

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 12 日現在

機関番号：32645

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23102002

研究課題名(和文)ビーズテクノロジーによる標的探索と生物学的評価

研究課題名(英文)Chemical target identification and its biological study using bead technology.

研究代表者

半田 宏 (Handa, Hiroshi)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：80107432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 50,100,000円

研究成果の概要(和文)：半田ビーズ上に天然物リガンドを効率的に固定化させるべく、エステル結合やクリック反応を利用する方法を確立した。エリスロマイシン誘導体や脂溶性ビタミンK2、サリチル酸など、多種多様な天然物リガンド固定化半田ビーズの作製に成功した。

半田ビーズを用いたアフィニティ精製及び生化学的解析を基盤に、天然物リガンド(ビタミンK2、サリチル酸)の標的タンパク質(Bak、ferrochelatase)を同定し、天然物リガンドが持つ生物活性の作用機構の一端を解明した。加えて、いくつかの共同研究で優れた成果を挙げる事ができた。

研究成果の概要(英文)：To immobilize various type of bioactive natural products on Handa beads effectively, we established the method that utilize reliable esterification and click reaction with azide and acetylene. We successfully prepared various bioactive natural product-immobilized Handa beads. (bioactive natural products: erythromycin derivative, vitamin K2, salicylic acid and others) Through affinity purification with the bioactive natural product-immobilized Handa beads and biochemical analyses of the specific binding proteins to the bioactive natural product, we identified target proteins (Bak for vitamin K2; ferrochelatase for salicylic acid) for the bioactive natural products and elucidated mechanisms of action of the bioactive natural products. Additionally, exceptional results were achieved by research collaboration.

研究分野：生化学、分子生物学、ケミカルバイオロジー

キーワード：天然物リガンド 分散性磁性ビーズ アフィニティ精製 標的タンパク質 生体内作用機構

1. 研究開始当初の背景

ケミカルバイオロジーの発展により、生物活性物質(リガンド)の標的分子が脚光を浴びるようになった。しかしながら、標的分子の多くは、生物学的背景や情報が蓄積された「有名」タンパク質に限定されていた。一方で、新規標的分子の同定により関連分野が大いに進展したことから、リガンドの標的分子同定はケミカルバイオロジーの最重要課題の1つとなった。また、構造生物学の飛躍的発展により、多くのリガンド/標的分子複合体の構造が解明されてきた。これらの情報を基にリガンドの最適化・単純化が検討されてきた。リガンド/標的分子の構造解析からリガンドアナログ創製という論理的分子設計の発展は、試行錯誤による活性分子の最適化・単純化に要する膨大なコスト、時間、労力を大幅に低減できる未来型の分子設計戦略と期待される。しかし、特異な生物活性を有し、複雑な化学構造を有する天然物リガンドの標的分子の同定は困難で、まだ成功例は少ない。天然物リガンドの標的分子の同定技術が確立されれば、その波及効果は極めて大きい。最近の成功例としては、全生存率を高める効果を示す画期的な新規抗がん剤として開発された海洋天然物ハリコンドリノBの最適化・単純化アナログであるエリブリンの創製が挙げられる。このように、天然物リガンドにまつわるサイエンスは多様な可能性を秘めており、天然物リガンドの標的分子同定を基盤とする「天然物ケミカルバイオロジー」は、天然物化学や関連分野に新たな方向性の誕生が期待される。

2. 研究の目的

生物個体に対して「切れ味鋭い」生物活性を示す天然物リガンドは一般に複雑な構造を有し、しかも量的供給が困難なことが多い。そのため、構造を単純化し、活性を増強させた超活性単純化アナログの開発が近年盛んである。しかし、誘導體合成による構造活性相関研究は膨大な労力と時間を要し、その成功率は決して高くない。故に、リガンドと標的タンパク質間の親和性や特異性を増強し、薬剤における副作用の原因となるその他標的タンパク質との相互作用を低減させる総括的でラショナルなリガンド分子設計指針が望まれる。この実現に、天然物リガンドの主作用および副作用に関わる標的分子を迅速に同定できれば、ラショナルな分子設計に基づく超活性単純化アナログの開発が一気に加速される。

