

社団法人 日本化学会
生体機能関連化学部会

NEWS LETTER

Division of Biofunctional Chemistry
The Chemical Society of Japan

Vol. 22, No.1 (2007. 5. 31)

目 次

◇ 巻 頭 言

田伏先生の思い出.....杉山 弘 1

◇ 研 究 紹 介

遺伝暗号拡張とリプログラミングを簡便化するフレキシザイムシステム
.....湯澤 賢, 林 勇樹, 村上 裕, 菅 裕明 2
細胞内の分子過程を時間・空間計測する蛍光プローブ.....佐藤 守俊 6
ジリアル尿素を構造基盤とするポルフィリンの配向制御と機能制御
.....八木 繁幸 10

◇ 部 会 行 事

第22回生体機能関連化学シンポジウム開催のお知らせ..... 14
若手の会サマースクール案内..... 15

◇ お 知 ら せ

平成19年度 生体機能関連化学部会役員..... 16
平成19年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事..... 17

田伏先生の思い出

京都大学理学研究科 杉山 弘

生体関連化学部会が発足して22年、部会を作られた中心メンバーの田伏岩夫先生についての思い出を書いてみたい。私は自然界の化学をやりたいと大学に入ったのだが、1回生のカリキュラムには生物化学がなく、3年ほど前に亡くなられた松浦輝男先生の研究室に研究に参加させてほしいと駆け込んだ。そのような経緯で松浦研究室に配属になり、田伏先生の研究室にお世話になることはなかったが、先生には非常にかわいがって頂いた。田伏教授室の前には先生の独特のハンドライティングの論文リストが張っており、その脇にはこれも先生の字で JACS 日本人掲載数記録更新中とかかれており、自他共に認める圧倒的な実力を誇っていた。スポーツ万能な先生は合成化学科対抗のソフトボール大会にも毎回選手として参加していた。試合前の数日間は北白川のバッティングセンターで練習をするのを何度も目撃した。本番もとにかく緊張感いっぱいであらゆるエラーでもすればもう大変という雰囲気であった。当時は田伏研の連覇が続いていたが、その緊張感について野武士軍団の松浦研究室が優勝した。田伏先生とはテニスもよくご一緒させていただいたが、間違っ
て先生と小夫家先生のペアを破ってしまうと、相当機嫌を害されていた。有言実行、真剣勝負の研究と同じく何事にも一生懸命で手を抜かないのだと思った。私が博士2年の終わりに田伏先生から、留学先としてバージニア大のヘクト先生の研究室に行ってみないかと紹介して頂いた。ポルフィリン鉄錯体による酸化とブレオマイシンの酸化の類似性から、先生はヘクト先生と共同研究をされ懇意だった。本当にいきたかったダーバン先生とヘクト先生に手紙を書いた。ヘクト先生からはすぐに返事がきたのだが、ダーバン先生からは待てど暮らせど返事は来ず、大変困った状態となってしまった。ついにヘクト先生から電報での催促があり、決断せざるをえなかった。田伏先生はこれをヘクト先生に送っていただいたのでと推薦書のコピーをくださったのだが、宝として今も大切にしまっている。推薦書は大概よく書くものであるとあとで知ったが、当時は書かれていることを鵜呑みにしてすっかりその気になって何も恐れることなくアメリカに飛び込んだことだけは事実である。ダーバン先生は当時 ETH でサバーティカルをされていて、忘れたころに断りの手紙が届いた。ヘクト研には2年お世話になることになったが、ヘクト先生には1年後、2年後と2回もダーバン先生にすばらしい推薦書を書いていただいた。今思えば大変失礼なことをしたと反省している。しかしこれらの先生のピュアなエンカレッジこそ、面白いが厳しい学問の世界に飛び込ませてくれたと感謝している。帰国後、すぐに田伏先生はご病気になられ、お礼のご挨拶もできないうちに帰らぬ人となってしまった。自分も先生に推薦していただいた年にすでになっていることに気づき、研究者としてまた教育者として田伏先生がいかに大きな存在であったか痛感し、部会の発展に何かできないかと考えている。

研究紹介

遺伝暗号拡張とリプログラミングを簡便化する フレキシザイムシステム

東京大学先端科学技術研究センター 湯澤 賢, 林 勇樹, 村上 裕, 菅 裕明

1. はじめに

生体内では、20種類の天然アミノ酸からなるポリペプチドが、mRNAの塩基配列に従い、リボソームにより正確に翻訳合成されている。しかし、近年、リボソーム翻訳合成系を用いて、遺伝暗号に存在しないアミノ酸（異常アミノ酸）を含むポリペプチドの翻訳合成が可能となり、ペプチド創薬やタンパク質の機能解析などへの様々な応用が期待されている。本稿では、この異常アミノ酸を含むポリペプチドの翻訳合成を可能にした、遺伝暗号拡張と遺伝暗号リプログラミングを紹介するとともに、我々の研究室で開発したフレキシザイムシステムについて述べる。

2. mRNAの塩基配列とポリペプチドのアミノ酸配列をつなぐ遺伝暗号

リボソーム翻訳合成は、mRNAの塩基配列に従って行われている。mRNAは、A（アデニン）、G（グアニン）C（シトシン）、U（ウラシル）の4種類の塩基で構成されており、このmRNAの連続した3塩基の配列をコドンと呼ぶ。したがって、コドンの組み合わせは、全部で $4 \times 4 \times 4 = 64$ （種類）存在し、各コドンには、1つのアミノ酸が割り当てられている。このコドンとアミノ酸の関係を遺伝暗号と呼ぶ。64種類のコドンのうち、61種類は、20種類の天然アミノ酸に割り当てられており、残りの3種類は、翻訳合成の終結を指示する終止コドンに割り当てられている。この遺伝暗号は、ほぼすべての生物種において普遍的であることから、特に普遍遺伝暗号と呼ばれている。

リボソーム翻訳合成系において、実際にコドンとアミノ酸の対応関係を決定付けているのは、アミノ酸を結合したtRNA（アミノアシル tRNA）である。このアミノアシル tRNAのアンチコドンと呼ばれる領域とコドンとの間に、相補的塩基対を形成することでコドンとアミノ酸との物理的な対応関係が形成される。一方で、tRNAにアミノ酸を結合するのはアミノアシル化酵素（ARS）である。この際、ARSは、特定のtRNAを認識し、そのtRNAの3'末端に、対応するアミノ酸をアシル化することで、tRNAとアミノ酸の物理的な対応関係を決定している。したがって、リボソーム翻訳合成系において、tRNAを介した2つの物理的な対応関係により、コドンとアミノ酸が対応付けられているのである。

