

6-5 生命・錯体分子科学研究領域

生体分子機能研究部門

青野重利(教授)(2002年5月1日着任)

A-1) 専門領域：生物無機化学

A-2) 研究課題：

- a) ヘムを活性中心とする気体分子センサータンパク質の構造と機能に関する研究
- b) ヘムを活性中心とする新規な脱水酵素の構造と機能に関する研究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 本研究ではヘムを活性中心とする一酸化炭素センサータンパク質 CooA, および酸素センサータンパク質 HemAT の構造機能相関の解明を目的として研究を行った。CooA に関しては, 好熱性一酸化炭素酸化細菌 *C. hydrogenoformans* 由来の CooA (Ch-CooA) の結晶構造解析に成功した。今回得られた結晶構造は, 分子中の還元型ヘムにイミダゾールが配位した構造である。本構造は標的 DNA には結合できない不活性型の構造であった。しかし, 今回の構造は 以前に報告されている不活性型 (還元型 CooA) とはいくつか異なる構造を示していた。特に, N 末センサードメインと C 末 DNA 結合ドメインをつなぐリンカー部分の折れ曲がり角度が, 両者で大きくことなっていることが分かった。これらの違いを詳細に検討することにより, CooA 中のヘムに CO が結合した際にどのような構造変化が誘起されることにより CooA が活性化されるのかについて検討した。HemAT に関しては, CO 結合型 HemAT にレーザー光を照射し, CO を光解離させた後の時間分解共鳴ラマンスペクトルの測定を行い, 外部配位子の有無による HemAT 中のヘム近傍構造の変化について検討した。得られた結果を基に, HemAT が酸素をセンシングした後に誘起される構造変化についてのモデルを提案した。
- b) アルドキシム脱水酵素はアルドキシムの脱水反応によりニトリルを生成する反応を触媒する新規なヘム含有酵素である。本年度の研究では, アルドキシム脱水酵素の構造機能相関の解明を目的とし, *Rhodococcus* sp. N-771 株由来のアルドキシム脱水酵素 (OxdRE) の結晶構造解析を試みた。結晶化条件の詳細な検討を行い, いくつかの結晶化条件下で, 構造解析可能な回折データを与える OxdRE の単結晶を得ることに成功した。

B-1) 学術論文

H. YOSHIMURA, Y. MIZUTANI and S. AONO, "The Formation of Hydrogen Bond in the Proximal Heme Pocket of HemAT-Bs upon Ligand Binding," *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **357**, 1053–1057 (2007).

H. KOMORI, S. INAGAKI, S. YOSHIOKA, S. AONO and Y. HIGUCHI, "Crystal Structure of CO-Sensing Transcription Activator CooA Bound to Exogenous Ligand Imidazole," *J. Mol. Biol.* **367**, 864–871 (2007).

B-4) 招待講演

S. AONO, "Mechanism of oxygen sensing and signal transduction in HemAT revealed by resonance Raman spectroscopy," International Symposium on the Biological Application of Vibrational Spectroscopy, Hyogo (Japan), March 2007.

青野重利, 「気体分子により駆動される生体内シグナル伝達の分子機構」第7回日本蛋白質科学会年会, 仙台, 2007年5月.

S. AONO, "Molecular mechanism by which heme-based sensor proteins sense their effector gas molecules," 67th Okazaki Conference "Molecular Science and Chemical Biology of Biomolecular Function," Okazaki (Japan), November 2006.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員、委員

日本化学会生体機能関連化学部会幹事 (2007-).

文部科学省、学術振興会等の役員等

日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員 (2005-2007).

日本学術振興会国際事業委員会書面審査員 (2005-2007).

学会誌編集委員

J. Biol. Inorg. Chem., Editorial Advisory Board (2002-2004).

B-8) 大学での講義、客員

総合研究大学院大学物理科学研究科, 「相関分子科学」2007年12月3日-5日.

B-9) 学位授与

吉村英哲, 「The mechanism of oxygen sensing and signal transduction in the heme-based oxygen sensor protein HemAT from *Bacillus subtilis*」2007年3月, 博士(理学)

B-10) 外部獲得資金

特定領域研究(A) 「生体金属分子科学」 「遷移金属含有型転写調節因子による遺伝子発現調節機構に関する研究」 青野重利 (1996年-1999年).

旭硝子財団 奨励研究助成, 「一酸化炭素による遺伝子発現の調節に関与する新規な転写調節因子CooAに関する研究」 青野重利 (1998年).

特定領域研究(A) 「標的分子デザイン」 「一酸化炭素をエフェクターとする転写調節因子の一酸化炭素応答およびDNA認識機構」 青野重利 (1998年-2000年).

基盤研究(C), 「シグナルセンサーとしてのヘムを有する転写調節因子の構造と機能に関する研究」 青野重利 (2000年-2001年).

特定領域研究「生体金属センサー」 「一酸化炭素センサーとして機能する転写調節因子CooAの構造と機能」 青野重利 (2000年-2004年).

基盤研究(B), 「ヘムを活性中心とする気体分子センサータンパク質の構造と機能」 青野重利 (2002年-2003年).

萌芽研究, 「気体分子センサータンパク質の構造機能解析とそのバイオ素子への応用」 青野重利 (2002年-2003年).

東レ科学技術研究助成金, 「気体分子による生体機能制御のケミカルバイオロジー」 青野重利 (2003年).

基盤研究(B),「生体機能制御に関する気体分子センサータンパク質の構造と機能」青野重利(2004年-2006年).

特定領域研究「配位空間の化学」,「タンパク質配位空間を利用した気体分子センシングとシグナル伝達」青野重利(2005年-2007年).

内藤記念科学奨励金(研究助成),「気体分子による生体機能制御のケミカルバイオロジー」青野重利(2006年).

倉田記念日立科学技術財団 倉田奨励金(研究助成),「一酸化炭素、一酸化窒素、酸素による遺伝子発現制御の分子機構」青野重利(2006年).

基盤研究(B),「気体分子を生理的エフェクターとする金属含有センサータンパク質の構造と機能」青野重利(2007年-2009年).

特定領域研究「細胞感覚」,「ガス分子により駆動される新規なセンサータンパク質の機能発現機構」青野重利(2007年-2008年).

C) 研究活動の課題と展望

これまでは、ヘムをセンサー本体として利用している気体分子センサータンパク質を主な研究対象とし、これらセンサータンパク質の構造機能相関の解明を目的として研究を進めてきた。これらセンサータンパク質の機能は、基本的にはセンサータンパク質が感知するエフェクター分子の有無により、センサータンパク質の分子構造が変化することで機能制御されている。したがってこれらセンサータンパク質の構造機能相関を解明するためには、エフェクター分子存在下および非存在下におけるセンサータンパク質の分子構造を解明することが必須である。ここ数年、活性型CooAの構造解析を試みてはいるが、いまだ成功するには至っていない。また、酸素センサータンパク質であるHemATの構造解析についても未だ成功していない。今後はCooA, HemATの不活性型および活性型の構造決定を目指して研究を行う予定である。また、CooA, HemAT以外の新規なセンサータンパク質に関する研究にも取り組んでいきたい。

桑 島 邦 博 (教授) (2007 年 1 月 1 日 着 任)

A-1) 専門領域：蛋白質科学、生物物理学、生体分子科学

A-2) 研究課題：

- a) α ラクトアルブミンとカルシウム結合性リゾチームのフォールディング機構
- b) α ラクトアルブミンのモルテン・グロビュール状態の特性と生物機能
- c) アミロイド形成能を持つ β_2 ミクログロブリンのフォールディング機構
- d) 大腸菌シャペロニンの機能発現の分子機

A-3) 研究活動の概要と主な成果

- a) α ラクトアルブミンとリゾチームは互いにアミノ酸配列の類似した相同蛋白質であり、それらのフォールディング反応が類似しているか否かを実験的に明らかにすることは、蛋白質のフォールディング問題を考える上で重要である。昨年までの研究で、ヤギ α ラクトアルブミンのフォールディング反応の速度論的解析を行い、フォールディングの遷移状態で構造化する領域は、C ヘリックスと α - β ドメイン境界にあるカルシウム結合部位近傍に局在化していることが明らかになっている。本年は、イヌ乳リゾチームのフォールディング反応の速度論的解析を行い、遷移状態ではカルシウム結合部位の構造は形成されていないことが明らかとなった。したがって、 α ラクトアルブミンとリゾチームは互いに相同で立体構造も類似しているがフォールディング経路が異なることになる。
- b) α ラクトアルブミンのモルテン・グロビュール状態はフォールディング反応の中間体として知られているが、脂肪酸と複合体を形成して腫瘍細胞を選択的に細胞死に導く働きのあることも知られている。このような α ラクトアルブミン - 脂肪酸複合体の物理化学的特性を明らかにすることを目的として、本年は、ヤギ α ラクトアルブミンの酸性条件下におけるモルテン・グロビュール状態の構造を、水素交換二次元 NMR スペクトルを用いて調べた。モルテン・グロビュール状態では C ヘリックス部分がわずかに（水素交換保護度にして 10 ~ 20 程度）安定化していることがわかった。
- c) 透析アミロイドーシスの原因となる β_2 ミクログロブリンのフォールディング機構を調べることを目的として、その酸変性状態からの巻き戻り反応を、ストップフロー法、実時間 NMR スペクトルを用いて解析した。その結果、巻き戻り反応には、不感時間内のバースト相に続いて 4 つの過程が観測された。変性状態では X-プロリンペプチド結合のシス - トランス異性化に由来する二つの分子種が存在し、これらが二つの並行経路に沿って巻き戻ってゆくことが明らかになった。非天然のトランス・プロリン異性体も実質上天然構造まで巻き戻り、その後、ゆっくりとトランス型からシス型へ変換することもわかった（これが 4 つの過程の最後に対応する）。
- d) 大腸菌シャペロニン GroEL は分子量 57 k のモノマーが二重リング状に積み重なった 14 量体であり、ATP 依存的にアロステリックな構造転移を起こして、コ・シャペロニン GroES と複合体を形成する。したがって、GroEL への ATP 結合はその生物機能発現にとって本質的であるが、GroEL モノマーあたりの ATP 結合部位は一つであると考えられている。しかし、最近われわれは、GroEL 単一リング変異体を用いて、ATP 結合によるアロステリック転移の速度論的解析を行い、GroEL モノマーあたり二つの ATP 結合部位があるとの予想をたてた。ATP により誘起される GroEL アロステリック転移の ADP による阻害実験から、400 μ M ATP-100 μ M ADP の条件下では第二 ATP 結合部位が ADP によって占有されることがわかった。この条件下で、azido-ADP による光親和性標識を行い、標識

