

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02855

研究課題名(和文) RNA標的創薬を指向したRNA高次構造に対する反応性分子大規模解析法の開発

研究課題名(英文) Development of the method for large-scale analysis of the reactive molecules to RNA higher-ordered structure

研究代表者

永次 史 (Nagatsugi, Fumi)

東北大学・多元物質科学研究所・教授

研究者番号：90208025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：non coding RNA (ncRNA)は多数の類似した高次構造を形成するため、これらを標的としたRNA結合性小分子の報告例は限られている。本研究ではRNA標的創薬を指向し、多様なRNA高次構造に対して化学反応性を持つ分子の真の選択性解析法の確立及びそれを用いた新しい構造反応性相関研究への展開を目的とした。その結果、標的構造に近接しアルキル化反応が誘起されるOFF-ON型反応性分子であるビニルキナゾリノン誘導体(VQ)を用いて、Barcode microarray法により効率的にアルキル化が進行するRNAの配列情報を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では標的構造に近接しアルキル化反応が誘起されるOFF-ON型反応性分子を用いて、バーコードマイクロアレイ法により効率的にアルキル化が進行するRNAの大規模配列情報を得ることに成功した。今回、確立した解析手法はPCRを必要とせず、反応性分子に適用可能であり非常に独自性が高い。さらに、本解析法では10万種類以上の配列を含む多様な高次構造を持つRNAライブラリから、合成した低分子が反応する配列を簡便にランク化可能である。合成した反応性分子ごとに反応嗜好性のビッグデータを得られることから、将来的にはRNA標的創薬の重要な技術となると期待され社会的な意義も非常に高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Since non-coding RNAs (ncRNAs) form many similar higher-order structures, there are limited reports of RNA-binding small molecules targeting them. In this study, we aimed to establish a method for analyzing the true selectivity of chemically reactive molecules for various RNA higher-order structures and to apply this method to new structure-reactivity relationship studies. As a result, using vinylquinazolinone derivatives (VQ), which are OFF-ON type reactive molecules that induce alkylation reactions in close proximity to the target structure, we succeeded in obtaining sequence information on RNAs that undergo efficient alkylation by barcode microarray method. Furthermore, it is found that VQ derivative can effectively alkylate to pre-miR221, which was obtained as a high-ranking sequence. Pre-miR221 is overexpressed in cancer stem cells of colorectal cancer and breast cancer, and is of interest as a cancer therapeutic target

研究分野：核酸化学、ケミカルバイオロジー

キーワード：RNA高次構造 選択的アルキル化 大規模解析 RNA標的創薬

1. 研究開始当初の背景

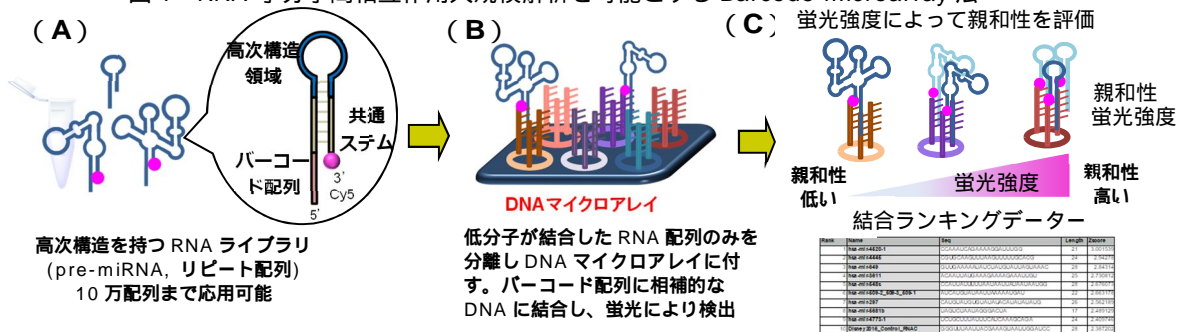
(1) **RNA 標的創薬:** 蛋白質をコードしない非コード RNA (ncRNA) の発見以来、生命機能を制御する機能性分子として、RNA の重要性が再認識されており、RNA は非常に魅力的な創薬標的として注目を集めている。RNA を標的とした創薬手法として、標的 RNA に配列特異的に結合する核酸医薬の開発研究がさかんに検討されているが、細胞膜透過性が低いなど解決すべき課題も多くある。一方で、近年標的となる RNA の高次構造に結合する低分子を用いた RNA 標的創薬が、非常に注目を集めている。これらの構造に結合する低分子について、精力的な研究が検討されている。しかし、RNA は多数の類似した構造を形成するため、強い結合性と高い選択性を併せ持つ優れた RNA 結合性小分子の報告例は限られているのが現状である。

(2) **RNA 高次構造反応性分子:** RNA の高次構造は、蛋白質との相互作用部位となることが多く、その阻害には不可逆的に標的 RNA 高次構造に結合する反応性分子が極めて有効であると考えられる。しかし、高い反応性を持つ分子は非特異的な反応が問題となるため、光などの外部刺激を必要とする反応性分子が用いられるが、細胞内での適用には制限がある。我々は通常の方法では安定で標的 DNA 高次構造に近接することで反応が誘起される OFF-ON 型反応性分子を開発している。本研究ではこの分子をもとに多様な RNA 高次構造に対する化学反応性分子の結合解析法を確立し、特定の RNA 高次構造に対して高い選択性を持つ、RNA 反応性分子の開発を目指す

