

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) 酸素センサータンパク質 HemAT の構造と機能に関する研究
- b) 酸素センサードメインを有するジグアニル酸シクラーゼの構造と機能に関する研究
- c) 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) HemAT はバクテリアやアーキア(古細菌)の酸素に対する走化性制御系において酸素センサーとして機能するシグナルトランスデューサータンパク質である。HemAT はグロビンドメインを酸素センサードメインとして利用しており、酸素を選択的にセンシングしている。本研究では HemAT による選択的な酸素センシングの分子機構解明を目的とし、光合成細菌 *Rhodospirillum rubrum* および高度好塩性古細菌 *Halobacterium salinarum* 由来の HemAT を対象とし、これら HemAT 中のヘム近傍構造の詳細な解析を行った。
- b) ジグアニル酸シクラーゼは GTP から cyclic di-GMP を合成する反応を触媒する酵素である。本反応による合成される cyclic di-GMP は、バクテリアのセカンドメッセンジャーとして機能し、バイオフィーム形成を始めとする様々な生理機能制御に関与している。本研究では、*Desulfotalea psychrophila* ゲノム中にグロビン型センサードメインとジグアニル酸シクラーゼが融合した、新規なヘム含有型ジグアニル酸シクラーゼ遺伝子を見出した。大腸菌を用いてヘム含有型ジグアニル酸シクラーゼ(HemDGC)を発現、精製し、その酵素化学的性質を調べた。その結果、HemDGC は分子中のヘムに酸素が結合した場合にのみ、cyclic di-GMP 合成活性を示すことが分かった。
- c) 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。本研究では、*Rhodococcus* sp. N-771 株由来のアルドキシム脱水酵素(OxdRE)の結晶構造解析に成功した。その結果、OxdRE は8本のβストランドから構成されるβバレル構造の両サイドにαヘリックスを有しており、活性中心として機能するヘムはβバレルとαヘリックスに挟まれる位置に存在していることが分かった。

B-1) 学術論文

S. F. EL-MASHTOLY, Y. GU, H. YOSHIMURA, S. YOSHIOKA, S. AONO and T. KITAGAWA, "Protein Conformation Changes of HemAT-Bs upon Ligand Binding Probed by Ultraviolet Resonance Raman Spectroscopy," *J. Biol. Chem.* **283**, 6942–6949 (2008).

S. AONO, "Metal-Containing Sensor Proteins Sensing Diatomic Gas Molecules," *Dalton Trans.* 3137–3146 (2008).

M. NISHIMURA, H. YOSHIMURA, K. OZAWA, S. YOSHIOKA, M. KUBO, T. KITAGAWA and S. AONO, "Hydrogen Bonding Interaction on the Heme-Bound Ligand in the Heme-Based O₂ Sensor Protein," *J. Porphyrins Phthalocyanines* **12**, 142–148 (2008).

B-3) 総説, 著書

青野重利, 「気体分子をスイッチとする生体機能制御」, *化学* 62, 68–69 (2007).

B-4) 招待講演

S. AONO, “Structure and Function of the Heme-Based Sensor Proteins,” International Symposium on Membrane Protein Research—Perspective in Structural Biology of Membrane Proteins and Biological Macromolecules, Osaka (Japan), March 2008.

S. AONO, “The Molecular Mechanism of Functional Regulation of the Heme-Based Sensor Proteins,” 5th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines, Moscow (Russia), July 2008.

青野重利, 「ヘム含有型センサータンパク質によるガス分子センシングとシグナル伝達」, バイオ分子センサー連携研究プロジェクト レクチャーコース, 岡崎, 2008年10月.

S. AONO, “A Novel Globin-Coupled Oxygen Sensor Protein Responsible for the Synthesis of a Bacterial Second Messenger, Cyclic di-GMP,” 4th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference, Jeju (Korea), November 2008.

B-6) 受賞, 表彰

澤井仁美, 4th International Conference on Metals and Genetics, Best Poster Prize (2008).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

触媒学会生体関連触媒研究会世話人 (2002–).

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, 大学共同利用機関等の委員等

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).

その他

岡崎市立小豆坂小学校 2007年・親子おもしろ科学教室「身の回りには不思議がいっぱい」

B-8) 大学での講義, 客員

東京工業大学大学院生命理工学研究科, 「生物プロセス特別講義第三」, 2008年2月6日.

B-10) 競争的資金

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),「生体機能制御に関与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).

若手研究(B),「新規な金属中心を有する酸素センサータンパク質の構造とシグナル伝達機構」吉岡資郎(2005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).

若手研究(B),「新規な機能を有する酸素センサータンパク質における機能発現機構の解明」吉岡資郎(2007年-2008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、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、主に分光学的手法と遺伝子工学的手法を組合せて研究を進めてきた。しかしながら、これまでの研究では対象としているセンサータンパク質の分子構造を決定するには至っていない。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、それらの分子構造情報は必要不可欠なものである。そこで今後は、これまで研究対象としていたCOセンサータンパク質CooA,酸素センサータンパク質HemATに加えて、新たに見出した酸素センサータンパク質HemDGCも含め、これらセンサータンパク質の活性型および不活性型における分子構造の決定を目指して研究を進めていきたい。

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) 自己組織化ナノ繊維の形成機構
- e) 大腸菌シャペロニンの機能発現の分子機構

A-3) 研究活動の概要と主な成果

- a) 昨年までの研究で，ヤギ α ラクトアルブミンとイヌ乳リゾチームは，互いに相同で立体構造も類似しているにもかかわらず，フォールディング経路の異なることが明らかになっている。本年は， α ラクトアルブミンとリゾチームの天然三次元構造をもとに，それぞれ全原子 - 全原子間の距離を計算し，相互作用の密度を調べた。その結果， α ラクトアルブミンでは C-ヘリックスと β ドメイン間，リゾチームでは B-ヘリックスと D-ヘリックス間において相互作用密度の高いことが明らかになった。このような天然構造における相互作用密度の違いが α ラクトアルブミンとリゾチームのフォールディング経路の違いをもたらしたと推測される。
- b) 脂肪酸との複合体が腫瘍細胞選択的細胞死活性を持つとして知られる，ヤギ α ラクトアルブミンのモルテン・グロビュール状態の構造解析を，NMR を用いて行っている。モルテン・グロビュール状態にあるヤギ α ラクトアルブミンの三次元 NMR スペクトルを 920 MHz の NMR 装置を用いて測定し，80 個から 90 個の分離したクロスピークが観測され，約 40 残基の主鎖アミドプロトンの帰属が完了した。
- c) 本年は， β_2 ミクログロブリンの複雑な巻き戻り過程を明確に特徴づけるために，数値シミュレーション解析を行い，実験結果をうまく説明できる反応スキームを決定した。また，弱酸性条件下 (pH 4) で形成される平衡論的中間体と巻き戻り過程で観測される速度論的中間体との関係を明らかにするために，ストップフロー CD 法を用いて巻き戻り反応を解析した。その結果，平衡論的中間体はバースト相中間体およびその後形成される速度論的中間体とは異なることがわかった。
- d) ポリペプチドが自己組織化したナノ繊維の形成過程を明らかにするため，単層 β シートを持つモデル蛋白質，OspA のフォールディングを調査した。フォールディング過程は二つの指数関数でよくモデルされ，変性剤変性による滴定実験の結果と一致した。フォールディング過程をトリプトファン蛍光で追跡するため，変異体を数種類作製し，測定に適した変異体を見いだした。この変異体を用いた測定を現在進めている。
- e) シャペロニン GroEL の第二の ATP 結合部位の同定を目的に， γ -azido-ADP 及び azido-ATP による光親和性標識を行い，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した。標識された蛋白質のプロテアーゼ分解後，HPLC によって単離されたペプチド断片のアミノ酸配列分析を行い，標識部位を同定した。標識部位から第二の ATP 結合サイトは GroEL 頂上ドメインに存在することが示された。詳細な結合部位同定のため，頂上ドメイン単独の大腸菌組み換え発現系を構築し，解析を進めている。また，水素交換標識二次元 NMR を用いて GroEL/ES 複

合体の構造ダイナミクスを解析することを目的に、DMSO 溶液中における GroES の NMR 測定を行った。分子研に設置されている 920MHz NMR 装置を用いることにより、500MHz NMR 装置では分離困難であった HSQC シグナルの分離に成功した。現在、アミドプロトンシグナルの帰属を進めている。

B-1) 学術論文

T. KANZAKI, R. IIZUKA, K. TAKAHASHI, K. MAKI, R. MASUDA, M. SAHLAN, H. YÉBENES, J. M. VALPUESTA, T. OKA, M. FURUTANI, N. ISHII, K. KUWAJIMA and M. YOYODA, “Sequential Action of ATP-Dependent Subunit Conformational Change and Interaction between Helical Protrusions in the Closure of the Built-in Lid of Group II Chaperonins,” *J. Biol. Chem.* **283**, 34773–34784 (2008).

