

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業
(英語) Basic Science and Platform Technology Program for Innovative Biological Medicine

研究開発課題名： (日本語) 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
ーデュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価ー
(英語) Building a platform for innovative non-toxic oligonucleotide therapeutics
-Synthesis, screening, and evaluation of dual-modified artificial nucleic acids-

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院薬学研究科 教授 小比賀 聡
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
Professor, Satoshi Obika

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) デュアル修飾型人工核酸の創製と安全性評価
開発課題名： (英語) Synthesis and safety evaluation of dual-modified artificial nucleic acids

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院薬学研究科 教授 小比賀 聡
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
Professor, Satoshi Obika

分担研究 (日本語) デュアル修飾型人工核酸の探索法確立
開発課題名： (英語) Establishment of search method for dual-modified artificial nucleic acids

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
サブプロジェクトリーダー 笠原 勇矢
所属 役職 氏名： (英語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
Sub Project Leader, Yuuya Kasahara

分担研究 (日本語) デュアル修飾型人工核酸の動態制御
開発課題名: (英語) Development of drug delivery system for dual-modified artificial nucleic acids

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京工業大学科学技術創成研究院 教授 西山 伸宏
所属 役職 氏名: (英語) Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology,
Professor, Nobuhiro Nishiyama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

我々大阪大学の研究グループは、笠原勇矢サブプロジェクトリーダー (医薬基盤・健康・栄養研究所)、吉田徳幸博士 (大阪大学薬学研究科、国立医薬品食品衛生研究所)、西山伸宏教授 (東京工業大学) らのグループとともに、毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム、すなわち「デュアル修飾型人工核酸」の開発を推進し、以下の成果をあげた。

1) 大阪大学小比賀グループでは、「①伸長後構築法による人工核酸塩基の効率的合成技術の開発」を行い、5-ハロゲン化ピリミジンや 7-デアザ-7-ハロゲン化プリンを含むオリゴヌクレオチドを基質とした効率的反応の開発に成功するとともに、本手法を利用し T や G の誘導体合成を達成した。また、「②各種人工核酸塩基を導入したヌクレオシドモノマーの開発」を進め、これまでに約 30 種類の人工核酸塩基を持つヌクレオシドモノマーの合成に成功した。また、このうち数種類については、オリゴヌクレオチドの毒性 (マウスに対する肝毒性) 低減に有効であることを見出した。「③毒性の低減を志向した糖部修飾型人工核酸の開発」では、これまでに開発してきた架橋型人工核酸の誘導体合成の他に、新規に設計した糖部修飾人工核酸の合成を実施した。これらに加えて、今年度は「④デュアル修飾型人工核酸の開発」を行った。これまでに実施してきた毒性試験の結果などから塩基部の構造として 4 種類を選択した。一方、糖部の構造としては、架橋型人工核酸を中心に 3 種類選択した。これらの組み合わせの中から、6 種のデュアル修飾型人工核酸の合成を開始し、そのうち 5 種の合成を達成した。得られたデュアル修飾型人工核酸については、オリゴヌクレオチドへの導入を行うとともに、基礎的な物性評価を行った。

2) 大阪大学吉田グループでは、「⑤肝毒性を誘発するアンチセンスの選別」を行い、「オフターゲット効果を回避したアンチセンス」をマウスに投与し、肝毒性誘発アンチセンスを同定した。また、肝毒性誘導アンチセンスに創製した核酸塩基部誘導体 (T,C,G 塩基) を導入し肝毒性発現に及ぼす影響を評価し、肝毒性を低減できる塩基部誘導体を見出した。「⑥肝毒性と相関する毒性マーカーの同定」では、肝毒性マーカーを同定するための最適な実験条件を設定し、マイクロアレイ解析を実施した。また、当初計画を先行して「⑦肝毒性発現を予測/評価する *in vitro* 試験法の確立」に着手し、肝毒性予測/評価用細胞の作成を開始した。

