

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2009～2013

課題番号：21229002

研究課題名(和文) インテリジェント人工核酸を搭載したナノDDSによる革新的分子標的治療薬の研究

研究課題名(英文) Study on the innovative molecular-targeting medicine based on the nano-DDS encapsulating intelligent artificial oligonucleotides

研究代表者

佐々木 茂貴 (Sasaki, Shigeki)

九州大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10170672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 162,700,000円、(間接経費) 48,810,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では次世代核酸医薬の基盤構築を目的に疾患遺伝子を標的化するナノ分子標的薬の創製を目指し、核酸医薬の設計、標的遺伝子の決定、目的臓器への輸送、疾患モデル動物による検証について融合研究を実施した。

miRNA-375標的とする新規人工核酸を β -MENDに内包し、膵細胞株MIN6に輸送しグルコース刺激によるインスリン分泌を増加させた。ボンクレキ酸誘導体をMITO-Porterで輸送することでアポトーシス抑制効果を著しく増強した。Drp1に対するsiRNAを搭載した肝指向性ナノエンベロープ(YSK-MEND)をマウス動物実験を行い、核酸医薬による新しい糖尿病治療の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Integrated research project for nucleic acids drug has been directed to nano-medicines that can target pathogenetic genes. Achievements on chemical research for the artificial functional oligonucleotides, determination of the target genes, delivery system for selective targeting cells or tissues, and validation of the nano-medicine using model animals have been accumulated by mutual collaboration.

Newly-developed reactive oligonucleotides (ODN) are encapsulated in β -MEND to target β -cells, which are delivered into MIN6 cells of β cell line, resulting in increase of insulin by releasing its native inhibition by miRNA-375 system. Bonkreikic acid, an apoptosis inhibitor, enhanced its activity by encapsulation in MITO-Porter, a mitochondria-targeting delivery system. siRNA targeting Drp1 gene was encapsulated in YSK-MEND (liver-targeting nano-envelope) for validate its effect for the model animal, and a potential as a new therapeutic approach has been suggested.

研究分野：創薬化学

科研費の分科・細目：医歯薬学

キーワード：核酸医薬 薬物送達 ナノメディスン 2型糖尿病 疾患モデルマウス

1. 研究開始当初の背景

アンチセンスや siRNA など標的 mRNA を特異的に認識して遺伝子発現を効果的に抑制する核酸医薬は、次世代の医薬品として注目され、最近では発現抑制作用を持つ miRNA に働き遺伝子発現を活性化するアンチマー (anti-miRNA) 開発の機運が高まっている。核酸医薬の大きな特徴は 1 塩基変異など極めて微細な配列変化にも対応できる点であり、現在、100 種以上の核酸医薬の臨床試験が行われている。しかしながら、認可された核酸医薬はこれまで 2 種類しかなく、安定性を高める化学修飾技術、標的臓器への送達性を高める DDS 技術、効果的な細胞内作用の実現など、実用上および学術上の課題が多く残されている。本研究では、有機合成化学、薬物送達学および内分泌代謝学を専門とするグループが連携し、核酸医薬の更なる発展のための基盤技術を確立する。

2. 研究の目的

癌や糖尿病などの生活習慣病は原因遺伝子、環境に由来する発症過程など極めて複雑な多様性をもつ多因子疾患であり、次世代の治療では高度に個別化した取り組みが必要と考えられている。本研究では、(1) 核酸医薬の設計、(2) 標的遺伝子の決定、(3) 目的臓器への輸送、(4) 疾患モデル動物による機能検証、において独創性の高い要素技術を有する研究グループが一丸となって総合的に取り組むことによって革新的なナノ分子標的薬の創製を目的とした。