T. ISHII, Y. MURAYAMA, A. KATANO, K. MAKI, K. KUWAJIMA and M. SANO, “Probing Force-Induced Unfolding Intermediates of a Single Staphylococcal Nuclease Molecule and the Effect of Ligand Binding,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **375**, 586–591 (2008).

T. INOBE, K. TAKAHASHI, K. MAKI, S. ENOKI, K. KAMAGATA, A. KADOOKA, M. ARAI and K. KUWAJIMA, “Asymmetry of the GroEL-GroES Complex under Physiological Conditions as Revealed by Small-Angle X-Ray Scattering,” *Biophys. J.* **94**, 1392–1402 (2008).

B-3) 総説, 著書

桑島邦博, 「真性体および組換え体 α ラクトアルブミンの構造の安定性とダイナミクス」 *Milk Science* **56**, 119–122 (2008).

B-4) 招待講演

K. KUWAJIMA, “Experimental and Simulation Studies on the Folding/Unfolding of Goat α -Lactalbumin,” 特定領域研究「水と生体分子」第5回公開ワークショップ, 奈良県新公会堂, 奈良市, 2008年1月.

桑島邦博, 「相同蛋白質のフォールディング機構——イヌ乳リゾチームとヤギ α ラクトアルブミンの比較研究」次世代スーパーコンピュータプロジェクト「ナノ分野グランドチャレンジ研究開発」第2回公開シンポジウム, 岡崎コンファレンスセンター, 2008年3月.

K. KUWAJIMA, “Folding Mechanism of Homologous Proteins: A Comparative Study of α -Lactalbumin and Lysozyme,” 膜蛋白質研究国際フロンティア国際シンポジウム, 千里ライフサイエンスセンター, 吹田市, 2008年3月.

K. KUWAJIMA, “Folding Mechanisms of Homologous Proteins: A Comparative Study between Lysozyme and α -Lactalbumin,” ACS 236th National Meeting Symposium *Protein Folding Dynamics: Experiment and Theory*, Philadelphia (U.S.A.), August 2008.

K. KUWAJIMA, “Molecular Mechanisms of the Chaperone Function of GroEL,” the 8th KIAS–Yonsei Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), October 2008.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本蛋白質科学会副会長 (2008–).

日本蛋白質科学会理事 (2001.4–2005.3).

日本生物物理学会運営委員 (1992–1993, 1999–2000).

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

日本生化学会評議員 (2005–).

学会の組織委員等

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 Pasific-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, 大学共同利用機関等の委員等

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–).

競争的資金等の領域長等

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

総合研究大学院大学物理科学研究科, 「分子集合体論」2008年1月–2月.

総研大アジア冬の学校, 「Molecular Mechanism of Protein Folding」2008年12月.

名古屋大学大学院理学研究科, 客員教授.

B-10) 競争的資金

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(公募研究) 「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(公募研究)「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(計画研究(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(計画研究(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).
特定領域研究(成果取りまとめ)「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(2008年).
基盤研究(B),「シャペロニン GroEL の第二の ATP 結合部位とその機能的役割」,桑島邦博(2008年-).
新学術領域(計画研究)「揺らぎと生体機能」,「シャペロニンの構造揺らぎとフォールディング介助機能」,桑島邦博(2008年-).
若手研究(スタートアップ)「蛋白質デザインによる自己組織化ナノ繊維形成過程の解明」,真壁幸樹(2008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,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。今年度の研究からモルテン・グロビュール状態にある α ラクトアルブミンの分離観測されたNMRシグナルの約半数を帰属できたので,これをもとにして,HAMLET中のモルテン・グロビュール状態の構造に関する知見を得たい。また,アミロイドなどのナノ繊維は疾病との関わりが強い。このナノ繊維をモデル化したOspA蛋白質のフォールディング解析を詳細に行うことにより,繊維形成における核形成・伸長反応の物理的基盤を明らかにする。

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。本年度の結果から,DMSO中におけるGroESのNMRシグナルの帰属をほぼ完了したので,今後,水素交換標識二次元NMRを用いてGroES単独およびGroEL/GroES複合体の構造のダイナミクス解析を進めていく。

加藤 晃一 (教授) (2008年4月1日着任)

A-1) 専門領域：構造生物学，タンパク質科学，糖鎖生物学，NMR 分光学

A-2) 研究課題：

- a) NMR 分光法をはじめとする物理化学的手法による複合糖質およびタンパク質の構造・ダイナミクス・相互作用の解析
- b) 生化学・分子生物学的アプローチによる複合糖質およびタンパク質の機能解析
- c) ナノテクノロジーと構造生物学の融合による生命分子科学研究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) アルツハイマー病の発症に関わるアミロイド β ($A\beta$) は、神経細胞表層に豊富に存在する糖脂質である GM1 ガングリオシドとの相互作用を契機として、アミロイド繊維とよばれる異常な会合体を形成することが知られている。 $A\beta$ の重合初期過程に関する構造情報を得るために、超高磁場 NMR 分光法を利用して、GM1 およびリゾ GM1 から形成されたミセルとアミノ酸 40 残基から $A\beta(1-40)$ の相互作用様式を解析した。飽和移動実験の結果、 $A\beta(1-40)$ はガングリオシドクラスターにおける親水性 / 疎水性領域の境界面に横たわったかたちで、2つの α ヘリックスと C 末端部を疎水的環境に配置し、それ以外の部位を親水的環境に露出したトポロジーを形成していることが明らかとなった。一方、種々の分子シャペロンの構造生物学的研究も大きく進展した。例えば、20S プロテアソームのサブユニット集合に関与するシャペロン PAC3 の結晶構造を解明するとともに、グループ II シャペロニンとプレフォルディンの複合体中に内在されている柔構造を ^{13}C NMR を利用して突きとめた。
- b) 糖タンパク質の細胞内運命 (フォールディング, 輸送, 分解) を決定する機構の分子基盤を明らかにするために、糖鎖ライブラリーを活用したフロンタルアフィニティークロマトグラフィ解析を行なった。これにより分子シャペロン, 積荷受容体, ユビキチンリガーゼなどとして機能している一連の細胞内レクチンが高マンノース型糖鎖の異なる部位を特異的に認識しており、小胞体からゴルジ体に至る過程で現れる糖鎖のプロセッシング中間体を捕捉することを通じて担体タンパク質の運命を決めていることを明らかにした。さらに、立体構造情報に基づいた部位特異変異導入実験により、積荷受容体として機能している L 型レクチンが糖鎖の脱グルコシル化や細胞内の pH 環境を感知する部位を糖鎖認識ドメインの中に配していることを示した。一方、多次元 HPLC 法の応用範囲を拡張し、様々な生体組織における N 型糖鎖の発現プロファイルを解明した。特に、モデル生物としてゲノム情報が明らかにされているカタコウレイボヤの組織別の糖鎖プロファイリングを実施し、神経複合体がキシロースを含有する N 型糖鎖を専ら発現していることを報告した。これは、後口動物におけるキシロース含有 N 型糖鎖の存在を初めて示すものである。
- c) 糖鎖は化学構造の微視的不均一性を有する一方で官能基の多様性に乏しく、加えて内部運動の自由度に富むために水溶液中で立体構造は揺らいでいる。このように複雑な糖鎖の精密構造解析を NMR を用いて行なうために、糖鎖の還元末端にランタニドプローブを導入するための化学修飾法を検討し、モデル糖鎖について成功をおさめた。

B-1) 学術論文

Y. KAMIYA, D. KAMIYA, K. YAMAMOTO, B. NYFELER, H. -P. HAURI and K. KATO, "Molecular Basis of Sugar Recognition by the Human L-Type Lectins ERGIC-53, VIPL and VIP36," *J. Biol. Chem.* **283**, 1857–1861 (2008).