では、このmRNAの遺伝暗号とリボソーム翻訳合成系を用いて、どのようにして、異常アミノ酸を含むポリペプチドを翻訳合成することができるのであろうか。以下では異常アミノ酸を含むポリペプチドの翻訳合成を可能にしてきた従来技術の「遺伝暗号拡張」と、より多様な異常アミノ酸を含むポリペプチドの翻訳合成を可能にする新技術の「遺伝暗号リプログラミング」について述べる。

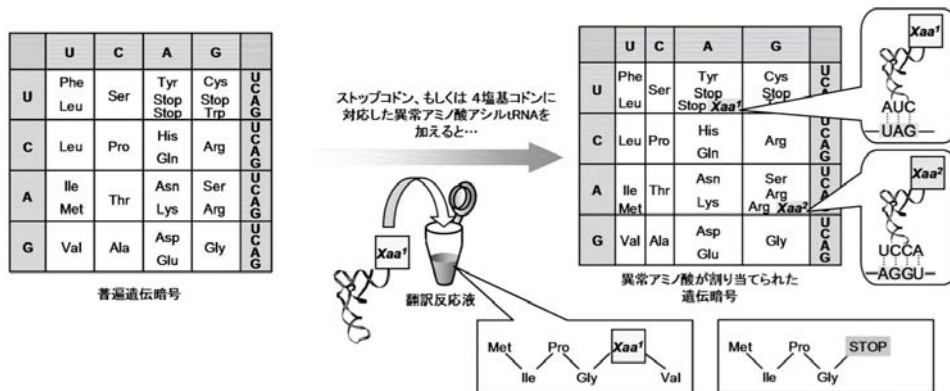


図1 遺伝暗号拡張

3. 遺伝暗号拡張

遺伝暗号拡張とは、既存の遺伝暗号を保ったまま、その上に異常アミノ酸を割り当てることをいう。例えば、64種類の遺伝暗号のうち、UAA、UAG、UGAの3種類は、終止コドンとして割り当てられている。終止コドンの役割は翻訳合成を終結させることであり、原理的には1種類あれば、翻訳合成に差し支えない。この点に着目し、最初の遺伝暗号拡張は終止コドンを用いて行われた¹⁾²⁾。すなわち、終止コドンと相補的なアンチコドンを持ち、異常アミノ酸でアシル化したtRNA（異常アミノアシルtRNA）を用いて、終止コドンの1つに異常アミノ酸を割り当てたのである。このようにして、mRNAの塩基配列に従い、ポリペプチドの任意の位置に異常アミノ酸を取り込ませることが可能となった（図1）。この技術の最大の問題点は、異常アミノアシルtRNAが、終止コドン認識するタンパク質（終結因子）と競合する点である。そのため、いわゆる取り込み効率の高い異常アミノ酸でなければ取り込めない。すなわち、伸長因子（EF-Tu）やリボソームに許容されにくい異常アミノ酸では、終結因子との競合に勝てず、取り込める異常アミノ酸の多様性に大きな縛りがあるのが現状である。

一方で、終止コドンではなく、レアコドンを経験暗号拡張に用いた例もある³⁾。レアコドンとは、遺伝暗号のうち、使用頻度の低いコドンである。例えば、アルギニンのコドンは全部で6種類あるが、CGU、CGC以外の4種類のコドンは通常ほとんど使われておらず、対応する内在性のtRNAの量も少ない。したがって、レアコドンに異常アミノアシルtRNAを対応させ、異常アミノ酸をポリペプチドに取り込ませることもできる（図1）。ただし、そのままレアコドンを使用すれば、異常アミノアシルtRNAとレアコドン認識する内在性のアミノアシルtRNAが競合し、合成されるポリペプチドは、異常アミノ酸が取り込まれたポリペプチドと、天然アミノ酸が取り込まれたポリペプチドとの混合物になる。そこで、このレアコドンに1塩基を足して、4塩基を1つのコドンとして使うという画期的な技術が開発された⁴⁾。この方法では、4塩基コドンと相補的なアンチコドンをもつ異常アミノアシルtRNAを用い、4塩基コドンに異常アミノ酸を割り当てている。この方法の利点は、天然のアミノ酸が取り込まれたものは、mRNA上の読み枠がずれるため、完全長のポリペプチドが合成されない点である。また、4塩基コドンを2つ使うことで2つの異常アミノ酸を1つのポリペプチドに取り込ませるということも可能である。しかしながら、この方法も結局は、異常アミノアシルtRNAがレアコドン認識する内在性のアミノアシルtRNAと競合してしまうため、終止コドンを利用する場合と同様の問題が生じることになる。

これとは別に、全く新しい手法を用いて遺伝暗号拡張を目指している研究例もある。RNAを構成している4種類の塩基に加え、新たに相補的塩基対を形成できる人工塩基を含むmRNAを用いることで、コドンの種類を増やし、遺伝暗号拡張を行う方法である。この方法により生まれた新しいコドンでは、既存のアミノアシルtRNAや終結因子と競合することもないため、ポリペプチドの目的の位置に異常アミノ酸だけを取り込ませることが可能になると考えられる。現在、転写反応が可能人工塩基⁵⁾や、翻訳が可能人工塩基⁶⁾の報告例はあるが、人工塩基を用いて、DNAの塩基配列から転写・翻訳による一貫した翻訳合成は実現できていない。

4. 遺伝暗号リプログラミング

リボソーム翻訳合成系において、異常アミノ酸を取り込ませる新たな技術として遺伝暗号リプログラミングが挙げられる。遺伝暗号リプログラミングとは、既存のコドンとアミノ酸の対応関係を表した遺伝暗号の一部、もしくは、全てをいったん白紙にし、新たにコドンと異常アミノ酸との対応関係を再構築することをいう。前述したように、コドンとアミノ酸の対応関係は、tRNAを介した2つの物理的な対応関係により決定付けられている。前者は、mRNAとアミノアシルtRNAの相補的塩基対形成であり、後者は、ARSによるtRNAへのアミノ酸の結合である。そこで、リボソーム翻訳合成系内から、一部あるいは全ての、ARSもしくはアミノ酸を除くことで、後者の対応関係を解消し、遺伝暗号を白紙にすることができる。次に、任意のコドンに対応するtRNAに、任意の異常アミノ酸を結合し、後者の対応関係を新たに構築したアミノアシルtRNAを、リボソーム翻訳合成系に加えること

