

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H06112

研究課題名(和文) 脳神経幹細胞の増殖分化を制御するサリドマイド標的因子セブレロンの新規作動薬の探索

研究課題名(英文) Search for novel modulators of cereblon, the target of thalidomide that regulates neural stem cell proliferation and deifferentiation

研究代表者

半田 宏 (HANDA, Hiroshi)

東京医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：80107432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 139,300,000円

研究成果の概要(和文)：サリドマイドの標的因子セブレロン(CRBN)が、発生過程における脳の神経幹細胞の増殖・分化に重要な役割を担うことを明らかにし、CRBNの新規基質として、四肢や耳のサリドマイド催奇形性を司るp63を新たに同定した。神経幹細胞を増殖させるCRBN作動薬を探索するため、サリドマイド誘導体にフッ素やヘテロ官能基を導入した100種以上の新規化合物の合成に成功し、ゼブラフィッシュおよびヒトiPS細胞由来の神経幹細胞を用いて、増殖亢進活性の高い新規CRBN作動薬を同定することに成功した。CRBN作動薬の薬効に関わる制御因子や新規基質タンパク質を同定し、新規CRBN作動薬の臨床応用に向けた段階に発展している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サリドマイドとCRBNによる脳発生と四肢催奇形性の分子機構を明らかにしたことで、サリドマイドの副作用を抑えた新薬の開発が可能となった。また、様々なサリドマイド誘導体の合成に成功し、ゼブラフィッシュおよびヒトiPS細胞を用いた活性の評価系を確立して神経幹細胞の増殖亢進活性の高い候補化合物4種を見出すことに成功したことで、分子構造から創薬を考えるアプローチが極めて有効なことが明らかになった。また、CRBN作動薬の制御因子や新規基質を同定し、得られた候補化合物が、ヒト神経幹細胞の増殖・分化を制御する脳神経疾患の新たな治療薬として、応用展開が可能であることが示された。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that cereblon (CRBN), which is a target of thalidomide, plays an important role in brain development via the proliferation and differentiation of neural stem cells. We also identified p63 as a novel substrate of CRBN, which is involved in thalidomide teratogenicity. We synthesized more than dozens of thalidomide derivatives, called CRBN modulators, in which fluorine or hetero-functional groups were introduced at various positions on their aromatic ring. We identified 4 excellent candidate compounds that increase the proliferation of neural stem cells using two model systems, i.e., zebrafish embryos and human iPS-derived stem cell culture. Thus, it has become clear that this approach to drug discovery from considering the molecular structure is effective. In addition, we searched and identified factors regulating the efficacy of CRBN modulators, which lead to the establishment of an infrastructure for the application of novel CRBN modulators to clinical medicine.

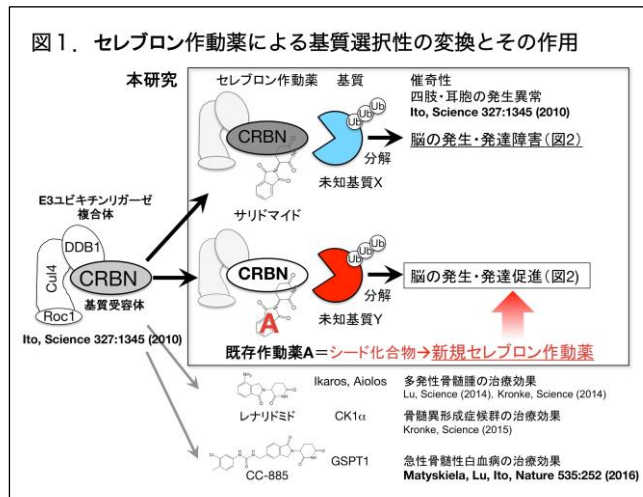
研究分野：ケミカルバイオロジー、ウィルス工学、分子生物学、微粒子工学

キーワード：セブレロン(CRBN) サリドマイド CRBN作動薬 脳発生 iPS細胞 神経幹細胞 ゼブラフィッシュ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

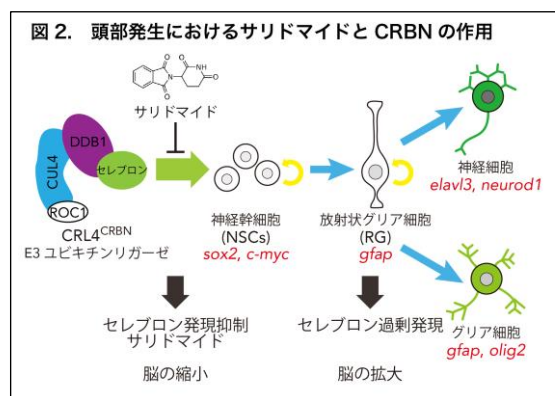
1. 研究開始当初の背景

本グループは、これまでに独自に開発した磁性ナノ微粒子 FG ビーズにサリドマイドを固定化したアフィニティ精製により、サリドマイド標的因子セレブロン(CRBN)を世界に先駆けて単離・同定した。同時に、CRBNがE3ユビキチンリガーゼ複合体(CRL4^{CRBN})の基質タンパク質受容体として機能することを解明し、ゼブラフィッシュ・ニワトリなどのモデル動物を用いて、サリドマイドによる四肢・耳胞の催奇性は、CRBNを介することを初めて明らかにした(図1: Science (2010) 327:1345)。その後、米国製薬企業 Celgene 社との国際産学連携研究により、サリドマイド誘導体の抗がん作用や免疫調節薬(IMiDs)としての作用もCRBNを介することを示し、サリドマイドとCRBN複合体のX線結晶構造も明らかにした(Nat. Struct. Mol. Biol. (2014) 21:803)。さらに、急性骨髄性白血病に治療効果のあるサリドマイド誘導体CC-885を同定し、CC-885がCRBNに結合すると、翻訳終結因子GSPT1を基質タンパク質として分解し、CRBN-CC-885-GSPT1の基質認識における構造的基盤を明らかにしている(図1: Nature (2016) 535:252)。これらの研究成果から、CRBNは結合するサリドマイド誘導体の構造に依存して、認識する基質を変える基質受容体であると結論づけられている(図1: Nature (2015) 523:167)。以上から、CRBNと結合し、基質特異性を変えるサリドマイド誘導体をCRBN作動薬と呼び、新規CRBN作動薬を用いてCRBNの基質認識を制御し、目的に応じた基質タンパク質の分解により、様々な生命現象を制御する技術の開発ができることが示唆されていた。



2. 研究の目的

セレブロン(CRBN)は、四肢・耳胞におけるサリドマイド催奇性の主要な標的因子として、報告者により世界に先駆けて発見されたE3ユビキチンリガーゼの基質受容体である(Science (2010) 327:1345)。近年、CRBNは、結合する化合物の構造に応じて異なる基質を認識するユニークな基質受容体であることが分かっている。CRBNは、軽度精神遅滞の候補因子として最初に報告されているが、脳・神経発生におけるCRBNの役割は未だ殆ど明らかにされていない。