GroEL を得た。蛍光性亜鉛錯体を用いて標識 GroEL 中のリン酸基の存在を確認できたので、第二 ATP 結合部位の存在が確認されたことになる。今後 第二 ATP 結合部位のアミノ酸配列上の位置を明らかにすることが必要である。

B-1) 学術論文

A. KATO, K. MAKI, T. EBINA, K. KUWAJIMA, K. SODA and Y. KURODA, “Mutational Analysis of Protein Solubility Enhancement Using Short Peptide Tags,” *Biopolymers* **85**, 12–18 (2007).

H. NAKATANI, K. MAKI, K. SAEKI, T. AIZAWA, M. DEMURA, K. KAWANO, S. TOMODA and K. KUWAJIMA, “Equilibrium and Kinetics of the Folding and Unfolding of Canine Milk Lysozyme,” *Biochemistry* **46**, 5238–5251 (2007).

T. OROGUCHI, M. IKEGUCHI, M. OTA, K. KUWAJIMA and A. KIDERA, “Unfolding Pathways of Goat α -Lactalbumin as Revealed in Multiple Alignment of Molecular Dynamics Trajectories,” *J. Mol. Biol.* **371**, 1354–1364 (2007).

B-3) 総説、著書

桑島邦博, 「タンパク質のアンフォールディングとフォールディング」生物物理ハンドブック, 石渡、桐野、美宅編, 分担執筆, 朝倉書店 (2007).

桑島邦博, 「リサーチ・ナビ 文部科学省——特定領域研究『水と生体分子が織り成す生命現象の化学』」未来材料, 2月号, 62–65 (2007).

B-4) 招待講演

桑島邦博, 「蛋白質のフォールディング問題:物質科学と生命科学の接点」日本化学会第87春季年会イブニングセッション「生体分子科学の進展」関西大学千里山キャンパス, 2007年3月.

K. KUWAJIMA, “Molecular Mechanism of Protein Folding,” 1st International Symposium on Nanomedicine-from Basic to Applications-(ISNM2007) & 2nd Molecule-Based Information Transmission and Reception (MB-ITR2007), Okazaki (Japan), April 2007.

桑島邦博, 「真性体および組換え体 ラクトアルブミンの構造の安定性とダイナミクス」平成19年度日本酪農科学シンポジウム, ホテルグランヴェール岐山, 岐阜市, 2007年8月.

K. KUWAJIMA, “Folding of Canine Milk Lysozyme: A Ca^{2+} -Binding Lysozyme,” The 7th KIAS—Soongsil Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), October 2007.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員、委員

日本生物物理学会運営委員 (1992–1993, 1999–2000).

日本蛋白質科学会理事 (2001.4–2005.3).

The Protein Society, Executive Council (2005.8–2007.7).

日本生化学会評議員 (2005–).

学会の組織委員

第24回谷口国際シンポジウム“ Old and New Views of Protein Folding, ”木更津(かずさアカデミアパーク)世話人 (1999).

The 1st International Conference on Biomedical Spectroscopy: From Molecule to Men, Cardiff (U.K.), 組織委員 (2002).

The 1st Pacific-Rim International Conference on Protein Science, Yokohama (Japan), 組織委員 (2004).

KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), 組織委員 (2001-).

日本生物物理学会第45回年会, 横浜(パシフィコ横浜) 年会長 (2007).

文部科学省、学術振興会等の役員等

科学研究費審査部会専門委員会委員 (2002, 2004).

JST 若手個人研究推進事業(CREST)領域アドバイザー (2001-2005).

JST 戦略的創造研究推進事業評価委員 (2004, 2005).

学会誌編集委員

Folding & Design, Editorial Board (1996-1998).

Biochimica et Biophysica Acta, Editorial Board (1998-2003).

J. Biochem. (Tokyo), Editorial Board (1997-2002).

Protein Science, Editorial Board (2001-2006).

Proteins: Structure, Function & Bioinformatics, Editorial Manager (1993-).

J. Mol. Biol., Editorial Manager (2004-).

BIOPHYSICS, Editorial Manager (2005-).

Spectroscopy—Biomedical Applications, Editorial Board (2002-).

科学研究費の研究代表者、班長等

特定領域研究「水と生体分子が織り成す生命現象の化学」領域代表者 (2003-2007).

その他

大阪大学蛋白質研究所外部評価委員 (2000, 2007).

B-8) 大学での講義、客員

Lund 大学(スウェーデン)大学院医学研究科博士論文審査員(Opponent) Jenny Petterson, " Structure-Function Analysis of HAMLET- human α -lactalbumin made lethal to tumor cells, "2007年12月, Ph.D.

B-10)外部獲得資金

一般研究(A), 「シャペロニン GroEL の標的タンパク質認識の分子機構」 桑島邦博 (1995年-1997年).

基盤研究(B), 「シャペロニンの機能発現の分子メカニズム」 桑島邦博 (1998年-1999年).

基盤研究(B), 「高圧温度ジャンプ法と計算機シミュレーションによる蛋白質フォールディング研究」 桑島邦博 (2000年-2002年).

基盤研究(C) (企画調査) 「蛋白質フォールディング研究の企画調査」 桑島邦博 (2001年).

特定領域研究(公募) 「蛋白質一生」 「大腸菌シャペロニンの機能発現の速度論」 桑島邦博 (2002年-2003年).

特定領域研究(公募) 「ゲノム情報科学」 「蛋白質フォールディングの物理化学的解析」 桑島邦博 (2002年)

特定領域研究(計画(2)) 「水と生体分子」 「蛋白質フォールディング機構の物理化学的解明」 桑島邦博 (2003年-2007年).

特定領域研究(計画(1)) 「水と生体分子」 「水と生体分子が織り成す生命現象の化学に関する研究の総括」 桑島邦博 (2003年-2007年).

基盤研究(B), 「シャペロニンの機能発現の速度論的解析」 桑島邦博 (2005年-2007年).

C) 研究活動の課題と展望

蛋白質のフォールディング問題は物理化学としても興味深いが、生命科学や医学とも深い関わりを持っている。特に、フォールディング中間体であるモルテン・グロビュール状態の α ラクトアルブミンが脂肪酸(オレイン酸)と複合体(HAMLET)を形成すると抗腫瘍活性を発現するのは興味深い現象であるが、この現象の物理化学的基盤は、今のところ、全く不明である。来年の一つの目標は、水素交換標識と二次元NMRスペクトルを利用してHAMLET複合体の構造解析を行うことである。また、シャペロニンは細胞内の蛋白質フォールディングに関わっており、シャペロニンの作用の分子機構を明らかにすることは、蛋白質フォールディングとより高次の生命現象との関係を解き明かす上で重要である。GroELの第二のATP結合部位のアミノ酸配列上の位置を同定することは来年の大きな課題である。来年は、さらに、水素交換標識二次元NMRを用いてGroEL/ES複合体の構造のダイナミクスを解析する課題にも取り組んでゆきたい。

藤 井 浩 (准教授) (1998年3月1日着任)

A-1) 専門領域：生物無機化学、物理化学

A-2) 研究課題：

- a) 酸化反応に関与する金属酵素反応中間体モデルの合成
- b) 亜硝酸還元酵素の反応機構の研究
- c) 小分子をプローブとした金属酵素の活性中心の構造と機能の相関