2. 研究の目的

本研究では RNA 標的創薬を指向し、多様な RNA 高次構造に対して化学反応性を持つ分子の真の選択性解析法の確立及びそれを用いた新しい構造反応性相関研究への展開を目的とする。本解析法を確立することで、まず特定の化学反応性分子に関する大規模な反応特性情報(反応する RNA 高次構造のランク化による選択性情報)が得られる。さらにこの解析法を用いて、反応性分子ごとの高次構造 RNA に対する大規模な構造反応性相関情報を明らかにできる。具体的には、RNA 小分子間相互作用大規模解析を可能とする Barcode microarray 法を基本(図 1)に、反応性分子の RNA 高次構造に対する選択性を大規模に解析する手法を確立する。今回、提案した解析手法は PCR を必要とせず、反応性分子の検索に適用可能である。さらに、本解析法では 10 万種類以上の配列を含む多様な高次構造を持つ RNA ライブラリから、合成した低分子が反応する配列を簡単にランク化可能であり、既存の技術では得られない大規模情報を得られる。合成した低分子ごとに反応嗜好性のビッグデータを得られることから、将来的には RNA 標的 AI 創薬の重要な技術となると期待される。さらに本法で得られた RNA 情報に基づき、反応性分子の反応性について詳細に検証し、ncRNA の機能阻害についても検討を行う。

図 1 RNA-小分子間相互作用大規模解析を可能とする Barcode microarray 法



3. 研究の方法

本研究ではまず RNA-小分子間相互作用大規模解析を可能とする Barcode microarray 法を基本とした新たな RNA 反応性分子解析法を構築する。さらにこの方法論を用いて、高次構造を持つ RNA を標的とするアルキル化分子及び高次構造を持つ RNA を標的とする切断分子の反応嗜好性についての情報を集約し、高い選択性を持つ反応性分子の開発に繋げる。

(1) RNA 高次構造アルキル化分子解析手法の確立

我々は京都大学 iPS 細胞研究所の齊藤博英教授と共同で Barcode microarray 法を開発した。本法は、2つの技術により構成されている。一つ目は複雑な高次構造を持つ RNA ライブラリの構築で、ライブラリ中の RNA は様々な RNA 配列からモチーフを抽出した高次構造領域、共通ステム領域、バーコード領域からなり、3'末端は蛍光標識されている(図 1A)。二つ目は DNA マイクロアレイで、このアレイには RNA バーコード配列に相補的な 1 本鎖 DNA が固定されている。低分子が結合した RNA 配列を分離しこのアレイに付すことで、回収量の多い RNA 配列は、バーコード配列に相補的な DNA と結合し指定のスポットに多く集積、より強い蛍光を発する(図 1B)。この蛍光強度を指標にアルキル化反応の嗜好性 V ランクを決定する(図 1C)。

図2 OFF-ON型反応性分子 VQ誘導体(A) と本解析法に用いる VQ誘導体(B)

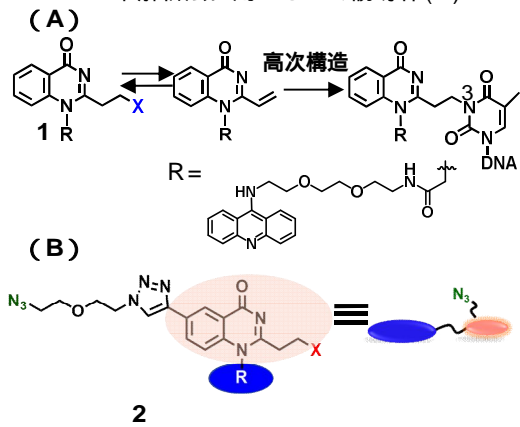
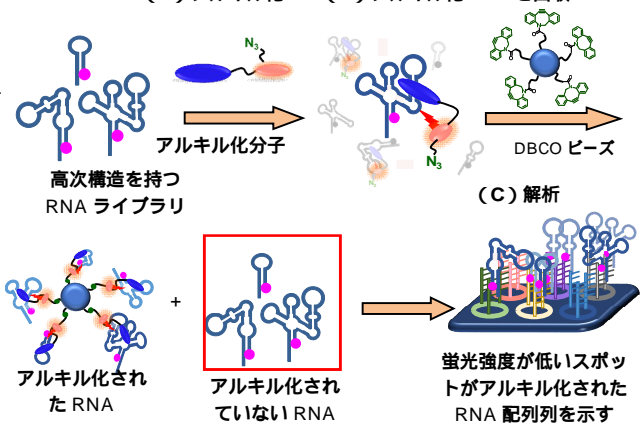


図3 RNA高次構造アルキル化分子の解析手法の概略と本解析法に用いる VQ誘導体(B)



さらに我々は通常の条件では安定で標的 G4-DNA 高次構造に近接しアルキル化反応が誘起される OFF-ON 型反応性分子として、ビニルキノゾリン誘導体(VQ: 1)を開発した(図 2A)。本研究ではこの分子をもとに、Barcode microarray 法による RNA 高次構造アルキル化分子の解析手法を確立を目指した。まず本手法で精製ユニットの導入部位となる、アジド基を導入した VQ 誘導体を合成(図 2B)する。合成したアルキル化分子を RNA に反応させた後(図 3A)、クリック反応により DBCO ビーズにて、アルキル化した RNA を回収(図 3B)する。溶液上に残ったアルキル化されていない RNA を、Barcode Microarray に付すことで、アルキル化された RNA 配列にとう相当するスポットの蛍光強度は低くなる(図 3C)。この結果からライブラリ内の RNA 配列を反応性が高い順にランク化でき、VQ 誘導体(2)の RNA 高次構造に対する反応嗜好性のデータが得られると考えられる。