研究代表者は、革新的なアフィニティ精製用担体として高分散性ポリマー被覆磁性ビーズ(半田ビーズ)を開発し、その有効性を実証してきた。半田ビーズは、①有機溶媒中でリンカーを介して多量リガンド(ビーズ1個当たり 10^6 分子以上)をビーズ上に化学的に固定化できる、②結合反応液中で十分な浮遊性・分散性・可動性を有し、ビーズ上でリガンドとタンパク質の再結合・再々結合が頻繁に生じ、リガンド結合タンパク質の回収効率が充進する、

③ビーズへの夾雑物の非特異的結合が極めて少ない等の特長を有する。そのため、半田ビーズを用いるアフィニティ精製により、細胞粗抽出液などのタンパク質ライブラリーから単一工程で、しかも高回収率・高純度・短時間にリガンド結合タンパク質の全てを一挙に分離・濃縮できる。この時、mMオーダーの解離定数である弱い親和性のタンパク質やタンパク質複合体もアフィニティ精製される。さらに、リガンドへの各タンパク質の結合様式・結合親和性・結合特異性を容易に判別できる。得られた情報を基に、リガンド結合タンパク質群の中からリガンドの活性に直接に関わる標的タンパク質を選別することができる。近年、企業との共同研究によりスクリーニングロボットを開発し、標的タンパク質のハイスループットスクリーニングも可能となっている。

本研究では、アフィニティビーズ技術を天然物リガンド特異的結合タンパク質の探索に適用し、技術を一般化・汎用化させて、天然物リガンドの標的分子を半田ビーズによって網羅的に単離・同定し、天然物リガンドの標的タンパク質が関与する生体反応の制御機構やシグナルネットワークを解析し、天然物リガンドが持つ生物活性の作用機構を解明し、アフィニティビーズ技術の有用性を確認する。

3. 研究の方法

磁気分離可能な半田ビーズは磁性酸化鉄のフェライト粒子をコアに持ち、ビーズ表面はポリグリシジルメタクリレート(ポリGMA)で被覆されている。ポリGMAに存在するエポキシドを化学的に変換し、アミンやカルボン酸などの多様な官能基をビーズ上に提示させることができ、適切な反応条件下でアミド結合・エステル結合・エーテル結合など様々な共有結合様式を介してリガンドをビーズ上に一定量固定化できる。本研究では、領域計画研究者らが保有する天然物リガンドを含め、多様な天然物リガンドを部位特異的に半田ビーズ上に固定化する一般的な技術を確立する。

そして、タンパク質ライブラリーから天然物リガンドと特異的に結合するタンパク質を効率的かつ網羅的に分離・回収できるようにアフィニティビーズ利用する精製スキームの最適化を図る。親水性天然物リガンドの場合、遊離リガンドを過剰量加えたタンパク質ライブラリーを調整し、ビーズ上に固定化されたリガンドとの競合的な結合阻害効率を検討する競合阻害実験や、リガンド固定化ビーズ上に結合したタンパク質を大過剰量のリガンドで溶出させるリガンド溶出実験などにより、特異的結合タンパク質を選別する。一方、疎水性天然物リガンドの場合、活性天然物リガンドと構造が類似した不活性天然物リガンドとをビーズ上に固定化し、其々のビーズによるアフィニティ精製で得られる結合タンパク質群を比較することで、活性リガンドに選択的結合するタンパク質を天然物リガンドと特異的に結合するタンパク質として選別する。

次に、得られた結合タンパク質と天然物リガンドとの親和力を調べる。親和力を規定する主な要因は静電的結合と疎水的結合である。これら結合の強さは塩濃度や界面活性剤濃度を変化させることで判定できる。塩や界面活性剤を共に高濃度にしてもリガンドと解離することなく結合しているタンパク質は、天然物リガンドと強く結合できると考えられる。さらに、異なる細胞・組織・臓器から作製されたタンパク質ライブラリーからアフィニティ精製された結合タンパク質を比較することで、細胞や組織・臓器特異的な結合タンパク質を選別することができる。

以上の方法を用いて、天然物リガンドと特異的に結合するタンパク質を選定し、それらを質量分析によって同定する。同定した天然物リガンド結合タンパク質の cDNA を用いて組換えタンパク質を調製し、天然物リガンドとの結合活性を確認する。結合タンパク質が天然物リガンドの作用と直接に関わる標的タンパク質であることを無細胞レベル・培養細胞レベル・個体レベルの実験系で解析する。培養細胞やゼブラフィッシュなどの実験動物を用いるウェット解析とコンピューターを利用するドライ解析を組み合わせ、天然物リガンドが持つ生物活性に関わる真の標的タンパク質を的確に同定する技術を構築する。同定した天然物リガンド標的タンパク質やリガンドの詳細な機能解析は、超活性単純化アナログの開発につながる知見を提供する。

