

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

研究進捗状況報告書の概要

1 研究プロジェクト

学校法人名	東京薬科大学	大学名	東京薬科大学
研究プロジェクト名	ペプチド工学と DDS 技術を基盤とした筋疾患に対する統合創薬の研究拠点形成		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

本事業の目的は、筋ジストロフィーをはじめとする多くの難治性筋疾患の克服と超高齢化社会を見据えた国民の筋萎縮医療対策のために、筋疾患に特化した永続的研究拠点を形成することである。本事業では、本学を中核とする筋疾患統合創薬研究拠点の構築を目指し、筋疾患に対する創薬シーズ開発を行う「分子創製ユニット」、及び筋組織への革新的薬物送達システム(DDS)開発を行う「創薬高度化ユニット」を編成し、1)筋関連遺伝子機能制御、2)筋増殖・分化制御、3)筋崩壊制御の3領域に対する創薬研究を行う。各ユニットは各研究を並列同時進行で基礎から応用へ推進し、「分子創製ユニット」は創薬シーズの最適化を進めるとともに、高活性の化合物については動物を含めた薬理・代謝の高次評価に付し、医薬品候補化合物の創出を目指す。一方、「創薬高度化ユニット」は、筋細胞やマウス骨格筋へのモデル薬物の導入効率を指標として実用的な創薬技術基盤を創出する。最終的に、獲得した医薬品候補化合物と筋特異的 DDS との融合を進めることで、実薬の創製を目指す。さらに、外部研究機関との連携及び研究設備の整備により、本拠点機能の充実を図るとともに、若手研究者の育成に繋がる実践的人材養成機関としての整備も行う。

3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

各研究ユニットにおける連携・共同研究及び研究施設の整備により、筋疾患統合創薬研究拠点の形成のための研究基盤が構築された。分子創製ユニットにおいては、デュシエンヌ型筋ジストロフィーに対する治療薬を創製するため、ナンセンス変異により生じる中途終止コドンを読み飛ばす(リードスルー)活性を有するネガマイシンについて構造活性相関に基づく構造最適化を実施し、強力なネガマイシン誘導體(TCP-199)を創出することに成功した。さらに、酵母、培養細胞およびマウスを用いたリードスルー薬の活性評価系の構築にも成功した。また、筋肉量を負に制御しているマイオスタチンの活性を阻害する最小マイオスタチン部分ペプチドをリード化合物として、より強力なマイオスタチン阻害ペプチドの創出に成功し、筋肉量の減少を伴うがん悪液質モデルマウスにおける有効性を明らかにした。短鎖化された当該ペプチドの高活性誘導體を発明し、国内特許・PCT 出願した。

創薬高度化ユニットでは、筋特異的 DDS の技術開発:ジストログリカン結合性ペプチド修飾リポソームの作製とその機能評価、及び効率的なペプチド導入方法の開発を実施し、筋指向性リポソームの最適化、リポソームの組織選択性評価、リポソームを利用した筋組織選択的核酸・遺伝子導入システムの構築に成功した。また、機能性ペプチドの大量合成法の開発と薬物・核酸・ペプチドの薬理学的評価系を確立した。

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

**平成 27 年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究進捗状況報告書**

- 1 学校法人名 東京薬科大学 2 大学名 東京薬科大学
- 3 研究組織名 薬学研究科・生命科学研究科
- 4 プロジェクト所在地 東京都八王子市堀之内1432-1
- 5 研究プロジェクト名 ペプチド工学と DDS 技術を基盤とした筋疾患に対する統合創薬の研究拠点形成
- 6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
野水 基義	薬学研究科	教授

- 8 プロジェクト参加研究者数
- 8
- 名

- 9 該当審査区分
- 理工・情報
- 生物・医歯
- 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
野水 基義	薬学研究科・教授	ジストログリカン結合ペプチドの開発	プロジェクトの総括及び筋組織への DDS に応用可能なプローブの開発
林 良雄	薬学研究科・教授	ネガマイシン誘導体・マイオスタチン阻害ペプチドの開発	遺伝子異常による筋疾患に対抗できる分子創製
根岸 洋一	薬学研究科・准教授	筋組織特異的 DDS の開発	筋疾患治療に特化した DDS キャリアの開発
高木 教夫	薬学研究科・教授	薬物・核酸・ペプチドの薬理学的評価系の確立	細胞・個体レベルでの医薬品候補化合物の薬理学的評価
馬場 広子	薬学研究科・教授	L-MPZ を用いたリードスルー薬の評価系の確立	細胞・個体レベルでのリードスルー薬の効果と安全性評価
三浦 剛	薬学研究科・教授	活性化化合物の効率的な大量合成法の開発	臨床試験に向けた医薬候補化合物の安定供給
井上 勝央	薬学研究科・教授	医薬品候補化合物の体内動態解析	体内動態特性に優れた医薬品候補化合物の探索
伊東 史子	生命科学研究科・准教授	TGF-βファミリーに属するマイオスタチンの阻害剤の in vivo、in vitro 評価	迅速評価系によるマイオスタチン阻害薬の探索

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

該当なし

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

筋ジストロフィー等の筋肉関連疾患は薬物療法の開発が著しく遅れている分野であり、創薬研究の加速が社会から切望されている。本事業では、「筋疾患の統合的創薬」を目指し、筋疾患に対する創薬シーズ開発を行う「分子創製ユニット (A)」及び筋組織への革新的薬物送達システム(DDS)開発を行う「創薬高度化ユニット (B)」を編成し、1)筋関連遺伝子機能制御、2)筋増殖・分化制御、3)筋崩壊制御の3領域に特化した創薬研究を行う。これらの研究・組織統合により、難治性筋疾患の克服、高齢者の筋機能強化に繋がる医薬品候補化合物の創出を目指すとともに、本学を中核とする筋疾患統合創薬研究拠点を構築する。

A「分子創製ユニット」は筋疾患に関わる以下の3領域に対する分子創製研究を実施する。

1)筋関連遺伝子機能制御:ナンセンス変異の読み飛ばし(リドスルー)活性を有する新規ネガマイシン誘導体を創薬シーズとして、遺伝性疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療薬の開発を行う。

2)筋増殖・分化制御:マイオスタチン(TGF- β ファミリーに属する筋の増殖抑制因子)とその受容体との結合に対し、特異的阻害活性を有する23残基の α ヘリックスペプチドを創薬シーズとして、筋組織増強剤の開発を行う。さらに、本創薬シーズを用いて、多くのがん患者で認められる体重減少の要因である筋組織分解(がん悪液質)の分子機構の解明にも取り組み、高齢者における加齢性筋減少との関連性を探る。

3)筋崩壊制御:筋細胞膜の安定化に関わるジストロフィンと複合体を形成するラミニン由来ペプチドを創薬シーズとして、筋細胞の脆弱化を抑制する医薬品の開発を行う。

B「創薬高度化ユニット」は、リポソームを利用した筋組織への革新的DDSの開発を行う。

ジストログリカン結合性ペプチドをラミニンペプチドライブラリーから検索し、本ペプチドで修飾した筋指向性リポソームを開発する。さらに本DDSキャリアに診断用超音波造影ガスを封入したリポソーム(バブルリポソーム)を作製し、超音波照射を併用することで、筋特異的な革新的DDSへ高度化する。

最終的に「分子創製ユニット」の3領域から創出された創薬パイプラインを「創薬高度化ユニット」で開発した筋組織への革新的DDSを用いて高度化する。筋疾患病態モデルを用いて、医薬品候補化合物を包含するDDS製剤の*in vivo*での治療効果、毒性及び体内動態を評価し、その実用化を目指す。

(2) 研究組織

研究組織は、筋疾患に対する創薬シーズ開発を行う「分子創製ユニット (A)」(野水、林、馬場、伊東、松田[学外協力者:東大]、砂田[学外協力者:川崎医大])、及び筋特異的DDS開発を行う「創薬高度化ユニット (B)」(根岸、井上、高木、三浦)から構成される。研究の総括は野水が行い、各研究者は、責任をもってプロジェクトでの役割を果たすとともに、ユニット内・ユニット間の有機的な連携の構築にも取り組んできた。全研究者は3カ月毎に開催される会議(戦略会議)に参加し、研究の進捗状況や解決すべき課題を共有し、相互理解を深めてきた。さらに、これら研究者の指導のもと、実践的創薬研究を通じて若手研究者を育成するために、大学院博士課程(RA:10名)及びPD(3名)を本事業に参画させている。

(3) 研究施設・設備等

【主な研究施設】研究1号館(3,109 m²)及び研究4号館(3,109 m²):本研究プロジェクト参加者の研究室及び研究装置・設備を設置する共通機器室等が整備されている。

【本研究プロジェクトで整備した主な設備】ペプチドシンセサイザー(Protein Technologies社、Tribute-A、平均稼働時間:10時間/週、利用者数:延40名/年)、蛍光顕微鏡(キーエンス、BZ-700、平均稼働時間:30時間/週、利用者数:延200名/年)

(4) 進捗状況・研究成果等 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

<現在までの進捗状況及び達成度>

各ユニットにおける研究課題の進捗状況と達成度(%)を以下に示す。なお()内は、13及び14の通し番号を示し、記号は、それぞれ論文(*)、学会発表(**)、特許(***)を示す。

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

A「分子創製ユニット」

A-1)筋関連遺伝子機能制御:デュシェンヌ型筋ジストロフィーの約 20%は、ジストロフィン遺伝子上のナンセンス変異が原因である。この変異で生じる中途終止コドンを読み飛ばし、ジストロフィンタンパク質を再生しうるリードスルー薬を創製するために、リードスルー薬の評価系の構築とリードスルー活性を有するネガマイシン誘導体の構造最適化を実施した。

