

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「新機能創出を目指した分子技術の構築」  
研究課題「画期的な新規核酸医薬の分子技術の  
創出」

## 研究終了報告書

研究期間 平成24年10月～平成30年3月

研究代表者：横田 隆徳  
(東京医科歯科大学大学院医歯学総  
合研究科 教授)

## § 1 研究実施の概要

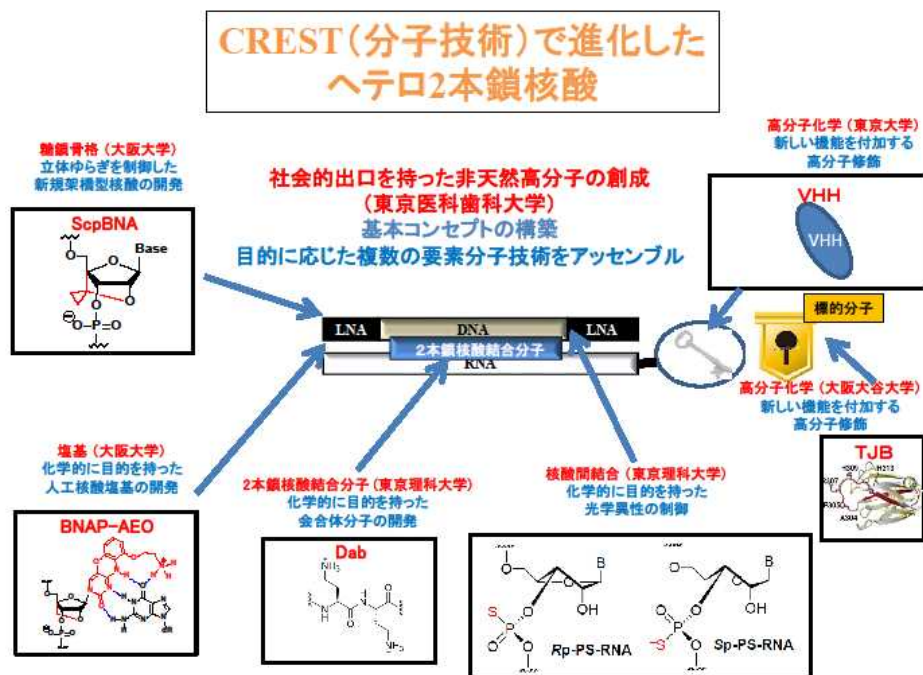
### (1) 実施概要

ヘテロ2本鎖核酸を共通のプラットフォームに、新規核酸医薬創製のための分子技術の開発を目指した。

「ヘテロ2本鎖核酸」や「リン原子上のキラリティー制御法」に対して、最大限の機能を発揮できる新たな糖鎖骨格修飾を目的とし、シクロプロパン導入型糖部架橋核酸

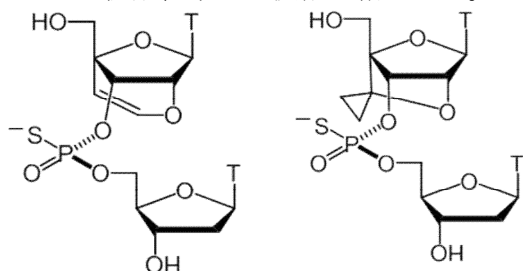
“scpBNA”、糖部エチレン架橋型核酸“DpNA”を開発した。DpNAは、DNAよりもRNAに対する選択的親和性を有し、scpBNAはプロトタイプの2',4'-BNA/LNAを上回る優れた二重鎖形成能と酵素耐性能を獲得することを見出した(小比賀グループ)。また、圧倒的な二重鎖形成能を目的として、フェノキサジン人工塩基導入型糖部架橋核酸“BNAP-AEO”を創成し、これまでに類を見ない高い二重鎖形成能に成功した(小比賀グループ)。さらに、核酸間結合の修飾としてリン原子上のキラリティーを十分に制御したホスホロチオエート型核酸誘導体を開発した(和田グループ)。

経口投与を可能とするために、2本鎖核酸に結合しヌクレアーゼ耐性を有する新規カチオン性人工オリゴ糖及び人工ペプチド(Dab)を開発した(和田グループ)。高度ヌクレアーゼ耐性ビタミンE結合型ヘテロ2本鎖核酸を、tight junction binder(TJB)であるm19と注腸併用投与することにより、in vivoで肝組織特異的な経腸送達に成功した(村上グループ)。また、ビタミンE結合型ヘテロ2本鎖核酸の有効性の機序として生体内の輸送蛋白を同定し、細胞質内での2本鎖分離及び細胞内輸送経路を明らかにした(横田グループ)。加えて、異なる分子構造で新規の薬効を示す各種第2世代のヘテロ核酸を複数種開発した。これによって従来型では困難であった標的分子の制御が可能となった。さらに特筆すべきは、「元気な老い」の実現に懸案であった核酸の血液脳関門の突破に成功して、アルツハイマー病など中枢神経疾患のヘテロ核酸による分子標的治療に大きな突破口ができた。(横田グループ)。標的臓器や細胞への特異的なデリバリーのために、ドメイン抗体とのコンジュゲート作製技術を確認し、一方でドメイン抗体探索を行いシングルドメイン抗体(VHH)の有力な特定配列の選定に成功した(津本グループ)。



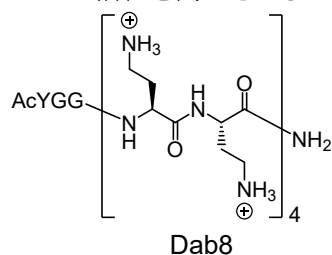
## (2) 顕著な成果

1. 新たな架橋型人工核酸としてエチレン架橋型核酸 (DpNA、左下図) 及びシクロプロパン導入型糖部架橋核酸 (scpBNA、右下図) を開発した (PCT/JP2015/054308)。scpBNA は、相補鎖 RNA に対して高い二重鎖形成能を保持しつつ、3' -エキソヌクレアーゼに対してプロトタイプの 2', 4' -BNA/LNA を上回る優れた安定性を示した。さらに、これらを用いてリン原子上のキラリティーを十分に制御したホスホロチオエート型核酸誘導体の合成にも成功し、ヘテロ 2 本鎖核酸の安全性向上に資する、そして他国に先駆けて核酸化学基盤技術を創生した。



2. プロトタイプ 2', 4' -BNA/LNA のメチレン架橋構造はそのままに、塩基部位に新たな修飾を施した糖部架橋核酸 “BNAP シリーズ” を開発した。BNAP シリーズ代表例として “BNAP-AEO (BNAP-AminoEthOxy)” (下図) を組み込んだオリゴ核酸は、グアニンを特異的に認識しつつ相補鎖核酸に対してこれまでに類を見ない圧倒的な二重鎖形成能に成功し、ヘテロ 2 本鎖核酸の更なる有効性向上に有用な塩基修飾を見出した。

3. 人工カチオン性ペプチド Dab8 (下図) を添加することにより、RNase A による DNA/RNA 二本鎖の分解反応が阻害されるのに対し、RNase H による DNA/RNA 二本鎖の切断反応が促進されることを見出した。Dab8 が、ヘテロ 2 本鎖核酸の安定性を向上させると同時に、医薬としての活性を向上させることを期待できる特筆すべき成果である。



## < 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

### 1. ヘテロ 2 本鎖核酸の有効性機序解明及び各種第 2 世代ヘテロ 2 本鎖核酸の開発

従来の核酸医薬よりはるかに高い有効性を示す「ヘテロ 2 本鎖核酸(HD0)」の有効性の機序を明らかにして、アンチセンス核酸の副作用の軽減に成功し、これらの結果は Nature Communications に掲載された。さらに、異なる分子構造で新規の薬効を示す各種第 2 世代のヘテロ核酸を複数種開発して特許申請 (PCT/JP2014/003208、PCT/JP2014/002882、特願 2016-191548) をし、これらの知財を継承した医科歯科大発のバイオベンチャーが設立されて、ヘテロ核酸の臨床応用へ大きな進歩を果たした。

### 2. ヘテロ 2 本鎖核酸の基盤となる新規核酸化学の創成

ヘテロ 2 本鎖核酸の有効性・安全性の向上の基盤となる、エチレン架橋型核酸及びシクロプロパン導入型糖部架橋核酸、BNAP シリーズ、人工カチオン性ペプチドなどの複数の新規核酸化学技術のアミダイト体の合成に成功し、安定供給可能な合成経路の確立ができたことから、製品販売化を実現できれば、現在、アカデミックや製薬企業を含めて精力的に研究が進められている核酸医薬開発において、幅広く活用できる可能性を秘めており、今後の核酸医薬・診断薬開発において大きな発展が見込める。

### 3. ヘテロ 2 本鎖核酸の DDS の開発

細胞間隙経路特異的に腸管上皮透過を亢進する tight junction modulator とビタミン E 化学修飾を組み合わせることで、ヘテロ 2 本鎖核酸を消化管から有効に送達できる技術を確立した。本技術は、新規合成核酸分子の経腸製剤化の基盤技術の一つとして、その実用化に寄与するものと期待される。さらに、血液脳関門の通過のヘテロ 2 本鎖核酸の分子構造の開発に成功して、アルツハイマー病など中枢神経疾患のヘテロ核酸による分子標的治療に大きな突破口ができた。

## § 2 研究実施体制

### (1) 研究チームの体制について

#### ① 横田グループ

##### 研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	横田 隆徳	東京医科歯科大学脳神経病態学分野	教授	H24.10～
	永田 哲也	同上	プロジェクト講師	H26.11～
*	仁科 一隆	同上	特任助教	H24.10～H28.3
*	石黒 太郎	同上	特任助教	H27.4～H27.9
*	由井 大錦	同上	特任助教	H27.4～H28.9
*	坂上 史佳	同上	特任助教	H27.4～
*	吉岡 耕太郎	同上	博士 特任助教	H25.4～H28.3 H28.4～
	桑原 宏哉	同上	特任助教	H24.10～
	浅田 健	同上	特任助教	H29.4～
*	朴 文英	同上	特任研究員	H24.10～H28.3
	井原 健介	同上	特任研究員	H27.4～H28.3
*	吉田 規恵	同上	技術補佐員	H24.10～
	宮田 悠	同上	技術補佐員	H29.4～
*	広瀬 貴子	同上	研究補助員	H26.4～H27.6
*	内田 紀美子	同上	研究補助員	H27.7～H29.3
	仁科 智子	同上	博士	H24.10～H28.3
	國枝 泰希	同上	博士	H26.4～
	長谷川 樹里	同上	博士	H27.4～
	浅見 裕太郎	同上	博士	H29.4～
	Su Su Lei Mon	同上	博士	H29.4～
	東 美和	同上	博士	H27.4～H29.3
	銭谷 怜史	同上	博士	H27.4～H29.3
	大谷木 正貴	同上	博士	H29.4～
	小野 大介	同上	博士	H29.4～
	佐野 達彦	同上	博士	H29.4～
	沼田 純奈	同上	修士	H24.10～H26.3
	筋野 裕美子	同上	修士	H25.4～H27.3
	新田 佳子	同上	修士	H25.4～H27.3
	下浦 貴大	同上	修士	H26.4～H28.3
	安田 永智	同上	修士	H29.4～

##### 研究項目

- ・ヘテロ2本鎖核酸の生体内および細胞内の輸送経路や標的遺伝子抑制の細胞内部位・抑制機構の検索
- ・新規ヘテロ核酸の創生

②和田グループ

研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	和田 猛	東京理科大学 薬学部生命創薬科学科 東京大学大学院 新領域創成科学研究科	教授  准教授	H25.4~H30.3  H24.10~H25.3
(*)	原(岩田) 倫太朗	東京理科大学 薬学部生命創薬科学科 東京大学大学院 新領域創成科学研究科	助教  特任研究員(*)	H25.4~H30.3  H24.10~H25.3
*	額賀 陽平	東京理科大学 薬学部生命創薬科学科 東京大学大学院 新領域創成科学研究科	博士研究員  博士	H25.4~H29.3  H24.10~H25.3
*	前田 雄介	東京理科大学 薬学部生命創薬科学科 東京大学大学院 新領域創成科学研究科	博士研究員  博士	H25.4~H28.3  H24.10~H25.3
	堀尾 裕人	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	博士	H24.10~H27.3
	植原 渉	同上	博士	H25.4~H26.3
	土井 明子	同上	修士	H24.10~H25.3
	濱村 友香	同上	修士	H24.10~H26.3
	久田 有希	同上	修士	H25.4~H27.3
	藤巻 春奈	同上	修士	H25.4~H27.3
	佐伯 祐樹	東京理科大学 薬学部薬学科	学士	H27.4~H29.3
	齋藤 竜也	東京理科大学 薬学研究科薬科学専攻	修士	H27.4~H29.3
	吉野 怜次郎	同上	修士	H27.4~H29.3
	小暮 智紀	同上	修士	H29.4~H30.3
	末永 拓	同上	修士	H29.4~H30.3

研究項目

- ・立体が制御されたホスホロチオエート結合を有する新規架橋型人工核酸の合成
- ・立体が制御されたボラノホスフェート結合を有する人工核酸の合成
- ・高活性核酸医薬の分子選択とリン原子絶対立体配置の決定手法の開発
- ・カチオン性人工オリゴ糖および人工ペプチドによるヘテロ2本鎖核酸の安定化

③小比賀グループ

研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	小比賀 聡	大阪大学薬学研究科	教授	H24.10~
	山本 剛史	同上	助教	H24.10~H27.3
*	中川 治	同上	特任講師(常勤)	H26.4~
*	山口 卓男	同上	特任助教(常勤)	H25.2~H26.3
	大澤 昂	同上	D3	H24.10~H27.3

	下 剛典	同上	D3	H25.4～
	原 孝志	同上	D3	H24.10～H29.3
	堀場 昌彦	同上	D2	H26.4～
	岸本 悠希	同上	D1	H28.4～
	安原 秀典	同上	M2	H24.10～H26.3
	藤井 茜	同上	M1	H29.4～

研究項目

・リン原子上のキラリティー制御に資する新規な架橋型人工核酸の設計・合成・機能評価

#### ④村上グループ

研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	村上 正裕	大阪大谷大学薬学部薬学科	教授	H24.10～H30.3
	堀切 勇児	同上	准教授	H26.10～H30.3
	高間 雅志	同上	助教	H24.10～H26.3
■	渡辺 知恵	同上	CREST 研究員	H24.10～H26.3
	渡辺 知恵	同上	助教	H26.4～H30.3
*	村上 かよこ	同上	非常勤職員	H26.4～H30.3
■	程 禱	同上	CREST 研究員	H26.4～H30.3
■	村尾 聡	同上	CREST 研究員	H29.2～H30.3

研究項目

- ・経口投与の達成のための分子技術の開発
- ・核酸分子の経腸送達技術に関する検討
- ・新規ヘテロ核酸分子の消化管安定性の評価

#### ⑤津本グループ

研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	津本 浩平	東京大学大学院工学系研究科	教授	H24.10～H29.3
	長門石 暁	同上	助教	H24.10～H29.3
	Jose Manuel Martinez Caaveiro	同上	主幹研究員	H24.10～H29.1
	秋葉 宏樹	同上	特任研究員	H26.4～H28.9
*	山崎 昌子	同上	研究補助員	H27.10～H28.3
*	西田 亜季	同上	学術支援専門職員	H28.1～H28.3
*	宮鍋 一紘	同上	研究補助員	H28.4～H29.3
*	坪倉 由美	同上	研究補助員	H28.6～H28.11
*	Adam Marcin Wawro	同上	特任研究員	H28.10～H29.3

研究項目

・神経細胞系への DDS 分子技術の検討

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

横田グループ

ヘテロ2本鎖核酸の MOE・cEt など IONIS 社独自の化学修飾核酸における有効性を共同研究で行い、共著で論文発表した。

和田グループ

高活性核酸医薬の分子選択とリン原子絶対立体配置の決定手法の開発の研究項目に関して、東京大学工学部の鈴木勉教授との連携のもと、研究を遂行した。カチオン性人工オリゴ糖および人工ペプチドによるヘテロ2本鎖核酸の安定化の研究項目に関して、千葉工業大学の坂本泰一教授との連携のもと、研究を遂行した。

村上グループ

吸収促進剤による核酸分子の腸管上皮透過及び脈管系(とくにリンパ系)を介した体内移行過程を可視化するために、動的評価については、川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター・片岡一則センター長(前東京大学医学部及び工学部教授)、東京大学医学部耳鼻咽喉科・松本有助教、東京大学工学部・宮田完二郎准教授らのグループと、静的評価については、弘前大学医学部下田浩教授と協働して検討を行い重要な成果が得られた。

経消化管粘膜送達システムの基礎開発に関しては、大阪大谷大学及びCBC株式会社からの支援により、その基盤となる薬物担体を設計・試作し、特許出願(ヤヌス微粒子及びその製造方法PCT/JP2015/083082)した。