4. 研究成果

・天然物リガンド固定化法の最適化

研究代表者らは FK506 やシクロスポリンなどのいくつかの天然物リガンドをビーズ上に固定化し、アフィニティ精製を行ってきた実績がある。これら知見を踏まえ、半田ビーズ上に天然物リガンドを固定化させる技術を最適化した。複雑な構造を有する天然物リガンドの標的タンパク質を確実にアフィニティ精製するためには、活性を保持した状態でビーズ上にリガンドを固定化させる必要がある。リガンド固定化の多様性を確保するために、従来から広く用いられてきたアミド結合を利用するリガンド固定化以外の手法を開発した。その結果、これまで再現性に乏しかったエステル結合を利用するリガンド固定化条件の最適化やアジドとアセチレンを利用するクリック反応の適用など、半田ビーズ上にリガンド固定化する反応条件の拡大に成功した。加えて、半田ビーズ上に固定化できる天然物リガンド種の適用拡大を検討し、エリスロマイシン誘導体や脂溶性ビタミン K₂、サリチル酸、胆汁酸代謝物ウルソデオキシコール酸、植物由来アルカロイド、植物由来オリゴペプチドなど、多種多様な天然物リガンドの半田ビーズへの固定化にも成功した。

・天然物リガンド標的タンパク質の同定

天然物リガンド固定化ビーズを用いたアフィニティ精製により、タンパク質ライブラリ

ーから天然物リガンド特異的結合タンパク質の回収に成功した。また、結合タンパク質の生化学的解析などを通じて、天然物リガンドの標的タンパク質を同定し、天然物リガンドが持つ生物活性の作用機構の一端を解明した。ここでは、ビタミン K₂ とサリチル酸、エリスロマイシン誘導体などの天然物リガンドの研究成果を報告する。

ビタミン K₂ (vitamin K₂, VK₂) は白血病や幹細胞がん由来の種々のがん細胞に対して抗がん活性を示す脂溶性ビタミンの 1 種である。VK₂ による細胞増殖阻害活性が確認された HL60 細胞株から細胞粗抽出液を調製し、VK₂ 固定化ビーズを用いたアフィニティ精製を行ったところ、VK₂ 特異的結合タンパク質としてアポトーシス促進性因子 Bak (Bcl-2 antagonist killer 1) を分離・同定した。VK₂ は細胞内で K₂ サイクルと呼ばれる酸化・還元サイクルを経て、VK₂ → VK₂-2H (ハイドロキノン) → VK₂-0 (エポキシド) → VK₂ へと変換されることが知られている。ビーズを用いた結合活性実験や Bak のノックダウン実験などの生化学的解析により、VK₂-0 が Bak とシステイン残基を介して共有結合を形成することを発見し、これによって Bak は活性化され多量体を形成し、ミトコンドリアからチトクローム C が放出され、アポトーシスが誘導されることを解明した。白血病に対する VK₂ の抗がん作用の一端を解明することができた。

鎮痛作用や解熱作用を示す植物由来天然物サリチル酸は、非ステロイド性抗炎症薬として古くから知られている。サリチル酸はカルボン酸の一種であるが、胃腸障害などの副作用を引き起こす。サリチル酸は極めて小さな分子にもかかわらず、これまでに複数の標的因子が報告されているが、それらにより、サリチル酸が示す幅広い生物活性は十分に説明されていない。5-アミノサリチル酸を用いてサリチル酸固定化ビーズを作製し、K562 細胞株より調整された細胞粗抽出液から新規サリチル酸標的タンパク質をアフィニティ精製したところ、サリチル酸特異的結合因子としてヘム合成酵素フェロケラターゼを分離・同定した。サリチル酸及びサリチル酸異性体を用いてヘム合成酵素の阻害活性を検討すると、サリチル酸は酵素活性を阻害するが、サリチル酸異性体は酵素活性を阻害しない。また、ミトコンドリア損傷もサリチル酸のみで引き起こされる。ゼブラフィッシュを用いた実験により、サリチル酸のみがヘム合成を阻害し、ヘム前駆体プロトポルフィリン IX の蓄積が確認された。これらの結果から、サリチル酸が分子構造特異的にフェロケラターゼと結合し、ヘム合成を阻害し、ATP 合成を阻害することを解明した。サリチル酸の新規ターゲットとしてフェロケラターゼを発見した。