H. YAGI, M. NAKAGAWA, N. TAKAHASHI, S. KONDO, M. MATSUBARA and K. KATO, "Neural Complex-Specific Expression of Xylosyl N-Glycan in *Ciona intestinalis*," *Glycobiology* **18**, 145–151 (2008).

- B. NYFELER, Y. KAMIYA, F. BOEHLEN, K. YAMAMOTO, K. KATO, P. DE MOERLOOSE, H. -P. HAURI and M. NEERMAN-ARBEZ**, “Deletion of 3 Residues from the C-Terminus of MCFD2 Affects Binding to ERGIC-53 and Causes Combined Factor V and Factor VIII Deficiency,” *Blood* **111**, 1299–1301 (2008).
- E. KURIMOTO, Y. NISHI, Y. YAMAGUCHI, T. ZAKO, R. IIZUKA, N. IDE, M. YOYODA and K. KATO**, “Dynamics of Group II Chaperonin and Prefoldin Probed by ¹³C NMR Spectroscopy,” *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **70**, 1257–1263 (2008).
- H. YASHIRODA, T. MIZUSHIMA, K. OKAMOTO, T. KAMEYAMA, H. HAYASHI, T. KISHIMOTO, S. NIWA, M. KASAHARA, E. KURIMOTO, E. SAKATA, K. TAKAGI, A. SUZUKI, Y. HIRANO, S. MURATA, K. KATO, T. YAMANE and K. TANAKA**, “Crystal Structure of a Chaperone Complex that Contributes to the Assembly of Yeast 20S Proteasomes,” *Nat. Struct. Mol. Biol.* **15**, 228–236 (2008).
- H. YAGI, N. YASUKAWA, S. -Y. YU, C. -T. GUO, N. TAKAHASHI, T. TAKAHASHI, W. BUKAWA, T. SUZUKI, K. -H. KHOO, Y. SUZUKI and K. KATO**, “The Expression of Sialylated High-Antennary *N*-Glycans in Edible Bird’s Nest,” *Carbohydr. Res.* **343**, 1373–1377 (2008).
- H. YAGI, K. YAMADA, E. OHNO, M. UTSUMI, Y. YAMAGUCHI, E. KURIMOTO, N. TAKAHASHI, S. OKA, T. KAWASAKI and K. KATO**, “Development and Application of High Performance Liquid Chromatography Map of Glucuronyl *N*-Glycans,” *Open Glycoscience* **1**, 8–18 (2008).
- S. MIYAKAWA, Y. NOMURA, T. SAKAMOTO, Y. YAMAGUCHI, K. KATO, S. YAMAZAKI and Y. NAKAMURA**, “Structural and Molecular Basis for Hyperspecificity of RNA Aptamer to Human Immunoglobulin G,” *RNA* **14**, 1154–1163 (2008).
- Y. HIRANO, T. KANEKO, K. OKAMOTO, M. BAI, H. YASHIRODA, K. FURUYAMA, K. KATO, K. TANAKA and S. MURATA**, “Dissecting β -Ring Assembly Pathway of the Mammalian 20S Proteasome,” *EMBO J.* **27**, 2204–2213 (2008).
- M. TAKEDA, N. SUGIMORI, T. TORIZAWA, T. TERAUCHI, A. M. ONO, H. YAGI, Y. YAMAGUCHI, K. KATO, T. IKEYA, J. G. JEE, P. GÜNTERT, D. J. ACETI, J. L. MARKLEY and M. KAINOSHO**, “Structure of the Putative 32 kDa Myrosinase-Binding Protein from *Arabidopsis* (At3g16450.1) Determined by SAIL-NMR,” *FEBS J.* **275**, 5873–5884 (2008).
- E. M. QUAN, Y. KAMIYA, D. KAMIYA, V. DENIC, J. WEIBEZAHN, K. KATO and J. S. WEISSMAN**, “Defining the Glycan Destruction Signal for Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation,” *Mol. Cell* **32**, 870–877 (2008).

B-3) 総説，著書

- 坂田絵理，加藤晃一，「Nedd8化修飾によるCullin型E3の活性化機構」*実験医学* **26**, 207–213 (2008).
- K. KATO, H. SASAKAWA, Y. KAMIYA, M. UTSUMI, M. NAKANO, N. TAKAHASHI and Y. YAMAGUCHI**, “920 MHz Ultra-High Field NMR Approaches to Structural Glycobiology,” *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **1780**, 619–625 (2008).
- 栗本英治，雨宮瑛子，加藤晃一，「味覚修飾タンパク質クルクリンの構造生物学」*Foods & Food Ingredients J. Jpn.* **213**, 645–652 (2008).
- 加藤晃一，「構造糖鎖生物学と糖鎖創薬：オーバービュー」*蛋白質 核酸 酵素* **53**, 1661 (2008).

神谷由紀子, 加藤晃一, 「細胞内レクチンによる糖蛋白質の輸送と品質管理の構造基盤」*蛋白質 核酸 酵素* 53, 1662–1669 (2008).

栗本英治, 岡本健太, 鈴木淳巨, 日影達夫, 山根 隆, 加藤晃一, 「20 Sプロテアソームサブユニットの集合過程に関わる分子シャペロンPAC3のX線結晶構造解析」*名古屋大学X線回折研究のあゆみ* 29, 3–6 (2008).

B-4) 招待講演

加藤晃一, 「NMRで解る糖鎖の働き」文部科学省特定研究領域「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」研究成果公開発表シンポジウム, 東京, 2008年1月.

K. KATO, “Structure-based biomolecular engineering targeting ‘sweets,’” Pan-Pacific International Partnership Conference on Pharmaceutical and Life Science, Nagoya (Japan), February 2008.

加藤晃一, 「抗体医薬の開発に向けた多次元HPLC法およびNMR法による糖鎖解析技術」技術情報協会講習会「抗体医薬品を始めとしたバイオ医薬品の開発に向けた抗体分析法・バリデーション」東京, 2008年3月および11月.

K. KATO, “Ultra-high field NMR and sugar library approaches for structural glycomics,” BIT Life Sciences’ 1st Annual Protein and Peptide Conference, Shenzhen (China), April 2008.

加藤晃一, 神谷由紀子, 神谷大貴, 西尾美穂, 「糖タンパク質の細胞内運命を司るレクチンの分子認識」生理研研究会「糖鎖機能研究会・・・分子レベルでの解明を目指して」岡崎, 2008年5月.

加藤晃一, 笹川弘明, 神谷由紀子, 中野路子, 杉原隆広, 内海真穂, 山口芳樹, 「超高磁場NMRを利用したタンパク質・複合糖質の構造解析」高分子学会08-1 NMR研究会, 東京, 2008年5月.

