

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16316

研究課題名（和文）STINGを標的とした「がん免疫療法」のための中分子創薬

研究課題名（英文）Medicinal chemistry targeting STING for cancer immunotherapy

研究代表者

田良島 典子（TARASHIMA, Noriko）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（薬学域）・准教授

研究者番号：90755183

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）：本研究では、ヌクレオチド2分子からなる環状化合物である環状ジヌクレオチド類を基盤とした創薬化学研究により、がん免疫療法薬としての応用を志向したSTINGアゴニストの獲得を目的として研究を実施した。環状ジヌクレオチド類のリン酸ジエステル部を、プロドラッグ基を有するリン酸トリエステル構造へと変換したアナログの開発により、天然型環状ジヌクレオチド類と比較して、約10,000倍STINGアゴニスト活性を向上させることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、強力なSTINGアゴニスト活性を有する中分子化合物の獲得に成功した。STINGの活性化は、ヒトを含む哺乳動物において、自然免疫系の活性化に繋がる。したがって、本研究により獲得したSTINGアゴニスト化合物は、感染症やがんに対する免疫学的治療薬の候補化合物となり得るため、学術的ならびに社会的意義が大きい。

さらに、開発した化合物を活用して、STINGと疾患を関連づける新しい分子メカニズムの解明研究にも着手しており、創薬領域において更なる研究の発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted medicinal chemistry research based on cyclic dinucleotides, which are cyclic compounds consisting of two nucleotide molecules, with the aim of obtaining STING agonists for cancer immunotherapy. By converting the phosphodiester linkages of cyclic dinucleotides to phosphotriester linkages with prodrug groups, we succeeded in developing analogs with approximately 10,000-fold higher STING agonist activity compared to natural-type cyclic dinucleotides.

研究分野：核酸創薬化学

キーワード：環状ジヌクレオチド STING プロドラッグ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん免疫療法の進展は、がんをまた一步「治る病気」へと近づけた。現在、がん免疫療法薬の中心は、PD-1 などの T 細胞免疫チェックポイント分子に対するモノクローナル抗体 (免疫チェックポイント阻害薬/2018 年ノーベル医学生理学賞) であるが、高い治療効果を発揮する反面、その高額な薬剤費ゆえに、医療費破綻の懸念が大きな社会問題となっている。

細菌類のセカンドメッセンジャーとして知られる環状ジヌクレオチド類 (図 1、アデニンを核酸塩基部にもつ環状ジヌクレオチドの場合、c-di-AMP と称す) は、ヒト細胞内において小胞体膜上にある *stimulator of interferon genes* (STING) に結合し、自然免疫を誘導する。これは元来、細菌感染に対するヒトの防御機構であるが、近年、STING を介した自然免疫の賦活化が、がん免疫療法に極めて有効であることが明らかとされた。すなわち、がん免疫療法薬としての環状ジヌクレオチド類に大きな期待が寄せられている。

しかし、環状ジヌクレオチド類そのものは、(1) リン酸ジエステル部の負電荷による膜透過性の乏しさ、(2) リン酸ジエステル部がホスホジエステラーゼによる分解を受けるため生体内安定性に乏しいといった致命的な欠点ゆえに医薬品となり得ない。