① リードスルー活性を有する新規ネガマイシン誘導体の創製(達成度 90%)

放線菌より単離・同定された活性未知のネガマイシン類縁体である 3-*epi*-deoxynegamycin(1)及びそのロイシン付加体(leucyl-3-*epi*-deoxynegamycin)が、ネガマイシンよりも強いリードスルー活性を有することを発見した(*19)。さらに(1)の構造を基に、より強力な誘導体 TCP-112 及び *m*-クロロベンジルエステル型プロドラッグも創製した(*19)。Leucyl-3-*epi*-deoxynegamycin を基本骨格に、3 位アミノ基及び C 末端カルボン酸部の構造最適化を検討した結果、C 末端に *o*-プロモベンジルアルコールをエステルにて導入した誘導体(TCP-199)が(1)に対して顕著なリードスルー活性を示した(*9)。また、本活性は天然由来の化合物中で最も高いリードスルー活性を有するアミノグリコシド G418 の活性を凌駕するものであった。また、TCP-112 を基盤とし、さらに高いリードスルー活性を示す誘導体として TCP-1109 の獲得にも成功しており、達成率を 90%とした。

② リードスルー薬の評価系の構築(達成度 70%)

ネガマイシン結合部位及びリードスルー活性発現機構を解明するため、酵母(多剤超感受性酵母株: 12gene ΔHSR)を用いた新規リードスルー活性評価系の開発に取り組み、アデニン合成遺伝子(ADE2)中に PTC 変異(TGA、TAG、または TAA)を有する酵母株(ADE2_PTC 変異酵母株)を用いた定性的なリードスルー活性評価系を構築した(**1)。本評価系では、化合物にリードスルー活性が無い場合、変異株は赤色を呈す一方で、活性が有る場合、変異株は白色を呈する。実際に、本変異株を用いてネガマイシン誘導体进行评估した結果、2種の化合物において白色の呈色が認められ、活性発現を定性的に確認できた。

正常組織においてリードスルー機構により産生されることが知られる L-MPZ(内因性リードスルー活性により P0 mRNA から生成するミエリン構成タンパク質)をプローブとして、生理的なリードスルー機構に対するリードスルー薬の評価系を構築した(*3、**26、27、31、34、55)。リードスルー薬の *in vitro* 活性は、ヒト P0 cDNA を用いた無細胞系やヒト P0 cDNA 発現 HeLa 細胞での L-MPZ の発現量を測定することで簡便に評価でき、*in vivo* 活性は、マウス末梢神経へのリードスルー薬の直接投与により評価可能であった。高活性ネガマイシン誘導体(TCP-126 及び-1109)について *in vivo* 評価系における活性を評価したところ、TCP-1109 は有意な活性を示し、かつ毒性は観察されなかった。

生理的条件下における内因性リードスルー機構を解明するために、Crispr/Cas9 システムを用いて P0 遺伝子のストップコドンに変異を導入し、L-MPZ のみを産生する遺伝子改変マウス(L-MPZ マウス)を作製した(**11)。L-MPZ マウスのホモ接合体は、生育は正常であるものの、10 週齢マウスでは tail suspension test で異常が認められ、その坐骨神経ではミエリン異常とマクロファージの浸潤が認められた(**11)。したがって、P0 に対する生理的なリードスルーは、ミエリンの形態及び末梢神経機能を負に制御する可能性が示唆された。

以上のように、A-1)プロジェクトは、当初の計画通り、高い活性を有するリードスルー薬の創出に成功し、今後の更なる構造最適化に利用可能な評価系の構築にも成功した。当該プロジェクトに参画した大学院生は、創薬懇話会 2015 in Tokushima において最優秀ポスター賞(**122)及び The 14th Chinese International Peptide Symposium & the 5th Asia-pacific International Peptide Symposium において Poster Award(**87)を受賞した。

A-2)筋増殖・分化制御:筋肉量を負に制御しているマイオスタチンの活性を阻害する最小マイオスタチン部分ペプチド(ペプチド1: H-WRQNTRYSRIEAIKIQILSKLRL-NH₂)をリード化合物として、より強力なマイオスタチン阻害ペプチドの創製を行った。また、マイオスタチンと筋肉量の減少を伴うがん悪液質との関連性について検討した。

① 構造活性相関に基づく新規マイオスタチン阻害ペプチドの創製(達成度 80%)

ペプチド1の N 末端 Trp 残基を様々な化合物に置換した 36 種類のペプチド誘導体を合成し、Smad 応答性ルシフェラーゼレポーターアッセイにより、マイオスタチン阻害活性を評価した。その結果、N 末端 Trp 部位に 2-naphthoxyacetic acid を導入した新規アシル化ペプチド 2 が、ペプチド1より 3 倍高い阻害活性を示した(*14)。3,3-diphenylpropionic acid を導入したアシル化ペプチド誘導体においてもペプチド 2 と同等の阻害活性を示すなど、N 末端に導入するアシル基として、カルボニル基から 2~3 原子のスペーサーを挟んで比較的かさ高い構造を有するものが良いことが明らかとなった。さらに、

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

ペプチド1に含まれる Ile あるいは Leu を置換した 18 種類のペプチド誘導体を合成し、同様に評価した結果、N 末端から 18 残基目の Leu を Ile に置換した誘導体が、ペプチド1よりも有意に高い阻害活性を示した(**14)。

ペプチド1の各構成アミノ酸残基の重要性を精査するため、Ala スキャンを実施した。その結果、配列中に多く存在する Ile 及び Leu 残基の重要性が明らかとなった(*6, **14)。さらに、Ala 置換により影響を受けなかった C 末端から 8 残基目の Gln を Pro に置換したペプチド3ではマイオスタチン阻害活性が劇的に低下し、それが α ヘリックス構造の減少とランダムコイル様構造の増加に起因すること示され、ペプチド1の阻害活性における α ヘリックス構造形成能の重要が示唆された。本 Ala スキャンで未検討の Ala(配列中央部)に対し、11 種類のアミノ酸へ置換したペプチドを合成し、Trp, Val 及び Glu を本部位に導入した誘導体が、ペプチド1よりも顕著に高い阻害活性を示した。最終的に、ペプチド2と、上述で得られた知見を組み合わせたペプチド誘導体を4種合成し、ペプチド1より約 11 倍強力かつ、2 よりも約 4 倍強力な阻害活性(IC₅₀ 値: 0.32 μ M)を示す新規ペプチド4を獲得することに成功した(**14)。

ペプチド1を短鎖化すると、マイオスタチン阻害活性の減弱(IC₅₀ 値: 30 μ M 以上)が見られることがわかってきたが、アミノ酸置換により阻害活性を獲得することを発明し、2016 年 8 月に国内特許出願、2017 年 8 月に PCT 出願した(**1)。分子創製において、創薬シーズに近い誘導体が得られていることから、達成率を 80%とした。

② がん悪液質モデルマウスにおけるペプチド1の筋肉量減少抑制効果(達成度 70%)

がん悪液質に対するペプチド1の効果を *in vivo* で評価するためにモデルマウスの作成を行った。C57BL/6 由来のルイス肺腺がん細胞をマウスの背部皮下へ移植し、3 週間にわたって担癌マウスの体重の変化、腫瘍の大きさ、腫瘍の重さ、さらに移植 3 週間後の腓腹筋量について検討したところ、マウスの体重低下(体重から腫瘍の重さを引いた値)と筋肉量の低下を確認することができた。モデルマウスより腫瘍を摘出して病理切片を作成し、腫瘍形成における TGF- β ファミリーシグナルの影響について検討した結果、がん組織全体ではなく、部分的に TGF- β やマイオスタチンより活性化させる Smad2, Smad3 のリン酸化が亢進していることを見出した。さらに、このリン酸化には TGF- β 産生と長期にわたる低酸素曝露が関与していることを明らかにした(*17)。

TGF- β ファミリーシグナルに対するペプチド1の阻害選択性をレポーターアッセイにより評価した結果、ペプチド1はマイオスタチンシグナルを強力に阻害するとともに、BMP によるシグナルも阻害することが示された。そこで、受容体型 Smad のリン酸化に与える影響を検証したところ、BMP 刺激 1 時間で誘導される Smad1/5 のリン酸化も抑制することが明らかとなった(*17, *41, 58)。

以上の研究で確立したがん悪液質モデルマウスを用いて、ペプチド1の治療効果を検討した結果、ペプチド1投与群において、腫瘍重量の減少と、投与部位である腓腹筋重量の有意な改善、及び筋力の指標である Grip Strength の顕著な改善が認められた。しかし、腓腹筋のタンパク濃度・筋線維の大きさ及び生存率に対する有意な効果は認められなかった。さらに、消化器がん自然発症モデル(APC Δ 16) マウスを用いて、ペプチド1のがん悪液質の治療効果を検討した結果、ペプチド1投与による延命効果は確認できなかったが、死亡直前の体重はペプチド1投与により維持された。以上の結果より、ペプチド1はがん悪液質による筋重量・体重減少を抑制できる可能性が示唆された(投稿準備中)。

以上のように、A-2)プロジェクトは、当初の計画通り、高いマイオスタチン阻害活性を有する医薬品候補化合物を創出することに成功し、筋肉量の減少を伴うモデルマウスの作成およびそのマウスを用いた医薬品候補化合物の評価にも成功した。また、当該プロジェクトに参画した学部生は、7th International Peptide Symposium 2015 において Best Poster Award(**105)及び日本薬学会第 138 年会において優秀口頭発表賞(**2)を受賞した。

