様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　 ６ 月 １９ 日現在

機関番号：１３１０１
研究種目：挑戦的研究（萌芽）
研究期間：2020～2022
課題番号：２０Ｋ２１５４１

研究課題名（和文）光刺激によりOn/Off制御可能な次世代創薬プラットホームの開発

研究課題名（英文）Development of Next-Generation Platform for Light-induced Drugs

研究代表者
中馬　吉郎（Chuman, Yoshiro）

新潟大学・自然科学系・研究教授

研究者番号：４０３７２２６３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,900,000円

研究成果の概要（和文）：現在幅広く利用されている抗体医薬は，細胞膜不透過性，高薬価，標的枯渇など多くの課題が存在する．本研究では，当研究室で独自開発したキューブ型IRDAptamer創薬をもとに，時空間的制御が容易な光刺激応答性IRDAptamerの開発を目指した．光刺激応答性塩基を組み込んだ相補鎖DNAを用いて，IRDAptamer分子の薬効制御を試みた．その結果，光刺激によりIRDAptamerの構造・機能を制御できることが明らかとなった．本研究により，IRDAptamer分子を光刺激により薬効をOn/Off制御できる分子基盤が構築され，副作用の少ない低侵襲性薬剤として展開できる可能性が示唆された．

研究成果の学術的意義や社会的意義
抗体医薬は，がんを含む様々な疾患治療薬として幅広く利用されているが，細胞膜不透過性，高薬価，標的枯渇など多くの課題が存在する．本研究課題では，申請者らが独自に開発した細胞内透過能を有する刺激応答性DNAアプタマーを基盤技術として，光刺激によりIRDAptamer分子の構造・機能を制御できることを明らかとした．本研究成果は，IRDAptamerが光刺激により薬効制御可能な副作用の少ない低侵襲性創薬として使用できる可能性を示しており，本分子を抗体医薬の様々な課題を克服できる次世代創薬プラットホームとして展開することにより，学術的意義，ならびに社会的波及効果が期待できる．

研究成果の概要（英文）：Antibody drugs, which are broadly used in the development of anticancer drugs, have many problems such as cell membrane impermeability, high drug cost, and target depletion. In this study, we aimed to develop a light-stimuli-responsive IRDAptamer that can be easily controlled spatiotemporally based on the cube-type IRDAptamer drug discovery originally developed in our laboratory. We attempted to control the structure and function of IRDAptamer using complementary-stranded DNA incorporating light-stimuli-responsive bases. The results showed that the structure and function of IRDAptamer can be controlled by photo-stimulation. These results suggested that it is possible to establish a molecular basis for controlling the effect of IRDAptamer by photo-stimulation and that IRDAptamer can be used as a minimally invasive drug with fewer side effects.

研究分野：腫瘍学およびその関連分野

キーワード：光応答性　DNAアプタマー　がん　プロテインホスファターゼ　核酸医薬

※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

「抗体医薬」は、世界医薬品売上のトップ 10 の半数以上を占めているが，今後もさらなる増加が見込まれている．一方，化学合成ができない抗体医薬は，治療費が年間 1000 万を超えるものもあり，抗体薬価の社会保障費圧迫が課題となっている.加えて，抗体医薬は,細胞外の標的分子にしか作用しないという大きな課題が存在する．そのため,現在抗体医薬開発における新規標的分子は頭打ちの状態にあり，既存の抗体を母体とした複数抗原認識抗体や抗がん剤付加型抗体が次世代抗体医薬としての取り組みが精力的に展開されてきた．しかしながら，疾患関連タンパク質の多くを占める「細胞内タンパク質へ展開可能な抗体医薬の開発」という根本的な課題は，国内外問わず未だ解決されていない．現在第二世代抗体薬開発の潮流として，抗がん剤を融合した抗体薬物複合体薬剤や複数抗原認識抗体薬の開発が展開されているが，これらは既存抗体の効果向上を主眼としており，細胞内に作用できない抗体医薬の根本的課題の解決とはならない．また，細胞膜透過性ペプチド配列の融合や細胞膜透過分子との併用による抗体胞内導入法も検討されているが，ジスルフィド結合を有する抗体は還元状態の細胞内では十分な機能を発揮できない可能性も考えられた．そのため，抗体と同様の機能を有しつつ，細胞内標的分子に作用可能なポスト抗体医薬の開発が強く望まれていた．