(2) RNA 高次構造アルキル化分子の構造反応性相関に関する大規模情報取得

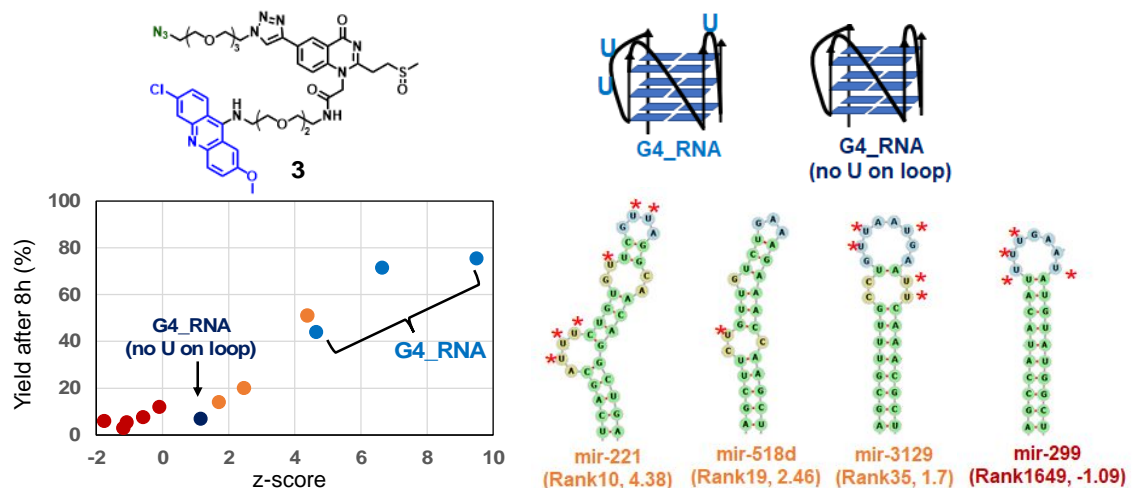
本アルキル化分子では、R 部位により標的 RNA に近接し、反応が進行すると考えられる。さらに脱離基である X はアルキル化反応性に大きな影響を与えられとされる。そこで、R 部位にベルペリンを導入、様々な様々な脱離基 X を導入した VQ 誘導体を合成し、R 部位にアクリジンを導入した VQ 誘導体 RNA と G4 構造に対する反応性を比較する。さらに(1)で確立した解析手法により、これらの誘導体を用いて、RNA 高次構造に対する反応嗜好性の情報を取得する。この情報から VQ 誘導体の構造反応性相関に関する大規模情報を取得できると期待される。

4. 研究成果

(1) RNA 高次構造アルキル化分子解析手法の確立

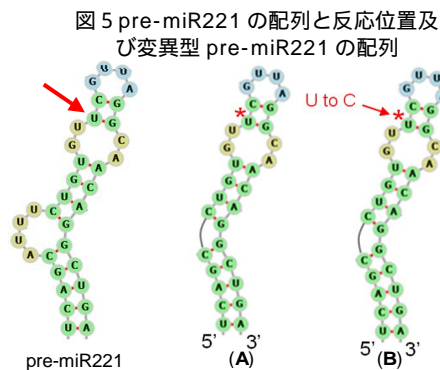
まず図 3 の解析手法に適用する VQ 誘導体として、3 を合成した(図 4)。本分子を高次構造を持つ RNA ライブラリと反応させた後、DBCO ビーズでアルキル化した RNA を除去、残った RNA を Barcode Microarray に付し、ライブラリ内の RNA 配列をアルキル化反応性順にランク化した。このランクを Z-score で表したところ、高いランクには G4 構造を持つ RNA が多く見られた。さらに G4 構造以外では pre-miR221 の配列が高いランクに現れた。

図4 Zスコアとアルキル化収率の相関



ランク化した RNA 配列から、上位のランクに現れた RNA 配列及び下位に現れた RNA 配列を用いてそれぞれの配列に対するアルキル化収率を調べ、Zスコアとアルキル化収率をグラフにプロ

ットした。その結果、図4に示すように、上位のランクに現れた G4RNA 及び miR-221 に対してアルキル化収率が高いことがわかった。非常に興味深いことに、同じ G4RNA 構造でもウリジン(U)がループ部位にない G4RNA 構造に対してはランクも低く、またアルキル化収率も低いことがわかった。これらの結果は、本解析手法により RNA に対する VQ 誘導体のアルキル化嗜好性を正確にランク化できることを示していると考えられる。さらに、上位のランクに現れた pre-miR221 の配列に対する VQ 誘導体の反応位置を、逆転写ストップアッセイを用いて調べた。その結果、逆転写反応は図5の矢印で示したウラシルの部位で停止することから、反応部位がこのウラシルであることが示唆された。さらに pre-miR221 の配列を変えた2種類の RNA(A, B)を合成し、それらに対するアルキル化反応収率を調べたところ、ウラシルが複数含まれるループ部位をなくした RNA の配列(A)ではほとんど収率は変わらないことがわかった。一方、ループ部位をなくして、さらに反応点であると考えられるウラシルをシトシンに変えた配列(B)ではアルキル化反応の収率が劇的に下がることわかった。