3) 医薬基盤・健康・栄養研究所の笠原グループでは、「⑧標的 mRNA 配列に基づいた人工核酸ライブラリの構築」を行い、H26 年度からの通算で計 6 種の標的 mRNA に対する人工核酸ライブラリの構築 (単一、混合、拡大型混合) を完了するとともに、デュアル人工核酸ライブラリの構築を開始した。また「⑨人工核酸ライブラリを用いた *in vitro* アンチセンス評価技術の開発」を進めた。その結果、次世代シーケンサーを用いた解析によって人工核酸ライブラリ (単一、混合) を用いた際には活性の高い配列による切断領域の絞り込みが可能となるスクリーニング系を構築した。続いて、

含まれる人工核酸の種類が混合ライブラリよりも多い拡大型混合ライブラリを用いた際にもこのスクリーニング系が利用できるよう条件の最適化を実施した。一方で「⑩デュアル修飾型人工核酸の有効性評価」として、上記スクリーニング系がデュアル修飾型人工核酸にも適応可能であるかを検証した。具体的にはデュアル修飾型人工核酸をトランスフェクションした細胞から mRNA を抽出し、修飾の導入が活性にどのような影響を与えるかについて精査した。

4) 東京工業大学の西山グループでは、「⑪ デュアル修飾型人工核酸の動態解析・制御」を実施し、ユニット PIC 化によるデュアル修飾型人工核酸の動態制御の可能性を見出した。

Our group at Osaka University has promoted research on creation of a platform for non-toxic oligonucleotide therapeutics through the development of dual-modified artificial nucleic acids involving the chemical modification of both base and sugar moieties in collaboration with research groups of Dr. Kasahara (National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition), Dr. Yoshida (Osaka University and National Institute of Health Sciences) and Dr. Nishiyama (Tokyo Institute of Technology). The results of this year are summarized below.

1) Dr. Obika's group at Osaka University has carried out four sub-themes, "development of an efficient synthetic strategy of oligonucleotides bearing an artificial nucleobase by using a post-elongation method", "synthesis of nucleoside monomers having an artificial nucleobase", "chemical modification of sugar moiety of nucleic acids to reduce a toxicity of oligonucleotide therapeutics", and "development of dual-modified artificial nucleic acids". In the first theme, we have developed an efficient method for nucleobase modification using an oligonucleotide containing a 5-halogenopyrimidine or a 7-deaza-7-halogenopurine as a substrate. Oligonucleotides bearing T or G derivatives were successfully synthesized. Next, in the second sub-theme, we have synthesized *ca.* 30 nucleobase derivatives in total, and found that some of them reduced hepatotoxicity in mice when they were incorporated into toxic oligonucleotides. In the third sub-theme, synthetic studies on some bridged nucleic acid derivatives and newly designed nucleoside analogues were carried out. In the last sub-theme, we have selected four nucleobase derivatives and three sugar modifications. Among the possible combinations, we started to synthesize six nucleoside derivatives and obtained five compounds. The obtained dual-modified nucleic acids were incorporated into oligonucleotides and biophysical properties of the oligonucleotides were evaluated.

2) Dr. Yoshida's group at Osaka University has obtained experimental data for development of the methods for the evaluation of antisense oligonucleotides-induced hepatotoxicity. We identified antisense oligonucleotides that avoid hybridization-dependent off-target effects and activation of innate immunity as much as possible, and can induce hepatotoxicity in mice. Next, we also performed microarray analysis using these antisense oligonucleotides to reveal the mechanism of antisense oligonucleotides-induced hepatotoxicity. We started to develop the methods for the evaluation of antisense oligonucleotides-induced hepatotoxicity.

3) Dr. Kasahara's group at National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN) has carried out three sub-themes, "building artificial oligonucleotide libraries for each target mRNA", "development of an *in vitro* screening system to evaluate most active sequence in artificial oligonucleotide libraries", and "evaluation of an efficacy of dual-modified artificial nucleic acids". In the

first theme, we have finished to build artificial oligonucleotide libraries for six target mRNAs in total. For each target mRNA, three libraries were prepared and each of them includes different number of artificial oligonucleotide sequences, only one sequence, a few sequences, or several sequences, respectively. Not only these libraries, we have started to build libraries that consist of dual-modified artificial oligonucleotides. In the second theme, we have developed an *in vitro* screening system to evaluate most active sequence in artificial oligonucleotide library. We have confirmed that this *in vitro* screening system is adaptable to the libraries that include only one sequence or a few sequences. Furthermore, we have tried to adapt this *in vitro* screening system to the library that includes several sequences. Finally, in the third theme, we have validated that dual-modified artificial oligonucleotides have enough activity to be analyzed by the *in vitro* screening system.