研究代表者らは，一貫して生体内における発がん機構の解明，ならびに抗がん剤開発研究に携わってきた．特に乳がんや卵巣がんのリスクファクターであり細胞内に存在する脱リン酸化酵素 PPM1D に着目し,PPM1D を標的としたペプチド性阻害剤，ならびに低分子阻害剤の開発に成功してきた．近年では，抗体と同様に標的に対して高い特異性と選択性を有する一本鎖の DNA から構成される DNA アプタマーに着目し，イオン刺激による立体構造変化を基盤とした刺激応答性 DNA アプタマー・IRDAptamer（Ion-Responsive DNA Aptamer）ライブラリを開発し，PPM1D 特異的な IRDAptamer 分子を同定した．IRDAptamer ライブラリは Na^+ や K^+などの一価陽イオン依存的に四重鎖構造を形成することから，イオン刺激による構造・機能の On/Off 制御が可能である．また，興味深いことに IRDAptamer 分子は，キューブ型構造を取ることにより，細胞膜透過能を有することも明らかにした（特願 2019-096035）．これらのことから，IRDAptamer 分子は外部刺激としてイオンの種類やイオンの濃度変化により細胞内に対する疾患原因タンパク質に対する薬効を制御可能な機能性創薬として展開されることが期待されていた．しかしながら，生体内での急激なイオン濃度変化は，細胞内で機能する様々なタンパク質の構造・機能に影響を与える可能性，すなわちオフターゲット効果のリスクが伴うことから，イオン刺激とは異なる外部刺激による IRDAptamer 機能制御法の開発が望まれていた．

２．研究の目的

本研究では，IRDAptamer 開発で蓄積した知見をもとに，より生体にやさしく，厳格な薬効の On/Off 制御可能な刺激応答性薬剤開発を目指し，光刺激により On/Off 制御可能なポスト抗体薬の抗がん剤開発に挑戦した．これまで光刺激に応答する外部刺激応答性分子は数多く報告されているが，IRDAptamer 分子に光刺激応答分子を導入し，IRDAptamer の構造・機能を制御することが可能となれば，生体に対して極めて低侵襲性の外部刺激応答性新規創薬モダリティとしての展開が可能となる．そこで，本研究では，光応答性人工塩基の導入により薬効を制御可能な光

刺激応答性 IRDAptamer，ならびにその制御法を開発し，光刺激により On/Off 制御可能な細胞自動導入型新規創薬プラットホームとして展開することを目的とした.

３．研究の方法

（1）疾患関連タンパク質の調整：疾患原因タンパク質である PPM1D，ならびに胃がん原因ホスファターゼは，低温誘導性である pCold ベクターを用いたコンストラクトを作製し，大腸菌システムによりタンパク質を誘導・発現した．その後，Talon アフィニティービーズにより高純度・高活性の精製タンパク質を調整した.

（2）IRDAptamer と相補鎖の光架橋反応：PPM1D 特異的 IRDAptamer と相補鎖 DNA の混合溶液（10 mM Tris-HCl(pH7.5),100 mM NaCl）を調整し，ThorLabs 社のダイオード式レーザー，140 mW/cm^2, 10 min)を照射することにより，IRDAptamer と相補鎖間の光架橋反応を実施した.

（3）IRDAptamer による標的タンパク質への結合試験:ビオチン標識した IRDAptamer に対し，通常型相補鎖，もしくは光刺激応答性塩基を導入した相補鎖を混合し，光照射を行った．疾患関連タンパク質をコーティングした ELISA プレートに対して，ビオチン化アプタマーの最終濃度 0.01～0.1 μM に調整した IRDAptamer/相補鎖混合溶液を ELISA プレートに添加した．その後，avidin-HRP 結合と洗浄を行い，HRP の基質である ABTS/H_2O_2 を添加し，OD_{405} の吸光度を測定することにより IRDAptamer の相補鎖光架橋，ならびに相補鎖単独処理による標的タンパク質に対する結合能への効果を解析した.

（4）IRDAptamer による標的タンパク質の活性制御試験：IRDAptamer と光応答性塩基含有相補鎖，もしくは通常相補鎖の混合溶液に対して光照射したものを，標的酵素に加え，30°C で 10 min 間酵素反応を行った.基質には pNPP を用い，反応停止後に OD_{410} の吸光度を測定することにより，IRDAptamer の相補鎖光架橋，ならびに相補鎖単独処理による標的タンパク質に対する酵素活性への効果を解析した.

