

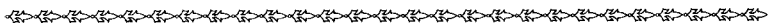
生体機能分子の設計と

精密分子認識に基づく反応制御

研究代表者	京大 工学研究科	教授	齋藤 烈
共同研究者	東京医科歯科大	教授	杉山 弘
同	三重大 工学部	教授	吉岡 泰規
同	三重大 医学部	教授	川西 正祐
同	大阪大 理学研究科	教授	山口 兆

[ポスター発表]

- 1) 効率よいアルキル化能を発現するためのピロール-イミダゾールポリアミドの分子設計
板東俊和[○]、成田暁彦、杉山弘、齋藤烈
- 2) ピロール-イミダゾールポリアミドの固相自動合成とCPI複合体による
選択的DNAアルキル化
飯田博一[○]、斉藤孝、稲原陽子、杉山弘
- 3) ミスマッチ認識分子の探索
萩原伸也[○]、中谷和彦、齋藤烈
- 4) SNP検出チップの開発
中谷和彦[○]、齋藤烈
- 5) 任意のシトシンをウラシルへと変異させる手法の開発
藤本健造[○]、齋藤烈
- 6) 機能性核酸塩基の開発とその応用
岡本晃充[○]、齋藤烈
- 7) N-シクロプロピル修飾核酸によるホールトラップ
堂野主税[○]、中谷和彦、齋藤烈
- 8) ペプチド核酸(PNA)を利用した遺伝子解析
田辺一仁[○]、岡本晃充、齋藤烈
- 9) 光機能性ペプチド核酸の戦略的合成方法とその応用
池田壽文[○]、齋藤烈
- 10) 機能性ナノワイヤー創製を指向したDNA修飾核酸塩基の探索
田中一生[○]、岡本晃充、齋藤烈
- 11) DNA損傷における一重項酸素分子との反応経路および遷移金属の効果に
関する理論的研究
吉岡泰規[○]、河合拓子、佐藤智子、岡田恵里那
- 12) 抗ガン剤によるDNA損傷のアンプリファイアーによる増強効果および
塩基配列特異性の変化
川西正祐[○]



**Design of Bio-functional Molecules and Reaction Control
based on Molecular Recognition**

Isao Saito
Professor, Kyoto University

The aim of this research project is to clarify the molecular mechanisms of DNA-drug interactions and to design new functional molecules that are useful for genome science and gene technologies. These include, 1) design and synthesis of tailor-made DNA alkylating agents possessing anticancer activity, 2) molecular design of DNA mismatch recognition molecules and its use for SNPs detection, 3) development of new methods for light-triggered gene manipulation, 4) mechanistic studies of DNA-mediated electron transfer process, 5) design of artificial DNAs of novel functions such as parallel DNA, 6) mapping of HOMO of duplex DNA, and 7) design and synthesis of artificial DNA nano-wires. The goal of this research is to devise new methodologies and nano-materials which are useful in genomics and gene technologies.

生体機能分子の設計と精密分子認識に基づく反応制御 —ゲノム化学に基づく機能分子の創製—

齋藤 烈

京都大学大学院工学研究科 教授

1. はじめに

ポストゲノムを迎え、化学の立場からゲノムを追求する、いわゆるゲノム化学 (Chemical Genomics) が米国の大学、企業、ベンチャーを中心に爆発的な進展を見せ、新しいゲノム産業の芽も出つつある状況にあるが、一方、我が国ではというと、少なくとも大学におけるゲノム化学の本格的な研究はほとんど行われていないというのが実状である。ゲノムサイエンスの発展と将来の巨大なゲノム産業の創出のためには、“物の作り出せる”化学の立場からの研究が必要不可欠なことはいうまでもないが、その中心となるのはゲノム化学であり、この分野の研究に今直ちに我が国が全力をそそがないと、次世代のゲノム産業創出に国際的にも大きく遅れをとってしまうことになりかねないような状況なのである。

我々は、この5年間のCREST研究で、精密有機化学に基づくゲノム化学の研究で学術的にも実用的にも重要な多くの研究成果をだすことができた。具体的には、1) 任意のDNA塩基配列をアルキル化するテーラーメイドの次世代ドラッグの開発、2) DNAミスマッチ認識分子のデザインと遺伝子診断のためのSNPs検出チップの開発、3) 光を用いる遺伝子操作法の開発、4) 特異な構造と機能をもつ人工DNAの合成とバイオテクノロジーへの応用、5) GGスタック則の発見とDNAのHOMOマッピング法の開発などDNAの持つ本質的な化学的性質の解明、6) DNAを媒体とする電子移動とその制御に関する先駆的研究、7) DNAナノワイヤーの開発、8) 抗ガン剤アンプリファイアーの開発、などである。

本研究は京大工学研究科齋藤グループと東京医科歯科大杉山グループが中心となって、上記の研究課題を押し進めた。DNAをめぐる量子化学的立場からの研究は三重大吉岡グループ、医学的応用研究、特に抗ガン剤の増強効果等については三重大医川西グループとの共同研究で研究を進めてきた。