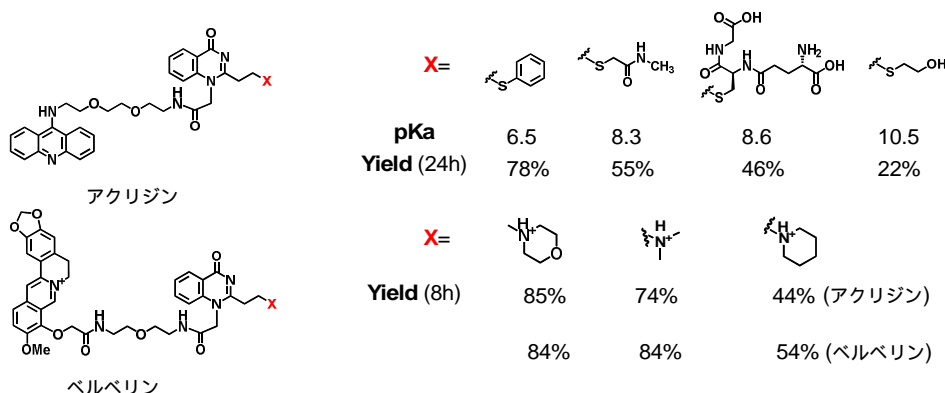
その結果、逆転写反応は図5の矢印で示したウラシルの部位で停止することから、反応部位がこのウラシルであることが示唆された。さらに pre-miR221 の配列を変えた2種類の RNA(A, B)を合成し、それらに対するアルキル化反応収率を調べたところ、ウラシルが複数含まれるループ部位をなくした RNA の配列(A)ではほとんど収率は変わらないことがわかった。一方、ループ部位をなくして、さらに反応点であると考えられるウラシルをシトシンに変えた配列(B)ではアルキル化反応の収率が劇的に下がることわかった。

(2) RNA 高次構造アルキル化分子の構造反応性に関する大規模情報取得

VQ 誘導体の構造変換及びそのアルキル化反応性の検討

本項目では OFF-ON 型反応性分子である VQ 誘導体の構造変換について検討した。具体的には図6に示す誘導体を合成し、モデル反応として G4DNA に対する反応性について検討した。まず OFF-ON 型アルキル化反応に直接影響を与える脱離基として、様々なチオール基を有するアクリジン誘導体を合成し、その反応収率を比較した。その結果、スルフィド基の pKa が低いほど G4 構造に対する反応収率が高いことがわかった。

図6 今回合成した OFF-ON 型アルキル化プローブの構造と反応収率



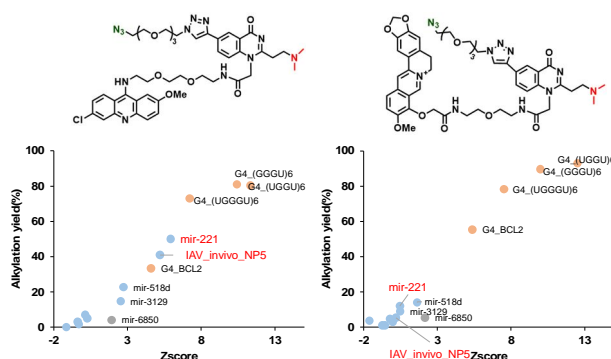
さらにアミノ基として図6に示す置換基を導入した VQ 誘導体では、いずれもスルフィド基を導入した VQ 誘導体よりも反応速度が速いことがわかった。さらに、アクリジンのかわりにベルベリンを導入した、アミノ基を脱離基として持つ VQ 誘導体でも同様の反応収率であることから、本反応の一般性も示すことができた。

VQ 誘導体の構造反応性に関する大規模情報取得

合成した VQ 誘導体のうち、反応収率が高かった脱離基として、ジメチルアミノ基を有するアクリジン及びベルベリン誘導体を用いて(1)の方法により大規模解析を検討した。

これらの化合物を RNA ライブラリと反応させた後、Barcode Microarray に付し、ライブラリ内の RNA 配列をアルキル化反応性順にランク化した。その結果、アクリジン-VQ 誘導体では脱離基としてスルホキッドを用いた結果と同様に、G4 構造及び miR221 がランク上位に現れた。一方、ベルベリン-VQ 誘導体では、

図7 アクリジン-, ベルベリン-VQ 誘導体の Zスコアとアルキル化収率の相関



ベルベリンが高い親和性で結合する G4 構造はランク上位に現れたが、miR221 は低いランクにみられることがわかった。このように RNA 結合分子により、反応する RNA の配列に違いがみられたことは大変興味深い。さらにランク化した RNA 配列から、上位のランクに現れた RNA 配列及び下位に現れた RNA 配列を用いて、それぞれの配列に対するアルキル化収率を調べ、Z スコアとアルキル化収率をグラフにプロットした。その結果、いずれの VQ 誘導体でも Z スコアとアルキル化収率により相関がみられた (図 7)。