（5）光刺激応答性 IRDAptamer の電気泳動による相補鎖結合評価: 10 mM Tris-HCl(pH5.5)，100 mM NaCl 存在下において IRDAptamer と光架橋塩基含有相補鎖を混合し，結合波長の光を照射した．その後，サンプルに対して，10 mM Urea 含有 loading dye を混合し，7 M Urea 含有 15%アクリルアミドゲルに loading した．100 V，20 mA，60 min 電気泳動し，30 min SYBR Gol で染色を行い，IRDAptamer と光架橋塩基含有相補鎖間の結合を確認した.

４．研究成果

当研究室で独自に開発したイオン刺激応答性 DNA アプタマー分子（IRDAptamer）開発で蓄積した知見をもとに，より生体にやさしく，厳格な薬効の On/Off 制御可能な刺激応答性薬剤開発を目指し，光刺激により On/Off 制御可能なポスト抗体薬の抗がん剤開発を目指した.

1. 乳がん関連タンパク質 PPM1D 特異的 IRDAptamer を制御可能な相補鎖領域の同定

光応答性分子の IRDAptamer への導入に先立ち，IRDAptamer 分子の構造剛直性について検証した．当初申請者は，IRDAptamer の光制御法として，光応答性分子の IRDAptamer 内に直接導入する直接制御法，ならびに IRDAptamer の相補鎖に光応答性分子を組み込む間接制御法の２手法でのでの実施を計画した．そこで，IRDAptamer 分子の構造機能活性相関解析を実施した結果，

IRDAptamer の母体構造の剛直性が標的分子結合能に大きく影響することが確認された．そこで，光応答性DNA アプタマー分子制御法として相補鎖による制御について検証を実施した．当研究室で同定した乳がん関連タンパク質 PPM1D 結合 IRDAptamer に対し，複数の相補鎖アナログを合成し，IRDAptamer 結合能に対する阻害効果を評価した．その結果，IRDAptamer の全長をカバーする相補鎖(Comp-full)添加により PPM1D 特異的 IRDAptamer の結合を完全に阻害することが明らかとなった．さらに，IRDAptamer の３’末端の半分をカバーする相補鎖 Comp-2nd は，Comp-full と同程度の IRDAptamer 結合能抑制効果を示した．このことは，PPM1D 特異的 IRDAptamer の 3’領域が PPM1D 認識に重要であるというこれまでの結果とも合致する．さらにより低分子の相補鎖による IRDAptamer 分子の探索を実施したところ，12mer からなる comp4 でも IRDAptamer の阻害抑制効果がみられることが確認された．これらのことから，相補鎖添加により IRDAptamer 分子の標的結合能を制御できることが示された．

2．PPM1D 特異的 IRDAptamer の相補鎖添加による活性制御解析

上述のように PPM1D 特異的 IRDAptamer の結合能が相補鎖により制御可能であることが示されたため，次に相補鎖による IRDAptamer の PPM1D 活性阻害に対する抑制能を pNPP 活性法により解析した．その結果，相補鎖濃度依存的に IRDAptamer による PPM1D 活性阻害能が減少し，PPM1D そのものの活性は上昇すること，すなわち相補鎖により PPM1D 特異的 IRDAptamer の PPM1D 阻害能を抑制（レスキュー）できることが明らかとなった．さらに，各相補鎖による PPM1D 活性回復能は，IRDAptamer 結合能と強く相関した．このことから，PPM1D 特異的 IRDAptamer は相補鎖添加により PPM1D に対する結合能，ならびに酵素活性を制御できることが明らかとなった．