2. 研究成果

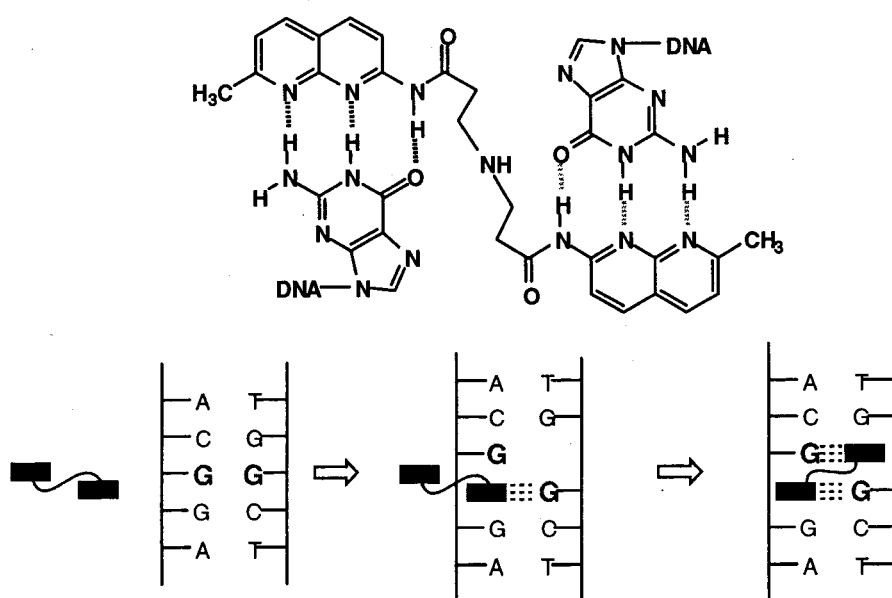
2.1 任意のDNA塩基配列を認識しアルキル化する次世代ドラッグの開発

この研究は、ゲノム研究に重要な配列特異的ジーンプロッカーや次世代のDNAをターゲットとする抗ガン剤の開発を目指すもので、従来の天然物やその類縁体の抗ガン剤とは全く異なる、あらかじめ目標を定めた特定のDNA塩基配列のみをアルキル化することができる次世代ドラッグを開発しようとするもので、きわめて重要な研究である。これまで多種の任意の塩基配列を特異的に認識するDNAアルキル化剤の開発に成功しており、

開発に成功しており、そのいくつかはきわめて強い抗ガン活性を示した。詳しくは、別項で述べられるのでここでは省略する。

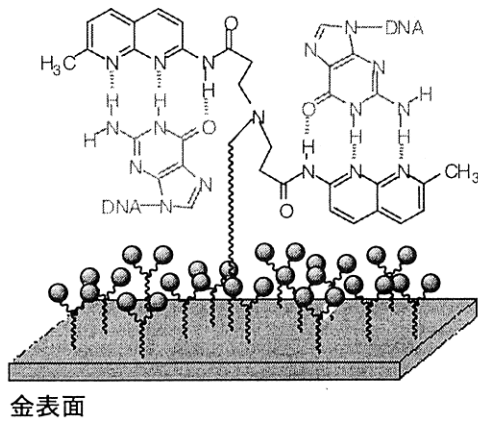
2.2 ミスマッチ塩基対を認識する分子のデザインと簡便な SNP 検出法の開発

ヒト染色体遺伝子の全配列が解明され、これに伴い DNA レベルでの個人差すなわち、人の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) を迅速、簡便、安価に検出する手法の開発が、きわめて重要かつ緊急の課題となっている。我々はグアニンバルジを含む DNA の認識手法を拡張することにより、全く新しいコンセプトに基づくグアニン-グアニン (G - G) ミスマッチ塩基対認識分子の開発に世界で初めて成功した。開発した分子は、グアニン塩基を認識するナフチリジン系を2分子持つ二量体構造を持ち、それぞれのナフチリジンが DNA に挿入してグアニン塩基と水素結合を形成している。

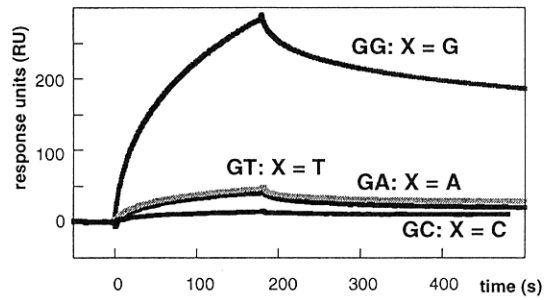


新しいコンセプトに基づくGGミスマッチ認識分子の設計

この分子を金表面に固定化したチップを開発し、表面プラズモン共鳴測定 (SPR) により G - G ミスマッチ塩基対を持つ二本鎖 DNA を高感度で検出することに成功した。従って、このチップを用いると mixed hybridization 法により、GからCへの1塩基変異を sequencing することなく直接検出することができる。実際にこのチップを用いてヒト遺伝子の SNPs の検出にも成功している。他の3種のミスマッチ認識分子をデザインをする必要があるが、これについては現在進行中である。



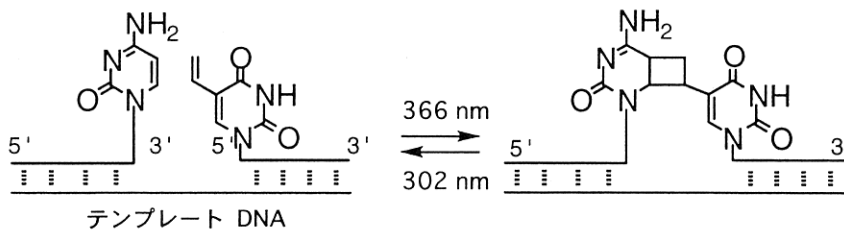
5' -GTTACAGAATCTC GGAA GCCTAATACG-3'
 3' -CAATGTCTTAGAG XCTTCGGATTATGC-5'