で、異常アミノアシル tRNA を介した、コドンとアミノ酸の新たな対応関係の再構築が可能となる (図 2)。その結果、新たに構築した遺伝暗号に従った翻訳合成ができるのである⁷⁾。実際、この遺伝暗号リプログラミングを用いて同時に 10 種類の異常アミノ酸を含むポリペプチドを翻訳合成した報告もある⁸⁾。遺伝暗号リプログラミングは、コドンと天然アミノ酸の既存の対応関係を解消し、異常アミノ酸との対応関係を再構築するため、対応関係を解消した天然アミノ酸は使用できなくなるが、コドンが多種類の異常アミノ酸に自在に割り当てることができるため、多種類の異常アミノ酸を含むポリペプチドの翻訳合成が可能となる。また、各コドンには、1 種類のアミノ酸もしくは異常アミノ酸が割り当てられているため、各コドンで競合が生じないという利点を有する。したがって、リボソームや EF-Tu に許容されにくい異常アミノ酸も、より効率よくポリペプチドに取り込むことができる。ARS やアミノ酸を自在に除くことができるリボソーム翻訳合成系としては、PURE system に代表される再構成無細胞翻訳合成系を用いるのが最も簡便である⁹⁾。

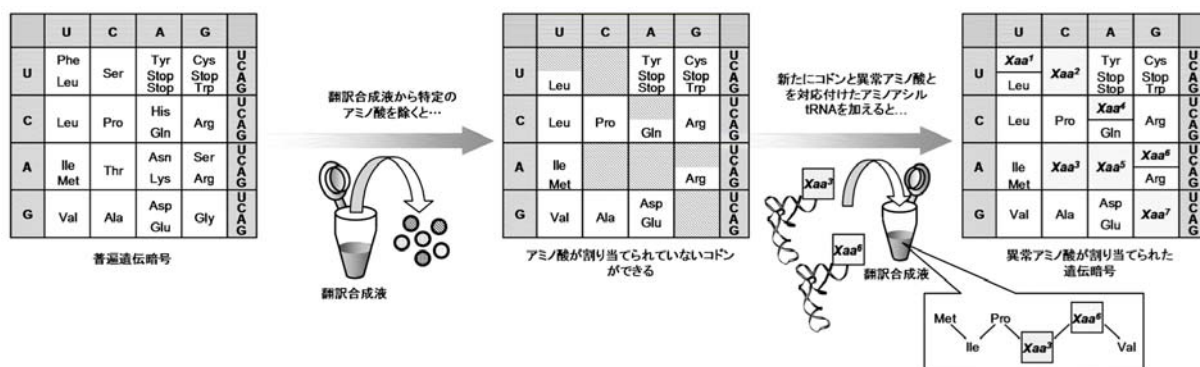


図 2 遺伝暗号リプログラミング

5. フレキシザイムシステム

遺伝暗号拡張や遺伝暗号リプログラミングを用いた異常アミノ酸を含むポリペプチドの翻訳合成では、異常アミノアシル tRNA を調製する必要がある。では、どのようにして任意の tRNA に異常アミノ酸を結合すればよいか。任意の tRNA に異常アミノ酸を結合する主な方法としては、化学的アミノアシル化法があげられる¹⁰⁾。この方法を用いて異常アミノアシル tRNA を調製するには、①α位のアミノ基を保護し、カルボキシル基を活性化した異常アミノ酸をジスクレオチド (pdCpA) に結合する、②異常アミノ酸上の保護基を外す、③異常アミノ酸を結合した pdCpA を、T4 RNA リガーゼを用いて任意の tRNA の 3'末端に結合する、といった操作を要する。化学的アミノアシル化法は、利用できるアミノ酸や tRNA に制約はないが、上述した複数の操作を伴う。したがって、様々な異常アミノ酸を結合した tRNA を多種類用意するのは、時間と手間を要する。一方で、天然の ARS や改変 ARS を用いて、様々な異常アミノアシル tRNA を調製した報告もある⁸⁾¹¹⁾。しかし、天然の ARS を用いたアミノアシル化法で利用できるのは、天然の ARS が認識できる異常アミノ酸に限られており、多様な異常アミノ酸を利用することはできない。また、改変 ARS を用いたアミノアシル化法では、翻訳に用いたい各異常アミノ酸に対して、アミノアシル化を行うことができる改変 ARS のスクリーニングが必

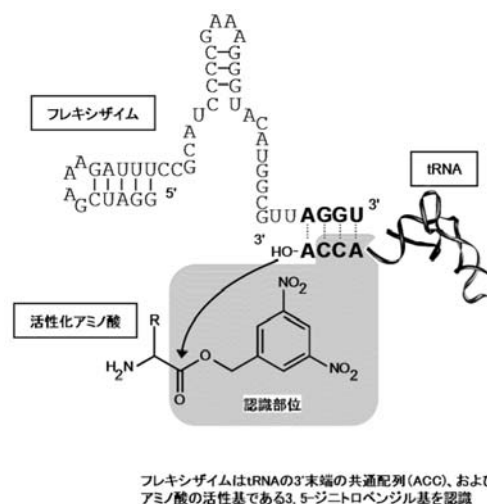


図 3 フレキシザイムによるアミノアシル tRNA の調製

要であり、多様な異常アミノ酸に利用するためには膨大な時間と労力を要するだけでなく、現時点で対応可能なアミノ酸の制限も多い。

一方で、筆者らはこれらの問題を全て解決できる、全長 46 塩基の人工 RNA 触媒であるフレキシザイムを開発した (図 3) ¹²⁾。フレキシザイムは、3, 5-ジニトロベンジル基で活性化したアミノ酸を基質として、tRNA の 3'末端にそのアミノ酸を結合することができる。その際、フレキシザイムは tRNA の 3'末端に存在する共通配列 (ACC) と上述したアミノ酸の活性基周辺のみを認識するため、任意の tRNA に対し、任意の異常アミノ酸を結合することが可能である。例えば、 α -N-メチルアミノ酸やオキシ酸 (α 位が水酸基のアミノ酸類似体)、D 体アミノ酸といったような異常アミノ酸も基質として利用できる。そのため、化学的アミノアシル化法と同様に、利用できる異常アミノ酸に制約がない。また、フレキシザイムシステムでは、カルボキシル基を 3, 5-ジニトロベンジル基で活性化した異常アミノ酸、tRNA、フレキシザイムを一度に混合するだけで異常アミノアシル tRNA を調製することができ、また精製も沈殿作業だけで事足りる。したがって、本システムは、化学的アミノアシル化法と比較すると極めて簡便化された技術と言える。そのため、本システムは、遺伝暗号リプログラミングの長所である、多種類の異常アミノ酸を含むポリペプチドの翻訳合成に対し、汎用性を与える強力な基盤技術となり得る。