マクロライド系抗生物質の 1 つであるエリスロマイシンは放線菌から単離された 14 員環ラクトン構造を有する化合物であり、びまん性汎細気管支炎の治療薬として使用されて

いる。北里大学にてエリスロマイシンの詳細な構造活性相関研究が展開されており、抗菌活性は無いが、抗炎症作用を保持した12員環ラクトン構造を有するエリスロマイシン誘導体EM900が開発されている。公募研究班として参画している北里大学の菅原章公特任助教(A01班)との共同研究により、抗炎症作用に関与するEM900標的タンパク質の探索を試みた。EM900はアミノ糖を含む2種の糖を有していることから、糖部位を介してEM900をビーズ上に固定化し、アフィニティ精製を行った。その結果、アミノ糖ではない糖部位を介してEM900を固定化したビーズを用いた時に、EM900に特異的に結合するタンパク質を単離することに成功した。現在、EM900結合タンパク質の組換え体を作製し、EM900に対する結合活性の確認、及び結合サイトの同定を検討している。また、EM900が示す抗炎症作用に対してEM900結合タンパク質が如何に関与するかを、培養細胞により生化学的に解析している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計45件)

1. Klaeger, S., Gohlke, B., Perrin, J., Gupta, V., Heinzlmeir, S., Helm, D., Qiao, H., Bergamini, G., Handa, H., Savitski, M. M., Bantscheff, M., Medard, G., Preissner, R. and Kuster, B. Chemical Proteomics Reveals Ferroxidase as a Common Off-target of Kinase Inhibitors. *ACS Chem. Biol.*, 2016, in press. (査読有)
2. Kabe, Y., Nakane, T., Koike, I., Yamamoto, T., Sugiura, Y., Harada, E., Sugase, K., Shimamura, T., Ohmura, M., Muraoka, K., Yamamoto, A., Uchida, T., Iwata, S., Yamaguchi, Y., Krayukhina, E., Noda, M., Handa, H., Ishimori, K., Uchiyama, S., Kobayashi, T. and Suematsu, M. Haem-dependent dimerization of PGRMC1/sigma-2 receptor facilitates cancer proliferation and chemoresistance. *Nat. Commun.*, 7, 11030 (2016). (査読有)
3. Nguyen, T. V., Lee, J. E., Sweredoski, M. J., Yang, S.-J., Jeon, S.-J., Harrison, J. S., Yim, J.-H., Lee, S. G., Handa H., Kuhlman, B., Jeong, J.-S., Reitsma, J. M., Park, C.-S., Hess, S., and Deshaies, R. J. Glutamine triggers acetylation-dependent degradation of glutamine synthetase via the thalidomide receptor cereblon. *Mol. Cell*, 61, 2016, 809-820. (査読有)
4. Mukai, S., Moriya, S., Hiramoto, M., Kazama, H., Kokuba, H., Che, X. F., Yokoyama, T., Sakamoto, S., Sugawara, A., Sunazuka, T., Omura, S., Handa, H., Itoi, T., and Miyazawa, K. Macrolides sensitize EGFR-TKI-induced non-apoptotic cell death via blocking autophagy flux in pancreatic cancer cell lines. *Int. J. Oncol.*, 48, 45-54 (2016). (査読有)
5. Laitem, C., Zaborowska, J., Tellier, M., Yamaguchi, Y., Qingfu, C., Egloff, S., Handa, H. and Murphy, S. CTCF regulates NELF, DSIF and P-TEFb recruitment during transcription. *Transcription*, 6, 79-90 (2015). (査読有)
6. Cao, Q. F., C., Yamamoto, J., Isobe, T., Tateno, S., Murase, Y., Chen, Y., Handa, H. and Yamaguchi, Y. Characterization of the Human Transcription Elongation Factor Rtf1: Evidence for Non-overlapping Functions of Rtf1 and the Paf1 Complex. *Mol. Cell. Biol.*, 35, 3459-3470 (2015).
7. Ito, T. and Handa, H. Another action of a thalidomide derivative. *Nature (News and Views)*, 523, 167-168 (2015). (査読有)
8. Chamberlain, P., Lopez-Girona, A., Miller, K., Carmel, G., Pagarigan, B., Chie-Leon, B., Rychak, E., Corral, L., Ren, Y., Wang, M., Riley, M., Delker, S., Ito, T., Ando, H., Mori, T., Hirano, Y., Handa, H., Hakoshima, T., Daniel, T. and Cathers, B. Structure of the human cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 21, 803-809 (2014). (査読有)
9. Pérez-Perarnau, A., Preciado, S., Palmeri, C. M., Moncunill-Massaguer, C., Iglesias-Serret, D., González-Gironès, DM., Miguel, M., Karasawa, S., Sakamoto, S., Cosialls, A. M., Rubio-Patiño, C., Saura-Esteller, J., Ramón, R., Caja, L., Fabregat, I., Pons, G., Handa, H., Albericio, F., Gil, J. and Lavilla, R. Novel trifluorinated thiazoline scaffold leading to proapoptotic agents targeting prohibitins. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 10150-10154 (2014). (査読有)
10. Yamamoto, J., Hagiwara, Y., Chiba, K., Isobe, T., Narita, T., Handa, H. and Yamaguchi, Y. DSIF and NELF interact with Integrator to specify the correct post-transcriptional fate of snRNA genes. *Nat. Commun.*, 5, 4263 (2014). (査読有)
11. Sakamoto, S., Omagari, K., Kita, Y., Mochizuki, Y., Naito, Y., Kawata, S., Matsuda, S., Itano, O., Jinno, H., Takeuchi, H., Yamaguchi, Y., Kitagawa, Y. and Handa, H. Magnetically Promoted Rapid Immunoreactions Using Functionalized Fluorescent Magnetic Beads: A Proof of Principle. *Clin. Chem.*, 60, 610-620 (2014). (査読有)
12. Gandhi, A. K., Kang, J., Havens, C. G., Conklin, T., Ning, Y., Wu, L., Ito, T., Ando, H., Waldman, M. F., Thankurta, A., Klippel, A., Handa, H., Daniel, T. O., Schafer, P. H. and Chopra, R. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4CRBN. *Br. J. Haematol.*,