本グループは、サリドマイドとその標的タンパク質CRBNの脳の発生過程における役割を明らかにするために、発生遺伝学的解析とケミカルライブラリースクリーニングに優れた利点を持つモデル動物ゼブラフィッシュに着目した。ゼブラフィッシュ胚をサリドマイドで処理すると、濃度依存的に脳の発生が阻害され、神経幹細胞数が減少することを見出した(図2: iScience (2019) 15:95)。このサリドマイドによる影響は、CRBNを介することを明らかにし、CRBNの発現抑制により、サリドマイド処理と同様、脳が萎縮して神経幹細胞数が減少し、CRBNの過剰発現により、脳が拡大し神経幹細胞数が増加することも見出した。これらの結果から、本研究では、サリドマイド標的タンパク質CRBNが脳神経幹細胞の増殖を制御することを本グループが明らかにしたので、CRBNを介して脳神経幹細胞の増殖を亢進するより高活性の新規CRBN作動薬を同定する。そのために、ヒトiPS由来の神経幹細胞培養系を確立し、ゼブラフィッシュ個体レベルで脳神経幹細胞数を増加するCRBN作動薬の活性を、ヒトiPS由来の神経幹細胞培養系で検討し、より高活性の新規CRBN作動薬を同定する。それを用いて標的となる基質タンパク質の探索・同定を行い、その作用機序を解明すると共に、CRBNの基質認識を変換することで脳神経幹細胞の増殖を亢進する活性の高い新たなCRBN作動薬を開発し、ヒトの脳神経疾患治療薬の創出を目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、ゼブラフィッシュ(半田・林)・ヒト培養神経幹細胞(半田)をモデル系として、脳の発生過程におけるサリドマイド、CRBNの発生物学・生化学的な解析を行い(半田・山口)、CRBNの新規標的タンパク質を単離・同定する(半田・山口)と共に、脳神経幹細胞に対する作用を指標(半田)として、新規CRBN作動薬の合成・開発(柴田・北)を行う。(半田)

サリドマイド誘導体によるゼブラフィッシュの脳神経幹細胞数を増やす活性の高い化合物をスクリーニングする。これまで 50 μ M の濃度で神経幹細胞数の増加活性のある CRBN 作動薬 A を同定していた。そこで、より高活性、目標として 1~5 μ M で活性を示す新規 CRBN 作動薬を同定するために、CRBN 作動薬 A の誘導体を合成し、その中から高活性の誘導体を同定することを試みた。その結果、4 種類の異なる高活性の誘導体を同定した。次に、これら化合物が、ゼブラフィッシュだけでなく、ヒトの神経幹細胞の増殖亢進活性を検討するために、ヒト iPS 細胞から神経幹細胞に分化・増殖する二つの培養系を確立した。一つはオルガノイドと呼ばれる 3 次元培養細胞系と、もう一つは単層培養系の 2 次元培養細胞系である。それぞれの系は長所と短所を持っており、オルガノイド系は神経幹細胞を含め各種神経細胞への分化・増殖への化合物の影響が検討できる。単層培養系は生化学的解析が可能で、より分子レベルでの解析ができる。これら 2 つの培養系を用いて、CRBN 作動薬の活性を評価した。

(山口)

第 1 に、CRBN 作動薬の作用機序解明のため、shRNA ライブラリーを用いた遺伝的スクリーニングを行なった。第 2 に、新規基質の探索・同定のため複数の生化学的探索方法と質量分析法を検討し、なかでも CRBN を bait とした生化学的精製と SILAC 定量プロテオーム法の組み合わせが優れていたため、主にこれを採用した。第 3 に、新規 CRBN 作動薬の薬理作用を解明するため、RNA-seq や ATAC-seq を行なった。

(柴田)

サリドマイドと CRBN との X 線結晶構造解析をもとにサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドと、作動薬活性を示す化合物群の設計と合成を行う。設計にあたってサリドマイドを中心とする CRBN 阻害剤およびこれまでに得ている CRBN 作動薬が持つ C-H 結合の一つひとつを C-F 結合(炭素フッ素結合)に置き換え、理論上可能なすべてのフッ素化サリドマイドの構造をコンピューター上で描き、最適化計算し、作動薬のケミカルスペースと近似(酷似)するフッ素化サリドマイドを選出し、その化学合成を行った(In-Silico-Fluorine Walk法)。

(北)

サリドマイドだけでなく、レナリドミド、ポマリドミドの芳香環上の様々な位置にヘテロ官能基を導入するには、芳香環に直接窒素や酸素等を有する官能基を導入出来るカップリング反応が必要である。既存の金属を用いる方法だけでなく、我々が長年基礎研究を行ってきたメタルフリーカップリング反応を用いて目的を達成し、すでに芳香環の種々な位置に 1~3 個のヘテロ官能基の導入に成功した。現在 40 種以上の新規化合物の合成を行なったが、本方法に更に X 線結晶構造解析を基に、諸々な新規化合物の設計と合成が可能である。

(林)

ヒト CRBN トランスジェニック (Tg)ゼブラフィッシュの作製

トランスポゾンを利用した遺伝子導入法 (To12 システム) を用いて、正常なヒト CRBN cDNA (正常型) と、サリドマイド結合領域に変異があるヒト CRBN 変異型 (YW/AA 変異型) の cDNA を EGFP cDNA と連結した融合タンパク質を、メダカ・ α -アクチンプロモーター制御下で発現させる To12 ベクターコンストラクトを作成し、トランスポゾン酵素 mRNA と共にゼブラフィッシュ受精卵に遺伝子導入を行った。ヒト CRBN cDNA (正常型と変異型) を導入した個体群 (F0) から EGFP 陽性の個体を選別し、EGFP 陽性個体を野生型と交配、次世代の個体群 (F1) で EGFP 陽性の個体を確認し、Tg システムを確立した。

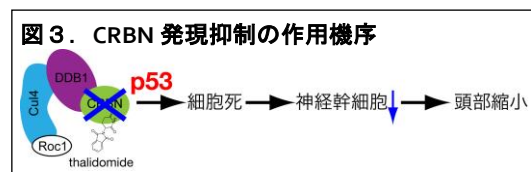
CRISPR-Cas9 システムを用いたゼブラフィッシュ crbn 変異体の作製

ゼブラフィッシュ crbn をコードする遺伝子領域のゲノム配列情報を基に、ガイド RNA 作製プログラム (CRISPR direct (<http://crispr.dbcls.jp>)) を用いてターゲット領域を検索し、他の遺伝子配列と同一性が低いゼブラフィッシュ crbn に特異的なガイド RNA を作製した。作製したガイド RNA を Cas9 mRNA と共にゼブラフィッシュ受精卵にマイクロインジェクションし、遺伝子導入した個体の 10% に当たる胚からゲノム DNA を抽出し、ターゲット領域に遺伝子変異が引き起こされているかを PCR 産物の遺伝子解析により調べた。導入後の個体を成魚まで生育させ、それらの個体群から変異をもった個体をスクリーニングし、変異体のシステムを作製した。

4. 研究成果

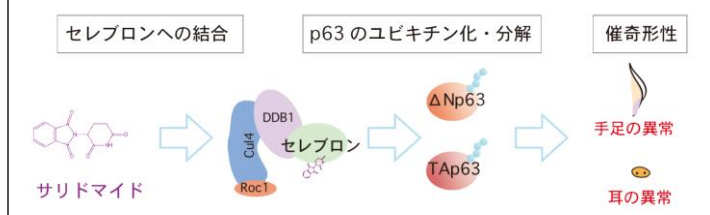
(半田)