6. 今後の展開

我々は、「フレキシザイムシステム」と「遺伝暗号リプログラミング」の利点を最大限に活用すれば、様々な異常アミノ酸を多種類含むポリペプチドの翻訳合成をこれまでにない迅速さで達成できる。この技術の応用範囲は無限とも言えるが、その一つとしてまず翻訳合成により創製されたポリペプチドの高機能化、さらに迅速薬剤探索が挙げられる。例えば、最近我々は、外部から特に試薬を加えることなく、生体内で安定な結合を介して環状化したポリペプチドを *in situ* 調製する技術の開発に成功した。これにより、薬剤候補化合物を極めて簡便に且つ迅速に探索できるシステム (Random Peptide Integrated Discovery system: RaPID システムと呼ぶ) の構築が可能となる。現在我々は、この応用範囲の高い薬剤探索システムを駆使し、従来のポリペプチドの範疇を超越したペプチド創薬に着手している。

参考文献

- 1) C. J. Noren, S. J. Anthony-Cahill, M. C. Griffith, P. G. schultz, *Science*, 244, 182 (1989)
- 2) J.D. Bain, C.G. Grave, T.A. Dix, A.R. Chamberlin, E.S. Diala, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8013 (1989)
- 3) T. Hohsaka, K. Sato, M. Sisido, K. Takai, S. Yokoyama, *FEBS Lett.*, 344, 171 (1994)
- 4) T. Hohsaka, Y. Ashizuka, H. Murakami, M. Sisido, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 9778 (1996)
- 5) I. Hirao, M. Kimoto, T. Mitsui, T. Fujiwara, R. Kawai, A. Sato, Y. Harada, S. Yokoyama, *Nat. Methods*, 3, 729 (2006)
- 6) J. D. Bain, C. Switzer, A.R. Chamberlin, S. A. Benner, *Nature*, 356, 537 (1992)
- 7) A. C. Forster, Z. Tan, M. N. L. Nalam, H. Lin, H. Qu, V. W. Cornish, S. C. Blacklow, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 6353 (2003)
- 8) K. Josephson, M. C. Hartman, J. W. Szostak, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 11727 (2005)
- 9) Y. Shimizu, A. Inoue, Y. Tomari, T. Suzuki, T. Yokogawa, K. Nishikawa, T. Ueda, *Nat. Biotechnol.*, 19, 751 (2001)
- 10) S. M. Hecht, B. L. Alford, Y. Kuroda, S. Kitano, *J. Biol. Chem.* **253**, 4517 (1978)
- 11) L. Wang, A. Brock, B. Herberich, P. G. Schultz, *Science*, 292, 498 (2001)
- 12) H. Murakami, A. Ohta, H. Ashigai, H. Suga, *Nat. Methods*, **3**, 357 (2006)

研究紹介

細胞内の分子過程を時間・空間計測する蛍光プローブ

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 佐藤 守俊

1. はじめに

「バイオイメージング」という研究分野がある。細胞の中や体の中での生体分子の挙動を見えるようにする技術のことである。特に蛍光を使ったバイオイメージングは、生きた細胞の中で、特定の分子がどこで・いつ・どの程度生成し、機能しているのかを、高い時間・空間分解能で可視化するのに最適である。このバイオイメージングには、細胞内に数多ある生体イオン・分子の中から、検出目的のイオン・分子を特異的に捕まえて、それにより蛍光シグナルを生起する、いわゆる蛍光プローブと呼ばれる分子が必要となる。一例として、カルシウムと結合して蛍光波長を変化させる Fura-2 という蛍光プローブを挙げるができる。Fura-2 は有機合成の手法に基づいて 1985 年に開発された蛍光プローブである。この合成有機プローブは、一つ一つの生きた細胞内におけるカルシウムの複雑な動態を見事に可視化して、我々の生命に対する理解を一変させた^{1,2)}。それと同時に、数十万個の細胞をすりつぶして生体イオンや脂質、蛋白質などの構成成分を抽出し、それを電気泳動、あるいはラジオアイソトープを用いた方法で分析する、いわゆる従来の破壊分析法だけでは生命を理解できないことを実感させた。

しかし、合成有機分子によるアプローチには「検出対象の分子認識」という点において限界があり、イオンや一酸化窒素などの数原子からなる分子を検出対象とした蛍光プローブしか開発されていない。生命機能において重要な役割を果たす蛋白質、脂質等は、合成有機分子によるアプローチで特異的に分子認識するには余りに複雑なのである。そこで筆者らは、蛋白質ドメインを分子認識素子として活用し、遺伝子工学的アプローチに基づいて、セカンドメッセンジャーと呼ばれる生体小分子や蛋白質リン酸化など、細胞の生理機能や疾患の理解に重要な生体分子の蛍光プローブを開発してきた^{3,4)}。そして、開発した蛍光プローブが生きた細胞内の分子イメージングの強力なツールになることを実証してきた。これら蛍光プローブのニーズは、基礎生命科学研究のみならず、薬物候補物質の高速スクリーニング等においても近年急増している。本稿では、一例として多様な細胞機能を制御する生体脂質分子の蛍光プローブについて紹介する。

2. 生体脂質分子の機能とその分析

ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate; PI(3,4,5)P₃) は、ホルモンや神経伝達物質が細胞に作用することにより細胞内に生成する生体脂質分子である (図 1a)。PI(3,4,5)P₃ の炭化水素鎖は疎水性であるが、PI(3,4,5)P₃ のイノシトール環部位は極めて親水性が高い。従って PI(3,4,5)P₃ はこのイノシトール環部位を細胞質に突き出すように細胞内の脂質二分子膜に埋もれている。様々な蛋白質が PI(3,4,5)P₃ のイノシトール環部位と結合して、細胞増殖、アポトーシスなどの数多くの細胞機能を制御している。この PI(3,4,5)P₃ の分析は、従来より、100 万個程度の細胞を破碎してクロマトグラフィーで分析する手法に依存している。従って、残念ながら PI(3,4,5)P₃ が一つ一つの生きた細胞内のどこに、どのタイミングで、どの程度産生されているのか明らかではない。そこで筆者らは、生きた細胞内での PI(3,4,5)P₃ の動態を可視化計測すべく、新しい蛍光プローブを開発し、Flip (フリップ) と名付けた⁵⁾。

