

令和 4 年 9 月 13 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03218

研究課題名(和文) 無細胞ヒトプロテインアレイを用いた薬剤依存的相互作用タンパク質同定技術の開発

研究課題名(英文) Development of a technique for identifying drug-dependent interacting proteins using cell-free based human protein arrays.

研究代表者

澤崎 達也 (Sawasaki, Tatsuya)

愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授

研究者番号：50314969

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)：サリドマイドを代表に、近年、薬剤が標的E3ユビキチンリガーゼに結合し、基質タンパク質への結合特異性を変え、薬剤依存的に特定のタンパク質を分解誘導するタンパク質分解誘導剤が発見された。本研究では、プロテインアレイを用いて、細胞を用いない世界初のin vitroでの薬剤依存的に相互作用するタンパク質を網羅的に同定できる技術の開発に成功した。サリドマイドは、妊婦の服用により四肢発生異常の胎児が生まれるという世界規模の薬害を生んだ。そこで本研究では、上記に開発したプロテインアレイ技術を用いて解析した結果、サリドマイドによるPLZFの分解が、催奇形性を誘導することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サリドマイドによる世界規模の薬害をもたらしたにも関わらず、現在、サリドマイド誘導体は多発性骨髄腫のキラー薬となり、多くの患者で利用されている。本研究により、その薬害メカニズムを明らかにすることができた。さらに本研究は、ヒトプロテインアレイを用いた薬の副作用を解明する手法の構築であったことから、今後、本手法が広く使われ、薬の副作用の解明に向けた方法論を提示したことになり、本研究結果は学術的にも社会的にも大きな意義を持っているといえる。

研究成果の概要(英文)：In recent years, protein degraders, represented by thalidomide and its derivatives, have been discovered in which drugs bind to the target E3 ubiquitin ligase, altering its binding specificity to the substrate protein and inducing degradation of specific proteins in a drug-dependent manner. Using protein arrays, this study succeeded in developing the world's first cell-free technique to comprehensively identify proteins that interact in a drug-dependent manner in vitro. Thalidomide has caused a worldwide drug-related harm in that fetuses with abnormal limb development were born as a result of pregnant women taking the drug. In this study, we used the protein array technology developed above and found that the degradation of PLZF by thalidomide induces teratogenicity.

研究分野：蛋白質科学

キーワード：サリドマイド 無細胞 タンパク質分解 ユビキチン プロテインアレイ E3リガーゼ 薬剤 副作用

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 学術的背景 サリドマイドを代表として、近年、4種類の薬剤がそれぞれの標的E3ユビキチンリガーゼに結合し、基質タンパク質への結合特異性が劇的に変化させ、薬剤依存的に特定のタンパク質を分解誘導するタンパク質分解誘導剤が発見された。従来の概念では、薬剤はタンパク質に作用し機能を抑制(もしくは活性)することを基本としていたため、タンパク質分解誘導剤の発見は、薬剤の作用機序の概念を大きく変えることになった(図1)。実際、サリドマイドの世界的薬害で分かった様に、薬剤依存的に細胞内の特定タンパク質の分解の影響は絶大である。タンパク質分解誘導剤は、薬剤依存的に細胞内の特定のタンパク質を検出限界以下に分解できるため、ゲノムでの遺伝子変異に匹敵する効果が得られると考えられている。そのため、タンパク質分解誘導剤の探索や作用機序を理解する研究は、現在、世界で最もホットなテーマの1つと成っている。

(2) 研究課題の核心をなす学術的「問い」 上述の背景から本研究課題において、サリドマイドとE7820をモデルに、ヒト全タンパク質レベルでの基質探索と解析を進め、タンパク質分解誘導剤の作用機序の理解を深めることを学術的「問い」とする。

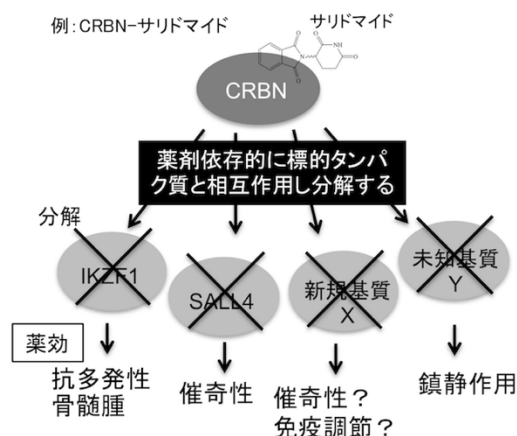


図1 タンパク質分解誘導剤の作用概念

### 2. 研究の目的

本研究課題では目的は2つある。サリドマイドとE7820をモデルに、1) ヒト全タンパク質レベルで薬剤依存的に相互作用するタンパク質を同定できる技術の開発、2) 新しく見出した基質タンパク質の細胞レベル、個体レベルの解析、および構造解析を進め、タンパク質分解誘導剤サリドマイド・E7820の薬効作用点の解明である(図2)。