3．相補鎖添加による IRDAptamer の四重鎖構造制御解析

上述のように，相補鎖添加により IRDAptamer に対する結合能，ならびに酵素活性阻害能を制御が可能であることが確認できた．そのため相補鎖添加による IRDAptamer の機能制御が IRDAptamer の構造制御に起因することを確認するため，相補鎖添加の有無による IRDAptamer の四重鎖構造への影響を電気泳動法により解析した．通常，二本鎖 DNA の電気泳動測定に使用されるエチジウムブロマイドは，二本鎖 DNA 間にインターカレーとされることにより蛍光を発するが，通常のワトソンクリック型の DNA 二本鎖ではなく，グアニン同士で Hoogsteen 塩基対を形成する IRDAptamer では蛍光をほとんど発しないことが知られている．そこで，PPM1D 特異的 IRDAptamer に対して相補鎖を添加し，アガロース電気泳動後にエチジウムブロマイドで染色することにより二本鎖形成能を評価した． その結果，IRDAptamer 単独，ならびに相補鎖単独ではエチジウムブロマイドによる蛍光がほとんど検出されなかった一方，相補鎖添加により顕著な DNA バンドの蛍光上昇がみられた．特に，バンドのエチジウムブロマイド由来の蛍光強度は，相補鎖の長さ依存的に増加していることから，IRDAptamer は相補鎖添加により四重鎖構造から二本鎖に構造が変化することにより，標的分子に対する結合能と阻害能を抑制することが示唆された．

4．IRDAptamer 相補鎖制御法の汎用性評価

IRDAptamer の相補鎖制御法の汎用性を確認するため，胃がん関連ホスファターゼ特異的 IRDAptamer についても同様の検証を行った．その結果，PPM1D 特異的 IRDAptamer と同様に相補鎖添加により胃がん関連ホスファターゼ特異的 IRDAptamer の標的に対する結合能を制御できることを確認した．一方，胃がん関連ホスファターゼ特異的 IRDAptamer の制御には PPM1D 特異的

IRDAptamer とは異なり，より長い相補鎖が必要となることが明らかとなった．このことは，胃がん関連ホスファターゼ特異的 IRDAptamer が PPM１D 特異的 IRDAptamer に比べてより強固な G4 構造を形成することが原因であると示唆された．

5. 光刺激応答性塩基含有相補鎖を用いた IRDAptamer 構造制御解析

これまでに相補鎖により IRDAptamer 創薬の構造･機能を制御できることが示されたことから，実際に光応答性分子を組み込んだ相補鎖を用いて光刺激により IRDAptamer の構造機能を制御可能か検討した．光刺激により相補鎖間で光環化反応により共有結合を形成可能な光応答性塩基を相補鎖に組み込んだ DNA アナログを複数デザインし，光刺激による構造制御について解析した．光照射後の相補鎖と IRDAptamer の架橋反応は，光反応後の反応液を電気泳動し，二本鎖のみならず一本鎖 DNA も染色可能なサイバーグリーン染色により評価した．PPM1D 特異的 IRDAptamer，ならびに胃がん関連ホスファターゼ特異的 IRDAptamer のそれぞれにおいて光刺激後に高分子量のバンドが複数検出された．このことは，光応答性塩基を組み込んだ相補鎖が，光刺激依存的に IRDAptamer と架橋反応を起こし，光架橋複合体を形成することを示している．このことから，光刺激応答性塩基を組み込んだ相補鎖に対して光刺激を行うことにより，IRDAptamer の構造，機能を制御できることが強く示唆された．

6. 光刺激応答性塩基含有相補鎖を用いた IRDAptamer 機能制御解析

光刺激応答性塩基含有相補鎖添加により IRDAptamer の構造変化を誘起できることが示唆されたことから，次に光刺激による IRDAptamer の標的分子に対する結合能制御について評価した．標的には光応答性塩基のによる架橋反応が効率よく進行することが確認できた胃がん関連ホスファターゼ認識 IDAptamer と光応答性分子含有相補鎖の組み合わせを用いた．その結果，光応答性相補鎖と IRDAptamer を混合したのみでは，ほとんど IRDAptamer の標的に対する結合能に大きな変化は見られなかった一方，光架橋を引き起こす光照射により標的に対する結合能の減少がみられた．このことから，光刺激により IRDAptamer の標的に対する結合能を抑制することが明らかとなった．これらのことから，光刺激応答性塩基を組み込んだ相補鎖ＤＮＡを用いることにより，IRDAptamer の構造，ならびに機能を制御可能であることが強く示唆された．