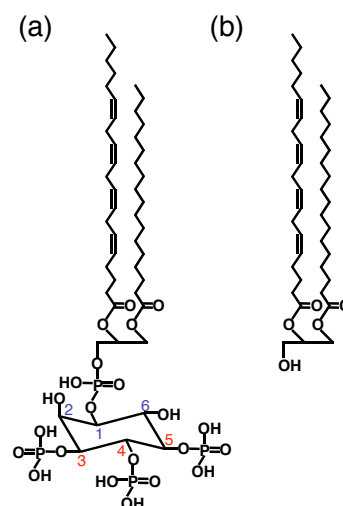


図 1 生体脂質分子の構造。

(a) ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (PI(3,4,5)P₃)。 (b) ジアシルグリセロール (DAG)。

3. PI(3,4,5)P₃ の蛍光プローブの設計

Fllip を以下のように設計した (図 2). 蛍光共鳴エネルギー移動 (Fluorescence Resonance Energy Transfer; FRET)を原理として PI(3,4,5)P₃を検出するために, シアン色蛍光蛋白質 (CFP) および黄色蛍光蛋白質 (YFP) を用いる. CFP と YFP はオワンクラゲ由来の緑色蛍光蛋白質 (Green Fluorescent Protein; GFP) の異色変異体である⁶⁾. PI(3,4,5)P₃ を選択的に認識する部位として, Grp1 蛋白質のプレクストリン相同ドメイン (Pleckstrin Homology Domain; PHD) を用い, CFP, PHD, YFP を剛直ならせん構造を形成する

Glu-Ala-Ala-Ala-Arg の繰り返し配列で連結しする. 剛直ならせん構造の一方所に, 側鎖が最も小さいアミノ酸であるグリシンを二個導入することによって, PI(3,4,5)P₃ 非存在下においては, ここを蝶番 (hinge) として PHD-CFP 部分が比較的自由に回転できるようになっている. 一方, PI(3,4,5)P₃ が膜に生成し, Fllip の PHD がこの PI(3,4,5)P₃ と結合すると, PHD-CFP 部分の自由度が大幅に減少する. この時, ドナーである CFP からアクセプターである YFP へ, 安定的に FRET が起こるようになる. FRET

に伴って, CFP の蛍光が減少し YFP 蛍光が増加するので, それらの蛍光強度比 (CFP/YFP) を二波長測光することにより, PI(3,4,5)P₃ の量を蛍光顕微鏡下で可視化計測することができる. この新しいプローブ Fllip の特徴として, 核やミトコンドリア, 小胞体などの細胞内の特定のオルガネラの膜に対応した局在化配列を Fllip に連結して Fllip をその膜に局在させ, そのオルガネラ膜上に生成した PI(3,4,5)P₃ を測定できることが挙げられる. まず, 細胞膜 (plasma membrane; pm) への局在化配列 (Gln-Gly-Cys-Met-Gly-Leu-Pro-Cys-Val-Val-Met), および小胞体膜とゴルジ体膜からなる細胞内膜 (endomembranes; em) への局在化配列 (Gln-Gly-Ser-Met-Gly-Leu-Pro-Cys-Val-Val-Met) を連結し, 当該生体膜で PI(3,4,5)P₃ を可視化計測するプローブ (それぞれ Fllip-pm (図 3a), Fllip-em (図 3b)) を開発した.

4. PI(3,4,5)P₃ の可視化計測

細胞膜に生成する PI(3,4,5)P₃ を可視化計測すべく, Fllip-pm を発現させた細胞を血小板由来増殖因子 (PDGF) で刺激した. 細胞膜において, PDGF 刺激直後から Fllip-pm の FRET 応答が観察され, 細胞膜において PDGF 依存的に PI(3,4,5)P₃ が生成したことが分かる (図 3c, d).

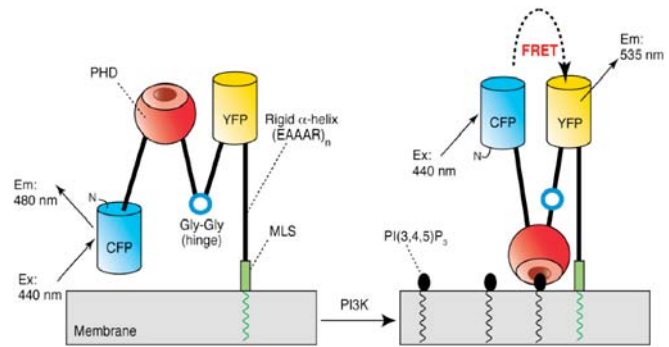


図 2 PI(3,4,5)P₃ の蛍光プローブ (Fllip; フリップ) の原理. Ex, 励起光; Em, 蛍光; MLS, 膜局在化配列, CFP, シアン色蛍光蛋白質; YFP, 黄色蛍光蛋白質; PHD, プレクストリン相同ドメイン; FRET, 蛍光共鳴エネルギー移動.

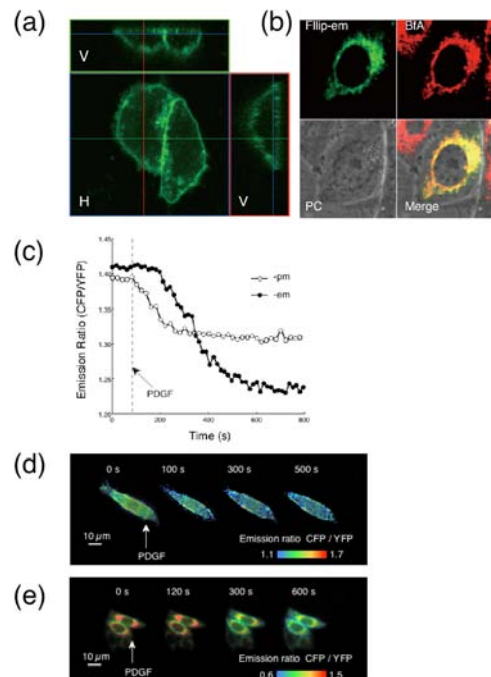


図 3 PI(3,4,5)P₃ の細胞内動態.