(1) 核酸医薬の設計 佐々木らは核酸医薬の中央部に機能性ヌクレオシドを組み込み 3' 末端に PEG 基を導入するだけで細胞内安定性を飛躍的に改善できることを見出した。さらに、機能性ヌクレオシドは 1 塩基の違いの識別も可能にするなど核酸医薬の選択的な阻害効果を高めた。本研究では、さらに新しい人工ヌクレオシドを開発し、最小限の化学修飾により細胞内安定性と選択性を高めた核酸医薬を開発する。特に、miRNA を効果的に標的化するために塩基選択的に化学架橋を形成するインテリジェント人工核酸を組み込んだ核酸医薬を設計する。永次らは標的遺伝子に対して効率的に結合するインテリジェント人工核酸を開発し、この人工核酸を用いて細胞内における標的遺伝子の効率的制御を目指す。新藤らは人工核酸に組み込むためアポトシス阻害分子ボンクレキシン酸 (BKA) の大量合成法の開発および合成容易な高活性化化合物の創製を検討する。このような低分子と人工核酸技術を融合し、同一細胞内の複数遺伝子のマルチ標的化による協奏的な作用の検討を行う。

(2) 標的遺伝子の選択 原島らはすでに 2 型糖尿病に関して、マイクロアレイ法による網羅的な遺伝子発現解析によりモデル動物の肝臓における発症に関連する候

補遺伝子群の探索に成功した。野村らも独自に 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子群候補を見出し、さらにミトコンドリアダイナミクスを制御する因子の膵 8 細胞特異的ノックアウトマウスを作成することでヒト 2 型糖尿病の発症様式に極似したモデルマウスを作製している。本研究ではこれら疾患関連分子群 (DNA, mRNA, miRNA) を標的に核酸医薬を設計し、発現を抑制することによる発症への影響を検討する。

(3) 目的臓器への輸送 原島らは、膜透過性ペプチドであるオクタアルギニン (R8) 修飾した多機能性エンベロップ型ナノ構造体 (R8-MEND) を構築し、アデノウイルスと同等の高い遺伝子発現効率を有することを明らかにした。さらに、ミトコンドリアへの送達システム (MITO-Porter) の開発にも成功している。本研究では、このような多層エンベロップ構造のナノ輸送担体にインテリジェント人工核酸を搭載し、ナノ核酸医薬を構築する。

(4) 疾患モデル動物による機能検証 野村グループはこれまで ES 細胞を用いた発生工学を基盤とした組織、個体レベルでの研究を推進し、疾患関連遺伝子変異を持つヒトに酷似した病態を示す 2 型糖尿病モデル動物群、さらには miRNA による糖尿病モデル動物の作成を行っている。本研究では、膵ランゲルハンス島、肝臓を標的とし、それぞれインスリン分泌促進、インスリン感受性亢進を目的とした新規治療法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

九大・佐々木グループ 核酸医薬の細胞内安定化のための化学修飾法を決定する。糖尿病関連遺伝子を標的化するインテリジェント人工核酸を合成し、非細胞系試験により最適な配列と反応性分子を決定する。化学架橋形成機能に加えてピンポイント選択的塩基修飾インテリジェント人工核酸を合成し、非細胞試験により機能を評価する。北大および野村グループとの共同で、これらの遺伝子群の同時阻害の協奏的効果検証に相応しい機能性核酸の配列や反応性分子、細胞および動物モデルを設計する。永次グループは蛍光標識人工核酸を合成し、標的とのハイブリッド錯体形成によって低分子を放出する反応を確立し、非細胞系および細胞系によって基本機能を検証する。北大グループと共同でこのインテリジェント人工核酸をナノ輸送担体に搭載することによって *in vitro* DDS 機能検証を行う。

東北大・永次グループ 本研究の目的を達成する方法として、2 種類の新規架橋反応性核酸を設計した。これらの架橋反応性核酸は標的塩基に対して水素結合を形成し近接することで架橋反応が効率的に進行すると期待し設計した分子である。これらの分子を組み込んだオリゴヌクレオチドを合成し、反応性

を評価、さらに細胞内における酵素耐性を付与した架橋反応性オリゴヌクレオチドを用いて、細胞内における遺伝子発現制御について検討した。

九大・新藤グループ BKA の収束型全合成を確立する。合成した純度の高い BKA を用いてアポトーシス阻害に関する細胞試験法を探索し、活性プロファイルを明らかにする。さらに、BKA を原島らが開発したミトコンドリア選択的 DDS である MITO-Porter に組み込み、作用の増強を図る。BKA の誘導体を各種合成し、構造活性相関を明らかにするとともに構造を単純化し、より合成容易で高活性なアポトーシス阻害剤を探索する。さらに BKA の分子プローブ化に向けた構造変換を試みる。