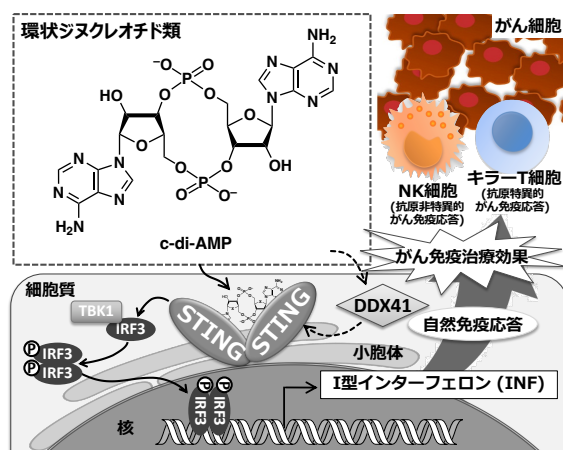


図 1 環状ジヌクレオチド類の構造と STING との相互作用に基づくがん免疫治療効果

2. 研究の目的

本研究は、中分子創薬化学研究により「がん免疫療法薬」としての STING アゴニストを獲得することを目的とする。具体的には、中分子化合物である環状ジヌクレオチド類をシードとして、その医薬応用へ向けて鍵となる“リン酸ジエステル部”に着目し、

(1) 環状ジヌクレオチド“リン酸ジエステル部のプロドラック化”

(2) “リン酸ジエステル部非含有”環状ジヌクレオチドアナログの探索

という 2 つのアプローチから創薬化学研究を展開する。

3. 研究の方法

これまでの研究活動において、研究代表者は、ホスホロアミダイト法を基盤とする環状ジヌクレオチド合成法を確立している (Tarashima *et al.*, *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1519)。本合成法を基盤として、環状ジヌクレオチド類 リン酸ジエステル部プロドラックアナログを合成する。合成したアナログについては、STING の刺激に応じて luciferase を発現する改変 HEK293 細胞 (樹立済) を用いたレポーターアッセイにより *in vitro* での自然免疫誘導能を評価する。さらに、STING 経路の活性化を、リン酸化 STING、リン酸化 IRF-3 のタンパク質発現量を、ウェスタンブロッティングを用いて測定し、EC₅₀ 値を算出する。一方、リン酸ジエステル部非含有環状ジヌクレオチドアナログについては、peptide nucleic acid (PNA) 合成法を参考に合成する。得られたアナログの自然免疫誘導能については、先と同様に実施する。

4. 研究成果

環状ジヌクレオチド類のリン酸ジエステル部へ導入するプロドラック基として、S-アシルチオエステル (SATE) 基を計画した。SATE 基を有するリン酸トリエステルは、1998 年、Imbach らのグループにより、抗 B 型肝炎ウイルス活性を有するヌクレオシドモノリン酸プロドラッグとして報告された (Périgaud *et al.*, *Antiviral Res.* **1998**, *40*, 167)。ヌクレオシドアナログの場合と同様に、環状ジヌクレオチド類においても、分子内へ導入した 2 つの SATE 基は、細胞内の (チオ)エステラーゼによる代謝を受け、活性本体である c-di-AMP を放出可能なプロドラッグ基として働くと期待した。しかし、環状ジヌクレオチド類の場合は、近接する 2'-位水酸基の存在により、リン酸トリエステル部の分解が起こる懸念があったため、まずは、2'-位水酸基への化学修飾の導入を検討した。

2'-位水酸基をメトキシ基あるいはフッ素基で置換したアナログ (2'-OMe-c-di-dAMP および 2'-F-c-di-dAMP) をそれぞれ合成し、STING への結合を介した自然免疫誘導能を評価した (図 2)。その結果、2'-OMe-c-di-dAMP は改変型 HEK293T 細胞において INF-β の産生をほとんど誘導しなかったのに対し、2'-F-c-di-dAMP は、親化合物である c-di-AMP よりも優れた INF-β 産生を誘導した。以上の結果から、2'-F-c-di-dAMP に対して SATE 基の導入を行うこととした。