最後に，本研究において我々は，光刺激応答性塩基を組み込んだ相補鎖を用いることにより，新規創薬モダリティとして多様な疾患に対応可能な IRDAptamer 分子の薬効を制御できることが示唆された．現在，光応答性相補鎖の最適化や低分子化を引き続き実施しており，より効率よい光応答性 IRDAptamer 制御法の開発を目指している．加えて，現在ヒトがん細胞のマウス移植系を構築し，IRDAptamer の in vivo 薬効評価を展開中している．今後，光刺激により制御可能な IRDAptamer を用いた in vivo 解析の知見が蓄積されることにより，疾患部位でのみ作用し，副作用の少ない新規創薬モダリティとして展開されることが期待される(図)．

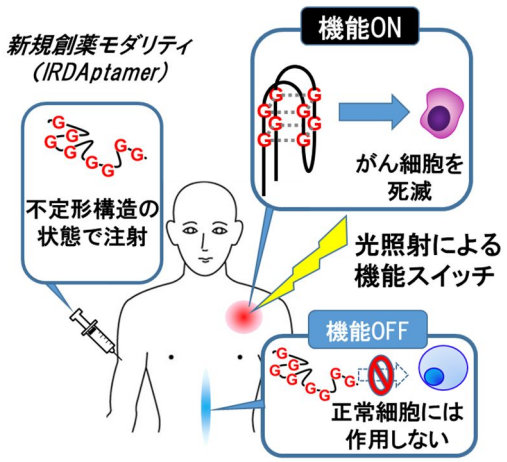

図 光刺激による IRDAptamer の制御モデル

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計9件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Ikeura Megumi、Tashiro Hiroto、Yamagata Yuka、Saito Hikaru、Kobayashi Tamaki、Mizunuma Masataka、Yamazaki Kazuki、Baba Keisuke、Furukawa Kazuhiro、Chuman Yoshiro	４．巻 10
２．論文標題 Development of Antibody-like Proteins Targeting the Oncogenic Ser/Thr Protein Phosphatase PPM1D	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Processes	６．最初と最後の頁 1501～1501
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pr10081501	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 Shinada, J., Yamazaki, K., Ikeura, M., Furukawa, K., and Chuman, Y. Identification of Inhibitors for Disease related Phosphatase Scp1 Using Antibody like Adnectin	４．巻 2021
２．論文標題 Identification of Inhibitors for Disease related Phosphatase Scp1 Using Antibody like Adnectin.	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Peptide Sci.	６．最初と最後の頁 97-98
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 Ikeura, M., Tashiro, H., Shinada, J., Furukawa, K., and Chuman, Y.	４．巻 2021
２．論文標題 Development of Antibody-mimetic Small Proteins Targeting Tumor-associated Phosphatase PPM1D	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Peptide Sci.	６．最初と最後の頁 95-96
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 Mizunuma, M., Kaneko, A., Watari, M., Saito, H., Banno, A., Yamagata, Y., Furukawa, K., and Chuman, Y.	４．巻 2020
２．論文標題 Application of Mn2+-specific Biosensor Based on G-quadruplex DNA Aptamer.	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Peptide Sci.	６．最初と最後の頁 135-136
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 山形　優香・鈴木　未来・水沼　正昂・中馬　吉郎	4．巻 36 (14)
2．論文標題 時空間的制御可能な外部刺激応答性核酸医薬の現状と応用	5．発行年 2021年
3．雑誌名 BIO Clinica	6．最初と最後の頁 79-81
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 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 Mizunuma Masataka、Kaneko Atsushi、Imai Shunta、Furukawa Kazuhiro、Chuman Yoshiro	4．巻 8
2．論文標題 Methods for Identification of Substrates/Inhibitors of FCP/SCP Type Protein Ser/Thr Phosphatases	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Processes	6．最初と最後の頁 1598～1598
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pr8121598	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 Kaneko Atsushi、Watari Miyuu、Mizunuma Masataka、Saito Hikaru、Furukawa Kazuhiro、Chuman Yoshiro	4．巻 10
2．論文標題 Development of Specific Inhibitors for Oncogenic Phosphatase PPM1D by Using Ion-Responsive DNA Aptamer Library	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Catalysts	6．最初と最後の頁 1153～1153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/catal10101153	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 Kaneko, A., Watari, M., Mizunuma, M., Saito, H., Furukawa, K. and Chuman, Y	4．巻 2019
2．論文標題 Development of Aptamer Based Stimuli-Responsive PPM1D Inhibitors with Cell-Penetrating Activity	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Peptide. Sci.	6．最初と最後の頁 23-24
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 Imai, S., Yagi, S., Ikeura, M., Furukawa, K., and Chuman, Y.	４．巻 2019
２．論文標題 Development of Novel Substrate Identification Method for Oncogenic Phosphatase PPM1D Using His107-Mutants.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Peptide. Sci.	６．最初と最後の頁 75-76
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 －

