

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4812054号
(P4812054)

(45) 発行日 平成23年11月9日(2011.11.9)

(24) 登録日 平成23年9月2日(2011.9.2)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 H 21/04 (2006.01)	C O 7 H 21/04 Z
C O 1 F 7/00 (2006.01)	C O 1 F 7/00 C
C O 7 H 19/10 (2006.01)	C O 7 H 19/10
C O 7 H 19/20 (2006.01)	C O 7 H 19/20
C O 7 H 21/02 (2006.01)	C O 7 H 21/02

請求項の数 2 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平11-257578	(73) 特許権者	503384627
(22) 出願日	平成11年9月10日(1999.9.10)		ナノハイブリッド カンパニー リミテッド
(65) 公開番号	特開2000-86694(P2000-86694A)		大韓民国 ソウル 151-745, カン
(43) 公開日	平成12年3月28日(2000.3.28)		アーク, シンリム洞, サン 56-1, バイオテクノロジー センター ビル
審査請求日	平成14年11月27日(2002.11.27)		ディング ルーム 208
審判番号	不服2007-27703(P2007-27703/J1)	(74) 代理人	100102842
審判請求日	平成19年10月10日(2007.10.10)		弁理士 葛和 清司
(31) 優先権主張番号	98-37497	(74) 代理人	100133134
(32) 優先日	平成10年9月11日(1998.9.11)		弁理士 高河原 芳子
(33) 優先権主張国	韓国(KR)	(72) 発明者	ジン ホー チョイ
			大韓民国 ソウル 151-745, カン
			ナム区, シンリム洞, サン 56-1, ソウル大学内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 遺伝子の保管及び伝達の可能な生-無機ハイブリッド複合体及びその製造方法

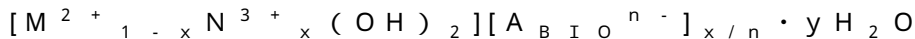
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

金属陽イオン、M(II)[a]とN(III)[b]の比を1/5 b/a + b 1/2に混合したM(II)とN(III)の塩の水溶液を塩基性物質で共沈させることにより、層間に陰イオンが挿入された安定した金属二重層水酸化物を形成する段階と、

50で層間の陰イオンを陰イオン性DNA又はRNAにイオン交換する段階からなる、下記化学式1の生 無機ハイブリッド複合体の製造方法。

<化学式1>



前記式において、Mは2価金属陽イオンであり、

Nは3価金属陽イオンであり、

A_{BIO}はnの陰電荷を呈する500~1,000bpの大きさのDNA又はRNAであり、

xは0より大きく1より小さい小数であり、

yは0より大きい正数である。

【請求項2】

MがMgであり、NがAlであることを特徴とする請求項1に記載の生-無機ハイブリッド複合体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

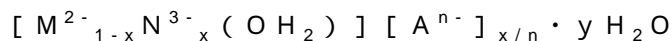
本発明は層状構造を有する無機物を担体として、DNAを含む生体物質をイオン交換させて生成する、遺伝子の保管及び伝達の可能な生 - 無機ハイブリッド複合体及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

一般に、層状構造を有する無機化合物は、その大部分が層間に多様な物質を含めえる特徴を持っている（層状無機化合物の例：アルミのシリケート、メタルフォスゲートなど）。格子層をなす金属イオンを異質同像置換させて層電荷を発生させるか、層状を改質させて、物理化学的吸着特性を付与することにより、多様な機能性ゲスト（guest）化学種を層間に導入させることができる。更に、多孔の大きさを調節して、選択的大きさの分子を物理的に吸着させる方法もよく知られている（多孔性無機化合物の例：架橋化粘土、MCM-41など）。このような層状構造を有する無機化合物の一つである金属イオン層水酸化物（layered double hydroxides；以下、LDH）は陰イオン粘土（anionic clays）と呼ばれ、陽電荷を呈する金属水酸化物層と層間にこの陽電荷を相殺させる陰イオンと水とから構成されている。この複合体は、一般的に下記の化学式で表現できる。