### 3. 研究の方法

- (1) タンパク質合成: 本研究でスクリーニングに用いたタンパク質は全てコムギ無細胞系タンパク質合成系を用いて行った。プロテインアレイに用いたタンパク質はN末端にFLAG-GST (FG)を融合したタンパク質を合成した。また、構造解析に用いたタンパク質は大腸菌(BL21株)を用いて行った。
- (2) タンパク質-タンパク質間相互作用解析: N末端をビオチン標識した薬剤受容体タンパク質とFG-タンパク質を混合し、AlphaScreen法で検出した(図3)。
- (3) 細胞を用いたタンパク質評価: 基本的にHEK293T細胞を用いて、リポフェクションによるプラスミドDNA導入により、目的タンパク質を過剰発現して行った。
- (4) イムノブロットィング: SDS-PAGE後、タンパク質を電気的にメンブランに転写し、抗体を用いて、Image Quant LAS 4000miniにより抗原抗体反応の検出を行った。

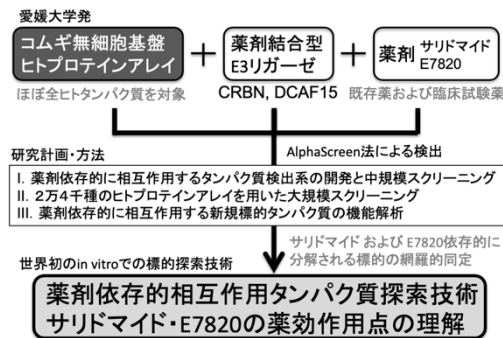


図2 本研究による薬剤依存的相互作用タンパク質の探索技術開発の概念図

## (5) ニワトリによるサリドマイド評価

価：ニワトリ (*Gallus gallus*

domesticus) の培養器で育てた受精卵 (HH st. 18 (E3)) にサリドマイドを投与して行った。

## 4. 研究成果

基本的に、スクリーニング→細胞生物学解析→高分解能構造解析→in

vivo 解析の流れで、サリドマイドおよび E7820 依存的に分解されるタンパク質の同定、薬剤展開に向けた構造解析、そして薬物依存的に分解されることの生物学的意義の解析を行った。誌面の制約があるため、本成果報告書ではサリドマイドの解析のみを記載する。