2種の2'-F-アデノシンモノマー**2**および**3**を合成した後、両者をカップリングさせ、ダイマー体**4**を得た後、ジクロロ酢酸を用いて5'-DMTr基を除去することで環化前駆体**5**を得た(図3)。この時点で、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、不斉リン原子に由来する2つのジアステレオマーの分離が可能であったことから、以降の反応は各ジアステレオマー**5a**および**5b**に分けて実施した。得られた、ダイマー体**5a**および**5b**に対し、*N*-PhIMTおよび別途合成したSATE型ジアミダイト試薬を作用させることにより、5'-位をホスフィチル化し、連続して系中へ過剰量の*N*-PhIMTを加えることで、環化反応を進行させ、最後にTBHPによるリン原子の酸化を経て、環化保護体**7a**、**7b**および**7c**をそれぞれ得た。最後に、ジイソプロピルアミンを用いて塩基部のフェノキシアセチル基を脱保護し、プロドラッグアナログ piv-SATE-2'-F-c-di-dAMP (**1a-c**)を得た。

得られた3種のプロドラッグアナログ**1a-c**のS TING アゴニスト活性について、HeLa 細胞

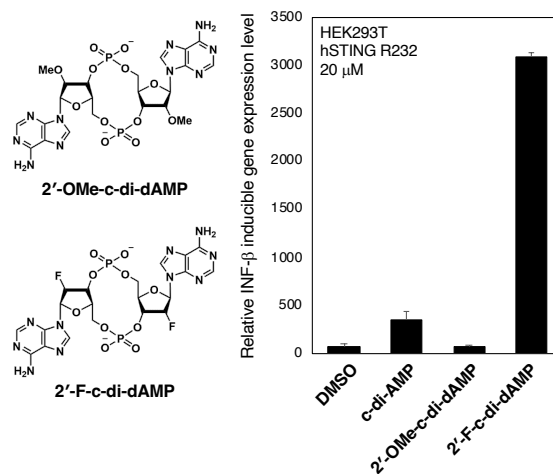


図2 環状ジヌクレオチド類の2'-位水酸基への化学修飾の導入

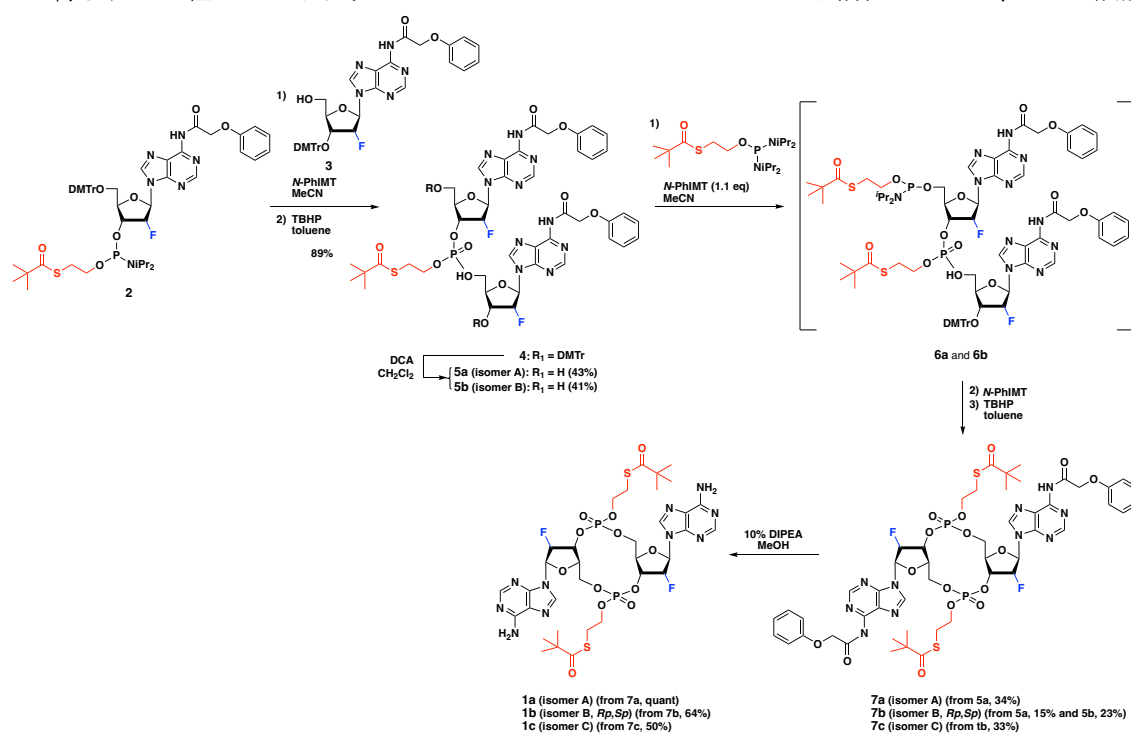


図3 環状ジヌクレオチド類プロドラッグアナログの合成