加藤晃一, 神谷由紀子, 「糖タンパク質の細胞内運命決定の構造的基盤」第8回日本蛋白質科学会年会, 船堀, 2008年6月.

K. KATO, H. YAGI, M. UTSUMI, N. TAKAHASHI and Y. YAMAGUCHI, “A structural biology approach to sugar recognition at the neural cell surface,” 第31回日本神経科学大会 / Neuroscience 2008, Tokyo (Japan), July 2008.

K. KATO, “Structural views of glycoprotein-fate determination in cells,” 23rd International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, San Diego (U.S.A.), August 2008.

加藤晃一, 「NMRと糖鎖ライブラリーを利用した構造グライコムクス」日本化学会第2回関東支部大会, 群馬, 2008年9月.

加藤晃一, 「構造グライコムクスの体系的アプローチ——糖鎖プロファイリングから抗体医薬の立体構造解析まで——」第67回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2008年10月.

K. KATO, “Medical applications of structural glycobiology: From glycosylation profiling to biomolecular engineering,” BioJapan 2008 ~ World Business Forum ~, Yokohama (Japan), October 2008.

加藤晃一, 「翻訳後に多様化するタンパク質へのNMRアプローチ」タンパク質NMRの最前線 立命館大学理工学研究所シンポジウム, 草津, 2008年11月.

矢木宏和, 加藤晃一, 「O結合型糖鎖の分析法の開発と応用」第2回GFRG研究会公開シンポジウム, 東京, 2008年9月.

栗本英治 雨宮瑛子 加藤晃一, 「味覚修飾タンパク質の構造と機能」バイオ分子センサー連携研究プロジェクト レクチャーコース「センサーの不思議: 分子から個体まで」岡崎, 2008年10月.

B-6) 受賞, 表彰

加藤晃一, 日本薬学会奨励賞 (2000).

神谷由紀子, 特定領域研究「タンパク質の社会」全体班会議ポスター優秀賞 (2008).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

- 日本バイオイメージング学会 評議員 (1995-).
- 日本生化学学会 評議員 (2002-).
- 日本糖質学会 評議員 (2003-).
- 日本核磁気共鳴学会評議員 (2006-), 理事 (2008-2009).

学会誌編集委員

- Open Glycoscience*, Editorial board member (2008-).

その他

- (株)グライエンス 科学技術顧問 (2004-2005).
- (株)グライエンス 取締役 (2005-).

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, 「機能構造化学」2008年6月3日.
- 名古屋市立大学薬学部, 「構造生物学」「薬学物理化学Ⅱ」「物理系実習Ⅱ」「免疫学」「バイオインフォマティクス」「創薬科学, 知的財産活用論」2008年.
- 名古屋市立大学大学院薬学研究科, 「生命分子構造学特論」2008年.
- お茶の水女子大学, 客員教授, 2006年6月-.
- 名古屋工業大学, 「薬科学特論」非常勤講師.

B-10) 競争的資金

- 基盤研究(C)(2), 「NMR 情報に基づく免疫グロブリンFc レセプターの分子認識とシグナル伝達機構の解明」加藤晃一 (1997年-1998年).
- 持田記念医学薬学振興財団研究助成金, 「NMR 情報に基いた免疫グロブリンFc 領域におけるタンパク質間相互作用メカニズムの解明と制御」, 加藤晃一 (2000年).
- 医科学応用研究財団研究助成金, 「尿路結石マトリクスを構成する糖タンパク質オステオポンチンの分子構造と生活習慣病の病態との相関の解析」, 加藤晃一 (2000年).
- 武田科学振興財団 薬学系研究奨励金, 「構造生物学的アプローチによる免疫系複合糖質の立体構造形成と分子認識機構の解析」, 加藤晃一 (2001年).
- 山田科学振興財団 研究援助金, 「糖タンパク質の立体構造形成および分子認識機構の構造生物学的解析」, 加藤晃一 (2001年).
- 島津科学技術振興財団研究開発助成金, 「生体分子間相互作用および生体超分子の計測を指向したエレクトロスプレーイオン化質量分析装置の開発」, 加藤晃一 (2001年).
- 内藤記念科学振興財団研究助成金, 「多機能型シャペロン・カルレチキュリンの分子認識機構の解明」, 加藤晃一 (2001年).
- (財)病態代謝研究会研究助成金, 「神経変性疾患に関与する細胞内タンパク質品質管理システムの構造生物学的研究」, 加藤晃一 (2001年).
- 名古屋市立大学特別研究奨励費, 「NMR を利用したオステオポンチンの分子構造解析」, 加藤晃一 (2001年).

基盤研究(B), 「免疫系で機能する複合糖質の立体構造形成と分子認識機構に関する構造生物学的研究」, 加藤晃一 (2001年-2002年).

(財)水谷糖質科学振興財団研究助成金, 「NMRを利用した糖タンパク質の機能発現メカニズムの解析」, 加藤晃一 (2002年).
特定領域研究「タンパク質の一生」, 「タンパク質社会における糖鎖の機能解明を目指したNMR 構造生物学」, 加藤晃一 (2003年-2004年).

特定領域研究「ゲノム情報科学」, 「糖タンパク質の構造グライコミクスを展開するためのデータベース構築」, 加藤晃一 (2003年-2004年).

(財)科学技術交流財団, 「糖鎖科学名古屋拠点研究会」, 加藤晃一 (2003年-2004年).

(独)科学技術振興機構(プラザ育成研究調査)「糖鎖ライブラリーを活用したグライコミクス解析システムの開発」, 加藤晃一 (2004年).

経済産業省中部経済産業局(地域新生コンソーシアム研究開発事業)「糖鎖ライブラリーを活用した新規マイクロアレーの開発」, 加藤晃一 (2004年-2005年)

特定非営利活動法人パイオものづくり中部, 「糖鎖分科会」, 加藤晃一 (2005年-2006年).

特定領域研究「グライコミクス」, 「NMRを利用した構造グライコミクス」, 加藤晃一 (2005年-2006年).

萌芽研究, 「味覚修飾タンパク質クルクリンの機能発現メカニズムの解明と応用」, 加藤晃一 (2005年-2006年).

ノバルティス研究奨励金, 「NMR 構造生物学によるパーキンソン病発症メカニズムの解明」, 加藤晃一 (2006年).

基盤研究(B), 「タンパク質分解における糖鎖修飾系とユビキチン修飾系のクロストークの構造的基盤」, 加藤晃一 (2006年-2007年).

新学術領域研究「揺らぎが機能を定める生命分子の科学」, 「NMRを利用したタンパク質および複合糖質の揺らぎの検出とその機能関連の探査」, 加藤晃一 (2008年-).

C) 研究活動の課題と展望

糖鎖が担う生命情報を解読するために、分子レベルの精密構造解析の一層の進展をはかるとともに、細胞・組織・個体レベルでの機能解析を推進する。安定同位体標識を施した高マンノース型糖鎖に常磁性プローブを導入して超高磁場NMR解析を行なうことにより、複雑な多分岐糖鎖の3次元構造をコンフォメーションの揺らぎも含めて解き明かすことを計画している。特に、小胞体とゴルジ体間の糖タンパク質小胞輸送にかかわる糖鎖-タンパク質間相互作用、タンパク質-タンパク質間相互作用を原子レベルで解明し、血液凝固因子欠損症等の細胞内輸送機構の破綻が引き起こす疾患の発症機構の構造基盤を明らかにする。また、糖鎖クラスター上でのA β の分子間相互作用をNMRを利用して捉えることにより、アミロイド形成の初期過程における分子の動的挙動を解明し、最終的に神経変性疾患の分子基盤を理解することを目指す。さらに、キシロース含有糖鎖の神経系における機能解明のために、本糖鎖を生合成する酵素をコードする候補遺伝子をノックアウトしたマウスを作出して行動解析を行なう。このように、神経系における糖鎖機能のマイクロ-マクロの統合的理解を目指す。

