

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金

(感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

補助事業課題名：(日本語) 新規 C 型肝炎ウイルス侵入阻害剤開発に向けた創薬基盤研究
(英語) Studies on tight junction proteins as novel targets for hepatitis C virus entry inhibitors and screening for inhibitors of hepatitis C virus entry

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 細胞化学部第 3 室 室長 深澤 征義
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases,
Laboratory of Cell function, Chief, Masayoshi Fukasawa

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

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究は、C 型肝炎ウイルス感染受容体(claudin-1、occludin)に対する独自の抗体作製技術に基づき、優れた genetic barrier と安全性を兼ね備えた宿主感染受容体を標的とする創薬の有用性を提示し、低分子 HCV 侵入阻害剤スクリーニング系の確立・実行を通じて、最終的に阻害剤候補の取得を目指すものである。

本計画は、

平成 27 年度：安全かつ有効な創薬標的分子(感染受容体)として claudin-1/occludin の有用性を検証

平成 28 年度(当該年度)：創薬シーズ(感染受容体に対する結合低分子)の探索

平成 29 年度：創薬シーズの感染防御活性および安全性情報の解析・権利化

としている。

低分子薬剤候補の開発においては、薬学・タンパク質科学・構造生物学・有機化学の専門家の力を結集した創薬プラットフォームを構築し、臨床的解析も取り込んだ形で推進している。

初年度(H27 年度)には、感染受容体(claudin-1、occludin)に対するモノクローナル抗体が、HCV 感染防御できることを動物実験レベルでも示すことに成功し、安全性にも問題ないとの結果が得られたことから、当初の予定通り、claudin-1、occludin が有効性と安全性を兼ね備えた抗 HCV 薬標的となる Proof of Concept (POC) を確立できたものと考えている。

本結果を受けて、次年度である当該年度（H28 年度）は、計画通りに「感染受容体に対する低分子 Binder のスクリーニング」を大規模に行い、陽性化合物を得ることを主な目標とした。

まず、効率的な薬剤スクリーニング系として、 α スクリーン系を利用したハイスループット 1 次スクリーニング系、Cell ELISA による 2 次スクリーニング系、感染阻害アッセイによる 3 次スクリーニング系を班内で協力し、改良・確立した。1 次、2 次スクリーニングは感染受容体に対する結合分子スクリーニングであり、樹立した感染受容体抗体を有効に利用している。3 次スクリーニングは機能的スクリーニングである。以上のスクリーニング系により、計 2 万以上の低分子化合物を段階的にスクリーニングし、3 次スクリーニングレベルで、容量依存的に HCV 感染を阻害する薬剤を計 4 化合物まで絞り込んだ。このうち 1 化合物については、班内の協力の下、類縁化合物を用いた解析を進め、より感染阻害能の高い化合物も得られてきている。したがって、当初の計画以上の進展が得られたと考えている。ただし、抗体に比べて感染阻害能は必ずしも十分とは言えず、今後も構造展開を進めるとともに、さらに中分子を含めた薬剤スクリーニングも継続する予定である。スクリーニング系については班内の協力にてさらなる改良も進めている。

抗 HCV 創薬標的分子としての感染受容体の有用性の検証をさらに進めるため、複数のウイルス株を利用した検討も行った。また、claudin-1、occludin 抗体による HCV 感染阻害メカニズムの解析も進めた。これらの検討から、claudin-1 に比べ occludin がより優れた創薬標的であることが明らかになってきている。さらに、より詳細な HCV 侵入阻害様式の解明を目的に、感染受容体と感染阻害抗体との複合体の結晶構造解析を目指し、無細胞膜タンパク質発現系により感染阻害抗体と感染受容体の大量発現・精製、および、両者の安定な複合体の調製条件を検討し、複合体の共結晶化条件スクリーニングを行った。同時に、電子顕微鏡による構造解析も視野に入れ、クライオ電子顕微鏡観察に適した試料調製条件の検討を行った。

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major leading cause of chronic severe liver diseases such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The recent direct-acting antivirals (DAAs) for HCV infection offer very high cure rates, but the DAAs are vulnerable to drug resistance because HCV is an RNA virus, which generally has very high mutation rates. DAA resistance associated variants (RAVs) of HCV could reduce the effectiveness of DAAs in the future. Thus, continuous development of new anti-HCV drugs against different target molecules would be needed. Our overall goal of this project is to obtain novel candidates of host-targeting anti-HCV entry inhibitors that can be used together with the DAAs.