北大グループ (1) 肝臓標的型 MEND の開発: siRNA を搭載した肝臓標的型 MEND を構築し、粒子径・表面電位および肝臓移行率を評価し、物性および体内動態の最適化を図った。糖尿病モデル動物に治療用 siRNA を投与し、血糖値、中性脂肪測定などを測定し治療効果を評価した。

(2) MITO-Porter を用いた疾患治療戦略検証: 抗アポトーシス Mt 作用薬 BKA およびアンチセンス核酸を搭載した MITO-Porter を構築し機能評価を行った。

(3) β -MEND の構築: 膵 β 細胞株 MIN6 細胞に親和性の高い脂質膜組成の探索、標的遺伝子のノックダウン(KD)などを検討した。

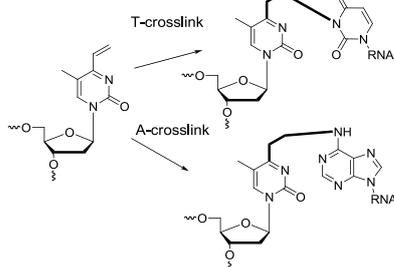
九大・野村グループ 膵ランゲルハンス島: 膵 β 細胞に発現しインスリン分泌を抑制している miR-375 を標的とした。Lipofection 法を用いてオリゴ核酸を導入、機能阻害によるインスリン分泌能への影響を評価した。

肝細胞: ミトコンドリアダイナミクスを制御する Drp1 を標的とした。YSK-MEND を用いて肝細胞特異的に siRNA による Drp1 のノックダウンを行ない、インスリン感受性を評価した。

4. 研究成果

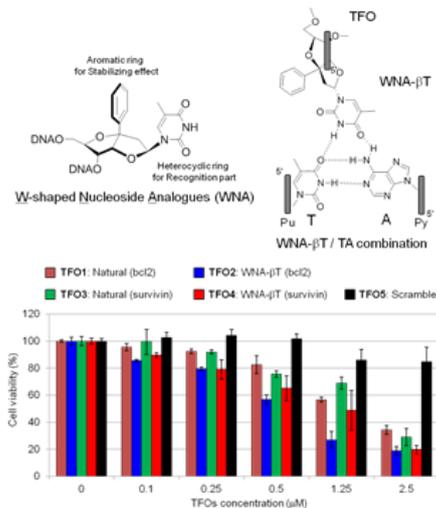
九州大学・佐々木グループ

(1) 架橋形成人工核酸: 本グループと永次グループは遺伝子配列特異的な応答性をもつ人工核酸として、アデニン、シトシン、ウラシル、グアニン、それぞれに選択的なクロスリンク核酸の開発に成功した。このように 4 種の塩基それぞれに特異的なクロスリンク分子は本グループの特徴である。細胞内遺伝子制御実験として、2-amino-6-vinylpurine-

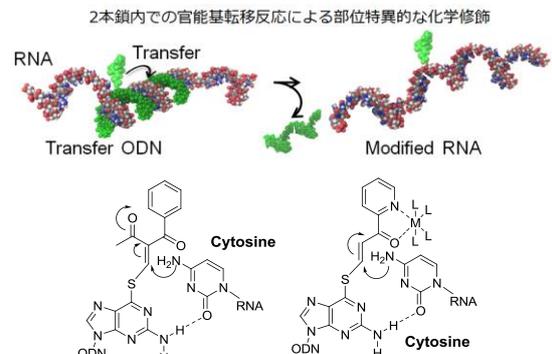


SMe 体を酵素耐性 2'-O-メチル RNA オリゴ核酸に組み込んだ人工核酸は、ルシフェラーゼ定常発現 HeLa 細胞内において、天然核酸に比べて効率的なルシフェラーゼ阻害活性を示した。この人工核酸を北大グループと共同で膵 β 細胞を標的とした核酸送達システム (β -MEND) に内包し、miRNA-375 制御系を含む MIN6 細胞でグルコース刺激によるインスリン分泌への効果を調べたところ、有意なインスリン分泌増加が確認された。