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) 酸化反応に關与する金属酵素反応中間体モデル錯体の合成
- 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關与する金属酵素は，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。酸化反応に關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關わりを研究した。オキソ鉄 4 価ポルフィリン カチオンラジカル錯体を合成し，軸位に配位する配位子の効果を研究した。イミダゾールやフェノレートを軸配位子としてもつ錯体の反応性が従来の錯体の反応性より数百倍増加することを見出した。また，不斉酸化能を有するマンガン 3 価サレン錯体の反応選択性の機構を研究した。マンガン 3 価サレン状態では，不斉を誘起するような構造をとらないが，マンガン 4 価サレン錯体への酸化に伴い不斉を誘起できる構造に変化することを見出した。電子構造との關わりを研究した結果，軸配位子の結合長と側鎖との立体的反発により構造変化が誘起されてい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反応中間体モデル錯体から研究した。イミダゾール基，ピラゾール基，アミンを配位子にもつ銅 1 価亜硝酸錯体を合成し，反応性に違いを検討した。その結果，酵素と同じ配位子であるイミダゾールが最も反応を加速することを明らかにした。電子構造との關わりを研究した結果，配位子からの電子供与性がプロトン化の速度を制御することを明らかにした。
- 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。ペルオキシダーゼの活性部位の構造と機能の關わりを解明するため，種々のペルオキシダーゼ-シアン体の ^{13}C ， ^{15}N NMR を測定した。その結果，すべてのペルオキシダーゼが配位した過酸化水素と強い水素結合を作る仕組みをもつこと，軸配位子からの電子供与性が種類により変化し，さらにこの効果が反応中間体の生成速度を制御していることを明らかにした。

B-1) 学術論文

M. KUJIME, C. IZUMI, M. TOMURA, M. HADA and H. FUJII, "Effect of a Tridentate Ligand on the Structure, Electronic Structure, and Reactivity of the Copper(I) Nitrite Complex: Role of the Conserved Three-Histidine Ligand Environment of the Type-2 Copper Site in Copper-Containing Nitrite Reductases," *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 6088–6098 (2008).

T. KURAHASHI and H. FUJII, "Chiral Distortion in $\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{salen})(\text{N}_3)_2$ from Jacobsen's Catalyst as a Conformation Model for Enantioselective Reactions," *Inorg. Chem.* **47**, 7559–7567 (2008).

T. KURAHASHI, A. KIKUCHI, T. TOSHA, Y. SHIRO, T. KITAGAWA and H. FUJII, "Transient Intermediates from Mn(salen) with Sterically-Hindered Mesityl Groups: Interconversion between Mn^{IV}-Phenolate and Mn^{III}-Phenoxy Radical as an Origin for Unique Reactivity," *Inorg. Chem.* **47**, 1674–1686 (2008).

B-3) 総説, 著書

城 宜嗣, 藤井 浩, 「金属酵素の反応中間体の電子状態・構造解析」*固体物理* **43**(11), 7–18 (2008).

B-4) 招待講演

H. FUJII, "Role of Highly Conserved Three-Histidines Ligand Environment of Type-2 Cu Site in Cu Nitrite Reductases," The 1st CMD International Symposium, Seoul (Korea), May 2008.

H. FUJII, "Role of Highly Conserved Three-Histidines Ligand Environment of Type-2 Cu Site in Cu Nitrite Reductases," International Symposium on Picobiology, Hyogo (Japan), March 2008.

B-6) 受賞, 表彰

高橋昭博, 第41回酸化反応討論会ポスター賞 (2008).

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) 競争的資金

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).

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(公募研究)「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).

重点領域研究(公募研究)「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シ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(公募研究)「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 PDMS 微細加工と神経細胞ネットワーク素子への応用
- b) 生体材料の AFM, SIMS, 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素子開発と生体情報システムの分子科学

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) Polydimethylsiloxane (PDMS) はマイクロ流路，ソフトリソグラフィー，マイクロコンタクトプリンティングの材料としてバイオセンサー，分析化学，合成化学など幅広い分野で利用されている材料であるが，モールド法による加工が主で，いわゆる除去型の加工は開発が遅れている。機械加工によれば高精度な加工ができるが，せいぜい 0.8 mm くらいが限界である。2007 年度に XeF_2 ガスを反応ガスとする放射光エッチングによりミクロンレベルの除去型の微細加工ができる事を発見したことを受け，2008 年度は，これを現在研究課題 c) として進めている神経細胞ネットワーク素子における神経細胞の設置場所の制御や軸索，シナプスの成長制御のためのマイクロ流路形成に利用することを念頭に置いて，新たにエッチングチャンパーを製作し，この新しい放射光エッチング反応の基本特性の測定を進めた。
- 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。2008 年度は 固体基板表面が人工細胞膜系に及ぼす影響を原子分子レベルで理解することを目的とし， SiO_2/Si 表面上および単原子ステップ TiO_2 単結晶表面上での斜入射照明法による 1 分子追跡法を行った。従来の 1 分子追跡法では，倒立顕微鏡を用い，試料裏面から励起光を全反射条件で入射してエバネッセント照明するため，基板材料の透明度と屈折率に制限があり，ガラスと石英以外の材料表面上では行うことが難しかった。本研究では斜入射照明法により，中性リン脂質であるフォスファチジルコリン (PC) の二重膜中での蛍光色素ラベル脂質の分子拡散を不透明な Si 基板上および高屈折率の TiO_2 基板上でその場観察することに成功した。それぞれの基板上での脂質分子の拡散定数を決定し， TiO_2 基板上での拡散係数が SiO_2 基板上に比べて最大で 30% 程度小さいことを明らかにした。固体 / 水溶液 / 脂質の 3 媒質系について Hamaker 定数を厳密に求めた結果から， TiO_2 上で働く大きなファンデルワールス力によって TiO_2 上の PC 二重膜が SiO_2 上に比べて 20 倍大きな吸着ポテンシャルを持ち，そのために分子拡散が制約を受けていることが示唆された。 $\text{A}\beta_{40}$ のアルツハイマー病発症機構を分子科学の観点から解明する事を目指し，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 SiO_2 表面に形成し， $\text{A}\beta_{40}$ との相互作用を調べた。2007 年度に引き続き，分子動力学による解析を進め，観測される各種ドメインでの脂質分子の構造を決定することに成功した。特に，異常に早く $\text{A}\beta_{40}$ の凝集を媒介する脂質二重膜の局所的分子構造が，interdigitated liquid disordered 構造であること，これがマイカ表面との相互作用により形成されることを明らかにした。アルツハイマー病発症機構解明の観点から GM1 と $\text{A}\beta$ との相互作用を調べた研究は多数あるが，GM1 の詳細な分子構造の重要性を指摘し構造を決定したのは本研究が最初である。
- c) 光受容体イオンチャンネルであるチャンネルロドプシン (ChR2) を発現した C2C12 細胞を東北大学八尾教授より譲り

受け、2007年度に開発した培養型イオンチャンネルバイオセンサーに搭載し光励起によりホールセル電流を計測できることを確認した。これにより、光励起による神経細胞ネットワーク素子製作の必要な技術がほぼそろったこと、そして我々の素子がシナプス部の特性測定に適していること、また、シナプス部に GM1 分子が局在し、エンドサイトーシス、エキソサイトーシスなど神経信号伝達に本質的に重要な関与をしていること、また、このシナプス部にアルツハイマーの初期症状が現れること等から、上記の成果と関連して、本神経細胞ネットワーク素子はシナプス部での GM1 分子などの役割やアルツハイマー発症機構を、神経細胞の信号伝達機能と関連させて、分子科学の立場で調べるのに適しており、新しい学術領域とも言える“生体情報システムの分子科学”を開拓する上での研究ツールと位置づけられるという考えに至った。

B-1) 学術論文

RMd. A. SAYED, H. UNO, K. HARADA, K. TANAKA, Y. -H. KIM, Y. NAKAOKI, K. OKUMURA, R. TERO and T. URISU, “New Infrared Reflection Absorption Spectroscopy (IRRAS) System for Observation of Solid-Solution Interface Biomaterials,” *Chem. Phys. Lett.* **466**, 235–239 (2008).