4) Dr. Nishiyama's group at Tokyo Institute of Technology has focused on the development of drug delivery system for dual-modified artificial nucleic acids and found that it is possible to control pharmacokinetic properties of dual-modified artificial nucleic acids by using the unit-PIC technology.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3件、国際誌 20件）

1. Osawa T, Sawamura M, Wada F, Yamamoto T, Obika S, Hari Y. Synthesis, Duplex-forming Ability, Enzymatic Stability, and In Vitro Antisense Potency of Oligonucleotides Including 2'-C, 4'-C-Ethyleneoxy-bridged Thymidine Derivatives. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 3955-3963.
2. Mitsuoka Y, Yamamoto T, Kugimiya A, Waki R, Wada F, Tahara S, Sawamura M, Noda N, Fujimura Y, Kato Y, Hari Y, Obika S. Triazole- and Tetrazole-bridged Nucleic Acids: Synthesis, Duplex Stability, Nuclease Resistance, and In Vitro and In Vivo Antisense Potency. *J. Org. Chem.*, 2017, 82, 12-24.
3. Hara T, Kodama T, Takegaki Y, Morihiro K, Ito KR, Obika S. Synthesis and Properties of 7-Deazapurine- and 8-Aza-7-deazapurine-Locked Nucleic Acid Analogues: Effect of the Glycosidic Torsion Angle. *J. Org. Chem.*, 2017, 82, 25-36.
4. Osawa T, Dohi M, Hitomi Y, Ito Y, Obika S, Hari Y. Synthesis of the 5-Methyluridine Monomer of 3'-O,4'-C-Ethyleneoxy-bridged Nucleic Acid. *Heterocycles*, 2017, 95, 342-352.
5. Morihara H, Yamamoto T, Oiwa H, Tonegawa K, Tsuchiyama D, Kawakatsu I, Obana M, Maeda M, Mohri T, Obika S, Fujio Y, Nakayama H. Phospholamban Inhibition by a Single Dose of Locked Nucleic Acid Antisense Oligonucleotide Improves Cardiac Contractility in Pressure Overload-Induced Systolic Dysfunction in Mice. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2017, 22, 273-282.
6. Nahar S, Singh A, Morihiro K, Moai Y, Kodama T, Obika S, Maiti S. Systematic Evaluation of Biophysical and Functional Characteristics of Selenomethylene Locked-Nucleic Acid-Mediated Inhibition of miR-21. *Biochemistry*, 2016, 55, 7023-7032.
7. Horiba M, Yamaguchi T, Obika S. Synthesis of scpBNA-^mC, -A and -G Monomers, and Evaluation of The Binding Affinities of scpBNA-modified Oligonucleotides toward Complementary ssRNA and ssDNA. *J. Org. Chem.*, 2016, 81, 11000-11008.