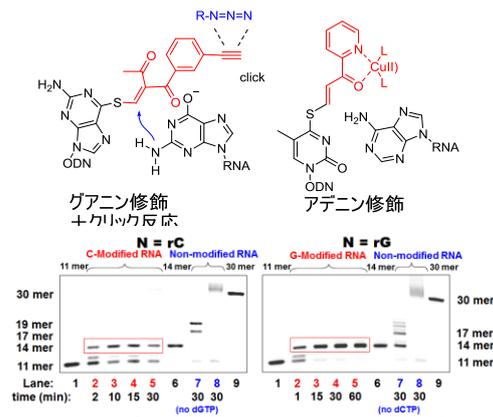
(2) 3 本鎖形成人工核酸: 当グループで開発した 3 本鎖形成人工塩基(WNA- β T)をがん関連遺伝子 bcl2 および survivin 遺伝子を標的とする人工核酸に組み入れ、A549 細胞に対してアンチセンス効果による抗腫瘍活性を実現した。



(3) 官能基転移人工核酸: RNA の部位特異的な化学修飾による遺伝子発現制御を目的に、RNA/ODN2 本鎖内での官能基転移反応を検討した。ジケトンビニル型転移基によって新概念を確立し、発展させ金属イオンによる活性化機構を組み入れた転移基の開発に成功した。さらに、反応条件を工夫することによってグアニン特異性を実現し、チミン骨格を転移基盤とすることでアデニン特異性を獲得することができた。これらの部位特異的修飾はさらにクリック反応と組み合わせるこ



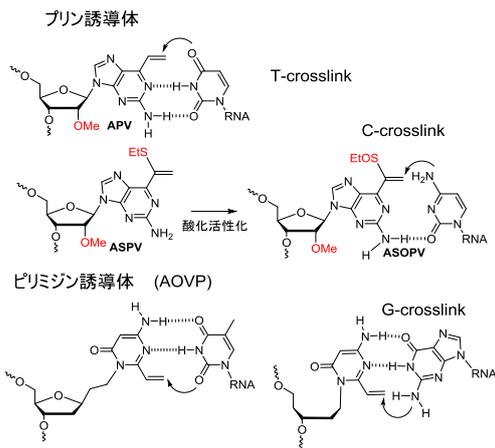
とによって低分子から高分子まで種々の分子によって RNA を修飾できる。シトシンあるいはグアニン修飾 RNA を用いて逆転写を行ったところ、修飾部位で特異的に伸長が停



止した。逆転写、翻訳における転移効果はさらに斬新な遺伝子制御法への展開を目指し、北大グループとミトコンドリア DNA および RNA を標的とする研究を実施した。

東北大・永次グループ

各種架橋反応性核酸としてプリン塩基誘導体 (AVP, ASVP) 及びピリミジン塩基誘導体 (AOVP) を開発し、下記の結果を得た。特記すべきことに、コード領域に化学架橋を形成することでタンパク質産生阻害を、miRNA 結合部位に架橋することで、蛋白質産生の活性化、という全く異なる発現制御を実現した。



(1) AVP は RNA 中のウラシルと非常に効率的、選択的に反応した。このオリゴ 2'-OMeRNA を用いて、蛋白質発現の阻害及び蛋白質発現活性化に成功した。

(2) ASVP は安定であるが、この酸化体である ASOVP は非常に反応性が高く 30 分でシトシンに対して 60% の収率で架橋反応が進行した。さらに ASOVP によって効率的なテロメラーゼ阻害に成功した。

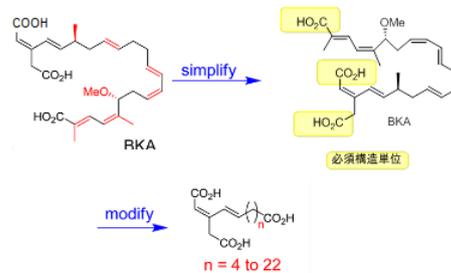
(3) AOVP 塩基誘導体はウラシルに対して、非環状糖部を持つ誘導体はグアニンに対して選択的に反応することがわかった。非環状糖部を持つ誘導体は酸化損傷塩基である 8-オキソグアノシンに対して非常に効率的に反応することもわかった。