A-3)筋崩壊制御:筋細胞膜の安定化に寄与するペプチドを開発するため、様々な生物活性を有するラミニンの部分ペプチドを網羅するペプチドライブラリーを用いて、 α -ジストログリカンに特異的に結合するペプチドの探索および初代培養細胞に対する生物活性を検討した。

① α -ジストログリカンに特異的に結合するペプチドの探索(達成度 50%)

ラミニン α 2 鎖 LG4-5 モジュールの組換えタンパク質(rec- α LG4-5)と 41 種類の合成ペプチドを用いて、LG4-5 モジュールの α -ジストログリカン結合部位を探索したところ、A2G80(VQLRNGFPYFSY)と A2G78(GLLFYMARINHA)が α -ジストログリカン結合活性を有し、rec- α LG4-5 の α -ジストログリカン結合を阻害したことから、LG4-5 モジュールの α -ジストログリカン結合活性における重要な部位であることがわかった(**4, 13, 16, 17)。

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

② 高い生物活性を有するラミニン由来ペプチドの同定(達成度 50%)

673 種のラミニン由来合成ペプチドのうち、生物活性により分類した代表的な 6 種の合成ペプチドを培養プレートに塗布し、培養細胞の継日的な形態変化及び生存活性を検討した結果、AG73 及び C16 に高い細胞結合及び生存維持活性があることを明らかにした(**2)。また、筋細胞膜に対する保護機能を評価するために、細胞内カルシウム濃度変化のリアルタイム評価系を最適化した。

B「創薬高度化ユニット」

リボソームを利用した筋組織への革新的 DDS の開発

筋指向性リボソームを開発するために、 α -ジストログリカンの特異的リガンドであるラミニン $\alpha 2$ 鎖由来 A2G80 ペプチドを利用し、筋組織選択的な核酸・遺伝子導入について評価した。

① A2G80-PEG リボソームの開発(達成度 60%)

ペプチドと脂質ユニットのカップリング反応により合成した DSPE-PEG2000-A2G80 を用いて A2G80-PEG リボソームを調製し、その体内動態特性を評価した。ポストインサージョン法により調製した粒子径 120 nm 付近の蛍光標識 A2G80-PEG リボソームを調製し、正常マウス及び筋ジストロフィーモデルマウス(mdx)へ筋肉内投与及び静脈内投与を行った後、筋組織内におけるリボソームの組織内分布を蛍光顕微鏡にて観察した。その結果、A2G80-PEG リボソームの筋細胞膜上での集積性を明らかとした。また、細胞内導入効率を高めるために、膜透過性ペプチド(R8)に PEG 脂質を結合させた DSPE-PEG2000-R8 を用いて調製した A2G80-R8 リボソームの細胞内動態解析を行った結果、リボソーム作製時に膜透過性ペプチド(R8)を全脂質量のわずか 0.1%添加して調製することで、劇的に細胞内取り込みを亢進させることに成功した(**7、25、30)。今後の *in vivo* 試験を見据えて DSPE-PEG2000-A2G80 の合成反応条件を最適化し、効率的な大量合成法を確立した(**7、25、30)。

② A2G80-R9 を用いた遺伝子導入システムの開発(達成度 60%)

カチオン性ペプチド:R9 を連結させた A2G80 ペプチドと、アニオン性であるプラスミド DNA(蛍光標識プラスミド DNA)とを静電的相互作用により結合させた A2G80-R9 複合体(ポリプレックス)の細胞内動態特性を共焦点レーザー顕微鏡及びフローサイトメトリーにて評価した。A2G80-R9 複合体の細胞内移行は、筋細胞選択的かつ A2G80 ペプチド配列依存的であった。遺伝子導入効果は高く、その高い細胞内導入に、エネルギー依存的なエンドサイトーシスが関与することが示された(**24、29、49)。

以上のように、B)プロジェクトは、当初の計画通り、高い筋組織選択性を有する DDS キャリアの創出に成功した。当該プロジェクトに参画した学部生は、第 61 回日本薬学会関東支部大会 優秀ポスター発表賞(**25)及び日本薬学会第 138 年会 優秀ポスター発表賞(**7)を受賞した。

<特に優れた研究成果>

Leucyl-3-*epi*-deoxyneogamycin や TCP-112 を基本骨格に構造活性相関研究を実施し、高活性誘導体として TCP-199 および TCP-1109 を獲得することに成功した。TCP-199 は、天然由来で最も高いリードスルー活性を有するアミノグリコシド G418 を凌駕する初めての化合物である。また、TCP-1109 は、マウス末梢神経への直接投与により、顕著な毒性なしに有意な L-MPZ リードスルー活性を示したことから重要な創薬シーズと期待される。

マウスマイオスタチンのプロドメインから世界に先駆けて 23 残基のマイオスタチン阻害ペプチド 1 を発見した。ペプチド 1 を基盤に構造活性相関研究を展開し、高活性誘導体 4(IC₅₀ 値:0.32 μ M)および短鎖化誘導体の創製に成功し、知財化を進めている(**1、**2)。また、ペプチド 1 は、がん悪液質による筋重量・体重減少を抑制できる可能性が示唆され、本研究で獲得した高活性誘導体に関しても医薬開発が加速していくことが期待される。

A2G80・遺伝子複合体の筋細胞選択的な細胞内導入は、A2G80 ペプチド配列依存的かつエンドサイトーシスを介して、達成できていることを明らかとした。今回遺伝子導入に用いた A2G80-R9 は、ポリカチオンの R9 ペプチドを有していることから、ポリアニオン性高分子であるプラスミド DNA のみならず、siRNA、miRNA などの低分子核酸のための DDS キャリアとしての応用も大いに期待される。また、A2G80 と R8 ペプチドの両者を上手く組み合わせた A2G80-R8-PEG リボソームを作製することで、薬物や核酸等の細胞内導入効率を亢進できるものと期待される。

<問題点とその克服方法>

ネガマイシン誘導体を用いたリードスルー薬の創製において、詳細な薬物動態解析が未実施であり、安全性が担保された投与形態・剤形や投与間隔の最適化を進める(必要に応じて構造最適化も実施)。一方で、詳細なリードスルー機構の解明をすることで対象疾患を具体化し、医薬開発の実現

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

に向けた検討を進めていく。

マイオスタチン阻害ペプチドの全身性投与を可能とするため、ペプチドの構造最適化や溶解性の制御、リポソーム・ナノ粒子化を含めた投与剤形の最適化を実施することで、医薬開発を加速させる。がん悪液質や筋ジストロフィーに対する薬効を詳細に検討し、科学的根拠に基づく創薬を推進する。

A2G80-R9 を用いた遺伝子導入において、エンドソームからの効率的な遺伝子放出が律速となっている、エンドソーム破壊能を有するカチオン性ポリマー(polyethyleneimine (PEI))を利用することで、三元複合体を作製する。また、A2G80-PEG リポソームを静脈内投与すると、肝臓に一部トラップされている傾向も認められたことから、リポソーム調製時に全身循環性を可能とする PEG 鎖長の組み合わせを工夫する。

<研究成果の副次的効果(実用化や特許の申請など研究成果の活用の見通しを含む。)>

課題研究を行っている過程において、ラミニン由来合成ペプチドをキトサンマトリックスに結合させたペプチドマトリックスをコートした培養ディッシュにおいて、神経細胞の接着及び神経突起の伸長が顕著に促進することを見出した。この活性は、当該研究領域で汎用されている poly-L-lysine よりも高いことから、神経細胞研究への応用や培養補助試薬としての実用化が期待される。

<今後の研究方針>

引き続き、構想調書、テーマ調書に記載した計画に沿って研究を進める。「分子創製ユニット」においては、獲得した高活性なネガマイシン誘導體及びマイオスタチン阻害ペプチドの構造活性相関研究の実施、がん悪液質モデルマウス及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーモデル mdx マウスにおける薬理効果の評価を行う。また、現在ラミニンの配列の中から数種類の新規 α -ジストログリカン結合が見つかってきており、今後構造活性相関研究をととして最適化を行っていく。今後は最適化されたペプチドを「創薬高度化ユニット」で応用を検討する。「創薬高度化ユニット」においては、A2G80-PEG リポソームへの化合物(薬物や核酸等)の内封法の確立を進めるとともに、それを利用した筋細胞内送達システムの可能性を検証する。また、A2G80-R9 を利用した筋組織選択的導入システムに関しては、導入化合物として、プラスミド DNA のみならず、siRNA、miRNA、mRNA なども用いて A2G80-R9 の核酸・遺伝子キャリアとしての有用性を明らかとする。さらに細胞内送達効率の向上のために、PEG-PEI を利用した三元複合体の調製及び外部エネルギー(超音波)の併用も試みる。今後、「分子創製ユニット」と「創薬高度化ユニット」とのユニット間連携をより一層強化するとともに新規医薬品の創製に取り組み、その活動を研究拠点形成へ繋げる。

<今後期待される研究成果>

「分子創製ユニット」においてリードスルー薬およびマイオスタチン阻害薬の更なる構造最適化により、より高活性の医薬品候補化合物の創出が期待される。また、「創薬高度化ユニット」において A2G80-R9 と PEG-PEI を利用した三元複合体の調整法を確立することで、プラスミド DNA のみならず、治療用低分子核酸(siRNA、miRNA など)を対象とする筋細胞選択的かつ効率的な導入システムの構築が期待できる。さらに、A2G80-PEG リポソームへの(薬物や核酸等)の内封法の確立は、種々の筋疾患治療へ応用可能な DDS キャリアを提供し、「分子創製ユニット」で創出した筋疾患治療薬の筋選択的 DDS 及びそれによる筋疾患の治療を可能にすることが期待される。