In the first fiscal year, we established proof of concept for tight junction proteins claudin-1 and occludin as anti-HCV drug targets, using the monoclonal antibodies against them that we have developed. In this second fiscal year, based on this concept, we performed drug screenings for HCV entry inhibitors targeting claudin-1 or occludin. First, we have developed the efficient screening methods. The first screening is a high-throughput assay, based on AlphaScreen technology, using 384-well plates to detect binding activities between recombinant claudin-1/occludin and anti-claudin-1/anti-occludin antibodies. The second screening is a cell ELISA-based assay using 96-well plates to detect binding activities between claudin-1/occludin-expressed cells and HRP-labeled anti-claudin-1/anti-occludin antibodies. The third screening is an inhibition assay of HCV infection using cell culture infection system.

Using these assay platforms, we screened >20,000 small chemical compounds, provided from Drug Discovery Initiative, University of Tokyo and commercial vendors, and finally obtained 4 hit compounds targeting occludin at the third screening level, which prevented HCV infection in

a dose-dependent manner without cytotoxicity. Regarding one of the hit compounds, we collected its structural analogs, assayed their inhibition activities of HCV infection, and obtained a more effective compound. These hits might be potential anti-HCV lead compounds. We are going to continue drug screening and structural modifications to get more effective inhibitors.

To solve the 3D crystal structure of the multi-transmembrane proteins claudin-1 and occludin, we first established the purification protocol for stable sample preparation of each claudin-1/occludin (receptors) and their neutralizing antibody fragment. We then determined the conditions of stable complex formation for crystallization condition screening. In addition, we also aimed structure determination of claudin-1/occludin by cryo-EM. We screened cryo-conditions of receptor/antibody complex samples suitable for cryo-EM single particle analysis.

Furthermore, we investigated the entry mechanism of HCV via claudin-1/occludin, using our original tools such as claudin-1-knockout/occludin-knockout cells and anti-claudin-1/anti-occludin monoclonal antibodies. From these studies, we now conclude that occludin is a better drug target than claudin-1.

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 1 件、国際誌 4 件)

1. Saito K, Fukasawa M. Host cholesterol biosynthesis as a potential target for anti-hepatitis C virus strategies. *Seikagaku* 2016, 88, 411-5.
2. Shirasago Y, Shimizu Y, Tanida I, Suzuki T, Suzuki R, Sugiyama K, Wakita T, Hanada K, Yagi K, Kondoh M, and Fukasawa M. Occludin-Knockout Human Hepatic Huh7. 5. 1-8-Derived Cells Are Completely Resistant to Hepatitis C Virus Infection: *Biol. Pharm. Bull.* 2016, 39, 839-48.
3. Hashimoto Y, Tada M, Iida M, Nagase S, Hata T, Watari A, Okada Y, Doi T, Fukasawa M, Yagi K, Kondoh M. Generation and characterization of a human-mouse chimeric antibody against the extracellular domain of claudin-1 for cancer therapy using a mouse model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016, 477, 91-5.
4. Hashimoto Y, Kawahigashi Y, Hata T, Li X, Watari A, Tada M, Ishii-Watabe A, Okada Y, Doi T, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, Kondoh M. Efficacy and safety evaluation of claudin-4-targeted antitumor therapy using a human and mouse cross-reactive monoclonal antibody. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2016, 4, e00266.
5. Hashimoto Y, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, and Kondoh M. Proof of concept for claudin-targeted drug development using anti-claudin monoclonal antibodies. *Ann. N.*