8. Islam MA, Waki R, Fujisaka A, Ito KR, Obika S. In Vitro and In Vivo Biophysical Properties of Oligonucleotides Containing 5'-Thio Nucleosides. *Drug Discov. Ther.*, 2016, 10, 263-270.
9. Osawa T, Obika S, Hari Y. Synthesis and Properties of Novel 2'-C,4'-C-ethyleneoxy-bridged 2'-Deoxyribonucleic Acids with Exocyclic Methylene Groups. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 9481-9484.
10. Mitsuoka Y, Aoyama H, Kugimiya A, Fujimura Y, Yamamoto T, Waki R, Wada F, Tahara S, Sawamura M, Noda M, Hari Y, Obika S. Effect of An N-substituent in Sulfonamide-bridged Nucleic Acid (SuNA) on Hybridization Ability and Duplex Structure. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 6531-6538.
11. Okuda T, Mori S, Kasahara Y, Morihiro K, Ikejiri M, Miyashita K, Obika S. Synthesis and Properties of 4-(Diarylmethylene)imidazolinone-conjugated Fluorescent Nucleic Acids. *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 3129-3132.
12. Kondoh J, Nomura Y, Kitahara Y, Obika S, Torigoe H. The Crystal Structure of a 2',4'-BNA^{NC} [N-Me]-modified Antisense Gapmer in Complex with The Target RNA. *Chem. Commun.*, 2016, 52, 2354-2357.
13. Morihiro K, Kodama T, Mori S, Tsunoda S, Obika S. Wavelength-selective Light-triggered Strand Exchange Reaction. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 1555-1558.
14. Shinkai K, Nakano K, Cui L, Mizuuchi Y, Onishi H, Oda Y, Obika S, Tanaka M, Katano M. Nuclear Expression of Y-Box Binding Protein-1 is Associated with Poor Prognosis in Patients with Pancreatic Cancer and Its Knockdown Inhibits Tumor Growth and Metastasis in Mice Tumor Models. *Int. J. Cancer*, 2016, 139, 433-445.
15. Wada S, Yasuhara H, Wada F, Sawamura M, Waki R, Yamamoto T, Harada-Shiba M, Obika S. Evaluation of The Effects of Chemically Different Linkers on The Hepatic Accumulation, Cell Tropism and Gene Silencing Ability of Cholesterol-conjugated Antisense Oligonucleotides. *J. Control. Release*, 2016, 226, 57-65.
16. Yamamoto T, Sawamura M, Wada F, Harada-Shiba M, Obika S. Serial Incorporation of A Monovalent GalNAc Phosphoramidite Unit into Hepatocyte-targeting Antisense Oligonucleotides. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, 24, 26-32.
17. Hoshino H, Kasahara Y, Fujita H, Kuwahara M, Morihiro K, Tsunoda S, Obika S. Consecutive Incorporation of Functionalized Nucleotides with Amphiphilic Side Chains by Novel KOD Polymerase Mutant. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26, 530-533.
18. Naito M, Azuma R, Takemoto H, Hori M, Yoshinaga N, Osawa S, Kamegawa R, Kim HJ, Ishii T, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K. Multilayered Polyion Complexes with Dissolvable Silica Layer Covered by Controlling Densities of cRGD-conjugated PEG Chains for Cancer-targeted siRNA Delivery. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2017, 印刷中
19. Huang CH, Takemoto H, Nomoto T, Tomoda K, Matsui M, Nishiyama N. Utility of the 2-Nitrobenzenesulfonamide Group as A Chemical Linker for Enhanced Extracellular Stability and Cytosolic Cleavage in siRNA-conjugated Polymer Systems. *ChemMedChem*, 2017, 12, 19-22.
20. K. Morihiro, Y. Kasahara, S. Obika. Biological Applications of Xeno Nucleic Acids, *Mol. Biosyst.*, 2017, 13, 235-245.
21. 吉田徳幸, 井上貴雄. 核酸医薬の国内外の規制動向. *Pharm Stage*, 2016, 16, 11-18.
22. 小比賀聡, 笠原勇矢. 核酸医薬開発における化学. *化学と工業*. 2017, 70, 20-22.