- 164, 811-821 (2014). (査読有)
13. Ohno, K., Sawada, J., Takiya, S., Kimoto, M., Matsumoto, A., Tsubota, T., Uchimo, K., Hui, C., Sezutsu, H., Handa, H. and Suzuki, Y. Silk Gland Factor-2, Involved in Fibroin Gene Transcription, Consists of LIM Homeodomain, LIM-interacting, and Single-stranded DNA-binding Proteins. *J. Biol. Chem.*, 288, 31581-31591 (2013). (査読有)
 14. Gupta, V., Liu, S., Ando, H., Ishii, R., Tateno, S., Kaneko, Y., Yugami, M., Sakamoto, S., Yamaguchi, Y., Nureki, O. and Handa, H. Salicylic acid induces mitochondrial injury by inhibiting ferrochelatase heme biosynthesis activity. *Mol. Pharmacol.*, 84, 824-833 (2013). (査読有)
 15. Miyazaki, H., Higashimoto, K., Yada, Y., Endo, T. A., Sharif, J., Komori, T., Matsuda, M., Koseki, Y., Nakayama, M., Soejima, H., Handa, H., Koseki, H., Hirose, S. and Nishioka, K. Ash11 methylates Lys36 of histone H3 independently of transcriptional elongation to counteract Polycomb silencing. *PLoS Genetics*, 9, e1003897 (2013). (査読有)
 16. Kang, J., Shen, Z., Lim, J-M., Handa, H., Wells, L. and Tantin, D. Regulation of Oct1 transcription activity by O-GlcNAc modification. *Faseb J.*, 27, 2807-2817 (2013). (査読有)
 17. Hotta, K., Nashimoto, A., Yasumura, E., Suzuki, M., Azuma, M., Iizumi, Y., Shima, D., Nabeshima, R., Hiramoto, M., Okada, A., Sakata-Sogawa, K., Tokunaga, M., Ito, T., Ando, H., Sakamoto, S., Kabe, Y., Aizawa, S., Imai, T., Yamaguchi, Y., Watanabe, H. and Handa, H. Vesnarinone uppresses TNF α mRNA expression by inhibiting valosin-containing protein. *Mol. Pharmacol.*, 83, 930-938 (2013). (査読有)
 18. Karasawa, S., Azuma, M., Kasama, T., Sakamoto, S., Kabe, Y., Imai, T., Yamaguchi, Y., Miyazawa, K. and Handa, H. Vitamin K2 covalently binds to Bak and induces Bak-mediated apoptosis. *Mol. Pharmacol.*, 83, 613-620 (2013). (査読有)
 19. Ito, Y., Ito, T., Karasawa, S., Enomoto, T., Nashimoto, A., Hase, Y., Sakamoto, S., Mimori, T., Matsumoto, Y., Yamaguchi, Y. and Handa, H. Identification of DNA-dependent protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs) as a novel target of Bisphenol A. *PLoS ONE*, 7, e50481 (2012). (査読有)
 20. Diamant, G., Amir-Zilberstein, L., Yamaguchi, Y., Handa, H. and Dikstein, R. DSIF restricts NF-kB signaling by coordinating elongation with mRNA Processing of negative feedback genes. *Cell Reports*, 2, 1-10 (2012). (査読有)
 21. Wada, T., Hara, M., Taneda, T., Qingfu, C., Takara, R., Moro, K., Takeda, K., Kishimoto, T. and Handa, H. Antisense morpholino targeting just upstream from a poly(A) tail junction of maternal mRNA removes the tail and inhibits translation. *Nuc. Acids Res.*, 40, e173 (2012). (査読有)
 22. Lopez-Girona, A., Mendy, D., Ito, T., Miller, K., Gandhi, A. K., Kang, J., Karasawa, S., Carmel, G., Jackson, P., Abbasian, M., Mahmoudi, A., Cathers, B., Rychak, E., Gaidarova, S., Chen, R., Schafer, P. H., Handa, H., Daniel, T. O., Evans, J. F. and Chopra, R. is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*, 26, 2326-2335 (2012). (査読有)
 23. Okuda-Ashitaka, E., Minami, T., Tsubouchi, S., Kiyonari, H., Iwamatsu, A., Noda, T., Handa, H. and Ito, S. Identification of NIPSNAP1 as a nocistatin-interacting protein involving pain transmission. *J. Biol. Chem.*, 287, 10403-10413 (2012). (査読有)
 24. Kitai, Y., Fukuda, H., Enomoto, T., Asakawa, Y., Suzuki, T., Inouye, S. and Handa, H. Cell selective targeting of a simian virus 40 virus-like particle conjugated to epidermal growth factor. *J. Biotechnol.*, 155, 251-256 (2011). (査読有)
 25. Hatakeyama, M., Kishi, H., Kita, Y., Imai, K., Nishio, K., Karasawa, S., Masaike, Y., Akamoto, S., Sandhu, A., Tanimoto, A., Gomi, T., Kohda, E., Abe, M. and Handa, H. A two-step ligand exchange reaction generates highly water-dispersed magnetic nanoparticles for biomedical applications. *J. Mater. Chem.*, 21, 5959-5966 (2011). (査読有)
 26. Ito, T., Ando, H. and Handa, H. Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. (review) *Cell. Mol. Life Sci.*, 68, 1569-1579 (2011). (査読有)
 27. Taneda, T., Zhu, W., Cao, Q., Watanabe, H., Yamaguchi, Y., Handa, H. and Wada, T. Erythropoiesis is regulated by the transcription elongation factor Foggy/Spt5 through gata1 gene regulation. *Genes Cells*, 16, 231-242 (2011). (査読有) (他 18件)
- [学会発表] (計 70 件)
1. Hiroshi Handa, Cereblon (CRBN), the common target of multiple pharmacological actions of thalidomide and its derivatives, UCLA CTSI Seminar Series, 2016.3.23, Los Angeles (USA)
 2. Satoshi Sakamoto, Yuki Yamaguchi Takumi Ito, Hideki Ando and Hiroshi Handa, Biochemical analyses of CRBN, the target protein for immunomodulatory drugs (IMiDs), PACIFICHEM2015 : 2015.12.15-20, Hilton Hawaiian Village (Hawaii, USA)
 3. Hiroshi Handa, Basic aspects concerning the

