

# FG WAVE

2015

1

January

■ インタビュー 東京医科大学  
半田 宏 教授

■ FAQ  
FG beads®について

■ お知らせ  
キャンペーン実施中!





## サイエンスは個性とプライド 優れた基礎研究は必ず応用展開に結び付く

半田 宏 先生(東京医科大学特任教授)

薬剤の標的タンパク質の同定は創薬研究で欠かせないものとなっています。

標的タンパク質の精製などに使用するアフィニティ精製用担体として優れた機能を発揮する「FGbeads®」を開発し、新規薬剤開発を目指して研究を続ける半田先生にお話を伺いました。

### ケミカルジェネティクス/ケミカルバイオロジー

ケミカルバイオロジーとは、一連の低分子化合物を用いて生体反応の制御機構やネットワークを研究する分野です。一連の化合物をバイオアッセイやスクリーニングにより評価して、化合物の構造活性相関を解明します。そして、化合物の標的タンパク質を同定し、それが関与する生体反応やネットワークが解明できれば、化合物の作用機構が理解できます。それによって、新たな創薬ターゲットとなるタンパク質も同定され、それら情報は創薬にとって大変貴重なものとなります。従って、ケミカルバイオロジーにより得られる成果は、生命科学の基礎研究ばかりでなく、応用展開・実用化に極めて密接しており、国内外を問わず大変脚光を浴びています。

また、ケミカルジェネティクスは、標的タンパク質の特定機能ドメインに結合して、その機能を阻害や活性化することによって制御する低分子化合物を用いて、特定タンパク質の特定ドメインの機能を研究する分野です。タンパク質の機能を解析する方法として、遺伝学的方法であるDNAレベルでのノックアウト法や、mRNAレベルでのsiRNAなどによるノックダウン法が今日盛んに行われています。しかし、これらの方針では、遺伝子の発現を阻害するのでタンパク質は合成されず、遺伝子の持つ情報、すなわち、機能が全て失われます。ところが、低分子化合物を用いれば、タンパク質は合成され、しかも、低分子化合物は特定ドメインと選択的に結合するので、そのドメインの特定機能だけが選択的に失われ、他のドメインは正常に機能するので、特定機能に、焦点を絞ることができます。的確な解析・評価ができます。従って、ケミカルジェネティクスは、従来の遺伝学を凌ぐ、イノベーティブな技術革新であると

言えます。

このようなケミカルジェネティクス／ケミカルバイオロジーにより、薬剤や有害物質、アミノ酸などの低分子化合物が示す生理活性の分子メカニズムを解明することは、生命科学の基礎研究の発展に多大に貢献するばかりでなく、新たな創薬ターゲットの発見や、副作用の無い次世代薬剤の開発やテラーメイト医療の発展などが実現可能となり、人間社会への多大な貢献が期待されます。

### ケミカルバイオロジー研究との出会い

私が、ケミカルバイオロジーに足を踏み入れたのは、キナーゼ阻害剤であるアデノシン類似物質DRBによる転写反応の阻害メカニズムの研究を始めた1995年頃からのことです。そのきっかけになったのは、SGbeads(芯にポリスチレンを持ち、表面をポリグリジルメタクリレートで被覆)に転写因子ATF/CREB配列(特異塩基配列を持つ2本鎖DNA)を固定化し、HeLa細胞核抽出液からワンステップでDNA結合性因子をアフィニティ精製した結果、同じ塩基配列を認識・結合するATF/CREBファミリーに属する8種類の全てのメンバーが一挙に単離されました。さらに驚いたことに、それら転写因子メンバーと共に、DNAには結合しないキナーゼ活性が同時に単離されることを見出しました<sup>1)</sup>。そこで、DNA結合性転写因子がキナーゼ活性をプロモータ上にリクルートすると考え、それならばこのキナーゼ活性は転写反応に何らかの影響を与えるのではないかと推測しました。それを検討する手つ取り早い方法として、キナーゼ活性の阻害剤を思いつき、探索しました。幸運にも、約60年前に抗ウイルス剤として開発され、その当時まで転写伸長反応を抑制するキナーゼ阻害剤として有名であったDRB

が、このキナーゼ活性を見事に阻害することを見出しました。当時、DRBの作用メカニズムは未だ解明されておらず、世界の第一戦級の転写研究者がこぞって、その作用メカニズムに大変興味を持っており、ひそかに研究を進めていました。そのような研究背景の下に、DRBの転写阻害メカニズムの解析をin vitro転写系とその再構成系を用いて行いました。その結果、見事にDRBによるRNAポリメラーゼIIの転写伸長反応の阻害メカニズムを世界で最初に解き明かすことに成功しました。また、その阻害反応に関与する二つの新規タンパク質性因子(DSIF<sup>2</sup>)およびNELF<sup>3</sup>)を単離・同定することに成功し、それらの因子の機能を明らかにしました。