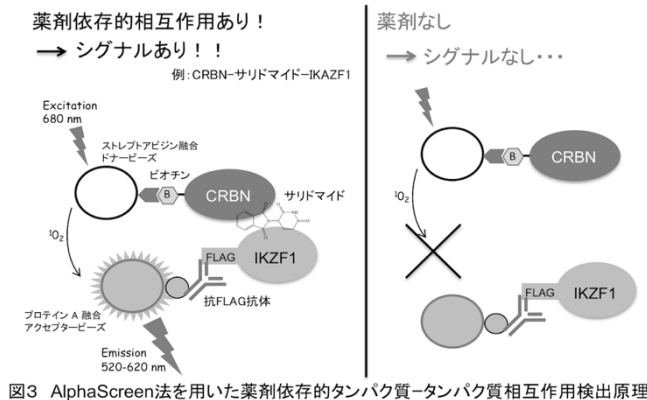


図3 AlphaScreen法を用いた薬剤依存的タンパク質-タンパク質相互作用検出原理

### (1) サリドマイド依存的に相互作用するタンパク質検出系の開発とスクリーニング

CRBN-サリドマイドの基質としてイカロス (IKZF1) が知られている。そこで、AlphaScreen によるサリドマイド依存的に CRBN-サリドマイド-IKZF1 の相互作用の検出を試みた。検出原理は、サリドマイドの存在下におけるビオチンによりラベルされた CRBN と、FLAG タグが融合している IKZF1 の相互作用を 2 種類のビーズ (ドナービーズとアクセプタービーズ) で捉えることによるものである。AlphaScreen は、680nm のダイオードレーザーの励起によりドナービーズが一重項酸素を産生し、もしアクセプタービーズが近接していれば、一重項酸素を捉えビーズ内で化学発光反応が起こり、580~640nm の発光シグナルを発する。そのため Biotin-CRBN と FLAG-IKZF1 がサリドマイド依存的に相互作用すると、ストレプトアビジン融合ドナービーズが Biotin-CRBN に結合し、プロテイン A 融合アクセプタービーズが FLAG 抗体経由で FLAG-IKZF1 と結合することに、複合体を形成し 2 種類のビーズが近接しシグナルを産生する (図 3)。これにより薬剤依存的なタンパク質-タンパク質の相互作用の検出が可能となった。

CRBN-サリドマイドの基質である IKZF1 は、Zn フィンガー型転写因子であり、8 月に見出された SALL4 も Zn フィンガー型転写因子である。そこで、最初のプロテインアレイとして、多数の Zn フィンガー型転写因子を含む 1,200 種類からなるヒト転写因子プロテインアレイを用いてスクリーニングを行う。これにより、スクリーニング系の問題点を明らかにし、次年度の大規模スクリーニングのファインチューニングを行った。その結果、サリドマイド依存的に相互作用する新たなネオ基質として転写因子として知られている PLZF タンパク質を見出した (図 4)。

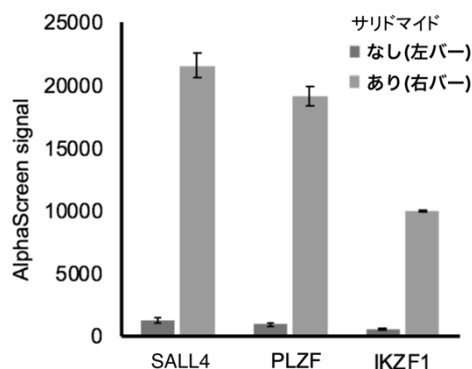


図4 AlphaScreen法によるサリドマイド依存的にCRBNに相互作用する標的タンパク質

### (2) PLZF の細胞生物学的解析

様々な脊椎動物の遺伝学的な実験により、PLZF の欠損体は、四肢形成が正常に進まないことが報告されている。そのため、PLZF はヒトやマウス、トリの四肢形成のマスター制御因子であると考えられている。妊婦がサリドマイドを服用すると、胎児の四肢発生異常 (催奇形性) が起こるといふ世界的な薬害が知られている。しかし、原因は不明のままであった。そこで、PLZF と

サリドマイドによる催奇形性誘導の関係を明らかにすることを目的に研究を進めた。ヒト培養細胞を用いた解析の結果、サリドマイドおよびその誘導体依存的に分解されることが明らかとなった (図5)。