S P Rチップ表面の概念図

2.3 光を用いる遺伝子操作手法の開発

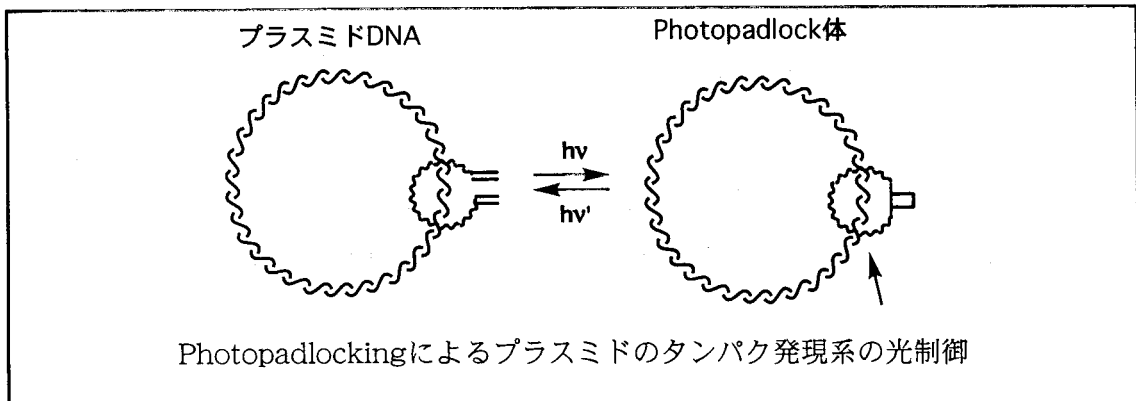
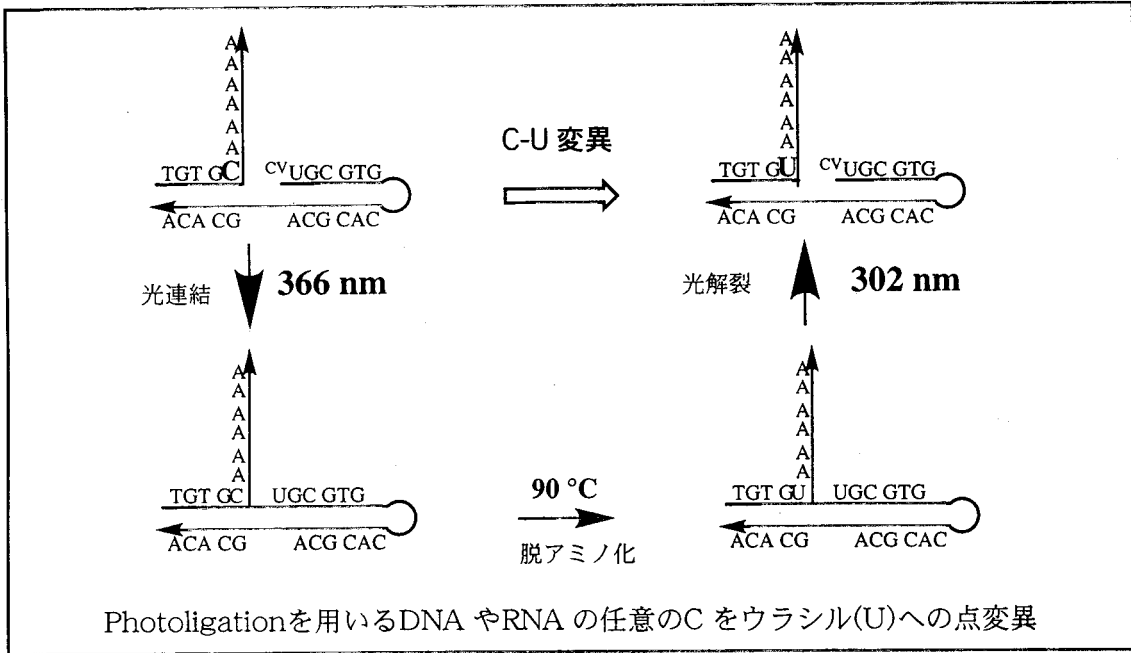
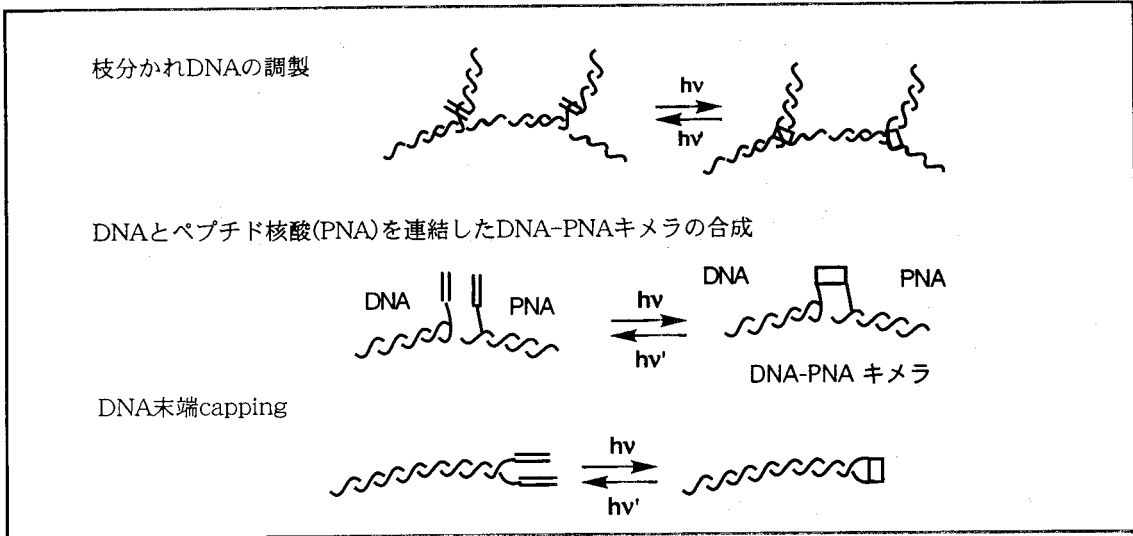
ウラシルの5位にビニル基を持つ新規に開発した核酸塩基をDNAの5'末端に導入することにより、長鎖DNAの末端同士をテンプレート存在下で光照射をトリガーとして効率よく連絡する新手法 (photoligation) を開発した。短波長照射でDNAをその位置で切断できるので、光の波長によりON-OFFできるDNA鎖伸長反応を行う事が出来る。