ゼブラフィッシュ胚をモデル系として野生型 CRBN の機能解析を行った。CRBN の発現阻害により、頭部が縮小して神経細胞が減少する、サリドマイド処理と同様の表現型が観察され、発生段階の脳で p53 依存的な細胞死が誘導されたことから、CRBN は、神経幹細胞の増殖制御により神経幹細胞数を決定することを示し、脳の初期発生過程において重要な役割を果たすことを明らかにした (図 3)。それはまた、CRBN の過剰発現により神経幹細胞が増加し、脳が拡大することで支持されている (iScience (2019) 15:95)。



次に、サリドマイドによる胎児の手足や耳における催奇形性は、サリドマイドが p63 タンパク質の分解を誘導することにより引き起こされることを明らかにし、CRBN の標的となる新規基質タンパク質として、p63 を新たに同定した(図 4 : Nat. Chem. Biol. (2019) 15: 1077)。

図 4. サリドマイド催奇形性メカニズムの解明



また、神経幹細胞を可視化したゼブラフィッシュ Tg 系統を用いて、CRBN 作動薬のスクリーニングを行い、既存 CRBN 作動薬よりも低濃度で頭部拡大と神経幹細胞増加の活性を持つ CRBN 作動薬を新たに同定した。頭部拡大と神経幹細胞の増加を指標に、研究分担者らにより新たに合成された CRBN 作動薬のスクリーニングを行ったところ、より高い活性を持つ新規 CRBN 作動薬を 4 種同定した。また、ヒト iPS 由来神経幹細胞の培養系を新たに確立し、ゼブラフィッシュで同定された CRBN 作動薬のヒト神経幹細胞に対する活性を解析したところ、既存セレブロン作動薬と異なり、神経分化マーカーの *neurod1* は誘導せず、神経幹細胞マーカーの *sox2* や *nanog* の発現を増加させることから、神経幹細胞を増加させる活性のある CRBN 作動薬を新たに同定することに成功した。さらに、これまでにゼブラフィッシュ個体レベルで脳神経幹細胞数を増加する候補化合物は、ヒト iPS 細胞由来の神経幹細胞の単層培養系でも同様に高い活性を示すことを確認した。

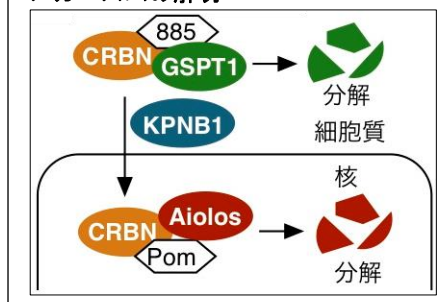
一方、研究分担者により新たに合成された化合物について、ヒト腫瘍細胞株を用いてスクリーニングを行ったところ、悪性リンパ腫の一種である DLBCL 細胞株で増殖抑制を示す化合物を同定した。当初予期せぬ新たな知見として、新しい白血病治療薬としての効果が期待される。

また、ゼブラフィッシュを用いて、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の運動ニューロンで凝集体を形成する TDP43 による発症機構の理解および ALS の有効な治療法への期待が示された (Nat. Commun. (2020) 11:1004)。

(山口)

山口らは、shRNA ライブラリーを用いた遺伝的スクリーニングにより CRBN E3 ユビキチンリガーゼ (CRL4^{CRBN}) の活性制御に関わる因子を網羅的に探索した。その結果、CRL4^{CRBN} の酵素活性が Nedd 化を制御する COP9 シグナソーム複合体やインポーチン KPNB1 によって調節されていることを突き止めた。さらに、核内の CRL4^{CRBN} がポマリドマイド依存的な核内基質 Aiolos の分解を担う一方、細胞質の CRL4^{CRBN} は CC-885 依存的な細胞質基質 GSPT1 の分解にを担うことを示し、CRL4^{CRBN} の細胞内分布が CRBN 作動薬の薬効発現に重要であることを明らかにした (図 5)。

図 5. CRBN 作動薬の薬効発現メカニズムの解明



山口らはさらに、CRL4^{CRBN} の新規基質の同定を目指して、相互作用に基づいたプロテオミクス解析を行った。CRBN 固定化ビーズをサリドマイド誘導体であるポマリドマイドの存在または非存在下で heavy/medium/light アミノ酸で標識した MM. 1S 細胞の抽出液とインキュベートし、結合タンパク質を SILAC 法により解析した結果、2,000 以上の CRBN 結合タンパク質が同定された。そのうち 30 個程度はポマリドマイドの存在下で顕著に結合量が増加し、ポマリドマイド依存的な新規基質であることが示唆された。

山口らはさらに、CRBN 作動薬の薬理作用を解明するため、RNA-seq 解析や ATAC-seq 解析を行った。GSEA 等の情報解析の結果、上述した生化学的解析により得られた CRL4^{CRBN} の新規基質との関連が示唆される複数の細胞内経路の発現量変化が CRBN 作動薬によって誘導されることがわかった。

(柴田)

60 以上の化合物の合成に成功し、それらを用いて CRBN、新規基質の分解誘導実験を行ったところ、いくつかの化合物で興味深い結果を得た。また、抗がん剤を目指したサリドマイド・メトトレキサート複合体 (10 件) の合成にも成功した (図 6)。

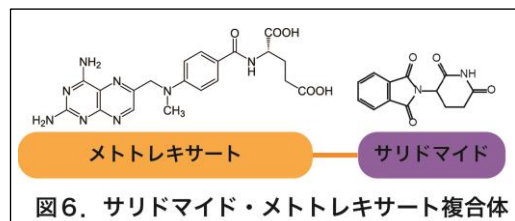
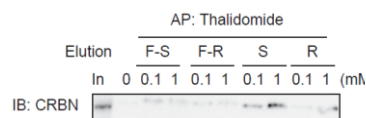


図 6. サリドマイド・メトトレキサート複合体

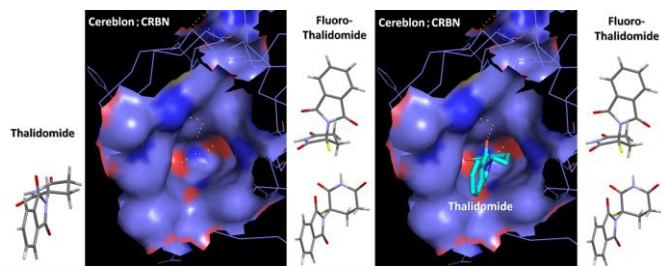
サリドマイドを用いて CRBN の X 線結晶構造解析を基に薬理活性の差を考察した。In vitro での CRBN との結合試験により F-サリドマイドは R 体、S 体に関わらず、結合しないことが判明した (図 7)。この結果はウサギを用いた催奇形性の実験結果と一致する。そこでサリドマイドおよび F-サリドマイドの X 線結晶構造解析を行った。驚くべきことに、サリドマイドは高高いフタロイル基がエクアトリアル位を占めるのに対し、F-サリドマイドでは、フッ素がそこを独占し、フタロイル基はアキシアル位となった。この事実は分子軌道計算でも支持された。そのため F-サリドマイドは、CRBN のトリプトファンポケットには立体的に結合できないことがシミュレーションでも支持された (図 7)。ゼブラフィッシュおよびヒトの神経幹細胞増殖亢進活性の高い

NS-179 の合成に成功した。

図 7.