<自己評価の実施結果及び対応状況>

三ヶ月毎に開催する戦略会議において達成率や費用対効果について議論し、必要に応じて研究計画の見直しを行っている。さらに、各年度(H28年4月、H29年3月及びH30年3月)に本プロジェクトの公開報告会を開催し、有識者との積極的な討論により、プロジェクトの方針や自己評価の妥当性について確認・評価を行っている。若手研究者の育成を目的にH30年3月の研究公開報告会より、報告者を、学生、大学院生及びPDに限定することにした。

<外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況>

各年度(H27、28、29年度)の活動実績について外部評価を実施し、研究計画の妥当性、研究の進捗状況、研究の将来性に関する助言・指摘をいただいている。また、第2回公開研究進捗状況報告会では、外部評価者(同志社大学 石浦章一教授)によるプロジェクト評価も行った。各研究課題が計画通り、順調に進展していること、及び基礎的知見に関して予想を上回る成果が上がっていることから、おおむね高い評価をいただいている。

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) ペプチド (2) 筋疾患 (3) リードスルー
 (4) マイオスタチン (5) ラミニン (6) DDS
 (7) 筋特異性 (8) リポソーム

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

原著論文

1. ***Negishi Y**, Hamano N, Sato H, Katagiri F, Takatori K, Endo-Takahashi Y, Kikkawa Y, **Nomizu N**. Development of a screening system for targeting carriers using peptide-modified liposomes and tissue sections. *Biol Pharm Bull*, *in press*.
2. *Hayashi H, Yamada M, Kumai J, **Takagi N**, **Nomizu M**: Biological activities of laminin-111-derived peptide-chitosan matrices in a primary culture of rat cortical neurons. *Arch Biochem. Biophys*, *in press*.
3. *Yamaguchi Y, **Baba H**: Phylogenetically conserved sequences around myelin P0 stop codon are essential for translational readthrough to produce L-MPZ. *Neurochem Res*, 43, 227-237 (2018)
4. Furuya T, Takehara I, Shimura A, Kishimoto H, Yasujima T, Ohta K, Shirasaka Y, Yuasa H, **Inoue K**: Organic anion transporter 1 (OAT1/SLC22A6) enhances bioluminescence based on d-luciferin-luciferase reaction in living cells by facilitating the intracellular accumulation of d-luciferin. *Biochem Biophys Res Commun*, 495, 2152-2157 (2018)
5. *Nakano N, Tsuchiya Y, Kako K, Umezaki K, Sano K, Ikeno S, Otsuka E, Shigeta M, Nakagawa A, Sakata N, **Itoh F**, Nakano Y, Iemura SI, van Dinther M, Natsume T, ten Dijke P, Itoh S. TMED10 protein interferes with transforming growth factor (TGF)- β signaling by disrupting TGF- β receptor complex formation. *J Biol Chem*, 292, 4099-4112 (2017)
6. *Asari T, Takayama K, Nakamura A, Shimada T, Taguchi A, **Hayashi Y**: Structural basis for the effective myostatin inhibition of the mouse myostatin prodomain-derived minimum peptide. *ACS Med Chem Lett* 8, 113-117 (2017)
7. Kikkawa Y, Sugawara Y, Harashima N, Fujii S, Ikari K, Kumai J, Katagiri F, Hozumi K, **Nomizu M**: Identification of laminin $\alpha 5$ short arm peptides active for endothelial cell attachment and tube formation. *J Pept Sci*, 23, 666-673 (2017)
8. Fujimori C, Kumai J, Nakamura K, Gu Y, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Biological activity of peptide-conjugated polyion complex matrices consisting of alginate and chitosan. *Biopolymers*, 108, (2017) doi: 10.1002/bip.22983.
9. *Taguchi A, Hamada K, Shiozuka M, Kobayashi M, Murakami S, Takayama K, Taniguchi A, Usui T, **Matsuda R**, **Hayashi Y**: Structure-activity relationship study of leucyl-3-epi-deoxyneomycin for potent premature termination codon readthrough. *ACS Med Chem Lett*, 8, 1060-1065 (2017)
10. Kumai J, Hozumi K, Yamada Y, Katagiri F, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Effect of spacer length and type on the biological activity of peptide-polysaccharide matrices. *Biopolymers*, 106, 512-520 (2016)
11. Kikkawa Y, Harashima N, Ikari K, Fujii S, Katagiri F, Hozumi K, **Nomizu M**: Down-regulation of cell adhesion via rho-associated protein kinase (ROCK) pathway promotes tumor cell migration on

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

- laminin-511. *Exp Cell Res*, 344, 76-85 (2016)
12. Sakai T, Hirashima S, Nakashima K, Maeda C, Yoshida A, Koseki Y, **Miura T**: Asymmetric chlorination of β -ketoesters using diaminomethylenemalononitrile organocatalyst. *Chem Pharm Bull*, 64, 1781-1784 (2016)
 13. Nakashima K, Kawada M, Hirashima S, Kosugi A, Kato M, Yoshida A, Koseki Y, **Miura T**: Stereoselective conjugate addition of carbonyl compounds to maleimide using diaminomethylenedione organocatalyst. *Tetrahedron: Asymmetry*, 27, 888-895 (2016)
 14. * Takayama K, Nakamura A, Rentier C, Mino Y, Asari T, Saga Y, Taguchi A, Yakushiji F, **Hayashi Y**: Effect of N-terminal acylation on the activity of myostatin inhibitory peptides. *ChemMedChem*, 11, 845-849 (2016)
 15. Nakashima K, Kawada M, Hirashima S, Kato M, Koseki Y, **Miura T**: Asymmetric conjugate addition of ketones to maleimide using diaminomethylenedione organocatalyst. *Synlett*, 26, 1248-1252 (2015)
 16. Hirashima S, Arai R, Nakashima K, Kawai N, Kondo J, Koseki Y, **Miura T**: Asymmetric hydrophosphonylation of aldehydes using a cinchona-diaminomethylenemalononitrile organocatalyst. *Adv Synth Catal*, 357, 3863-3867 (2015)
 17. * Furuta C, Miyamoto T, Takagi T, Noguchi Y, Kaneko J, Itoh S, Watanabe T, **Itoh F**: TGF- β signaling enhancement by long-term exposure to hypoxia in a tumor microenvironment composed of Lewis lung carcinoma cells. *Cancer Sci*, 11, 1524-1533 (2015) 表紙に選出
 18. * Ohsawa Y, Takayama K, Nishimatsu S, Okada T, Fujino M, Fukai Y, Murakami T, Hagiwara H, **Itoh F**, Tsuchida K, **Hayashi Y**, **Sunada Y**: The inhibitory core of the myostatin prodomain: its interaction with both type I and type II membrane receptors and potential to treat muscle atrophy. *PLoS One*, 10, e0133713 (2015)
 19. * Hamada K, Taguchi A, Kotake M, Aita S, Murakami S, Takayama K, Yakushiji F, **Hayashi Y**: Structure-activity relationship studies of 3-epi-deoxynegamycin derivatives as potent readthrough drug candidates. *ACS Med Chem Lett*, 6, 689-694 (2015)

総説・著書等

1. 高山健太郎, **林 良雄**: ペプチド化学を利用した生体分子からの中分子創薬. *有機合成化学協会誌*, 73, 737-748, (2015)
2. 高山健太郎, **林 良雄**: マウスマイオスタチンプロドメイン配列に由来するマイオスタチン阻害ペプチドの発見. *Jasco Report*, 58, 6-11 (2016)
3. Taguchi A, Hamada K, **Hayashi Y**: Chemotherapeutics overcoming nonsense mutation-associated genetic diseases: medicinal chemistry of negamycin. *J Antibiot*, 71, 205-214 (2018)

<図書>

該当なし

<学会発表>

1. * 濱田圭佑, 田口晃弘, 塩塚政孝, 小林美咲, 村上沙織, 新井実咲, 大村紀子, 高山健太郎, 谷口敦彦, 臼井健郎, **松田良一**, **林 良雄**: leucyl-3-epi-deoxynegamycin を基盤とした新規リードスルー誘導体の探索. *日本薬学会 第 138 年会* (2018/3, 石川県)