23. 小比賀聡, 笠原勇矢. アンチセンス核酸医薬のデザイン戦略. 日本薬理学会誌. 2016, 148, 100-104.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Gapmer 型アンチセンスの相補結合依存的オフターゲット効果に関する研究、ポスター、吉田徳幸、内藤雄樹、佐々木澄美、内田恵理子、小比賀聡、内藤幹彦、井上貴雄、第 43 回日本毒性学会学術年会、2016/6/30、国内.
2. Development of 2',4'-Bridged Nucleic Acid with a Phenoxazine Base, Poster, Yuki Kishimoto, Osamu Nakagawa, Satoshi Obika, 22th International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2016/7/18-22, 国外.
3. A Novel Fluorescent Nucleic Acid Containing 4-(Diarylmethylene)imidazolinone, Poster, Takumi Okuda, Shohei Mori, Yuuya Kasahara, Kunihiro Morihiro, Masahiro Ikejiri, Kazuyuki Miyashita and Satoshi Obika, 22th International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2016/7/18-22, 国外.
4. Development of Ebola Virus Protein Binding Aptamers by CE-SELEX, Poster, Yuuya Kasahara, Keisuke Tanaka, Yoichi Miyamoto, Masahiro Oka, Masayasu Kuwahara, Satoshi Obika, 22th International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2016/7/18-22, 国外.
5. アンチセンス医薬品による相補配列依存的オフターゲット効果に関する研究、ポスター、吉田徳幸、内藤雄樹、佐々木澄美、内田恵理子、小比賀聡、内藤幹彦、井上貴雄、第 8 回日本 RNAi 研究会、2016/8/31、国内.
6. 改変ポリメラーゼによる 2',4'-BNA/LNA-5mCTP の取り込み能評価、ポスター、笠原勇矢、星野秀和、田中敬介、笠井達郎、小野寺健太郎、栗原正靖、小比賀聡、第 10 回バイオ関連化学シンポジウム、2016/9/7-9、国内.
7. エボラウイルスタンパク質に対する人工核酸アプタマーの創製、ポスター、田中敬介、笠原勇矢、宮本洋一、笠井達郎、小野寺健太郎、栗原正靖、岡正啓、小比賀聡、第 10 回バイオ関連化学シンポジウム、2016/9/7-9、国内.
8. Synthesis of 2'-O,4'-C-Spirocyclopropylene Bridged Nucleic Acids (scpBNA) Bearing Purine Bases, Poster, Masahiko Horiba, Takao Yamaguchi, Satoshi Obika, 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2016/9/25-28, 国外.
9. Synthesis and Evaluation of Caged-Nucleo-Bases to Revive their Base-Discrimination Abilities by H₂O₂ Trigger, Poster, Shohei Mori, Kunihiro Morihiro, Yuuya Kasahara, Satoshi Obika, 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2016/9/25-28, 国外.
10. Recent Progress in the Development of Bridged Nucleic Acids - Design, Synthesis and Properties of GuNA and scpBNA, Oral, Satoshi Obika, 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2016/9/25-28, 国外.
11. Development of Photochemically Controllable DNA Aptamer by CE-SELEX Method using an Azobenzene-Modified Nucleotide, Poster, Osamu Hasegawa, Kunihiro Morihiro, Yuuya Kasahara, Shohei Mori, Tatsuro Kasai, Masayasu Kuwahara, Satoshi Obika, 12th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, 2016/9/25-28, 国外.
12. Synthesis and Properties of Methyl Modified Guanidine Bridged Nucleic Acid, Poster, Naohiro Horie and