(a) 細胞膜に局在化する Fllip-pm. (b) 細胞内膜に局在化する Fllip-em. (c) 細胞膜および細胞内膜における PI(3,4,5)P₃ の生成を, Fllip-pm, Fllip-em でそれぞれ可視化. (d) PDGF 刺激により細胞膜に生成する PI(3,4,5)P₃ に応答する Fllip-pm の擬似カラー画像. (e) PDGF 刺激により細胞内膜に生成する PI(3,4,5)P₃ に応答する Fllip-em の擬似カラー画像.

次に、細胞内膜には PI(3,4,5)P₃ が生成するの否かを明らかにすべく、Fllip-em を発現させた細胞を PDGF で刺激した。刺激直後には Fllip-em の応答は見られなかったが、約 2 分後から急激な FRET 応答が観察された (図 3c, e)。このことは、従来考えられていた細胞膜のみならず、細胞内膜においても PI(3,4,5)P₃ 産生が起きていることを示している。この細胞では、細胞内膜での PI(3,4,5)P₃ 産生量は細胞膜での PI(3,4,5)P₃ 産生量に比べて 2 倍以上であることも分かった。

まず細胞膜で PI(3,4,5)P₃ 生成がおこり、数分遅れて細胞内膜での PI(3,4,5)P₃ 生成が誘起される。このような Fllip を用いた PI(3,4,5)P₃ の可視化と、細胞内の特定の分子過程を阻害する薬理的あるいは分子生物学的手法とを組み合わせることにより、受容体のエンドサイトーシス (endocytosis) による PI(3,4,5)P₃ 生成の空間的制御を明らかにすることもできた。

Fllip において特に重要な部分が二つある。一つは膜局在化配列であり、これを Fllip に連結することにより細胞内の特定のオルガネラ膜に Fllip を自在に局在させ、上述のようにそれぞれのオルガネラに特異的な PI(3,4,5)P₃ の動態を測定できる。もう一つが脂質メッセンジャーと結合するドメイン (Fllip の場合 PHD) である。このドメインはプローブの選択性を決めるドメインである。PI(3,4,5)P₃ と結合する PHD の代わりに他の脂質メッセンジャーの結合ドメインを用いることにより、容易にプローブの選択性を変えることも出来る⁷⁾。筆者らは最近、このアプローチに基づいてジアシルグリセロール (diacylglycerol; DAG) (図 1b) を可視化計測する蛍光プローブ (Daglas; ダグラス) を開発した⁷⁾。

5. ジアシルグリセロールの可視化

DAG は PI(3,4,5)P₃ 同様に様々なホルモンや神経伝達物質等に依存して細胞の膜に生成する生体脂質分子であり、プロテインキナーゼ C に代表される DAG 結合蛋白質の活性をコントロールし、最終的には細胞増殖や膜輸送などの多様な細胞機能の調節することが明らかとなっている。しかしながら、DAG がどのオルガネラの膜に・いつ・どの程度生成しているのか、その時空間動態については未知である。筆者らは、プロテインキナーゼ C の DAG 結合ドメイン (cysteine rich domain ; CRD) を用いて DAG の蛍光プローブ Daglas を開発した⁷⁾。Daglas には、細胞膜、細胞内膜に加えて、ミトコンドリア外膜への局在化配列をそれぞれ連結し、当該オルガネラ膜で DAG を可視化計測するプローブ (それぞれ Daglas-pm, Daglas-em, Daglas-mit) とした。Daglas を発現させた細胞をリガンド刺激して各オルガネラ膜での DAG の濃度変化を追跡したり、その細胞に生成した DAG を薬理的手法で枯渇させることにより、DAG の細胞内での時空間動態を可視化計測した (図 4)。この結果、細胞膜における DAG 濃度は極めて低く保たれているものの、リガンド刺激により、速やかに一過性の DAG 生成が誘起されることが分かった。一方、細胞内膜においては、DAG 濃度はリガンド刺激以前から高く保たれており、その濃度はリガンド刺激によりさらに上昇する。ミトコンドリアの外膜でも、細胞内膜同様に、リガンド刺激以前から DAG が生成しているが、その濃度はリガンド刺激によりほとんど変化しなかった。Daglas での可視化計測と薬理的手法を組み合わせることにより、細胞膜での DAG はホスホリパーゼ C によるホスファチジルイノシトール 4,5-にリン酸の加水分解により一過的に生成すること、細胞内膜およびミトコンドリア外膜での DAG はホスホリパーゼ C 経路ではなく、ホスファチジン酸ホスファターゼによるホスファチジン酸の脱リン酸化により生成することなど、オルガネラ膜によって DAG を生成する機構が異なっていることも明らかとなった。

見たい生体脂質分子を見たい場所 (オルガネラ膜) で見る。選択性と局在を自由自在に変えること

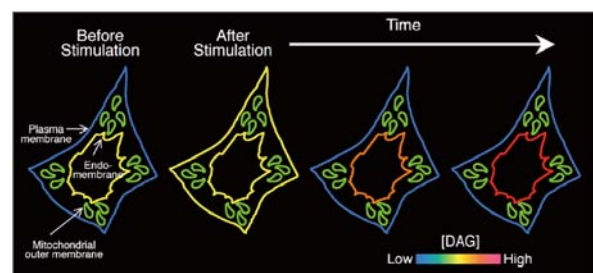


図 4 DAG の細胞内動態。

細胞膜、細胞内膜、ミトコンドリア外膜にそれぞれ局在化した Daglas を用いてオルガネラ膜の DAG の生成量を測定し、それを擬似カラー表示。

が出来る本蛍光プローブは、そのような新しい生体脂質分子の計測を可能にし、新しい生命科学の展開に貢献すると期待できる。

6. おわりに

筆者らは、細胞内において重要な役割を果たす生体分子を可視化計測する蛍光プローブを開発し、それら生体分子の細胞内動態を明らかにしてきた。その研究は、従来の研究手法では得ることのできない細胞内の分子情報を計測する新しい方法に関するものである。まさに「見えないものを見るようにする」研究と言えよう。筆者は化学の出身であるが、蛍光プローブという分子を自在に扱う化学と生命科学との境界領域の楽しさを実感しながら日々研究している。

文献

1. Grynkiewicz, G., Poenie, M. & Tsien, R. Y. A new generation of Ca^{2+} indicators with greatly improved fluorescence properties. *J. Biol. Chem.* **260**, 3440-3450 (1985).
2. Tsien, R. Y. Fluorescence imaging creates a window on the cell. *Chem. Eng. News* **18**, 34-44 (1994).
3. Umezawa, Y. Genetically encoded optical probes for molecular processes in living cells. *Trac-Trends Anal. Chem.* **24**, 138-146 (2005).
4. Sato, M. Imaging molecular events in single living cells. *Anal. Bioanal. Chem.* **386**, 435-443 (2006).
5. Sato, M., Ueda, Y., Takagi, T. & Umezawa, Y. Production of PtdInsP_3 at endomembranes is triggered by receptor endocytosis. *Nature Cell Biol.* **5**, 1016-1022 (2003).
6. Miyawaki, A. & Tsien, R. Y. Monitoring protein conformations and interactions by fluorescence resonance energy transfer between mutants of green fluorescent protein. *Method. Enzymol.* **327**, 472-500 (2000).
7. Sato, M., Ueda, Y. & Umezawa, Y. Imaging diacylglycerol dynamics at organelle membranes. *Nature Methods* **3**, 797-799 (2006).