【0003】



前記式において、Mは2価金属陽イオンで、アルカリ土金属又は遷移金属、例えば、 Mg^{2-} 、 Ni^{2-} 、 Cu^{2-} 、 Zn^{2-} などであり、

Nは3価金属陽イオンで、遷移金属、例えば、 Al^{3-} 、 Cr^{3-} 、 Fe^{3-} 、 V^{3-} 、 Ga^{3-} などであり、

Aはn電荷を呈する陰イオン系化学種で、例えば、 NO_3^- 、 CO_3^{2-} 、 Cl^- 、 SO_4^{2-} 、メタレート（metalate）、有機酸の陰イオンなどであり、

xは0より大きく1より小さい小数であり、

yは0より大きい正数である。

【0004】

xによって金属比を変化させることで層電荷密度を調節し得る特徴があり、Aで示す多様な陰イオンはイオン交換反応及び共沈反応により簡単に水酸化物層間に導入することができる。

【0005】

金属二重層水酸化物とその誘導体は、触媒反応での技術的な重要性のため、分離技術、光学、医学、光学などの分野で、層状ナノ複合体としてかなりの関心を浴びており、これに対する研究が進行されている。例えば、文献[“Ordering of intercalated water and carbonate anions in hydrotalcite-An NMR study”, Journal Physical Chemistry, 1994, 98, 4050-4054]では、ヒドロタルサイト（hydrotalcite） $[Mg_3Al(OH)_8]^+ [0.5CO_3 \cdot mH_2O]^-$ （マグネシウムとアルミニウムを基にする金属二重層水酸化物のような構造を有する化合物の鉱物名）の層間陰イオン（carbonate）と層間水の構造を 1H と ^{13}C NMRを用いて解明した。文献[“Layered double hydroxides intercalated by polyoxometalate anions with keggin($-H_2W_{12}O_{40}^{6-}$), dawson($-P_2W_{18}O_{62}^{6-}$), and finke($Co_4(H_2O)_2(PW_9O_{34})_2^{10-}$) structure”, Inorganic Chemistry, 1996, 35, 6853-6860]には、水酸化物とアジフェートが層間挿入された Mg_3Al LDHの前駆体とから、イオン交換反応により、ポリオキソメタレート（ $P_2W_{18}O_{62}^{6-}$ 又は $Co_4(H_2O)_2(PW_9O_{34})_2^{10-}$ ）に架橋化させる合成法及びそれに対する構造的、熱的性質の評価結果について記載されている。文献[“Crystal structure of some double hydroxide minerals”, Mineralogical Magazine, 1973, 39[304], 377-389]には、いくつかのLDHの構造的特徴と可能な金属陽イオン及び有り触れた層間陰イオンの種類及び構造について紹介されている。文献[“Hydrotalcite-type anionic clays: Preparation, properties and applications”, Catalysis Today, 1991, 11, 173-301]には、LDHの歴史的背景及び可能な構成成分（例えば、金属陽イオン及び層間陰イオンの種類）、構造的性質及び応用性などがすべて記

10

20

30

40

50

載されている。

【0006】

一方、既存に遺伝子伝達体として使用されてきたバクテリア又は陽イオンのリポソーム複合体は、自体の毒性による副作用又は免疫反応及び低い発現率などの問題点を随伴したので、新規の生体物質保管体及び伝達体が要求されてきた。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、大部分の遺伝物質が磷酸イオンを含んでいて、陰電荷を呈する構造的特徴に着眼し、陰イオン交換反応により金属二重層水酸化物の層間に遺伝物質を挿入させることで、生-無機ハイブリッド複合体を製造することである。金属二重層水酸化物は酸性条件で溶解、中性又は塩基性領域では非常に安定した特性がある。このような特性は、易しく遺伝子又は生体物質を望むとおりに入れたり、取り出したりし得るようにし、よって遺伝子又はほかの生体物質などの保管体又は伝達体としての可能性を付与することができると思われる。また、本発明による物質は、従来のバクテリア又は陽イオンリポソーム複合体と異なり、人体に無害な金属水酸化物から構成されているだけでなく、発現又は人為的に適切に調節し得る利点がある。本発明は金属水酸化物を生体物質の保管体及び運搬体として使用し得るようにする最初の試しとしても大きい意義を有する。