九大・新藤グループ

アポトーシス阻害性 Bongkreic acid (BKA) の量的供給可能な合成法を検討した。収束型の合成法を確立するため、最終化合物に近い官

能基を有した segment を設計し、最長直線工程 18、総工程数 42、総収率 18% と極めて効率的な大量合成法の確立に成功した。純粋 BKA が大量に得られたことから、アポトーシス阻害作用の系統的研究が可能となった。独自にアポトーシス誘導剤のスクリーニング評価系を検討し、HeLa 細胞とスタウロsporin (100 nM) 系で EC50 (80 μM) が再現性の高い系を確立した。合成 BKA を北大 G に供与し、MITO-Porter による組み込みと細胞試験を検討し、活性の顕著な向上が観察された。詳細は北大 G の報告に記述した。

BKA の誘導体を合成しそのアポトーシス阻害活性を試験し、構造活性相関研究を行い、構造単純化に成功した。これらの化合物は 15 工程ほどで合成でき、BKA 全合成の総工程数に比べてはるかに短く容易かつ安価に合成することができる。今後の分子プローブの分子設計やより有効な化合物の開発の道筋を作ることができた。

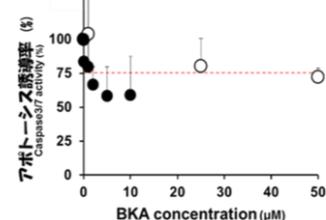


北大グループ

(1) 肝臓標的型 MEND の開発: R8 ペプチド、GALA ペプチドを組み合わせ、肝臓に効率的に pDNA を送達可能な R8-GALA-MEND の構築に成功した。更にこのシステムに siRNA を搭載し、内在性遺伝子の発現抑制に成功した。また、2 型糖尿病モデル動物の血液細胞、肝臓、脂肪組織、骨格筋の網羅的遺伝子発現解析により、病態発症に関連する候補遺伝子群の探索に成功し、疾患治療候補遺伝子を決定した。治療用 siRNA を封入した R8-GALA-MEND を糖尿病モデル動物に投与し、肝臓における標的遺伝子の発現を抑制した。さらに、治療効果を評価した結果、本システムによる肝臓への治療用核酸送達は、糖尿病治療に有用である事が示された。

(2) MITO-Porter を用いた疾患治療戦略検証

① 機能性分子送達および治療効果の検証: 九大・新藤グループが合成した抗アポトーシス Mt 作動薬 BKA を搭載した MITO-Porter の開発に成功した。培養細胞に BKA 搭載 MITO-Porter を添加して、BKA [O] vs BKA 搭載 MITO-Porter [●] 抗アポトーシス効果を評価したところ BKA 単独添加のアポトーシス抑制効果を著しく増強させる事が確認された。

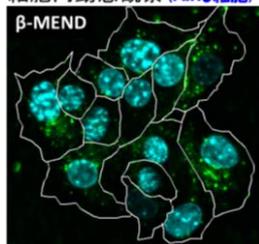


② Mt 遺伝子発

現制御の検証: オリゴ核酸の MITO-Porter へのパッケージング技術の確立、MITO-Porter による mtDNA の存在するマトリクス領域送達を実証した。さらに、アンチセンスオリゴ核酸搭載 MITO-Porter の構築に成功し、核酸送達時の遺伝子発現制御の検証実験を行った。COX2 タンパク質(Mt 内因性)をコードする Mt-mRNA を標的とするアンチセンスオリゴ核酸を MITO-Porter に搭載し、細胞にトランスフェクションした。その後、標的 mRNA および標的タンパク質の発現量を測定したところ、いずれの発現量も低下している事が確認された。また、標的タンパク質のノックダウン時に膜電位が低下することも確認している。

(3) β -MEND の構築:

細胞内動態観察 (MIN6細胞)