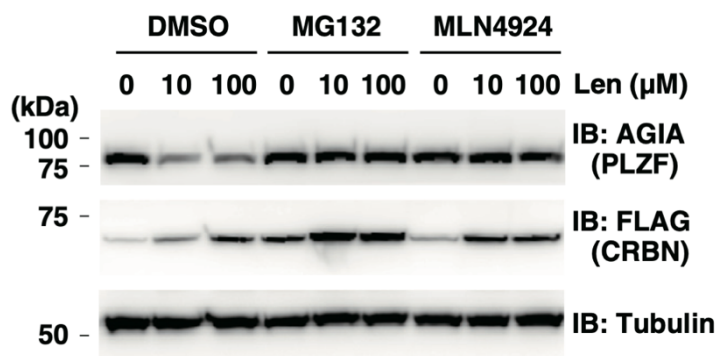


図5 ヒト培養細胞において、PLZFはサリドマイド依存的に分解誘導される

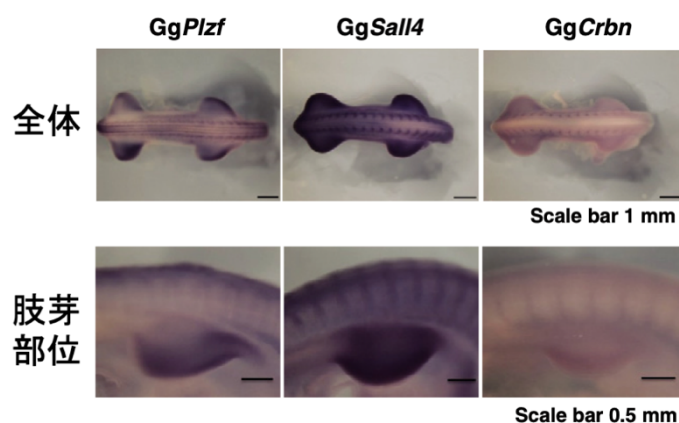


図6 ニワトリの肢芽部位にPLZFのmRNAが発現していた

### (3) サリドマイドによる PLZF の分解誘導は催奇形性を誘導する

ニワトリ胎生にサリドマイドを投与する催奇形性が起こる。そこで、ニワトリをモデルに実験を行った。成長すると翼になる部分を肢芽と呼ぶ。肢芽部位の mRNA 発現を in situ ハイブリダイゼーションで解析すると、期待通り、サリドマイド受容体の CRBN と共に PLZF と SALL4 が発現していた (図6)。そこで、肢芽部位にサリドマイドを投与すると催奇形性が誘導できる系の構築を行った。サリドマイドを投与すると、肢芽部位において、PLZF は分解された (図7)。さらに、ニワトリ肢芽部位に PLZF を遺伝子導入し、サリドマイド投与による分解以上に PLZF を発現させると、催奇形性は起こらなかった (図8)。以上のことから、ニワトリにおけるサリドマイド投与による催奇形性は PLZF の分解によることが明らかとなった (Yamanaka et al., EMBO J 2021)。

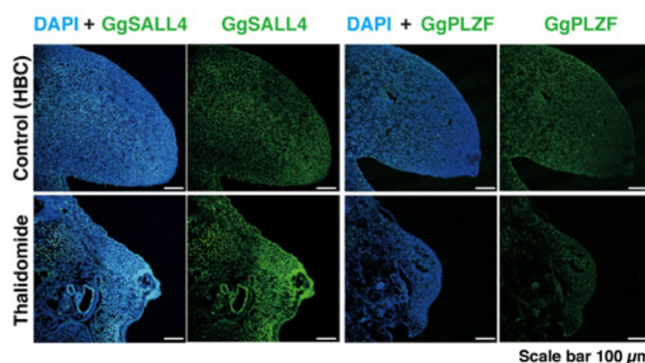


図7 ニワトリの肢芽部位で、サリドマイド投与により、PLZFタンパク質は分解された

(4) ヒトにおけるサリドマイドによる催奇形性のモデル

ヒトにおいては、PLZF 以外にもう 1 つの催奇形性因子としての可能性が示唆されている SALL4 がサリドマイド依存的に分解される。また、ヒトの体内ではサリドマイドがチトクローム P450 により水酸化され、5 位水酸化サリドマイド (5-HT) になることが知られている。本成果報告書では記載しなかったが、本研究により、5-HT が PLZF と SALL4 の両方を強く分解することを明らかにした (Furihata et al., Nat Commun 2020)。そこで、何故ヒトにおいてサリドマイド感受性が高い理由について、モデルを提唱した。今後、マウスを用いて、本モデルの検証を進める。

