

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02087

研究課題名(和文) 体液循環型ノンコーディングRNAを標的とした癌転移狙撃システムの構築

研究課題名(英文) Novel targeting system of circulating non-coding RNAs for the inhibition of cancer metastasis

研究代表者

山吉 麻子 (YAMAYOSHI, Asako)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：70380532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまでに、エクソソーム表面抗原を認識する抗体を薬物輸送担体として利用することで、核酸医薬をエクソソームに付随させて細胞内に送達する新たな薬物送達システム(ExomiR-Tracker)の構築を行ってきた。本研究では、この技術を基盤とし、『体液循環型ノンコーディングRNAを標的とした癌転移狙撃システムの構築』を目指した。ヒト肺がん細胞を移植した担がんマウスにExomiR-Trackerを尾静脈投与した結果、腫瘍へ選択的に集積することが確認され、遺伝子発現抑制効果も認められた。現在、in vivoでの造腫瘍形成能について検証を行っており、良好な結果を得つつあるところである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、極微量で高度な機能を発揮し、生体制御系に大きな役割を果たしているexosomal-miRNAを標的とした機能性分子の開発に成功した。近年、エクソソームを回収した後、様々な分子を内包させることでDDSとして利用する研究が盛んに行われているが、我々の開発した手法はエクソソームを単離・精製する必要がなく、体内に直接投与できるという点において一線を画すものである。このExomiR-Trackerは、anti-miR核酸だけでなく、mRNAを標的としたアンチセンス核酸、siRNA、アプタマー、さらには核酸だけでなく低分子化合物を搭載することも可能である。

研究成果の概要(英文)：MicroRNAs in exosomes (exosomal miRNAs) are considered as significant targets for cancer therapy. AntimiR oligonucleotides are often used for the functional inhibition of miRNA; however, there are no studies regarding the regulation of exosomal miRNA functions. In this study, we attempted to develop a novel drug delivery system using anti-exosome antibody-antimiR oligonucleotide complexes (ExomiR-Tracker) to hijack exosomes to carry AntimiR oligonucleotides inside exosome-recipient cells. We found that ExomiR-Tracker bound to the exosomes, and then, the complexes were introduced into the recipient cells. We also found that Anti-miR oligonucleotides introduced into the recipient cells can exhibit inhibitory effects on exosomal-miRNA functions in vitro and in vivo. We believe that our strategy would be a promising one for targeting exosomal-miRNAs.

研究分野：生体機能関連化学、核酸化学

キーワード：エクソソーム microRNA 核酸医薬 抗体結合型核酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌細胞が分泌する『エクソソーム』と呼ばれる小胞が、癌の転移において重要な役割を果たすことが明らかとなった。エクソソームは癌細胞を含むすべての細胞から分泌される直径 100 nm 程度の小胞であり、microRNA などの RNA、DNA、タンパク質がその中に含まれる (引用文献 1)。とりわけ microRNA はヒト全遺伝子の 6 割以上もの発現を制御するノンコーディング RNA として知られている。近年、エクソソームは全ての細胞や臓器に取り込まれるのではなく、その効率に指向性があることが見出され、特に癌細胞から放出されるエクソソームは標的臓器に選択的に取り込まれ、前転移ニッチ形成に寄与していることが明らかにされた (引用文献 2, 3)。このため、癌を根治するためには、癌細胞由来エクソソームが取り込まれる細胞選択的に薬剤を送達する技術が求められる。しかしながら当時、エクソソーム受容細胞選択的な DDS 技術は報告例が存在しなかった。

2. 研究の目的

我々は、極微量で高度な機能を発揮し、生体制御系に大きな役割を果たしているエクソソームに含まれる microRNA (miRNA) を標的とした新規抗体結合型核酸ドラッグ (ExomiR-Tracker) の開発に成功した。ExomiR-Tracker は、『エクソソーム受容細胞指向性』と『miRNA 制御能』を併せ持つ、世界初の分子である。我々は ExomiR-Tracker がエクソソームに結合した後、エクソソームに随伴して受容細胞に導入され、miRNA の機能を阻害することを見出し、さらに *in vivo* において、ExomiR-Tracker が血中にてエクソソームと結合した後、エクソソームに随伴して受容細胞選択的に取り込まれる性質を持つことを明らかとした (引用文献 4)。本申請課題では、がん細胞由来エクソソームに含まれるノンコーディング RNA (exosomal ノンコーディング RNA) を標的とし、(1) ExomiR-Tracker の分子構造の最適化、(2) がん細胞由来 exosomal ノンコーディング RNA に対する有効性評価 (培養細胞系、実験動物系)、以上 2 点を中心に研究を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ExomiR-Tracker の分子構造の最適化