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 生体内で酸化反応に関与する金属酵素は、その反応中に高酸化状態の反応中間体を生成する。この高酸化状態の反応中間体は、酵素反応を制御するキーとなる中間体であるが、不安定なため詳細が明らかでない。また同様な反応中間体は、金属錯体を触媒として用いる酸化反応中にも存在すると考えられている。酸化反応に関わる金属酵素の機能制御機構を解明するため、高酸化反応中間体のモデル錯体を合成し、電子構造と反応性の関わりを研究した。オキソ鉄4価ポルフィリン カチオンラジカル錯体とシクロヘキセンの反応を速度論的に解析した結果、シクロヘキセンのアリル位水酸化反応がエントロピー制御であることを明らかにした。また、立体障害をもつマンガン3価サレン錯体からオキソマンガン4価サレン錯体の合成、同定に成功した。マンガンイオンに配位したオキソ配位子は、容易にプロトン化を受けてマンガン4価ヒドロキシ錯体に、さらにはマンガン3価フェノキシラジカル錯体に変化することを明らかにした。
- b) 地中のバクテリアの中には、嫌気条件で硝酸イオンを窒素に還元する一連の酵素が存在する。これらの過程で、亜硝酸イオンを一酸化窒素に還元する過程を担う酵素が亜硝酸還元酵素である。銅イオンを活性中心にもつ本酵素の反応機構をモデル錯体から研究した。イミダゾール基やピラゾール基をもつ3座配位子から銅1価亜硝酸錯体の合成に成功した。
- c) 金属酵素と強く結合する小分子をプローブとした構造・機能測定法の開発を行った。 ^{63}Cu NMRは、シグナルが極端に広幅化するため、観測困難な核種の一つであった。我々は、銅イオンに一酸化炭素が配位すると、 ^{63}Cu NMRシグナルが極端に先鋭化することを見出した。種々の配位子から銅錯体を合成し、一酸化炭素による先鋭化を検討した。その結果、合成したすべての錯体で ^{63}Cu NMRシグナルの先鋭化が観測できた。線幅の温度依存性から、一酸化炭素は銅イオンの核四極子緩和過程を変化させていることがわかった。

B-1) 学術論文

M. KUJIME, T. KURAHASHI, M. TOMURA and H. FUJII, “ ^{63}Cu NMR Spectroscopy of Copper(I) Complexes with Various Tridentate Ligands: CO as a Useful ^{63}Cu NMR Probe for Sharpening ^{63}Cu NMR Signals and Analyzing the Electronic Donor Effect of a Ligand,” *Inorg. Chem.* **46**, 541–551 (2007).

A. TAKAHASHI, T. KURAHASHI and H. FUJII, “Activation Parameters for Cyclohexene Oxygenation by an Oxoiron(IV) Porphyrin π -Cation Radical Complex: Entropy Control of an Allylic Hydroxylation Reaction,” *Inorg. Chem.* **46**, 6227–6229 (2007).

B-4) 招待講演

藤井 浩, 「高原子価ヘム酵素反応中間体の反応選択性」分子研研究会「ヘム代謝に関わる酵素の分子科学」岡崎, 2007年3月.

H. FUJII, “Role of highly conserved three-histidines ligand environment of type-2 copper site in copper containing nitrite reductase,” 13th International Conference on Bioinorganic Chemistry, Vienna (Austria), July 2007.

B-6) 受賞、表彰

高橋昭博, 日本化学会学生講演賞 (2007).

B-8) 大学での講義、客員

兵庫県立大学大学院生命理学研究科, 客員准教授, 2007年2月-.

B-10) 外部獲得資金

奨励研究(A), 「ヘム酵素の軸配位子が多様な酵素機能を制御する機構の解明」藤井 浩 (1997年-1999年).

重点領域研究(公募)「生体金属分子科学」, 「チトクロームc酸化酵素反応中間体モデル錯体の構築と反応機構の研究」藤井 浩 (1997年-1998年).

上原記念生命科学財団 研究奨励金, 「ヘムオキシゲナーゼにおける反応特異性およびヘム代謝機構の研究」藤井 浩 (1999年).

重点領域研究(公募)「生体金属分子科学」, 「¹⁷O-NMRによる銅-酸素錯体の配位した酸素の電子構造と反応性の研究」藤井 浩 (1999年).

内藤財団 科学奨励金, 「ヘムオキシゲナーゼによる位置特異的ヘム代謝機構の解明」藤井 浩 (2000年).

基盤研究(C), 「合成ヘムとミオグロビン変異体による亜硝酸還元酵素モデルの構築と反応機構の研究」藤井 浩 (2000年-2002年).

基盤研究(B), 「単核非ヘム酵素反応中間体としての高酸化オキソ錯体の合成と反応性の研究」藤井 浩 (2002年-2004年).

大幸財団 海外学術交流助成金, 「第3回ポルフィリンとフタロシアニンに関する国際会議での研究発表」藤井 浩 (2004年).

基盤研究(B), 「立体構造にもとづく基質結合サイトの再構築による酵素反応選択性の制御」藤井 浩 (2004年-2007年).

特定領域研究(公募)「配位空間」, 「金属酵素のナノ反応空間における基質の配向および反応選択性の制御」藤井 浩 (2005年-2006年).

C) 研究活動の課題と展望

生体内の金属酵素の構造と機能の関わりを, 酵素反応中間体の電子構造から研究している。金属酵素の機能をより深く理解するためには, 反応中間体の電子状態だけでなく, それを取り囲むタンパク質の反応場の機能を解明することも重要であると考え。これまでの基礎研究で取得した知見や手法をさらに発展させて, 酵素, タンパクのつくる反応場の特質と反応性の関係を解明していきたいと考える。また, これらの研究を通して得られた知見を基に, 酵素機能変換法の新概念を確立できるよう研究を進めたいと考える。

生体分子情報研究部門

宇理須 恒 雄 (教授) (1992年5月1日着任)

A-1) 専門領域：電子シンクロトロン放射光光化学反応、ナノバイオエレクトロニクス

A-2) 研究課題：

- a) 放射光エッチングによる微細加工とその表面への生体情報伝達システムの構築
- b) 生体材料の AFM および赤外反射吸収分光法 (BML-IRRAS) による評価
- c) 神経細胞ネットワーク診断素子開発と基礎医学応用

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 放射光エッチングの特性を生かして、生体情報システムと Si 電子回路システムの融合を目指す。前者はイオンによる電気伝導系で後者は電子による電気伝導系である。両者を結合する基本素子は膜タンパクのイオンチャンネルである。Si 基板に貫通穴を形成し、そこに脂質二重膜 / イオンチャンネル集積構造を形成しチャンネル前後に電極を取り付けた構造 (イオンチャンネルバイオセンサー) を作成する。我々の素子も含め、従来型の素子においては、動作寿命が 30 分程度でかつ不安定 (素子をくみ上げたあとしばしば素子が動作しない) という欠点があった。2007 年度は、素子内で細胞を培養できる新構造を提案し製作に成功した。従来型の素子では創薬スクリーニング応用しか用途が無かったが、我々の新素子の成功で、細胞の機能計測やイオンチャンネルの評価など広い応用が一気に開けたと言える。また、XeF₂ ガスによる放射光エッチングにより、微細機械加工の難しい PDMS が放射光エッチングできることを初めて確認した。これにより、PDMS によるマイクロ流路形成や細胞外マトリックスの印刷などにおいて従来できなかった各種の構造を形成することが可能となった。
- b) 脂質二重膜 / 膜タンパク集積系は、細胞の基本的機能を支配する、脂質 - タンパクやタンパク - タンパク相互作用を調べる興味深い反応場と言える。この構造と機能の研究は分子科学の新分野であるとともに、上記の素子構造形成にも重要である。2007 年度は 不透明基板の脂質二重膜の動きを単一光子レベルで観測することに成功した。脂質分子の拡散定数を単一分子レベルで計測した。Aβ40 の凝集がアルツハイマー病発症の原因とする機構が提案されている。スフィンゴミエリン (SM), コレステロール (Co) およびガングリオシド (GM1) からなる平面脂質二重膜をマイカおよび SiO₂ 表面に形成した。マイカ表面ではユニークな相分離が観測されるが、SiO₂ 表面では均一な相しか観測されない、という表面構造依存性が見られた。さらにマイカ表面では Aβ40 の凝集反応が SiO₂ 表面に比べて桁がいに早くすすみ、凝集体の構造も方向性を持ったフィブリル状となる。これらの現象が GM1 分子の分子構造変化が Aβ40 の凝集速度の変化に関与していると考え分子動力学による解析を進めている。水中で脂質二重膜構造や膜タンパクの構造を評価するための、水中その場観察用赤外反射吸収スペクトル装置の立ち上げを完了し各種のタンパク質のスペクトル測定を開始した。
- c) 神経細胞ネットワーク診断素子開発に関連して、神経細胞に変化することが知られている PC12 細胞について、マイクロ流路内での培養技術の開発、光で神経細胞の活動電位を発生させることのできるチャンネルロドプシンを発現した C2C12 細胞のシリコン基板上での培養実験、を開始した。

B-1) 学術論文

R. AOKI, T. ARAKAWA, N. MISAWA, R. TERO, T. URISU, A. TATEUCHI and T. OGINO, “Immobilization of Protein Molecules on Step-Controlled Sapphire Surfaces,” *Surf. Sci.* **601**, 4915–4921 (2007).

T. ASANO, Z. -L. ZHANG, H. UNO, R. TERO, K. SUZUI, S. NAKAO, T. KAITO, K. SHIBASAKI, M. TOMINAGA, Y. UTSUMI and T. URISU, “Fabrication of a Planar Type Patch-Clamp Biosensor Using Silicon on Insulator Substrate,” *J. Surf. Sci. Soc. Jpn.* **28**, 385–390 (2007).

Z. L. ZHANG , T. ASANO , H. UNO, R. TERO , M. SUZUI, S. NAKAO, T. KAITO, K. SHIBASAKI, M. TOMINAGA, Y. UTSUMI, Y. L. GAO and T. URISU, “Fabrication of Si-Based Planar Type Patch-Clamp Biosensor Using SOI Substrate,” *Thin Solid Films* **516/9**, 2831–2833 (2007).

