとの複合体の研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原翔太、篠宮僚介、百武篤也、鈴木秋弘、根矢三郎、山本泰彦
2. 発表標題 へム-DNA 複合体のペルオキシダーゼ活性におけるPush 効果とPull 効果の相関関係の解析
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本泰彦、百武篤也、日本核酸化学会、杉本 直己 編	4. 発行年 2020年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 576 (pp. 367-370)
3. 書名 核酸科学ハンドブック (核酸二重鎖結合分子)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学 数理物質系 生物無機化学研究室 http://www.chem.tsukuba.ac.jp/yamamoto/

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	鈴木 秋弘 (Suzuki Akihiro) (60179190)	長岡工業高等専門学校・物質工学科・教授 (53101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	百武 篤也 (Momotake Atsuya) (70375369)	筑波大学・数理物質系・准教授 (12102)	

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