ExomiR-Tracker の分子骨格は、「エクソソーム表面抗原に対する抗体 (Anti-Exosome 抗体)」と「miRNA を標的とした核酸医薬 (Anti-miR 核酸)」を複合化させた抗体結合型核酸となる。これまでは口腔上皮癌細胞 (Cal27) を対象として ExomiR-Tracker の有効性評価を行ってきたが、本研究では、増殖ならびに転移能が極めて高く、早期に再発し治療が極めて困難なトリプルネガティブ乳がん (TNBC) ならびに肺がん細胞を標的とした ExomiR-Tracker の開発を目指した。両細胞株からエクソソームを回収し、RT-PCR を用いて発現量解析を行い、標的 miRNA の選定を行った。また、エクソソーム表面抗原の発現解析を行い、Anti-Exosome 抗体の選定を行った後、Anti-Exosome 抗体と Anti-miR 核酸を複合化させるリンカー構造の最適化についても検討した。

(2) がん細胞由来 exosomal ノンコーディング RNA に対する有効性評価

TNBC (MDA-MB-231)、あるいは、肺がん細胞 (A549) を用いて検討を行った。まず、培養細胞系で上述 2 細胞株に対し、(1) で合成した ExomiR-Tracker の細胞内局在ならびに標的遺伝子発現抑制能を評価した。さらに、*in vivo* での検証も行った。担がんマウスモデルはいくつか報告があるが、がん細胞から分泌されるエクソソームに依存して増殖・転移能が制御されている系を構築するために、MDA-MB-231 細胞のルシフェラーゼ安定発現株を作成し、この細胞株を移植した担がんマウスを作製した。作製した担がんマウスに ExomiR-Tracker を尾静脈投与し、臓器分布ならびに遺伝子発現抑制効果を評価した。

4. 研究成果

(1) ExomiR-Tracker の分子構造の最適化

① 標的 microRNA の選定: 様々な microRNA がエクソソームに搭載され、がん細胞から放出されているが、MDA-MB-231 細胞ならびに A549 細胞の培養上清からエクソソームを回収し、RT-PCR を用いて発現量を解析した結果、miR-21 の発現量の亢進が認められた。このため、miR-21 を標的 exosomal-miRNA として選定した。

② anti-miR 核酸の化学構造の最適化: miR-21 の完全相補配列を有する anti-miR 核酸を合成した。生体内に投与した際に核酸分解酵素に分解されない様に、核酸分解酵素耐性を付与するため、2'-O-Methyl 型 RNA (2'-OMe RNA) と Locked Nucleic Acid (LNA) を搭載したキメラ人工核酸を合成した。

③ TNBC 由来エクソソームの標的 surface 抗原の選定: エクソソームには CD9、CD63、CD81 などの surface 抗原を有することが知られている。これまでに我々は、口腔舌がん細胞において、CD9 および CD63 に対する抗体を用いた場合に細胞内へ導入されることを明らかにしていたが、TNBC および肺がん細胞では未検討であったため、蛍光標識 Anti-Exosome 抗体を用いて細胞内局在を共焦点レーザー顕微鏡により観察した。その結果、MDA-MB-231

においては anti-CD63 抗体の場合にのみ、A549 においては anti-CD63 抗体ならびに anti-CD9 抗体において、細胞質に局在することが観察された。また、A549 細胞においては anti-CD63 抗体の方が細胞内導入効率が高かったことから (図 1)、anti-CD63 抗体を ExomiR-Tracker に採用することに決定した。

④ anti-miR 核酸と抗体結合部位のリンカーの化学構造の選定：これまでは直鎖型の D-アルギニン 9 量体のリンカーを用い、抗体と anti-miR 核酸とを静電的相互作用により複合化していたが、血中のポリアニオン等と相互作用することで anti-miR 核酸が抗体から解離する可能性を考慮し、D-アルギニン 9 量体が 1 つのリンカーに 2 つ導入された分岐型リンカーを採用することにした。分岐型リンカーを導入した anti-CD63 抗体は、anti-miR 核酸に対する複合体形成能が、直鎖型リンカーを用いた場合に比較して顕著に向上することが確認された。