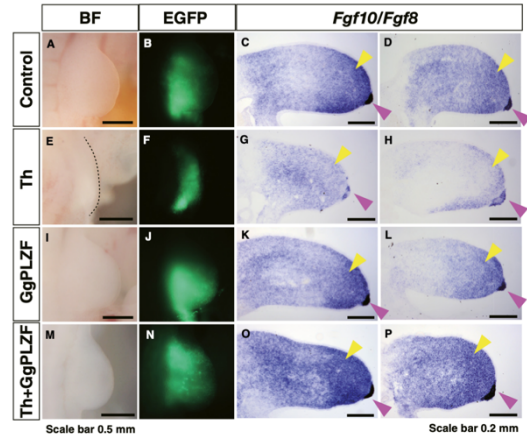


図8 ニワトリの肢芽部位で、PLZFを過剰発現すると、催奇形性は起こらなかった

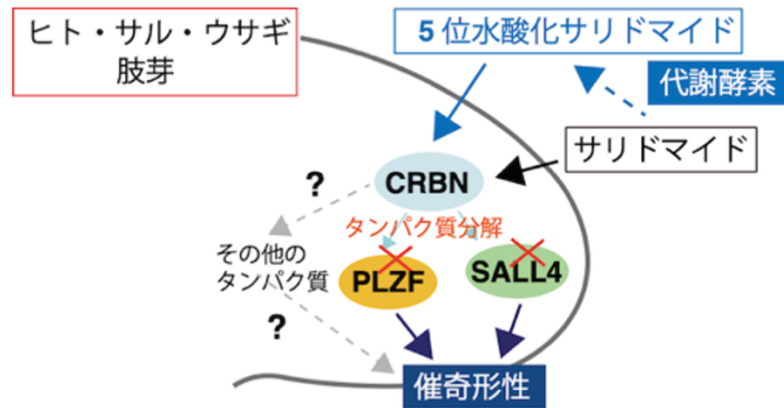


図9 ヒトにおけるサリドマイド催奇形性の機構モデル

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Yamanaka Satoshi, Horiuchi Yuto, Matsuoka Saya, Kido Kohki, Nishino Kohei, Maeno Mayaka, Shibata Norio, Kosako Hidetaka, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 A proximity biotinylation-based approach to identify protein-E3 ligase interactions induced by PROTACs and molecular glues	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27818-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 Shioya Ryouhei, Yamada Kohdai, Kido Kohki, Takahashi Hirotaka, Nozawa Akira, Kosako Hidetaka, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 592
2. 論文標題 A simple method for labeling proteins and antibodies with biotin using the proximity biotinylation enzyme TurboID	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 54 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.109	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 Shimizu Kohei, Suzuki Hitomi, Uemura Takuya, Nozawa Akira, Desaki Yoshitake, Hoshino Ryosuke, Yoshida Ayako, Abe Hiroshi, Nishiyama Makoto, Nishiyama Chiharu, Sawasaki Tatsuya, Arimura Gen ichiro	4. 巻 110
2. 論文標題 Immune gene activation by NPR and TGA transcriptional regulators in the model monocot Brachypodium distachyon	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Plant Journal	6. 最初と最後の頁 470 ~ 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tpj.15681	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 Morita Masayuki, Kanoi Bernard N., Shinzawa Naoaki, Kubota Rie, Takeda Hiroyuki, Sawasaki Tatsuya, Tsuboi Takafumi, Takashima Eizo	4. 巻 11
2. 論文標題 AGIA Tag System for Ultrastructural Protein Localization Analysis in Blood-Stage Plasmodium falciparum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 777291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.777291	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 Takaoka Yousuke, Suzuki Kaho, Nozawa Akira, Takahashi Hirotaka, Sawasaki Tatsuya, Ueda Minoru	4. 巻 298
2. 論文標題 Protein-protein interactions between jasmonate-related master regulator MYC and transcriptional mediator MED25 depend on a short binding domain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101504 ~ 101504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.101504	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 Jeremiah Sundararaj Stanleyraj, Miyakawa Kei, Matsunaga Satoko, Nishi Mayuko, Kudoh Ayumi, Takaoka Akinori, Sawasaki Tatsuya, Ryo Akihide	4. 巻 12
2. 論文標題 Cleavage of TANK-Binding Kinase 1 by HIV-1 Protease Triggers Viral Innate Immune Evasion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 643407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.643407	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 Sakakibara Iori, Yanagihara Yuta, Himori Koichi, Yamada Takashi, Sakai Hiroshi, Sawada Yuichiro, Takahashi Hirotaka, Saeki Noritaka, Hirakawa Hiroyuki, Yokoyama Atsushi, Fukada So-ichiro, Sawasaki Tatsuya, Imai Yuuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Myofiber androgen receptor increases muscle strength mediated by a skeletal muscle splicing variant of Mylk4	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102303 ~ 102303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102303	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 Yamanaka Satoshi, Murai Hidetaka, Saito Daisuke, Abe Gembu, Tokunaga Etsuko, Iwasaki Takahiro, Takahashi Hirotaka, Takeda Hiroyuki, Suzuki Takayuki, Shibata Norio, Tamura Koji, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 40
2. 論文標題 Thalidomide and its metabolite 5 hydroxythalidomide induce teratogenicity via the cereblon neosubstrate PLZF	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e105375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020105375	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 Nakabayashi Osamu, Takahashi Hirotaka, Moriwaki Kenta, Komazawa-Sakon Sachiko, Ohtake Fumiaki, Murai Shin, Tsuchiya Yuichi, Koyahara Yuki, Saeki Yasushi, Yoshida Yukiko, Yamazaki Soh, Tokunaga Fuminori, Sawasaki Tatsuya, Nakano Hiroyasu	4. 巻 4