### § 3 研究実施内容及び成果

#### 3.1 ヘテロ2本鎖核酸の生体内および細胞内の輸送経路や標的遺伝子抑制の細胞内部位・抑制機構の検索 (東京医科歯科大学 横田グループ)

##### (1)研究実施内容及び成果

ヘテロ 2 本鎖核酸における生体内キャリアー蛋白や標的臓器への到達効率の検証、標的遺伝子制御効果をもたらす細胞内局在や輸送経路を明らかにする目的にて施行した。

##### A:ビタミンE結合ヘテロ2本鎖核酸における血中キャリアー蛋白、その有効性との関連の検証

ex vivo 及び、in vivo でのマウス血清検体に対して Gel-shift assay 法および Fluorescence correlation spectroscopy (FCS)法を用いてヘテロ 2 本鎖核酸と lipoprotein との結合能を評価し、1 本鎖核酸における血清中でのキャリアーがアルブミンであるのに対して、ビタミンE結合ヘテロ核酸ではリポプロテインであることを明らかにした。また、LDL 受容体ノックアウトマウスを用いてヘテロ 2 本鎖核酸の有効性への影響を評価したところ、ヘテロ 2 本鎖核酸による遺伝子抑制効果の向上が減弱することから、肝臓内への取り込み・遺伝子抑制効果の発現に対する LDL の関与を示した。以上から、ビタミン E 結合ヘテロ 2 本鎖核酸において標的臓器への血清中のデリバリー及び細胞内取り込みにおいてリポプロテインが重要な役割を担っていることを解明した。

##### B: 標的臓器への到達効率の検証

従来の方法では困難であった 13mer 前後と短い核酸の絶対定量系として定量的 RT-PCR 法および ELISA 法を確立させ、1 本鎖核酸とヘテロ 2 本鎖核酸の標的臓器への到達効率を比較検証した。短い核酸の絶対定量系として定量的 RT-PCR 法および ELISA 法を確立に成功し、ビタミン E 結合ヘテロ核酸の静脈注射による肝臓への到達効率が、1 本鎖アンチセンス核酸に比較して 3.9 倍に上昇していることを明らかにした。

##### C: 細胞内輸送経路の検証

分子イメージングである超解像度顕微鏡(N-STORM)を世界で初めて核酸医薬の細胞内動態解析への応用を検討したところ、蛍光色素結合したアンチセンス核酸の N-STORM による撮像を in vitro 及び in vivo にて成功し、マウス肝細胞内のヘテロ核酸の2本鎖の分離(unwind)は細胞質内の複数の特定の foci で起っており、核内へは主にアンチセンス鎖のみが到達していることが示された。

上記の N-STORM の結果からヘテロ 2 本鎖核酸は細胞質内で分離後、cRNA 鎖は細胞質内に留まり作用することが示唆された。この事実から今までヘテロ 2 本鎖核酸は核酸医薬を DNA 鎖に組み込んでいたのに対して、cRNA 鎖側に核酸医薬を組み込む発想に至り、以下のサブテーマ2に記載するヘテロキメラ 2 本鎖核酸の開発へと展開した。

##### D:ヘテロ2本鎖核酸の副作用検証

従来の 1 本鎖核酸及び Toc-HDO において血清中 LDL 抑制効果が同等の投与量(ED50, ED80)における血清中炎症性サイトカイン上昇及び肝毒性を評価したところ、ED50, ED80 のいずれの投与量でも炎症性サイトカイン上昇を認めず、Toc-HDO は高い LDL 抑制効果を保持したまま肝逸脱酵素の軽減に成功した。また、off target 効果の評価として ApolipoproteinB (ApoB) mRNA 標的のアンチセンス核酸を用いて ED80 量で投与し、肝組織内の遺伝子マイクロアレイ解析を行った。Off target を標的遺伝子以外で 50%以上抑制される遺伝子としたところ、従来の 1 本鎖核酸が 18 種、Toc-HDO が 11 種の off target 遺伝子を有していた。一方で、両者の off target 遺伝子は共通であり、Toc-HDO の off target 遺伝子は主鎖である 1 本鎖核酸の配列に依存することが明らかとなった。以上から今後の clinical application に off target 回避が毒性克服に重要な課題である。

本結果は、*Nat Commun.*に掲載された。

### 3.2 新規ヘテロ核酸の創生 (東京医科歯科大学 横田グループ)

#### (1)研究実施内容及び成果

##### A: 新規キメラ核酸の開発

従来の核酸医薬にはドラッグデリバリーシステムが内包されておらず、多くはデリバリー分子を直接結合させると標的遺伝子発現制御効果が減弱してしまう傾向があった。それを解決するために様々なリンカーを介してデリバリー分子と核酸医薬を結合させる方法が報告されているが、リンカーの組成や結合方式が複雑で、実用化の目途は立っていない。そこで我々は、まずリンカーとして人工核酸を用いて、核酸医薬とデリバリー分子を結合させた新規キメラ核酸の開発を目指した。

デリバリー分子として  $\alpha$ -tocopherol、リンカーに人工核酸である unlocked nucleic acid (UNA) を用いた新規キメラ核酸を考案した。マウスに投与することでの標的臓器へのデリバリー効率、及び標的遺伝子発現抑制効果を検証したところ、従来のアンチセンス核酸と比較して肝臓へのデリバリー効率が約 3.5 倍と向上し、標的遺伝子発現抑制効果の向上を達成した。

本結果は、*Mol Ther Nucleic Acids* に掲載された。

##### B: ヘテロキメラ二本鎖核酸の開発

さらに、上記のヘテロ二本鎖核酸の N-STROM の検証からヘテロ二本鎖核酸は細胞質内で分離後に cRNA 鎖は細胞質内に留まり作用することが示唆されたことから、細胞質内に存在する microRNA を標的とした核酸医薬の有効性向上において cRNA 鎖側の利用を着想した。具体的には、従来の DNA 鎖から cRNA 鎖側に組み込んだ第 2 世代ヘテロ二本鎖核酸医薬である「ヘテロキメラ二本鎖核酸医薬」を考案し、開発を目指した。

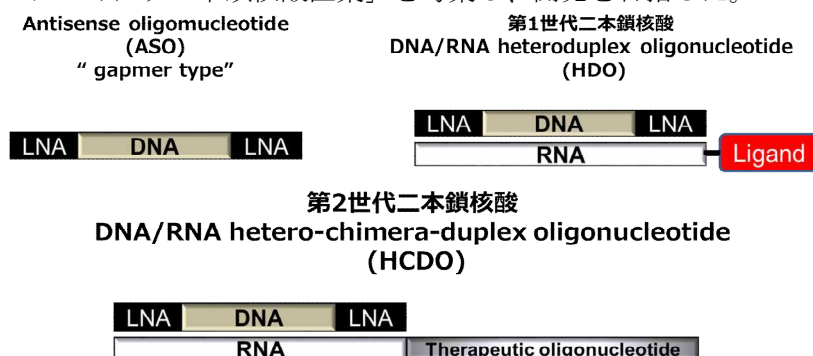


図: 従来の一本鎖ASO及び、第1世代・第2世代ヘテロ二本鎖核酸構造

実際に臨床試験が進められている microRNA-122 阻害薬である LNA/DNA 核酸医薬を cRNA 鎖側に組み込んだヘテロキメラ核酸を考案した。マウスにおいてヘテロキメラ二本鎖核酸は従来の一本鎖 microRNA 阻害薬と比較して ED50 にて約 13 倍の向上に成功し、microRNA によって制御される mRNA、表現型への効果においても従来の核酸医薬を上回る優れた制御能を確認した。引き続き、カニクイザルにおいても検証し、従来の一本鎖 microRNA 阻害薬と比較して高いマイクロ RNA 抑制効果及びそれに伴う血中コレステロール値への制御効果を多成した。

従来の mRNA 標的の場合には、リガンド分子である  $\alpha$ -tocopherol を結合していないヘテロ二本鎖核酸では、その有効性は向上できていなかった。しかし、異なる標的である microRNA においては、予想外なことにリガンド分子を用いることなく、本ヘテロキメラ二本鎖核酸構造を用いることのみで microRNA 抑制効果の向上を達成した。そこには二本鎖核酸特有の microRNA 抑制メカニズムが想定された。

本発見を基に特許出願 (PCT/JP2014/002882) を行った。

### 3. 3 リン原子上のキラリティーを制御したヘテロ2本鎖核酸および2本鎖核酸結合性分子の設計 (東京理科大学 和田グループ)

#### (1) 研究実施内容及び成果

##### A: リン原子上のキラリティーを制御したヘテロ2本鎖核酸の設計

リン原子上のキラリティー制御技術 (オキサザホスホリジン法) を用い、小比賀グループが合成した新規架橋型人工核酸を含むオリゴマーの固相合成を行った。また、ヘテロ2本鎖核酸の合成において必須な、ホスフェート結合と立体が制御されたホスホロチオエート結合を適切な場所に配置した P0/PS キメラ型核酸の立体選択的合成法を確立した。

##### B: 高活性核酸医薬の分子選択とリン原子絶対立体配置の決定手法の開発

安定同位体標識を含むリン原子の立体が制御されたモノマーを合成し、固相合成法による縮合反応を行い、高収率、高立体選択的にホスホロチオエート結合を構築する反応条件を確立した。今後、この手法を用いて安定同位体標識を含むリン原子の立体が制御されたアンチセンス核酸を合成し、高活性核酸医薬の分子選択手法が確立されることが期待できる。

##### C: 2本鎖核酸の主溝に静電的に結合する新規カチオン性分子の開発

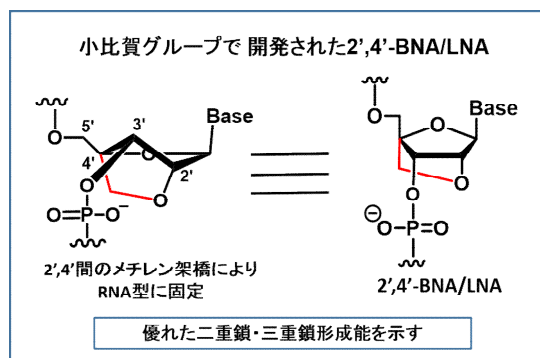
L-2,4-ジアミノブタン酸オリゴマー (Dab8) 及び L-2-アミノ-4-グアニジノブタン酸オリゴマー (Agb8) が、A型2重らせん構造を有する2本鎖核酸の主溝に静電的に結合し、2本鎖の熱的安定性を顕著に向上させることを明らかにした。特に、Dab8 は HD0 のヌクレアーゼ耐性を顕著に向上させる一方、RNase H 活性も向上させることを見出した。

### 3. 4 リン原子上のキラリティー制御に資する新規な架橋型人工核酸の設計・合成・機能評価 (大阪大学 小比賀グループ)

#### (1) 研究実施内容及び成果

小比賀グループで開発した糖部架橋型人工核酸 2',4'-BNA/LNA は、糖部コンフォメーションを DNA/RNA や RNA/RNA の A 型二重らせん構造中で存在する N 型配座に固定化したものであり、相補鎖核酸に対して、優れた二重鎖親和性を有する (図)。これは開発当初、これまでに類を見ない極めて優れた二重鎖形成能であったことから、世界中で利用され始め、また標的とする遺伝子発現を効果的に抑制できたことから、核酸医薬開発におけるグローバルスタンダード人工核酸分子としての地位を確立している。

そこで最初に、小比賀グループで開発したプロトタイプの 2',4'-BNA/LNA を、横田・和田グループで開発された“ヘテロ2本鎖核酸”と“リン原子のキラリティー制御法”へ応用すべく、大量合成を行い、横田・和田グループへ供給した。その結果、2',4'-BNA/LNA はヘテロ2本鎖核酸に対して効果的に活性向上に貢献し、和田グループにおいて、キラリティー制御法へ応用したところ、天然型核酸と同様に効果的にリン原子上のキラリティー制御ができることを見出された。



##### A: シクロプロパン導入型糖部架橋型核酸“scpBNA”

プロトタイプの 2',4'-BNA/LNA の結果を受けて、更にヘテロ2本鎖核酸法やリン原子上のキラリティー制御法への適用を拡張させるため、2',4'-BNA/LNA の糖部メチレン架橋部位にシクロプロパン修飾を施した“scpBNA”を新たに設計した (図)。リン原子上のキラリティー制御法には、糖部3'側の構造が反応性に大きく影響することが想定されることから、プロトタイプの 2',4'-BNA/LNA とほぼ同等か小さい修飾に限定される。scpBNA は、プロトタイプの 2',4'-BNA/LNA の架橋構造はそのままに、シクロプロパンの僅かな修飾を加えることで、優れた二重鎖形成能はそのままに新た

な機能性として、優れた酵素耐性能や薬効改善等の機能性付与を狙った分子設計とした。本分子の合成は、2',4'-BNA/LNA 合成の共通中間原料であるグルコースより得られる DBA を用いて行った。シクロプロパン環の構築は、クリンコビッチ反応により構築し、NMR にてその構造を確認した。シクロプロパン環構築後、核酸塩基としてチミン塩基を導入、そして糖部架橋構造を構築し、scpBNA のヌクレオシド体の合成を達成した。scpBNA を分子軌道計算でその安定構造を計算したところ、プロトタイプの 2',4'-BNA/LNA とほぼ同等の N 型糖部配座を有していることを確認した。この合成した scpBNA をオリゴ核酸に導入するために、DNA/RNA 導入前駆体となるアミダイト体へと誘導した。DNA/RNA 固相自動合成装置を用いてオリゴ核酸への導入を試みたところ、2',4'-BNA/LNA とほぼ同等の効率にてオリゴ核酸中に導入することに成功した。scpBNA を組み込んだオリゴ核酸の相補鎖 DNA、RNA に対する二重鎖形成能を融解温度測定 ( $T_m$ , 二重鎖が半分解離する温度。  $T_m$  値が高いほど二重鎖形成能が高い) にて評価したところ、プロトタイプの 2',4'-BNA/LNA とほぼ同等の二重鎖形成能を有することが明らかとなった。核酸医薬の開発において、生体内でのヌクレアーゼに対する耐性能獲得は、活性向上の観点から重要となる。そこで、蛇毒 3'-エキソヌクレアーゼに対する scpBNA の安定性を評価したところ、天然型 DNA が速やかに分解される過酷な条件下で十分な安定性を有することがわかった。更に 2',4'-BNA/LNA よりも有意に高い分解耐性を有することが明らかとなった。これは、2',4'-BNA/LNA のメチレン架橋部位にシクロプロパン環を導入したことによる立体的な影響により 2',4'-BNA/LNA よりも安定性が向上したものと考えられる。

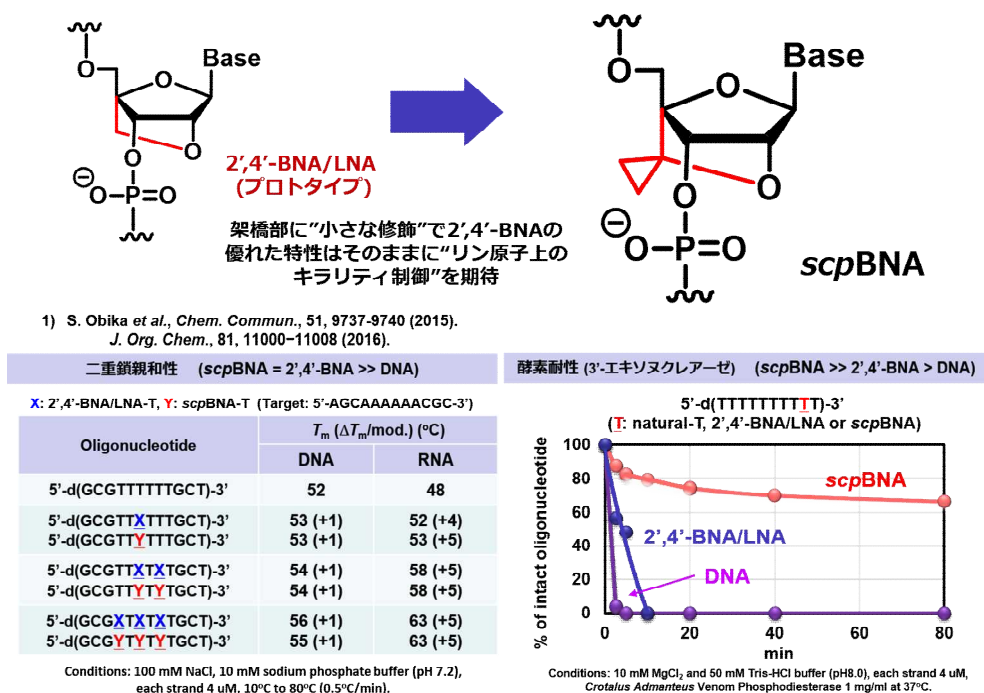
全 4 塩基種 (チミン、5-メチルシトシン、アデニン、グアニン) を有する scpBNA の合成は、核酸医薬への応用において、様々な遺伝子配列に対応させるためには必要不可欠となる。上述のようにチミン塩基を有する scpBNA の合成ルートは確立できたので、本合成法に基づいて、残りの 3 塩基体の合成を試みた。通常、チミン体はオリゴヌクレオチド導入時に核酸塩基の保護を必要とせず、また物性的にも取扱いが 4 塩基の中でも容易であることから、最初に試みられる塩基である。5-メチルシトシン塩基は、チミン体合成のほぼ最終工程で、チミン塩基から直接 5-メチルシトシン塩基へ改変する合成ルートを採用し、効率よく合成を確立できた。本手法は、チミン体の合成ルートをほぼ踏襲できることから合成上のメリットがある。一方、アデニン、グアニン塩基体については、チミン塩基の合成法を参考にしつつも、合成ルートの変更が余儀なくされたが、実用的な合成法を確立することができた。