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 宿主侵入因子を標的とした抗 HCV 戦略～Claudin-1, Occludin 結合プローブの有用性, 口頭, 深澤征義, 清水芳実, 白砂圭崇, 鈴木哲朗, 脇田隆字, 花田賢太郎, 八木清仁, 近藤昌夫, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/14, 国内.
2. スフィンゴ脂質の C 型肝炎ウイルス複製における役割の解析, 口頭, ホッサムゲワイド, 青柳東代, 渡士幸一, 鈴木亮介, 熊谷圭吾, 山地俊之, 深澤征義, 坂巻有里子, 市野瀬志津子, 花田賢太郎, 脇田隆字, 相崎英樹, 第 58 回日本脂質生化学会, 秋田, 2016/6/9, 国内.
3. 抗 Claudin-1 抗体を用いた Claudin-1 細胞内動態の解析, ポスター, 白砂 圭崇, 清水芳実, 近藤昌夫, 八木清仁, 花田賢太郎, 深澤征義, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/6/17, 国内.
4. Occludin-knockout human hepatic cells are non-permissive to hepatitis C virus infection, ポスター, Yoshitaka Shirasago, Yoshimi Shimizu, Isei Tanida, Tetsuro Suzuki, Ryosuke Suzuki, Kazuo Sugiyama, Takaji Wakita, Kentaro Hanada, Kiyohito Yagi, Masuo Kondoh, and Masayoshi Fukasawa, RNA2016, 2016/7/1, 国内.
5. C 型肝炎ウイルス感染における Occludin 分子の重要性～Occludin ノックアウトヒト肝培養細胞を用いた検討, ポスター, 深澤 征義, 白砂 圭崇, 清水 芳実, 谷田以誠, 近藤 昌夫, 八木 清仁, 鈴木 哲朗, 鈴木亮介, 杉山和夫, 脇田 隆字, 花田 賢太郎, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25, 国内.
6. 動物モデルにおける抗 OCLN 抗体の HCV 感染に対する阻害効果, 口頭, 白砂 圭崇, 清水芳実, 近藤昌夫, 八木清仁, 鈴木哲朗, 脇田隆字, 花田賢太郎, 深澤征義, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/24, 国内.
7. Monoclonal antibodies against the extracellular domains of occludin block hepatitis C virus infection in human liver chimeric mice, ポスター, Masayoshi Fukasawa, Yoshimi Shimizu, Yoshitaka Shirasago, Tetsuro Suzuki, Takaji Wakita, Kentaro Hanada, Kiyohito Yagi, Masuo Kondoh, The 23th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/12, 国内.
8. カフェ酸による C 型肝炎ウイルス感染阻害, ポスター, 白砂圭崇, 谷田以誠, 鈴木咲帆, 稲森陽子, 小林哲幸, 深澤征義, 日本薬学会第 137 年会, 2016/3/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. オクルディン分子の発現が欠損したヒト肝由来細胞では C 型肝炎ウイルスの感染が見られなくなる, 深澤征義, 所属機関ホームページ, 2016/6/16 公開, 国内.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/466-biochemistory/6502-biochem-2016-1.html>

(4) 特許出願

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) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) 新規 C 型肝炎ウイルス侵入阻害剤開発に向けた創薬基盤研究 (DAAs 製剤に対する薬剤耐性ウイルスの実態と新規 C 型肝炎ウイルス阻害剤への展望)

(英語) Studies on tight junction proteins as novel targets for hepatitis C virus entry inhibitors and screening for inhibitors of hepatitis C virus entry (The clinical survey of direct acting antivirals treatment against HCV and the prospect for novel HCV inhibitor)

研究開発担当者 (日本語) 国際医療福祉大学医学部消化器内科 主任教授 海老沼 浩利

所属 役職 氏名：(英語) Department of Gastroenterology & Hepatology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Professor and Chairman, Hirotooshi Ebinuma

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

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立感染症研究所 細胞化学部 深澤征義 総括研究報告を参照。