2. 論文標題 MIND bomb 2 prevents RIPK1 kinase activity-dependent and -independent apoptosis through ubiquitylation of cFLIPL	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01603-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 澤崎 達也	4. 巻 6
2. 論文標題 近位依存性ピオチン化酵素によるタンパク質相互作用解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本プロテオーム学会誌	6. 最初と最後の頁 9~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14889/jpros.6.1_9	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 Kurokawa Kana, Kobayashi Junya, Nemoto Keiichirou, Nozawa Akira, Sawasaki Tatsuya, Nakatsuka Takashi, Yamagishi Masumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Expression of LhFT1, the Flowering Inducer of Asiatic Hybrid Lily, in the Bulb Scales	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Plant Science	6. 最初と最後の頁 570915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpls.2020.570915	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 Yamanaka Satoshi, Shoya Yuki, Matsuoka Saya, Nishida-Fukuda Hisayo, Shibata Norio, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 3
2. 論文標題 An IMiD-induced SALL4 degron system for selective degradation of target proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01240-5	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 Furihata Hirotake, Yamanaka Satoshi, Honda Toshiaki, Miyauchi Yumiko, Asano Atsuko, Shibata Norio, Tanokura Masaru, Sawasaki Tatsuya, Miyakawa Takuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Structural bases of IMiD selectivity that emerges by 5-hydroxythalidomide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18488-4	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 Inoue Shin Ichiro, Kaiserli Eirini, Zhao Xiang, Waksman Thomas, Takeniya Atsushi, Okumura Masaki, Takahashi Hirotake, Seki Motoaki, Shinozaki Kazuo, Endo Yaeta, Sawasaki Tatsuya, Kinoshita Toshinori, Zhang Xiao, Christie John M., Shimazaki Ken Ichiro	4. 巻 104
2. 論文標題 CIPK23 regulates blue light dependent stomatal opening in Arabidopsis thaliana	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Plant Journal	6. 最初と最後の頁 679 ~ 692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tpj.14955	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 Kaneko Naoe, Kurata Mie, Yamamoto Toshihiro, Shigemura Tomonari, Agematsu Kazunaga, Yamazaki Takashi, Takeda Hiroyuki, Sawasaki Tatsuya, Koga Tomohiro, Kawakami Atsushi, Yachie Akihiro, Migita Kiyoshi, Yoshiura Koh-ichiro, Urano Takeshi, Masumoto Junya	4. 巻 10
2. 論文標題 KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-1 from PBMCs in a patient with Muckle?Wells syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70513-0	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 Takahashi Hirotake, Yamanaka Satoshi, Kuwada Shohei, Higaki Kana, Kido Kohki, Sato Yusuke, Fukai Shuya, Tokunaga Fuminori, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 8
2. 論文標題 A Human DUB Protein Array for Clarification of Linkage Specificity of Polyubiquitin Chain and Application to Evaluation of Its Inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 152 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8060152	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 Kido Kohki, Yamanaka Satoshi, Nakano Shogo, Motani Kou, Shinohara Souta, Nozawa Akira, Kosako Hidetaka, Ito Sohei, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 AirID, a novel proximity biotinylation enzyme, for analysis of protein-protein interactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e54983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.54983	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 Uemura Takuya, Hachisu Masakazu, Desaki Yoshitake, Ito Ayaka, Hoshino Ryosuke, Sano Yuka, Nozawa Akira, Mujiono Kadis, Galis Ivan, Yoshida Ayako, Nemoto Keiichirou, Miura Shigetoshi, Nishiyama Makoto, Nishiyama Chiharu, Horito Shigeomi, Sawasaki Tatsuya, Arimura Gen-ichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Soy and Arabidopsis receptor-like kinases respond to polysaccharide signals from Spodoptera species and mediate herbivore resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0959-4	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 Suzuki Yasuyuki, Liu Shuang, Ogasawara Tomio, Sawasaki Tatsuya, Takasaki Yasushi, Yorozuya Toshihiro, Mogi Masaki	4. 巻 878