MIN6 細胞に親和性の高い脂質膜組成の探索、核酸の細胞への取り込み、標的遺伝子の KD など多岐にわたる実験を検討し、膵 β 細胞を標的とした核酸送達システム (β -MEND) を構築する事に成功した。さらに、膵 β 細胞内 miRNA を標的とする治療用オリゴ核酸を内封した β -MEND を構築し、MIN6 細胞のインスリン分泌能を更新させる事に成功した。

九州大学・野村グループ

(1) 膵ランゲルハンス島: miR-375 に対するオリゴ核酸を合成し、膵 β 細胞株である MIN6 細胞に対し Lipofection 法により導入したところ、グルコース応答性インスリン分泌の増加を確認した。次にマウス個体への応用を前提に、単離したマウス膵ランゲルハンス島への導入を行った。導入効率を評価する目的で、蛍光標識したオリゴ核酸をリポフェクション法にて導入し、共焦点レーザー顕微鏡にて蛍光を観察した。その結果、オリゴ核酸の膵ラ氏島中心部への到達は不十分であったが、表面から 50 μ m 前後までのほぼ全ての膵 β 細胞へのオリゴ核酸の導入が認められており、十分に in vivo 応用が可能であることが示唆された。

(2) 肝細胞: 肝臓を標的として、核酸医薬による糖尿病治療法の開発を行った。予備的研究結果として肝細胞特異的 Drp1 欠損マウスでは骨格筋、褐色脂肪組織でのインスリン感受性が亢進し、耐糖能が改善することを明らかにした。そこで、Drp1 遺伝子に対する siRNA を作成し、肝細胞指向性多機能性エンベロープ型ナノ構造体 (YSK-MEND) に搭載し、マウスへの投与実験を行った。

220 μ g/mL に調整した siRNA/YSK-MEND を 100-200 μ L マウス尾静脈より投与を行い、投与前と投与後 3 日に糖負荷試験 (1g/kg BW) を行い、耐糖能を比較した。30 分値 (前 355mg/dL, 後 308mg/dL, P=0.006) で有意な血糖値の改善を認めた。次にレギュラーインスリン 5 単位

を下大静脈へ投与 2 分後にマウス各組織を回収し、AKT リン酸化をウェスタンブロット法により解析した。その結果、骨格筋での AKT リン酸化の亢進を認めた。その機序として、肝臓での Drp1 の機能阻害により FGF21 等のサイトカインの上昇が見られた。肝臓を標的とした核酸医薬による全く新しい糖尿病治療法開発の可能性が示唆された。

研究グループ全体としての成果 機能性人工核酸の研究では miRNA を標的とする斬新なアプローチ、DNA/RNA 標的の新規化学反応性分子の開発など基盤研究では大きな進展があった。一方、生体内条件での活性化の課題解決には更なる検討が必要である。核酸医薬デリバリーの検討ではこれまで送達の困難であったミトコンドリア内への送達や膵 β 細胞株 MIN6 に効果的な送達系を開発できたことは意義深い。糖尿病治療の新しい治療方針のコンセプト構築の検討では、miR-375 標的によるインスリン分泌増加を確認し、肝臓を標的とする糖尿病治療標的として Drp1 が創薬標的となる可能性を示した。これらの成果は本基盤研究 S のプロジェクト研究の成果である。これらは 147 件の査読付き国際誌での発表、国際学会招待講演を含む 476 件の学会発表、4 件の特許出願、1 件の特許取得など、によって公開されている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 147 件)