R. TERO, T. UJIHARA and T. URISU, “Lipid Bilayer Membrane with Atomic Step Structure: Supported Bilayer on a Step-and-Terrace TiO₂(100) Surface,” *Langmuir* **24**, 11567–11576 (2008).

Y. MAO, R. TERO, Y. IMAI, T. HOSHINO and T. URISU, “The Morphology of GM1_x/SM_{0.6-x}/Chol_{0.4} Planar Bilayers Supported on SiO₂ Surfaces,” *Chem. Phys. Lett.* **460**, 289–294 (2008).

T. URISU, T. ASANO, Z. L. ZHANG, H. UNO, R. TERO, H. JUNKYU, I. HIROKO, Y. ARIMA, H. IWATA, K. SHIBASAKI and M. TOMINAGA, “Incubation Type Si-Based Planer Ion Channel Biosensor,” *Anal. Bioanal. Chem.* **391**, 2703–2709 (2008).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

T. ASANO, H. UNO, K. SHIBASAKI, M. TOMINAGA and T. URISU, “Development of Cell Culture Type Planar Ion-Channel Biosensor,” *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* **33**, 767–770 (2008).

B-3) 総説，著書

宇理須恒雄，編著，「ナノメデイシン——ナノテクの医療応用——」オーム社 (2008).

手老龍吾，宇治原徹，宇理須恒雄，「固体表面物性がサポーティッドメンブレンの形成過程と構造に及ぼす影響」*表面* **46**, 287–299 (2008).

B-4) 招待講演

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」ナノテクバイオ融合シンポジウム，神戸大学，2008年2月.

T. URISU, “Development of Ionchannel Biosensor Considering the Application to Neurodegenerative Diseases,” The Genomics Research Center Academia Sinica, Taiwan, March 2008.

宇理須恒雄，「ナノテクの難病研究・医療への応用」応用物理学会シンポジウム，2008年3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——医療分子科学の開拓——」大阪大学セミナー，2008年6月.

T. URISU, “Development of Ion-Channel Biosensor and Application to Neural Network Analyzer—New Tool of Medical Molecular Science—,” Seminar at Forschungszentrum Juelich, Institute of Bio- & Nanosystems, Juelich (Germany), September 2008.

T. URISU, “Medical Molecular Science and Neural Network Analyzer Device,” Taiwan-Japan Bilateral Symposium on Research and Education of Nanotechnology, October 2008.

B-5) 特許出願

特願 2008-185167, 「分析装置」中沖優一郎, 宇理須恒雄, 近藤聖彦(自然科学研究機構, アイシン精機(株))2008年.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

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).

佐賀県シンクロトロ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・バイオプロセス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)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).
ナノ学会副会長 (2008.4-).
表面科学会ソフトナノテクノロジー部会会長 (2008.4-).
日本ナノメディシン交流協会会長 (2006.4-).

学会の組織委員等

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).
レーザ学会第19回年次大会プログラム委員 (1998-1999).
レーザ学会第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).
International Symposium on Nanomedicine 組織委員長 (2007, 2009).

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」誌編集部会委員 (2004-).
日本表面科学会出版委員 (2005.6-).

B-10) 競争的資金

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)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)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年度に,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 β)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,素子内で細胞を培養する機能を付与することを発案し,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,というブレイクスルーがあり,2008年度はこれらの成果をうけて,A β を非常に速い速度で凝集させるGM1の分子構造の決定および,神経細胞ネットワーク解析素子に欠かせない活動電位発生細胞について,光受容体イオンチャンネルであるチャンネルロドプシン(ChR2)を利用する事の手がかりを得た。これらの二つの成果を結びつけ“生体情報システム分子科学”という新しい学術領域の開拓をめざすことを明確にできた。我々の開発している素子はシナプスを伝搬する信号を正確に捉えることができるという特色があるが,シナプス部はエンドサイトーシス,エキソサイトーシスなど信号伝搬に関わる重要な化学反応過程があり,GM1分子も豊富に局在しており,これらの化学反応に密接に関わっていると考えられているが,具体的なことは全く解っておらず,シナプスという生体ナノ空間での化学反応を最先端分析技術を駆使して調べたいと考えている。

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) タンパク質間相互作用の多色発光検出法に関する研究
- b) リン酸化制御を受けるタンパク質間相互作用の発光イメージングに関する研究
- c) 細胞内小分子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) 不透明かつ自家蛍光の強い生物試料中において，多種類のタンパク質間相互作用を検出するためには，多色発光検出法の開発が不可欠である。これまでに発光タンパク質（ルシフェラーゼ）の切断と再構成反応を利用して，生細胞内タンパク質間相互作用のアッセイが可能な発光プローブを開発してきた。この研究を展開し，コメツキムシ由来の赤色ルシフェラーゼ，同由来の緑色ルシフェラーゼ，ホタル由来の橙色ルシフェラーゼを利用して，1細胞内で多種類のタンパク質間相互作用を同時に可視化できる発光プローブを開発した。生細胞内での FK506-binding protein (FKBP) と FKBP-binding domain (FRB) の間の相互作用検出に応用し，薬剤存在下で可逆的に多色発光検出できることを実証した。
- b) タンパク質間相互作用の多色発光検出法を応用して，リン酸化制御を受けるタンパク質間相互作用の発光イメージング法を確立した。マウス個体および動物細胞を用いて，リン酸化シグナルによって調節される Bad と 14-3-3 タンパク質間，および Bad と Bcl2 タンパク質間相互作用を異なる発光波長により可視化することに成功した。また，ツメガエル卵を用いた実験系において，骨形成因子（BMP）情報伝達系のリン酸化によって誘導される Smad1-Smad4 間相互作用をリアルタイムに可視化検出することに成功した。
- c) 植物個体やツメガエル卵で機能する細胞内情報伝達物質 cyclic guanosine monophosphate (cGMP) を，高感度かつ可逆的に可視化検出できる発光プローブを開発した。cGMP プローブを導入した形質転換シロイヌナズナ個体を用いた解析では，塩ストレス / 浸透圧ストレスなどの外界環境変化に応答して，細胞内 cGMP 濃度の上昇が起こることを明らかにした。またツメガエル卵の発生過程における解析では，脳，心臓において cGMP 産生が観測された。さらに神経胚の神経管近傍において有意な発光上昇が検出された。以上結果から，生物個体内における cGMP の産生を時空間解析する優れたプローブとなることを実証した。

B-3) 総説，著書

小澤岳昌，「タンパク質再構成法を用いた細胞内生体分子の解析法」*BIOINDUSTRY* **25**, 27-36 (2008).

菅野 憲，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体分子イメージング」*生体の科学* **59**, 66-72 (2008).

小澤岳昌，「RNA イメージング法」*実験医学増刊* **26**, 59-67 (2008).

小澤岳昌，「クラゲから生まれた GFP 革命」*現代化学* **453**, 25-28 (2008).

小澤岳昌，「可視化プローブによる時空間情報を損なわないミトコンドリア RNA の動態観察」*「ナノイメージング」* エヌ・ティー・エス，pp. 199-206 (2008).

小澤岳昌，「生理機能を可視化する新たな分子プローブ」*「ナノメディシン」* 宇理須恒雄編，オーム社，pp. 13-24 (2008).

B-4) 招待講演

小澤岳昌,「生きた細胞ではたらく生体分子を観る技術」第2回横幹連合総合シンポジウム, 東京, 2008年12月.