このキナーゼ阻害剤DRBの研究経験から、低分子化合物を用いて複雑な生体反応の制御機構やネットワークを解明することは、今後生命科学の主流になると思いました。

## 高機能性ナノ磁性ビーズ「FGbeads®」

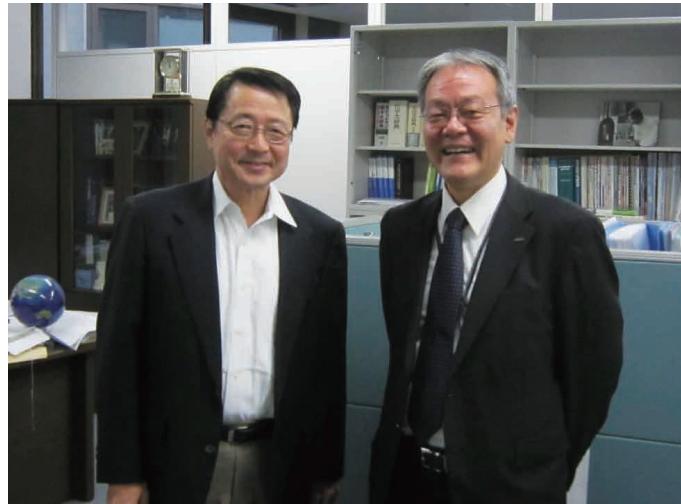
私が東京工業大学在籍時に開発したSGbeads、FGbeads<sup>®</sup>(SGbeads+フェライト)は、ナノサイズの微粒子が極めて有効なアフィニティ精製用担体になり得ることを示しました<sup>4),5)</sup>。このビーズは(1)分散性が良く効率的な結合を行うことができる、(2)タンパク質の非特異的な吸着が極めて少ない、(3)有機溶媒に耐性であり様々なリガンドを固定化できる、といった特徴を有しています。開発したビーズの表面に多彩なリガンドを目的に応じて固定化したものは、タンパク質ライブラリー、化合物ライブラリーから固定化リガンドに選択的に結合する標的物質あるいは標的物質群をワンステップで、しかも高純度に、回収効率良くアフィニティ精製することを可能としました。これは従来法では不可能であったことを実現可能にした革新的な技術です。

## FGbeads<sup>®</sup>を使用した標的タンパク質精製

ケミカルバイオロジーにおいて、最も重要なポイントとなるのが、低分子化合物の標的となり、作用と関係するタンパク質を如何に的確かつ簡単に単離・同定するかということです。FGbeads<sup>®</sup>はこの点に優れており、今までに多彩な薬剤(抗がん剤<sup>6</sup>)、抗炎症剤、抗リウマチ剤、骨粗鬆症剤<sup>7)</sup>、糖尿病薬、鎮痛剤、免疫抑制剤など)や環境ホルモン、また、食品関連としてアミノ酸やビタミン、さらに、多彩な応用展開が期待されるポルフィリン/ヘムなどに対する生体内の標的タンパ



●ゼブラフィッシュの前で議論する半田先生



●半田先生と当社研究所所長

ク質を単離・同定し、それらの作用メカニズムを標的タンパク質を基にして解析しています<sup>8)</sup>。また、AAVウイルスタンパク質や病原性大腸菌O157<sup>9)</sup>や病原性赤痢菌の毒素性タンパク質などの標的タンパク質も同様な手法で単離・同定できており、それら相互作用による標的タンパク質の機能変換を解析し、ウイルスタンパク質の遺伝子組換え技術への応用展開や、細菌毒素を標的とした診断・予防・治療薬の開発などに役立つ情報が得られています。さらに、標的タンパク質の低分子化合物との相互作用や生理作用などの情報を基盤として、創薬に向けた応用展開や実用化を目指して研究を行っています。その一環として、標的となるタンパク質やその機能ドメインを指標として、これに選択的に結合する新規薬剤を化合物ライブラリーである放線菌培養液からスクリーニングするシステムも開発しています。

最近では、FGbeads<sup>®</sup>を用いて、催奇性で一時は市場から撤退したのにもかかわらず、抗がん剤で市場に舞い戻った極めて稀有な薬剤サリドマイドの一つの結合タンパク質がセレブロンであることを見出し、セレブロンが催奇性の原因因子であることを証明しました<sup>10)</sup>。現在、抗炎症剤、糖尿病薬、抗がん剤などの標的タンパク質の探索と、標的タンパク質が関わる生体反応の制御機構やネットワークやシグナル伝達関連の研究を国内外の研究機関と共同で推進しており、新規薬剤開発を目指しています。