研究紹介

ジアリール尿素を構造基盤とするポルフィリンの配向制御と機能制御

大阪府立大学大学院工学研究科 八木繁幸

yagi@chem.osakafu-u.ac.jp

1. はじめに

Cram、Lehn、Pedersen らが高選択的かつ構造特異的な反応を起こす分子の合成、すなわちクラウンエーテルの発見とその発展の功績によってノーベル化学賞を受賞して以来、はや20年の歳月を経ようとしている。彼らの研究によってバイオミメティクスを指向した超分子化学が発展したのは言うまでもなく、著者もこの研究分野に魅了されてきた一人である。しかしながら、機能性色素を扱ってきた著者にとっては、分子認識・超分子のコンセプトを単なる基礎研究の対象に終わらせるのではなく、いかに材料開発の基盤として確立するかが大きな興味であった。特に、光合成系は自然が生み出した究極の光機能性超分子であり、その作用機構には有機化合物を用いた光電変換素子開発のヒントが多分に含まれていることから、光合成色素の類縁体であるポルフィリンを利用して光合成初期反応の素過程を人工的に再現することを手掛けてきた。光合成初期過程は、励起エネルギー移動と電子移動といった2つの光物理過程からなるが、各過程ともそれらに關与する発色団どうしの配向が緻密に制御されている。そこで、発色団の配向制御を可能にする新たな構造基盤を模索し、ジアリール尿素骨格の配座特性に着目した。以下に、著者らのポルフィリン発色団の配向制御およびポルフィリン分子認識レセプターの開発と超分子ドナー-アクセプター系の構築に関する研究を紹介する。

2. ジアリール尿素骨格を連結部位とするポルフィリン多量体の合成

Etter らによるジアリール尿素誘導体の X 線構造解析を眺めてみると、いずれの誘導体も *trans-trans* 配座が安定であることに気づく (図 1A)¹⁾。よって、フェニル基の適切な位置にポルフィリン発色団を導入すれば、それらの配向を制御できると考えられる。また、尿素骨格はアミンとイソシアナートとの反応によって容易に得ることができ、イソシアナートはアミンから誘導されることから、尿素骨格の利用は合成面でも利点がある。そこで、2つのメソテトラキスフェニルポルフィリンを尿素骨格で連結することを試みた²⁾。実際には、フェニル基上にメチル基を導入し、メチル基とカルボニル酸素間での立体反発を利用してアリール基-尿素骨格間の C-N 結合回転を制御した (図 1B)。

合成した亜鉛ポルフィリン二量体 **1** では、電子吸収スペクトルにおいて亜鉛ポルフィリン発色団間の励起子相互作用に起因する Soret 帯の短波長シフトが認められた。フェニル基上にメチル基を持たない二量体では Soret 帯のシフトは観測されないことから、尿素骨格の配座特性と分子内立体反発を利用することによってポルフィリン発色団間の配向を対面型に制御することができた。さらには、二官能性のポルフィリンを原料に用いることで対面型亜鉛ポルフィリン三量体の合成にも成功した²⁾。現在、対面型ポルフィリンポリマ

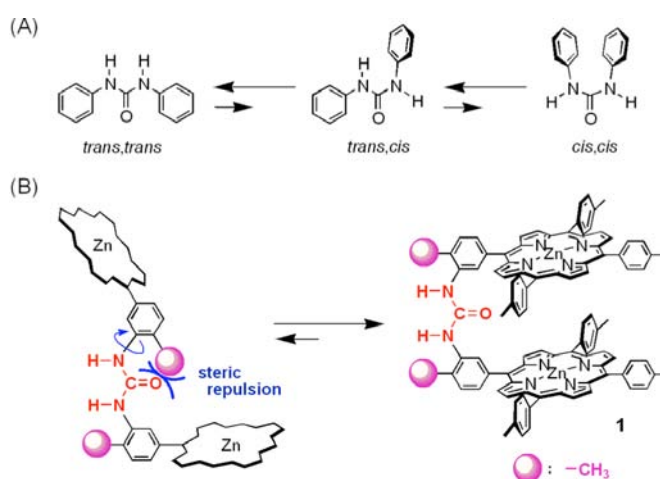


図 1. ジアリール尿素の配座平衡 (A) とジアリール尿素連結型亜鉛ポルフィリン二量体 **1** の配座制御 (B).

一の合成に挑戦している。

このようなジアリアル尿素骨格を利用した発色団の配向制御は、エネルギー移動などの光物理過程の制御にも役立つ。著者らは発色団の導入位置の異なる2つの亜鉛ポルフィリン-アントラセンダイアッド **2a** および **2b** を合成し、アントラセンから亜鉛ポルフィリンへの励起エネルギー移動について調べた(図 2)³⁾。アントラセン発色団を励起したところ、*syn* 配座のダイアッド **2a** では効率的

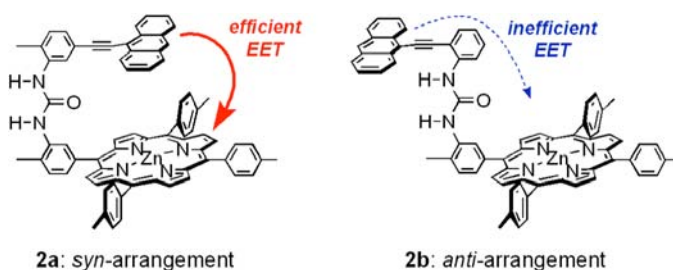


図 2. *syn* および *anti* 配向型亜鉛ポルフィリン-アントラセンダイアッドにおける励起エネルギー移動 (EET)。

な励起エネルギー移動がおり、アントラセン発色団由来の蛍光はほぼ完全に消光した。一方、*anti* 配座のダイアッド **2b** でもアントラセン発色団の蛍光はある程度消光されたものの、アントラセン部位の残余蛍光が観測されたことから、**2b** での分子内励起エネルギー移動は **2a** に比べて効率的でないことがわかった。このように、発色団がジアリアル尿素骨格へ導入される位置を選択することによって、励起エネルギー移動の制御が可能となった。