〔学会発表〕　計26件（うち招待講演　9件／うち国際学会　3件）

１．発表者名 鈴木未来，山形優香,古川和広，中馬吉郎
２．発表標題 新規創薬モダリティIRDAptamer の機能制御法の開発
３．学会等名 第61回新潟生化学懇話会
４．発表年 2022年

１．発表者名 田中智貴，坂野彰則，山形優香，古川和広2，中馬吉郎
２．発表標題 グアニン四重鎖IRDAptamerに対する高感度検出ツールの開発
３．学会等名 第61回新潟生化学懇話会
４．発表年 2022年

１．発表者名 Rahman Rawnak Mim, Yuuka YAMAGATA, Yoshiro CHUMAN, and Shogo MURAMATSU
２．発表標題 Image Classification of Cancer Cells Treated with IRDAptermer
３．学会等名 映像情報メディア学会 ITE Technical Group Submission System
４．発表年 2022年

１．発表者名
中馬吉郎

２．発表標題
細胞内を標的可能な新規創薬モダリティの開発

３．学会等名
第３回BVA創薬研究会

４．発表年
2022年

１．発表者名
山形 優香、金子 敦巳、坂野 彰則、水沼 正昂、古川 和広、中馬 吉郎

２．発表標題
膜透過性DNA アプタマー： IRDAptamer を用いた創薬モダリティの開発

３．学会等名
第95回　日本生化学会（招待講演）

４．発表年
2022年

１．発表者名
中馬吉郎

２．発表標題
細胞内を標的可能な新規創薬モダリティ：IRDAptamerの開発

３．学会等名
第4回 BVAバイオインターフェース（招待講演）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Yoshiro Chuman, Yuuka Yamagata, Atsushi Kaneko, Akinori Bannno, Masataka Mizunuma, Kazuhiro Furukawa

２．発表標題
DEVELOPMENT OF MEMBRANE-PERMEABLE DNA APTAMERS TARGETING ONCOGENIC SER/THR PROTEIN PHOSPHATASE PPM1D

３．学会等名
The Protein phosphatase conference jointed by FASEB and JAPPR（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
中馬吉郎

２．発表標題
細胞内を標的可能な新規創薬プラットホームの開発

３．学会等名
みちのくGAPファンド DemoDay（招待講演）

４．発表年
2023年

１．発表者名
小林　環，品田純輝，鈴木未来，山形優香，古川和広，中馬吉郎

２．発表標題
抗体模倣分子のloop置換体を用いた疾患関連酵素Scp1阻害剤の開発

３．学会等名
第１３回　UGCE　シンポジウム

４．発表年
2023年

１．発表者名
菅原諒太，水沼正昂，鈴木未来，山形優香，古川和広，中馬吉郎

２．発表標題
疾患関連タンパク質Scp1に対する特異的IRDAptamerの機能解析

３．学会等名
第１３回　UGCE　シンポジウム

４．発表年
2023年

１．発表者名
Masataka Mizunuma, Yuka Yamagata, Mirai Suzuki, Shingo Tanaka, Kazuhiro Furukawa, and Yoshiro Chuman

２．発表標題
Development of SARS-CoV-2 Spike Protein-Binding Molecules Using G4-Based DNA Aptamer: IRDAptamer

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
Mirai Suzuki, Yuka Yamagata, Masataka Mizunuma, Kazuhiro Furukawa, Yoshiro Chuman

２．発表標題
Development of a Method to Control the Function of G4-based DNA Aptamer; IRDAptamer

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
原 侑希・齊藤 輝・古賀 信康・古川 和広・中馬 吉郎

２．発表標題
発がん関連タンパク質PPM1Dにおける特異的loopの機能解析

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
中馬吉郎

２．発表標題
新規創薬モダリティ：IRDAptamerの開発と応用

３．学会等名
医療・診断の化学シンポジウム（招待講演）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Atsushi Kaneko, Yuuka Yamagata, Mirai Suzuki, Masataka Mizunuma, Kazuhiro Furukawa, Yoshiro Chuman