### Reference

- 1) T. Wada et al., J. Virol., **65**, 557 (1991).
- 2) T. Wada et al., Genes Dev., **12**, 343 (1998).
- 3) Y. Yamaguchi et al., J. Biol. Chem., **274**, 8085 (1999).
- 4) N. Shimizu et al., Nature Biotech., **18**, 877 (2000).
- 5) K. Nishio et al., Coll. and Surf. B, **64**, 162 (2008).
- 6) H. Uga et al., Mol. Pharm., **70**, 1832 (2006).
- 7) Y. Masaike et al., Mol. Pharm., **77**, 262 (2009).
- 8) S. Sakamoto et al., Chem. Rec., **9**, 66 (2009).
- 9) Y. Iizumi et al., Cell Host & Microbe, **2**, 383 (2007).
- 10) T. Ito et al., Science, **327**, 1345 (2010).

### □経歴

#### 半田 宏(はんだ ひろし)

1972年 慶應義塾大学医学部卒業後、同大学大学院医学研究科博士課程終了、医学博士。

アメリカ国際衛生研究所、マサチューセッツ工科大学留学(1993年にノーベル生理学医学賞を受賞したPhillip A. Sharp博士に師事)。

東京大学医学部 助手、助教授を経て、1991年より東京工業大学 教授、2012年 退官。

現在、東京医科大学 特任教授。

## FAQ — FG beads®について

**Q1. FG beads®のサイズはどのくらいですか?**

190 nm±20 nm程度です。

**Q2. FG beads®の種類はどのように選択しますか?**

現在12種類あるビーズの中から固定化する化合物やタンパク質に合わせて、最適な官能基を有するFG beads®を選択します。

**Q3. FG beads®の種類は?**

現在、リンカー末端の官能基の違いにより、12種類のFG beads®を販売しています。他のラインナップについても随時検討中です。

**Q4. FG beads®1mgあたりの粒子数はいくつですか?**

約1.8×10<sup>11</sup>個です。

**Q5. FG beads®のリンカーの長さはどのくらいですか?**

約1 nmです。

**Q6. FG beads®の官能基量はどのくらいですか?**

基本ビーズのエポキシ基量は1μmol/ビーズ1mg、COOHビーズおよびNHSビーズの官能基量は200~300nmol/ビーズ1mgです。  
その他のビーズについてはホームページをご参考下さい。

**Q7. アフィニティ精製されるタンパク質の親和性はどれくらいですか?**

通常、アフィニティ精製されるタンパク質のリガンドへの親和性は、解離定数(Kd)で10<sup>-6</sup> M以下程度です。親和性が低い場合、結合タンパク質が回収できなかったり、バックグラウンドが高くなる場合があります。

☆その他のFAQはこちらをご参考ください ▶ <http://www.magneticnanoparticle.jp>

## お知らせ

**キャンペーン実施中!**

**FG beads®が  
期間限定50%OFF**

さらにビーズと同時購入で  
磁石スタンドが30%オフ!

★キャンペーン期間 2015年1月31日まで



**FG beads®のキャラクターができました!**

**えふじ～なちゃん**

誕生日：10月22日

身長：200nm

趣味：釣り

座右の銘：狙った獲物は逃がさない!



## 編集後記

あけましておめでとうございます。FG beads®をお使い頂いている皆様に少しでもお役に立てる情報をお届けしたいとの想いで、このたび情報誌「FG WAVE」を発刊致しました。第一号はいかがでしたでしょうか。

皆様のご意見・ご感想を取り入れながら、より良い情報を発信してまいります。今後ともよろしくお願ひいたします。  
ご意見・ご感想はこちらまで ▶ [FGbeads@tamagawa-seiki.co.jp](mailto:FGbeads@tamagawa-seiki.co.jp)

## Tamagawa 多摩川精機株式会社

【技術的なお問い合わせ】

多摩川精機株式会社 バイオトロニックス研究所

〒395-8515 長野県飯田市大休1879番地

FGbeads@tamagawa-seiki.co.jp

TEL(0265)21-0501(平日9:00~17:00)

FAX(0265)21-1896

【ご注文・販売に関するお問い合わせ】

多摩川精機販売株式会社

バイオ営業部 TEL(0265)56-5421 FAX(0265)56-5426

北関東営業所 TEL(048)833-0733 FAX(048)833-0766

名古屋営業所 TEL(0568)35-3533 FAX(0568)35-3534

大阪営業所 TEL(06)6307-5570 FAX(06)6307-3670

福岡営業所 TEL(092)437-5566 FAX(092)437-5533

<http://www.tamagawa-seiki.co.jp>

<http://www.magneticnanoparticle.jp>

## 販売店