- Satoshi Obika, The 43rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, 2016/9/27-29, 国内.
13. Synthesis and Biophysical Properties of 5'-Thio, Derivative of 2'-4'-BNA/LNA, Poster, Md Ariful Islam, Aki Fujisaka, Kosuke Ito, Reiko Waki, Satoshi Obika, The 43rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, 2016/9/27-29, 国内.
 14. Development of Splice Switching Oligonucleotides for Treatment of Cockayne Syndrome, Poster, Yooksil Sin, Futaba Makimura, Satoshi Obika, The 10th 3R (Replication, Recombination and Repair) Symposium, 2016/11/13-17, 国内
 15. Developing a treatment foundation of Cockayne syndrome by splice switching oligonucleotides, poster, Yooksil Sin, Futaba Makimura, Satoshi Obika, 日本核酸医薬学会 第2回年会, 2016/11/15-17, 国内
 16. DMD モデル細胞の構築と SSO の活性評価, ポスター, 下剛典, 細木華奈, 橘敬祐, 小比賀聡, 横田俊文, 日本核酸医薬学会第2回年会, 2016/11/15-17, 国内.
 17. 塩基部に嵩高い修飾を有する人工核酸を伸長可能な改変ポリメラーゼの開発, ポスター, 星野秀和, 笠原勇矢, 藤田博仁, 栗原正靖, 小比賀聡, 日本核酸医薬学会 第2回年会, 2016/11/15-17, 国内.
 18. CRISPR/Cas9 システムを用いた Duchenne 型筋ジストロフィーモデル細胞の構築, ポスター, 下剛典, 細木華奈, 小比賀聡, 横田俊文, 第39回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内.
 19. 核酸医薬の実現に向けた人工核酸スクリーニング技術, 口頭, 小比賀聡, 医薬基盤・健康・栄養研究所創薬デザイン研究センターシンポジウム, 2016/11/22, 国内.
 20. 核酸化学の進展とその創薬への応用, 口頭, 小比賀聡, 第34回メディシナルケミストリーシンポジウム (MCS2016), 2016/11/30, 国内.
 21. 核酸医薬の実現に向けた人工核酸創成とスクリーニング技術, ポスター, 小比賀聡, 笠原勇矢, 大阪大学未来戦略機構 第六部門 (創薬基盤科学研究部門) シンポジウム, 2017/1/15-15, 国内.
 22. 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, ポスター, 堀場昌彦, 山口卓男, 小比賀聡, 日本化学会 第97春季年会, 2017/3/16-19, 国内.
 23. 2',4'-BNA/LNA-7-デアザプリン類縁体の合成と特性評価: 二重鎖形成能に及ぼす二面角 χ の効果, ポスター, 原孝志, 兒玉哲也, 竹垣裕美, 森廣邦彦, 伊藤浩介, 小比賀聡, 日本化学会第97春季年会(2017), 2017/3/16-19, 国内.
 24. 塩基固定型人工核酸 BINA の開発: 二重鎖形成能に及ぼす二面角 χ の効果, ポスター, 原孝志, 兒玉哲也, 小比賀聡, 日本薬学会第137年会, 2017/3/25-27, 国内.
 25. 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, ポスター, 岸本悠希, 中川治, 小比賀聡, 日本薬学会 第137年会, 2017/3/25-27, 国内.
 26. メチル修飾グアニジノ架橋を有する人工核酸を導入したオリゴヌクレオチドの簡便な合成法開発とその評価, ポスター, 堀江直宏, 小比賀聡, 日本薬学会 第137年会, 2017/3/25-27, 国内.
 27. scpBNA-2-チオチミンの合成と特性評価, ポスター, 羽瀨貴紀, 伊藤浩介, 小比賀聡, 日本薬学会 第137年会, 2017/3/25-27, 国内.
 28. 核酸塩基に 7-デアザグアニンを有するグアニジン架橋型人工核酸の合成と特性評価, ポスター, 金川峻幸, 小比賀聡, 日本薬学会第137年会, 2017/3/25-27, 国内.
 29. 2'-MOE-チミジン三リン酸の合成と改変ポリメラーゼによる伸長, ポスター, 石田健太, 奥田匠, 星野秀和, 笠原勇矢, 小比賀聡, 日本薬学会第137年会, 2017/3/25-27, 国内.
 30. Development of supramolecular nanodevices for cancer diagnostics and therapy, 招待講演, Nishiyama

N, The Korean Academy of Science and Technology (KAST) Symposium for Young Scientists in Drug Delivery: Redirecting the Research Field, 2016/12/8, 国外.

31. 2-Nitrobenzensulfonamide groups as a chemical linker with enhanced extracellular stability and redox-sensitive cleavability for siRNA-conjugated polymer system, 口頭, Huang C-H, Takemoto H., Nomoto T, Tomoda K, Matsui M, Nishiyama N, The 11th SPSJ International Polymer Conference (IPC2016), 2016/12/14, 国内.
32. Development of smart polymers and nanodevices for innovative medicine, 招待講演, Nishiyama N, International Symposium on Materials for Chemistry and Engineering (IMCE2017), 2017/2/3, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 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, 口頭, 小比賀聡, 第2回革新的バイオ研究開発シンポジウム, 2017/1/20, 国内.
2. 医薬健栄研における人工核酸スクリーニング, 口頭, 笠原勇矢, 第2回革新的バイオ医薬品研究開発シンポジウム, 2017/1/20, 国内.
3. 修飾型人工核酸の肝毒性評価, 口頭, 吉田徳幸, 第2回革新的バイオ研究開発シンポジウム, 2017/1/20, 国内.
4. DDSによる核酸医薬の有効性向上・毒性低減に向けて, 口頭, 西山伸宏, 第2回神奈川県ヘルスケア・ニューフロティア講座 次世代医療に向けた医理工学融合研究とその産業応用, 2016/12/13, 国内.
5. DDSによる核酸医薬の有効性向上・毒性低減に向けて, 口頭, 西山伸宏, 第2回革新的バイオ研究開発シンポジウム, 2017/1/20, 国内.

(4) 特許出願

特許出願については非公開情報として記載しました。