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

2. * 齋藤まりこ, 高山健太郎, Cedric Rentier, 中村明里, 嶋田嵩大, 六本木佳美, 田口晃弘, 谷口敦彦, **根岸洋一**, **林 良雄**: 小型化マイオスタチン阻害ペプチドの発見と高活性化. 日本薬学会 第 138 年会 (2018/3, 石川県)
3. 高橋葉子, 金丸理恵, 片桐文彦, 佐藤加奈子, 大谷嘉典, 鈴木 亮, 丸山一雄, **野水基義**, **馬場広子**, **根岸洋一**: 神経細胞選択的ポリプレックス搭載型バブルリポソームによる脳への siRNA デリバリーシステムの構築. 日本薬学会 第 138 年会 (2018 年 3, 石川県)
4. * 片桐文彦, 深澤由佳, 熊井 準, 保住建太郎, 吉川大和, **野水基義**: α -ジストログリカン結合ペプチド A2G80 の構造活性相関研究. 日本薬学会 第 138 年会 (2018/3, 石川県)
5. 熊井 準, 片桐文彦, 保住建太郎, 吉川大和, **野水基義**: ラミニンペプチドを用いた新規ペプチド-アガロースマトリックスの開発. 日本薬学会 第 138 年会 (2018/3, 石川県)
6. 高橋葉子, 金丸理恵, 片桐文彦, 佐藤加奈子, 大谷嘉典, 鈴木 亮, 丸山一雄, **野水基義**, **馬場広子**, **根岸洋一**: 神経細胞選択的ポリプレックス搭載型バブルリポソームによる脳への siRNA デリバリーシステムの構築. 日本薬学会 第 138 年会 (2018/3, 石川県)
7. * 佐々木愛理, 林由浩, 菰沢 慧, 片桐文彦, 吉田彰宏, 坂井崇亮, 平島真一, **三浦 剛**, 吉川大和, **野水基義**, **根岸洋一**: ラミニン $\alpha 2$ 鎖由来ペプチド修飾脂質ナノ粒子の調製と筋指向性評価. 日本薬学会 第 138 年会 (2018/3, 石川県)
8. 古屋貴人, 志村優太, 志村明日香, 岸本久直, 白坂善之, **井上勝央**: D-Luciferin の体内動態に関するトランスポーターの同定. 日本薬学会 第 138 年会 (2018/3, 石川県)
9. **林 良雄**: ホルモンから抗体薬物複合体までのペプチド中分子創薬の展開. 立命館大学総合科学技術研究機構 創薬科学研究センター 創剤研究コンソーシアム 2017 年度第 2 回研究会 (2018/2, 滋賀県)
10. **林 良雄**: ホルモンから抗体薬物複合体までのペプチド中分子創薬の展開. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業【生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成 シンポジウム (2018/2, 東京)
11. * Otani Y, Cui J, Yamaguchi Y, **Baba H**: Replacement of P0 with L-MPZ in myelin caused peripheral neuropathy-like symptoms. 3rd Young Glia Meeting (2018/1, Shizuoka, Japan)
12. **Nomizu M**: Laminin active peptides conjugated matrices as a biomaterial for tissue engineering. Translational Research on Metabolic and Inflammatory Diseases, and Cancer: Impact of Matrix Biology, 2018/1, Seoul, Korea)
13. * Katagiri F, Fukasawa Y, Kumai J, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Structure-activity relationship study for α -dystroglycan binding peptide A2G80 derived from mouse laminin $\alpha 2$ chain sequence. ASCB/EMBO 2017 meeting (2017/12, Philadelphia, USA)
14. * Rentier C, Takayama K, Nakamura A, Saitoh M, Sashida S, **Negishi Y**, **Havashi Y**: Design and synthesis of potent myostatin inhibitory peptides. 第 54 回ペプチド討論会 (2017/11, 堺市)
15. Yang X, Sugawara Y, Harashima N, Fujii S, Ikari K, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of laminin $\alpha 5$ short arm peptides active for endothelial cell attachment and tube formation. 第 54 回日本ペプチド討論会 (2017/11, 大阪府)
16. * Katagiri F, Fukasawa Y, Kumai J, Hozumi K, Kikkawa Y, and **Nomizu M**: Structure-activity relationship study For α -dystroglycan binding peptide A2G80 derived from mouse laminin $\alpha 2$ chain sequence. 第 54 回日本ペプチド討論会 (2017/11, 大阪府)
17. * Zhang G, Kumai J, Ikari K, Xiao Y, Sugawara Y, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of α -dystroglycan binding sequence in the laminin $\alpha 2$ chain LG4-5 module using peptide-chitosan matrix ELIZA method. 第 54 回日本ペプチド討論会 (2017/11, 大阪府)

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

18. **Inoue K**, Yuasa H: Impact of interplay between facilitated diffusion and metabolism on intracellular accumulation of purine nucleobases and their analogues. 日本薬物動態学会 第 32 回年会 (2017/11, 東京)
19. Hozumi K, Kumai J, Katagiri F, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Development of laminin active peptide-polysaccharide matrices as cell adhesive biomaterials. The 16th International Symposium on Advanced Technology. (2017/11, Tokyo, Japan)
20. 高山健太郎: 生体由来ペプチドを基盤とした中分子ペプチド創薬. BioJapan 2017 (2017/10, 横浜市)
21. **馬場広子**: ミエリンバイオロジーの進歩. 第 18 回日本脳神経核医学研究会 (2017/10, 横浜市)
22. 黒川 亮, 金丸理恵, 片桐文彦, 佐藤加奈子, 大谷嘉典, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, **野水基義**, **馬場広子**, **根岸洋一**: ポリプレックス搭載型バブルリポソームによる脳内 siRNA デリバリーシステムの構築. 遺伝子・デリバリー研究会 第 17 回夏期セミナー (2017/10, 横浜)
23. 黒川 亮, 金丸理恵, 片桐文彦, 佐藤加奈子, 大谷嘉典, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, **野水基義**, **馬場広子**, **根岸洋一**: 神経細胞選択的ポリプレックス搭載型バブルリポソームによる超音波応答性 siRNA デリバリーシステムの開発. 第 61 回 日本薬学会 関東支部会 (2017/9, 東京)
24. * 蕪沢 慧, 片桐文彦, 佐々木愛理, 檜木侑子, 三橋祐介, 吉川大和, **野水基義**, **根岸洋一**: ジストログリカン親和性ペプチドを利用した polyplex による筋細胞選択的遺伝子デリバリーシステム開発. 第 61 回日本薬学会 関東支部大会 (2017/9, 東京)
25. * 佐々木愛理, 林 由浩, 片桐文彦, 吉田彰宏, 坂井崇亮, 平島真一, **三浦 剛**, 吉川大和, **野水基義**, **根岸洋一**: ラミニン $\alpha 2$ 鎖由来ペプチドを用いた筋選択的リポソームの開発. 第 61 回日本薬学会 関東支部大会(2017/9, 東京)
26. * 山口宜秀, 内藤 優, 内野由紀子, 茂木真衣, **馬場広子**: Phylogenetically conserved sequence around PNS myelin P0 stop codon is essential for the synthesis of the readthrough isoform L-MPZ. 第 60 回日本神経化学学会大会 (2017/9, 仙台市)
27. * 大谷嘉典, 山口宜秀, 田口晃弘, 濱田圭佑, **林 良雄**, **馬場広子**: Evaluation of novel readthrough agents by using myelin P0-translatinal system in vivo. 第 60 回日本神経化学学会大会 (2017/9, 仙台市)
28. 保住建太郎, 山田隼人, 片桐文彦, 吉川大和, **野水基義**: ラミニン由来活性ペプチド-キトサンゲルを用いた唾液腺細胞分化促進活性の評価. 第 66 回高分子討論会 (2017/9, 愛媛県)
29. * 蕪沢 慧, 片桐文彦, 佐々木愛理, 吉川大和, **野水基義**, **根岸洋一**: ラミニン $\alpha 2$ 鎖由来ペプチドを利用した筋細胞選択的遺伝子デリバリーシステムの開発. 遺伝子・デリバリー研究会 第 17 回夏期セミナー (2017/9, 静岡県)
30. * 佐々木愛理, 林 由浩, 片桐文彦, 吉田彰宏, 坂井崇亮, 平島真一, **三浦 剛**, 吉川大和, **野水基義**, **根岸洋一**: ラミニン $\alpha 2$ 鎖由来ペプチド修飾リポソームの筋組織指向性評価. 遺伝子・デリバリー研究会 第 17 回夏期セミナー (2017/9, 静岡県)
31. * Otani Y, Yamaguchi Y, Taguchi A, Hamada K, **Hayashi Y**, **Baba H**: Influence of negamycin-derived stop codon readthrough agents on physiological readthrough events in vivo. XXIII World Congress of Neurology (2017/9, Kyoto, Japan)
32. 高山健太郎, Cedric Rentier, 浅利 知, 中村明里, 佐賀裕介, 嶋田嵩大, 齋藤まりこ, 六本木佳美, 田口晃弘, 谷口敦彦, **根岸洋一**, **林 良雄**: マイオスタチン阻害ペプチドの活性強化を目指した構造活性相関研究. 日本筋学会 第 3 回学術集会 (2017/8, 東京)
33. Hayashi A, Nishibe Y, Yamada T, Yanaoka D, Takimoto H, **Baba H**: The anti-large myelin protein zero (L-MPZ) antibody in serum modifies the peripheral nerve demyelination in Lewis rat. ISN-ESN 2017