これにより全 4 塩基を含む scpBNA の合成が達成できたので、全 4 塩基を有する scpBNA をオリゴ核酸に組み込み、相補鎖核酸に対する二重鎖形成能を  $T_m$  測定により評価した。その結果、プロトタイプの 2',4'-BNA/LNA と同様な優れた二重鎖形成能を有することを明らかとした。更に、酵素耐性能も十分であった。

核酸医薬分子として有望な基礎特性を有することが明らかとなったので、本分子の大量合成を実施し、ヘテロ2本鎖核酸に組み込み、横田グループへ供給した。更にリン原子上のキラリティー制御法へ応用すべく、scpBNA ヌクレオシドを和田グループへ提供した。その結果、リン原子上のキラリティー制御に効果的に成功した。

本結果は、*Chem. Commun., J. Org. Chem.* に掲載された。

Figure. シクロプロパン導入型糖部架橋型核酸 scpBNA の優れた特性

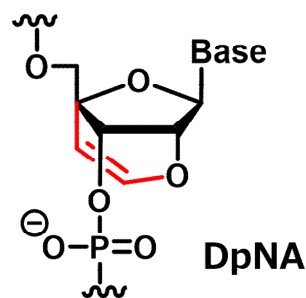


## B: 糖部エチレン架橋型人工核酸“DpNA”

糖部エチレン架橋型人工核酸 DpNA は、プロトタイプの 2',4'-BNA/LNA の 3',5'位間のメチレン架橋をエチレン架橋部位に改変した人工核酸である。糖部架橋構造は 2',4'-BNA/LNA より一炭素増炭により架橋環構造は僅かに拡大しているものの、エチレン架橋構造による水素原子数の減少により、架橋部が比較的コンパクトになるよう設計した。これにより、和田グループのリン原子上のキラリティー制御法への適用をより高めた分子設計となっている。種々合成経路・反応条件を検討した結果、5-メチルウリジンを出発原料として 10 工程にてチミン塩基を有する DpNA モノマーの合成に成功した。DpNA を組み込んだオリゴ核酸を種々合成することに成功し、二重鎖形成能を  $T_m$  測定により評価したところ、糖部架橋型人工核酸 ENA と比較すると僅かに親和性が低下する結果となったものの、天然型 DNA よりも有意に安定性が向上することが見出された。更に、相補鎖 DNA よりも RNA に対して選択的な親和性を有することが分かった。続いて DpNA を組み込んだオリゴ核酸の 3'-エキソヌクレアーゼに対する安定性を評価したところ、相当する ENA よりは耐性能が低かったものの、天然型 DNA と比較すると有意に安定性を獲得していることが明らかとなった。

本結果を受けて、リン原子上のキラリティー制御法への応用を目指し、DpNA ヌクレオシド体を和田グループへ提供した。DpNA についても効率よくキラリティー制御に成功し、糖部架橋部位に最小となるような修飾が、本技術において有効であることが示された。

本結果は、*J. Org. Chem.*に掲載された。



### C:BNAP シリーズ (BNAP, BNAP-AEO)

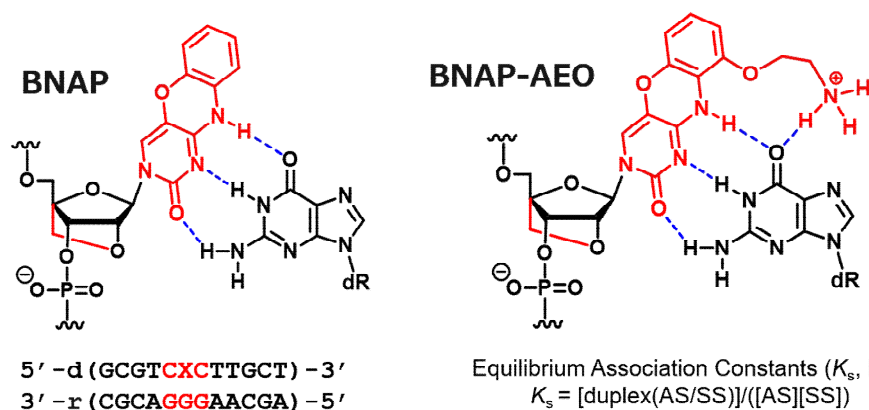
和田グループのリン原子上のキラリティー制御法において、プロトタイプの 2',4'-BNA/LNA や糖部架橋部に最小の修飾を施した scpBNA や DpNA は、効果的に適用可能であることが示された。これらの結果をフィードバックしつつ、更に新たな切り口から、プロトタイプ 2',4'-BNA/LNA のメチレン架橋構造はそのままに、塩基部位の修飾を施すことで、ヘテロ2本鎖核酸法へ有用な分子設計ができるのではないかと考えた。リン原子のキラリティー制御法は、糖部 3'位下部の立体的環境が重要な要素となる一方で、塩基領域は本法に比較的影響が少ないと想定され、塩基部位の修飾は理想的な結果が期待できる可能性を秘めている。更に塩基修飾は、相補鎖塩基の配列認識に直接関わっている領域であることから、核酸の特性を大きく改変することも可能である。そこで、三環性シトシン誘導体であるフェノキサジン塩基に着目し、フェノキサジン塩基を組み込んだ糖部架橋型人工核酸 BNAP (2',4'-BNA with Phenoxazine) を設計した(図)。BNAP スクレオシド体は、ウリジン塩基を有する 2',4'-BNA/LNA より 7 工程にて効率よく合成を達成した。また DNA 導入前駆体となるアミダイト体へ誘導し、DNA 自動合成装置を用いてオリゴ核酸への導入を試みたところ、縮合時間を僅かに延長するのみで天然型と同様な条件下で効率よく合成に成功した。BNAP を組み込んだオリゴ核酸の相補鎖 DNA、RNA に対する二重鎖形成能を  $T_m$  測定により評価した。その結果、BNAP は 5'-側隣接塩基がピリミジン塩基 (シトシン, チミン) の場合にその効果が最大となり、2',4'-BNA/LNA やフェノキサジン核酸を上回る二重鎖形成能を有することが明らかとなった。BNAP の優れた二重鎖形成能の獲得要因を詳細に評価すべく、熱力学的パラメーターを算出した。その結果、DNA/DNA の B 型二重らせん構造中ではフェノキサジン塩基の効果が優位であり、DNA/RNA の A 型らせん構造中では、2',4'-BNA/LNA 糖部の効果が主に機能していることが明らかとなった。また円二色性スペクトル (CD) 測定より、それらの二重らせん構造は、相当する天然型核酸とほぼ類似した構造を維持していることが示された。

BNAP の上述の結果を受けて、フェノキサジン塩基と 2',4'-BNA/LNA のコンビネーションは、二重鎖形成能向上を図る上で、極めて効果的であることが示された。そこで、BNAP を基本骨格として、更なる二重鎖形成能強化を目的とし、BNAP のフェノキサジン塩基中の 9 位にアミノエトキシ基を導入した BNAP-AEO (BNAP-AminoEthOxy) を新たに設計した(図)。本分子は、アミノエトキシ基の末端アミノ基でグアニンの O6 位と 4 本目の水素結合形成を図ることで、更なる二重鎖形成能向上を狙った設計としている。BNAP-AEO の合成は、BNAP で確立した合成経路を応用することで効率よく合成を達成できた。また BNAP-AEO を組み込んだオリゴ核酸の合成にも成功し、二重鎖形成能を  $T_m$  測定と結合定数により評価したところ、BNAP-AEO を組み込んだオリゴ核酸は、たった 1 塩基の修飾で、相当する天然のシチジン体と比較して、最大で約 1 万倍高い親和性を有することを見出した。更に 2',4'-BNA/LNA と比較しても約 150 倍、9-(アミノエトキシ)フェノキサジン(G-clamp) と比較しても約 10 倍高い親和性であった。一方で、核酸医薬の開発において、二重鎖親和性向上とともに、塩基識別能も重要な要素となる。そこで、BNAP-AEO を組み込んだオリゴ核酸の対面塩基に対する識別能を評価したところ、BNAP-AEO はグアニンに対して極めて優れた選択的親和性を有することが明らかとなった。G-clamp 塩基よりもその選択性が僅かに向上していることから、G-clamp 塩基と 2',4'-BNA/LNA のコンビネーションは二重鎖形成能の向上とともに、塩基識別能の向上にも寄与していることが示された。そして BNAP-AEO の 5',3'位側の隣接部位にミスマッチ塩基対を有する二重鎖形成能を評価したところ、その親和性が有意に低下した。BNAP-AEO は、隣接塩基と効果的にスタッキングすることで二重鎖親和性を狙った分子設計となっていることから、隣接塩基のミスマッチも厳密に識別することがわかった。本結果は、核酸医薬開発におけるオフターゲット効果を効果的に抑制できる可能性を秘めており、BNAP-AEO の核酸医薬への応用が大いに期待される。

現在、BNAP-AEO の大量合成法の確立に成功し、細胞を用いたアンチセンス遺伝子発現抑制活性評価の準備を進めている。その後、横田・和田グループへ供給することで、将来的にリン原子上のキラリティー制御法への応用やヘテロ2本鎖核酸法への応用を目指す。

BNAP については、*Org. Biomol. Chem.* に受理された。

Figure. BNAP シリーズの優れた二重鎖形成能



X:	dC	LNA- <sup>m</sup> C	Phenoxazine	BNAP	G-clamp	BNAP-AEO
$K_s$ ( $M^{-1}$ )	$2.8 \times 10^9$	$1.9 \times 10^{11}$	$8.6 \times 10^9$	$5.9 \times 10^{11}$	$2.5 \times 10^{12}$	$2.9 \times 10^{13}$
rel. $K_s$	1	68	3.1	$2.1 \times 10^2$	$9.1 \times 10^2$	$1.0 \times 10^4$

BNAP-AEOは、dC (10,000倍)、2',4'-BNA/LNA (約150倍)、BNAP (約50倍)、G-clamp (約10倍)の圧倒的な二重鎖形成能を獲得

Conditions: 2 mM phosphate-Na buffer (pH 7.2), 20 mM NaCl, 2  $\mu$ M each oligos, scan rate: 0.5°C/min at 260 nm.

dC: 2'-deoxycytidine, LNA-<sup>m</sup>C: 2',4'-BNA/LNA with 5-methylcytosine, Phenoxazine: 2'-deoxynucleoside with phenoxazine, G-clamp: 2'-deoxynucleoside with 9-aminoethoxy-phenoxazine (G-clamp).

### 3.5 経口投与の達成のための分子技術の開発(大阪大谷大学 村上グループ)

#### 1)研究実施内容及び成果

本研究では、新規二本鎖ヘテロ核酸分子を中心とする核酸分子の経口製剤化を可能とする経腸 DDS 技術の確立を目的とし、核酸分子の腸管上皮透過性の改善及び内因性輸送担体を利用した体内標的組織特異的経腸デリバリーの基盤となる分子技術に関する検討を行い、これを基に、ヘテロ2本鎖核酸の肝臓を中心とする臓器特異的経腸 DDS の設計・試作・評価を行った。実施方法としては、小動物から採取した腸管試料を用いて試作した核酸分子の安定性を *in vitro* 系にて評価することにより、核酸分子の腸管粘膜透過時における酵素分解に対する耐性を検討し、経腸吸収に適した核酸分子のデザインに資する情報を得た。また、腸管上皮培養細胞を用いたモデル系を確立し、モデル腸管細胞層に対する製剤化した核酸の透過率を検討することにより、経腸吸収に適した核酸製剤の評価を行った。一方、最適化された核酸製剤を *in situ* 腸管ループ法もしくは非侵襲的繰り返し注腸投与することによる標的臓器への移行動態、標的臓器送達率、核酸送達による標的遺伝子発現抑制効果および血清脂質の発現変動等を検討し、その結果を核酸分子の経腸DDS製剤の設計および投与設計に還元した。最後に、疾患モデル小動物を用いて、非侵襲法による核酸製剤の連続投与方法による *in vivo* における効果を検討した。これらの実施方法により、モデル核酸分子の安定性の改善に RNA のピリミジン 2' 位の F 化及び O-メチル化が有効であり、また、BNA gapmer 及び BNA gapmer と RNA の二本鎖核酸が腸管において安定性が高いことを示した。腸管粘膜透過性においては、核酸におけるビタミンE修飾自体が腸管粘膜透過性自体を改善する効果を持つことが判明し、モデル核酸や新規ヘテロ核酸分子において、長鎖不飽和脂肪酸 linoleic acid もしくは tight junction modulator である m19 とビタミンE修飾を併用することにより、相乗的に腸管粘膜透過性が向上し、経腸デリバリーにおいて有用であることが明らかとなった。一方、マウスを用いた *in vivo* 系における検討において、肝臓の ApoB mRNA を標的分子とする高度 nuclease 耐性ビタミンE結合型新規ヘテロ2本鎖核酸分子(Toc-HDO)を、前述の linoleic acid もしくは m19 と注腸併用投与することにより、肝臓特異的に経腸送達できることを確認し、さらに標的遺伝子である ApoB の発現低下およびそれに伴う血清中トリグリセリド・コレステロール値の低下を実証した。また、高コレステロール血症モデルマウスにおいても、非侵襲的繰り返し経腸投与により、血清中コレステロール値を低下させることを確認した。

本結果は、*Sci. Rep.*に掲載された。

核酸医薬の開発が進む中、未だ注射以外に有効で効率のよい全身性 DDS の例はほとんどない状況である。このため、本研究で用いた新規ヘテロ核酸分子の  $\alpha$ -tocopherol 修飾体が、有効な吸収促進剤との組み合わせによって経腸的に標的臓器に選択的に送達され、標的遺伝子を高効率で抑制し、その結果、薬理効果を得ることに成功した意義は大きい。核酸医薬は、その分子サイズからは、低分子医薬品と抗体医薬のような高分子バイオ医薬品との中間に位置づけられ、本研究で得られた知見は、核酸医薬品のみならず、経口製剤化の難しいバイオ医薬品の経腸デリバリーシステム開発の基盤の一つとなり得るものと考えられる。分子技術としては、吸収促進剤の効果とシナジーが得られる最適な分子修飾のデザインが重要であり、今回有効性が見出された Tight junction binder である m19 や長鎖不飽和脂肪酸を含め、各種吸収促進剤との複合を最適化するための分子設計及び製剤設計が重要であると結論され、本研究を通して、その一例を示し、有効性を実証することができた。

### 3.6 DDS の分子技術の開発(東京大学 津本グループ)

#### (1)研究実施内容及び成果

本研究項目では、ヘテロ 2 本鎖核酸の DDS に関する分子技術を検討した。この研究においては、標的化分子としてドメイン抗体(VHH, sdAb, nanobody)を用いた。ドメイン抗体はラクダ科動物の重鎖抗体の可変領域に由来し、単ドメイン蛋白質ながらも特異的・高親和性かつ球状蛋白質ならではの溶液安定性を保持した分子を得ることができる。研究期間の前半においては、EGFR を標



的とした既知の VHH EG2 を採用し、これを用いてヘテロ 2 本鎖核酸とのコンジュゲート作製、これを用いた標的化技術の検討へと進めた。EG2 は既報に従って大腸菌発現系により作製、またコンジュゲート用にシステイン残基を末端に有したもの(EG2-Cys)を一般的な手法によって作製した。反応性官能基を有した相補 RNA 鎖を合成し、gapmer との 2 本鎖形成後に EG2-Cys と反応させることによって DDS 分子修飾ヘテロ2本鎖核酸を作製することに成功した。この手法そのものはすでによく知られた技術の組み合わせでしかないものの、DDS のための基礎技術として有用であるといえる。一方で、EG2-Cys が単独で細胞内在化能を有しないことが実験により明らかとなり、ヘテロ2本鎖核酸の活性を発現することはできなかった。DDS 分子の細胞内動態の分析もしくはコントロールが重要であることが示唆された。

上記の検討を受け、研究期間後半には、動態をコントロールすることを主眼に置いた VHH の探索へと進めた。神経系への DDS 分子技術とするために、脳血管内皮をターゲットとしたリガンド取得に向け、ファージディスプレイならびに実験動物免疫による抗体取得へと進めた。

## §4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 4件、国際(欧文)誌 39件)

1. 著者、論文タイトル、掲載誌 巻、号、発行年

横田グループ

(国際(欧文)誌 5件)

1. Piao W, Nishina K, Yoshida-Tanaka K, Kuwahara H, Nishina T, Sakata M, Mizusawa H, Yokota T. Efficient in vivo delivery of antisense oligonucleotide to choroid plexus. *J Med Dent Sci.*60: 9-16, 2013.
2. Nishina K, Mizusawa H, Yokota T. Short interfering RNA and the central nervous system: development of nonviral delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 10: 289-292, 2013.
3. Machida A, Kuwahara H, Mayra A, Kubodera T, Hirai T, Sunaga F, Tajiri M, Hirai Y, Shimada T, Mizusawa H, Yokota T. Intraperitoneal administration of AAV9-shRNA inhibits target gene expression in the dorsal root ganglia of neonatal mice. *Mol Pain.* 18: 9-36, 2013.
4. Nishina T, Numata J, Nishina K, Yoshida-Tanaka K, Nitta K, Piao W, Iwata R, Ito S, Kuwahara H, Wada T, Mizusawa H, Yokota T. Chimeric Antisense Oligonucleotide Conjugated to  $\alpha$ -Tocopherol. *Mol Ther Nucleic Acids* 4: e220, 2015.
5. Nishina K, Piao W, Yoshida-Tanaka K, Sujino Y, Nishina T, Yamamoto T, Nitta K, Yoshioka K, Kuwahara H, Yasuhara H, Baba T, Ono F, Miyata K, Miyake K, Seth PP, Low A, Yoshida M, Bennett CF, Kataoka K, Mizusawa H, Obika S, Yokota T. DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing. *Nat Commun.* 10, pp.7969-7981, 2015.