光学活性サリドマイド及び F-サリドマイドと CRBN との結合実験



サリドマイド及び F-サリドマイドと CRBN との結合シミュレーション

(北)

北らは、長年基礎研究を行ってきた金属触媒を用いないメタルフリーカップリング反応により、芳香環の目的的位置に 1~3 個の酸素や窒素等のヘテロ官能基を導入することに既に成功した。本反応を応用し、更にこれ迄北が薬学研究領域で行ってきた創薬科学研究における知見も活かして、40 種以上の新規候補化合物を合成した。北らが合成に成功したこれらのセレブロン作動薬の中から、半田らのグループが、ゼブラフィッシュ神経幹細胞の増加を促進する化合物を 4 種同定した。また、同グループは、ゼブラフィッシュからヒト細胞培養系を用いる方法にシフトし、ヒト iPS 細胞由来の、神経幹細胞の増殖促進活性の高い化合物を数種同定した。ゼブラフィッシュ神経幹細胞とヒト iPS 細胞由来で同定された化合物には近い相関関係も見られた。現在、X 線結晶構造解析を基にして更に優れた新規化合物の設計と合成研究を行っている。

これらの中で活性の最も高い CRBN 作動薬を同定し、より優れた脳神経幹細胞を選択的に制御する高活性新規 CRBN 作動薬を見出す事が出来れば、今後自閉症、鬱病、認知症などの脳神経疾患薬の創出への展開が期待される

(林)

ヒト CRBN トランスジェニック (Tg) ゼブラフィッシュの作製

正常型、変異型 (YW/AA) の cDNA を用いた 2 種類の Tg ゼブラフィッシュ F1 世代が得られ、野生型との交配により F2 世代が得られた。其々の個体群の中からヘテロ接合体をスクリーニングし、ヘテロ同士の交配によりホモ接合体の変異体の系統確立に成功した。

CRISPR-Cas9 システムを用いたゼブラフィッシュ crbn 変異体の作製

crbn をコードする遺伝子のターゲット領域で、遺伝子変異が引き起こされていることが確認されたため、成長後の成魚 (F0) を野生型と交配して得られた個体群 (F1) から、crbn 遺伝子に変異をもった個体をスクリーニングした。その結果、現在、3 種類の crbn 遺伝子変異体を得られている。それらの系統からホモ接合体を作製して系統を確立している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 26件）

1. 著者名 Kabe Yasuaki, Suematsu Makoto, Sakamoto Satoshi, Hirai Miwa, Koike Ikko, Hishiki Takako, Matsuda Atsushi, Hasegawa Yuichi, Tsujita Koji, Ono Masayuki, Minegishi Naoko, Hozawa Atsushi, Murakami Yoshinori, Kubo Michiaki, Itonaga Makoto, Handa Hiroshi	4. 巻 64
2. 論文標題 Development of a Highly Sensitive Device for Counting the Number of Disease-Specific Exosomes in Human Sera	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Chemistry	6. 最初と最後の頁 1463 ~ 1473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1373/clinchem.2018.291963	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 Kimura Akihiro, Kitajima Masayuki, Nishida Kyoko, Serada Satoshi, Fujimoto Minoru, Naka Tetsuji, Fujii-Kuriyama Yoshiaki, Sakamoto Satoshi, Ito Takumi, Handa Hiroshi, Tanaka Takashi, Yoshimura Akihiko, Suzuki Harumi	4. 巻 215
2. 論文標題 NQO1 inhibits the TLR-dependent production of selective cytokines by promoting I B- degradation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 2197 ~ 2209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20172024	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 Serafini Peter R., Feyder Michael J., Hightower Rylie M., Garcia-Perez Daniela, Vieira Natassia M., Lek Angela, Gibbs Devin E., Moukha-Chafiq Omar, Augelli-Szafran Corinne E., Kawahara Genri, Widrick Jeffrey J., Kunkel Louis M., Alexander Matthew S.	4. 巻 3
2. 論文標題 A limb-girdle muscular dystrophy 2I model of muscular dystrophy identifies corrective drug compounds for dystroglycanopathies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e120493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.120493	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 該当する
1. 著者名 Kashimada Ayako, Hasegawa Setsuko, Isagai Takeo, Uchiyama Tsuyoshi, Matsuo Muneaki, Kawai Motoharu, Goto Masahide, Morio Tomohiro, Hayashi Yukiko K., Takagi Masatoshi	4. 巻 385
2. 論文標題 Targeting the enhanced ER stress response in Marinesco-Sjogren syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 49 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.12.010	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 Uruha Akinori, Hayashi Yukiko K., Mori-Yoshimura Madoka, Oya Yasushi, Kanai Masahiro, Murata Miho, Nishino Ichizo	4. 巻 28
2. 論文標題 A 31-Year-Old Man with Slowly Progressive Limb Muscle Weakness and Respiratory Insufficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 123 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12575	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 Mori-Yoshimura Madoka, Mitsuhashi Satomi, Nakamura Harumasa, Komaki Hirofumi, Goto Kanako, Yonemoto Naohiro, Takeuchi Fumi, Hayashi Yukiko K., Murata Miho, Takahashi Yuji, Nishino Ichizo, Takeda Shin'ichi, Kimura En	4. 巻 5
2. 論文標題 Characteristics of Japanese Patients with Becker Muscular Dystrophy and Intermediate Muscular Dystrophy in a Japanese National Registry of Muscular Dystrophy (Remudy): Heterogeneity and Clinical Variation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuromuscular Diseases	6. 最初と最後の頁 193 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JND-170225	査読の有無 無
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 Kita Yasuyuki, Morimoto Koji, Kamitanaka Toru, Dohi Toshifumi	4. 巻 97
2. 論文標題 Metal-Free Oxidative Cross-Coupling of Pyrroles with Electron-Rich Arenes Using Recyclable Hypervalent Iodine(III) Reagent	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 632 ~ 632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)52	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 Dohi Toshifumi, Ueda Shohei, Iwasaki Kosuke, Tsunoda Yusuke, Morimoto Koji, Kita Yasuyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Selective carboxylation of reactive benzylic C-H bonds by a hypervalent iodine(III)/inorganic bromide oxidation system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.14.94	査読の有無 無
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 Tokunaga Etsuko, Yamamoto Takeshi, Ito Emi, Shibata Norio	4. 巻 8
2. 論文標題 Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35457-6	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 Suzuki H, Okamoto-Katsuyama M, Suwa T, Maeda R, Tamura TA, Yamaguchi Y	4. 巻 9
2. 論文標題 TLP-mediated global transcriptional repression after double-strand DNA breaks slows down DNA repair and induces apoptosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-41057-9.	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 Kabe Yasuaki, Sakamoto Satoshi, Hatakeyama Mamoru, Yamaguchi Yuki, Suematsu Makoto, Itonaga Makoto, Handa Hiroshi	4. 巻 411
2. 論文標題 Application of high-performance magnetic nanobeads to biological sensing devices	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical and Bioanalytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 1825 ~ 1837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00216-018-1548-y	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 Ando, H., Sato, T., Ito, T., Yamamoto, J., Sakamoto, S., Nitta, N., Asatsuma-Okumura, T., Shimizu, N., Mizushima, R., Aoki, I., Imai, T., Yamaguchi, Y., Berk, A.J., and Handa, H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Cereblon control of zebrafish brain size by regulation of neural stem cell proliferation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 95-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.04.007	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 該当する