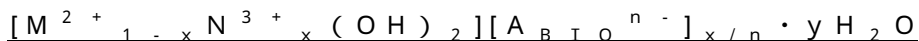
【0008】

【課題を解決するための手段】

前記目的を達成するため、本発明は、金属二重層水酸化物を担体として生体物質をイオン交換させることにより生成される、遺伝子の保管及び伝達が可能であり、安定性及び可逆的解離性がある下記化学式1の生-無機ハイブリッド複合体を提供する。

【0009】

<化学式1>



前記式において、Mは2価金属陽イオンであり、

Nは3価金属陽イオンであり、

A_{BIO} はnの陰電荷を呈する500~1,000bp大きさのDNA又はRNAであり

、

xは0より大きく1より小さい小数であり、

yは0より大きい正数である。

【0010】

【発明の実施の形態】

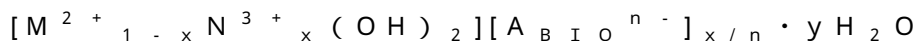
以下、本発明をより詳細に説明する。

【0011】

本発明の金属二重層水酸化物を担体として生体物質をイオン交換させることにより生成される、遺伝子の保管及び伝達が可能であり、安定性及び可逆的解離性がある生-無機ハイブリッド複合体は下記化学式1で表示される。

【0012】

<化学式1>



前記式において、Mは2価金属陽イオンであり、

Nは3価金属陽イオンであり、

A_{BIO} はnの陰電荷を呈する500~1,000bp大きさのDNA又はRNAであり

、

xは0より大きく1より小さい小数であり、

yは0より大きい正数である。

【0013】

特に、M及びNとしてはすべてのアルカリ土金属及び遷移金属が可能であるが、好ましくは、それぞれMg及びAlである。

【0014】

特に、 A_{BIO} はヌクレオシド5 - 1 燐酸塩陰イオン基及びヌクレオシド3 燐酸塩又は5 0 0 ~ 1 , 0 0 0 bp大きさの遺伝子の陰イオン基であり得る。

【0015】

層電荷を補償する A_{BIO} の一種であるヌクレオシド - 1 燐酸塩は遺伝子を構成する単位体としてよく知られた分子であり、ヌクレオシドは塩基と糖から構成され、糖に燐酸基がナトリウム塩の形態として結合されて、水溶液で陰電荷を呈するものと期待される。

【0016】

前記化学式1の生 - 無機複合ハイブリッドの製造方法はつぎのようである。一般に、金属陽イオン、 $M(II)[a]$ と $N(III)[b]$ の比を $1/5 \quad b/a + b \quad 1/2$ に混合した塩の水溶液を塩基性物質で共沈させることにより、ブルサイト (brucite: $Mg(OH)_2$) 構造の $M(II)$ の位置に $N(III)$ が異質同像置換されて、格子層に過量の陽電荷が誘導される。このように発生した層電荷を相殺させるため、反応溶液中の陰イオンが層間に導入されて、層間に陰イオンが挿入された安定した金属二重層水酸化物を形成する。層間の陰イオンを、いくつかの生体物質、具体的に、ヌクレオシド5 - 1 燐酸塩、ヌクレオシド燐酸塩又は5 0 0 ~ 1 , 0 0 0 bp大きさの遺伝子、つまりDNA又はRNAでイオン交換反応させて層電荷を補償することにより、前記化学式1の生 - 無機複合ハイブリッドが得られる。

10

【0017】

本発明では、前述したように、陰電荷を有する生体物質を金属水酸化物層間にイオン交換させることにより、2種の相違した物質が静電的引力で結合されて安定した構造を維持するようにし、かつ要求される場合、イオン交換反応、又は金属水酸化物を選択的に溶かすことにより、元の遺伝物質を変形されていない状態に回収することができる。