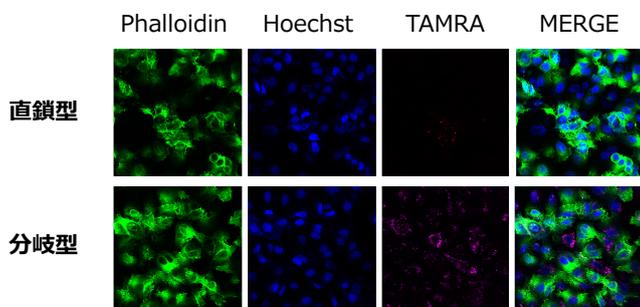


図 1 ExomiR-Tracker(分岐型、直鎖型)の細胞内局在
Cell line: A549, [TAMRA 標識 anti-miR] =200 nM

(2) がん細胞由来 exosomal ノンコーディング RNA に対する有効性評価

① ExomiR-Tracker の細胞内局在・遺伝子発現抑制能の評価 (培養細胞系)：まず、培養細胞系でその効果を検証した。共焦点レーザー顕微鏡により、ExomiR-Tracker の細胞内局在を確認したところ、細胞質中への局在が認められた。また、標的 miR-21 に対する機能阻害能を、ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いて評価した結果、配列特異的に miR-21 の機能を阻害出来ることが示された。さらに、ExomiR-Tracker として、直鎖型アルギニンリンカーおよび分岐型アルギニンリンカーを導入したものを用意し、両者の細胞内導入効率を比較したところ、分岐型アルギニンリンカーを導入した ExomiR-Tracker のにおいて、細胞内導入効率ならびに標的遺伝子発現能、ともに直鎖型リンカーを用いた場合に比較して顕著に向上することが確認された。

② ExomiR-Tracker の臓器分布の評価 (in vivo)：Alexa647 標識した ExomiR-Tracker を担がんマウスに尾静脈投与し、IVIS システムを用いて経時変化を追ったところ、投与 3 時間後から腫瘍への集積が認められ、その効果は 72 時間経過しても観察された (図 2)。また、マウスを解剖し臓器分布を検討したところ、腫瘍へ最も集積していることが確認された。また、大変興味深いことに、転移腫瘍への集積も認められたことから、今後、原発腫瘍だけでなく転移腫瘍への薬物送達に関しても応用展開が可能であることが期待された。また、研究分担者らと協働し、血液がん細胞に対する ExomiR-Tracker の細胞内局在を評価したところ、遺伝子導入が困難である血液がん細胞株に対しても、本法を用いることによって核酸医薬を送達することが可能であることが示された。

③ ExomiR-Tracker の抗腫瘍効果の評価 (in vivo)：anti-miR21 (miR21 を標的とした anti-miR 核酸) を搭載した ExomiR-Tracker を担がんマウスに尾静脈投与し、腫瘍サイズを経時的に測定した。その結果、今回合成した ExomiR-Tracker は、投与量 4.2ug/匹 (0.2 mg/kg) で抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。現在、ExomiR-Tracker の化学構造は最適化を併行して進めているため、今後はそれら改変体の効果も評価することで、さらに効果的な ExomiR-Tracker の化学構造を模索していく予定である。