1. 著者名 Bocchitto Marco, Lee Nayoung, Sakamoto Satoshi, Spruce Lynn, Handa Hiroshi, Clardy Jon, Seeholzer Steven, Kalb Robert	4. 巻 15
2. 論文標題 The Neuroprotective Marine Compound Psammaphysene A Binds the RNA-Binding Protein HNRNPK	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 246 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md15080246	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 該当する

1. 著者名 Kawahara Genri, Maeda Hideyuki, Kikura-Hanajiri Ruri, Yoshida Ken-ichi, Hayashi Yukiko K.	4. 巻 35
2. 論文標題 The psychoactive drug 25B-NBOMe recapitulates rhabdomyolysis in zebrafish larvae	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Forensic Toxicology	6. 最初と最後の頁 369 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11419-017-0366-9	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 Vieira Natassia M., Spinazzola Janelle M., Alexander Matthew S., Moreira Yuri B., Kawahara Genri, Gibbs Devin E., Mead Lillian C., Verjovski-Almeida Sergio, Zatz Mayana, Kunkel Louis M.	4. 巻 114
2. 論文標題 Repression of phosphatidylinositol transfer protein ameliorates the pathology of Duchenne muscular dystrophy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 6080 ~ 6085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1703556114	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 該当する

1. 著者名 Wada Eiji, Tanihata Jun, Iwamura Akira, Takeda Shin'ichi, Hayashi Yukiko K., Matsuda Ryoichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Treatment with the anti-IL-6 receptor antibody attenuates muscular dystrophy via promoting skeletal muscle regeneration in dystrophin-/utrophin-deficient mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Skeletal Muscle	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13395-017-0140-z	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 Nakamori Masayuki, Hamanaka Kohei, Thomas James D., Wang Eric T., Hayashi Yukiko K., Takahashi Masanori P., Swanson Maurice S., Nishino Ichizo, Mochizuki Hideki	4. 巻 21
2. 論文標題 Aberrant Myokine Signaling in Congenital Myotonic Dystrophy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1240 ~ 1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.10.018	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 該当する

1. 著者名 Okubo Mariko, Goto Kanako, Komaki Hirofumi, Nakamura Harumasa, Mori-Yoshimura Madoka, Hayashi Yukiko K., Mitsuhashi Satomi, Noguchi Satoru, Kimura En, Nishino Ichizo	4. 巻 12
2. 論文標題 Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-017-0703-4	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 Ishiyama Akihiko, Sakai Chika, Matsushima Yuichi, Noguchi Satoru, Mitsuhashi Satomi, Endo Yukari, Hayashi Yukiko K., Saito Yoshiaki, Nakagawa Eiji, Komaki Hirofumi, Sugai Kenji, Sasaki Masayuki, Sato Noriko, Nonaka Ikuya, Goto Yu-ichi, Nishino Ichizo	4. 巻 3
2. 論文標題 IBA57 mutations abrogate iron-sulfur cluster assembly leading to cavitating leukoencephalopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e184 ~ e184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000184	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 Dohi Toshifumi, Sasa Hirotaka, Miyazaki Keitaro, Fujitake Mihoyo, Takenaga Naoko, Kita Yasuyuki	4. 巻 82
2. 論文標題 Chiral Atropisomeric 8,8 -Diiodobinaphthalene for Asymmetric Dearomatizing Spirolactonizations in Hypervalent Iodine Oxidations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11954 ~ 11960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b02037	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 Dohi Toshifumi, Koseki Daichi, Sumida Kohei, Okada Kana, Mizuno Serina, Kato Asami, Morimoto Koji, Kita Yasuyuki	4. 巻 359
2. 論文標題 Metal-Free O-Arylation of Carboxylic Acid by Active Diaryliodonium(III) Intermediates Generated in situ from Iodosoarenes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 3503 ~ 3508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201700843	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 Morimoto Koji, Koseki Doichi, Dohi Toshifumi, Kita Yasuyuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Oxidative Biaryl Coupling of N-Aryl Anilines by Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2941 ~ 2945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1590875	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 Ogasawara Masamichi, Sasa Hirotsuka, Hu Hao, Amano Yuta, Nakajima Hikaru, Takenaga Naoko, Nakajima Kiyohiko, Kita Yasuyuki, Takahashi Tamotsu, Dohi Toshifumi	4. 巻 19
2. 論文標題 Atropisomeric Chiral Diiododienes (Z,Z)-2,3-Di(1-iodoalkylidene)tetralins: Synthesis, Enantiomeric Resolution, and Application in Asymmetric Catalysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4102 ~ 4105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b01876	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 Morimoto Koji, Dohi Toshifumi, Kita Yasuyuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Metal-free Oxidative Cross-Coupling Reaction of Aromatic Compounds Containing Heteroatoms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1680 ~ 1694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588455	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 Kita Yasuyuki, Dohi Toshifumi, Ueda Shohei, Hirai Akiko, Kojima Yusuke	4. 巻 95
2. 論文標題 Selective Aryl Radical Transfers into N-Heteroaromatics from Diaryliodonium Salts with Trimethoxybenzene Auxiliary	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1272 ~ 1272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-16-S(S)90	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 Mori Tomoyuki, Ito Takumi, Liu Shujie, Ando Hideki, Sakamoto Satoshi, Yamaguchi Yuki, Tokunaga Etsuko, Shibata Norio, Handa Hiroshi, Hakoshima Toshio	4. 巻 8
2. 論文標題 Structural basis of thalidomide enantiomer binding to cereblon	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19202-7	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 Cortese A., Laura M., Casali C., Nishino I., Hayashi Y. K., Magri S., Taroni F., Stuani C., Saveri P., Moggio M., Ripolone M., Prella A., Pisciotta C., Sagnelli A., Pichiecchio A., Reilly M. M., Buratti E., Pareyson D.	4. 巻 25
2. 論文標題 Altered TDP-43-dependent splicing in HSPB8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 154 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.13478	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 該当する