20

【0018】

本発明で使用した金属二重層水酸化物は、人体に無害な金属、特にマグネシウム又はアルミニウムから構成される場合、つまりMがMgであり、NがAlである場合には、酸性条件下で易しく溶けてイオン化可能であり、これら金属イオンは代謝作用により適切に身体の外に放出し得るものとしてよく知られている (マグネシウムとアルミニウムの水酸化物は胃壁の保護のための制酸剤として広く用いられている)。また、金属によって、酸性条件下で溶解される程度が異なるので、2価、3価の金属イオンを適切に考案すると、人為的に発現時間を調節することができる。

30

【0019】

本発明は、以下の実施例及び比較例によりもっと詳細に説明され、本発明の生成物に対する特性はつぎのような条件下でそれぞれ評価された。

【0020】

<特性評価条件>

1) 赤外線スペクトルを用いる評価

- ・ 試料の前処理：KBrと混合してディスク形態に圧縮した後、測定
- ・ 測定機器：パーキン-エルマー (Perkin-elmer) 分光計
- ・ 測定周波数範囲：400～4,000 cm^{-1}

2) 電気泳動法を用いる評価

i) pHに対する評価

- ・ 試料の前処理：HClでpHを調節し、1時間程度常温で処理
- ・ 測定方法：ブロム化エチジウム (ethidium bromide) で処理 (又は染色) し、0.7%アガロースゲル (agarose gel) 上に置き、電気泳動実施
- ・ 測定範囲：pH7、6、5、4、3、2、1

10

ii) DNase Iに対する評価

- ・ 試料の前処理：DNase Iで常温で0.5、1、24時間処理
- DNase Iで常温で1時間処理した後、これを混合溶液 (0.2M NaCl、40mM EDTA、1%SDS) でクエンチングさせ、pH2で1時間処理
- ・ 測定方法：0.7%アガロースゲル上に置き、電気泳動実施

20

<実施例1>

Mg(II)とAl(III)の比が3:1となるように、 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ と $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ を混合した溶液に0.2M NaOH溶液を滴加して共沈させることにより沈殿を得、これを洗浄し、遠心分離させて、層間に硝酸陰イオンが導入された金属二重層水酸化物 ($\text{MgAl}(\text{NO}_3)\text{-LDH}$ 、以下、 $\text{NO}_3\text{-LDH}$) を合成した。全過程は空気中の CO_2 による汚染を防ぐため、窒素雰囲気中で行った。

30

【0021】

合成した金属二重層水酸化物 ($\text{NO}_3\text{-LDH}$) のX線回折結果は図1(a)に、赤外線分光スペクトルは図2(b)に示す。

【0022】

このように得た金属二重層水酸化物 ($\text{NO}_3\text{-LDH}$) 懸濁液 (1mg/L mL H_2O) に、沸騰した蒸留水で溶かしたサイチジン-5-1燐酸塩 (cytidine-5-monophosphate(CMP)) 10mgを混ぜ合わせ、50の恒温槽で24時間反応させた。イオン交換反応が終わった後、沸騰させた蒸留水で3回にわたって生成物を洗浄して過量の燐酸塩を完全に除去し、70のオープンで乾燥させた。

40

【0023】

乾燥後、得られた生成物に対するX線回折分析結果は図1(b)に示し、赤外線分光スペクトルは図2(b)に示した。層間距離がCMPの大きさに相応し、赤外線スペクトルの吸収ピークがCMPの特徴的な作用基と一致することから、CMPがLDH層間に安定化されていることが分かった。これに基づいてLDH層間で予想されるCMPの可能な配列を図6(a)に示した。

【0024】

<実施例2>

実施例1で得た金属二重層水酸化物 ($\text{NO}_3\text{-LDH}$) 懸濁液 (1mg/L mL H_2O) に、実施例1と同方法により、沸騰した蒸留水に溶解したアデノシン5-1燐酸塩 (adenosine

50

5-monophosphate(AMP) 10 mgを混ぜ合わせ、50 の恒温槽で24時間反応させた。イオン交換反応が終わった後、沸騰した蒸留水で3回にわたって生成物を洗浄して過量の燐酸塩を完全に除去し、70 のオーブンで乾燥させた。