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

- Meeting (2017/8, Paris, France)
34. * Otani Y, Yamaguchi Y, Taguchi A, Hamada K, Hayashi Y, Baba H: Effect of novel readthrough agents on myelin P0 translation in vivo. ISN-ESN 2017 Meeting (2017/8, Paris, France)
 35. Hozumi K, Yamada H, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M: Development of laminin active-peptide conjugated chitosan hydrogel crosslinked by dicarboxylic acids on Phosphorylation of Focal Adhesion Kinase. ACS 254th National Meeting. (2017/8, Washington DC, USA)
 36. 大谷嘉典, 山口宜秀, 馬場広子: Negamycin 系新規終止コドンリードスルー薬の末梢神経に対する影響の解析. 第3回日本ミエリン研究会 (2017/7, 東京)
 37. Kikkawa Y, Sugawara Y, Harashima N, Ikari K, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M: The role of Lu/B-CAM spectrin binding motif in cell migration on LM-511. Basement membrane workshop. (2017/7, Nashville, USA)
 38. 滝澤菜緒, 佐藤加奈子, 大谷嘉典, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, 馬場広子, 新槇幸彦, 根岸洋一: 神経細胞選択的ポリプレックスを搭載したバブルリポソームの開発. 第33回日本 DDS 学会学術集会 (2017/7, 京都市)
 39. 道鎮えりか, 葦沢 慧, 佐々木愛理, 佐久間哲史, 鈴木 亮, 丸山一雄, 高橋葉子, 新槇幸彦, 山本卓, 根岸洋一: デュシェンヌ型筋ジストロフィー疾患治療に向けた超音波応答性ナノバブルによるゲノム編集用遺伝子デリバリー. 第33回日本 DDS 学会学術集会 (2017/7, 京都市)
 40. 六本木佳美, 高山健太郎, Cedric Rentier, 中村明里, 佐賀裕介, 嶋田嵩大, 齋藤まりこ, 田口晃弘, 谷口敦彦, 根岸洋一, 林 良雄: マイオスタチン阻害ペプチドの活性強化を指向した構造活性相関研究. 日本ケミカルバイオロジー学会 第12回年会 (2017/6, 札幌市)
 41. 渡橋弘貴, 尾島千遥, 渡部琢也, 林 良雄, 伊東史子: ミオスタチン阻害ペプチドを利用した筋萎縮改善効果. 平成29年度 日本生化学会 関東支部例会 (2017/6, 東京)
 42. Kobayashi M, Hamada K, Taguchi A, Arai M, Omura N, Takayama K, Taniguchi A, Hayashi Y: Structure-activity relationship study of (+)- negamycin analogues at C3-position for promoting readthrough activity. 21th KPPS Symposium (2017/6, Jeju, Korea)
 43. Rentier C, Saitoh M, Nakamura A, Shimada T, Sashida S, Takayama K, Negishi Y, Hayashi Y: Mouse myostatin prodomain-derived inhibitory peptides for treatment of muscle atrophic disorders. 25th American Peptide Symposium (2017/6, Whistler, Canada)
 44. 林 良雄: ペプチドを基盤とした中分子創薬. 有機合成化学協会 関東支部ミニシンポジウム湘南2017 (2017/6, 神奈川県)
 45. Hayashi Y: Medicinal chemistry of mid-sized molecules on biologically active peptides. KCS Biological Chemistry Division Summer Workshop (2017/6, Jeju, Korea)
 46. 滝澤菜緒, 佐藤加奈子, 大谷嘉典, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, 馬場広子, 新槇幸彦, 根岸洋一: 中枢神経系組織への遺伝子導入を指向した Polyplex 搭載型バブルリポソームの開発. 日本薬剤学会 第32年会 (2017/5, さいたま市)
 47. 道鎮えりか, 葦沢 慧, 佐々木愛理, 佐久間哲史, 鈴木 亮, 丸山一雄, 高橋葉子, 新槇幸彦, 山本卓, 根岸洋一: 超音波応答性ナノバブルを用いたゲノム編集 DNA の筋組織内デリバリー. 日本薬剤学会 第32年会 (2017/5, さいたま市)
 48. 古屋貴人, 竹原一成, 志村明日香, 岸本久直, 湯浅博昭, 白坂善之, 井上勝央: D-Luciferin トランスポーターを利用した in vivo 化学発光イメージング. 日本薬剤学会第32年会. 日本薬剤学会第32年会 (2017/5, さいたま市)
 49. * 葦沢 慧, 片桐文彦, 佐々木愛理, 新槇幸彦, 吉川大和, 野水基義, 根岸洋一: ラミニン $\alpha 2$ 鎖由

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

- 来ペプチドを利用した polyplex による筋細胞選択的遺伝子デリバリーシステムの開発. 遺伝子・デリバリー研究会 第 17 回シンポジウム (2017/5, 大阪市)
50. 阿久津裕士, 中島康介, 平島真一, 古石裕治, **三浦 剛**: (有機分子触媒を用いた5-アルキルフルフルール誘導体の不斉 ϵ 位アルキル化反応. 日本薬学会第 137 年会 (2017/3, 仙台市)
 51. 新井亮雅, 平島真一, 近藤純子, 中島康介, 古石裕治, **三浦 剛**: ケトン類に対する有機分子触媒的不斉ヒドロホスホニル化反応. 日本薬学会第 137 年会 (2017/3, 仙台市)
 52. 野田優太, 中島康介, 平島真一, 古石裕治, **三浦 剛**: 有機分子触媒を用いた α -シアノケトンのエノンへの不斉共役付加反応の開発. 日本薬学会第 137 年会 (2017/3, 仙台市)
 53. 坂井崇亮, 平島真一, 前田知恵, 中島康介, 吉田彰宏, 古石裕治, **三浦 剛**: ジアミノメチレンマロノニトリル型有機分子触媒を用いる不斉クロロ化反応の開発. 日本薬学会第 137 年会 (2017/3, 仙台市)
 54. 古屋貴人, 竹原一成, 志村明日香, 岸本久直, 湯浅博昭, 白坂善之, **井上勝央**: D-Luciferin を基質とするトランスポーターの探索及び bioluminescence イメージングへの応用. 日本薬学会第 137 年会 (2017/3, 仙台市)
 55. * Otani Y, Yamaguchi Y, Taguchi A, Hamada K, **Hayashi Y**, **Baba H**: Enhancement of myelin P0 isoform (L-MPZ) production by negamycin-derived stop codon readthrough agents. The 48th Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry (2017/3, Little Rock, USA)
 56. **Negishi Y**, Sashida S, Katagiri F, Dochin E, Nirasawa K, Sasaki E, Endo-Takahashi Y, Suzuki R, Maruyama K, **Nomizu M**, Aramaki Y: Nucleic acids delivery into the respiratory muscles of dystrophic mdx by ultrasound-responsive Bubble liposomes. International Symposium on Drug Delivery and Pharmaceutical Sciences: Beyond the History (ISDDPS) (2017/3, Kyoto, Japan)
 57. Kumai J, Nakamura K, Fujimori C, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Preparation of novel biomaterial using polyion complex matrix. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium on Advances in Biomedical Research and Disease (2017/2, 仙台市)
 58. 尾嶋千遥, 野口百合, 高山健太郎, 稲川俊彦, 渡部琢也, **林 良雄**, **伊東史子**: ミオスタチン阻害ペプチドを利用したがん悪液質改善効果. 第 39 回 日本分子生物学会年会 (2016/12, 神奈川県)
 59. Hamada K, Taguchi A, Kobayashi M, Takayama K, Usui T, **Hayashi Y**: Construction of the multidrug-sensitive yeast strain for elucidating the mechanism of the readthrough activity of (+)-negamycin and its analogues. 2016 ASCB Annual Meeting (2016/12, San Francisco, USA)
 60. Takayama K, Asari T, Nakamura A, Saga Y, Shimada T, Taguchi A, **Negishi Y**, **Hayashi Y**: Structural basis for the effective myostatin inhibitory activity of the minimum peptide originated from mouse myostatin prodomain. 2016 ASCB Annual Meeting (2016/12, San Francisco, USA)
 61. 高山健太郎, 浅利 知, 中村明里, 佐賀裕介, 嶋田嵩大, 田口晃弘, **林 良雄**: マウス由来最小マイオスタチン阻害ペプチドを基盤とする網羅的構造活性相関研究. 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム (2016/11, つくば市)
 62. **根岸洋一**, 指田紗菜恵, 片桐文彦, 道鎮えりか, 葦沢 慧, 佐々木愛理, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, **野水基義**, 新槇幸彦: 超音波応答性ナノバブルによる筋ジストロフィーモデルマウス呼吸器筋への核酸医薬デリバリー. 日本核酸医薬学会 第 2 回年会 (2016/11, 東京)
 63. 河田雅宏, 中島康介, 平島真一, 坂上 徹, 鈴木智博, 野田優太, 吉田彰宏, 古石裕治, **三浦 剛**: チオウレア-スルホンアミド型有機分子触媒を用いた不斉反応. 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (2016/11, 静岡市)
 64. Kikkawa Y, Harashima N, Ikari K, Fujii S, Katagiri F, Hozumi K, **Nomizu M**: Down-regulation of cell