〔学会発表〕 計99件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 半田 宏
2. 発表標題 セレブロンが発見とセレブロンモジュレーターによる治療応用
3. 学会等名 第43回日本骨髄腫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 半田 宏
2. 発表標題 サリドマイド催奇性のターゲットの発見から新規抗がん剤開発へ
3. 学会等名 第22回 日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、小関 大地、南方 俊樹、井上 美沙子、山岡 信貴、北 泰行
2. 発表標題 μ -oxo超原子価ヨウ素種を利用するシリルエノラート類の酸化的炭素-炭素結合形成カップリング
3. 学会等名 第16回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳永 恵津子, 柴田 哲男
2. 発表標題 サリドマイドおよびフルオロサリドマイドにおける光学異性と多発性骨髄腫活性, 血管新生および催奇形性に関する考察
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、佐々 裕隆、堂地 滯緒、荘司 俊貴、小関 大地、北 泰行
2. 発表標題 高活性酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を用いた炭素-窒素結合形成酸化的カップリング
3. 学会等名 JAC1/GSCシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、小関 大地、南方 俊樹、山岡 信貴、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いるシリルエノラートと 炭素求核種との酸化的カップリング
3. 学会等名 JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 祥平、小宮山 慧南、山岡 信貴、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 ヨードニウム塩を用いるキサnten類のメタルフリーベンジル位アリール化反応
3. 学会等名 JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治
2. 発表標題 ヘテロ原子を有する化合物の結合形成反応
3. 学会等名 第26回分子合成化学セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治、戸田 健太郎、竹内 仁志、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類とフェノチアジン類のC-N結合形成反応の開発
3. 学会等名 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、堂地 滯緒、安井 千尋、佐々 裕隆、小関 大地、北 泰行
2. 発表標題 酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を鍵とするアミド類と芳香環の酸化的カップリング
3. 学会等名 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治、柳瀬 伽奈、小高 いぶき、梶本 哲也、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いたグルクロニル化反応の開発研究
3. 学会等名 第38回有機合成若手セミナー ～明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、天野 雄太、宮崎 恵太郎、佐々 裕隆、北 泰行
2. 発表標題 新規キラル超原子価ヨウ素反応剤の開発と脱芳香化不斉スピロ環化反応
3. 学会等名 第38回有機合成若手セミナー ～明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 祥平、平井 晶子、水野 瀬里奈、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 新規ヨードニウム塩を用いた含窒素ヘテロ芳香族類のメタルフリーラジカルカップリング
3. 学会等名 第38回有機合成若手セミナー ～明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川原 玄理、中屋敷 真未、前田 秀将、花尻(木倉) 瑠理、吉田 謙一、林 由起子
2. 発表標題 麻薬成分25D-NBOMeを用いた横紋筋融解症ゼブラフィッシュモデルの解析
3. 学会等名 第4回 日本筋学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川幡 由希香、川原 玄理、井上 道雄、西野 一三、林 由起子
2. 発表標題 ゼブラフィッシュモデルを用いたHSPB8ミオパチーにおける凝集体タンパク質の解析
3. 学会等名 第4回 日本筋学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 洋也、鈴木 直輝、菅野 新一郎、川原 玄理、井泉 瑠美子、高橋 俊明、北嶋 康雄、長名 シオン、秋山 徹也、池田 謙輔、四條 友望、光澤 志緒、割田 仁、永富 良一、荒木 伸一、安井 明、林 由起子、三宅克也、青木正
2. 発表標題 細胞膜修復機構に着目した dysferlin 異常症の病態解明と治療法開発
3. 学会等名 第4回 日本筋学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 祥平、小宮山 慧南、山岡 信貴、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 Hypervalent Iodine-Induced Metal-Free Benzylic C-H Functionalizations and C-C Bond Formations
3. 学会等名 International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、佐々 裕隆、天野 雄太、豊田 洋輔、仲江 朋史、北 泰行
2. 発表標題 Chiral Hypervalent Iodine-Induced Dearomatizative Spirocyclization-Functionalization by Alkyne Activation Strategy
3. 学会等名 International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治、柳瀬 伽奈、小高 いぶき、梶本 哲也、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を活性化剤とするチオグリコシドのグリコシル化反応の開発
3. 学会等名 第37回日本糖質学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治、戸田 健太郎、竹内 仁志、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類とフェノチアジン類の酸化的C-N結合形成反応の開発
3. 学会等名 第48回複素環科学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、佐々 裕隆、天野 雄太、豊田 洋輔、仲江 朋史、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いたアルキン側鎖鎖活性化型不斉脱芳香化スピロ環化 - 官能基化反応
3. 学会等名 第48回複素環科学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 智美、梶原 健、半田 宏、永島 雅文
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ脳の発生過程における抗うつ剤SSRIの作用機構
3. 学会等名 合同年会2018 第40回日本生物学的精神医学会 第61回日本神経化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治、柳瀬 伽奈、小高 いぶき、梶本 哲也、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いたグルクロニル化反応の開発研究
3. 学会等名 第21回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川原 玄理、中屋敷 真未、前田 秀将、花尻(木倉) 瑠理、吉田 謙一、林 由起子
2. 発表標題 麻薬成分25D-NBOMeによる横紋筋融解症モデルフィッシュの解析
3. 学会等名 第7回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 半田 宏
2. 発表標題 サリトマイド催奇性のターゲットの発見から創薬への展開
3. 学会等名 創薬薬理フォーラム第26回シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治、柳瀬 伽奈、小高 いぶき、梶本 哲也、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いたグルクロニル化反応の開発研究
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、佐々 裕隆、堂地 澗緒、安井 千尋、北 泰行
2. 発表標題 μ -オキソ超原子価ヨウ素触媒を用いたアニリン類の酸化的カップリング - 窒素原子および芳香環選択性の制御 -
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、安井 千尋、堂地 澗緒、佐々 裕隆、北 泰行
2. 発表標題 μ -オキソ超原子価ヨウ素触媒を用いたアミド類と芳香環の酸化的カップリング
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田中 徹、角田 悠輔、藤田 ゆり子、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 キノンモノアセタールのBrønsted酸 / アニオン活性化型カップリング反応
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治、柳瀬 伽奈、小高 いぶき、梶本 哲也、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いた新規グルクロニル化反応の開発
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥 寿文、佐々 裕隆、堂地 滯緒、安井 千尋、小関 大地、北 泰行
2. 発表標題 μ -Oxo Hypervalent Iodine Catalyst for Oxidative Coupling of N-H Substrates to Various Aromatics
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小関 大地、南方 俊樹、井上 美沙子、山岡 信貴、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 Hypervalent Iodine-Induced Oxidative Coupling of Silyl Enolates and Its Application to the Construction of Naturally-Occurring Structures
3. 学会等名 The 7th Asia-Oceania Conference on Green and Sustainable Chemistry (AOC7-GSC) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Handa
2. 発表標題 Development of functionalized magnetic nanobeads for their application to drug discovery and medical diagnosis
3. 学会等名 Joint Japan-Spain Symposium on Medical Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 深井 周也、村田 茂穂、大竹 史明、Lillian Fennell、徳永 暉、沖米田 司、伊藤 拓水、内藤 幹彦（オーガナイザー：佐伯 泰、岩井 一宏）
2. 発表標題 ユビキチン研究の新潮流：ユビキチンコードを識る・操る
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会(ワークショップ) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水止 洋孝、新垣 貴之、山口 雄輝
2. 発表標題 In situでのピオチン化反応を利用したタンパク質間相互作用の解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 諏訪 哲史、鈴木 秀文、奥田 昌彦、西村 善文、山口 雄輝
2. 発表標題 TFIIH の多機能性を司るPleckstrin homology ドメインと新規標的因子の機能構造解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Yamaguchi
2. 発表標題 Molecular mechanisms controlling pathways and sites for Pol transcription termination
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治、柳瀬 伽奈、小高 いぶき、梶本 哲也、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いた新規グルクロニル化反応
3. 学会等名 第11回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Shibata
2. 発表標題 Defluorosilylation of fluoroarenes and fluoroalkanes
3. 学会等名 ACS 24th Winter Fluorine Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norio Shibata
2. 発表標題 My recollections of fluorine chemistry with friends
3. 学会等名 ACS 24th Winter Fluorine Conference (Award address), (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 半田 宏
2. 発表標題 サリドマイド催奇形機構の理解
3. 学会等名 第3回サリドマイド胎芽症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Handa
2. 発表標題 Development of functionalized magnetic nanobeads used for biomedical applications
3. 学会等名 BIT's 5th Annual World Congress of Smart Materials-2019 (WCSM2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 TOKUNAGA, Etsuko; SHIBATA, Norio
2. 発表標題 Understanding the Thalidomide Chirality by the Self-disproportionation of Enantiomers
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永 恵津子, 柴田 哲男
2. 発表標題 サリトマイドパラドックスを解明～鏡像異性体を持つ医薬品の使用に警鐘～
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小泉 純玲、坂本 聡、山口 雄輝
2. 発表標題 抗がん作用を有するカンナビノイドの作用機序の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 半田 宏
2. 発表標題 サリドマイドの標的セレブロンの発見から新薬開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 シンポジウム「選択的蛋白質分解医薬品開発の最前線」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川原 玄理、中屋敷 真未、林 由起子
2. 発表標題 Generation of a transgenic zebrafish for monitoring murf1 expression
3. 学会等名 第96回日本生理学会 & The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress: FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 半田 宏
2. 発表標題 セレブロンの役割と免疫調節薬(IMiDs)の分子機構
3. 学会等名 第54回日本臨床分子医学会学術集会(ランチョンセミナー2)(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Handa
2. 発表標題 Development of an affinity magnetic nanobead technology for the identification of drug targets.
3. 学会等名 Intermag 2017(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土肥 寿文、小関 大地、住田 康平、岡田 佳奈、水野 瀬里奈、加藤 麻未、北 泰行
2. 発表標題 カルボン酸のヨードニウム塩形成を利用した新規カップリング反応
3. 学会等名 第15回ホスト-ゲスト超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土肥 寿文、佐々 裕隆、宮崎 恵太郎、天野 雄太、小関 大地、北 泰行
2. 発表標題 μ -oxo 超原子価ヨウ素構造を有する新規ピアリアル型酸化触媒の開発
3. 学会等名 第15回ホスト-ゲスト超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤 拓水、朝妻 知子、山本 淳一、半田 宏
2. 発表標題 リガンド依存的ユビキチンリガーゼCRBNの構造基盤