【0025】

乾燥後、得られた生成物に対するX線回折分析結果は図1(c)に示し、赤外線分光スペクトルは図2(c)に示した。層間距離がAMPの大きさに相応し、赤外線スペクトルの吸収ピークがAMPの特徴的な作用基と一致することから、AMPがLDH層間に安定化されていることが分かった。同様に、LDH層間で予想されるAMPの可能な配列を図6(b)に示した。

【0026】

<実施例3>

実施例1で得た金属二重層水酸化物(NO_3 -LDH)懸濁液(1mg/L mL H_2O)に、実施例1と同方法により、沸かした蒸留水で溶かしたグアノシン5-1燐酸塩(guanosine 5-monophosphate(GMP)) 10 mgを混ぜ合わせ、50 の恒温槽で24時間反応させた。イオン交換反応が終わった後、沸騰した蒸留水で3回にわたって生成物を洗浄して過量の燐酸塩を完全に除去し、70 のオーブンで乾燥させた。

【0027】

乾燥後、得られた生成物に対するX線回折分析結果は図1(d)に示し、赤外線分光スペクトルは図2(d)に示した。層間距離がGMPの大きさに相応し、赤外線スペクトルの吸収ピークがGMPの特徴的な作用基と一致することから、GMPがLDH層間に安定化されていることが分かった。同様に、LDH層間で予想されるGMPの可能な配列を図6(c)に示した。

【0028】

<実施例4>

実施例1で得た金属二重層水酸化物(NO_3 -LDH)懸濁液(1mg/L mL H_2O)に、実施例1と同方法により、沸騰させた蒸留水で溶かしたヘリングテスト(Herring testes) DNA(以下、DNA) 10 mgを混ぜ合わせ、50 の恒温槽で24時間反応させた。イオン交換反応が終わった後、沸騰した蒸留水で3回にわたって生成物を洗浄して過量のDNAを完全に除去し、70 のオーブンで乾燥させた。

【0029】

乾燥後、得られた生成物に対するX線回折分析結果は図1(e)に示し、赤外線分光スペクトルは図2(e)に示した。層間距離がDNAの厚さに相応し、赤外線スペクトルの吸収ピークがDNAの特徴的な作用基と一致することから、DNAがLDH層間に安定化されていることが分かった。

【0030】

図3はDNA-LDHをpH変化条件で電気泳動させた結果を示すもので、レーン4から8までは、電気泳動による引かれがないことから、DNAの陰電荷がLDH層間で補償された状態であることが分かる。反面、レーン9と10では引かれが現れることから、pH3未満、特にpH2以下では、LDHの層が溶けて、層内のDNAが放出されて引かれると判断される。この際に、引かれ程度をレーン3と比較してみると、最初の状態のまま維持されたことが分かる。

【0031】

図4はDNA-LDHをDNase Iで処理して、時間による変化を観察した結果である。DNase IとはDNAを選択的に分解させる酵素である。レーン6、8、10はレーン4と同一であることから、層内のDNAがそのまま維持されることが分かった。このことは、DNAのみを同一条件で処理したレーン5、7、9と比較するとき、かなり対照的な結果である。これをより確実に確認するため、レーン8の試料を取ってDNase Iの作用をクエンチングさせ、pH2で1時間処理して、層間のDNAが放出されるようにしたところ、レーン11で見えるように、層間のDNAがそのまま保存されていることが分かった。LDHの層内にDNAを挿入し、次いで、DNase Iで処理した後

10

20

30

40

50

、層間のDNAが保存された状態を図7に概略的に示した。したがって、LDHがDNA及び生体物質を保管するのに非常に安定した担体であり、易しく解離させ得る優秀な特性を有することを確認することができた。

【0032】

<実施例5>

実施例2と同様に、実施例1で得た金属二重層水酸化物(NO_3 -LDH)懸濁液(1mg/L mL H_2O)に、実施例1と同方法により、沸かした蒸留水で溶かしたアデノシン5-リン酸塩(ATP)10mgを混ぜ合わせ、50の恒温槽で24時間反応させた。イオン交換反応が終わった後、沸かした蒸留水で3回にわたって生成物を洗浄して過量のATPをすっかり除去し、オープンで乾燥させた。