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

- adhesion via rho-associated protein kinase (ROCK) pathway promotes tumor cell migration on laminin-511. American Society for Matrix Biology Biennial Meeting. (2016/11, St. Petersburg, USA)
65. 阿久津裕士, 中島康介, 平島真一, 吉田彰宏, 古石裕治, 三浦 剛: 新規フルオラス有機分子触媒を用いた不斉 Michael 付加反応. フルオラス科学研究会第9回シンポジウム (2016/10, 名古屋市)
 66. Rentier C, Nakamura A, Takayama K, Saga Y, Shimada T, Sashida S, Taguchi A, Negishi Y, Hayashi Y: Optimization of myostatin inhibiting peptides incorporating multiple modifications for the improvement of inhibitory activity. 第53回ペプチド討論会 (2016/10, 京都市)
 67. Kumai J, Nakagawa A, Lin Y, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M: Identification of integrin binding site in human laminin alpha5 G domain. 第53回ペプチド討論会 (2016/10, 京都市)
 68. 古屋貴人, 竹原一成, 志村明日香, 岸本久直, 湯浅博昭, 白坂善之, 井上勝央: トランスポーターを利用した bioluminescence イメージングの最適化. 第1回黒潮カンファレンス (2016/10, 千葉県)
 69. 小林美咲, 濱田圭佑, 田口晃弘, 村上沙織, 新井実咲, 塩塚政孝, 高山健太郎, 松田良一, 林 良雄: 高活性リードスルー誘導体の獲得を目指したネガマイシン天然類縁体の構造活性相関研究. 第60回日本薬学会 関東支部大会 (2016/9, 東京)
 70. 嶋田嵩大, 高山健太郎, 三野友作, 中村明里, 浅利 知, 佐賀裕介, 齊藤まりこ, 六本木佳美, 田口晃弘, 林 良雄: マイオスタチン阻害ペプチドの二次構造に着目した構造活性相関研究. 第60回日本薬学会 関東支部大会 (2016/9, 東京)
 71. 道鎮えりか, 根岸洋一, 指田紗菜恵, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, 新槇幸彦: デュシェンヌ型筋ジストロフィー横隔膜治療に向けた核酸搭載型バブルリポソームの開発とその有用性評価. 第60回日本薬学会 関東支部大会(2016/9, 東京)
 72. 大谷嘉典, 山口宜秀, 田口晃弘, 濱田圭佑, 林 良雄, 馬場広子: Analysis of stop codon readthrough activity of negamycin analogs to produce myelin P0 isoform (L-MPZ). 第38日本生物学的精神医学会, 第59回日本神経化学学会大会 合同年会 (2016/9, 福岡市)
 73. 林 明子, 山田貴史, 柳岡 大, 西部有香, 滝本博明, 馬場広子: Effects of the anti-Large myelin protein zero antibody on the rat lyssolecithin-induced peripheral nerve demyelination. 第38日本生物学的精神医学会, 第59回日本神経化学学会大会 合同年会 (2016/9, 福岡市)
 74. 山口宜秀, 矢野法子, 佐藤 咲, 田部井成也, 中西弘樹, 馬場広子: Analysis of PKC-dependent phosphorylation and cell adhesion property of myelin P0 readthrough isoform (L-MPZ). 第58回日本神経化学学会大会 (2015/9, さいたま市)
 75. 保住建太郎, 榎本沙也香, 片桐文彦, 吉川大和, 野水基義: ペプチド-キトサンマトリックスを用いたインテグリン-インテグリンクロストークの同定. 第64回高分子討論会. (2016/9, 横浜市)
 76. 中村亨太郎, 熊井 準, 藤森 能, 片桐文彦, 保住建太郎, 吉川大和, 野水基義: ペプチド-ポリオンコンプレックスマトリックスを用いたバイオマテリアル. 第64回高分子討論会. (2016/9, 横浜市)
 77. 根岸洋一, 指田 紗菜恵, 道鎮えりか, 片桐文彦, 高橋葉子, 鈴木 亮, 野水基義, 丸山一雄, 新槇幸彦: 筋ジストロフィー疾患治療に向けた横隔膜への核酸デリバリーシステムの開発. 遺伝子デリバリー研究会 第16回夏期セミナー (2016/9, 長崎)
 78. Takayama K, Asari T, Rentier C, Nakamura A, Saga Y, Shimada T, Taguchi A, Negishi Y, Hayashi Y: Development of myostatin inhibiting peptides as an attractive therapeutic approach towards muscle atrophic disorders. The 34th European Peptide Symposium and the 8th International Peptide Symposium (2016/9, Leipzig, Germany)
 79. 濱田圭佑, 田口晃弘, 村上沙織, 小林美咲, 高山健太郎, 林 良雄: ネガマイシン誘導体 C 末端部の修飾による高活性リードスルー化合物の創製. 第2回日本筋学会学術集会 (2016/8, 東京)

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

80. 高山健太郎, 中村明里, Cedric Rentier, 佐賀裕介, 嶋田嵩大, 田口晃弘, **根岸洋一**, **林 良雄**: マウス由来最小マイオスタチン機能阻害ペプチドN末端部の構造活性相関. 第2回日本筋学会学術集会 (2016/8, 東京)
81. **根岸洋一**, 指田紗菜恵, 道鎮えりか, 片桐文彦, 菰沢 慧, 佐々木愛理, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, **野水基義**, 新槇幸彦: バブルリポソームと超音波照射併用による mdx マウス横隔膜への核酸デリバリーとその有用性評価. 第2回日本筋学会学術集会 (2016/8, 東京)
82. **Havashi Y**: Medicinal chemistry of mid-sized peptide molecules toward the treatment of cancer, muscle disease and obesity. IUPAC-2015 (2015/8, Busan, South Korea)
83. Takayama K, Nakamura A, Mino Y, Asari T, Saga Y, Taguchi A, **Havashi Y**: Discovery of mouse-derived human myostatin-inhibitory peptides and its N-terminal acylation. The XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMIC 2016) (2016/8, Manchester, UK)
84. Yamaguchi Y, Yano N, Sato S, Tabei S, Nakanishi H, **Baba H**: Adhesion propertyes mediated by PKC-dependent phosphorylateion are different between myelin P0 and its readthrough isoform L-MPZ. The 25th ISN-APSN Joint Biennial Meeting in conjunction with the Australasian Society for Neuroscience (ANS) (2015/8, Cairns, Australia)
85. Hayashi A, Yamada T, Yanaoka D, Takimoto H, **Baba H**: Role of anti-large myelin protein zero (L-MPZ) antibody in the lysolecithin induced peripheral nerve demyelination. Satellite to the 25th ISN-APSN Joint Biennial Meeting, Myelin biology (2015/8, Cairns, Australia)
86. Yamaguchi Y, Yano N, Sato S, Tabei S, Nakanishi H, **Baba H**: Adhesion propertyes mediated by PKC-dependent phosphorylateion are different between myelin P0 and its readthrough isoform L-MPZ. Satellite to the 25th ISN-APSN Joint Biennial Meeting, Myelin biology (2015/8, Cairns, Australia)
87. *Hamada K, Taguchi A, Murakami S, Kobayashi M, Takayama K, **Havashi Y**: Modification of carboxylic acid part in negamycin analogues and its effect on readthrough activity. The 14th Chinese International Peptide Symposium & the 5th Asia-pacific International Peptide Symposium (2016/7, Nanjing, China)
88. Kumai J, Lin Y, Nakagawa A, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of biologically active sequences from human laminin alpha5 G chain domain. The 14th Chinese International Peptide Symposium & the 5th Asia-pacific International Peptide Sympoisum. (2016/7, Nanjing, China)
89. 小林美咲, 濱田圭佑, 田口晃弘, 村上沙織, 塩塚政孝, 高山健太郎, **松田良一**, **林 良雄**: Leucyl-3-epi- deoxyne-gamycin の3位アミノ基及びカルボン酸部位に着目した新規高活性リードスルー化合物の創製. 創薬懇話会 2016 in 蓼科 (2016/6, 長野県)
90. 中村明里, 高山健太郎, 佐賀裕介, 嶋田嵩大, 田口晃弘, **林 良雄**: マイオスタチン阻害ペプチドのN末端 Trp 残基に着目した構造活性相関研究. 創薬懇話会 2016 in 蓼科 (2016/6, 長野県)
91. 河田雅宏, 中島康介, 平島真一, 小杉綾子, 加藤真奈, 吉田彰宏, 古石裕治, **三浦 剛**: 有機分子触媒を用いたカルボニル化合物のマレイミドへの不斉共役付加反応. 創薬懇話会 2016 in 蓼科 (2016/6, 長野県)
92. 濱田圭佑, 田口晃弘, 村上沙織, 小林美咲, 高山健太郎, 臼井健郎, **林 良雄**: ナンセンス変異読み飛ばし活性を有する(+)-ネガマイシンの作用機構解析を目的とした多剤超感受性酵母株の構築. 第5回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2016/6, 東京)
93. 濱田圭佑, 田口晃弘, 高山健太郎, 薬師寺文華, 臼井健郎, **林 良雄**: リードスルー活性を有する(+)-ネガマイシンの作用機構解析を目的とした多剤超感受性酵母株の構築. 日本ケミカルバイオロジ

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

一学会第11回年会 (2016/6, 京都市)