- 1) Yamada Y., Tabata M., Yasuzaki Y., Nomura M., Shibata A., Ibayashi Y., Taniguchi Y., Sasaki S., Harashima H., A nanocarrier system for the delivery of nucleic acids targeted to a pancreatic beta cell line. *Biomaterials*. 35, 6430-6438 (2014). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.017.
- 2) Hayashi Y., Suemitsu E., Kajimoto K., Sato Y., Akhter A., Sakurai Y., Hatakeyama H., Hyodo M., Kaji N., Baba Y., Harashima H. Hepatic Monoacylglycerol O-acyltransferase 1 as a Promising Therapeutic Target for Steatosis, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 3, e154 (2014). DOI: 10.1038/mtna.2014.4.
- 3) Nomura M., Hei-lay Z., Wang L., Morinaga H., Takayanagi R., Teramoto N., Smad2 disruption in mouse pancreatic b cells leads to islet hyperplasia and impaired insulin secretion due to the attenuation of ATP-sensitive K⁺ channel activity. *Diabetologia* 57, 157-166 (2014). DOI: 10.1007/s00125-013-3062-2.
- 4) Nishimoto, A., Jitsuzaki, D., Onizuka, K., Taniguchi, Y., Nagatsugi, F. and Sasaki, S. 4-Vinyl-Substituted Pyrimidine Nucleosides Exhibit the Efficient and Selective Formation of Interstrand Cross-Links with RNA and duplex DNA. *Nucleic Acids Res.*, 41, 6774-6781(2013). DOI:10.1093/nar/gkt197
- 5) Hagihara, S., Lin, W.C., Kusano, S., Chao, X.G., Hori, T., Imoto, S., Nagatsugi, F., The crosslink formation of 2'-OMe oligonucleotide containing 2-amino-6-vinyl-purine protects mRNA from miRNA-mediated silencing. *ChemBiochem*, 14, 1427-1429 (2013). DOI: 10.1002/cbic. 201300382.
- 6) Yamada Y., Nakamura K., Furukawa R., Kawamura E., Moriwaki T., Matsumoto K., Okuda K., Shindo M., Harashima H. Mitochondrial delivery of bongkreikic acid using a MITO-Porter prevents the induction of apoptosis in human HeLa cells. *J*

- Pharm. Sci.* **102**, 1008-1015 (2013). DOI: 10.1002/jps.23442.
- 7) Kamakura S., Nomura M., Hayase J., Iwakiri Y., Nishikimi A., Fukui Y., Takayanagi R., Sumimoto H., The cell polarity protein mInsc regulates neutrophil chemotaxis via a noncanonical G protein signaling pathway. *Dev Cell* **26**, 292-302 (2013). DOI: 10.1016/j.devcel.2013.06.008.
 - 8) Taniguchi, Y. and Sasaki, S., An efficient antigene activity and antiproliferative effect by targeting the Bcl-2 or survivin gene with triplex forming oligonucleotides containing a W-shaped nucleoside analogue (WNA-βT). *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 8336-8341 (2012). DOI:10.1039/c2ob26431e
 - 9) Onizuka, K., Nishioka, T., Li, Z., Jitsuzaki, D., Taniguchi, Y. and Sasaki, S., An efficient and simple method for site-selective modification of O6-methyl-2'-deoxy- guanosine in DNA, *Chem. Comm.*, **48**, 3969-3971 (2012). DOI:10.1039/c2cc17621a
 - 10) Okuda, K., Hasui, K., Abe, M., Matsumoto, K., Shindo, M. Molecular design, synthesis, and evaluation of novel potent apoptosis inhibitors inspired from bongkrekic acid. *Chem. Res. Toxicol.* **25**, 2253-2260 (2012). DOI: 10.1021/tx300315h.
 - 11) Sasaki, S., Onizuka, K. and Taniguchi, Y., The oligodeoxynucleotide probes for the site-specific modification of RNA, *Chem.Soc.Rev.*, **40**, 5698-5706 (2011). DOI: 10.1039/c1cs15066a.
 - 12) Taniguchi, Y., Kawaguchi, R., Sasaki, S., Adenosine-1,3-diazaphenoxazine Derivative for Selective Base Pair Formation with 8-Oxo-2'-deoxyguanosine in DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 7272-7275 (2011). DOI: 10.1021/ja200327u.
 - 13) Onizuka, K., Taniguchi, Y., Sasaki, S., Activation and Alteration of Base Selectivity by Metal Cations in the Functionality-Transfer Reaction for RNA Modification, *Bioconjugate Chem.* **21**, 1508-1512 (2010). DOI: 10.1021/bc100131j.
 - 14) Onizuka K, Taniguchi Y., Sasaki, S., A New Usage of Functionalized Oligodeoxynucleotide Probe for Site-Specific Modification of a Guanine Base within RNA, *Nucleic Acids Res.* **38**, 1760-1766 (2010). doi:10.1093/nar/gkp930.
 - 15) Hattori, K., Hirohama, T., Imoto, S., Kusano, S., Nagatsugi F., Highly Selective and Efficient Interstrand Cross-Linking Formation to Thymine Without Photo-Irradiation, *Chem. Comm.*, **2009**, 6463-6465. DOI: 10.1039/B915381K, Communication.
 - 16) Sato, Y., Aso, H., Shindo, M., Efficient synthesis of bongkrekic acid. Three component convergent strategy, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4164-4166 (2009). DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.04.129.