2. 論文標題 A novel MRGPRX2-targeting antagonistic DNA aptamer inhibits histamine release and prevents mast cell-mediated anaphylaxis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173104 - 173104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173104	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 高橋 宏隆、山中 聡士、徳永 文稔、澤崎 達也	4. 巻 92
2. 論文標題 ヒト脱ユビキチン化酵素タンパク質アレイの開発とその応用例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 64 - 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920064	査読の有無 無
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 Morishita Ryo, Sugiyama Shusei, Denda Miwako, Tokunaga Soh, Kido Kohki, Shioya Ryouhei, Ozawa Satoshi, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 CF-PA2Vtech: a cell-free human protein array technology for antibody validation against human proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55785-5	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 Nomura Shunsuke, Takahashi Hirota, Suzuki Junpei, Kuwahara Makoto, Yamashita Masakatsu, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Pyrrothiogatain acts as an inhibitor of GATA family proteins and inhibits Th2 cell differentiation in vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53856-1	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 Uematsu Atsushi, Kido Kohki, Takahashi Hirota, Takahashi Chikako, Yanagihara Yuta, Saeki Noritaka, Yoshida Shuhei, Maekawa Masashi, Honda Mamoru, Kai Tsutomu, Shimizu Kouhei, Higashiyama Shigeki, Imai Yuuki, Tokunaga Fuminori, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 294
2. 論文標題 The E3 ubiquitin ligase MIB2 enhances inflammation by degrading the deubiquitinating enzyme CYLD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 14135 ~ 14148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010119	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 Maekawa Masashi, Hiyoshi Hiromi, Nakayama Jun, Kido Kohki, Sawasaki Tatsuya, Semba Kentaro, Kubota Eiji, Joh Takashi, Higashiyama Shigeki	4. 巻 516
2. 論文標題 Cullin-3/KCTD10 complex is essential for K27-polyubiquitination of EIF3D in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1116 ~ 1122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.07.010	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 Miyamoto Takumi, Uemura Takuya, Nemoto Keiichirou, Daito Maho, Nozawa Akira, Sawasaki Tatsuya, Arimura Gen-ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Tyrosine Kinase-Dependent Defense Responses Against Herbivory in Arabidopsis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Plant Science	6. 最初と最後の頁 776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpls.2019.00776	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 Miyakawa Kei, Matsunaga Satoko, Yokoyama Masaru, Nomaguchi Masako, Kimura Yayoi, Nishi Mayuko, Kimura Hirokazu, Sato Hironori, Hirano Hisashi, Tamura Tomohiko, Akari Hirofumi, Miura Tomoyuki, Adachi Akio, Sawasaki Tatsuya, Yamamoto Naoki, Ryo Akihide	4. 巻 10
2. 論文標題 PIM kinases facilitate lentiviral evasion from SAMHD1 restriction via Vpx phosphorylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09867-7	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 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 澤崎達也
2. 発表標題 ヘルスクエアを支援する無細胞技術の紹介
3. 学会等名 えひめ医療機器開発支援ネットワーク勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤崎達也
2. 発表標題 コムギ無細胞タンパク質合成系を基盤としたヒトプロテインアレイ
3. 学会等名 MMDS主催講演会・討論会 「網羅的蛋白質合成システムと数理科学が拓く細胞内シグナル経路解明の新展開」 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤崎達也