におけるSTING-リン酸化STINGの割合をウェスタンブロット法により評価し、EC₅₀値を算出した(図4)。その結果、コントロール化合物であるc-di-AMPおよび2'-F-c-di-dAMPのEC₅₀値は、それぞれ300 mM以上であるのに対し、本研究で合成したプロドラッグアナログのEC₅₀値は、それぞれ509.9 nM (**1a**)、40.8 nM (**1b**)および42.5 nM (**1c**)と、アゴニスト活性が格段に向上する事が示された。また、より下流のカスケードに位置するTBK-1のリン酸化においても同様の傾向が確認された(data not shown)。各プロドラッグ体は、細胞内で代謝活性化を受けるため、リン原子の不斉が解消される。すなわち、活性本体の立体化学は、すべて同一の構造に収束するにも関わらず、そのアゴニスト活性には10倍程度の差が観察された。この違いは、化合物の膜透過性あるいはプロドラッグ基の代謝活性化の受け易さの違いに起因すると推測しているが、その詳細については、現在検証中である。

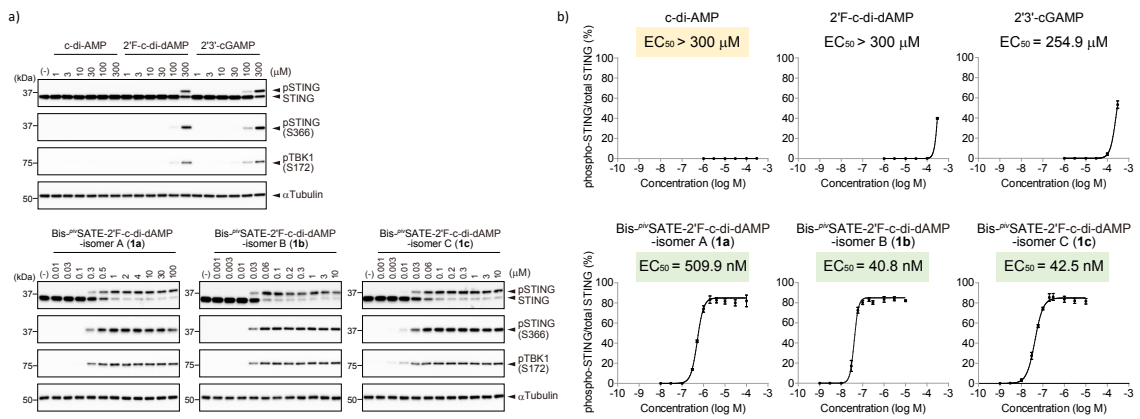


図 4 環状ジヌクレオチド類プロドラッグアナログの STING アゴニスト活性

また、代表者は、“リン酸ジエステル部非含有”環状ジヌクレオチドアナログについても PNA を母骨格とするアナログ 11 種の合成を達成した。しかし、いずれの化合物も自然免疫誘導能を有さなかった。今後は、プロドラッグアナログを基盤として、さらなる医薬化学研究を展開すると共に、合成アナログをツールとして環状ジヌクレオチド類の生理機能解明研究ならびに STING 経路のメカニズム解明を目指した研究を鋭意展開する計画である。