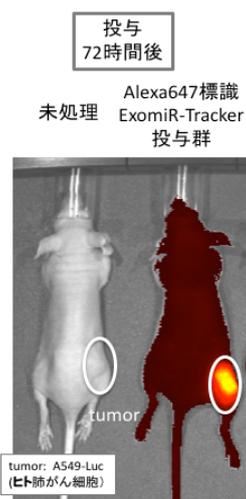


図 2 ExomiR-Tracker の腫瘍集積効果

<引用文献>

1. Valaldi H., et al., *Nat. Cell. Biol.*, 2007, **9**, 654, 2007.
2. Hosono A., et al., *Nature*, **527**, 329, 2015.
3. Toda Y., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **456**, 768, 2015.
4. Yamayoshi A., et al., *Pharmaceutics*, **12**, 545, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamayoshi Asako, Higuchi Maiko, Sakai Yui, Kobori Akio, Yamamoto Tsuyoshi, Shibata Takayuki, Murakami Akira	4. 巻 39
2. 論文標題 Selective cross-linking behavior of oligodeoxyribonucleotides containing 2'-O-[N-(4,5',8-trimethylpsoralen-4'-ylmethylcarbamoyl)]adenosine to mutant H-ras DNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2019.1677912	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Tsuyoshi, Sawamura Motoki, Terada Chisato, Kashiwada Koki, Wada Fumito, Yamayoshi Asako, Obika Satoshi, Harada-Shiba Mariko	4. 巻 39
2. 論文標題 Effect of modular conjugation strategy for N-acetylgalactosamine-targeted antisense oligonucleotides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2019.1677911	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shibata Takayuki, Yoshimura Hiroki, Yamayoshi Asako, Tsuda Nobuaki, Dragusha Shpend	4. 巻 67
2. 論文標題 Hydrazide Derivatives of Luminol for Chemiluminescence-Labeling of Macromolecules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 772~774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Tsuyoshi, Terada Chisato, Kashiwada Koki, Yamayoshi Asako, Harada Shiba Mariko, Obika Satoshi	4. 巻 78
2. 論文標題 Synthesis of Monovalent N Acetylgalactosamine Phosphoramidite for Liver Targeting Oligonucleotides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry	6. 最初と最後の頁 e99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpnc.99	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akio Kobori, Taichiro Arai, Yuya Sakata, Takayuki Sugita, Asako Yamayoshi, Akira Murakami	4. 巻 59
2. 論文標題 Photochromic DNA having fluorescent protein-inspired nucleosides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 3643 ~ 3724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.08.064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamayoshi Asako, Oyama Shota, Kishimoto Yusuke, Konishi Ryo, Yamamoto Tsuyoshi, Kobori Akio, Harada Hiroshi, Ashihara Eishi, Sugiyama Hiroshi, Murakami Akira	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of Antibody-Oligonucleotide Complexes for Targeting Exosomal MicroRNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12060545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamayoshi Asako	4. 巻 140
2. 論文標題 Development of Novel Drug Delivery System Targeting Exosomal microRNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 625 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00218-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 大山将大、山吉麻子	4. 巻 36
2. 論文標題 エクソソーム表面抗原に着目した新たな創薬モダリティの探索	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 108 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計34件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 Asako Yamayoshi, Mao Tomita, Shota Oyama, Tsuyoshi Yamamoto
2. 発表標題 Development of novel drug delivery system for targeting circulating microRNAs
3. 学会等名 19th Symposium for Gene・Design and Delivery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山吉 麻子
2. 発表標題 遺伝子の非コード領域を標的とした機能性核酸開発
3. 学会等名 第22回生命化学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asako Yamayoshi, Chitose Hida, Juki Nakao, Tsuyoshi Yamamoto, Takehiko Wada, and Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Photochemistry of psoralen-conjugated oligonucleotides targeting double-stranded DNA with epigenetic modifications
3. 学会等名 CISNAC2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asako Yamayoshi, Shota Oyama, Mao Tomita, Emi Soma, Eishi Ashihara, Tsuyoshi Yamamoto
2. 発表標題 NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEM FOR TARGETING EXOSOMAL MICRORNA
3. 学会等名 OTS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asako Yamayoshi
2. 発表標題 Development of novel drug delivery system for targeting circulating microRNAs
3. 学会等名 19th Symposium for Gene・Design and Delivery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶋厚弘、山本剛史、嶋田直彦、丸山厚、山吉麻子
2. 発表標題 光架橋性プローブを用いたゲノムDNA中のメチル化シトシン検出技術の開発
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大山将大、富田真央、山本剛史、山吉麻子
2. 発表標題 エクソソーム随伴型薬物送達システムによるsiRNAの細胞内送達と免疫応答の検証
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺田知邑、山吉麻子、山本剛史
2. 発表標題 肝臓標的化核酸医薬のための新規N-アセチルガラクトサミンリガンドの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asako Yamayoshi