以上、本研究では RNA 標的創薬を指向し、多様な RNA 高次構造に対して化学反応性を持つ分子の真の選択性解析法の確立を目指し、研究を行った。その結果、Barcode Microarray を用いた RNA アルキル化分子大規模情報解析法を確立した。本法は PCR を必要としないことから、RNA 高次構造結合分子の大規模情報獲得法として、その汎用性は広いと考えられる。今後、さらに様々な RNA アルキル化分子を用いて、本法により結合する RNA 配列情報を取得することで、RNA 標的創薬へと展開できるものと期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kuwahara Kazuki, Yajima Sayaka, Yamano Yuuhei, Nagatsugi Fumi, Onizuka Kazumitsu	4. 巻 34
2. 論文標題 Formation of Direction-Controllable Pseudorotaxane and Catenane Using Chemically Cyclized Oligodeoxynucleotides and Their Noncovalent RNA Labeling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 696-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.3c00031	査読の有無 無
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 Okamura Hidenori, Trinh Giang Hoang, Dong Zhuoxin, Fan Wenjue, Nagatsugi Fumi	4. 巻 28
2. 論文標題 Synthesis of 6-Alkynylated Purine-Containing DNA via On-Column Sonogashira Coupling and Investigation of Their Base-Pairing Properties	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1766 ~ 1766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28041766	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 Okamura Hidenori, Iida Momoka, Kaneyama Yui, Nagatsugi Fumi	4. 巻 25
2. 論文標題 <i></i>-Nitrobenzyl Oxime Ethers Enable Photoinduced Cyclization Reaction to Provide Phenanthridines under Aqueous Conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 466 ~ 470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c04015	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 Chen Yutong, Onizuka Kazumitsu, Hazemi Madoka E., Nagatsugi Fumi	4. 巻 33
2. 論文標題 Reactivity Modulation of Reactive OFF?ON Type G-Quadruplex Alkylating Agents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 2097 ~ 2102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.2c00458	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 Yamano Yuuhei, Onizuka Kazumitsu, Sasaki Madoka, Sato Shinichi, Nagatsugi Fumi	4. 巻 51
2. 論文標題 Photochemical Labeling of Nucleic Acid by Photocatalyst Tethered DNA Probe	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1121 ~ 1124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220397	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 Nagatsugi Fumi, Onizuka Kazumitsu	4. 巻 23
2. 論文標題 Selective Chemical Modification to the Higher Order Structures of Nucleic Acids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 e202200194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202200194	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 Onizuka Kazumitsu, Yamano Yuuhei, Abdelhady Ahmed Mostafa, Nagatsugi Fumi	4. 巻 20
2. 論文標題 Hybridization-specific chemical reactions to create interstrand crosslinking and threaded structures of nucleic acids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 4699 ~ 4708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ob00551d	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 Murase Hirotaka, Nagatsugi Fumi, Sasaki Shigeki	4. 巻 20
2. 論文標題 Development of a selective ligand for G?G mismatches of CGG repeat RNA inducing the RNA structural conversion from the G-quadruplex into a hairpin-like structure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 3375 ~ 3381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ob00279e	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 Okamura Hidenori, Trinh Giang Hoang, Dong Zhuoxin, Masaki Yoshiaki, Seio Kohji, Nagatsugi Fumi	4. 巻 50
2. 論文標題 Selective and stable base pairing by alkynylated nucleosides featuring a spatially-separated recognition interface	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 3042 ~ 3055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkac140	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 Abdelhady Ahmed Mostafa, Onizuka Kazumitsu, Ishida Kei, Yajima Sayaka, Mano Eriko, Nagatsugi Fumi	4. 巻 87
2. 論文標題 Rapid Alkene?Alkene Photo-Cross-Linking on the Base-Flipping-Out Field in Duplex DNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2267 ~ 2276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01498	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 Abdelhady Ahmed Mostafa, Hirano Yu, Onizuka Kazumitsu, Okamura Hidenori, Komatsu Yasuo, Nagatsugi Fumi	4. 巻 48
2. 論文標題 Synthesis of crosslinked 2'-OMe RNA duplexes and their application for effective inhibition of miRNA function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 128257 ~ 128257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.128257	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 Abdelhady Ahmed Mostafa, Hirano Yu, Onizuka Kazumitsu, Okamura Hidenori, Komatsu Yasuo, Nagatsugi Fumi	4. 巻 2
2. 論文標題 Synthesis of Crosslinked 2'-OMe RNA Duplexes Using 2'-Amino-6-Vinylpurine and Their Application for Effective Inhibition of miRNA Function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Protocols	6. 最初と最後の頁 e386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpz1.386	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 Onizuka Kazumitsu, Ganbold Erchissaran, Ma Yue, Sasaki Shogo, Hazemi Madoka E., Chen Yutong, Sato Norihiro, Ozawa Mamiko, Nagasawa Kazuo, Nagatsugi Fumi	4. 巻 19
2. 論文標題 Selective alkylation of parallel G-quadruplex structure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2891 ~ 2894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob02365e	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 Nagatsugi Fumi, Onizuka Kazumitsu	4. 巻 49