- mechanisms of actions of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma, The 20th Congress of EHA-JSH Joint Symposium (Multiple Myeloma) 、 2015.6.11-14 、 Wien(Austria)
4. Takumi Ito and Hiroshi Handa, Cereblon is a substrate receptor of the CUL4-DDB1 ubiquitin ligase whose activity is directly controlled by thalidomide and its analogs, Protein Modification & Homeostasis, 2014.6.16-20, Suzhou Dushu Lake Conference Center (Suzhou, China)
 5. Hiroshi Handa, Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity, towards the development of new drugs, RNA Biology, 2014.6.14, Boston(USA)
 6. Hiroshi Handa, Expansion from chemical target identification to drug discovery, Thalidomide Embryopathy Conference, 2014.2.24-25, Geneva(Switzerland)
 7. Hideki Ando and Hiroshi Handa, Cereblon, a new regulator of stem cell proliferation in zebrafish central nervous system, 1st Zebrafish for Personalized/Precision Medicine Conference, 2013.10.16-18, Toronto(Canada)
 8. Hiroshi Handa, Identification of a target of thalidomide teratogenicity, 35th Naito Conference, 2013. 7.9-12, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo(Hokkaido, Japan)
 9. Hiroshi Handa, Unlock the secrets of life with chemical compounds, Identification of a target of thalidomide teratogenicity : IDIBELL Seminars 、 2013.2.22 、 University of Barcelona(Barcelona, Spain)
 10. Hiroshi Handa, Unlock the secret of life with chemical compounds – Identification of a target of thalidomide teratogenicity –, Kyoto University Graduate school of Medicine Seminar, 2012.11.15 、 Kyoto University(Kyoto, Japan)
 11. Hiroshi Handa, Expansion from chemical target identification to drug discovery, The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, 2012.10.31-11.01, Kyoto Century Hotel(Kyoto, Japan)
 12. Hideki Ando and Hiroshi Handa, USE OF ZEBRAFISH FOR IDENTIFICATION OF TARGETS OF TERATOGENICITY, SOT Annual Meeting, 2012.3.11-15, San Francisco(USA)
 13. Hiroshi Handa, Development of high-performance affinity magnetic beads and their application to chemical biology, 2011RIKEN Chemical Biology Symposium, 2011.10.20-21, RIKEN(Saitama, Japan).
 14. Hiroshi Handa, Application of Beads Technology for Chemical Biology, 2011 KSBMB annual meeting, 2011.5.16-18,