和田グループ..

(国際(欧文)誌 19件)

1. Oka N, Tatsumi S, Matsumura F, Wada T. Glycosylation of alcohols using glycosyl boranophosphates as glycosyl donors. *Tetrahedron Lett.* 54, 3731-3734, 2013.
2. Ohmuro-Matsuyama Y, Nakano K, Kimura A, Ayabe K, Ihara M, Wada T, Ueda H. A Protein-Protein Interaction Assay Based on the Functional Complementation of Mutant Firefly Luciferases. *Anal. Chem.* 85, 7935-7940, 2013.
3. Noro M, Fujita S, Wada T. Stereoselective Synthesis of P-Modified  $\alpha$ -Glycosyl Phosphates by the Oxazaphospholidine Approach. *Org. Lett.* 15, 5948-5951, 2013.
4. Iwata R, Nishina K, Yokota T, Wada T. Synthesis and properties of double-stranded RNA-bindable oligodiaminogalactose derivatives conjugated with vitamin E. *Bioorg Med Chem.* 22, 1394-1403, 2014.
5. Saito K, Wada T. 3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl-tris(pyrrolidin-1-yl)phosphonium hexafluorophosphate (PyNTP) as a condensing reagent for solid-phase peptide synthesis. *Tetrahedron Lett.* 55, 1991-1993, 2014.
6. Uehara S, Hiura S, Higashida R, Oka N, Wada T. Solid-phase Synthesis of P-Boronated Oligonucleotides by the H-Boranophosphonate Method. *J Org Chem* 79, 3465-3472, 2014
7. Oka N, Murakami R, Kondo T, Wada T. Stereocontrolled synthesis of dinucleoside phosphorothioates using a fluorine tag. *J. Fluor. Chem.* 150, 85-91, 2013.
8. Maeda Y, Iwata R, Wada T. Synthesis of novel oligocationic peptides binding to RNA duplexes. *Peptide Science* 2012, 23-24, 2013.
9. Maeda Y, Iwata R, Wada T. Synthesis and properties of cationic oligopeptides with different side chain lengths that bind to RNA duplexes. *Bioorg Med Chem.* 21(7), 1717-1723, 2013.
10. Iwata R, Nakayama F, Hirochi S, Sato K, Piao W, Nishina K, Yokota T, Wada T. Synthesis and properties of vitamin E analog-conjugated neomycin for delivery of RNAi drugs to liver cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25 (4), 815-819, 2015.
11. Nishina T, Numata J, Nishina K, Yoshida-Tanaka K, Nitta K, Piao W, Iwata R, Ito S, Kuwahara H, Wada T, Mizusawa H, Yokota T. Chimeric Antisense Oligonucleotide Conjugated to  $\alpha$ -Tocopherol. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 4, e220, 2015.

12. Nukaga Y, Takemura T, Iwamoto N, Oka N, Wada T. Enhancement of affinity of 2'-O-Me-oligonucleotides for complementary RNA by incorporating a stereoregulated boranophosphate backbone. *RSC Adv.* 5, 2392-2395, 2015.
13. Hara I R, Doi A, Maeda Y, Wada T. Synthesis of oligodiaminomannoses and analysis of their RNA duplex binding properties and their potential application as siRNA-based drugs, *Org. Biomol. Chem.* 13, 9504-9515, 2015.
14. Nukaga Y, Oka N, Wada T. Stereocontrolled Solid-Phase Synthesis of Phosphate/Phosphorothioate (PO/PS) Chimeric Oligodeoxyribonucleotides on an Automated Synthesizer Using an Oxazaphospholidine-Phosphoramidite Method. *J. Org. Chem.* 81, 2753-2762, 2016.
15. Sato K, Wada T. One-pot conversion reactions of glycosyl boranophosphates into glycosyl phosphate derivatives via acyl phosphite intermediates. *Org. Biomol. Chem.* 14, 11092-11095, 2016.
16. Hara I R, Maeda Y, Sakamoto T, Wada T. Double-stranded RNA-binding artificial cationic oligosaccharides stabilizing siRNAs with a low N/P ratio. *Org. Biomol. Chem.* 15, 1710-1717, 2017.
17. Hara I R, Ogawa Y, Noro M, Wada T. Stereocontrolled Synthesis of P-Modified N-Acetylmannosamine- $\alpha$ -1-phosphate Analogs. *Chem. Lett.* 46, 1051-1053, 2017.
18. Hara I R, Kobayashi S, Noro M, Sato K, Wada T. Synthesis and properties of 2-deoxy-2-fluoromannosyl phosphate derivatives, *TETRAHEDRON* 73, 4560-4565, 2017.
19. Hara I R, Kageyama M, Arai K, Uchiyama N, Wada T. Synthesis of 2'-O-monohaloethoxymethyl-modified RNAs and their duplex formation ability, *RSC Advances* 7, 41297-41303, 2017.

和田グループ

(国内(和文)誌 4件)

1. 和田猛、核酸医薬におけるものづくりの力、*Antisense* 19 (1)、6-6、2015.
2. 岡夏央、和田猛、リン原子修飾オリゴ核酸の立体選択的合成、*有機合成化学協会誌* 74 (1)、31-44、2016.
3. 和田猛、核酸医薬への化学的アプローチ、*MEDCHEM NEWS* 26 (1)、18-21、2016.
4. 和田猛、薬として働く人工生体分子の合成、*理大 科学フォーラム* 6、26-27、2017.

小比賀グループ

(国際(欧文)誌 4件)

1. Yamaguchi T, Horiba M, Obika S. Synthesis and Properties of 2'-O,4'-C-Spirocyclopropylene Bridged Nucleic Acid (scpBNA), an Analogue of 2',4'-BNA/LNA Bearing a Cyclopropane Ring. *Chem Commun.* 51, 9737-9740, 2015.
2. Osawa T, Hari Y, Dohi M, Matsuda Y, Obika S. Synthesis and Properties of the 5-Methyluridine Derivative of 3,4-Dihydro-2H-pyran-Bridged Nucleic Acid (DpNA). *J Org Chem.* 80, 10474-10481, 2015.
3. Horiba M, Yamaguchi T, Obika S. Synthesis of scpBNA-<sup>13</sup>C, -A, and -G Monomers and Evaluation of the Binding Affinities of scpBNA-Modified Oligonucleotides Toward Complementary ssRNA and ssDNA. *J Org Chem.* 81, 11000-11008, 2016.
4. Kishimoto Y, Fujii A, Nakagawa O, Nagata T, Yokota T, Hari Y, Obika S. Synthesis and Thermal Stabilities of Oligonucleotides Containing 2'-O,4'-C-Methylene Bridged Nucleic Acid with a Phenoxazine Base. *Org Biomol Chem.* accepted.

村上グループ

(国際(欧文)誌 3件)

1. Murakami M, Nishina K, Watanabe C, Yoshida-Tanaka K, Piao W, Kuwahara H, Horikiri Y, Miyata K, Nishiyama N, Kataoka K, Yoshida M, Mizusawa H & Yokota T. Enteral siRNA delivery technique for therapeutic gene silencing in the liver via the lymphatic route. *Sci. Rep.*

- 5, 17035-17047, 2015.
2. Can colorectal delivery technology provide a platform for enteral oligonucleotide-based therapeutics? Murakami M, Watanabe C, *Drug Discov. Ther.* 10(5), 273-275, 2016.
3. Fabrication of Janus particles composed of poly (lactic-co-glycolic) acid and hard fat using a solvent evaporation method. Matsumoto A, Murao S, Watanabe C, Murakami M, *Drug Discov. Ther.* 10(6), 307-313, 2016.

津本グループ

(国際(欧文)誌 8件)

1. Tanaka K, Caaveiro JM, Morante K, González-Mañas JM, Tsumoto K. Structural basis for self-assembly of a cytolytic pore lined by protein and lipid. *Nat. Commun.* 6, 6337, 2015.
2. Kiyoshi M, Caaveiro JM, Kawai T, Tashiro S, Ide T, Asaoka Y, Hatayama K, Tsumoto K. Structural basis for binding of human IgG1 to its high-affinity human receptor Fc  $\gamma$  RI. *Nat. Commun.* 6, 6866, 2015.
3. Rujas E, Gulzar N, Morante K, Tsumoto K, Scott JK, Nieva JL, Caaveiro JM. Structural and Thermodynamic Basis of Epitope Binding by Neutralizing and Nonneutralizing Forms of the Anti-HIV-1 Antibody 4E10. *J. Virol.* 89, 11975-11989, 2015.
4. Tanaka K, Caaveiro JM, Tsumoto K. Bidirectional Transformation of a Metamorphic Protein between the Water-Soluble and Transmembrane Native States. *Biochemistry* 54, 6863-6866, 2015.
5. Ota C, Noguchi S, Nagatoishi S, Tsumoto K. Assessment of the Protein-Protein Interactions in a Highly Concentrated Antibody Solution by Using Raman Spectroscopy. *Pharm. Res.* 33, 956-969, 2016.
6. Morante K, Bellomio A, Gil-Cartón D, Redondo-Morata L, Sot J, Scheuring S, Valle M, González-Mañas JM, Tsumoto K, Caaveiro JM. Identification of a Membrane-bound Prepore Species Clarifies the Lytic Mechanism of Actinoporins. *J. Biol. Chem.* 291, 19210-19219, 2016.
7. Kudo S, Caaveiro JM, Nagatoishi S, Miyafusa T, Matsuura T, Sudou Y, Tsumoto K. Disruption of cell adhesion by an antibody targeting the cell-adhesive intermediate (X-dimer) of human P-cadherin. *Sci. Rep.* 7, 39518, 2017.
8. Yumura K, Akiba H, Nagatoishi S, Kusano-Arai O, Iwanari H, Hamakubo T, Tsumoto K. Use of SpyTag/SpyCatcher to construct bispecific antibodies that target two epitopes of a single antigen. *J Biochem.* 162, 203-210, 2017.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

横田グループ

1. 横田隆徳、仁科一隆. "DNA/RNA ヘテロ2本鎖核酸", 核酸医薬の創製と応用展開, pp21-28, 2016
2. 大谷木正貴, 横田隆徳. "核酸医薬による神経変性疾患の治療", 生体の科学, vol.67, No.4, pp.349-353, 2016.
3. 小野大介, 吉岡耕太郎, 永田哲也, 横田隆徳. "DNA/RNA ヘテロ 2 本鎖核酸の開発". *Medical Science Digest.* vol.42, No.10, pp.18-21, 2016.
4. 佐野達彦, 吉岡耕太郎, 永田哲也, 横田隆徳. "神経疾患の核酸医学と遺伝子治療", *Mebio.* vol.33, No.11, pp.89-98, 2016.
5. Yutaro Asami, Kotaro Yoshioka, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota. "Drug delivery system of therapeutic oligonucleotides", *Drug Discoveries & Therapeutics,* vol.10, No.5, pp.256-262, 2016.
6. 桑原宏哉、横田隆徳, "核酸医薬のナノDDS", 細胞工学, vol.34, No.10, pp.2-8, 2015
7. 吉岡耕太郎、桑原宏哉、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳, "核酸医薬研究の現況と展望", vol.73, No.6, pp.1057-1065, 2015.

8. 仁科一隆、吉岡耕太郎、桑原宏哉、横田隆徳, ”神経疾患に対する核酸医薬による遺伝子治療”, 神経内科, vol.83, No.4, pp.283-288, 2015.
9. 桑原宏哉, 仁科一隆, 横田隆徳. 核酸医薬のドラッグデリバリーシステム(DDS). メディカル・サイエンス・ダイジェスト. 40: 69-72, 2014.

和田グループ

1. 和田猛、三好大輔、杉本直己、他、核酸医薬の最前線《普及版》、シーエムシー出版、pp.250(2014).
2. 和田猛、森聖治、伊藤芳雄、秋山隆彦、茶谷直人、佐々木茂貴、新藤充、杉原多公通、野崎京子、千田憲孝、伊藤忍、中谷和彦、砂塚敏明、ブルース有機化学 第7版(上)、株式会社化学同人、pp. 340-376、pp.632-672(2014).
3. 岡夏央、松村史子、和田猛、楠木正一、山田英俊、他、複合糖質の化学と最新応用技術《普及版》、シーエムシー出版、28-36(2015).
4. 和田猛、他 137 名、有機合成実験法ハンドブック 第2版、丸善出版、371-374(2015).
5. 和田猛、原倫太郎、前田雄介、額賀陽平、他、核酸医薬の創製と応用展開、シーエムシー出版、60-69、218-228(2016)
6. 和田猛、森聖治、伊藤芳雄、秋山隆彦、茶谷直人、佐々木茂貴、新藤充、杉原多公通、千田憲孝、伊藤忍、中谷和彦、ブルース有機化学概説 第3版、化学同人、212-249、250-306、562-577(2016).

小比賀グループ

特になし

村上グループ

1. 村上正裕、横田隆徳、siRNAの $\alpha$ -トコフェロール修飾による直腸からの肝標的デリバリー技術、非経口投与剤の開発と応用、シーエムシー出版、第12章、3節、pp152-157、2013年
2. 村上正裕、渡辺知恵、トコフェロール修飾による直腸からの肝標的デリバリー技術、DDS先端技術の製剤への応用開発、(株)技術情報協会、第2章、4節、2017年6月.
3. Murakami M, Therapeutic oligonucleotides and delivery technologies: Research topics in Japan. Drug Discov. Ther. 10(6), 234-235, 2016.

津本グループ

1. Arakawa T, Tsumoto K, Ejima D. Alternative downstream processes for production of antibodies and antibody fragments. Biochim. Biophys. Acta 1844, 2032-2040, 2014.
2. Akiba H, Tsumoto K. Thermodynamics of antibody-antigen interaction revealed by mutation analysis of antibody variable regions. J. Biochem. 158, 1-13, 2015.
3. 秋葉宏樹、津本浩平、「抗体の小分子化とドラッグデリバリーへの展開」月刊バイオインダストリー、vol.33, No.2, pp.47-53, 2016.
4. 津本 浩平、長門石 暁, ”日本発次世代創薬のための化学:抗体医薬品開発の現状と展望”, 化学と工業、Vol.70, No.1, 2017.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

①招待講演

横田グループ

(国内会議 16 件)

1. 横田隆徳(東京医科歯科大学), ヘテロ2本鎖核酸の開発, 創薬薬理フォーラム 第25回シンポジウム, 2017年9月21日.
2. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 新規の核酸医薬、ヘテロ核酸の創生, 第90回日本薬理学会年会, 2017年3月15日.
3. 横田隆徳(東京医科歯科大学), DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide; a 3rd class of oligonucleotide drug, 第32回日本DDS学会学術集会, 2016年7月1日.
4. 横田隆徳(東京医科歯科大学), DNA/RNA Heteroduplexes as a Novel Oligonucleotide Therapeutic Strategy, 日本核酸医薬学会第一回年会(OTSシンポジウム), 2015年12月2日.

5. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 酸医薬を用いた遺伝子治療の展望, 第 33 回日本神経治療学会総会(教育講演), 2015 年 11 月 28 日.
6. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 第3の核酸医薬の「ヘテロ二重鎖核酸」の開発, 日本人類遺伝学会 第 60 回大会, 2015 年 10 月 17 日.
7. 横田隆徳(東京医科歯科大学), DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing, 第 21 回日本遺伝子治療学会学術集会, 2015 年 7 月 26 日
8. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 核酸医薬創薬の問題点と今後の方向性, 日本化学会第 95 春季年会, 船橋, 2015 年 3 月 29 日.
9. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 革新的新規核酸医薬による神経疾患の治療, 第 33 回日本認知症学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月 29 日.
10. 仁科一隆(東京医科歯科大学), 朴文英, 田中規恵, 筋野裕美子, 仁科智子, 新田佳子, 吉岡耕太郎, 桑原宏哉, 横田 隆徳(東京医科歯科大学), 二本鎖ヘテロ核酸:その有効性・メカニズム, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, 東京(東京医科歯科大学), 2014 年 9 月 9 日.
11. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 新規核酸医薬 DNA/RNA ヘテロ核酸, 第 30 回日本 DDS 学会学術集会, 東京(慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス), 2014 年 7 月 31 日.
12. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 次世代核酸医薬の創出, 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014 年 5 月 21 日.
13. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 画期的な新規核酸医薬の分子技術の創出, 日本化学会第 94 春季年会イブニングセッション, 名古屋, 2014 年 3 月 29 日.
14. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 新規核酸医薬の開発. 第 5 回日本 RNAi 研究会, 広島, 2013 年 8 月 30 日.
15. 横田隆徳(東京医科歯科大学), TTR アミロイドーシスの遺伝子治療, 第 1 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 シンポジウム 2 アミロイドーシスの発症機序とその制御, 東京, 2013 年 8 月 30 日.
16. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 新規核酸医薬の開発, 第 15 回分子複合医薬研究会, 2013 年 7 月 12 日.