2. 論文標題 Functional G-Quadruplex Binding Molecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 771 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200214	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 Odaira Kenta, Yamada Ken, Ishiyama Shogo, Okamura Hidenori, Nagatsugi Fumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Design of the Crosslinking Reactions for Nucleic Acids-Binding Protein and Evaluation of the Reactivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 7709 ~ 7709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app10217709	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69件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 長澤瞭佑、鬼塚和光、小松リチャード馨、宮下映見、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA - 蛍光指示薬間相互作用大規模情報を利用したRNA結合分子スクリーニング
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ahmed Mostafa Abdelhady, Kazumitsu Onizuka, Tatsuki Masuzawa, Shinichi Sato, Keita Nakane, Takanori Oyoshi, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 DNA結合タンパク質の選択的な光近接ラベル化(Selective light-based proximity labeling of DNA-interacting proteins)
3. 学会等名 日本核酸医薬学会 第7回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永次 史
2. 発表標題 機能性オリゴヌクレオチドの開発
3. 学会等名 日本核酸医薬学会 第7回年会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鬼塚和光、長澤瞭佑、小松リチャード馨、宮下映見、岩田遼平、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA - 蛍光指示薬間相互作用大規模解析とRNA結合分子探索
3. 学会等名 第16回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山野雄平・鬼塚和光・佐々木まどか・佐藤伸一・永次史
2. 発表標題 光触媒修飾DNAプローブを利用した核酸の光修飾法の開発
3. 学会等名 第16回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Kazuki Kuwahara, Kazumitsu Onizuka, Sayaka Yajima, Yuuhei Yamano, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題	Development of novel threaded structure-forming nucleic acids with the ability of slipping direction control and their mechanism elucidation
3. 学会等名	令和4年度化学系学協会東北大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Ryohei Iwata, Kazumitsu Onizuka, Ryosuke Nagasawa, Hirotaka Murase, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題	Creation of novel fluorescent indicators for screening of RNA binding small molecules
3. 学会等名	令和4年度化学系学協会東北大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	桑原和貴・鬼塚和光・矢島さやか・山野雄平・永次史
2. 発表標題	スリッピング方向が制御可能な貫通構造形成核酸の開発とそのメカニズム解明
3. 学会等名	第12回 CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	長澤瞭佑、鬼塚和光、小松リチャード馨、宮下映見、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題	Development of a screening system for RNA-binding small molecules based on large-scale information of interactions between RNAs and a fluorescence indicator
3. 学会等名	CBI学会2022年大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 Kazumitsu Onizuka, Kazuki Kuwahara, Sayaka Yajima, Yuuhei Yamano, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Pseudorotaxane and catenane formation via the slipping process
3. 学会等名 ISNAC2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ahmed Mostafa Abdelhady, Kazumitsu Onizuka, Tatsuki Masuzawa, Shinichi Sato, Keita Nakane, Takanori Oyoshi, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Selective photo-catalytic proximity labeling of G4 DNAinteracting proteins for the interaction proteomes of G4 DNA
3. 学会等名 ISNAC2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuuhei Yamano, Kazumitsu Onizuka, Madoka Sasaki, Shinichi Sato, and Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Nucleic acids modification by photo-catalytic reaction
3. 学会等名 ISNAC2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryosuke Nagasawa, Kazumitsu Onizuka, Kaoru R. Komatsu, Emi Miyashita, Mamiko Ozawa, Hirohide Saito, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Large-scale analysis of RNA-fluorescence indicator interactions and screening for RNA-binding small molecules
3. 学会等名 ISNAC2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yutong Chen, Kazumitsu Onizuka, Madoka E. Hazemi, Emi Miyashita, Kaoru R. Komatsu, Hirohide Saito, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Alkylation of G4 nucleic acids by reactive Off-On type reagent and its application
3. 学会等名 第22回東北大学多元物質科学研究所研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ahmed Mostafa Abdelhady, Kazumitsu Onizuka, Shinichi Sato, Tatsuki Masuzawa, Takanori Oyoshi, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Photocatalytic profiling of G4 DNA-interacting proteins
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yutong Chen, Kazumitsu Onizuka, Kaoru R. Komatsu, Emi Miyashita, Hirohide Saito, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Large-scale analysis of RNA alkylation using OFF-ON type alkylators
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Pingyun Lan, Kazumitsu Onizuka, Yutong Chen, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Development of reactive OFF-ON type alkylating agents based on pyrimidine structure
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山野雄平・鬼塚和光・佐々木まどか・佐藤伸一・永次史
2. 発表標題 光触媒導入DNAプローブを利用した核酸光修飾法の開発
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 桑原和貴・鬼塚和光・矢島さやか・山野雄平・永次史
2. 発表標題 擬口タキサンおよびカテナン形成能を持つ新規環状化核酸の開発
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長澤瞭佑、鬼塚和光、岩田 遼平、小松リチャード馨、宮下映見、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA結合性情報を持つ新規蛍光指示薬の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡村 秀紀、飯田 百香、金山 唯、永次 史