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第12回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土肥 寿文、上田 祥平、平井 晶子、水野 瀬里奈、北 泰行
2. 発表標題 選択的アリールラジカル生成を利用したジアリールヨードニウム塩のカップリング反応
3. 学会等名 第111回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川原 玄理、前田 秀将、花尻(木倉) 瑠理、吉田 謙一、林 由起子
2. 発表標題 25B-NBOMeはゼブラフィッシュに横紋筋融解症を惹起する
3. 学会等名 第6回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川原 玄理、前田 秀将、花尻(木倉) 瑠理、林 由起子、吉田 謙一
2. 発表標題 25B-NBOMeはゼブラフィッシュに横紋筋融解症を惹起する
3. 学会等名 日本法中毒学会第36年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前田 秀将 永嶋 瑛利香 川原 玄理 河村 麻衣子 花尻(木倉) 瑠璃 林 由起子 吉田 謙一
2. 発表標題 合成カンナビノイド系薬物MDMB-CHMICAは、ラットに徐脈・昇圧作用と行動異常を惹起する
3. 学会等名 日本法中毒学会第36年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川原 玄理、前田 秀将、花尻(木倉) 瑠理、吉田 謙一、林 由起子
2. 発表標題 麻薬成分25B-NBOMeはゼブラフィッシュに横紋筋融解症を惹起する
3. 学会等名 第3回 日本筋学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野 洋也、鈴木 直輝、菅野 新一郎、川原 玄理、井泉 瑠美子、高橋 俊明、北嶋 康雄、長名 シオン、秋山 徹也、池田 謙輔、四條 友望、光澤 志緒、割田 仁、永富 良一、荒木 伸一、安井 明、林 由起子、三宅 克也、青木 正志
2. 発表標題 細胞膜修復機構に着目したDysferlinopathyの病態解明と治療法開発
3. 学会等名 第3回 日本筋学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田 祥平、平井 晶子、水野 瀬里奈、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 新規ヨードニウム塩を用いた含窒素ヘテロ芳香族類のメタルフリーラジカルカップリング
3. 学会等名 第37回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土肥 寿文、佐々 裕隆、宮崎 恵太郎、天野 雄太、武永 尚子、北 泰行
2. 発表標題 8, 8'-ジヨードピナフタレン型超原子価ヨウ素触媒を用いる不斉脱芳香化スピロ環化反応
3. 学会等名 錯体工学研究会 (SPACC) 年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hidefumi Suzuki, Ryo Maeda, Hiroshi Kimura, Kiyoe Ura, Taka-aki Tamura, Yuki Yamaguchi
2. 発表標題 Transcription silencing by TLP contributes to etoposide-induced apoptosis
3. 学会等名 Mechanisms of Eukaryotic Transcription 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shumpei Tateno, Ari Zukeran, Junichi Yamamoto, Yuki Yamaguchi
2. 発表標題 Molecular mechanisms for polyadenylation site selection by NELF and related factors
3. 学会等名 Mechanisms of Eukaryotic Transcription 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本 功治、坂本 一真、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 Organo-Iodine(III) Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Phenols
3. 学会等名 The 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梶本 哲也、森本 功治、小川 亮輔、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 Hypervalent Iodine as an Excellent Promoter of Thioglycosides in Glycosylation Reaction
3. 学会等名 The 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田中 徹、坪島 昂平、森本 功治、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 Synthetic Strategy of Fused Benzofurans by Using Quinone Monoacetals
3. 学会等名 The 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ken-ichi Yoshida, Genri Kawahara, Hideyuki Maeda, Ruki (Kikura) Hanajiri, Yukiko K. Hayashi.
2. 発表標題 25B-NBOMe induces rhabdomyolysis in zebrafish: A new mode for rhabdomyolysis and serotonin syndrome.
3. 学会等名 7th International Symposium Advances In Legal Medicine (ISALM). (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本 功治、坂本 一真、大鹿 貴生、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 Organo-Iodine() Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Phenols
3. 学会等名 The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiko K. Hayashi, Genri Kawahara, Masahide Goto, Hirofumi Komaki, and Ichizo Nishino.
2. 発表標題 Nationwide survey and clinical follow up study of Marinesco-Sjogren syndrome and characterization of its zebrafish model.
3. 学会等名 The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017), (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土肥 寿文、上田 祥平、平井 晶子、水野 瀬里奈、北 泰行
2. 発表標題 含窒素ヘテロ芳香族類とジアリールヨードニウム塩との選択的ラジカルカップリング反応
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本 功治、小関 大地、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いたN-アリアルアニリン類の酸化的カップリング反応
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梶本 哲也、森本 功治、柳瀬 伽奈、小高 いぶき、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を活性化剤に用いるチオグリコシドのグリコシル化反応
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小関 大地、南方 俊樹、井上 美沙子、住田 康平、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 μ -oxo超原子価ヨウ素反応剤を用いるシリルエノラートとエナミン類の酸化的カップリング反応
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 半田 宏
2. 発表標題 IMiDsとセレブロンをめぐる最近の話題
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会（特別教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田中 徹、坪島 昂平、森本 功治、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 キノノンモノアセタールとフェノール類のクロスカップリングを応用した縮環ベンゾフラン合成
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土肥 寿文、小関 大地、南方 俊樹、井上 美沙子、山岡 信貴、北 泰行
2. 発表標題 μ -oxo 超原子価ヨウ素種を利用するシリルエノールエーテル類の酸化的カップリング反応
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田 祥平、平井 晶子、中山 卓也、青砥 絵里佳、武永 尚子、知名 秀泰、土肥 寿文
2. 発表標題 ヘテロ芳香環のBr nsted酸触媒活性化型ピアリアルカップリング反応
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本 功治
2. 発表標題 酸化的クロスカップリング反応の最近の進展
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiko K. Hayashi, Genri Kawahara, Masahide Goto, Hirofumi Komaki, and Ichizo Nishino.
2. 発表標題 Nationwide survey and clinical follow up study of Marinesco-Sjogren syndrome and characterization of its zebrafish model.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Norio Shibata
2. 発表標題 Development of Fluoro-functionalization Reagents
3. 学会等名 Technology and Innovative Industrial Policy Symposium on Advanced Fluorine-Containing Materials in Asian-Pacific Region (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 半田 宏
2. 発表標題 ケミカルバイオロジーから病態解明・医療開発へ 「サイエンスは個性とプライド」
3. 学会等名 第52回日本ステロイドホルモン学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本 功治、高橋 優介、坂本 一真、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 有機ヨウ素触媒を用いたフェノール類のクロスカップリング反応
3. 学会等名 第10回 有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 淳一、Fajar Muhamad、瑞慶覧 安里、館野 俊平、半田 宏、山口 雄輝
2. 発表標題 NELFを中心としたポリ(A)付加部位の選択機構の解析
3. 学会等名 ConBio2017(生命科学系学会合同年次大会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口 雄輝、林 真理
2. 発表標題 遺伝情報の維持と制御の多層的理解に向けて
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会(シンポジウムオーガナイザー)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 秀文、前田 亮、木村 宏、浦 聖恵、田村 隆明、山口 雄輝
2. 発表標題 DNA損傷応答における転写抑制メカニズムとその生理的意義の解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 翔子、柴田 紘孝、山口 雄輝
2. 発表標題 マウスES細胞における2細胞期特異的遺伝子Zscan4の転写制御機構の解明
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fajar Muhamad、Ari Zukeran、Shumpei Tateno、Junichi Yamamoto、Hiroshi Handa、Yuki Yamaguchi
2. 発表標題 Mechanisms that affect post-transcriptional fate of RNA polymerase II-transcribed genes
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 舘野 峻平、Thiengtrong Benjarat、山口 雄輝
2. 発表標題 snRNAプロセシング因子Integrator複合体の分子構造解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋 秀尚、柴田 美音、瀧川 一学、渡部 昌、築山 忠維、山本 淳一、山口 雄輝、藤井 聡、飯田 緑、Amol Ranjan、Shigeo Sato、Chieri Tomomori-Sato、Joan Conaway、Ronald Conaway、畠山 鎮次
2. 発表標題 メディエーター複合体による転写終結制御機構
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Handa
2. 発表標題 Development of functionalized magnetic beads used for medical applications
3. 学会等名 NALS2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴田 哲男
2. 発表標題 サリドマイドとフッ素
3. 学会等名 JSPS主催講演会「フッ素と医療の研究最前線」(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴田 哲男
2. 発表標題 フッ素とサリドマイド
3. 学会等名 日本学術振興会フッ素化学第155委員会 第111回研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Shibata
2. 発表標題 Biological Evaluation of Both Enantiomers of Fluoro-thalidomide
3. 学会等名 Phar-East 2018(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Sakamoto, Sachiko Matsuda, Moriaki Kusakabe, Masaki Sekino, Yuko Kitagawa, Hiroshi Handa
2. 発表標題 Development of a rapid disease diagnosis system utilizing antibodycoated fluorescence magnetic beads
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 TOKUNAGA, Etsuko; SHIBATA, Norio
2. 発表標題 Fluorothalidomide: Studies of enantioselective biological activities including multiple myeloma, angiogenesis, and teratogenicity
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳永 恵津子, 秋山 秀彦, 柴田 哲男
2. 発表標題 フルオロサリドマイドにおける光学異性と多発性骨髄腫活性, 血管新生および催奇形性に関する考察
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 拓水、半田 宏
2. 発表標題 セレブロンモジュレーターによるユビキチンリガーゼ制御工学
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 シンポジウム「化学修飾の制御と創薬」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川原 玄理、中屋敷 真未、前田 秀将、花尻(木倉) 瑠理、吉田 謙一、林 由起子
2. 発表標題 麻薬成分25D-NBOMe投与による横紋筋融解症ゼブラフィッシュモデル
3. 学会等名 第95回日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川幡 由希香、川原 玄理、井上 道雄、西野 一三、林 由起子
2. 発表標題 ゼブラフィッシュモデルを用いたHSPB8ミオパチーにおける凝集体タンパク質の解析
3. 学会等名 第95回日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 智美、梶原 健、半田 宏、永島 雅文
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ脳の初期発生における抗うつ剤SSRIの作用解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Editors: Adarsh Sandhu and Hiroshi Handa	4. 発行年 2018年
2. 出版社 IPEM	5. 総ページ数 177
3. 書名 Magnetic Nanoparticles for Medical Diagnostics	