(国際会議 4 件)

1. Takanori Yokota(東京医科歯科大学), DNA/RNA Heteroduplex Oligonucleotide as a Novel Concept of Therapeutic Oligonucleotide, 18th TIDES: Oligonucleotide and Peptide Therapeutics 2016, 2016 年 5 月 11 日.
2. Takanori Yokota(東京医科歯科大学), DNA/RNA Heteroduplex Oligonucleotide as a Novel Concept of Therapeutic Oligonucleotide, 第 8 回 Asia TIDES オリゴヌクレオチドとペプチド, 2016 年 2 月 25 日.
3. Takanori Yokota(東京医科歯科大学), DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015 年 12 月 15 日.
4. 横田隆徳(東京医科歯科大学), DNA/RNA Heteroduplex Oligonucleotide as a New Class of Oligonucleotide, 第 7 回 Asia TIDES, 大阪, 2015 年 3 月 3 日.

和田グループ

(国内会議 20 件)

1. 和田猛(東京理科大学), リン原子修飾核酸医薬の立体制御、次世代医薬「核酸医薬」創出に向けた Strategy, 東京, 2013 年 4 月 26 日.
2. 和田猛(東京理科大学), 有機合成で創り出す核酸医薬への新しいアプローチ, 第 23 回万有福岡シンポジウム, 福岡, 2013 年 6 月 1 日.
3. 和田猛(東京理科大学), リン原子修飾核酸医薬の立体制御, Symposium on Innovative Research at KUT Part 1, 高知, 2013 年 7 月 19 日.
4. 和田猛(東京理科大学), New synthetic strategies for RNA drugs, 第 15 回 RNA ミーティング, 愛媛, 2013 年 7 月 25 日.

5. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬への合成化学的アプローチ, 第25回歯工学連携講演会, 福岡, 2014年1月22日.
6. 和田猛(東京理科大学), リン原子の立体制御によるホスホロチオエートアンチセンス DNA の高活性化, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2014, 東京, 2014年9月9日.
7. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬への合成化学的アプローチ, 大阪大学, 大阪, 2014年10月7日.
8. 和田猛(東京理科大学), RNA 制御を基盤とする核酸医薬への有機合成化学的アプローチ, 日本薬学会第135回年会, 兵庫, 2015年3月26日.
9. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬への有機化学的アプローチ, FIBER 未来大学 核酸化学最前線フォーラム, 兵庫, 2015年7月9日.
10. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬への有機合成化学的アプローチ, 第52回薬剤学懇談会研究討論会, 石川, 2015年7月16日.
11. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬の安定化と高活性化に向けた分子技術の創製, 日本核酸医薬学会第1回年会, 京都, 2015年11月30日.
12. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬創製への挑戦, ライフサイエンス交流会 in 柏の葉, 千葉, 2016年5月27日.
13. 和田猛(東京理科大学), RNA 医薬の安定化と活性化に向けた新分子技術の開発, 第8回日本 RNAi 研究会, 第3回細胞外小胞学会, 広島, 2016年9月1日.
14. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬の実用化に向けた新しい分子技術の開発, 第2回東京理科大学・東京慈恵会医科大学合同シンポジウム, 東京, 2016年10月1日.
15. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬の安定化と高活性化に向けた新規分子技術の開発, BioJapan2016, 神奈川, 2016年10月12日.
16. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬の安定化と薬理活性の向上を実現する分子技術, 技術情報協会セミナー(No.611119), 東京, 2016年11月25日.
17. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬への有機化学的アプローチ, 第2回 LiHub フォーラム-アカデミア創薬イノベーション-, 東京, 2017年6月6日.
18. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬の安定化と高活性化に向けた新しい分子技術の開発, 第17回 CBSM 2017, 静岡, 2017年6月30日.
19. 和田猛(東京理科大学), リン原子修飾核酸の立体選択的合成と医薬への応用, 第3回日本筋学会学術集会, 東京, 2017年8月5日.
20. 和田猛(東京理科大学), 核酸医薬品の安定化と高活性化に向けた分子技術の開発, BioJapan2017, 神奈川, 2017年10月13日.

(国際会議 9件)

1. Wada T (Tokyo University of Science), Artificial cationic oligopeptides binding to RNA duplexes, Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids 2013, Kobe, Japan, 2013年8月31日.
2. Wada T (Tokyo University of Science), Artificial cationic oligopeptides as carriers for nucleic acid therapeutics, Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids 2014, 中国・アモイ大学, 2014年10月18日.
3. Wada T(Tokyo University of Science), Optimization of phosphorothioate antisense DNA by controlling the phosphorous chirality, Asia TIDES 2015, 大阪, 2015年3月3日.
4. Wada T(Tokyo University of Science), New Synthetic Approaches to Oligonucleotide Therapeutics, Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids 2015, Suwon, Korea, 2015年9月19日.
5. Wada T(Tokyo University of Science), Stabilization and Activation of Double-stranded Nucleic Acid Drugs by Artificial Cationic Molecules, AsiaTIDES 2016, Kyoto, Japan, 2016年2月24日.
6. Wada T(Tokyo University of Science), Development of new molecular technologies for oligonucleotide therapeutics, FISNA2016, Hyogo, Japan, 2016年7月8日.
7. Wada T(Tokyo University of Science), New molecular technologies for stabilization and activation of oligonucleotide therapeutics, A3RONA&CPRH Fukuoka2016, Fukuoka, Japan,

2016年9月23日.

8. Wada T(Tokyo University of Science), Artificial cationic oligopeptides that stabilize and activate nucleic acid therapeutics, International symposium for the drug-discovery of the pyrrole-imidazole polyamides as novel biomedicines, Tokyo, Japan, 2017年2月24日.
9. Wada T(Tokyo University of Science), Stereocontrolled synthesis and properties of boranophosphate DNA, FISNA2017, Hyogo, Japan, 2017年7月21日.

小比賀グループ

(国内会議 22件)

1. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸創薬に向けた我々の取り組み～基礎から最前線まで～, 新科学技術推進協会ライフサイエンス技術部会・分科会講演会, 東京, 2013年11月14日
2. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸医薬開発の現状と今後の展開 -高機能化技術/核酸修飾技術-. JST 研究開発戦略センター「次世代バイオ医薬品の俯瞰に関するワークショップ」, 東京, 2013年12月19日.
3. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸創薬を目指した人工核酸の開発研究, 千里ライフサイエンスセミナー, 大阪, 2014年2月21日.
3. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸創薬研究における新たな取り組み, 第7回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム, 東京, 2014年3月6日.
5. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸創薬の新展開, 大阪大学未来戦略機構創薬シンポジウム<アカデミア基盤研究から未来創薬へ>, 東京, 2014年3月27日.
6. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸創薬の新展開, 新適塾特別版 山村雄一記念ライフホール開設講演会, 大阪, 2014年4月23日.
7. 小比賀 聡 (阪大院薬), アンチセンス医薬創出に向けた人工核酸の開発研究, Development of Nucleic Acid Analogues for Therapeutic Applications, 第41回日本毒性学会学術年会, シンポジウム「核酸医薬品の安全性評価」, 神戸, 2014年7月4日.
8. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸医薬開発に向けた新たな取り組み, 総研20周年企画 創薬科学研究センターシンポジウム 2014, 有機合成によるアンメット・メディカルニーズに応える医薬品開発, 滋賀, 2014年7月11日.
9. 小比賀 聡 (阪大院薬), 革新的アンチセンス医薬の創製に向けて, 第30回日本 DDS 学会学術集会, ワークショップ「核酸医薬品開発の最前線」, 東京, 2014年7月31日.
10. 小比賀 聡 (阪大院薬), 次世代型人工核酸の創製, 第27回大阪大学医工情報連携シンポジウム～創薬と医療から日本の未来を考える～, 大阪, 2014年9月11日.
11. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸医薬開発の現状と将来展望, 第1回 関西ライフサイエンス・リーディングサイエンティストセミナー, 大阪, 2014年9月30日.
12. 小比賀 聡 (阪大院薬), オールジャパンでの核酸創薬に向けた新たな取り組み, 第356回 CBI学会研究講演会, 動き出すアカデミア創薬 -アカデミア創薬シーズの活用, オールジャパンの創薬体制を目指して-, 大阪, 2014年12月2日.
13. 小比賀 聡 (阪大院薬), 日本発の核酸医薬創製に向けて, 有機合成2月セミナー「有機合成のニュートレンド 2015」, 大阪, 2015年2月3日.
14. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸医薬への「創薬化学」的アプローチ, 日本化学会 第95春季年会(2015), 船橋, 2015年3月29日.
15. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸医薬開発におけるこれからの化学, 日本核酸医薬学会第1回年会, 京都, 2015年11月30日.
16. 小比賀 聡 (阪大院薬), 毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築, 第1回革新的バイオ研究開発シンポジウム, 大阪, 2016年1月29日.
17. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸創薬に向けた機能性人工核酸技術, 創薬シーズマッチング会, 大阪, 2016年2月29日.
18. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸医薬の研究開発とレギュラトリーサイエンスの最前線, 第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 2016年9月9日.
19. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸化学の進展とその創薬への応用, 第34回メディシナルケミスト



リーシンポジウム (MCS2016), 筑波, 2016 年 11 月 30 日.

20. 小比賀 聡(阪大院薬), 核酸医薬の化学 - 歴史と今後 -, 第 19 回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ, 東京, 2016 年 12 月 13 日.
21. 小比賀 聡 (阪大院薬), 毒性ゼロに向けた革新的医薬プラットフォーム構築, 第 2 回革新的バイオ研究開発シンポジウム, 大阪, 2017 年 1 月 20 日.
22. 小比賀 聡 (阪大院薬), 核酸医薬の毒性低減に向けた化学的取り組み, 第 7 回核酸医薬 RS シンポジウム, 東京, 2017 年 3 月 15 日.

(国際会議 2 件)

1. 小比賀聡 (阪大院薬), Oligonucleotide Therapeutics: From Base Pairs to Bedsides [Recent Progress in the Development of Bridged Nucleic Acids, PacifiChem2015, Honolulu, USA2015 年 12 月 16 日.
2. 小比賀 聡 (阪大院薬), Recent Progress in the Development of Bridged Nucleic Acids -Design, Synthesis and Properties of GuNA and scpBNA], 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, Montreal, Canada, 2016 年 9 月 26 日.

村上グループ

(国際会議 2 件)

1. 村上正裕(大阪大谷大学), A Novel Enteral Delivery Technique for Therapeutic Gene Silencing in the Liver, 17th Annual Conference Asia-Pacific International Molecular Biology Network (A-IMBN) , Grobal City, フィリピン, 2014 年 12 月.
2. 渡辺知恵(大阪大谷大学), Combination of Vitamin-E conjugation with lipid nanoparticle formulation as a novel enteral delivery technology for a systemic liver targeting of therapeutic oligonucleotides, BIT's 14th annual congress of international drug discovery science and technology-2016,京畿道高陽市, 韓国, 2016 年6月.

津本グループ

特になし

②口頭発表

横田グループ

(国内会議 14 件)

1. Kazutaka Nishina(東京医科歯科大学), Kotaro Yoshioka, Tomoko Nishina, Hiroya Kuwahara, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota, Novel oligonucleotide based on DNA/RNA heteroduplex structures, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016 年 5 月 19 日.
2. Kotaro Yoshioka(東京医科歯科大学), Taiki Kunieda, Kie Tanaka, Wenying Piao, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota, A new type of double-stranded structure improved potency of antisense oligonucleotide for FAP, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016 年 5 月 19 日.
3. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 新規核酸医薬、DNA/RNA ヘテロ核酸の創生, 生体分子素子技術を礎とするメディカル・バイオ研究の最先端シンポジウム, 2016 年 3 月 18 日.
4. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 新規核酸医薬ヘテロ核酸の創生, 第 1 回革新的バイオ研究開発シンポジウム, 2016 年 1 月 29 日.
5. 横田隆徳(東京医科歯科大学), 新規核酸医薬、ヘテロ核酸の創生, 第 22 回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会, 2015 年 12 月 11 日.
6. 下浦貴大(東京医科歯科大学)、桑原宏哉、宋金東、田中規恵、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳, 血液脳関門の機能を制御する新規核酸医薬の開発, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2015 年 12 月 3 日.
7. 下浦貴大(東京医科歯科大学)、桑原宏哉、宋金東、田中(吉田)規恵、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳, DNA/RNA ヘテロ核酸を用いた生体内での血液脳関門の機能制御, 日本核酸医薬学会第一回年会, 2015 年 12 月 1 日.
8. 吉岡耕太郎(東京医科歯科大学)、筋野裕美子、國枝泰希、田中規恵、朴文英、桑原宏

哉、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳、ヘテロキメラ 2 本鎖核酸医薬による新規マイクロ RNA 抑制機構の解明, 日本核酸医薬学会第一回年会, 2015 年 11 月 30 日.

9. 吉岡耕太郎(東京医科歯科大学), 筋野裕美子, 國枝泰希, 下剛典, 田中規恵, 朴文英, 桑原宏哉, 仁科一隆, 小比賀聡, 横田隆徳, Development of exon-skipping therapy by hetero-chimera-duplex oligonucleotide, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日.
10. Kuwahara H(東京医科歯科大学), Anraku Y, Fukusato Y, Nitta K, Mizoguchi A, Nishina K, Mizusawa H, Kataoka K, Yokota T, A new drug delivery system across the blood-brain barrier into brain, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日.
11. 吉岡耕太郎(東京医科歯科大学), 筋野裕美子, 國枝泰希, 下剛典, 田中規恵, 朴文英, 桑原宏哉, 仁科一隆, 小比賀聡, 横田隆徳(東京医科歯科大学), Development of exon-skipping therapy by hetero-chimera-duplex oligonucleotide, 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015 年 5 月 20 日.
12. 仁科一隆(東京医科歯科大学), 朴文英, 田中(吉田)規恵, 仁科智子, 桑原宏哉, 水澤英洋, 横田隆徳, DNA/RNA ヘテロ二重鎖核酸を用いた効果的な遺伝子抑制法の開発, 第 23 回アンチセンスシンポジウム, 徳島, 2013 年 11 月 29 日.
13. 朴文英(東京医科歯科大学), 仁科一隆, 田中規恵, 桑原宏哉, 仁科智子, 横田隆徳, 水澤英洋, アンチセンスオリゴヌクレオチドの脳脈絡叢への効率的なデリバリー, 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 2013 年 5 月 31 日.
14. 仁科一隆(東京医科歯科大学), 朴文英, 田中規恵, 仁科智子, 桑原宏哉, 横田隆徳, 水澤英洋, 新規核酸医薬を用いた家族性アミロイドポリニューロパチーの治療法の確立, 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 2013 年 5 月 30 日.

(国際会議 3 件)

1. Takanori Yokota(東京医科歯科大学), DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing, 3rd International Conference on Biomaterials Science, 2016 年 11 月 30 日.
2. Hiroya Kuwahara(東京医科歯科大学), Takahiro Shimoura, Jingdong Song, Kie Tanaka, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota, A new therapeutic oligonucleotide to regulate the blood-brain barrier, 11th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2015 年 9 月 13 日.
3. Kotaro Yoshioka(東京医科歯科大学), Taiki Kunieda, Yutaro Asami, Kie Tanaka, Wenying Piao, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota. Dual overhanging-duplex oligonucleotide improved efficacy and safety in gene therapy for FAP, 23th World Congress of Neurology, Kyoto, 2017 年 9 月 20 日.