2. 発表標題 ヒトプロテインアレイとAirIDを用いた抗原同定・抗体評価技術の紹介
3. 学会等名 とっとりバイオフロンティアWEBセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤崎達也
2. 発表標題 サリドマイドによる催奇形性の分子機構
3. 学会等名 東京理科大学公開セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山中 聡士、堀内 雄斗、西野 耕平、小迫 英尊、澤崎 達也
2. 発表標題 新規近接ビオチン化酵素AirIDを用いたタンパク質分解誘導剤依存的なインタラクトーム解析技術の開発
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀内雄斗、山中聡士、城戸康希、西野耕平、小迫英尊、澤崎達也
2. 発表標題 新規ビオチン化酵素AirIDを用いた細胞内分子のり型薬剤依存的な相互作用タンパク質を解析する技術の開発
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 庄屋 祐希、三輪 和慶、城戸 康希、山中 聡士、澤崎 達也
2. 発表標題 タンパク質分解誘導分子探索・解析のためのDCAFプロテインアレイとAirID融合DCAFファミリー細胞ライブラリー
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松岡沙耶, 山中聡士, 澤崎達也
2. 発表標題 in vitro及びin cellにおけるPROTAC依存的に相互作用する基質探索系の構築
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 庄屋祐希, 山中聡士, 福田尚代, 柴田哲男, 澤崎達也
2. 発表標題 標的タンパク質の選択的分解のためのIMiD誘導性SALL4デグロンシステム
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田航大, 城戸康希, 塩屋亮平, 澤崎達也
2. 発表標題 タンパク質 - タンパク質相互作用解析のためのAirIDを用いたAGIAタグ依存的近位依存性ビオチン化技術AGIAiD
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小澤龍彦, 岸裕幸, 村口篤, 坪井敬文, 高島英造, 澤崎達也
2. 発表標題 新規マラリアワクチン候補PfRiprにより誘導されるウサギモノクローナル抗体の評価
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 降旗大岳, 山中聡士, 本田敏章, 柴田哲男, 田之倉優, 澤崎達也, 宮川拓也
2. 発表標題 サリドマイド代謝物によるC2H2型ジンクフィンガーの分解選択性の構造基盤
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi H, Yamanaka S, Kuwada S, Higaki K, Sato Y, Fukai S, Tokunaga F, Sawasaki T.
2. 発表標題 Development of USP-DUB specific inhibitor using human DUB protein array
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 曾我 郁弥、徳永 聡、小澤 龍彦、長岡 ひかる、高島 英造、岸 裕幸、村口篤、坪井 敬文、澤崎 達也
2. 発表標題 新規マラリアワクチン候補GAMAに対する侵入阻害抗体の作製
3. 学会等名 第61回 日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田 航大、谷崎 圭隆、竹田 浩之、野澤 彰、澤崎 達也
2. 発表標題 コムギ無細胞技術を基盤としたイオンチャネル解析技術の開発
3. 学会等名 第61回 日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村松ちひろ, 野澤彰, 根本圭一郎, 澤崎達也
2. 発表標題 植物体で利用可能な新規ケミカルプロテインノックダウン技術の構築
3. 学会等名 第55回植物化学調節学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀 凌輔, 野澤 彰, 佐藤 明子, 嶋田 幸久, 澤崎 達也
2. 発表標題 コムギ無細胞系を基盤としたオーキシン依存的TIR1 - IAA相互作用解析系の構築
3. 学会等名 第55回植物化学調節学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城戸康希, 澤崎 達也
2. 発表標題 生体内インタラクトーム解析に適した近位依存性ピオチン化酵素AirIDの開発
3. 学会等名 第71回日本電気泳動学会総会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 山中 聡士、村井 英隆、齋藤 大介、阿部 玄武、高橋 宏隆、竹田 浩之、鈴木 孝幸、田村 宏治、澤崎 達也
2. 発表標題 コムギ無細胞プロテインアレイを用いたサリドマイド依存的なCRBN基質の同定
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永聡、澤崎 達也
2. 発表標題 コムギ無細胞を基盤とした抗がん剤E7820依存的相互作用タンパク質の探索
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 庄屋 祐希、山中 聡士、福田 尚代、澤崎 達也
2. 発表標題 サリドマイド依存的タンパク質分解タグの開発
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡 沙耶、山中 聡士、澤崎 達也
2. 発表標題 コムギ無細胞系プロテインアレイを用いたCRBNに相互作用するタンパク質の探索と同定
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山中 聡士、澤崎 達也
2. 発表標題 無細胞プロテインアレイを用いたサリドマイド依存的基質探索
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Yamanaka, Hidetaka Murai, Daisuke Saito, Gembu Abe, Takayuki Suzuki, Koji Tamura, Tatsuya Sawasaki
2. 発表標題 Screening system for identification of novel thalidomide-dependent substrates using cell-free protein array
3. 学会等名 EMBO WORKSHOP: Limb Development and Regeneration: New Tools for a Classic Model System (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Yamanaka, Soh Tokunaga, Tatsuya Sawasaki
2. 発表標題 Screening system for chemical compound-dependent binding proteins using cell-free protein array
3. 学会等名 Drug Discovery Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

澤崎研吸湿HP <a href="http://www.pros.ehime-u.ac.jp/cell-free/index.html">http://www.pros.ehime-u.ac.jp/cell-free/index.html</a> 澤崎研HP <a href="http://www.pros.ehime-u.ac.jp/cell-free/">http://www.pros.ehime-u.ac.jp/cell-free/</a> 愛媛大学プロテオサイエンスセンターHP <a href="http://www.pros.ehime-u.ac.jp/index.php">http://www.pros.ehime-u.ac.jp/index.php</a>
--

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
連携研究者	山中 聡士  (Yamanaka Satoshi)  (50853884)	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・特定助教    (16301)	

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