2. 発表標題 Development of novel photoresponsive oligonucleotides targeting epigenetic DNA modifications
3. 学会等名 China-Japan Joint Symposium on Biomaterials 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 遺伝子の非コード領域が担う生命現象の支配を目指した機能性核酸の創製
3. 学会等名 第54回歯工学連携講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 遺伝子の非コード領域の機能制御を目指した人工核酸の創製
3. 学会等名 第11回佐賀分子標的治療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 遺伝子の非コード領域が担う生命現象の支配を目指した機能性分子の創製
3. 学会等名 九州脳神経外科コンソーシアム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 体液中microRNAを標的とした遺伝子制御分子の開発とDDS
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 遺伝子発現のエピジェネティック制御機構を標的とした機能性核酸の創製 ～共同研究拠点制度で展開できた研究成果と人材育成～
3. 学会等名 第8回物質・デバイス領域共同研究拠点活動報告会及び平成29年度ダイナミック・アライアンス成果報告会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 遺伝子の非コード領域の機能制御を目指した人工核酸の開発
3. 学会等名 アライアンス・展開Bプロジェクトと科研費特別推進研究「リピート結合分子をプローブとしたトリヌクレオチドリピート病の化学生物学研究に関連する核酸科学ミニシンポジウム」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 光をトリガーとした遺伝子発現制御法の開発
3. 学会等名 第3期 第4回 レーザー学会「レーザーバイオ医療」技術専門委員会（日本、長崎）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 エクソソーム随伴導入型薬物送達システムの開発
3. 学会等名 日本薬学会第139回年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asako Yamayoshi、Ryo Konishi、Akio Kobori、Naoto Yamashita、Eishi Ashihara、Akira Murakami、Hiroshi Sugiyama
2. 発表標題 NOVEL ANTIBODY-MEDIATED DRUG DELIVERY SYSTEM FOR TARGETING EXOSOMAL MICRORNA
3. 学会等名 International Society for Extracellular Vesicles 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asako Yamayoshi , Tomohiro Narita, Hiroshi Sugiyama
2. 発表標題 Development of novel drug delivery system for targeting exosomal microRNA
3. 学会等名 18th Symposium for Gene・Design and Delivery（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asako Yamayoshi, Takayuki Shibata, Yui Sakai, Takeshi Yamada, Tsuyoshi Yamamoto, Takehiko Wada, Kazuhiko Nakatani
2. 発表標題 Functional Regulation of Epigenetic DNA Modifications using Photoreactive Oligonucleotides
3. 学会等名 The 45nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山吉麻子、柴田孝之、和田健彦、中谷和彦、杉山弘
2. 発表標題 遺伝子の非コード領域の機能制御を目指した人工核酸の開発
3. 学会等名 第28回 バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 エクソソームをハイジャックする抗体結合型核酸医薬
3. 学会等名 日本薬剤学会第35回年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 エクソソーム随伴導入型薬物送達システムから「物質共生」を考える
3. 学会等名 静岡県立大学第288回 月例薬学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山吉麻子
2. 発表標題 エクソソーム表面抗原を利用した新しい創薬モダリティ
3. 学会等名 高分子学会九州支部女性研究者創発フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 TERADA, Chisato; WADA, Fumito; YAMAYOSHI, Asako; HARADA-SHIBA, Mariko; OBIKA, Satoshi; YAMAMOTO, Tsuyoshi
2. 発表標題 3-Amino-1,2-Propanediol-Linked Monomeric GalNAc Phosphoramidite For Efficient Delivery Of Antisense Oligonucleotides To Hepatocytes
3. 学会等名 16th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大山将大, 富田真央, 錦織大介, 山本剛史, 山吉麻子
2. 発表標題 エクソソーム随伴型薬物送達システムによる 核酸医薬の細胞内送達と免疫応答の検証
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山吉麻子, 大山将大, 錦織大介, 和田健彦, 山本剛史
2. 発表標題 エクソソーム随伴型薬物送達システムによる核酸医薬の細胞内送達
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋厚弘, 山本剛史, 嶋田直彦, 丸山厚, 山吉麻子
2. 発表標題 光架橋性プローブを用いたゲノムDNA中のメチル化シトシン検出技術の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大山将大、錦織大介、山本剛史、吉田藍子、大場雄介、山吉麻子
2. 発表標題 肺がん細胞に対するエクソソーム随伴型薬物送達システムの有効性評価
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土井絹華、肥田千年星、山本剛史、堂野主税、和田健彦、山吉麻子
2. 発表標題 エピジェネティック修飾遺伝子を標的とした新規光応答性核酸の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾樹希、江島穂乃香、山本剛史、堂野主税、和田健彦、山吉麻子
2. 発表標題 ソラレン導入型核酸の二重鎖DNAに対する光架橋特性の評価
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田原遼、酒井結、山本剛史、堂野主税、和田健彦、山吉麻子
2. 発表標題 点突然変異遺伝子の発現制御を目指した光応答核酸の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安富由加梨、寺田知邑、山吉麻子、山本剛史
2. 発表標題 (2S, 4S)-ピロリジンPNAの合成と結合能評価
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺田知邑、和田郁人、山吉麻子、斯波真理子、小比賀聡、山本剛史
2. 発表標題 肝臓指向型アンチセンス核酸の動態改善に向けた 新規GalNAcリガンドの構築と活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 山吉麻子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社情報機構	5. 総ページ数 206
3. 書名 医薬品開発における中分子領域(核酸医薬・ペプチド医薬品)での開発戦略：核酸医薬品の各作用機序と関連研究事例 miRNA標的	

1. 著者名 山本剛史、山吉麻子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 講談社サイエンティフィック	5. 総ページ数 565
3. 書名 核酸化学ハンドブック: microRNA (miRNA)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

長崎大学薬学部能性分子化学分野
<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/function/index-j.html>
エクソソーム含有miRNAを標的とした抗体結合型核酸を開発
<https://www.nagasaki-u.ac.jp/ja/about/info/science/science206.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	芦原 英司 (ASHIHARA Eishi) (70275197)	京都薬科大学・薬学部・教授 (34306)	削除：2020年10月9日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------