和田グループ

(国内会議 31 件)

1. 前田雄介(東京大学大学院), 岩田倫太郎, 和田猛, Synthesis of novel oligocationic peptides binding to RNA duplexes, 第 49 回ペプチド討論会, 鹿児島大学, 2012 年 11 月 7 日.
2. 野呂美穂子(東京大学大学院), 藤田正一, 和田猛, リン原子修飾糖 1-リン酸誘導体の立体選択的合成, 第 32 回日本糖質学会年会, 大阪, 2013 年 8 月 7 日.
3. 影山雅幸(東京大学大学院), 新井浩一郎, 内山直樹, 和田猛, 新規 2'-O-ハロエトキシメチル RNA の合成と性質, 第 23 回アンチセンスシンポジウム, 徳島, 2013 年 11 月 28 日.
4. 小林慧(東京大学大学院), 野呂美穂子, 和田猛, 2-フッ化糖 1-リン酸誘導体の合成と性質, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2013 年 3 月 22 日.
5. 野呂美穂子(東京大学大学院), 藤田正一, 和田猛, リン原子修飾  $\alpha$ -1-リン酸誘導体

- の立体選択的合成, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2013 年 3 月 22 日.
6. 桑名悠平 (東京大学大学院), 藤田正一, 和田猛, 糖-1-リン酸骨格を有する新規核酸類縁体の合成, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2013 年 3 月 22 日.
  7. 土井明子 (東京大学大学院), 岩田倫太郎, 和田猛, 核酸二重鎖結合性オリゴジアミノマンノースの合成とその性質, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2013 年 3 月 23 日.
  8. 前田雄介 (東京大学大学院), 岩田倫太郎, 和田猛, RNA 二重鎖を認識する新規カチオン性人工ペプチドの合成, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2013 年 3 月 23 日.
  9. 額賀陽平 (東京大学大学院), 竹下文隆, 落谷孝広, 和田猛, 2'-O-CEM 基を有するオキサザホスホリジンモノマーを用いた PO/PS キメラオリゴリボヌクレオチドの立体選択的合成, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2013 年 3 月 24 日.
  10. 中野康平 (東京大学大学院), 内山直樹, 新井浩一郎, 和田猛, フタルイミドメトキシメチル基を用いる新規 RNA 合成法の開発, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2013 年 3 月 24 日.
  11. 岩田倫太郎 (東京理科大学), 和田猛, A 型二重鎖核酸結合性オリゴジアミノガラクトースの合成とその性質, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 27 日.
  12. 前田雄介 (東京理科大学), 岩田倫太郎, 和田猛, 核酸医薬を標的とした新規カチオン性人工ペプチドの合成, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 30 日.
  13. 齋藤敬太 (東京大学大学院), 和田猛, ホスホニウムトリアゾリド型縮合剤を用いたペプチド固相合成法の開発, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 27 日.
  14. 濱村友香 (東京大学大学院), 額賀陽平, 和田猛. リン原子修飾型核酸の立体選択的合成のための新規保護基の開発. 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 27 日.
  15. 伊藤弘暁 (東京理科大学), 首藤智仁, 植原渉, 和田猛. 2'-O-CEM 保護 H-ボラノホスホネート法によるボラン修飾型 RNA 類縁体の固相合成. 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 30 日.
  16. 岩田倫太郎 (東京理科大学), 中山太, 廣地咲恵, 佐藤一樹, 仁科一隆, 横田隆徳, 和田猛, RNA 二重鎖を認識する新規カチオン性人工ペプチドの合成鎖結合性分子とビタミン E を組み合わせた siRNA キャリア分子の開発, 第 26 回ビタミン E 研究会, 東京, 2015 年 1 月 10 日.
  17. 前田雄介 (東京理科大学), 額賀陽平, 岩田倫太郎, 和田猛, 立体制御したホスホロチオエート型核酸とカチオン性人工ペプチドとの相互作用解析, 日本化学会第 95 春季年会, 千葉, 2015 年 3 月 26 日.
  18. 久田有希 (東京大学大学院), 岩田倫太郎, 前田雄介, 和田猛, グアニジル基を有するオリゴジアミノガラクトース誘導体の合成および核酸二重鎖との相互作用, 日本化学会第 95 春季年会, 千葉, 2015 年 3 月 26 日.
  19. 武田勝也 (東京大学大学院), 野呂美穂子, 小林慧, 岩田倫太郎, 和田猛, Leishmania 由来糖鎖構造を模倣した 2-フッ化糖 1-リン酸誘導体の合成, 日本化学会第 95 春季年会, 千葉, 2015 年 3 月 29 日.
  20. 前田雄介 (東京理科大学), 岩田倫太郎, 坂本泰一, 和田猛, 核酸医薬に結合する新規カチオン性人工ペプチドの合成と性質, 日本化学会第 96 春季年会 (2016), 京都, 2016 年 3 月 25 日.
  21. 阿部拓真 (東京理科大学), 齋藤敬太, 内山直樹, 和田猛, ケイ素原子を有する不斉補助基を利用したボラノホスホトリエステル法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成, 日本化学会第 96 春季年会 (2016), 京都, 2016 年 3 月 27 日.

22. 小川裕貴 (東京理科大学), 野呂美穂子, 岩田倫太郎, 和田猛, リン原子修飾 N-アセチルマンノサミン- $\alpha$ -1-リン酸アナログの立体選択的合成, 日本化学会第 96 春季年会 (2016), 京都, 2016 年 3 月 24 日.
23. 佐野美知 (東京理科大学), 野呂美穂子, 岩田倫太郎, 和田猛, Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖 1-リン酸アナログの立体選択的合成, 日本化学会第 96 春季年会 (2016), 京都, 2016 年 3 月 24 日.
24. 篠田貴昭 (東京理科大学), 中田拓也, 水嶋勇樹, 伊藤弘暁, 額賀陽平, 和田猛, 2'-デオキシヌクレオシド 5'-ホスファイトをモノマーとする無保護 DNA 合成法の開発, 日本化学会第 96 春季年会 (2016), 京都, 2016 年 3 月 27 日.
25. 吉野怜次郎 (東京理科大学), 額賀陽平, 岩田倫太郎, 和田猛, 5 位修飾ウラシルを含むホスホロチオエート DNA の立体選択的合成と性質評価, 日本化学会第 96 春季年会 (2016), 京都, 2016 年 3 月 27 日.
26. 原 (岩田) 倫太郎 (東京理科大学), 前田雄介, 坂本泰一, 和田猛, RNA 二重鎖特異的に結合するカチオン性オリゴ糖の開発と核酸医薬への応用展開, 第 35 回日本糖質学会年会, 高知, 2016 年 9 月 3 日.
27. 額賀陽平 (東京理科大学), 岡夏央, 和田猛, キメラ型リン原子修飾核酸の立体選択的合成と性質, 日本化学会第 97 春季年会, 神奈川, 2017 年 3 月 19 日.
28. 齋藤竜也 (東京理科大学), 石井友香, 額賀陽平, 内山直樹, 岩本直樹, 和田猛, オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成, 日本化学会第 97 春季年会, 神奈川, 2017 年 3 月 19 日.
29. 小川裕貴 (東京理科大学), 野呂美穂子, 原倫太郎, 和田猛, リン原子修飾 N-アセチルマンノサミン- $\alpha$ -1-リン酸アナログの立体選択的合成, 日本化学会第 97 春季年会, 神奈川, 2017 年 3 月 16 日.
30. 佐野美知 (東京理科大学), 野呂美穂子, 原倫太郎, 和田猛, Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖 1-リン酸アナログの立体選択的合成, 日本化学会第 97 春季年会, 神奈川, 2017 年 3 月 16 日.
31. 矢尾板絢 (東京理科大学), 武田勝也, 植木啓陽, 石井歩, 井本英之, 小林慧, 佐野美知, 野呂美穂子, 佐藤一樹, 原倫太郎, 和田猛, Leishmania 由来糖鎖構造を模倣した 2-フッ化糖 1-リン酸誘導体の固相合成, 日本化学会第 97 春季年会, 神奈川, 2017 年 3 月 16 日.
32. (国際会議 7 件)
33. 内山直樹 (東京大学大学院), 和田猛, Stereocontrolled synthesis of boranophosphate DNA by the boranophosphotriester approach, 第 39 回国際核酸化学シンポジウム, 名古屋大学, 2012 年 11 月 15 日.
34. 植原渉 (東京大学大学院), 日浦進吾, 東田廉平, 岡夏央, 和田猛, Synthesis of Boron-Containing Antisense Molecules by the H-Boranophosphonate Method, 第 40 回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC 2013 The 38th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2013), 神奈川, 2013 年 11 月 13 日.
35. Maeda Y (Tokyo University of Science), Iwata R, Wada T, Properties of Nucleic Acid Duplex Binding Peptides which Affect the Nuclease Activity, 第 41 回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC 2014 The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014), Fukuoka, Japan, 2014 年 11 月 5 日.
36. Iwata R (Tokyo University of Science), Maeda Y, Sakamoto T, Wada T, Artificial cationic oligosaccharides as carriers for nucleic acid drugs, ISNAC 2015 The 42th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Hyogo, Japan, 2015 年 9 月 23 日.
37. Wada T (Tokyo University of Science), Stereocontrolled synthesis of boron-containing oligonucleotides as therapeutic agents, Pacificchem2015, Hawaii, USA, 2015 年 12 月 15 日.

38. Iwata R(Tokyo University of Science), Nakayama F, Hirochi S, Maeda Y, Piao W, Nishina K, Yokota T, Wada T, RNA duplex binding molecules as carries for siRNAs, Pacificchem2015, Hawaii, USA, 2015年12月16日.
39. Nukaga Y(Tokyo University of Science), Oka N, Wada T, Synthesis and Properties of P-stereodefined PO/PB Chimeric Oligoribonucleotides, ISNAC2016. The 43th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, 2016年9月29日.

小比賀グループ

(国内会議 4件)

1. 堀場昌彦(阪大院薬), 山口卓男, 小比賀 聡 (阪大院薬), スピロシクロプロパン導入 2',4'-BNA/LNA の合成と特性評価, 日本薬学会 第134年会, 熊本, 2014年3月28日.
2. 岸本悠希(阪大院薬), 中川 治, 小比賀 聡 (阪大院薬), フェノキサジン塩基を有する糖部架橋型核酸の合成と評価, 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月28日.
3. 堀場昌彦(阪大院薬), 山口卓男, 小比賀 聡, プリン塩基を有するスピロシクロプロピレン架橋型人工核酸 scpBNA の合成と物性評価, 日本化学会第97春季年会, 横浜, 2017年3月19日.
4. 岸本悠希(阪大院薬), 中川 治, 小比賀 聡, 塩基部に 9-(アミノエトキシ)フェノキサジンを有する糖部架橋型人工核酸 BNAP-AEO の合成と評価, 日本薬学会 第137年会, 仙台, 2017年3月27日.

(国際会議 2件)

1. Masahiko Horiba(阪大院薬), Takao Yamaguchi, Reiko Waki, Satoshi Obika (阪大院薬), Synthesis and Properties of Oligonucleotides Containing 2'-O,4'-C-Spirocyclopropylene Bridged Nucleic Acids (scpBNA) Having Pyrimidine Bases, The 9th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists, Seoul, Korea, 2015年11月17日.
2. Yuki Kishimoto(阪大院薬), Akane Fujii, Osamu Nakagawa, Satoshi Obika (阪大院薬), Synthesis and Evaluation of 2',4'-Bridged Nucleic Acid with 9-(Aminoethoxy)phenoxazine, The 10th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists, Osaka, Japan, 2017年5月23日.

村上グループ

(国内会議 2件)

1. 村上 正裕(大阪大谷大学), 渡辺 知恵(大阪大谷大学), 下田 浩(弘前大学), 松本 有(東京大学), 片岡 一則(東京大学), 吉田-田中 規恵(東京医科歯科大学), 仁科 一隆(東京医科歯科大学), 横田 隆徳(東京医科歯科大学), 腸管リンパ系を介する核酸分子の肝特異的送達:リンパ移行性の証明, 第38回日本リンパ学会, 東京, 2014年6月.
2. 渡利 彰浩(大阪大学), 藤原 里奈(大阪大学), 渡辺 知恵(大阪大谷大学), 仁科 一隆(東京医科歯科大学), 永田哲也(東京医科歯科大学), 近藤昌夫(大阪大学), 横田 隆徳(東京医科歯科大学), 村上 正裕(大阪大谷大学), 八木清仁(大阪大学), Tight junction binder による核酸医薬の経口投与法開発に関する基盤研究, 日本薬学会第136年会, 横浜市, 2016年3月.

(国際会議 1件)

1. Murakami M(大阪大谷大学), Watanabe C(大阪大谷大学), Shimoda H(弘前大学), Matsumoto Y(東京大学), Miyata K(東京大学), Kataoka K(東京大学), Yoshida K(東京医科歯科大学), Nishina K(東京医科歯科大学), Yokota T(東京医科歯科大学). Liver-specific delivery of siRNA achieved by a lipoprotein-mediated transport via the intestinal lymphatic route, Asian Federation for Pharmaceutical Science Conference 2013, 済州, 韓国, 2013年11月.

津本グループ

(国内会議 3件)

1. 秋葉宏樹(東京大学)、田村浩子、木吉真人、カアベイロホセ、津本浩平(東京大学), 抗リゾチームシングルドメイン抗体の抗原認識における熱力学的特性, 第9回バイオ関連化学シンポジウム, 熊本大学, 2016年9月10日.
2. 田村 浩子(東京大学)、木吉 真人、秋葉 宏樹、カアベイロ ホセ、津本 浩平, 熱力学・構造から考察したVHHパラトープ側鎖の抗原との相互作用における役割, 第89回 日本生化学会大会, 仙台国際センター/東北大学(仙台市), 2016年9月27日.
3. Kazuhiro Miyanabe(東京大学), Hiroki Akiba, Jose Caaveiro, Daisuke Kuroda, Kouhei Tsumoto, Thermodynamic analysis of the recognition of a flexible peptide by an antibody, 日本化学会第97春季年会, 慶應義塾大学(横浜市), 2017年3月18日.

### ③ポスター発表

#### 横田グループ

(国内会議 12 件)

1. 國枝泰希(東京医科歯科大学)、吉岡耕太郎、郭慧佳、浅見裕太郎、宮田悠、田中規恵、桑原宏哉、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳、マイクロ RNA 標的ヘテロ2本鎖核酸医薬における体内動態の解明、日本核酸医薬学会第3回年会、2017年7月12日。
2. 宮田悠(東京医科歯科大学)、吉岡耕太郎、郭慧佳、國枝泰希、浅見裕太郎、田中規恵、桑原宏哉、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳、ヘテロ2本鎖核酸医薬によるマイクロ RNA 抑制、日本核酸医薬学会第3回年会、2017年7月12日。
3. 國枝泰希(東京医科歯科大学)、吉岡耕太郎、筋野裕美子、田中規恵、朴文英、桑原宏哉、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳、二本鎖核酸をデリバリー担体として利用した新規核酸医薬の開発、遺伝子・デリバリー 研究会第16回シンポジウム、2016年5月16日。
4. 吉岡耕太郎(東京医科歯科大学)、國枝泰希、筋野裕美子、浅見裕太郎、田中規恵、朴文英、桑原宏哉、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳、デュアルオーバーハング2本鎖核酸医薬の開発、日本核酸医薬学会第2回年会、2016年11月15日。
5. 國枝泰希(東京医科歯科大学)、吉岡耕太郎、浅見裕太郎、田中規恵、朴文英、桑原宏哉、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳、新規の二本鎖核酸医薬:オーバーハング二本鎖核酸、日本核酸医薬学会第2回年会、2016年11月15日。
6. 國枝泰希(東京医科歯科大学)、吉岡耕太郎、筋野裕美子、田中規恵、朴文英、桑原宏哉、仁科一隆、永田哲也、横田隆徳、二本鎖ヘテロキメラ核酸による遺伝子抑制効果の増強、第7回日本RNAi研究会、2015年8月27日。
7. 筋野裕美子(東京医科歯科大学)、仁科一隆、朴文英、田中規恵、仁科智子、桑原宏哉、水澤英洋、横田隆徳、新規核酸の静脈内投与による家族性アミロイドポリニューロパチーに対する遺伝子治療、第23回アンチセンスシンポジウム、徳島、2013年11月29日。
8. 沼田純奈(東京医科歯科大学)、仁科智子、田中規恵、朴文英、仁科一隆、水澤英洋、横田隆徳(東京医科歯科大学)、トコフェロール結合一本鎖核酸の有効性について、第23回アンチセンスシンポジウム、徳島、2013年11月29日。
9. 新田佳子(東京医科歯科大学)、朴文英、田中規恵、仁科一隆、小比賀聡、水澤英洋、横田隆徳、新規アンチセンス核酸を用いた脳室内投与による効率的な遺伝子発現抑制法、第23回アンチセンスシンポジウム、徳島、2013年11月29日。
10. 仁科一隆(東京医科歯科大学)、朴文英、田中規恵、仁科智子、桑原宏哉、水澤英洋、横田隆徳(東京医科歯科大学)、Efficient in vivo delivery of antisense oligonucleotide to choroid plexus, 10th International Conference on Cerebral Vascular Biology (CVB2013), Montréal, Canada, 2013年6月19日。
11. 桑原宏哉(東京医科歯科大学)、仁科一隆、田中規恵、仁科智子、朴文英、水澤英洋、横田隆徳(東京医科歯科大学)、Efficient in vivo delivery of siRNA into brain capillary endothelial cells along with endogenous lipoprotein, 10th International Conference on Cerebral Vascular Biology (CVB2013), Montréal, Canada, 2013年6月19日。
12. 仁科智子(東京医科歯科大学)、茂櫛薫、仁科一隆、朴文英、田中規恵、横田隆徳、水澤英洋、アンチセンス核酸の副作用に関するマイクロアレイ解析、第54回日本神経学会学術大会、東京、2013年5月29日。

(国際会議 13 件)

1. Takanori Yokota(東京医科歯科大学)、DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing, Oligonucleotide Therapeutics & Delivery 2016, 2016年4月4日。
2. Taiki Kunieda(東京医科歯科大学)、Kotaro Yoshioka, Yumiko Sujino, Kie Tanaka, Wenying Piao, Hiroya Kuwahara, Kazutaka, Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota, Development of antisense oligonucleotide with a new type of a double stranded structure, The 21st annual meeting of the RNA society, 2016年6月29日。
3. Kotaro Yoshioka(東京医科歯科大学)、Yumiko Sujino, Taiki Kunieda, Kie Tanaka, Wenying

- Piao, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota, A new mechanism of microRNA inhibition by a new type of duplex oligonucleotide, The 21st annual meeting of the RNA society, 2016年6月29日.
4. Kazutaka Nishina(東京医科歯科大学), Kie Yoshida-Tanaka, Wenying Piao, Takanori Yokota, DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (HDO) for highly efficient gene silencing, The 21st annual meeting of the RNA society, 2016年6月30日.
  5. Taiki Kunieda(東京医科歯科大学), Kotaro Yoshioka, Yumiko Sujino, Kie Tanaka, Wenying Piao, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota, Pharmacokinetic study of double stranded antisense oligonucleotide: Hetero Chimera Duplex Oligonucleotide (HCDO), 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2016年9月26日.
  6. Kotaro Yoshioka(東京医科歯科大学), Yumiko Sujino, Taiki Kunieda, Kie Tanaka, Wenying Piao, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota, Intracellular mechanisms of microRNA inhibition by a new double-stranded structure for therapeutic oligonucleotide, 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2016年9月27日.
  7. Takanori Yokota(東京医科歯科大学), DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide, 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2016年9月27日.
  8. Takanori Yokota(東京医科歯科大学), DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing The 13th US-JAPAN Symposium on Drug Delivery Systems, 2015年12月16日.
  9. Kotaro Yoshioka(東京医科歯科大学), Kie Yoshida-Tanaka, Wenying Piao, Tomoko Nishina, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Takanori Yokota, Heteroduplex oligonucleotide (HDO): efficient drug delivery and processing mechanism, 11th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2015年9月12日.
  10. Taiki Kunieda(東京医科歯科大学), Kotaro Yoshioka, Yumiko Sujino, Kie Yoshida-Tanaka, Wenying Piao, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota, Enhancement of potency by gapmertype antisense oligonucleotides with Hetero-Chimera-Duplex-Oligonucleotide : HCDO, 11th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2015年9月12日.
  11. Tetsuya Nagata(東京医科歯科大学), Kenuske Ihara, Hidetoshi Kaburagi, Kazutaka Nishina, Wenying Piao, Kie Yoshida-Tanaka, Guo Huijia, Hiroya Kuwahara, Kotaro Yoshioka, Takanori Yokota, The effect of DNA/RNA heteroduplex oligonucleotides in multiple organ systems, 11th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2015年9月11日.
  12. Yumiko Sujino(東京医科歯科大学), Kie Tanaka, Wenying Piao, Tomoko Nishina, Hiroya Kuwahara, Kotaro Yoshioka, Keiko Nitta, Kazutaka Nishina, Takanori Yokota(東京医科歯科大学), Hetero-chimera-duplex oligonucleotide (HCDO): A new class of oligonucleotide for enhancement of efficacy of microRNA inhibitor, 10th annual meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, San Diego, 2014年10月13日.
  13. Kotaro Yoshioka(東京医科歯科大学), Yumiko Sujino, Kie Tanaka, Wenying Piao, Tomoko Nishina, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Takanori Yokota(東京医科歯科大学), Hetero-chimera-duplex oligonucleotide (HCDO): A new class of oligonucleotide for enhancement of efficacy of microRNA inhibitor, 10th annual meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, San Diego, 2014年10月12日.