Seoul(Korea). (他 55 件)

[図書] (計 49 件)

1. 伊藤拓水・半田 宏、医歯薬出版(株)、医学のあゆみ「ユビキチン系の破綻と疾患」、2016 年、p891-895
2. 伊藤拓水・安藤秀樹・半田 宏 (監修: 赤司浩一)、(株)メディカルレビュー社、IMiDs(免疫調節薬)基礎と臨床 2015、2015 年、p26-34 (総ページ数 233)
3. 坂本 聡・伊藤拓水・半田 宏、(株)化学同人、生物活性分子の標的同一性と機能解明 [CSJ カレントレビュー第 19 号]、2015 年、p86-93 (総ページ数 189)
4. 伊藤拓水・安藤秀樹・半田 宏、(株)日本臨牀社、日本臨牀 (特集: 多発性骨髄腫の病態と最新治療-基礎と臨床の最新情報-)、2015 年、p143-148 (総ページ数 182)
5. 坂本 聡・半田 宏 (企画編集: 田崎裕人)、(株)技術情報協会、マイクロ/ナノカプセルの調整 徐放性制御と応用事例、2014 年、p277-284 (総ページ数 510)
6. 加部泰明・末松 誠・半田 宏 (編集: 杉浦悠毅、末松 誠)、羊土社、実験医学増刊「驚愕の代謝システム」、2014 年、p142-149 (総ページ数 206)
7. 坂本 聡・半田 宏、日本能率協会総合研究所、技術予測レポート 2023、2013 年
8. 伊藤拓水・安藤秀樹・半田 宏、化学同人、キラル化学 -その起源から最新のキラル材料研究まで-[CSJ カレントレビュー第 13 号]、2013 年、p180-182 (他 41 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 19 件)

名称: 免疫賦活化剤およびその製造方法
 発明者: 半田 宏、川野雅章、加藤昌彦
 権利者: 半田 宏、埼玉医科大学、シスメックス(株)
 種類: 特許
 番号: 2015-255012
 出願年月日: 2015/12/25
 国内外の別: 国内

名称: 免疫誘導剤およびその製造方法
 発明者: 半田 宏、川野雅章、加藤昌彦
 権利者: 半田 宏、埼玉医科大学、シスメックス(株)
 種類: 特許
 番号: 2015-234206
 出願年月日: 2015/11/30
 国内外の別: 国内. (他 17 件)

[その他] ホームページ

<http://www.tokyo-med.ac.jp/nanoparticle/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

半田 宏 (HANDA, Hiroshi)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号: 80107432