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 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Saito-Tarashima Noriko, Kinoshita Mao, Igata Yosuke, Kashiwabara Yuta, Minakawa Noriaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Replacement of oxygen with sulfur on the furanose ring of cyclic dinucleotides enhances the immunostimulatory effect via STING activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1519 ~ 1524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1MD00114K	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 Uemura Kentaro, Nobori Haruaki, Sato Akihiko, Sanaki Takao, Toba Shinsuke, Sasaki Michihito, Murai Akiho, Saito-Tarashima Noriko, Minakawa Noriaki, Orba Yasuko, Kariwa Hiroaki, Hall William W., Sawa Hirofumi, Matsuda Akira, Maenaka Katsumi	4. 巻 24
2. 論文標題 5-Hydroxymethyltubercidin exhibits potent antiviral activity against flaviviruses and coronaviruses, including SARS-CoV-2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103120 ~ 103120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103120	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 Maeda Rion, Saito-Tarashima Noriko, Wakamatsu Hideaki, Natori Yoshihiro, Minakawa Noriaki, Yoshimura Yuichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Synthesis and Properties of 4'-ThioLNA/BNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4062 ~ 4066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01306	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 Hinotani Naoto, Saito Tarashima Noriko, Minakawa Noriaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Convenient Synthesis of 3-Deazapurine Nucleosides (3-Deazainosine, 3-Deazaadenosine and 3-Deazaguanosine) Using Inosine as a Starting Material	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Protocols	6. 最初と最後の頁 e297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpz1.297	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 Nakamura Motoki, Uemura Kentaro, Saito-Tarashima Noriko, Sato Akihiko, Orba Yasuko, Sawa Hirofumi, Matsuda Akira, Maenaka Katsumi, Minakawa Noriaki	4. 巻 70
2. 論文標題 Synthesis and Anti-dengue Virus Activity of 5-Ethynylimidazole-4-carboxamide (EICA) Nucleotide Prodrugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 220 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-01038	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 Saito Tarashima Noriko., Kumanomido Yusuke, Nakashima Katsuyuki, Tanaka Yoshiyuki, Minakawa Noriaki	4. 巻 86
2. 論文標題 Synthesis of a Cyclic Dinucleotide Analogue with Ambiguous Bases, 5-Aminoimidazole-4-carboxamide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15004 ~ 15010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01706	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 Tarashima Noriko S., Matsuo Ayako, Minakawa Noriaki	4. 巻 142
2. 論文標題 Gene Expression of 4 -Thioguanine DNA via 4 -Thiocytosine 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 Saito-Tarashima Noriko	4. 巻 140
2. 論文標題 Chemical Approaches for RNAi Drug Development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1259 ~ 1268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00157	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 Hidenori Ando, Noriko Saito-Tarashima, Amr selim, Nozomi Kinjo, Taro Shimizu, Yu Ishima, Noriaki Minakawa, Tatsuhiro Ishida	4. 巻 -
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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 太田雅士、田良島典子、南川典昭	4. 巻 -
2. 論文標題 フラノース環酸素原子をイオウ、セレン原子に置換した核酸誘導体の有機合成化学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Koki, Saito-Tarashima Noriko, Wada Tomoya, Yonaha Oriie, Minakawa Noriaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Synthesis and properties of oligonucleotides containing a 2,6-diamino-3-deazapurine: furanopyrimidine base pair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2019.1694687	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 田良島典子	4. 巻 3
2. 論文標題 四本の水素結合を介してペアを形成するImNN:NaOO塩基対の複製	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本核酸化学会誌	6. 最初と最後の頁 17-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 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 groove faces	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, Fumihiko Kato, Takayuki Hishiki, Masahiro Fujimuro, Noriaki Minakawa	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of novel imidazole nucleosides as potential anti-dengue virus agents	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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 セントラルドグマを化学し、新しい創薬モダリティを提案する