和田グループ

(国内会議 25件)

1. 額賀陽平(東京理科大学), 岡夏央, 前田雄介, 和田猛, リン原子の立体を制御した PO/PS キメラ DNA オリゴマーの自動固相合成, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, 東京, 2014年9月9日.



2. 前田雄介(東京理科大学), 岩田倫太郎, 和田猛, 核酸医薬の高活性化を目指した新規カチオン性人工ペプチドの合成, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, 東京, 2014年9月8日.
3. 伊藤弘暁(東京理科大学), 首藤智仁, 植原渉, 和田猛, 2'-O-CEM保護H-ボラノホスホネート法によるボラン修飾型RNA類縁体の固相合成, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, 東京, 2014年9月9日.
4. 岩田倫太郎(東京理科大学), 前田雄介, 土井明子, 和田猛, 二重鎖型核酸医薬への応用を指向した人工オリゴジアミノ糖の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, 東京, 2014年9月9日.
5. 仁科智子(東京医科歯科大学大学院), 沼田純奈, 仁科一隆, 田中規恵, 新田佳子, 朴文英, 岩田倫太郎, 桑原宏哉, 和田猛, 横田隆徳, トコフェロール結合アンチセンスオリゴヌクレオチドの開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, 東京, 2014年9月8日.
6. 前田雄介(東京理科大学), 岩田倫太郎, 和田猛, Properties of nucleic acid duplex binding peptides which control the nuclease activity, 第51回ペプチド討論会, 徳島, 2014年10月23日.
7. Iwamoto N(WAVE Life Science), Meena Butler D, Svrzikapa N, Zlatev I, Wada T, Verdine G, Optimization of Therapeutic Phosphorothioate Oligonucleotides by P-Chirality Control, International Symposium for Medicinal Sciences, Kobe, Japan, 2015年3月27日.
8. 額賀陽平(東京理科大学), 岡夏央, 和田猛, PO/PSおよびPO/PBキメラRNAオリゴマーの立体選択的合成と性質, 日本核酸医薬学会第1回年会, 京都, 2015年11月30日.
9. 前田雄介(東京理科大学), 岩田倫太郎, 坂本泰一, 和田猛, 核酸医薬を高活性化する新規カチオン性人工ペプチドの合成, 日本核酸医薬学会第1回年会, 京都, 2015年11月30日.
10. 佐野美知(東京理科大学), 野呂美穂子, 原倫太郎, 和田猛, Leishmania由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖 1-リン酸アナログの立体選択的合成, 第35回日本糖質学会年会, 高知, 2016年9月3日.
11. Mitsuhashi Y(Tokyo University of Science), Saito K, Maeda Y, Hara R, Wada T, Solid-phase synthesis of oligopeptides containing sterically hindered amino acids using PyNTP as a condensing reagent, The 53rd Japanese Peptide Symposium, Kyoto, Japan, 2016年10月27日.
12. 原倫太郎(東京理科大学), 前田雄介, 久田有希, 二俣沙央里, 秋本和憲, 和田猛, カチオン性人工オリゴ糖による二本鎖型核酸医薬の高機能化, 日本核酸医薬学会第2回年会, 東京, 2016年11月15日.
13. 吉野怜次郎(東京理科大学), 額賀陽平, 前田雄介, 原倫太郎, 和田猛, 5位修飾ピリミジンを含むホスホロチオエートDNAの立体選択的合成と性質, 日本核酸医薬学会第2回年会, 東京, 2016年11月15日.
14. 齋藤竜也(東京理科大学), 濱村友香, 額賀陽平, 内山直樹, 岩本直樹, 和田猛, オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェートDNAの立体選択的合成, 日本核酸医薬学会第2回年会, 東京, 2016年11月15日.
15. 篠田貴昭(東京理科大学), 中田拓也, 水嶋勇樹, 額賀陽平, 和田猛, 2'-デオキシヌクレオシド5'-ホスファイトをモノマーとする核酸塩基部無保護DNA合成法の開発, 日本核酸医薬学会第2回年会, 東京, 2016年11月16日.
16. 佐伯祐樹(東京理科大学), 伊藤弘暁, 額賀陽平, 植原渉, 和田猛, H-ボラノホスホネート法によるボラノホスフェート型アンチセンス核酸の合成, 日本核酸医薬学会第2回年会, 東京, 2016年11月16日.
17. 原倫太郎(東京理科大学), 前田雄介, 和田猛, 二本鎖核酸結合性カチオン性人工オリゴ糖の開発と核酸医薬への応用展開, トランスレーショナルリサーチセンター第6回シンポジウム, 東京, 2017年1月21日.

18. 庄司浩輔(東京理科大学), 前田雄介, 原倫太郎, 和田猛, リン原子修飾型核酸の立体選択的合成を可能とするキラル縮合剤の開発, トランスレーショナルリサーチセンター第6回シンポジウム, 東京, 2017年1月21日.
19. Iida T(Tokyo University of Science), Yoshino R, Hara R, Wada T, Development of artificial ribonucleases using A-type duplex-bindable oligodiaminogalactose derivatives, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月17日.
20. Shoji, K(Tokyo University of Science), Maeda Y, Hara R, Wada T, Development of chiral condensing reagents for the stereocontrolled synthesis of phosphorus-modified oligonucleotide analogs, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月17日.
21. 原倫太郎(東京理科大学), 前田雄介, 久田有希, 横田隆徳, 和田猛, 人工カチオン性分子によるヘテロ二本鎖核酸の高機能化, 日本核酸医薬学会第3回年会, 北海道, 2017年7月12日.
22. 小暮智紀(東京理科大学), 齋藤竜也, 濱村友香, 額賀陽平, 内山直樹, 岩本直樹, 原倫太郎, 和田猛, オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェートDNAの立体選択的合成, 日本核酸医薬学会第3回年会, 北海道, 2017年7月12日.
23. 白石ともみ(東京理科大学), 原倫太郎, 和田猛,  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)ガラクトシド繰り返し構造を有する新規環状オリゴ糖の合成, 第36回日本糖質学会, 北海道, 2017年7月21日.
24. 矢尾板絢(東京理科大学), 武田勝也, 植木啓陽, 石井歩, 井本英之, 小林慧, 佐野美知, 野呂美穂子, 佐藤一樹, 原倫太郎, 和田猛, Leishmania由来糖鎖構造を模倣した2-フッ化糖1-リン酸誘導体の固相合成, 第36回日本糖質学会, 北海道, 2017年7月21日.
25. 白石ともみ(東京理科大学), 原倫太郎, 和田猛,  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)ガラクトシド繰り返し構造を有する新規環状オリゴ糖の合成, 2017年度糖質科学合同セミナー, 群馬, 2017年9月9日.

(国際会議 20件)

1. Maeda Y(Tokyo University of Science), Iwata R, Wada T, Synthesis and Properties of Novel Oligocationic Peptides which Bind to A-type Nucleic Acid Duplexes, 第50回ペプチド討論会及び4th Asia-Pacific international Peptide Symposium, Osa, Japan, 2013年11月7日.
2. Fujimaki H(Tokyo University of Science), Maeda Y, Wada T, Synthesis of Novel Cationic b-Hairpin Peptides which Bind to Nucleic Acid Duplexes, 第50回ペプチド討論会及び4th Asia-Pacific international Peptide Symposium, Osa, Japan, 2013年11月7日.
3. Maeda Y(Tokyo University of Science), Iwata R, Wada T, Synthesis and Properties of Novel Oligocationic Peptides which Recognize the Structure of Nucleic Acid Duplexes, ISNAC 2013 The 40th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2013, Kanagawa, Japan, 2013年11月13日.
4. Fujimaki H(Tokyo University of Science), Maeda Y, Wada T, Synthesis and Properties of b-Hairpin Peptides which Bind to Nucleic Acid Duplexes, ISNAC 2013 The 40th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2013, Kanagawa, Japan, 2013年11月13日.
5. Wada T(Tokyo University of Science), Uehara S, Synthesis of LNA-modified Branched phosphonate DNA by the H-Boranophosphonate Method. XXI ROUND TABLE ON NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, Poznan, Poland, 2014年8月24-28日.
6. Iwata R(Tokyo University of Science), Maeda Y, Wada T, RNA Duplex-Selective Binding of Oligodiaminogalactose Derivatives. XXI ROUND TABLE ON NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, Poznan, Poland, 2014年8月24-28日.
7. Maeda Y(Tokyo University of Science), Iwata R, Wada T, Properties of Cationic Peptides with Shorter Side Chain Lengths which Bind to A-Type Nucleic Acid Duplexes, XXI ROUND TABLE ON NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, Poznan, Poland, 2014年8月24-28日.
8. Wada T(Tokyo University of Science), New Synthetic Approaches to Oligonucleotide Therapeutics, OTS annual meeting 2014, California, U.S.A., 2014年10月12-15日.

9. Iwata R(Tokyo University of Science), Maeda Y, Wada T, Double-stranded RNA binding properties of oligodiaminogalactose derivatives, 第 41 回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC 2014 The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014), Fukuoka, Japan, 2014 年 11 月 5 日.
10. Nukaga Y(Tokyo University of Science), Oka N, Maeda Y, Wada T, Stereocontrolled Synthesis of PO/PS Chimeric Oligodeoxyribonucleotides by the Oxazaphospholidine Approach. 第 41 回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC 2014 The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014), Fukuoka, Japan, 2014 年 11 月 5 日.
11. Hisada Y(Tokyo University of Science), Iwata R, Wada T, Synthesis and Properties of Guanidyl Group-containing Oligodiaminosaccharide Derivatives Binding to Nucleic Acid Duplexes, 第 41 回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC 2014 The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014), Fukuoka, Japan, 2014 年 11 月 5 日.
12. Nukaga Y(Tokyo University of Science), Oka N, Wada T, Synthesis and Properties of P-Stereodefined PO/PS-Chimeric Oligoribonucleotides, ISNAC 2015 The 42th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Hyogo, Japan, 2015 年 9 月 24 日.
13. Ito H(Tokyo University of Science), Shuto T, Uehara S, Wada T, Solid-Phase Synthesis of Boron-Containing RNA Analogs by the 2'-O-CEM-Protected H-Boranophosphate, ISNAC 2015 The 42th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Hyogo, Japan, 2015 年 9 月 24 日.
14. Nukaga Y(Tokyo University of Science) Oka N, Wada T, Synthesis and properties of P-stereodefined PO/PS-chimeric oligoribonucleotides, Pacificchem2015, Hawaii, USA, 2015 年 12 月 17 日.
15. Shinoda T(Tokyo University of Science), Nakada T, Mizushima Y, Ito H, Nukaga Y, Wada T, Solid-phase synthesis of DNA using base-unprotected 2'-deoxyribonucleoside 5'-phosphites as monomer units, ISNAC2016. The 43th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, 2016 年 9 月 27 日.
16. Yoshino R(Tokyo University of Science), Nukaga Y, Hara R, Wada T, Stereocontrolled synthesis and properties of phosphorothioate DNA containing C5-modified pyrimidine derivatives, ISNAC2016. The 43th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, 2016 年 9 月 27 日.
17. Iida T(Tokyo University of Science), Yoshino R, Hara R, Wada T, Synthesis and properties of oligodiaminogalactose derivatives bearing RNA-cleaving agents, ISNAC2017(The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017)・日本核酸化学会第 1 回年会, Tokyo, Japan, 2017 年 11 月 14 日.
18. Kogure T(Tokyo University of Science), Saito T, Hamamura Y, Nukaga Y, Uchiyama N, Iwamoto N, Hara R, Wada T, Stereocontrolled synthesis of boranophosphate DNA by an oxazaphospholidine approach and evaluation of their properties, ISNAC2017(The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017)・日本核酸化学会第 1 回年会, Tokyo, Japan, 2017 年 11 月 14 日.
19. Shoji K(Tokyo University of Science), Maeda Y, Hara R, Wada T, Development of Chiral Condensing Reagents for the Stereocontrolled Synthesis of Phosphorus-modified Oligonucleotide Analogs, ISNAC2017(The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017)・日本核酸化学会第 1 回年会, Tokyo, Japan, 2017 年 11 月 14 日.
20. Namioka Y(Tokyo University of Science), Igarashi A, Sato K, Uehara S, Hara R, Wada T, Synthesis of P-modified DNA from boranophosphate DNA, ISNAC2017(The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017)・日本核酸化学会第 1 回年会, Tokyo, Japan, 2017 年 11 月 14 日.

小比賀グループ:

(国内会議 2 件)

1. 堀場昌彦(阪大院薬), 山口卓男, 小比賀 聡, スピロシクロプロパン構造を導入した新規架橋型人工核酸の合成と物性評価, 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム, 大阪, 2015 年 10 月 27 日.
2. 岸本悠希(阪大院薬), 藤井 茜, 中川 治, 小比賀 聡, 9-(アミノエトキシ)フェノキサジン塩基を有する糖部架橋型人工核酸の二重鎖形成能評価, 日本核酸医薬学会 第 3 回年会, 札幌, 2017 年 7 月 12 日.

(国際会議 4 件)

1. Masahiko Horiba(阪大院薬), Takao Yamaguchi, Satoshi Obika (阪大院薬), Synthesis and Biophysical Evaluation of 2' -O, 4' -C-Spirocyclopropylene Bridged Nucleic Acids (scpBNA), The 41<sup>st</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2014), Kitakyushu, Japan, 2014 年 11 月 5-7 日.
2. Yuki Kishimoto(阪大院薬), Osamu Nakagawa, Satoshi Obika, Development of 2', 4'-Bridged Nucleic Acid with a Phenoxazine base, IS3NA, XXII International Roundtable, Paris, France, 2016 年 7 月 20 日.
3. Masahiko Horiba(阪大院薬), Takao Yamaguchi, Satoshi Obika (阪大院薬), Synthesis of 2' -O, 4' -C-Spirocyclopropylene Bridged Nucleic Acids (scpBNA) Bearing Purine Bases, 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, Montreal, Canada, 2016 年 9 月 25-28 日.
4. Yuki Kishimoto(阪大院薬), Akane Fujii, Osamu Nakagawa, Satoshi Obika (阪大院薬), 2', 4'-Bridged Nucleic Acid with 9-(Aminoethoxy)phenoxazine: Synthesis and Duplex-Forming Ability, 7th Cambridge Symposium on Nucleic Acids Chemistry and Biology, Cambridge, UK, 2017 年 9 月 3-4 日.