R. TERO, T. UJIHARA and T. URISU, “Supported Lipid Bilayers Membranes on SiO₂ and TiO₂: Substrate Effects on Membrane Formation and Shape Transformation,” *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **6769**, 67690J (2007).

B-4) 招待講演

T. URISU, “Developments of Ionchannel Biosensor and Plasma Process,” The 1st Workshop on Biological Applications of Plasma/Photon Processing, Osaka, March 2007.

T. URISU, “Development of Planer type ion-channel biosensor,” The 5th International Forum of Post-Genome Technologies (5th IFPT), Suzhou (China), September 2007.

T. URISU, “Si based planer type ion-channel biosensor and its applications,” The 2007 International Conference on Solid State Devices and Materials, Tsukuba, September 2007.

宇理須恒雄,「イオンチャンネルバイオセンサーの開発と応用」日本学術振興会分子ナノテクノロジー第174委員会, アクトシティ浜松コンgresセンター, 2007年6月.

宇理須恒雄,「シリコンを基板としたインチャンネルバイオセンサーの開発と応用」第68回応用物理学学会学術講演会シンポジウム, 2007年9月.

宇理須恒雄,「イオンチャンネルバイオセンサーの開発とアルツハイマー発症機構解明への応用」放射光表面科学研究会, 東京大学化学科講堂, 2007年12月.

宇理須恒雄,「イオンチャンネルバイオセンサーの開発と応用——物質・分子科学者による脳機能研究の重要性——」早稲田大学125周年記念講演会, 早稲田大学大隈講堂, 2007年12月.

宇理須恒雄,「イオンチャンネルバイオセンサーの開発と応用」日本生物物理学学会第45年会, パンフィコ横浜, 2007年12月.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員、委員

レーザー学会評議員 (1983–1985).

日本放射光学会評議員 (1993–1994, 1997–1998, 2001–2002).

電気学会, 放射光励起プロセス技術調査専門委員会幹事 (1992–1994).

電気学会, 放射光による材料加工技術調査専門委員会委員長 (1994–1997).

大型放射光施設安全性検討委員会委員 (1993–).

東北大学電気通信研究所研究外部評価委員 (1995–).

日本工業技術振興協会, 放射光の半導体への応用技術研究委員会顧問委員 (1995–2000).
新機能素子研究開発協会, 新世紀素子等製造評価技術の予測委員会 / ハードフォトン技術研究部会委員 (1995).
姫路工業大学ニュースパル利用検討委員会委員 (1996–1998).
姫路工業大学ニュースパル新素材開発利用専門委員会委員 (1999–2000).
近畿通産局, 超次世代原子デバイスの自己形成技術に関する調査委員会委員 (1997–1998).
電気学会, 放射光・自由電子レーザープロセス技術調査専門委員会委員 (1997–1999).
放射線利用振興協会, 放射線利用技術指導研究員 (1997.11.18–20).
日本原子力研究所, 研究嘱託 (1998.4–2002.3).
科学技術庁, 「顕微光電子分光法による材料, デバイスの高度分析評価技術に関する調査」調査推進委員会委員 (1998–1998).
科学技術庁, 「顕微光電子分光法による材料, デバイスの高度分析評価技術に関する調査」研究推進委員会委員 (1999–2000).
日本原子力研究所, 博士研究員研究業績評価委員 (1998–1999).
佐賀県シンクロトン光応用研究施設整備推進委員会委員 (2000–2001).
科学技術振興調整費「顕微光電子分光法による材料・デバイスの高度分析評価技術に関する研究」研究推進委員 (1999–2002).
科学技術振興調整費「カーボンナノチューブエレクトロニクス研究」外部運営委員 (2001–2003).
日本学術振興会学術創生研究費書面審査委員 (2001).
科学技術交流財団「ナノ反応場とバイオエレクトロニクスインターフェイス制御研究会」座長 (2001.4–2003.3).
日本原子力研究所研究評価委員会, 光科学研究専門部会専門委員 (2002.11.1–2003.3.31).
電気学会「量子放射ビームを用いたナノ・バイオプロセッシング技術調査専門委員会」アドバイザー (2004.5–).
日本表面科学会評議員 (2003.4–).
日本放射光学会評議員 (2003.4–2006.12).
財団法人放射線利用振興協会, 放射線利用技術指導研究員 (2006.3.28–29).

学会の組織委員

マイクロプロセス国際会議論文委員 (1992–).
第1回光励起プロセスと応用国際会議論文委員 (1993).
VUV-11組織委員会、プログラム委員会委員 (1993–1995).
International Workshop on X-ray and Extreme Ultraviolet Lithography, 顧問委員 (1995–2000).
SRI97組織委員会プログラム委員会委員 (1995–1997).
SPIE's 23rd, 24th, 25th Annual International Symposium on Microlithography, 論文委員 (1997, 1998, 1999).
レーザー学会第19回年次大会プログラム委員 (1998–1999).
レーザー学会第23回年次大会プログラム委員 (2002–2003).
UK-JAPAN International Seminar, 組織委員長 (1999, 2000).
Pacifichem 2000, Symposium on Chemical Applications of Synchrotron Radiation, 組織委員 (2000).
MB-ITR2005, 2006, 2007, 組織委員長 (2005, 2006, 2007).

学会誌編集委員

JJAP 特集論文特別編集委員 (1992–1993).

電気学会, 電子情報システム部門誌特集号編集委員 (1995–1996).

JJAP 特集論文特別編集委員 (1998).

Appl. Surf. Sci., 編集委員 (2001–2003).

e-Journal of Surface Science and Nanotechnology, Advisory Board (2003).

日本真空協会「真空」誌編集委員会委員 (2004–).

日本表面科学会, 出版委員 (2005.6–2007.5).

B-10)外部獲得資金

総合研究大学院大学, 共同研究, 「化学的ナノ加工の基礎の確立」宇理須恒雄 (1996年–1998年).

基盤研究(B), 「放射光励起反応による新ナノ反応場の構築とSTMによる評価」宇理須恒雄 (2000年–2003年).

総合研究大学院大学, 共同研究, 「シリコン基板上への生体機能物質の集積——ナノバイオエレクトロニクスの構築——」宇理須恒雄 (2001年–2003年).

特定領域研究(公募研究), 「放射光赤外反射吸収分光による膜タンパク・脂質二重膜表面反応場の極微構造解析」宇理須恒雄 (2005年–2006年).

特定領域研究(公募研究), 「イオンチャンネルレコーディング固体素子の開発とペインプロテオーム時空間解析応用」宇理須恒雄 (2006年).

特定領域研究(公募研究), 「イオンチャンネルに着目したアルツハイマー発症初期過程の網羅的探索」宇理須恒雄 (2007年–2008年).

基盤研究(A), 「イオンチャンネルバイオセンサーの単一神経細胞解析への応用」宇理須恒雄 (2007年–2010年).

財団法人コスメトロジー研究振興財団第16回研究助成, 「二酸化チタン上に形成した脂質二重膜への表面特性の影響およびUV照射効果」手老龍吾 (2005年–2006年).

財団法人花王芸術・科学財団平成18年度研究助成, 「固体表面機能を利用した平面脂質二重膜の物性制御とその評価」手老龍吾 (2006年–2007年).

若手研究(B), 「固体表面機能を活用した脂質二重膜の構造・物性・非対称性制御とその評価」手老龍吾 (2006年–2008年).

C) 研究活動の課題と展望

2001年よりシリコン表面への生体物質集積の研究をはじめたが, 2007年度は大きな進展があった。第一は, アルツハイマー病発症機構に関係してアミロイドベータ ($A\beta$) の凝集がガングリオシド GM1 の分子構造および周辺脂質分子のドメイン構造の違いによって反応速度が大きく変わることの発見である。このことは神経変性疾患に共通したタンパク質の凝集において, 従来から言われている分子レベルの研究以上に, 生体内における化学反応において分子科学レベルの研究が重要であることを示唆するものである。もう一つの進展は, 従来のイオンチャンネルバイオセンサーにおいて, 素子に搭載する細胞の寿命が30分程度と短く, かつ素子自体の動作も不安定であるという問題があったが, われわれは, 素子内に置いて細胞を培養する機能を付与することを発案し, これに成功した。これにより, 従来は創薬スクリーニング応用に限られていたイオンチャンネルバイオセンサーが神経細胞の機能計測など学術研究に応用できる道が開かれたと言える。これらの状況を考え今後は, $A\beta$ -GM1凝集体の分子構造の解明を実験とシミュレーションによりすすめるとともに, これと平行して, 神経細胞ネットワークの機能解析素子を開発し, 実際の神経細胞システムにおける $A\beta$ 凝集の原因解明に結びつける。

小澤 岳 昌 (准教授) (2005年4月1日～2007年9月30日)*)