10

【0033】

乾燥後、得られた生成物に対するX-線回折分析結果は図5(b)に示した。層間距離を示す001ピーク的位置が出発物質に対して低い角度に移されたことから、層と層との間が膨張し、これはATPの厚さに相応するので、これらがLDH層間に安定されていることが分かった。

【0034】

<実施例6>

実施例2と同様に、実施例1で得た金属二重層水酸化物(NO_3 -LDH)懸濁液(1mg/L mL H_2O)に、実施例1と同方法により、沸かした蒸留水で溶かしたアンチセンス単一ストランド(antisense single strand)RNA(以下、RNA)10mgを混ぜ合わせ、50の恒温槽で24時間反応させた。イオン交換反応が終わった後、沸かした蒸留水で3回にわたって生成物を洗浄して過量のRNAをすっかり除去し、オープンで乾燥させた。

20

【0035】

乾燥後、得られた生成物に対するX-線回折分析結果は図5(c)に示した。層間距離を示す001ピーク的位置が出発物質に対して低い角度に移されたことから、層と層との間が膨張し、これはRNAの厚さに相応するので、これらがLDH層間に安定されていることが分かった。

【0036】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明によると、人体に無害であり、可逆的に易しく解離され、遺伝子の保管及び伝達が可能であり、安定した生-無機ハイブリッド複合体が得られる。

30

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明による合成方法により製造された実施例1のヌクレオシド-1リン酸塩及びDNA-層状構造化合物(金属二重層水酸化物:LDH)複合体のX-線回折図で、(a)はLDH、(b)はCMP-LDH、(c)はAMP-LDH、(d)はGMP-LDH、(e)はDNA-LDHのX-線回折図である。

【図2】前記と同一の誘導体に対する赤外線分光スペクトルである。

【図3】実施例1のDNA-LDH複合体のpH変化による解離程度を電気泳動法により観察した結果図で、レーン1は / Hind IIIカット(cut) DNAマーカー(marker)(下に、23.1、9.4、6.5、4.3、2.3、2.0 kbp)、レーン2は500 bpマーカー、レーン3は本合成に使用されたDNA、レーン4から10まではDNA-LDH複合体をそれぞれpH7.6、5、4、3、2、1で処理した後電気泳動させた結果図である。

40

【図4】実施例1のDNA-LDHの複合体をジオキシリボヌクレアゼ(DNase I)で処理して電気泳動させた結果図で、レーン1、2及び3は図3と同一マーカー、レーン4はDNA-LDHをそのまま使用したもの、レーン5、7、9はDNAのみをDNase Iで0.5、1、24時間処理した結果、レーン6、8、10はDNA-LDHの複合体を同一方法でDNase Iで0.5、1、24時間それぞれ処理最多結果、レーン11はDNA-LDHの複合体をDNase Iで1時間処理した跡、これをクエンチン

50

グさせ、pH 2で1時間放置した後、電気泳動させた結果を示す図である。

【図5】本発明により合成された(a)LDH(NO₃形態)、(b)ATP-LDH、(c)RNA-LDH、(d)DNA-LDHのX線回折図である。

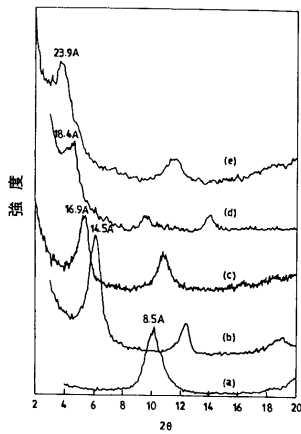
【図6】(a)CMP-LDH、(b)AMP-LDH、(c)GMP-LDHの概略図である。