2. 発表標題 光感受性オキシム構造を用いた生体適合性の光誘起型環化反応の開発
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 林原 智也、河崎 悠也、鬼塚 和光、井川 和宣、永次 史、友岡 克彦
2. 発表標題 DACN-MMCと3-アジドクマリンを用いた生体分子の蛍光標識化
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 岩田 遼平、鬼塚 和光、長澤 瞭佑、村瀬 裕貴、永次 史
2. 発表標題 RNA結合大規模情報に基づいた新規蛍光指示薬の創製
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 Nadya Syahla Soemawisastra, Hidenori Okamura, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Synthesis and cross-link properties of 2-amino-6-vinyl-7-deazapurine-deoxyriboside for anti-miRNA therapy
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 Yutong Chen, Kazumitsu Onizuka, Pingyun Lan, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Development of novel OFF-ON type alkylating reagents
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 AHMED MOSTAFA ABDELHADY, Kazumitsu Onizuka, Tatsuki Masuzawa, Shinichi Sato, Takanori Oyoshi, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Selective photo-labeling of G4 DNA-binding protein
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 Sagar Satpathi, Tamaki Endoh, Yutong Chen, Saki Matsumoto, Tatsuya Ohyama, Peter Podbev, Janez Plavec, Kazumitsu Onizuka, Fumi Nagatsugi, Naoki Sugimoto
2. 発表標題 Nucleic Acids Chemistry beyond the Watson-Crick Double Helix (76) : Structure-based Chemical Modification of Berberine to Improve the RNA Binding Property
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 村瀬 裕貴、永次 史、佐々木 茂貴
2. 発表標題 CGGリピートRNAの構造変換を誘起する1,3-diazaphenoxazine誘導体の開発
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 長澤 瞭佑、鬼塚 和光、小松 馨、宮下 映見、小澤 眞美子、齊藤 博英、永次 史
2. 発表標題 RNA-蛍光指示薬間相互作用大規模解析情報を用いた疾患関連pre-miRNA結合分子の探索
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 Hidenori Okamura, Zhuoxin Dong, Giang Hoang Trinh, Yoshiaki Masaki, Kohji Seio, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Unnatural base pairs with spatially isolated pseudo-nucleobases in the m+A25:D40ajor groove of DNA
3. 学会等名 Pacifichem2021 Satellite Symposium - Modified DNA and XNA for therapeutic application (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fumi Nagatsugi, Madoka E. Hazemi, Norihiro Sato, Gen-ichiro Tsuji, Shunya Ishikawa, Mamiko Ozawa, Kazumitsu Onizuka
2. 発表標題 Development of the reactive OFF-ON type alkylating agents to higher ordered nucleic acids structures
3. 学会等名 Pacifichem2021 New Challenge in Interdisciplinary and Multiscale Supramolecular Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長澤瞭佑、鬼塚和光、小松リチャード馨、宮下映見、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA - 蛍光指示薬間相互作用大規模解析に基づくRNA結合分子探索
3. 学会等名 第21回東北大学多元物質科学研究所研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hidenori Okamura, Zhuoxin Dong, Giang Hoang Trinh, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Unnatural base pairs with spatially isolated hydrogen-bonding units in the DNA major groove
3. 学会等名 ISNAC2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yutong Chen, Kazumitsu Onizuka, Madoka E. Hazemi, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Reactivity modulation of reactive OFF-ON type alkylating reagents for higher-ordered structures of nucleic acids
3. 学会等名 ISNAC2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ahmed Mostafa Abdelhady, Kazumitsu Onizuka, Yu Hirano, Komatsu, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Creation of interstrand cross-linked nucleic acids and their application for miRNA inhibition
3. 学会等名 ISNAC2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永次 史
2. 発表標題 標的核酸に対する選択的化学反应の開発
3. 学会等名 核酸化学若手フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長澤瞭佑、鬼塚和光、小松リチャード馨、宮下映見、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA標的低分子創薬を目指したRNA - 蛍光指示薬間相互作用大規模解析
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯田百香, 岡村秀紀, 金山唯, 永次史
2. 発表標題 Development of a photo-cyclization reaction producing phenanthridines in aqueous media
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長澤瞭佑、鬼塚和光、小松リチャード馨、宮下映見、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA - 蛍光指示薬間相互作用大規模解析を利用したRNA結合性低分子の探索
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡村秀紀, 伊藤理奈, 佐藤健太, 永次史
2. 発表標題 副溝修飾アプタマーの探索を指向した置換基着脱型人工核酸の開発
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 鬼塚和光、小松リチャード馨、長澤瞭佑、Yutong Chen、宮下映見、石川竣也、小嶋かんな、村瀬裕貴、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA結合性・アルキル化反応性の大量解析技術開発
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 Yutong Chen, Kazumitsu Onizuka, Madoka E. Hazemi, Fumi Nagatsug
2. 発表標題 Novel reactivity modulable alkylating agents for higher-order structures of nucleic acids
3. 学会等名 有機合成化学夏季国際セミナー (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nadia Syahla Soemawisastra, Hidenori Okamura, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Development of 2-amino-6-vinyl-7-deazapurine-deoxyriboside as an efficient cross-linking nucleoside for anti-miRNA therapy
3. 学会等名 IS3NA-IRT Virtual Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ahmed Mostafa Abdelhady, Kazumitsu Onizuka, Sayaka Yajima, Kei Ishida, Eriko Mano, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Efficient cross-linking reaction using base flip-inducing oligodeoxynucleotides
3. 学会等名 IS3NA-IRT Virtual Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ahmed Mostafa Abdelhady, Kazumitsu Onizuka, Sayaka Yajima, Kei Ishida, Eriko Mano, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Efficient alkene-alkene photo-cross-linking reaction on the flipping-out field in duplex DNA