A-1) 専門領域：分析化学、生物物理

A-2) 研究課題：

- a) ミトコンドリア mRNA の可視化検出法に関する研究
- b) 細胞内小分子の可視化検出法に関する研究
- c) ペプチド結合切断酵素活性の可視化検出法に関する研究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 生きた細胞内ミトコンドリアで機能する RNA を、塩基配列特異的に可視化する蛍光プローブを開発した。標的とする mRNA は、ミトコンドリアゲノムから合成される NADH dehydrogenase subunit 6 (ND6) mRNA とした。ND6 mRNA の選択的な認識を目的として、RNA 結合タンパク質 Pumilio の変異体を作製した。ND6 mRNA 配列選択的なプローブの認識を、ゲルシフトアッセイにより実証した。このプローブを用いて、生きた単一のミトコンドリア内における ND6 mRNA の局在とその動態を、蛍光顕微鏡により観察し明らかにした。細胞内在性の mRNA を可視化できる新たな原理に基づくプローブであり、細胞内 RNA の機能解析の進展が期待できる。
- b) 植物個体やツメガエル卵は自家蛍光が強いため、蛍光プローブを用いた生体分子観察が容易ではない。細胞内情報伝達物質の一つ、cyclic guanosine monophosphate (cGMP) を標的分子として、植物個体とツメガエル卵で機能する cGMP を可視化するための生物発光プローブを開発した。生きた培養細胞を用いて、開発したプローブが cGMP を高感度かつ可逆的に可視化できることを実証した。cGMP プローブを発現する遺伝子導入シロイヌナズナを作製した。外界環境変化に応答して、シロイヌナズナ細胞内の cGMP 濃度が上昇することを見いだした。
- c) 生物発光タンパク質 (ルシフェラーゼ) の N 末端と C 末端を連結し、環状構造を有する新たな発光プローブの概念を創出した。ルシフェラーゼの N 末端と C 末端をプロテインスプライシングにより連結した。この環状ルシフェラーゼは発光能が失われていることを確認した。次にペプチド切断酵素 (caspase-3) を作用させると環状ルシフェラーゼの一部が切断され、発光能が回復することを明らかにした。この環状ルシフェラーゼは、マウス個体内で機能する caspase-3 の活性を低侵襲的に可視化する優れたプローブとなることを実証した。

B-1) 学術論文

A. KANNO, Y. YAMANAKA, H. HIRANO, Y. UMEZAWA and T. OZAWA, "Cyclic Luciferase for Real-Time Sensing of Caspase-3 Activities in Living Mammals," *Angew. Chem., Int. Ed.* **46**, 7595–7599 (2007).

T. OZAWA, Y. NATORI, M. SATO and Y. UMEZAWA, "Imaging Dynamics of Endogenous Mitochondrial RNA in Single Living Cells," *Nat. Methods* **4**, 413–419 (2007).

S. B. KIM, A. KANNO, T. OZAWA, H. TAO and Y. UMEZAWA, "Nongenomic Activity of Ligands in the Association of Androgen Receptor with Src," *ACS Chem. Biol.* **2**, 484–492 (2007).

T. OZAWA, Y. NATORI, Y. SAKO, H. KUROIWA, T. KUROIWA and Y. UMEZAWA, "A Minimal Peptide Sequence That Targets Fluorescent and Functional Proteins into the Mitochondrial Intermembrane Space," *ACS Chem. Biol.* **2**, 176–186 (2007).

S. B. KIM, T. OZAWA, H. TAO and Y. UMEZAWA, “A Proinflammatory Cytokine Sensor Cell for Assaying Inflammatory Activities of Nanoparticles,” *Anal. Biochem.* **362**, 148–150 (2007).

M. TAKEUCHI and T. OZAWA, “Methods for Imaging and Analyses of Intracellular Organelles Using Fluorescent and Luminescent Proteins,” *Anal. Sci.* **23**, 25–29 (2007).

B-3) 総説、著書

T. OZAWA and Y. UMEZAWA, “A Genetic Method to Identify Mitochondrial Proteins in Living Mammalian Cells,” *Methods Mol. Biol.* **390**, 119–130 (2007).

T. OZAWA and Y. UMEZAWA, “Identification of Proteins Targeted into the Endoplasmic Reticulum by cDNA Library Screening,” *Methods Mol. Biol.* **390**, 269–280 (2007).

C. WEI, M. YAMOTO, W. WEI, Z. ZHAO, K. TSUMOTO, T. YOSHIMURA, T. OZAWA and Y. J. CHEN, “Genetic Nanomedicine and Tissue Engineering,” *Med. Clin. North Am.* **91**, 889–898 (2007).

小澤岳昌, 「光プローブの新しいデザインと生体機能の可視化」*化学工業*, **58**, 860–864 (2007).

小澤岳昌, 「細胞の構造と機能：細胞内」*ナノテクのためのバイオ入門*, 荻野俊郎、宇理須恒雄編, 共立出版, 7–24 (2007).

B-4) 招待講演

小澤岳昌, 「生きた細胞と生物個体内の生体分子イメージング」名古屋大学公開セミナー, 愛知, 2007年12月.

小澤岳昌, 「生体分子を可視化する分子プローブの開発と応用」日本分光学会・生細胞分光部会, 神奈川, 2007年12月.

T. OZAWA, “Protein engineering for biomolecular imaging,” Tateshina Conference 2007, Nagano, 2007年11月.

小澤岳昌, 「光タンパク質でひろがる生理機能イメージング」学習院大学生命分子科学シンポジウム, 東京, 2007年10月.

小澤岳昌, 「生体分子を光センシングする機能性タンパク質」化学センサー研究懇談会, 徳島, 2007年9月.

小澤岳昌, 「創薬に向けた生体分子イメージングの新たな技術開発」ゲノム創薬フォーラムキーテクノロジー2007, 東京, 2007年9月.

小澤岳昌, 「細胞と生物個体内の生体分子イメージング法」第9回分子ダイナミック分光ワークショップ, 静岡, 2007年7月.

小澤岳昌, 「レポータータンパク質の再構成法を利用した生きた生物個体内の生体分子イメージング」第40回日本発生物学会, 福岡, 2007年5月.

T. OZAWA, “Visualization of organelle-localized proteins in living cells using split-reporter reconstitution analysis,” VII European Symposium of the Protein Society, Stockholm (Sweden), 2007年5月.

T. OZAWA, “Imaging biomolecules in living cells and animals using split-reporter reconstitution analysis,” 1st International Symposium on Nanomedicine, Aichi, 2007年4月.

T. OZAWA, “Genetic approaches to identifying mitochondrial proteins and their localization,” Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Seoul (Korea), 2007年2月.

小澤岳昌, 「細胞と個体内の生体分子イメージング」電気学会バイオ・マイクロシステム研究会, 名古屋, 2007年1月.

B-6) 受賞、表彰

小澤岳昌, 日本化学会進歩賞 (2004).
小澤岳昌, 文部科学大臣表彰若手科学者賞 (2005).

B-7) 学会および社会的活動

学会の組織委員

日本化学会春季年回講演企画委員 (2007-).
東京コンファレンス実行委員 (2004-2006).
日本化学会年会プログラム編成委員 (2004-2005).

学会誌編集委員

日本分析化学会「ぶんせき」編集委員 (2007-).
日本化学会欧文誌編集委員 (2007-).

その他

基礎生物学研究所バイオイメージングアドバイザー委員 (2006-).

B-10) 外部獲得資金

住友財団基礎科学研究助成, 「蛍光共鳴エネルギー移動による細胞内蛋白質間相互作用の可視化と細胞機能発現の解析」
小澤岳昌 (1998年-2000年).

笹川科学研究助成, 「インシュリン情報伝達系に基づく生理活性物質の化学選択性評価法の研究」小澤岳昌 (1999年-2000年).

日産科学振興財団奨励研究, 「糖輸送蛋白質の蛍光プローブによる可視化に関する研究」小澤岳昌 (1999年-2001年).

奨励研究(A), 「インシュリン情報伝達系に基づく生理活性物質の化学選択性評価法の創製」小澤岳昌 (1999年-2001年).

武田科学振興財団一般研究奨励, 「新規蛍光プローブ分子を用いた細胞内タンパク質ネットワークの網羅解析法」小澤岳昌 (2002年-2004年).

若手研究(A), 「プロテインスプライシング反応を利用した機能性プローブ分子の開発と応用」小澤岳昌 (2003年-2006年).

科学技術振興機構さきがけ研究, 「タンパク質のオルガネラ移行と遺伝子発現の非侵襲的時空間解析法の確立」小澤岳昌 (2003年-2006年).

旭硝子財団奨励研究助成, 「動物個体内での遺伝子発現を時空間解析する光プローブの開発」小澤岳昌 (2004年-2006年).

基盤研究(B), 「生体内情報伝達分子の可視化検出法に関する研究」小澤岳昌 (2006年-2008年).

特定領域研究, 「タンパク質立体構造情報に基づく生物発光プローブの開発」小澤岳昌 (2006-2008年).

新エネルギー・産業技術総合開発機構・産業技術研究助成事業, 「低侵襲的生体分子イメージングに向けた生物発光プローブの開発」小澤岳昌 (2006年-2008年).

山田科学振興財団, 「動物個体内の生体分子を可視化する機能性発光タンパク質の開発」小澤岳昌 (2006年-2007年).

上原記念生命科学財団, 「ミトコンドリアRNAの可視化解析」小澤岳昌 (2006年-2007年).

科学技術振興機構さきがけ研究, 「不透明な生体内における細胞内小分子の可視化と光制御法の開発」小澤岳昌 (2007年-2010年).