T. OZAWA, “Fluorescence and bioluminescence biomolecular Imaging: From single cells to living subjects,” 11th International Symposium of Spectroscopical Society of Japan, Sendai, 2008年11月.

小澤岳昌,「生体分子の細胞内動態を解析する分子科学」日本コンピューター外科学会, 東京, 2008年10月.

小澤岳昌,「タンパク質再構成法を用いた生体分子イメージング」薬物動態学会23回年会, 熊本, 2008年10月.

T. OZAWA, “Optical Imaging of Biomolecules in Living Cells and Animals Using Split-Reporter Reconstitution Analysis,” 1st Workshop in the Advanced Light Microscopy (DKFZ), Heidelberg (Germany), 2008年10月.

T. OZAWA, “Visualization of Biomolecules Using Split Reporter Reconstitution; From a Single Cell to Living Animals,” International Symposium of Institute for Innovative Cancer Research, Seoul (Korea), 2008年10月.

T. OZAWA, “Optical Imaging of Biomolecules in Living Cells and Animals Using Split-Reporter Reconstitution Analyses,” 3rd International Workshop on Approaches to Single Cell Analysis, Zurich (Switzerland), 2008年9月.

小澤岳昌,「生理機能を可視化するイメージング技術の原理とモデル生物への応用」第1回東工大バイオ計測研究会, 神奈川, 2008年8月.

小澤岳昌,「生体分子イメージングを可能にする光分子プローブの開発」第5回AMO 討論会, 東京, 2008年6月.

T. OZAWA, “Visualization of Biomolecules in Living Cells Using Split-reporter Reconstitution Analysis,” NIPS-JST International Workshop [Advanced Nonlinear Imaging & Fluorescence-based Biosensors], Aichi, 2008年4月.

小澤岳昌,「生細胞内の生理機能を可視化するタンパク質再構成法」日本薬学会第128年会, 横浜, 2008年3月.

小澤岳昌,「生体分子の機能解明を目指すイメージング法の開発」第88回日本化学会春季年会, 東京, 2008年3月.

小澤岳昌,「新規光プローブが拓く生体分子の時空間解析法」第8回分析化学会関東支部懇話会, 東京, 2008年3月.

小澤岳昌,「新規光プローブが拓く生体分子イメージング」第2回北海道大学医学研究科連携研究センターシンポジウム, 札幌, 2008年2月.

B-5) 特許出願

特願 2008-164927,「cyclicGMP 検出方法」小澤岳昌, 竹内雅宜, 三浦研二, 2008年.

特願 2008-000789,「タンパク質間相互作用の検出法」小澤岳昌, ムハンマド アワイス, 三浦研二, 2008年.

PCT 出願 PCT/JP2008/058669,「プロテアーゼ活性化インジケーター」梅澤喜夫, 小澤岳昌, 菅野憲, 2008年.

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

学会の組織委員等

日本化学会春季年回実行委員 (2008-)

日本化学会春季年回講演企画委員 (2007-).

フロンティア生命化学研究会運営委員 (2008-).

日米先端工学シンポジウム実行委員 (2008).
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

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

その他

基礎生物学研究所パイオイメージングアドバイザー委員 (2006-).

B-10) 競争的資金

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).
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).
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).
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).
萌芽研究,「RNA 機能の光制御法に関する研究」小澤岳昌 (2008年-2009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。従来の蛍光イメージングでは困難であった生物個体内の分子機能を可視化するために、今後はルシフェラーゼの発光を利用した新たなイメージング技術を精力的に開発する。さらに生体分子の対象を広げ展開するとともに、ルシフェラーゼイメージングの定量化と精度の向上、また空間解像度の改善が重要課題である。蛍光・発光同時観察のための顕微鏡システムを開発し、動植物組織・個体内に局在する生体分子の機能の可視化から、生命現象の新たな発見を目指す。

*) 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. UOZUMI, H. TAKENAKA and T. SUZUKA, "Allylic Substitution of meso-1,4-Diacetoxycycloalkenes in Water with an Amphiphilic Resin-Supported Chiral Palladium Complex," *Synlett* **10**, 1557–1564 (2008).

Y. UOZUMI and T. SUZUKA, "π-Allylic Sulfonylation in Water with Amphiphilic Resin-Supported Palladium-Phosphine Complex," *Synthesis* **12**, 1960–1964 (2008).

Y. OE and Y. UOZUMI, "Highly Efficient Heterogeneous Aqueous Kharasch Reaction with an Amphiphilic Resin-Supported Ruthenium Catalyst," *Adv. Synth. Catal.* **350**, 18771–18775 (2008).

Y. M. A. YAMADA, H. GUO and Y. UOZUMI, "Development of Tightly Convolutated Polymeric Phosphotungstate Catalysts and Their Application to an Oxidative Cyclization of Alkenols and Alkenoic Acids," *Heterocycles* **76**, 645–655 (2008).

T. KIMURA and Y. UOZUMI, "Synthesis of [2,6-Bis(2-oxazoliny)-phenyl] Palladium Complexes via the Ligand Introduction Route," *Organometallics* **27**, 5159–5162 (2008).

Y. UOZUMI, "Heterogeneous Asymmetric Catalysis in Water with Amphiphilic Polymer-Supported Homochiral Palladium Complexes," *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **81**, 1183–1195 (2008).

B-3) 総説，著書

魚住泰広,「グリーン触媒」*化学 化学同人*, **63**, 44–46 (2008).

Z. WANG, K. DING and Y. UOZUMI, “An Overview of Heterogeneous Asymmetric Catalysis,” in *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis* (2008).

Y. UOZUMI, “Heterogeneous Asymmetric Catalysis in Aqueous Media,” in *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis* (2008).

B-4) 招待講演

Y. UOZUMI, “Catalyst Immobilization via Molecular Convolution,” China-Japan Joint Symposium on Functional Materials toward Future Catalysts, Chinese Academy of Sciences, Beijing (China), January 2008.

魚住泰広, 「Molecular Convolution による固相担持触媒の創製と利用」26th Conference on Combinatorial Chemistry, Japan, 大阪大学, 2008年4月.

Y. UOZUMI, “Heterogeneous Aquacatalysis with Amphiphilic Resin Supported Transition Metal Complexes & Nanoparticles,” Yale Chemistry Seminar, Department of Chemistry, Yale University, New Haven (U.S.A.), May 2008.

Y. UOZUMI, “Heterogeneous Aquacatalysis with Amphiphilic Resin Supported Transition Metal Complexes and Nanoparticles,” 2nd International Symposium on Green Processing in the Pharmaceutical & Fine Chemical Industries, New Haven (U.S.A.), May 2008.

Y. UOZUMI, “Heterogeneous Aquacatalysis with Amphiphilic Resin Supported Transition Metal Complexes & Nanoparticles,” Chemistry Department Seminar, Department of Chemistry, McGill University, Montreal (Canada), June 2008.

魚住泰広, 「Molecular Convolution による固定化触媒の創製とマイクロ反応デバイスへの適用」近畿化学協会フロー・マイクロ合成研究会第19回公開講演会, 大阪科学技術センター, 2008年7月.

魚住泰広, 「Molecular Convolution による高分子錯体触媒の創製」第58回錯体化学討論会, 金沢大学角間キャンパス, 2008年9月.

Y. UOZUMI, “Heterogeneous Aquacatalytic Systems toward Ideal Organic Synthesis,” Suzuki Kunio Symposium, Tokyo (Japan), September 2008.

Y. UOZUMI, “Pincer Palladium Complexes: Their preparation and Properties,” China-Japan Joint Symposium on the Element-Based Molecular Functions, Beijing (China), October 2008.

Y. UOZUMI, “Catalyst Immobilization via Molecular Convolution: Application to the Development of Microchannel Reaction Devices,” 理化学研究所シンポジウム「有機金属化学の最前線」2008年11月.