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 0 件、国際誌 0 件）

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. HCV 治療耐性関連アミノ酸変異からみたウイルス性肝炎における DAA 時代での免疫治療. 口頭 楮柏松・海老沼浩利・金井隆典. 第 102 回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション 2 「ウイルス性肝炎研究の新戦略」 2016/4/23・国内
2. 当院における肝移植後 C 型肝炎再燃に対する取り組みとその成果. 口頭 海老沼浩利・楮柏松・中本伸宏・篠田昌宏・尾城啓輔・谷木信仁・山口晃弘・志波俊輔・三宅麗・宇賀村文・板野理・尾原秀明・北郷実・日比泰造・阿部雄太・八木洋・北川雄光・金井隆典. 第 34 回日本肝移植研究会 シンポジウム 4 「肝移植後、C 型肝炎再発予防に対する取り組み」 2016/7/8・国内

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

（４）特許出願

なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業
Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) 新規C型肝炎ウイルス侵入阻害剤開発に向けた創薬基盤研究(低分子薬剤スクリーニング)

(英語) Studies on tight junction proteins as novel targets for hepatitis C virus entry inhibitors and screening for inhibitors of hepatitis C virus entry (Small compound screening)

研究開発担当者 (日本語) 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 教授 澤崎 達也

所属 役職 氏名： (英語) Proteo-Science Center, Ehime University, Professor, Tatsuya Sawasaki

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立感染症研究所 細胞化学部 深澤征義 総括研究報告を参照。

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 0 件、国際誌 9 件）

1. Kuwahara M, Ise W, Ochi M, Suzuki J, Kometani K, Maruyama S, Izumoto M, Matsumoto A, Takemori N, Takemori A, Shinoda K, Nakayama T, Ohara O, Yasukawa M, Sawasaki T, Kurosaki T, Yamashita M. Bach2-Batf interactions control Th2-type immune response by regulating the IL-4 amplification loop, *Nature Communications*, 2016, 7: 12596
2. Shibata Y, Tokunaga F, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K, Inoue JI. HTLV-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating lys63- and met1-linked hybrid polyubiquitin chains. *PLoS Pathogen*. 2017, 13(1):e1006162
3. Sakamaki K, Ishii TM, Sakata T, Takemoto K, Takagi C, Takeuchi A, Morishita R, Takahashi H, Nozawa A, Shinoda H, Chiba K, Sugimoto H, Saito A, Tamate S, Satou Y, Jung SK, Matsuoka S, Koyamada K, Sawasaki T, Nagai T, Ueno N. Dysregulation of a potassium channel, THIK-1, targeted by caspase-8 accelerates cell shrinkage. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2016, 1863(11):2766-2783.
4. Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, Ishitani R, Kamei K, Takeyoshi I, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, Sawasaki T, Ito H, Nureki O, Tokunaga F. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Communications*. 2016, 7:12547.
5. Santolini M, Sakakibara I, Gauthier M, Takahashi H, Sawasaki T, Mouly V, Concordet, JP, Defossez PA, Hakim V, Maire P. Genome-wide enhancer analysis of the requirement of Six1 and Six4 homeoproteins for Myod reprogramming. *Nucleic Acids Research*. 2016, 44(18):8621-8640.
6. Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, Mokuda S, Kurata M, Masumoto J. Nod2-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis, *ScientificWorldJournal*, 2016, 2597376
7. Kudoh A, Miyakawa K, Matsunaga S, Matsushima Y, Kosugi I, Kimura H, Hayakawa S, Sawasaki T, Ryo A. H11/HSPB8 Restricts HIV-2 Vpx to Restore the Anti-Viral Activity of SAMHD1, *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7:883
8. Takahashi H, Uematsu A, Yamanaka S, Imamura M, Nakajima T, Doi K, Yasuoka S, Takahashi C, Takeda H, Sawasaki T. Establishment of a wheat cell-free synthesized protein array containing 250 of human and mouse E3 ubiquitin ligases to identify novel interaction between E3 ligases and substrate proteins. *PLoS One*. 2016, 11(6):e0156718.
9. Yano T, Takeda H, Uematsu A, Yamanaka S, Nomura S, Nemoto K, Iwasaki T, Takahashi H, Sawasaki T. AGIA tag system based on a high affinity rabbit monoclonal antibody against human dopamine receptor D1 for protein analysis. *PLoS One*. 2016, 11(6):e0156716.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Takahashi H, Sameshima Y, Vasudevan SG, Suzuki Y, Yamamoto N. Sawasaki T. Regulation of the

stability of Dengue virus non-structural protein 4B by ubiquitin-proteasome pathway. 23th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. 2016 年 10 月 11-15 日, 京都国際会議場. 国際学会・口頭発表