C) 研究活動の課題と展望

蛍光・発光タンパク質の切断と再連結を利用したタンパク質再構成法は、我々が世界に先駆けて創出した方法であり、未知の生命現象を解明するための新たな基盤技術として多様な応用可能性を有している。これまでに開発したRNAや細胞内小分子検出プローブは、従来困難であった生細胞内で機能する分子の「時空間情報」が得られる特徴を有する。今後は機構内外の共同研究を推進し、プローブを動植物組織・個体に応用した生体分子可視化技術の発展研究と、さらに生命現象の新たな発見を目指す。また生命の本質を理解する上で観る技術に加え、未知の生体分子を同定する技術、および特定の生体分子を制御する技術が今後重要になる。新たな独創的原理に基づいた生体分子のライブラリースクリーニング法や、生体分子の光制御法を開発し、研究をさらに展開し発展させる予定である。

*) 2007年10月1日東京大学大学院理学系研究科教授、分子科学研究所教授兼任

錯体触媒研究部門

魚 住 泰 広 (教授) (2000 年 4 月 1 日 着 任)

A-1) 専門領域：有機合成化学、有機金属化学

A-2) 研究課題：

- a) 完全水系メディア中での触媒反応
- b) 高機能ハイブリッド金属錯体触媒・金属ナノ触媒の設計・開発
- c) 新しい遷移金属錯体の創製

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) パラジウム錯体触媒，ロジウム錯体触媒などを両親媒性高分子によって機能修飾することで，これら遷移金属錯体触媒有機変換工程の多くを完全水系メディア中で実施することに成功した。水中不均一での高立体選択的触媒反応の開発を世界にさきがけて成功した。
- b) 高分子分散型ナノ粒子金属触媒（有機高分子 - 金属粒子のハイブリッド），メソポーラスシリカ担持分子性遷移金属錯体（無機担体 - 有機金属のハイブリッド）金属架橋高分子の自己集積触媒（架橋構造と触媒機能のハイブリッド）を開発した。マイクロ流路内の層流界面での自己集積錯体触媒膜の創製に成功した。
- c) 新しいピンサー錯体の合成方法論を確立した。新方法論によって従来にない全く新しいピンサー錯体合成が可能となり，その物性，反応性を明らかとしつつある。

B-1) 学術論文

Y. M. A. YAMADA, T. ARAKAWA, H. HOCKE and Y. UOZUMI, "A Nanoplatinum Catalyst for Aerobic Oxidation of Alcohols in Water," *Angew. Chem., Int. Ed.* **46**, 704–706 (2007).

Y. UOZUMI, R. NAKAO and H. RHEE, "Development of an Amphiphilic Resin-Dispersion of Nanopalladium Catalyst: Design, Preparation, and Its Use in Aquacatalytic Hydrodechlorination and Aerobic Oxidation," *J. Organomet. Chem.* **692**, 420–427 (2007).

M. KIMURA and Y. UOZUMI, "Development of New P-Chiral Phosphorodiamidite Ligands Having a Pyrrolo[1,2-c]diazaphosphol-1-one Unit and Their Application to Regio- and Enantioselective Iridium-Catalyzed Allylic Etherification," *J. Org. Chem.* **72**, 707–714 (2007).

Y. M. A. YAMADA, H. GUO and Y. UOZUMI, "Tightly Convuluted Polymeric Phosphotungstate Catalyst: An Oxidative Cyclization of Alkenols and Alkenoic Acids," *Org. Lett.* **9**, 1501–1504 (2007).

M. MINAKAWA, K. TAKENAKA and Y. UOZUMI, "Pd Pincer Complex as a Probe to Index the Coordination Ability of Various Ligands," *Eur. J. Inorg. Chem.* 1629–1631 (2007).

Y. M. A. YAMADA and Y. UOZUMI, "Development of a Convuluted Polymeric Nanopalladium Catalyst: α -Alkylation of Ketones and Ring-Opening Alkylation of Cyclic 1,3-Diketones with Primary Alcohols," *Tetrahedron* **63**, 8492–8498 (2007).

Y. UOZUMI, "Asymmetric Allylic Substitution of Cycloalkenyl Esters in Water with an Amphiphilic Resin-Supported Chiral Palladium Complex," *Pure Appl. Chem.* **79**, 1481–1489 (2007).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

Y. UOZUMI, Y. M. A. YAMADA, T. BEPPU, N. FUKUYAMA, M. UENO and T. KITAMORI, "Instantaneous Carbon-Carbon Bond Formation Using a Microchannel Reactor with a Catalytic Membrane," *The Proceedings of μ TAS 2007 Conference*, **1**, 625-627 (2007).

B-3) 総説、著書

魚住泰広, 「両親媒生高分子触媒を用いる水中での有機合成」, *固定化触媒のルネッサンス*, シーエムシー出版, 22-38 (2007).

魚住泰広, 「ピンサー型錯体触媒の新展開」, *ファインケミカル*, シーエムシー出版, **36**, 6, 49-57 (2007).

B-4) 招待講演

魚住泰広, 「高分子担持遷移金属触媒の新展開: 理想の化学変換を目指して」, 日本化学会北海道支部, 函館, 2007年1月.

魚住泰広, "Heterogeneous Aquacatalytic Reactions toward Ideal Chemical Process," 愛媛大学応用化学学科シンポジウム, 松山, 2007年2月.

Y. UOZUMI, "Heterogeneous Aquacatalytic Organic Reactions with Amphiphilic Polymer-Supported Transition Metal Complexes and Nanoparticles," マックスプランク研究所セミナー, Mülheim (Germany), February 2007.

Y. UOZUMI, "Heterogeneous Aquacatalytic Organic Reactions with Amphiphilic Polymer-Supported Transition Metal Complexes and Nanoparticles," ユトレヒト大学化学科セミナー, Utrecht (Netherlands), February 2007.

Y. UOZUMI, "Heterogeneous Aquacatalytic Organic Reactions with Amphiphilic Polymer-Supported Transition Metal Complexes and Nanoparticles," デルフト大学化学科セミナー, Delft (Netherlands), February 2007.

魚住泰広, 「高分子担持ナノ金属粒子触媒の創製と機能開発」, 大学共同利用機関連携による新技術説明会, 東京, 2007年3月.

Y. UOZUMI, "Development of Polymeric Catalysts Realizing Fine Chemical Synthesis in Water," GSC-AON2007, Tokyo, March 2007.

Y. UOZUMI, "Heterogeneous Aquacatalytic Organic Reactions with Amphiphilic Polymer-Supported Transition Metal Complexes and Nanoparticles," カールスバーグ研究所セミナー, Copenhagen (Denmark), March 2007.

Y. UOZUMI, "Heterogeneous Aquacatalytic Organic Reactions with Amphiphilic Polymer-Supported Transition Metal Complexes and Nanoparticles," チャールズ大学有機化学科セミナー, Prague (Czech Republic), March 2007.

魚住泰広, 「シナジスティック機能を発現する遷移金属触媒の開発」, 日本化学会第87回春季大会, 大阪, 2007年3月.

魚住泰広, 「理想科学プロセスを実現する触媒創製: 高機能性不均一触媒の開発研究」, 日本化学会第87回春季大会, 大阪, 2007年3月.

Y. UOZUMI, "Heterogeneous aquacatalytic asymmetric synthesis with polymeric palladium complexes," GSC-3 SYMPOSIUM 3rd international Conference on Green and Sustainable Chemistry, Delft (Netherlands), July 2007.

山田陽一, "Instantaneous Carbon-Carbon Bond Formation Using a Microchannel Reactor with a Catalytic Membrane," ボトムアップ若手の会第2回研究会, つくば, 2007年7月.

山田陽一, 「微小空間系不均一触媒システムの構築」, 第2回Shibasakiセミナー, 東京, 2007年7月.

山田陽一, 「自己組織化金属高分子触媒の創製と有機合成化学への応用」, 大阪大学基礎工学部講演会, 大阪, 2007年8月.

B-5) 特許出願

PCT-JP2007-053583,「マイクロリアクター」魚住泰広、山田陽一、福山尚志、別府朋彦、北森武彦、上野雅晴, 2007年.

B-6) 受賞、表彰

魚住泰広, 有機合成化学協会研究企画賞 (1992).

魚住泰広, 日本薬学会奨励賞 (1997).

山田陽一, 日本薬学会奨励賞 (2005).

魚住泰広, 第6回グリーン・サステナブル・ケミストリー賞、文部科学大臣賞 (2007).

魚住泰広, 平成18年度日本化学会学術賞 (2007).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員、委員

地球環境産業技術研究機構 (RITE) 技術評価分科会委員会 (2002–2004).

コンビナトリアル・ケミストリー研究会代表幹事 (1998–).

有機合成化学協会支部幹事 (1998–).

学会の組織委員

名古屋メダル実行委員 (2000–).

International Conference on Organic Synthesis 実行委員 (2002–2004).

IUPAC meeting “Polymer in Organic Chemistry 2006” 実行委員 (2004–2006).

OMCOS 14 組織委員 (2006–2007).

触媒学会創設50周年記念国際シンポジウム組織委員 (2007–).

文部科学省、学術振興会等の役員等

日本学術振興会第116委員会委員 (1998–).

日本学術振興会科学研究費補助金第一次審査員 (2002–2007).

科学振興調整費審査委員 (2003–2004).

振興調整費「新機能材料開発に資する強磁場固体NMR」研究運営委員 (2004–2007).

学会誌編集委員

日本化学会速報誌編集委員 (2001–2002).

SYNLETT 誌アジア地区編集主幹 (2002–).