可逆的なDNA光連結法 (Photoligation) の開発

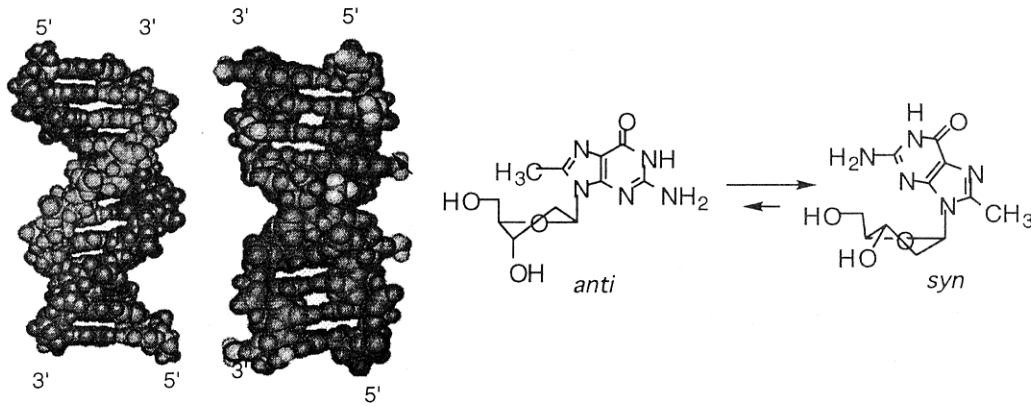
この方法で、環状DNA、枝分かれ (Branched) DNA、DNAカテナン、DNAのcapping、DNA-PNAキメラ等、さまざまなDNAを可逆的に作りだすことが出来る。これにより、次世代で大躍進が期待されるレーザー遺伝子操作やレーザーバイオテクノロジーのための基礎が確立したので、より長波長でより高効率に作動するシステムへの改良が行われた。我々が開発した可逆的なphoto-branching法を利用して、光を用いてDNAやRNAの任意の位置のシトシンをウラシルへと点変異させる新しい手法を開発し、蛋白工学への応用が行われた。又、光を用いてプラスミドDNAを配列選択的にパドロックする手法を開発することにも成功している。

酵素では出来ないDNA操作



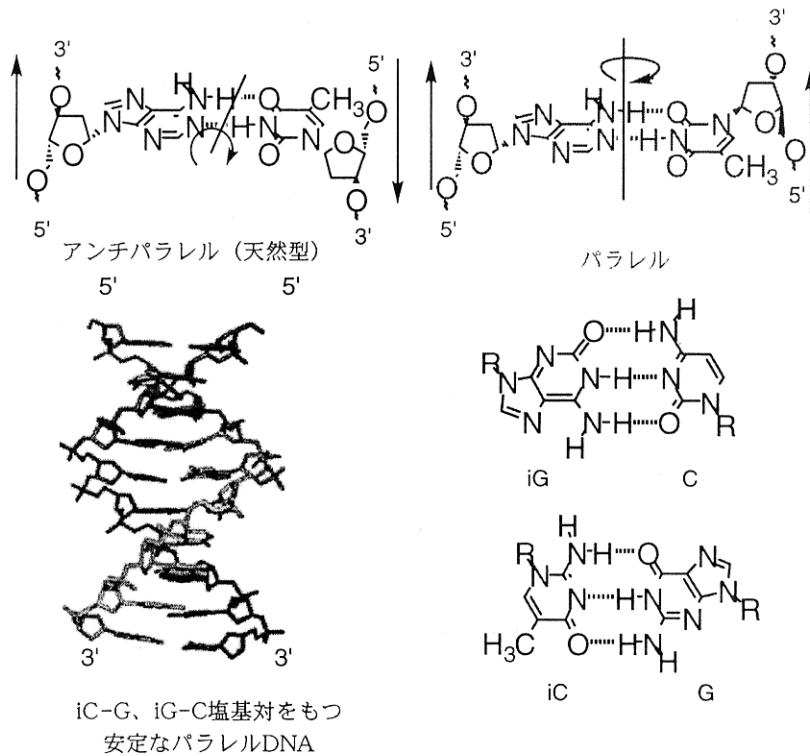
2.4 特異な構造と機能をもつ人工 DNA の合成とバイオテクノロジーへの応用

DNA や RNA の遺伝情報発現を制御する目的と DNA をナノ材料として利用する目的で、この5年間で実にさまざまな人工 DNA の合成を行ってきた。本研究の当初に合成した人工 DNA はZ型 DNA とパラレル DNA である。DNA 中の G の代わりに8-メチルグアニン (8mG) を挿入すると syn 構造がより安定となるため、syn-anti 交差構造をとる Z 型 DNA が室温かつ低い塩濃度でもきわめて安定に存在出来ることを初めて示した。



右巻き B DNA 左巻き Z 型 DNA

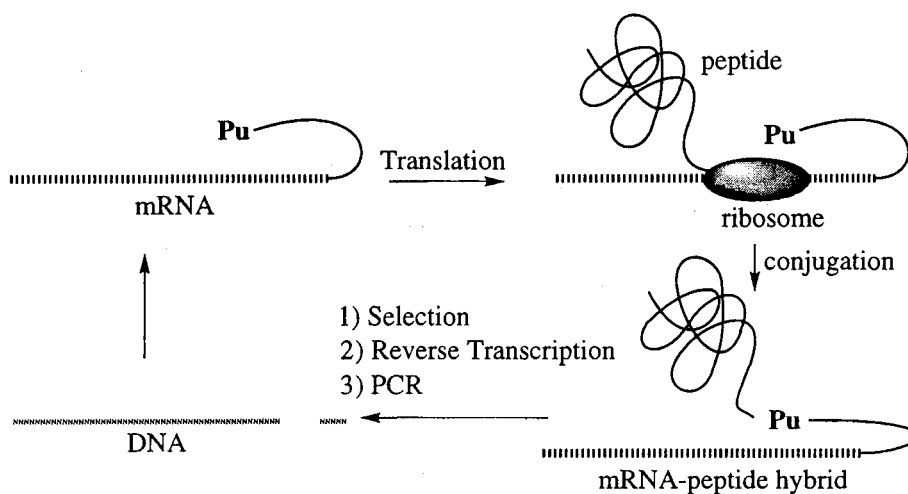
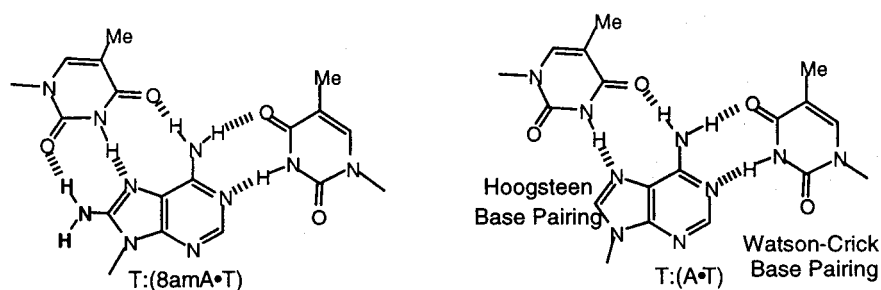
天然の DNA は 5'-3' が逆平行なアンチパラレルであり、特殊な配列でしかパラレル DNA は存在しなかった。通常の G-C 塩基対の代わりに iG-C、iC-G 塩基対を持つ非天然人工 DNA が、天然のアンチパラレル