3. 学会等名 FIBER日本核酸化学会若手フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhuoxin Dong, Hidenori Okamura, Giang Hoang Trinh, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Structural optimization of alkynylated purine-pyridazine pairs for enhanced selectivity against natural nucleobases
3. 学会等名 FIBER日本核酸化学会若手フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hidenori Okamura, Zhuoxin Dong, Giang Hoang Trinh, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Unnatural base pairs with spatially-isolated nucleobase-like modules in the major groove of DNA
3. 学会等名 FIBER日本核酸化学会若手フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長澤瞭佑、鬼塚和光、小松リチャード馨、宮下映見、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA 結合性低分子探索に向けたRNA-蛍光指示薬間相互作用大規模解析
3. 学会等名 生体機能関連化学部会若手の会 第32回サマースクール
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鬼塚和光、小松リチャード馨、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA-小分子間化学シグナル大規模解析技術の展開
3. 学会等名 「化学コミュニケーションのフロンティア」第8回公開シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鬼塚和光、小松リチャード馨、石川竣也、Yutong Chen、小嶋かんな、村瀬裕貴、長澤瞭佑、小澤眞美子、宮下映見、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNAアルキル化反応の大規模解析技術開発
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 岡村秀紀、伊藤理奈、佐藤健太、永次史
2. 発表標題 副溝修飾アプタマーの探索を指向した置換基着脱型ヌクレオシドの開発
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 長澤瞭佑、鬼塚和光、小松リチャード馨、宮下映見、小澤眞美子、齊藤博英、永次史
2. 発表標題 RNA 標的創薬を志向したRNA - 蛍光指示薬間相互作用大規模解析
3. 学会等名 第32回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡村 秀紀、伊藤 理奈、永次 史
2. 発表標題 化学修飾アプタマーの探索を指向した置換基着脱型ヌクレオシドの開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鬼塚 和光、小松 馨、小嶋 かな、村瀬 裕貴、石川 竣也、小澤 眞美子、長澤 瞭佑、宮下 映見、齊藤 博英、永次 史
2. 発表標題 RNA 標的創薬を志向したRNA-小分子間相互作用大規模解析技術の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村瀬 裕貴、永次 史、佐々木 茂貴
2. 発表標題 RNAの高次構造変化を誘起する新規低分子リガンドの開発
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 飯田 百香、岡村 秀紀、永次 史
2. 発表標題 光感受性オキシムを用いた新規光環化反応の開発
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 岡村 秀紀、伊藤 理奈、永次 史
2. 発表標題 化学修飾アプタマーの開発を指向した置換基着脱型ヌクレオシドの設計と合成
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 長澤 瞭佑、鬼塚 和光、小松 馨、宮下 映見、小澤 眞美子、齊藤 博英、永次 史
2. 発表標題 RNA結合分子のハイスループット探索に向けたRNA - 蛍光指示薬間相互作用大規模解析
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 佐々木 まどか、鬼塚 和光、矢島 さやか、Ahmed Abdelhad、石田 圭、永次 史
2. 発表標題 標的核酸塩基のフリップアウトを誘起する人工核酸の開発とその機能化
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 Zhuoxin Dong, Hidenori Okamura, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Alkynylated purine-pyridazine base pairs with enhanced orthogonality by utilizing non-classical hydrogen bond
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 Giang Hoang Trinh, Hidenori Okamura, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Investigation of on-column Sonogashira coupling for structural optimization of alkynylated purine-pyridazine base pairs
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 AHMED MOSTAFA ABDELHADY, Kazumitsu Onizuka, Sayaka Yajima, Kei Ishida, Eriko Mano, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Alkene-alkene photo-cross-linking reaction on the flipping-out field in duplex DNA
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 Yutong Chen, Kazumitsu Onizuka, Madoka Eurika Hazemi, Fumi Nagatsugi
2. 発表標題 Reactivity modulation of reactive OFF-ON type G4-DNA alkylating reagents
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 永次 史, 阿部友亮, 山田 研, 福間清乃, 唐東来, 岡村秀紀
2. 発表標題 標的RNAに対して効率的架橋反応性を持つ人工核酸の開発
3. 学会等名 第69回高分子討論会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤理奈、岡村秀紀、永次 史
2. 発表標題 アプタマー探索適用を目指した新規修飾ヌクレオシドの開発
3. 学会等名 第31回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡村秀紀, ジャン・ホアン・トリン, ドン チョウシン, 永次 史
2. 発表標題 安定で直行性を持つ塩基対形成可能な認識部位を持つ人工塩基の開発
3. 学会等名 The 4th Symposium for The Core Research Cluster for Materials Science and the 3rd Symposium on International Joint Graduate Program in Materials Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡村秀紀, 伊藤理奈, 永次 史
2. 発表標題 官能基化された人工核酸塩基の開発
3. 学会等名 東北大学 & 理化学研究所 連携シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 チェン ユートン, 鬼塚和光, マドカ ハゼミ, 永次 史
2. 発表標題 反応性オフオン型のG4本鎖 DNAアルキル化剤の開発
3. 学会等名 第20回多元研発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤玉樹, スタパチ サガー, チェン ユートン, 鬼塚和光, 永次 史, 杉本直己
2. 発表標題 ベルベリンによるRNA2次構造の認識機構の解析とRNAアルキル化剤への拡張
3. 学会等名 第20回多元研発表会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Fumi Nagatsugi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 1990
3. 書名 Handbook of Chemical Biology of Nucleic Acids	

1. 著者名 日本化学会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 228
3. 書名 進化を続ける核酸化学	

1. 著者名 Fumi Nagatsugi, Kazumitsu Onizuka	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 357
3. 書名 Middle Molecular Strategy	

1. 著者名 日本核酸化学会、杉本 直己	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	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 核酸内グアニン塩基結合性蛍光色素	発明者 鬼塚 和光, 長澤 瞭 佑, 岩田 遼平, 村瀬 裕貴, 永次 史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-201302	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 RNAの高次構造解析方法	発明者 小松 リチャード 馨, 宮下 映見, 鬼塚 和 光, 永次 史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-054713	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

http://www2.tagen.tohoku.ac.jp/lab/nagatsugi/html/ http://www.tagen.tohoku.ac.jp/labo/nagatsugi/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
---------	---------