村上グループ

(国内会議 9 件)

1. 小林 慎也(大阪大谷大学), 渡辺 知恵(大阪大谷大学), 仁科 一隆(東京医科歯科大学), 横田 隆徳(東京医科歯科大学), 村上 正裕(大阪大谷大学), 疎水修飾 siRNA の腸管における安定性の in vitro 評価, 第 135 回日本薬学会総会, 神戸市, 2015 年 3 月.
2. 渡辺 知恵(大阪大谷大学), 堀田 幸佑(大阪大谷大学), 車戸 祐(大阪大谷大学), 村上 正裕(大阪大谷大学), エチルセルロース多孔性マイクロスフィアの調製法: 細孔形成機構に関する検討, 第 135 回日本薬学会総会, 神戸市, 2015 年 3 月.
3. 小林 慎也(大阪大谷大学), 渡辺 知恵(大阪大谷大学), 小比賀 聡(大阪大学), 村上 正裕(大阪大谷大学), 核酸分子の消化管における安定性の in vitro 評価(2) 一本鎖 RNA の安定性と各種化学修飾の効果, 第 65 回日本薬学会近畿支部会, 富田林市, 2015 年 10 月.
4. 程 緯(大阪大谷大学), 乾 衿奈(大阪大谷大学), 渡辺 知恵(大阪大谷大学), 仁科 一隆(東京医科歯科大学), 横田 隆徳(東京医科歯科大学), 村上 正裕(大阪大谷大学), ビタミン E 結合 siRNA の腸管上皮透過性の in vitro 評価(1), 第 65 回日本薬学会近畿支部会, 富田林市, 2015 年 10 月.
5. 渡辺 知恵(大阪大谷大学), 岡田 泰(大阪大谷大学), 吉田 規恵(東京医科歯科大学), 仁科 一隆(東京医科歯科大学), 横田 隆徳(東京医科歯科大学), 村上正裕(大阪大谷大学), ビタミン E 修飾 siRNA の肝特異的経腸デリバリーにおける各種吸収促進剤の効果, 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016 年 3 月.
6. 渡辺 知恵(大阪大谷大学), 松本 有(東京大学), 藤 加珠子(東京大学), 宮田 完二郎(東京大学), 片岡 一則(東京大学), 横田 隆徳(東京医科歯科大学), 村上 正裕(大阪大谷大学), ビタミン E 修飾 siRNA-脂質ナノ粒子の経腸的リンパ移行動態評価, 第 16 回 遺伝子・デリバリー研究会, 川崎市, 2016 年 5 月.
7. 松本昭博(大阪大谷大学), 村尾聡(大阪大谷大学), 渡辺知恵(大阪大谷大学), 村上正裕(大阪大谷大学), 油脂・ポリマー異方性粒子の形態と薬物分布に関する検討, 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017 年 3 月.
8. 渡辺 知恵(大阪大谷大学), Cheng Y(大阪大谷大学), 渡利 彰浩(大阪大学), 八木清仁

(大阪大学), 吉岡耕太郎(東京医科歯科大学), 吉田規恵(東京医科歯科大学), 仁科一隆(東京医科歯科大学), 横田 隆徳(東京医科歯科大学), 村上 正裕(大阪大谷大学), 新規 DNA/RNA ヘテロ二本鎖核酸の m19 を用いた経腸デリバリー技術による標的遺伝子抑制効果, 第 33 回日本DDS学会, 京都, 2017 年 7 月.

9. Cheng Y(大阪大谷大学), 渡辺 知恵(大阪大谷大学), 渡利 彰浩(大阪大学), 近藤 昌夫(大阪大学), 八木清仁(大阪大学), 横田 隆徳(東京医科歯科大学), 松本 昭博(大阪大谷大学), 村上正裕(大阪大谷大学), 核酸分子の Caco-2 細胞層透過性に及ぼす Tight junction binder 及びビタミンE修飾の効果, 第 39 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 金沢, 2017 年 10 月.

(国際会議 3 件)

1. Murakami M(大阪大谷大学), Watanabe C(大阪大谷大学), Murakami K(大阪大谷大学), Matsumoto Y(東京大学), Miyata K(東京大学), Kataoka K(東京大学), Nishiyama N(東京大学), Yoshida-Tanaka K(東京医科歯科大学), Nishina K(東京医科歯科大学), Yokota T(東京医科歯科大学), An enteral delivery technique of siRNA for hepatic gene silencing via the lymphatic route. 12th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems, ラハイナ, 米国, 2013 年 12 月.
2. Watanabe C(大阪大谷大学), Cheng Y(大阪大谷大学), Watari A(大阪大学), Kondoh M(大阪大谷大学), Yagi K(大阪大学), Matsumoto Y(東京大学), Toh K(東京大学), Miyata K(東京大学), Kataoka K(東京大学), Obika S(大阪大学), Yoshida K-Tanaka(東京医科歯科大学), Nishina K(東京医科歯科大学), Yokota T(東京医科歯科大学), and Murakami M, Liver-specific delivery of a novel DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide via enteral routes produced by the combination of alpha-tocopherol conjugation and permeation enhancers. Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition, Annual meeting, シアトル, 米国, 2016 年 7 月.
3. Matsumoto A(大阪大谷大学), Murao S(大阪大谷大学), Watanabe C(大阪大谷大学), Murakami M(大阪大谷大学), Design and fabrication of single-side releasing microspheres for intestinal mucosal drug delivery. International Symposium on Drug Delivery and Pharmaceutical Sciences: Beyond the History, 京都, 2017 年 3 月.

津本グループ

(国内会議 7 件)

1. 田村浩子(東京大学), 木吉真人, 秋葉宏樹, カアヴェイロホセ, 津本浩平(東京大学), 異なる結合様式を持つ VHH を用いた抗原認識機構解析, 第 15 回 日本蛋白質科学会年会, あわぎんホール(徳島市), 2015 年 6 月 26 日.
2. 高柳憲介(東京大学), 湯村恭平, 秋葉宏樹, 松長遼, 浜窪隆雄, 津本浩平(東京大学), 自己組織化を利用した DDS のための改変抗体の作製, 第 31 回 日本 DDS 学会学術集会, 京王プラザホテル(東京都), 2015 年 7 月 3 日.
3. 宮鍋一紘(東京大学), 秋葉宏樹, カアベイロホセ, 黒田大祐, 新井修, 岩成宏子, 浜窪隆雄, 津本浩平, How do intramolecular hydrogen bonds within a peptide contribute to peptide-antibody interaction?, 第 53 回 日本生物物理学会年会, 金沢大学(金沢市), 2015 年 9 月 13 日.
4. 田村 浩子(東京大学), 木吉 真人, 秋葉 宏樹, カアベイロ ホセ, 津本 浩平, 合理的デザインを志向した VHH 相互作用機構の網羅的解析, 第 16 回 日本蛋白質科学会年会, 福岡国際会議場(福岡市), 2016 年 6 月 7 日.
5. 秋葉 宏樹(東京大学), 高柳 憲介, 湯村 恭平, 浜窪 隆雄, 津本 浩平, 二重特異性抗体の抗原上構成を利用した抗体 DDS へのアプローチ, 第 32 回 日本 DDS 学会学術集会, グランシップ(静岡市), 2016 年 7 月 1 日.
6. Hiroki Akiba(東京大学), Kyohei Yumura, Kensuke Takayanagi, Takao Hamakubo, Kouhei Tsumoto, Development of SpyTag-based bispecific antibodies as two-step targeting agents, 11th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2017, 川崎市産業振興会館, 2017 年 2 月 27

日.

7. Kazuhiro Miyanabe (東京大学), Hiroki Akiba, Jose Caaveiro, Daisuke Kuroda, Kouhei Tsumoto, Thermodynamic effects of intramolecular hydrogen bonds within peptide on the peptide-antibody interaction, 11th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2017, 川崎市産業振興会館, 2017年2月27日.

#### (4)知財出願

##### ①国内出願 (10件)

1. 微粒子の製造方法及び微粒子, 村上正裕, 松本昭博, 2017年7月4日, 特願 2017-131036.
2. ボラノホスフェートオリゴマーの製造方法, 和田猛, 齋藤竜也, 石井友香, 額賀陽平, 2016年11月14日, 特願 2016-221656.
3. オーバーハングを有する二本鎖核酸複合体, 横田隆徳, 吉岡耕太郎, 2016年9月29日, 特願 2016-191548
4. 重合性化合物、化合物、及び、RNA ハイブリッド形成用核酸オリゴマー, 和田猛, 吉野怜次郎, 岩田倫太郎, 額賀陽平, 2016年3月9日, 特願 2016-046181.
5. 核酸を含む経腸投与用組成物, 八木清仁, 近藤昌夫, 渡利彰浩, 村上正裕, 永浜政博, 横田隆徳, 永田哲也, 渡辺知恵, 大阪大学, 東京医科歯科大学, 2015年12月1日, 特願 2015-234700.
6. ヤヌス微粒子及びその製造方法, 村上正裕, 大阪大谷大学, 2014, 11月25日 特願 2014-237362、
7. 架橋型ヌクレオシドおよびヌクレオチド, 小比賀 聡, 山口卓男, 堀場昌彦, 国立大学法人大阪大学, 2014年2月18日, 特願 2014-28210.
8. 薬剤送達用のキャリア、コンジュゲートおよびこれらを含んでなる組成物並びにこれらの投与方法, 横田隆徳, 桑原 宏哉, 仁科 一隆, 水澤 英洋, 東京医科歯科大学, 東京大学. 2013年11月22日, 特願 2013-242347
9. ボラノホスフェート化合物、及び核酸オリゴマー, 和田猛, 植原渉, 東京理科大学, 2013年11月12日, 特願 2013-234384.
10. 二重鎖核酸結合剤、当該結合剤-二重鎖核酸複合体、当該複合体を含有する医薬品組成物、及び、当該複合体の製造方法, 和田猛, 横田隆徳, 仁科一隆, 前田雄介, 東京医科歯科大学, 2013年3月21日, 特願 2013-057521.

##### ②海外出願 (15件)

1. 核酸を含む経腸投与用組成物, 八木清仁, 近藤昌夫, 渡利彰浩, 村上正裕, 永浜政博, 横田隆徳, 永田哲也, 渡辺知恵, 大阪大学, 東京医科歯科大学, 2016年11月30日, PCT/JP2016/085474
2. ヤヌス微粒子及びその製造方法, 村上 正裕, 2015年11月25日, PCT/JP2015/083082、米国、独国、印度
3. 架橋型ヌクレオシドおよびヌクレオチド, 小比賀 聡, 山口卓男, 堀場昌彦, 脇 玲子, 国立大学法人大阪大学, 2015年2月17日, PCT/JP2015/054308, PCT 出願.
4. カチオン性ペプチドおよびそれを含む医薬組成物, 和田猛, 前田雄介, 東京医科歯科大学, 東京理科大学, 2014年10月8日, PCT/JP2014/076991, PCT 出願.
5. DOUBLE-STRANDED ANTISENSE NUCLEIC ACID WITH EXON-SKIPPING EFFECT, 横田隆徳, 仁科一隆, 吉岡 耕太郎, 東京医科歯科大学, 大阪大学, 2014年6月16日, PCT/JP2014/003208, PCT 出願.
6. DOUBLE-STRANDED AGENTS FOR DELIVERING THERAPEUTIC OLIGONUCLEOTIDES, 横田隆徳, 仁科 一隆, 水澤 英洋, 吉岡 耕太郎, 東京医科歯科大学, 2014年5月30日, PCT/JP2014/002882, PCT 出願.
7. 二重鎖核酸結合剤、当該結合剤-二重鎖核酸複合体、当該複合体を含有する医薬品組成物、及び、当該複合体の製造方法, 和田猛, 前田雄介, 横田隆徳, 仁科一隆, 東京

- 医科歯科大学, 2014年3月20日, PCT/JP2014/057851, PCT出願.
8. CHIMERIC SINGLE-STRANDED ANTISENSE POLYNUCLEOTIDES, 横田隆徳, 仁科一隆, 水澤英洋, 和田猛, 東京医科歯科大学, 2014年3月1日, PCT/JP2014/001159, PCT出願.
  9. CHIMERIC SINGLE-STRANDED ANTISENSE POLYNUCLEOTIDES, 横田隆徳, 仁科一隆, 水澤英洋, 和田猛, 東京医科歯科大学, 2013年11月26日, 61/909179, 米国(仮再).
  10.  $\beta$ -HAIRPIN PEPTIDES WHICH BIND TO NUCLEIC ACID DUPLEXES, 和田猛, 前田雄介, 横田隆徳, 仁科一隆, 東京医科歯科大学, 東京理科大学, 2013年10月8日, 61/888,200, 米国(仮)
  11. DOUBLE-STRANDED ANTISENSE NUCLEIC ACID WITH EXON-SKIPPING EFFECT, 横田隆徳, 仁科一隆, 吉岡耕太郎, 東京医科歯科大学, 大阪大学, 2013年6月19日, 61/836,672, 米国(仮再)
  12. DOUBLE-STRANDED ANTISENSE NUCLEIC ACID WITH EXON-SKIPPING EFFECT, 横田隆徳, 仁科一隆, 吉岡耕太郎, 東京医科歯科大学, 大阪大学, 2013年6月16日, 61/835,634, 米国(仮).
  13. DOUBLE-STRANDED AGENTS FOR DELIVERING THERAPEUTIC OLIGONUCLEOTIDES, 横田隆徳, 仁科一隆, 水澤英洋, 吉岡耕太郎, 東京医科歯科大学, 2013年5月30日, 61/829,239, 米国(仮).
  14. 経大腸吸収用医薬組成物, 横田隆徳、村上正裕、仁科一隆、東京医科歯科大学、米国出願番号: 13/817,172(移行日: 2013/02/15)、EP出願番号: 11817940.7(移行日: 2013/03/15)
  15. 二重鎖RNA結合性オリゴアミノ糖化合物, 和田猛, 岩田倫太郎, 2012年10月16日登録, 米国特許第8288527号, 米国.

③その他の知的財産権  
特になし

(5)受賞・報道等

①受賞

横田グループ

1. 桑原宏哉, 第56回日本神経学会学術大会学術大会優秀賞, 2015年5月20日
2. 吉岡耕太郎, 日本核酸医薬学会 第1回年会優秀発表者賞(川原賞), 2015年12月2日
3. 下浦貴大, 日本核酸医薬学会 第1回年会優秀発表者賞(川原賞), 2015年12月2日
4. 筋野裕美子, 第23回アンチセンスシンポジウム 川原賞, 2013年11月29日

和田グループ

1. 額賀陽平、和田猛、奨励賞、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2014(2014).
2. 前田雄介、和田猛、ポスター賞、第51回ペプチド討論会(2014).
3. 前田雄介、岩田倫太郎、坂本泰一、和田猛、川原賞、日本核酸医薬学会第1回年会、(2015).
4. 吉野怜次郎、額賀陽平、前田雄介、原倫太郎、和田猛、川原賞、日本核酸医薬学会第2回年会(2016).

小比賀グループ:

堀場昌彦(阪大院薬), Poster Award, 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, Montreal, Canada, 2016年9月28日

②マスコミ(新聞・TV等)報道

横田グループ

1. JST-CREST、医科歯科大共同で、ヘテロ核酸のプレスリリース 2015年8月7日  
従来の核酸医薬よりはるかに高い有効性を示す「ヘテロ2本鎖核酸(HD0)」の有効性の機序を明らかにして、アンチセンス核酸の副作用の軽減に成功し、これらの結果が

Nature Communications に掲載されたことを発表した。

2. 遺伝子狙う「核酸医薬」に新技術 朝日新聞 2015年8月27日
3. 「核酸医薬」効果高める技術 読売新聞 2015年8月27日
4. 遺伝子たたく「核酸医薬」 毎日新聞 2015年10月29日
5. ヘテロ2本鎖核酸で肝臓以外にも核酸医薬の開発対象に 日経BP社 2017年9月5日

村上グループ

1. 核酸医薬 送達システム(日経産業新聞、2015年11月26日、8ページ)
2. TMDU、座薬として投与可能な核酸医薬を開発。(マイナビニュース・テクノロジー、2015年11月24日)
3. 遺伝子治療に光 新規送達技術の開発に成功!(Answers、2015年11月28日)

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開  
特になし

②社会還元的な展開活動

村上グループ

1. 本研究成果をインターネット 大阪大谷大学 薬学部ホームページ内 [研究ニュース] ページ ([http://www.osaka-ohtani.ac.jp/department/pharmacy/news/index\\_3.html](http://www.osaka-ohtani.ac.jp/department/pharmacy/news/index_3.html))にて公開し、一般に情報提供している。
2. 本研究成果をインターネット 大阪大谷大学 薬学部 薬剤学講座のホームページ (<http://osakaohitani-yakuzai.wixsite.com/pharmaceutics>)にて公開し、一般に情報提供している。
3. Drug Discoveries & Therapeutics 誌 2016年Vol10, Number 5号において、本研究成果に関係して、核酸治療とデリバリー技術を中心とした特別号を編集した。

## § 5 研究期間中の活動

### 5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成 25 年 6 月	大阪大谷大学公開講座・くすりと健康	大阪大谷大学	60人	「肝臓の病気と治療」をテーマに公開講座を企画・運営した。肝疾患専門医を外部講師として招く一方、自らは「肝疾患の基礎と薬物療法」について講演を行った。

## § 6 最後に

多くの大型研究はトップダウン形式となり進捗の評価が厳しく、結果として自由度が少なくなつて発展的な成果を損なう側面があるのと対照的に、今回の山本総括の分子技術の CREST 事業は、研究者の自主性に対する寛容とその結果に対する評価が素晴らしく、その結果としてより多く建設的な成果につながつたと思われまふ。