iC-G、iG-C塩基対をもつ
安定なパラレルDNA

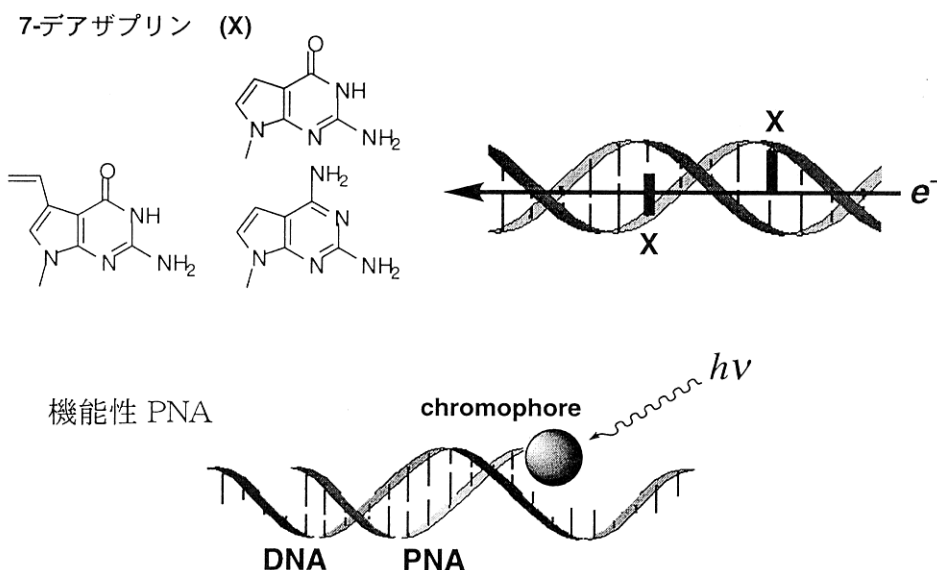
型とは反対の平行な鎖をもつ二重鎖 DNA が生理条件下でも安定に存在する事がわかり、任意の配列をもつ室温でも安定な平行 DNA を化学的に構築することに世界で初めて成功した。実際に平行構造になっていることは、NMR による構造解析で明らかにした。

フーグスティン塩基対形成によりトリプルヘリックスを安定させるために、8-アミノアデニン (8-amA) を含むオリゴマーを開発した。また、ピューロマイシン (Pu) を末端にもつ DNA や RNA を化学合成する手法を確立し、伸長ペプチドとのクロスリンクを行うことにより、蛋白の情報を核酸に戻すことが出来る可能性を示した。



ピューロマイシンを末端に持つmRNAによる伸長ペプチドとのクロスリンク

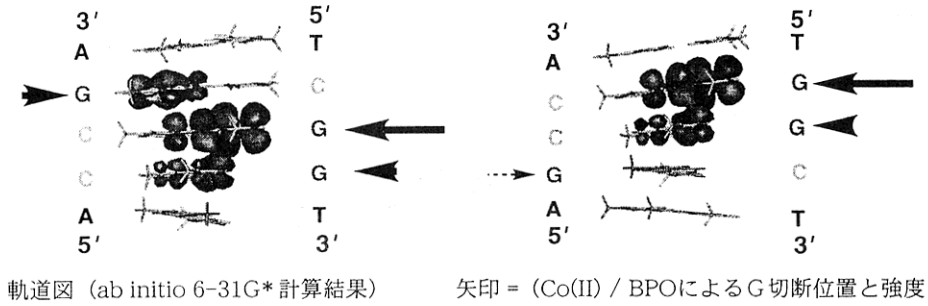
グアニン塩基の代わりにより HOMO エネルギー準位の高い (酸化されやすい) 7-置換-7-デアザグアニン誘導体を合成し、これら新規デアザグアニンを塩基対とする DNA を構築し、これらをプローブとする DNA-蛋白質相互作用研究への応用を目指した。これら以外にも、さまざまな機能性 PNA (Peptide Nucleic Acids) の開発も行なった。



2. 5. GGスタック則の発見と DNA の HOMO マッピング法の開発

1995年に、我々は通常の B 型 DNA の塩基配列中、最も電子を出し易い（酸化され易い）サイトはグアニン (G) 塩基が互いにスタックした $5'GG^3$ サイトであり、必ず5'側の G に HOMO が局在化し、この G から1電子移動が起こり、DNA 中での1電子酸化を受け易い順番は $GGG > GG > GA > AG > CG > TG$ である事をはじめて明らかにした (GGスタック則)。この論文の発表後、GGを電子供与体とする DNA を経る電子移動の研究が世界で爆発的に展開された。