Y. UOZUMI, “Catalyst Immobilization via Molecular Convolution,” Japan-Korea Joint Symposium on Functional Materials toward Future Catalysts: Chemistry Showcase, Daejeon (Korea), November 2008.

魚住泰広, 「両親媒性高分子担持ルテニウム錯体触媒による水中不均一異性化——アルドール縮合反応」協奏機能触媒第5回公開シンポジウム, 大阪大学, 2008年12月.

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).

山田陽一, 文部科学大臣表彰若手科学者賞 (2008).

山田陽一, Thieme Chemistry Journal Award (2008).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

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).

コンピナトリアル・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-).

学会の組織委員等

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, 大学共同利用機関等の委員等

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 (2002-2006).

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 誌編集委員 (2005-).

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-).

経済産業省グリーン・サステナブルケミカルプロセス基盤技術開発プロジェクト 研究チームリーダー (2008-).

B-10) 競争的資金

基盤研究(B) (展開研究)「水中での触媒の有機合成プロセス: 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(公募研究: 領域番号 283)「触媒の不斉ワッカー反応」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(公募研究: 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)「完全水系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(経済産業省・戦略的技術開発)グリーンサステナブルケミカルプロセス基盤技術開発,「高機能不均一触媒の開発と環境調和型化学プロセスの研究開発」魚住泰広 (2008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-2008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).

B-11) 産学連携

共同研究(株)カネカ「固相担持型Buchwald-Hartwig反応触媒の開発」魚住泰広 (2008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(CREST研究など)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てきた。他の金属種(W, Ru, Rh, Cu)に適用範囲を拡張しつつある。今後さらに基礎科学的論証を重ねる予定である。さらに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、上述の水中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リ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。水中機能性固定化触媒に関するCREST研究が2008年3月に終了し、続いてその成果を実践的に発展させるため経済産業省(NEDO)プロジェクトを2008年9月に開始した。また、自己集積錯体触媒研究は理化学研究所フロンティア研究に指名され同研究所に場所を移して展開中である。すなわち、魚住グループの大きな研究の柱はCREST-NEDO, 理研へと発展的に移行している。今後、魚住の本拠地である分子科学研究所に於いては、次の研究の萌芽を見いだし育てるの研究に注力しており、幾つかの新機軸候補課題の中から大きな発展に繋がる新課題を見いだしたいと考えている。現状の環境・活力を維持する上で今こそ従来以上の基礎的学術研究への集中こそが重要である。

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 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。
- d) 光化学的不斉水素化に成功。

B-1) 学術論文

J. MUCKERMAN, D. POLYANSKY, T. WADA, K. TANAKA and E. FUJITA, "Water Oxidation by a Ruthenium Complex with Non-Innocent Quinone Ligands: Possible Formation of an O-O Bond at a Low Oxidation State of the Metal," *Inorg. Chem.* **47**, 1787-1802 (2008).

D. POLYANSKY, D. CABELLI, J. MUCKERMAN, T. FUKUSHIMA, K. TANAKA and E. FUJITA, "Mechanism of Hydride Donor Generation Using a Ru(II) Complex Containing NAD⁺ Model Ligand: Pulse and Steady-State Radiolysis Studies," *Inorg. Chem.* **47**, 3958-3968 (2008).

K. KIMURA and K. TANAKA, "Synthesis and Electrochemical Reduction of a Ruthenium Complex Bearing an NAD⁺/NADH-Type Redox Site," *Angew. Chem., Int. Ed.* **47**, 9768-9711 (2008).

K. TANAKA, T. WADA, E. FUJITA and J. MUCKERMAN, "Reversible Conversion between Chemical and Electrical Energies Catalyzed by Ru Complexes Aimed to Construct Sustainable Society," *Symp. Am. Chem. Soc. Div. Fuel. Chem.* **53**, 236-237 (2008).

B-4) 招待講演

K. TANAKA, "Oxidation of Alcohols Aimed at Power Generation from Chemical Energy in Homogeneous Reactions," 235th ACS National Meeting, New Orleans (U.S.A.), April 2008.

K. TANAKA, "Generation of Ru-oxyl and -aminyl Radical Complexes Aimed at Energy Converter from Chemical Energy to Electrical One," Kyushu University, March 2008.

K. TANAKA, "Discoveries and Challenges for Innovative Interconversion of Chemical and Electric Energies Using the Rationally Designed Coordination Compounds," Kumamoto Symposium on Design and Applications of Advanced Molecular Materials, Kumamoto University, December 2008.

K. TANAKA, "Water Oxidation through Ru(II)-oxyl Radical Coupling," 7th Japan-China Joint Symposium on Metal Cluster Compounds, Hokkaido University, October 2008.

田中晃二, 「二核ルテニウム錯体による水の4電子酸化反応と酸素 - 酸素結合生成過程について」 KEK 研究会, つくば, 2008年2月.

田中晃二, 「アクア-オキシラジカル変換を経由する水の4電子酸化反応」分子研研究会, 2008年7月.

田中晃二, 「エネルギーサイクルと人工光合成とについて」トヨタ中央研究所, 2008年2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」高等科学研究所, 京都, 2008年1月.

田中晃二, 「持続可能な社会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」第8回「生命金属機能を利用した物質変換システム研究会」桜華会館(名古屋)2008年3月.

田中晃二, 「錯体触媒による二酸化炭素の多電子還元反応を目指して」第21回配位化合物の光化学討論会基調講演, 北里大学, 2008年8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の設計と合成」錯体化学会特別講演, 第58回錯体化学討論会, 金沢大学, 2008年9月.

B-6) 受賞, 表彰

田中晃二, 日本化学会学術賞 (1999).

田中晃二, 錯体化学会賞 (2008).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

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 (1990-2008).

錯体化学会会長 (2008-).

学会の組織委員等

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, 大学共同利用機関等の委員等

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-).

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).

競争的資金等の領域長等

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」研究代表者 (2000-2005).

文部省重点領域研究「生物無機化学」班長 (1992-1994).

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) 競争的資金

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年度-2008年度).

特別推進研究,「金属錯体触媒による電気エネルギーと化学エネルギーの相互変換反応の開発」田中晃二 (2008年度-2011年度).

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結合の還元的開裂のためにCOが発生する。したがって、二酸化炭素有機合成の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に酸化還元活性な配位子を導入し、プロトン解離で生じる負電荷を、その配位に収容すると、酸素あるいは窒素原子上に不対スピンを有するオキシルまたはアミニルラジカル金属錯体が生成する。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～2008年3月31日)*)

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。これらの金属錯体による小分子活性化反応に関する研究結果を基に、新しい配位子の設計および合成を行った。
- b) カリックス [4] アレーンを配位子とするヒドリド錯体の合成を行い、二酸化炭素との反応を検討した。

B-1) 学術論文

M. KONDO, S. SUGAHARA, N. YUKIE, M. S. YASUE, K. MAEDA, F. UCHIDA, G. SAKANE and H. KAWAGUCHI, “Self-Assembling Construction of a Novel Nanoscale Heptacobalt Complex with an S-shaped Folding,” *CrystEngComm* **10**, 1516–1519 (2008).

Y. SHIBUYA, K. NABARI, M. KONDO, S. YASUE, K. MAEDA, F. UCHIDA and H. KAWAGUCHI, “The Copper(II) Complex with Two Didentate Schiff Base Ligands. The Unique Rearrangement that Proceeds under Alcohol Vapor in the Solid State to Construct Noninclusion Structure,” *Chem. Lett.* **37**, 78–79 (2008).

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

学協会役員等

錯体化学会理事 (2006–2007).

学会の組織委員等

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) 競争的資金

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

若手研究(A), 「架橋型フェノキシ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, 「多座フェノキシ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, 「多座アリールオキシ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。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いるが,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,小分子活性化機構の解明,新しい反応性の開拓を行う。

*) 2008年4月1日東京工業大学大学院理工学研究科教授