Tetrahedron Asymmetry 誌アドバイザー - ボード (2002–).

SYNFACTS 誌寄稿委員 (2005–) (山田陽一)

その他

科学技術振興機構CREST 研究「水中での精密分子変換を実現するナノ遷移金属触媒創製」研究リーダー (2002–2007).

理化学研究所研究チームリーダー (2007–).

B-8) 大学での講義、客員

鳥取大学, 非常勤講師.

九州大学, 客員教授.

総合研究大学院大学物理科学研究科, 「錯体触媒講義」2007年12月17日-18日.

B-9) 学位授与

荒川孝保, 「両親媒性PS-PEG 担持白金族触媒による水中高機能性触媒の開発」2007年3月, 博士(理学)

B-10) 外部獲得資金

基盤研究(B) (展開研究) 「水中での触媒的有機合成プロセス: 環境負荷物質のゼロエミッション化」魚住泰広 (1999年-2001年).

基盤研究(B) (一般研究) 「水中有機合成を実現する両親媒性固相担持触媒の開発」魚住泰広 (1999年-2000年).

特定領域研究(公募: 領域番号 283) 「触媒的不斉ワッカー反応」魚住泰広 (1999年-2001年).

特別研究員奨励費, 「高効率アリル位不斉酸化を実現する錯体触媒の開発研究」Heiko Hocke (2000年-2001年).

特定領域研究(公募: 領域番号 412) 「高い不斉誘起能を持つ新規複素環ユニット開発」魚住泰広 (2001年-2003年).

特定領域研究(計画: 領域番号 420) 「完全水溶液中での遷移金属触媒反応場」魚住泰広 (2002年-2005年).

基盤研究(A) (一般研究) 「水中で機能する高分子分散型複合金属ナノ触媒の創製」魚住泰広 (2003年-2006年).

特定領域研究(計画: 研究項目番号 A03) 「理想化学変換プロセスを実現する新しい水中機能性個体触媒の開発」魚住泰広 (2006年-2009年).

受託研究(RITE) 「優秀研究企画」魚住泰広 (2001年-2002年).

受託研究(マイクロ化学プロセス組合: NEDO・再委託) 魚住泰広 (2002年-2004年).

受託研究(日本化学会: 科学振興調整費・再委託) 魚住泰広 (2000年).

受託研究(第一製薬) 魚住泰広 (2001年-2002年).

受託研究(科学技術振興機構) 魚住泰広 (2003年-2004年).

奨学寄付金(日産化学) 「新規有機合成手法開発研究助成」魚住泰広 (2000年-2006年).

奨学寄付金(ゼリア新薬) 「学術研究助成」魚住泰広 (2000年-2001年).

奨学寄付金(クラレ) 「学術研究助成」魚住泰広 (2000年-2001年).

奨学寄付金(高砂香料) 「不斉合成触媒開発研究助成」魚住泰広 (2000年-2005年).

奨学寄付金(和光純薬) 「学術研究助成」魚住泰広 (2000年).

奨学寄付金(旭硝子財団) 「学術研究助成」魚住泰広 (2000年-2001年).

奨学寄付金(上原記念生命科学財団) 「学術研究助成」魚住泰広 (2001年).

奨学寄付金(住友財団) 「基礎科学研究助成」魚住泰広 (2001年).

研究奨励金(東レ財団) 「科学研究助成」魚住泰広 (2002年).

科学技術振興機構CREST 研究, 「水中での精密分子変換を実現するナノ遷移金属触媒創造」魚住泰広 (2002年-2007年).

若手研究(B), 「高活性な相間移動固相触媒の創製と有機合成反応への展開」山田陽一 (2002年).

若手研究(B), 「高分子マトリックス化金属固相触媒の創製」山田陽一 (2004年-2007年).

留学助成金(上原生命科学記念財団) 「海外留学助成金」山田陽一 (2003年).

奨学寄付金(上原記念生命科学財団) 「学術研究助成」山田陽一 (2005年).

C) 研究活動の課題と展望

数年前にゼロからのスタートを切った精密有機分子変換反応のaqueous-switching, heterogeneous-switching の試みも十分な成果と蓄積を得て、現時点では高度な立体選択機能を合わせ持った触媒の開発に至り、さらには数段階の炭素-炭素結合形成を経る多段階有機合成の全工程・全操作を有機溶剤を全く用いずに実現しつつある。その過程で従来の有機合成手法では獲得し得ない疎水性相互作用に立脚した新規な反応駆動概念を提案することができた。今後さらに基礎科学的論証を重ねる予定である。

またナノパラジウム粒子の高分子マトリクス内での発生・分散と固定化に成功し、アルコール酸化やハロゲン化芳香族の脱ハロゲン反応など、グリーン化学の中心課題を解決しつつある。他の金属種に適用範囲を拡張しつつある。さらにメソポーラスシリカ担持分子性遷移金属錯体、金属架橋高分子の自己集積触媒を開発に注力しつつあり、マイクロ流路内の層流界面での自己集積錯体触媒膜の創製に成功した。

独自に開発した高立体選択的不斉ユニットであるpyrroloimidazolone 骨格ならではの有効な利用を推進しつつあり、上述の水不斉触媒プロセスの達成に加えて、新しいピンサー型錯体触媒の設計・開発に至っている。その過程で見いだしたりガンド導入法によるピンサー錯体構築は従来の種々のピンサー型錯体調製と全く異なる錯体形成経路を経ることから、従来法では合成困難であった立体規制に富むピンサー型錯体の自在調製に道筋をつけた。発展に注力したい。

現時点では競争的研究資金の獲得も順調であり、研究設備などは充足している。大学院生ならびに博士研究員の確保も問題ない。しかし2007年にCREST 研究が終了したことから、今後の研究環境・活力を維持する上で今こそ従来以上の学術成果の達成こそが重要である。

錯体物性研究部門

田 中 晃 二 (教授) (1990 年 3 月 16 日 着 任)

A-1) 専門領域：錯体化学

A-2) 研究課題：

- a) 金属錯体を触媒とする二酸化炭素の多電子還元反応
- b) 水およびアミン配位子の酸化的活性化による新規酸化反応活性種の創造
- c) 化学エネルギーと電気エネルギーの相互変換を目指した反応系の開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 二酸化炭素由来の Ru-CO 結合のカルボニル炭素に連続して二つのヒドリド供給が可能な Ru 錯体の合成に成功した。
- b) Ru-アンミン錯体からのプロトン解離による Ru-アミノラジカル錯体の生成を証明し、アミノラジカル錯体を活性種とするアルコール酸化反応を見出した。
- c) 電気化学的に 2 電子 1 プロトンの酸化還元反応が可能な配位子の合成により、単核の Ru 錯体の 2, 4, 6 電子移動を伴う光化学的多電子酸化還元反応が可能となった。

B-1) 学術論文

H. OHTSU, S. TAKAISHI, K. IMAMURA, A. ISHII, K. TANAKA, M. HASEGAWA and M. YAMASITA, "Remarkable Functions of Long-Chain Alkyl Groups in Halogen-Bridged Nickel(III) Nanowire Complexes," *Eur. J. Inorg. Chem.* 4425–4428 (2007).

H. TANNAI, T. KOIZUMI, T. WADA and K. TANAKA, "Electrochemical and Photochemical Behavior of a Ruthenium(II) Complex Bearing Two Redox Sites as a Model for the NAD⁺/NADH Redox Couple," *Angew. Chem., Int. Ed.* **46**, 7112–7115 (2007).

Y. MIYAZATO, T. WADA, J. MUCKERMAN, E. FUJITA and K. TANAKA, "Generation of Ru(II)–Semiquinone–Anilino Radical through Deprotonation of Ru(III)–Semiquinone–Anilido Complex," *Angew. Chem., Int. Ed.* **46**, 5728–5730 (2007).

D. POLYANSKY, D. CABELLI, J. MUCKERMAN, E. FUJITA, T. KOIZUMI, T. FUKUSHIMA, T. WADA and K. TANAKA, "Photochemical and Radiolytic Production of an Organic Hydride Donor with a Ru^{II} Complex Containing an NAD⁺ Model Ligand," *Angew. Chem., Int. Ed.* **46**, 4169–4172 (2007).

H. TANNAI, T. KOIZUMI and K. TANAKA, "Palladium(II) Complexes Bearing the Terpyridine-Type Tridentate Ligand with Benzo[*b*]-1,5-naphthyridin-2-yl groups," *Inorg. Chim. Acta* **360**, 3075–3082 (2007).

K. TSUTSUI, T. KOIZUMI, K. TANAKA and H. HAYASHI, "Anion-Dependent Selective Formation of Intermolecular Non-Covalent Bonds," *J. Mol. Struct.* **829**, 168–175 (2007).

B-4) 招待講演

K. TANAKA, "Oxidation of Alcohols Aimed at Power Generation from Chemical Energy in Homogeneous Reactions," 233rd ACS National Meeting, Chicago (U.S.A.), March 2007.

K. TANAKA, "Ru-oxyl and -aminyl Radical Complexes Generated through the acid-base equilibrium of Ru-aqua and -amine Complexes," Seminar at Brookhaven National Laboratory, New York (U.S.A.), March 2007.

K. TANAKA, "Generation of Ru-Oxyl and -aminyl Radical Complexes Aimed at Energy Converter from Chemical energy to Electrical One," Japan-US Joint Symposium on Chemistry of Coordination Space, Northwester University, Chicago (U.S.A.), June 2007.