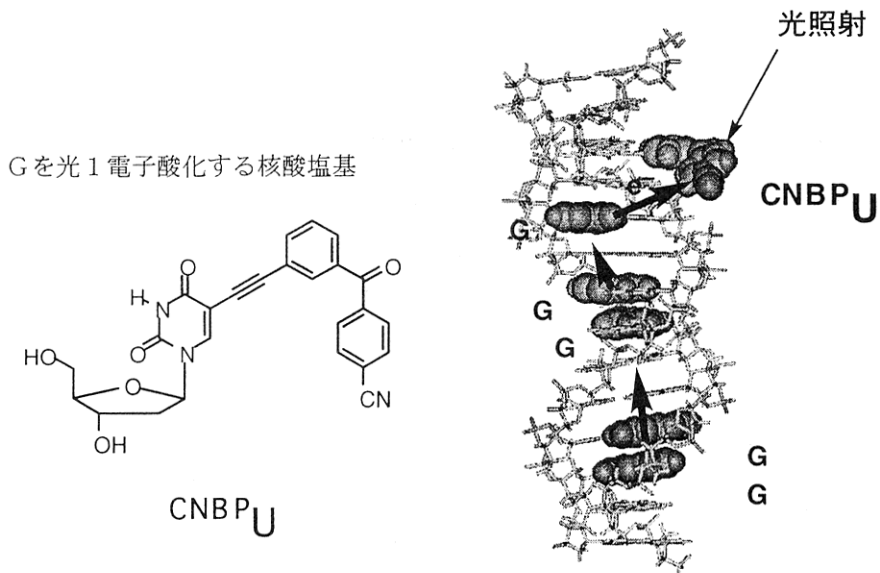
スーパーコンピューターを用い、全ての配列の5塩基対二重鎖 DNA オリゴマーの分子軌道計 (*ab initio* 6-31G*) を行うとともに、Co イオンの DNA 中のGへの結合は DNA の HOMO の分布と相関があるのではないかと仮説に基づき、DNA の HOMO マッピングを実験および計算の両面から行なった。Co(II)-BPO 酸化の実験結果と計算によって得られた HOMO 分布との良い一致が各種のGを含む配列全てで認められ、DNA の実験的な HOMO のマッピングが達成出来たと考えている。この HOMO マッピング法の開発により、これまで未知であった遺伝子 DNA の多様な各塩基配列の化学反応性をあらかじめ知る事が可能となり、DNA のみならず RNA などの他の核酸の性質を示す指標として、今後広く用いられる事は疑いない。



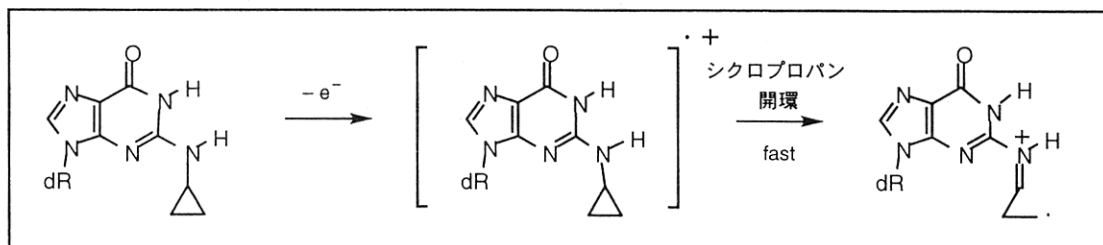
計算したHOMO分布と Co(II) / BPOによるG切断位置、強度が一致

2.6. DNA を媒体とする電子移動とその制御

グアニンGを選択的に光1電子酸化できる新規な核酸塩基 ^{CNBP}U を開発し、この塩基を導入した DNA を用いて、DNA を媒体とするホール移動を実験的かつ理論的に追求し、Gのカチオンラジカル（ホール）が飛び石



スーパーホールトラップ (N2-シクロプロピル-G)

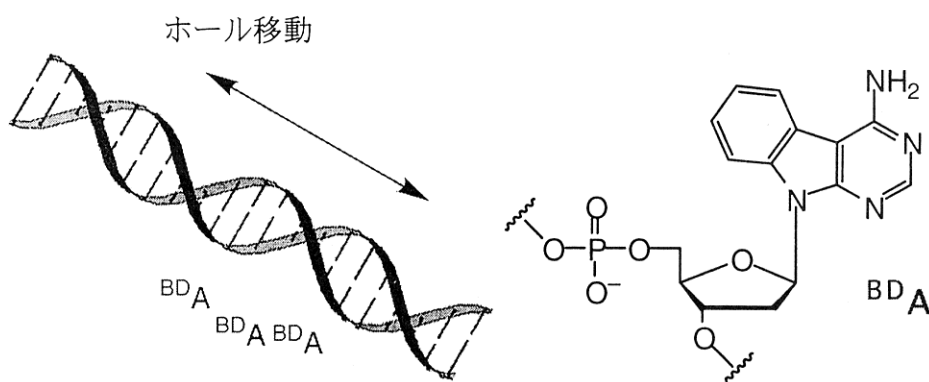


ずたいに移動するGホッピング機構を支持する実験結果を得た。同時に、DNA 中のホールを完全にトラップ出来るスーパーホールトラップとして、N-シクロプロピルグアニンや7-デアザグアニンのような新規な核酸塩基を開発し、DNA を経る電子移動を制御する事に成功した。

さらに、DNA 結合蛋白で DNA 二重鎖を経る電子移動を制御できるかどうかを検討するために、制限酵素 *BamH I* による遠隔G酸化の阻害実験を行った。結論として、DNA に蛋白が結合すると、蛋白結合サイトの GG みならずそれ以遠のGGの遠隔酸化が抑えられ、ホールの移動が実際蛋白の結合により制御出来ることが分かった。

2. 7. DNA ナノワイヤーの開発

DNA ナノテクノロジーで重要とされてきた DNA ナノワイヤーの開発に初めて成功した。近年 DNA 二重鎖は電気を通すことがわかりその応用が注目されている。DNA の電気伝導性は、Gを経るホール輸送と密接に関連するが、天然の DNA の最大かつ致命的な欠点は電子輸送の過程でGが分解してしまう事であった。我々は、グアニン (G) と同程度以上のホール輸送能を持ち、しかも輸送過程で分解されない新しい塩基 ^{BD}A を開発し、真のDNA ワイヤーのプロトコールを示すことにはじめて成功した。