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤明希、木下真緒、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 STINGアゴニスト作用を有する環状ジヌクレオチドアナログの創製
3. 学会等名 創薬懇話会 2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤明希、木下真緒、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 4-チオフラノースを構成糖にもつ環状ジヌクレオチドアナログの合成と免疫誘導評価
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下真緒、田良島典子、近藤明希、南川典昭
2. 発表標題 ヌクレオチド糖部4 位に硫黄原子を有する環状ジヌクレオチドアナログの創製
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田良島典子、木下真緒、近藤明希、南川典昭
2. 発表標題 環状ジヌクレオチド糖部4 位への硫黄原子の導入はSTINGアゴニスト活性を増強させる
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山内駿弥、田良島典子、茂谷康、小迫英尊、南川典昭
2. 発表標題 膜透過型STINGアゴニストとしてのbis-pivSATE-2 -F-c-di-dAMPの創製
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mao Kinoshita, Noriko Saito-Tarashima, Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Chemical synthesis and evaluation of 4'-thiomodified cyclic dinucleotides
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry / The 5th Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noriko Saito-Tarashima, Ayako Matsuo, Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Transmission of the genetic information from 4'-thioDNA to 4'-thioRNA to protein.
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry / The 5th Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mao Kinoshita, Noriko Saito-Tarashima, Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Synthesis of 4'-thiomodified cyclic dinucleotide analogs as STING agonists
3. 学会等名 AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 2021 (AIMECS2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田良島 典子
2. 発表標題 環状ジヌクレオチド類を基盤とする メディシナルケミストリーとケミカルバイオロジー
3. 学会等名 2021 (令和3) 年度 徳島大学薬学部 操薬シンポジウム『インタラクティブYAKUGAKUJIN』講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田良島典子、熊埜御堂優介、南川典昭
2. 発表標題 イミダゾール型環状ジヌクレオチド誘導体の合成研究
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 和田知也、山田真由、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 siRNA-タンパク質間相互作用解析のための標的捕捉型ケミカルプローブ導入siRNAの創製と性質評価
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 河野滉也、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 抗 Dengue ウイルス活性の増強を目指したイミダゾールヌクレオシド誘導体の合成研究
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 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 田良島典子
2. 発表標題 RNA干渉創薬の実現へ向けたケミカルアプローチ
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（招待講演）
4. 発表年 2019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 寺内勝之、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 ホスホロチオエート型c-di-AMPプロドラッグの合成研究
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 熊埜御堂優介、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 イミダゾール型環状ジヌクレオチドc-di-ZMPの合成
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 Yusuke Kumanomido, Noriko Saito-Tarashima, Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Synthesis of cyclic-di-ZMP
3. 学会等名 The 46th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry / The 3rd Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry (ISNAC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Saito-Tarashima, Yusuke Kumanomido, Mao Kinoshita, Kazuhito Shiraishi, Kazuhiro Furukawa, Noriaki Minakawa
2. 発表標題 Synthesis and biological evaluation of cyclic dinucleotide analogs
3. 学会等名 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 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 中村元紀、田良島典子、岡野裕貴、黒沢まどか、岩部愛、渡辺匡史、加藤文博、日柴喜隆行、藤室雅弘、南川典昭
2. 発表標題 抗 Dengue ウイルス活性を有するイミダゾールヌクレオシド類の開発研究
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 山田真由、和田知也、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 ヌクレオシドケミカルプローブ : 光反応性ケミカルプローブ7dia-deAの改良合成法の開発研究
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 熊埜御堂優介、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 環状ジヌクレオチドアナログc-di-ZMPの合成
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 和田知也、山田真由、田良島典子、南川典昭
2. 発表標題 ヌクレオシドケミカルプローブ : siRNA-タンパク質間相互作用様式の解明に向けた光反応性ケミカルプローブの開発研究
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1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 薬科学 8.1 ヌクレオシドリン酸プロドラッグ創製の概念と戦略	

〔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
---------	---------