[学会発表] (計 476 件)

主な国際学会招待講演

- 1) Sasaki, S. A New Tool for Site-Specific Modification of RNA (Pharmaceutical Sciences World Congress, New Orleans, USA, 2010, 2011/11/16.
- 2) Sasaki, S. Non-natural Nucleoside Analogs for Recognition of 8-Oxo-2'-deoxyguanosine, 1st International Symposium on Polymer Ecomaterials (PEM 2012) (Changchun, China) 2012/08/21.
- 3) Sasaki, S. Molecular design of non-natural nucleosides for selective recognition and reaction with DNA and RNA, 13th Tetrahedron Symposium (Amsterdam), 2012/06/28.
- 4) Sasaki, S. Genome-targeting chemistry for a new therapeutic approach, Frontiers in Medicinal Chemistry, Joint German-Swiss Meeting on Medicinal Chemistry, Munich, 2013/3/20

[図書] (計 3 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

(1) 名称: 官能基転移核酸を用いる迅速な RNA 修飾方法

発明者: 佐々木茂貴、鬼塚和光、谷口陽祐

権利者: 国立大学法人九州大学

種類: 特許

番号: 2010-202349

出願年月日: 2010.9.9

国内外の別: 国内

(2) 名称: 水性検体溶液中の 8-オキソグアノシンを定量検出する方法、

発明者: 佐々木茂貴、中川治、李志春、高木厚司、齋藤幸代、

権利者: 株式会社 TAS プロジェクト

種類: 特許

番号: 2011-68146

出願年月日: 2011.3.25

国内外の別: 国内

(3) 名称: DNA 及び RNA に対する化学架橋形成のための 4-ビニルピリミジンヌクレオシド誘導体

発明者: 佐々木茂貴、鬼塚和光、西本篤史、谷口陽祐

権利者: 国立大学法人九州大学

種類: 特許

番号: 2011-168737

出願年月日: 2011.8.1

国内外の別: 国内

(4) 名称: ヌクレオシドアナログ誘導体およびその利用

発明者: 佐々木茂貴、谷口陽祐、河口亮太

権利者: 国立大学法人九州大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2013/079789

出願年月日: 2013/11/1

国内外の別: 国外

○取得状況 (計 1 件)

名称: Drp1 欠損非ヒト哺乳動物

発明者: 三原勝芳、石原直忠、野村政壽

権利者: 株式会社ジェンテック

種類:

番号: 特許第 5308651 号

取得年月日: 平成 25 年 7 月 5 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等 九大・佐々木研

<http://bioorg.phar.kyushu-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木茂貴 (SASAKI Shigeki)

九州大学・薬学研究院・教授

研究者番号: 10170672

(2) 研究分担者

原島秀吉 (HARASHIMA Hideyoshi)

北海道大学・薬学研究院 教授

研究者番号: 00183567

(平成 25 年度に分担者辞退)

兵藤 守 (HYOUDOU Mamoru)

北海道大学・薬学研究院 特任助教

研究者番号: 30548186

(平成 25 年度に分担者追加)

永次 史 (NAGATSUGI Fumi)

東北大学・多元物質科学研究・教授

研究者番号: 90208025

新藤充 (SHINDO Mitsuru)

九州大学・先端物質化学研究所・教授

研究者番号: 40226345

野村政壽 (NOMURA Masatoshi)

九州大学・医学部付属病院・講師

研究者番号: 3031580