^{BD}A 含有DNA (電気を通し壊れないDNA)

2. 8. 抗ガン剤のアンプリファイアーの開発

アンプリファイアーとはそれ自身では DNA を切断しないが、DNA と結合することにより抗がん剤の作用を増強する薬剤である。本研究では、Minor groove に結合する DNA 結合分子が抗がん剤 C1027 による DNA 切断にどのように影響するかを解析し、さらに、DNA 結合分子 RW-12 によるアポトーシスの増強効果について検討した。

i) C1027 による DNA 損傷の DNA 結合物質による増強効果

エンジン化合物 C1027 は SH 化合物に依存しない活性化を受け、デオキシリボースから水素を引き抜きアデニンとチミンで特異的に DNA 鎖を切断する。Minor groove の A-T-rich な部位に結合する DNA 結合試薬 (Hoechst 33258, Hoechst 33342, Distamycin A) の存在下および非存在下で ^{32}P -DNA を C1027 と反応させ切断した。Hoechst 33258 および Hoechst 33342 は C1027 による DNA 切断を特に 5'-CCCT-3', 5'-CCCCT-3', 5'-AGG-3', 5'-TGG-3' の配列で増強した。一方、5'-AAAA-3', 5'-TTTT-3' における損傷は完全に抑制された。これら DNA 結合分子と C1027 がヘテロダイマーを形成し、特にグアニンあるいはシトシンが連続する配列を特異的に認識することによりその部位における DNA 切断が増強され、塩基配列特異性が変化したと考えられる。これらの DNA 結合物質がアンプリファイヤーとなり抗がん剤による DNA 切断を増強し、がんの化学療法に応用できる可能性を示した。

ii) アンプリファイヤーと抗がん剤によるアポトーシスの誘導

癌細胞の死滅即ちアポトーシスを誘導する抗がん剤の開発が注目されている。ヒト由来培養細胞を用いて 180 塩基対の整数倍のラダー状 DNA 断片を指標としてアポトーシスの感受性を検討した結果、20 μM 以上の RW-12 において 4 時間でアポトーシスが誘導された。制癌剤の作用を強める薬剤、アンプリファイヤーはより効果的ながんの化学療法を可能にすると考えられる。

2.9. DNA 損傷における遷移金属原子の効果

遷移金属存在下での DNA の一電子酸化による損傷では、遷移金属が G の 7 位に配位すると言われている。遷移金属原子の効果を明らかにするために、量子化学的方法による大規模計算によるシミュレーションを試みた。遷移金属原子として Cu(II) と Co(II) を対象とし、単一のグアニン分子の N7 位に配位した $\text{G-Cu(II)(H}_2\text{O)}_3$ 、 $\text{G-Co(II)(H}_2\text{O)}_5$ 、 $\text{G-Cu(II)Cl}_2(\text{H}_2\text{O)}_3$ 、 $\text{G-Co(II)Cl}_2(\text{H}_2\text{O)}_3$ を分子軌道法を用いて検討した。検討した全ての系に対し安定な構造が得られ、銅原子の配位では低スピン状態である 2 重項が、Co 原子では、高スピン状態である 4 重項が安定である。例えば、UHF 法で構造最適化した 4 重項状態の $\text{G-Co(II)(H}_2\text{O)}_5$ では、Co-N の距離は 2.180 Å、Co と水分子との距離は 2.130 - 2.186 Å であった。さらに、2 個の水分子は G の O6 との距離が 1.916 Å と 1.922 Å であり水素結合を形成した。G 全体の電荷密度は 0.1023、Co 原子は 1.783 と、G から Co 原子に電荷の流れ込みが見られ、Co 原子のスピン密度は 2.969 である。さらに、遷移金属原子の配位は、G の N1 の水素原子の正電荷密度を増加させており、DNA 鎖の G のラジカルカチオンを経た 1 電子酸化反応を促進させる効果があると考えられる。

重要研究論文

1. Guanine Specific DNA Cleavage by Photoirradiation of Dibenzoyldiazomethane-Oligonucleotide Conjugates. K. Nakatani, J. Shirai, S. Sando and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7626-7635 (1997).
2. Product Analysis of GG-Specific Photooxidation of DNA via Electron Transfer. 2-Aminoimidazolone as a Major Guanine Oxidation Product. K. Kino, I. Saito and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 7373-7374 (1998).
3. Highly Selective DNA Alkylation at 5' Side of 5'GG3' Sequences by an Aglycon Model of Pluramycin Antibiotics through Preferential Intercalation into GG Step. K. Nakatani, A. Okamoto, T. Matsuno and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 11219-11225 (1998).
4. Mapping of the Hot Spots for DNA Damage by One-Electron Oxidation: Efficacy of GG Doublets and GGG Triplets as a Trap in Long-Range Hole Migration. I. Saito, T. Nakamura, K. Nakatani, Y. Yoshioka, K. Yamaguchi and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12686-12687 (1998).
5. Structural Studies of a Parallel-Stranded DNA Duplex Incorporating Isoguanine:Cytosine and Isocytosine: Guanine Base Pairs by NMR. X.-L. Yang, H. Sugiyama, S. Ikeda, I. Saito and A. H.-J. Wang, *Biophys. J.*, **75**, 1163-1171 (1998).
6. Sequence-Specific DNA Alkylation by Hybrid Molecules between Segment A of Duocarmycin A and Pyrrole-Imidazole Diamide. Z. Tao, T. Fujiwara, I. Saito and H. Sugiyama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **38**, 650-652 (1999).
7. Conformation Dependent Photochemistry of 5-Halouracil-Containing DNA: Stereospecific 2' α -Hydroxylation of Deoxyribose. K. Kawai, I. Saito, and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1391-1392 (1999).
8. Rational Design of Sequence-Specific DNA Alkylating Agents Based on Duocarmycin A and Pyrrole-Imidazole Hairpin Polyamides. Zhi-Fu Tao, T. Fujiwara, I. Saito and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4961-4967 (1999).
9. Tandem Cyclizations Involving Carbene as an Intermediate. Photochemical Reactions of Substituted 1,2-Diketones Conjugated with Ene-Yne. K. Nakatani, K. Adachi, K. Tanabe and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 8221-8228 (1999).
10. Modulation of Sequence Specificity of Duocarmycin-Dependent DNA Alkylation by Pyrrole-Imidazole Triamide. T. Fujiwara, Zhi-Fu Tao, Y. Ozaki, I. Saito, A. H.-J. Wang, M. Lee and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7706-7707 (1999).
11. Experimental and Theoretical Studies on the Selectivity of GGG Triplets toward One-Electron Oxidation in B-Form DNA. Y. Yoshioka, Y. Kitagawa, K. Yamaguchi, T. Nakamura and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 8712-8719 (1999).
12. 8-Methoxydeoxyguanine as an Effective Precursor of 2-Aminoimidazolone, as a Major Guanine Oxidation Product in One-Electron Oxidation of DNA. H. Ikeda and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10836-10837 (1999).
13. Chemistry of Sequence Dependent Remote Guanine Oxidation: Photoreaction of Duplex DNA containing Cyanobenzophenone Substituted Uridine. K. Nakatani, C. Dohno and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10854-10855 (1999).
14. Specific Alkylation of Guanine Opposite to a Single Nucleoside Bulge: A Chemical Probe for Bulged Structure of DNA, K. Nakatani, A. Okamoto, and I. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **38**, 3378-3380 (1999).