94. 熊井 準, 中川生彩, 林 怡辰, 片桐文彦, 保住建太郎, 吉川大和, **野水基義**: 高分子多糖マトリックスを用いたラミニン $\alpha 5$ 鎖 G ドメイン生物活性部位の同定. 第 48 回日本結合組織学会学術大会 (2016/6, 長崎市)
95. 指田紗菜恵, **根岸洋一**, 道鎮えりか, 片桐文彦, 鈴木 亮, 丸山一雄, **野水基義**, 新槇幸彦: バブルリポソームと超音波照射併用による筋ジストロフィーモデルマウス横隔膜治療法の開発. 第 32 回日本 DDS 学会学術集会 (2016/6, 静岡市)
96. **三浦 剛**: 有機分子触媒を用いた不斉反応の開発. 有機合成化学協会 関東支部ミニシンポジウム (2016/6, 神奈川)
97. **三浦 剛**, 新井亮雅, 平島真一, 中島康介, 古石裕治: 新規有機分子触媒を用いた不斉 Pudovik 反応の開発. BIO tech 2016 第 15 回アカデミックフォーラム (2016/5, 東京)
98. 佐賀裕介, 高山健太郎, 三野友作, 中村明里, 浅利 知, 田口晃弘, 薬師寺文華, **林 良雄**: マイオスタチン阻害ペプチドの N 末端トリプトファン残基に着目した構造活性相関研究. 日本薬学会第 136 年会, (2016/3, 横浜市)
99. 片桐文彦, 山田里実, 保住建太郎, 吉川大和, **野水基義**: ラミニン $\gamma 1$ 鎖配列由来生物活性ペプチド C16 の構造活性相関. 日本薬学会第 136 年会 (2016/3, 横浜市)
100. 熊井 準, 中川生彩, 片桐文彦, 保住建太郎, 吉川大和, **野水基義**: ペプチド-アルギン酸マトリックスを用いたヒトラミニン $\alpha 5$ G ドメイン活性配列の同定. 日本薬学会第 136 年会 (2016/3, 横浜市)
101. 指田紗菜恵, **根岸洋一**, 櫻井あかね, 道鎮えりか, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, 新槇幸彦: バブルリポソームと超音波照射併用による横隔膜への遺伝子デリバリーシステムの確立. 日本薬学会第 136 年会 (2016/3, 横浜市)
102. 阿久津裕士, 山本智之, 中島康介, 矢内 光, 高橋流太, 小谷 明, 平島真一, 古石裕治, 袴田秀樹, 松本隆司, **三浦 剛**: 新規水素結合供与型有機分子触媒の設計と不斉アルドール反応への適用. 日本薬学会第 136 年会 (2016/3, 横浜市)
103. 河田雅宏, 坂上 徹, 中島康介, 平島真一, 古石裕治, **三浦 剛**: 新規有機分子触媒を用いたアルキリデンマロン酸エステルへの不斉共役付加反応の開発. 日本薬学会第 136 年会 (2016/3, 横浜市)
104. **野水基義**: ラミニンの活性ペプチドを用いた人工基底膜の創製. 第 22 回ペプチドフォーラム (2016/3, 石川県)
105. * Nakamura A, Takayama K, Mino Y, Asari T, Saga Y, Taguchi A, Yakushiji F, **Hayashi Y**: Structure-activity relationship study of N-terminal Trp residue in prodomain-derived myostatin inhibitory peptide. The 7th International Peptide Symposium (2015/12, Matrix Biopolis, Singapore)
106. Kumai J, Nakagawa S, Yichen L, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of active sequences from human laminin alpha5 chain G domain. 2015 cell biology ascb annual meeting (2015/12, San Diego, USA)
107. Gu Y, Kumai J, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Laminin beta chain derived peptide conjugated chitosan matrices promote cell attachment and spreading. 2015 cell biology ascb annual meeting (2015/12, San Diego, USA)
108. Katagiri F, Yamada S, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Structure-activity relationship study for biologically active peptides C16 (KAFDITYVRLKF) derived from mouse laminin gamma1 chain sequence. 2015 cell biology ascb annual meeting (2015/12, San Diego, USA)
109. **Nomizu M**: Peptide-conjugated polysaccharide matrix as a functional biomaterial for tissue engineering. Peptide Engineering Meeting-7. (2015/12, Pune, India)

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

110. 濱田圭佑, 田口晃弘, 小竹優也, 会田 俊, 村上沙織, 高山健太郎, 薬師寺文華, **林 良雄**: 高活性リードスルー薬の獲得を目指したネガマイシン C 末端誘導体の開発. 第 52 回ペプチド討論会 (2015/11, 神奈川県)
111. Kumai J, Nakagawa A, Yichen L, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Screening of biological active peptides from human laminin alpha5 chain G domain. 第 52 回ペプチド討論会 (2015/11, 神奈川県)
112. Gu Y, Kumai J, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: The cell attachment and spreading activities of laminin beta chains derived biologically active peptides conjugated chitosan matrices. 第 52 回ペプチド討論会 (2015/11, 神奈川県)
113. Fujii S, Nakagawa A, Harashima N, Ikari K, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, **Nomizu M**: Identification of amino acids sequences in short arm region of laminin alpha5 involving endothelial cell attachment. 第 52 回ペプチド討論会 (2015/11, 神奈川県)
114. 中村明里, 高山健太郎, 三野友作, 浅利 知, 佐賀裕介, 田口晃弘, 薬師寺文華, **林 良雄**: マイオスタチン阻害ペプチドの N 末端アシル化と構造活性相関. 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム (2015/11, 千葉市)
115. 成島岳史, 平島真一, 中島康介, 古石裕治, **三浦 剛**: 新規フルオラス有機分子触媒を用いた不斉 Michael 付加反応. フルオラス科学研究会第8回シンポジウム (2015/10, 静岡市)
116. 平島真一, 新井亮雅, 河合宣明, 近藤純子, 中島康介, 古石裕治, **三浦 剛**: 有機分子触媒を用いたアルデヒドの不斉ヒドロホスホニル化反応. 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム (2015/10, 大阪府)
117. **Nomizu M**: Peptide-conjugated natural polysaccharide gel as a functional biomaterial for tissue engineering. China-Korea-Japan Symposium on Prevention and Treatment of Chronic Diseases by Traditional Medicine. (2015/10, Beijing, China)
118. Taguchi A, Hamada K, Kotake M, Aita S, Murakami S, Takayama K, Yakushiji F, **Havashi Y**: Structure-activity relationship studies focused on 3-amino moiety of negamycin derivatives for potent readthrough activity. Frontiers in Medicinal Chemistry 2015 (2015/9, Antwerp, Belgium)
119. **根岸洋一**, 櫻井あかね, 指田紗菜恵, 片桐文彦, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, **野水基義**, 新槇幸彦: バブルリポソームと超音波照射併用による筋ジストロフィーモデルマウス筋組織への核酸デリバリー. 第 1 回日本筋学会学術集会 (2015/8, 東京)
120. Itoh F: The minimum peptide from mouse myostatin precursor improves muscle wasting and cancer associated cachexia. TGFβ meeting in Uppsala (2015/8, Uppsala, Sweden)
121. Kikkawa Y, Harashima N, Ikari K, Fujii S, Katagiri F, Hozumi K, **Nomizu M**: Tumor cell migration on laminin-511 is promoted through the receptor binding reduced with PMA. 9th International Conference on Proteoglycans and 10th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium (2015/8, Seoul, Korea)
122. * 濱田圭佑, 田口晃弘, 小竹優也, 生澤俊太郎, 会田 俊, 村上沙織, 高山健太郎, 薬師寺文華, 臼井健郎, **林 良雄**: 3 位アミノ基部に着目した新規ネガマイシン誘導体の合成とそのリードスルー活性評価. 創薬懇話会 2015 in 徳島 (2015/7, 徳島県)
123. 濱田圭佑, 高山健太郎, 田口晃弘, 会田 俊, 生澤俊太郎, 村上沙織, 薬師寺文華, 臼井健郎, **林 良雄**: 高リードスルー活性を有する新規ネガマイシン誘導体の合成と癌細胞増殖抑制への応用. 第 17 回日本 RNA 学会 (2015/7, 札幌市)
124. 新井亮雅, 平島真一, 河合宣明, 近藤純子, 中島康介, 古石裕治, **三浦 剛**: ジアミノメチレンマロノニトリル型有機触媒を用いた不斉 Pudovik 反応. 第 4 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

(2015/6, 東京)

125. Takayama K, Taguchi A, Hamada K, Yakushiji F, **Havashi Y**: Medicinal chemistry of peptidic compounds for the treatment of muscular diseases. 24th American Peptide Symposium (2015/6, Orlando, USA)
126. 碓 和樹, 藤井翔吾, 片桐文彦, 保住建太郎, 吉川大和, **野水基義**: MDCK 細胞の cyst 形成におけるラミニン-511 の役割. 第 47 回日本結合組織学会学術大会 (2015/5, 東京)
127. 藤井翔吾, 碓 和樹, 片桐文彦, 保住建太郎, 吉川大和, **野水基義**: ラミニン-511 に対する細胞接着の抑制と細胞運動の促進. 第 47 回日本結合組織学会学術大会 (2015/5, 東京)
128. 櫻井あかね, **根岸洋一**, 間山彩, 指田紗菜恵, 片桐文彦, 高橋葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, **野水基義**, 新楨幸彦: 筋ジストロフィー心筋治療に向けた核酸搭載型バブルリポソームと超音波併用システムの有用性評価. 日本薬剤学会第 30 年会 (2015/5, 長崎市)

知的財産等

- * **林 良雄**, 高山健太郎, **根岸洋一**: ペプチドもしくはその薬学的に許容される塩, またはそれらのプロドラッグ. 特願 2016-158123(2016 年 8 月 10 日), "Peptide or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof", PCT/JP2017/028834 (2017 年 8 月 8 日), (JST 大学等知財基盤強化支援(権利化支援)制度採択)
- * **林 良雄**, **伊東史子**, 薬師寺文華, 高山健太郎, 青木 進, 野口百合, 砂田芳秀, 大澤 裕, 西松伸一郎: マイオスタチン阻害ペプチド. 特許第 6143270 号 (2017 年 5 月 19 日)

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

<既に実施しているもの>

- 1)平成 28 年 4 月 1 日 第 4 回戦略会議「第 1 回公開研究進捗状況報告会」, 東京薬科大学 教育 1 号館 1203 講義室, 2201 講義室)
- 2)平成 29 年 3 月 17 日 第 8 回戦略会議「第 2 回公開研究進捗状況報告会」, 東京薬科大学 教育 1 号館 1203 講義室, 2201 講義室)
- 3)平成 30 年 3 月 19 日 第 12 回戦略会議「第 3 回公開研究進捗状況報告会」, 東京薬科大学 教育 1 号館 1203 講義室, 2201 講義室)
大学専用ホームページ <https://www.toyaku.ac.jp/research/results/results01>
プロジェクト専用ホームページ <http://toyaku27research.sakura.ne.jp/yaku/>

<これから実施する予定のもの>

- 1)平成 31 年 3 月 第 16 回戦略会議「第 4 回公開研究進捗状況報告会」
- 2)平成 32 年 3 月 第 20 回戦略会議「第 5 回公開研究進捗状況報告会」

14 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記 11(4)に記載した研究成果に対応するものには * を付してください。

該当なし

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1511013

15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

<「選定時」に付された留意事項>

該当なし

<「選定時」に付された留意事項への対応>

該当なし