1. 著者名 Ito, T., Sakamoto, S. and Handa, H (Editors: Alexandru Grumezescu)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 William Andrew	5. 総ページ数 696
3. 書名 Nanoscale Fabrication, Optimization, Scale-up and Biological Aspects of Pharmaceutical Nanotechnology	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 MuRF-1発現抑制剤、およびミオパチー治療薬	発明者 林由起子他	権利者 東京医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-151622	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 CRBNモジュレーターの高める補助薬のスクリーニング方法	発明者 山口雄輝、館野峻平、片山美樹、半田宏	権利者 東京工業大学、東京医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-93652	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

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	山口 雄輝 (YAMAGUCHI Yuki) (50345360)	東京工業大学・生命理工学院・教授 (12608)	
研究分担者	柴田 哲男 (SHIBATA Norio) (40293302)	名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・教授 (13903)	
研究分担者	北 泰行 (KITA Yasuyuki) (00028862)	立命館大学・総合科学技術研究機構・教授 (34315)	
研究分担者	林 由起子 (HAYASHI Yukiko) (50238135)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	
研究協力者	伊藤 拓水 (ITO Takumi) (30533179)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	
研究協力者	川原 玄理 (KAWAHARA Genri) (40743331)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	

6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	安藤 秀樹 (ANDO Hideki) (10251844)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	
研究協力者	佐藤 智美 (SATO Tomomi) (50373311)	東京医科大学・医学部・兼任講師 (32645)	
研究協力者	朝妻 知子 (ASATSUMA Tomoko) (70732303)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	
研究協力者	清水 誠之 (SHIMIZU Nobuyuki) (30817143)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	
研究協力者	上田中 徹 (KMITANAKA Toru) (70783794)	立命館大学・総合科学技術研究機構・助教 (34315)	
研究協力者	徳永 恵津子 (TOKUNAGA Etsuko) (70569889)	名古屋工業大学・大学院工学研究科・研究員 (13903)	