15. Recognition of a Single Guanine Bulge by 2-Acylamino-1,8-naphthyridine. K. Nakatani, S. Sando and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2172-2177 (2000).
16. Highly Cooperative DNA Dialkylation by the Homodimer of Imidazole-Pyrrole Diamide-CPI Conjugate. Z-F. Tao, I. Saito and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1602-1608 (2000).
17. Mapping of Highest Occupied Molecular Orbitals of Duplex DNA by Cobalt-Mediated Guanine Oxidation. I.Saito, T. Nakamura and K. Nakatani, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 3001-3006 (2000).
18. Modulation of DNA-Mediated Hole Transfer Efficiency by Changing Superexchange Electronic Interaction. K. Nakatani, C. Dohno and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5893-5894 (2000).
19. Template-Directed Photoreversible Ligation of Deoxyoligonucleotides via 5-Vinyldeoxyuridine. K. Fujimoto, S. Matsuda, N. Takahashi and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5646-5647 (2000).
20. Site Selective Formation of Thymine Glycol-Containing Oligodeoxynucleotides by Oxidation with Osmium Tetroxide and Bipyridine Tethered Oligonucleotide. K. Nakatani, S. Hagihara, S. Sando, H. Miyazaku, K. Tanabe and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6309-6310 (2000).
21. Scanning of Guanine-Guanine Mismatches in DNA by Synthetic Ligands. K. Nakatani, S. Sando and I. Saito, *Nature Biotechnology*, **19**, 51-55 (2001).
22. Selective Intercalation of Charge Neutral Intercalators into GG and CG Steps: Implication of HOMO-LUMO Interaction for Sequence Selective Drug Intercalation into DNA. K. Nakatani, T. Matsuno. K. Adachi, S. Hagihara and I. Saito. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5695-5702 (2001).
23. Sequence-Specific DNA Inerstrand Cross-Linking by Imidazole-Pyrrole CPI Conjugate. T. Bndo, H.lida, I. Saito and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5158-5159 (2001).
24. Design of Hole-Trapping Nucleobase: Termination of DNA Mediated Hole Transport at N2-Cyclopropyldeoxyguanosine. K. Nakatani, C. Dihno and I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **39**,9681-9682 (2001).

特 許

1. DNA の特定塩基配 9681-9682 (2001 列をアルキル化する化合物及びその合成法
発明者：齋藤 烈、杉山 弘、陶 志福
2. 光感応性ヌクレオシドおよびそのフォスフォアミダイト
発明者：齋藤 烈、中谷 和彦、藤澤 和彦、中村 卓、堂野 主税
3. 2 本鎖 DNA を切断できる化合物及びその使用方法
発明者：齋藤 烈、杉山 弘、陶 志福
4. ビピリジン結合 DNA オリゴマー及びその製造法
発明者：齋藤 烈、中谷 和彦、山東 信介、萩原 伸也
5. 可逆的光連結性核酸及びその為のフォスフォアミダイト
発明者：齋藤 烈、藤本 健造、松田 成夫
6. 生理活性をもつピロールイミダゾール誘導体のスクリーニング法の開発

- 発明者：杉山 弘、齋藤 烈、飯田 博一
7. バルジ塩基認識分子及びそれらを含む DNA
発明者：齋藤 烈、中谷 和彦、山東 信介
 8. ミスマッチ認識分子
発明者：中谷 和彦、齋藤 烈、山東 信介
 9. 5-ピリミジン含有核酸、それを用いた可逆的連結方法
発明者：齋藤 烈、藤本 健造、松田 成夫
 10. インターストランドクロスリンク剤の合成
発明者：杉山 弘、板東俊和、飯田博一、齋藤 烈
 11. テロメア結合分子、それを用いた方法
発明者：齋藤 烈、中谷 和彦、山東 信介
 12. 可逆光連結性核酸とフォスフォロアミダイト
発明者：齋藤 烈、藤本 健造、松田 成夫
 13. 固相上に固定化された光連結核酸
発明者：齋藤 烈、藤本 健造、芳野 英明
 14. DNA、RNA 中特定シトシンの点変異手法
発明者：齋藤 烈、藤本 健造、松田 成夫
 15. デアザアデニン基を含む核酸およびそのためのフォスフォロアミダイト
発明者：齋藤 烈、岡本 晃充、田中 一生
 16. シクロプロピル基含有 DNA
発明者：齋藤 烈、中谷 和彦、堂野 主税、小川 敦司
 17. 正孔輸送能を持つ核酸塩基とそれを含む DNA
齋藤 烈、岡本 晃充、田中 一生

他、海外特許 7件