【図7】実施例によるLDH-DNAハイブリッド形成及びDNase Iによる処理過程の概略模式図である

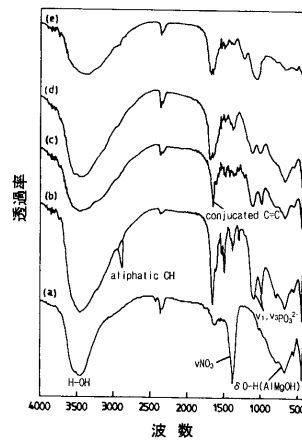
【符号の説明】

1 水酸化物層

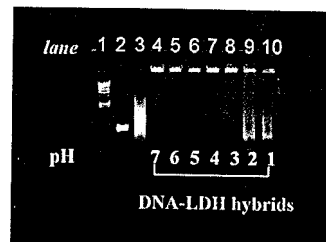
【図1】



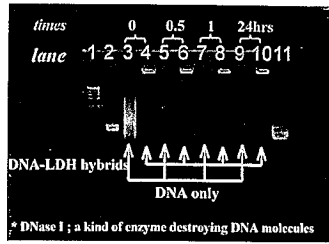
【図2】



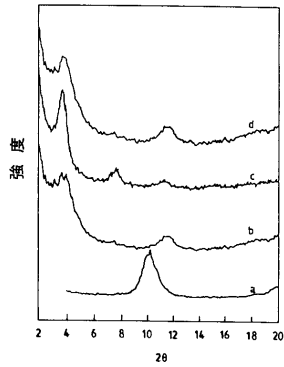
【図3】



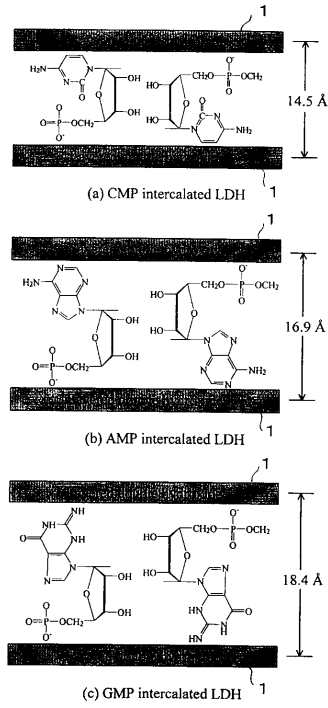
【 図 4 】



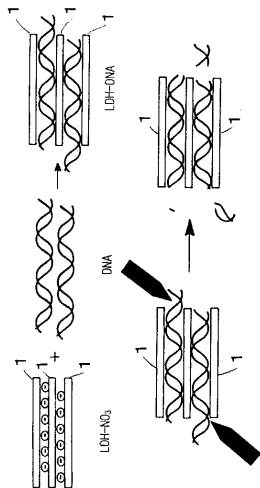
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 C 1 2 N 15/00 (2006.01) C 1 2 N 15/00

(72)発明者 ソー ヤン カク
 大韓民国 ソウル 1 5 1 - 7 4 5 , カンナム区 , シンリム洞 , サン 5 6 - 1 , ソウル大学内
 (72)発明者 ゴン サン パク
 大韓民国 ソウル 1 5 1 - 7 4 5 , カンナム区 , シンリム洞 , サン 5 6 - 1 , ソウル大学内

合議体

審判長 井上 雅博
 審判官 井上 千弥子
 審判官 木村 敏康

(56)参考文献 国際公開第 9 6 / 1 6 6 3 4 (W O , A 1)
 特開平 6 - 9 3 5 8 (J P , A)
 會澤敏雄、若松義信、成田栄一、ヌクレオチドの層状複水酸化物へのインターカレーション、総合技術教育研究センター報、1994年、第3号、第7-12頁
 会沢敏雄、若松義信、成田栄一、ヌクレオチド層状複水酸化物へのインターカレーション、日本化学会第65春季年会講演予稿集、1993年、第7頁
 成田栄一、佐々木邦明、対馬勇禧、ドラッグキャリアとしての層状複水酸化物、Pharm Tech Japan、1998年4月、Vol.14、No.14、pp.513-522
 會澤敏雄、若松義信、成田栄一、DNAを構成するヌクレオチドのLDHへのインターカレーション、日本化学会第66秋季年会講演予稿集、1993年、第330頁

(58)調査した分野(Int.Cl.、DB名)

C07H21/04,19/10,19/20,21/02
 C12N15/00
 CAPLUS
 JSTPLUS
 JST7580
 JMEDPLUS