2. Takahashi H, Imamura M, Ito M, Suzuki T, Wakita T, Sawasaki T. Identification of HCV NS4B binding E3 ligases that involved in HCV replication using wheat cell-free protein production system. 第 64 回ウイルス学会学術集会, 札幌コンベンションセンター, 2016 年 10 月 23-25 日, 国内・ポスター発表
3. 栢本拓也, 高橋宏隆, 竹田浩之, 松本哲, 深澤征義, 脇田隆字, 山下政克, 澤崎 達也. コムギ無細胞技術を用いた抗 HCV-E1 抗体の作製. 2016 年 11 月 30 – 12 月 2 日. パシフィコ横浜. 国内・ポスター発表
4. 今村芽依, 高橋宏隆, 竹田浩之, 伊藤昌彦, 鈴木哲朗, 脇田隆字, 澤崎達也. コムギ無細胞タンパク質合成系を用いた C 型肝炎ウイルス NS4B と相互作用する責任 E3 リガーゼの同定とその機能解析 2016 年 11 月 30 – 12 月 2 日. パシフィコ横浜. 国内・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業

Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：（日本語）新規 C 型肝炎ウイルス侵入阻害剤開発に向けた創薬基盤研究
（受容体分子の立体構造解析・薬剤相互作用モデリング）
（英語）Studies on tight junction proteins as novel targets for hepatitis C virus entry inhibitors and screening for inhibitors of hepatitis C virus entry (Structural analysis on viral receptors and the receptor-drug interaction)

研究開発担当者 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター
上級研究員 染谷 友美

所属 役職 氏名：RIKEN Center for Life Science Technologies, Senior Research Scientist,
Tomomi KIMURA-SOMEYA

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

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所・細胞化学部・深澤 征義 総括研究報告を参照。

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 0 件、国際誌 4 件）

1. Shinoda T, Shinya N, Ito K, Ohsawa N, Terada T, Hirata K, Kawano Y, Yamamoto M, Kimura-Someya T, Yokoyama S, Shirouzu M. Structural basis for disruption of claudin assembly in tight junctions by an enterotoxin. *Scientific Report*. 2016, **6**, 33632
2. Shinoda T, Shinya N, Ito K, Ishizuka-Katsura Y, Ohsawa N, Terada T, Hirata K, Kawano Y, Yamamoto M, Tomita T, Ishibashi Y, Hirabayashi Y,

- Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yokoyama S. Cell-free methods to produce structurally intact mammalian membrane proteins. *Scientific Report*. 2016, **6**, 30442
3. Kimura-Someya T, Hosaka T, Shinoda T, Shimono K, Shirouzu M, Yokoyama S. Cell-Free Synthesis of Membrane Proteins. *Advanced Methods in Structural Biology, Springer Protocols Handbooks*, 2016, 123-135.
 4. Hosaka T, Yoshizawa S, Nakajima Y, Ohsawa N, Hato M, DeLong EF, Kogure K, Yokoyama S, Kimura-Someya T, Iwasaki W, Shirouzu M. Structural Mechanism for Light-driven Transport by a New Type of Chloride Ion Pump, Nonlabens marinus Rhodopsin-3. *The Journal of Biological Chemistry*. 2016, **291**, 17488-95.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業
Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：（日本語）新規 C 型肝炎ウイルス侵入阻害剤開発に向けた創薬基盤研究（薬剤候補分子の合成・構造展開）

（英語）Studies on tight junction proteins as novel targets for hepatitis C virus entry inhibitors and screening for inhibitors of hepatitis C virus entry
(Synthesis and derivatization of drug candidates)

研究開発担当者 （日本語）大阪大学 薬学研究科 教授 赤井周司

所属 役職 氏名：（英語）Osaka University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Professor, Shuji Akai

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

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立感染症研究所・細胞化学部・深澤 征義 総括研究報告を参照。

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 0 件、国際誌 0 件）

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
無し

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
無し

（４）特許出願
無し