K. TANAKA, "Photochemical and Electrochemical Behavior of Ruthenium(II) Complexes having the Function of Biological NAD⁺/NADH Redox Couple," The First Asian Conference of Coordination Chemistry, Okazaki Conference Center, July–August 2007.

K. TANAKA, "Oxidation of Alcohols Catalyzed by Ru-aminyl Radical Complexes Aimed at Energy Converter," Bioinorganic and Organometallic Perspectives in Activation of Small Molecules, Okazaki Conference Center, November 2007.

田中晃二,「エネルギーサイクルと人工光合成とについて」知財フェスタ in 大阪, 高津ガーデン, 2007年11月.

田中晃二,「化学エネルギーと電気エネルギーの相互変換を目指した錯体触媒による還元的炭素-水素結合生成と酸化的開裂反応」九州大学大学院理学研究科セミナー, 2007年3月.

田中晃二,「持続可能な社会の構築を目指した金属錯体による化学エネルギーと電気エネルギーの相互変換」錯体化学若手の会, 京都大学, 2007年12月.

B-6) 受賞、表彰

日本化学会学術賞 (1999).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員、委員

地球環境関連研究動向の調査化学委員会委員 (1990–1993).

錯体化学会事務局長 (1990–).

科学技術振興事業団・戦略的基礎研究「分子複合系の構築と機能」の研究代表者 (2000–2005).

学会の組織委員

第30回錯体化学国際会議事務局長 (1990–1994).

第8回生物無機化学国際会議組織委員 (1995–1997).

第1回アジア錯体会議計画委員 (2006–2007).

文部科学省、学術振興会等の役員等

日本学術会議連携会員 (2006–).

日本化学会錯体・有機金属ディビジョン主査 (2006–).

日本学術振興会学術センター・化学調査班委員 (2007–).

研究員等審査会専門委員 (1995–1996).

学術審議会専門委員(科学研究費分科会)(1992–1994, 2003–).

文部省重点領域研究「生物無機化学」班長 (1992–1994).

日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員 (1996–1997, 2001–).

次世代研究探索研究会・物質科学系委員会委員 (1997).

社団法人近畿化学協会評議員 (1999–2006).

NEDO 技術委員 (2001–2002).

その他

総合研究大学院大学先導科学研究科構造分子科学専攻長 (2005–2008).

B-10) 外部獲得資金

戦略的創造研究推進事業CREST,「化学エネルギー変換素子の構築」田中晃二 (2001年度–2005年度).

基盤研究(A),「電気エネルギー貯蔵のための二酸化炭素の多電子還元反応」田中晃二 (2005年度–2007年度).

特定領域研究,「化学エネルギー変換のための新規酸化反応活性種の創造」田中晃二 (2007年–2008年).

C) 研究活動の課題と展望

遷移金属上での一酸化炭素と求核試薬との反応は有機合成の最も重要な素反応の一つである。二酸化炭素は金属- η^1 -CO₂錯体を形成させると速やかに金属-CO錯体に変換可能であるが、二酸化炭素還元条件下では金属-CO結合の還元的開裂が起こりCOが発生する。したがって、二酸化炭素を有機合成のC1源とするためにはCO₂由来の金属-CO結合を開裂させることなく各種の試薬と反応させる方法論の開発にかかっている。還元型の配位子をCO₂還元の電子貯蔵庫として使用するのみならず金属-CO結合へのヒドリドの供給により、金属-CO結合の還元を目指している。さらにCO₂の多電子還元反応は、電気エネルギーから化学エネルギーへの変換手段としても大きな期待がかけられる。

アコおよびアミノ金属錯体からのプロトン解離で生じる負電荷を用いて配位子の還元反応を引き起こさせると、オキシルおよびアミルラジカルを有する金属錯体の生成が可能となる。それらの金属錯体を触媒とする有機化合物の酸化反応を行うことで、化学エネルギーから電気エネルギーへのエネルギー変換を目指している。

川 口 博 之 (准教授) (2000 年 5 月 1 日着任)

A-1) 専門領域 : 錯体化学

A-2) 研究課題 :

- a) 多座配位子の錯体化学
- b) 金属錯体による小分子活性化

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) これまで直鎖状に連結した 3 座フェノキシド配位子を用いた前周期遷移金属ヒドリド錯体の合成を行ってきた。本年度は直鎖型から三脚型にフェノキシド基を配列した多座配位子を用いた錯体合成を行った。三脚型配位子を用いることにより、これまで単離が困難であった金属錯体の構造および反応性を明らかにした。
- b) 三脚型配位子をもつヒドリド錯体が窒素分子と容易に反応し、窒素 - 窒素 3 重結合の切断を伴い、ニトリド錯体を与えることを見いだした。
- c) アダマンチル基をオルト位に導入した嵩高いフェノキシド配位子を用いて、通常では合成が困難な低原子価錯体の前駆体となりうる錯体の合成に成功した。

B-1) 学術論文

D. ZHANG, H. AIHARA, T. WATANABE, T. MATSUO and H. KAWAGUCHI, "Zirconium Complexes of the Tridentate Bis(aryloxide)-*N*-Heterocyclic-Carbene Ligand: Chloride and Alkyl Functionalized Derivatives," *J. Organomet. Chem.* **692**, 234–242 (2007).

M. KONDO, Y. IRIE, M. MIYAZAWA, H. KAWAGUCHI, S. YASUE, K. MAEDA and F. UCHIDA, "4,4'-Oxybis(benzoate) Building Ligands: Construction of Coordination Polymers with Heteroorganic Bridges," *J. Organomet. Chem.* **692**, 136–141 (2007)

T. KOMURO, H. KAWAGUCHI, J. LANG, T. NAGASAWA and K. TATSUMI, "[MoFe₃S₄]³⁺ and [MoFe₃S₄]²⁺ Cubane Clusters Containing a Pentamethylcyclopentadienyl Molybdenum Moiety," *J. Organomet. Chem.* **692**, 1–9 (2007).

G. WU, Y. WANG, X. -F. WANG, H. KAWAGUCHI and W. -Y. SUN, "Synthesis and Crystal Structure of Mn(II) and Zn(II) Complexes with 1,3,5-Tris(carboxymethoxy)benzene Ligand," *J. Chem. Crystallogr.* **37**, 199–205 (2007).

L. -Y. KONG, X. -H. LU, Y. -Q. HUANG, H. KAWAGUCHI, Q. CHU, H. -F. ZHU and W. -Y. SUN, "Unusual One-Dimensional Branched-Chain Structures Assembled by a Novel Imidazole-Containing Tripodal Ligand with Cadmium(II) Salts and Their Fluorescent Property," *J. Solid State Chem.* **180**, 331–338 (2007).

Y. SHICHIBU, Y. NEGISHI, T. WATANABE, N. K. CHAKI, H. KAWAGUCHI and T. TSUKUDA, "Biicosahedral Gold Clusters [Au₂₅(PPh₃)₁₀(SC_nH_{2n+1})₅Cl₂]²⁺ (*n* = 2–18): A Stepping Stone to Cluster-Assembled Materials," *J. Phys. Chem. C* **111**, 7845–7847 (2007).

T. MATSUO and H. KAWAGUCHI, "Anisole–Diphenoxide Ligands and Their Zirconium Dichloride and Dialkyl Complexes," *Inorg. Chem.* **46**, 8426–8434 (2007).

F. AKAGI, T. MATSUO and H. KAWAGUCHI, "Dinitrogen Cleavage by a Diniobium Tetrahydride Complex: Formation of a Nitride and Its Conversion to Imide Species," *Angew. Chem., Int. Ed.* **46**, 8778–8781 (2007).

B-6) 受賞、表彰

川口博之, 錯体化学研究会研究奨励賞 (1996).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員、委員

錯体化学会理事 (2006–2007).

学会の組織委員

第一回アジア錯体化学会議事務局 (2007).

学会誌編集委員

錯体化学会誌 (2007).

B-10) 外部獲得資金

徳山科学技術振興財団研究助成, 「キューバン型金属 - 硫黄クラスターの高度集積化」川口博之 (2001年).

若手研究(A), 「架橋型フェノキンド配位子をもつ金属錯体による小分子活性化」川口博之 (2002年–2004年).

特定領域研究(2), 「多座フェノキンド配位子を用いた錯体反応場の構築と小分子活性化」川口博之 (2003年).

特定領域研究(2), 「多座アリールオキンド配位子を用いた錯体反応場の構築」川口博之 (2004年–2005年).

特定領域研究, 「多座配位子による配位空間制御に基づく反応活性高分子錯体の設計と機能化」川口博之 (2005年).

基盤研究(B), 「電子欠損型ヒドリド錯体の合成と機能」川口博之 (2006年–2008年).

特定領域研究, 「前周期遷移金属相乗系錯体の創製と小分子活性化」川口博之 (2006年–2009年).

C) 研究活動の課題と展望

金属錯体を反応場とした窒素分子、一酸化炭素、二酸化炭素等の反応性の乏しい無機小分子の新しい変換反応をこれまでに見いだしてきた。本年度は、これらの反応に於ける中間体の単離を目指し研究を進めてきたが、達成できずにいる。配位子の設計等を検討し、反応活性種の単離、同定を通して、小分子活性化の機構を明らかにしたい。