２．発表標題
Ion-responsive DNA Aptamer (IRDAptamer) drugs targeting intercellular oncogenic protein phosphatase PPM1D

３．学会等名
日本核酸医薬学会　第6回年会

４．発表年
2021年

１．発表者名
齊藤輝，伊東孝祐，古川和広，中馬吉郎

２．発表標題
発がんホスファターゼPPM1D特徴的loopの酵素活性における分子基盤解明

３．学会等名
第61回新潟生化学懇話会

４．発表年
2021年

１．発表者名
田中信伍，石動駿樹，古川和広，中馬吉郎

２．発表標題
FCP/SCPタイプホスファターゼの酵素活性発現における末端領域の機能解析

３．学会等名
第61回新潟生化学懇話会

４．発表年
2021年

１．発表者名
Masataka Mizunuma, Atsushi Kaneko, Kazuhiro Furukawa, Yoshiro Chuman

２．発表標題
Development of Novel Mn2+-specific Sensor using G-quadruplex DNA Aptamer

３．学会等名
第44回　日本分子生物学会

４．発表年
2021年

１．発表者名
山形優香， 坂野彰則， 齊藤輝， 金子敦巳， 古川和広， 中馬吉郎

２．発表標題
イオン刺激応答性DNAアプタマー：IRDAptamerの膜透過メカニズムの解明

３．学会等名
第10回日本プロテインホスファターゼ研究会 学術集会

４．発表年
2021年

１．発表者名
齊藤輝，伊東孝祐，古川和広，中馬吉郎

２．発表標題
脱リン酸化酵素PPM1Dの触媒活性における特異的loopの機能解明

３．学会等名
第12回 UGCEシンポジウム

４．発表年
2021年

１．発表者名
中馬　吉郎

２．発表標題
刺激応答性DNAアプタマー(IRDAptamer)を用いた疾患関連ホスファターゼ阻害剤の開発

３．学会等名
第93回日本生化学会大会（招待講演）

４．発表年
2020年

１．発表者名
Masataka Mizunuma, Atsushi Kaneko, Miyuu Watari, Hikaru Saito, Akinori Banno, Yuka Yamagata, Kazuhiro Furukawa and Yoshiro Chuman

２．発表標題
Application Of Mn2+-Specific Biosensor Based on G-Quadruplex DNA Aptamer

３．学会等名
第57回ペプチド討論会

４．発表年
2020年

１．発表者名
中馬　吉郎

２．発表標題
発がん関連ホスファターゼPPM1Dを標的とした膜透過性DNAアプタマーの開発

３．学会等名
第43回日本分子生物学会（招待講演）

４．発表年
2020年

１．発表者名 Yoshiro Chuman
２．発表標題 Specific Inhibitors for Oncogenic Protein Phosphatase PPM1D Using G-quadruplex-based DNA aptamer library
３．学会等名 14th International Conference on Protein Phosphatase（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 坂野彰則,中馬吉郎
２．発表標題 発がん関連酵素Scp1結合IRDAptamerの同定と結合特性評価
３．学会等名 ユビキタスグリーンケミカルエネルギー連携教育研究センター第11 回研究シンポジウム
４．発表年 2020年

１．発表者名 Yoshiro Chuman
２．発表標題 Identification of the Binding Molecules for Disease-related Proteins Using Adn-based Phage Display Libraries
３．学会等名 The 18th AKABORI Conference 2020（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2020年

〔図書〕　計0件

〔出願〕　計1件

産業財産権の名称	発明者	権利者
核酸アプタマー	中馬　吉郎，金子敦巳，亘　美佑	新潟大学
産業財産権の種類、番号	出願年	国内・外国の別
特許、PCT/JP2020/20119	2020年	外国

〔取得〕　計1件

産業財産権の名称	発明者	権利者
核酸アプタマー及びその使用	中馬　吉郎，金子敦巳，亘　美佑	新潟大学
産業財産権の種類、番号	取得年	国内・外国の別
特許、７２５５８５２号	2023年	国内

〔その他〕

新潟大学　理学部理学科　化学プログラム　中馬研究室HP
http://chem.sc.niigata-u.ac.jp/~chuman/

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	伊東　孝祐 (Ito Kosuke) (20502397)	新潟大学・自然科学系・准教授 (13101)	
研究分担者	東元　祐一郎 (Higashimoto Yuichiro) (40352124)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	

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