3. 堅固な対面型構造を有する亜鉛ポルフィリン二量体のレセプター機能

ジアリアル尿素連結型亜鉛ポルフィリン二量体の構造的特徴として、二つの亜鉛ポルフィリンによって形成された大きな分子溝 (クレフト) が挙げられ、著者らはこの二量体の分子認識レセプターとしての応用について検討した。ゲスト分子との相互作用としては主に以下の3つが期待できる；

- (A) 亜鉛イオンへのルイス塩基の配位による相互作用
- (B) ポルフィリン骨格と π 電子系化合物とのスタッキング相互作用および電荷移動相互作用
- (C) 尿素カルボニル基の双極子を利用した静電的相互作用

堅固な対面型構造に事前組織化して錯形成におけるエントロピー損失を低減させること、また、

(C) による相互作用部位を増やすことを目的として、2つのジアリアル尿素骨格で連結された亜鉛ポルフィリン二量体 **3** を合成した⁴⁾。電子アクセプター性ゲストとしてビオロゲン (ヘキシルビオロゲン、**HV**) を選択し、クロロホルム-DMSO (10/1, v/v) 中での錯形成を評価したところ、**1** では錯形成定数が $4,300 \text{ M}^{-1}$ であったのに対し、**3** では $546,000 \text{ M}^{-1}$ であり極めて安定な錯体の形成が認められた。錯形成に伴う Soret 帯の長波長シフトも考慮すると、尿素カルボニル基とビオロゲン骨格との双極

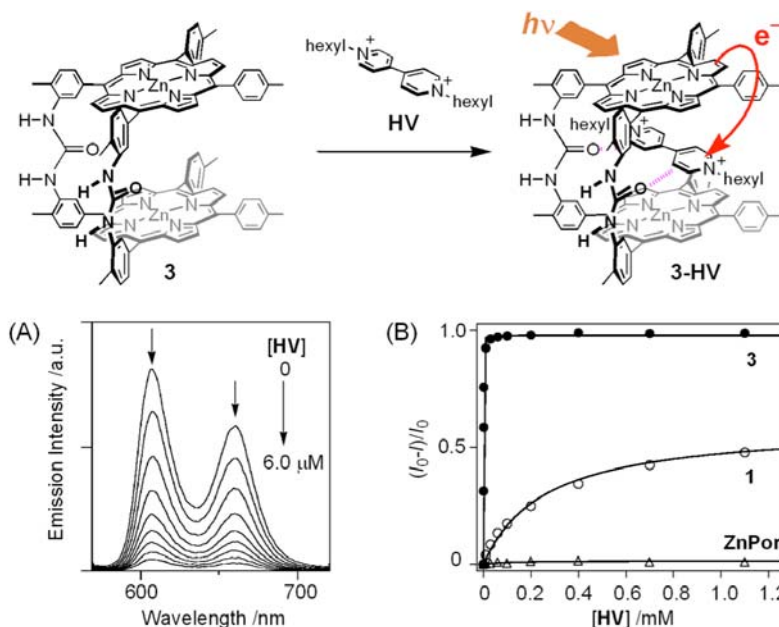


図 3. $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$ (10/1, v/v) 中 293 K 下における **HV** との錯形成に伴う二量体 **3** の蛍光スペクトル変化 (A) と消光効率のプロット (B)。 $\lambda_{\text{ex}} = 562 \text{ nm}$ 、 $[\mathbf{3}] = 1.5 \mu\text{M}$ 。

子-カチオン相互作用に加えて亜鉛ポルフィリンとビオロゲンとの電荷移動相互作用が錯形成の主たる駆動力であると考えられる。これら二量体と **HV** との Stern-Volmer プロットは直線性を示さず、**HV** の添加に伴う蛍光消光の飽和挙動が認められたことから、二量体から **HV** への光誘起電子移動は錯形成によって促進されることがわかった (図 3)。尿素骨格を持たない亜鉛ポルフィリン (**ZnPor**) では蛍光消光が効率的でないこと、さらには、蛍光消光は **1** よりも **3** のほうが高効率であることを考慮すると、安定な錯体の形成によって **HV** が亜鉛ポルフィリン上に固定され、光誘起電子移動の効率化が促されたと考えられる。

二量体 **3** は亜鉛ポルフィリンの中心金属のルイス酸性を利用して、ジアミン、特に 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) と錯形成することが可能である。**HV** の存在下では電子移動によって **3** の蛍光は消光されるが、ここに DABCO を添加すると **3** の蛍光の回復が認められた。¹H NMR スペクトルにおいても、DABCO

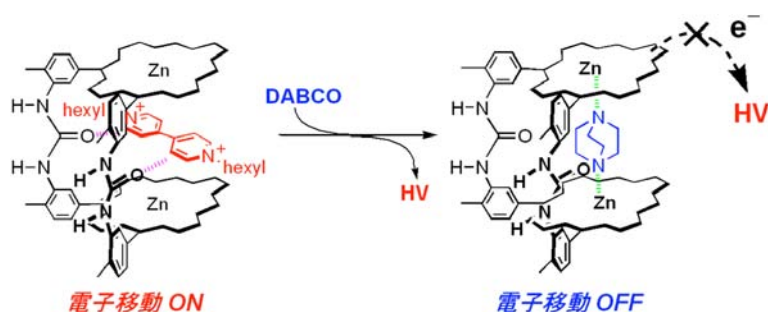


図 4. DABCO を拮抗剤とする **3-HV** 系の電子移動制御。

との錯形成によって **3** のクレフト内から **HV** が追い出されることが確認されたことから、**3** と **HV** との電子移動は錯形成を介して起こっており、DABCO が拮抗剤となって **3** と **HV** との間の電子移動が阻害されることがわかった (図 4)。このように、二量体 **3** は分子認識様式の異なる 2 種類のゲスト分子と錯形成することが可能なデュアルモード・レセプターとして機能し、分子認識によって電子移動の制御が可能な興味深い例である。

4. 尿素骨格の双極子を収斂的に配置した亜鉛ポルフィリンの分子認識能と超分子光誘起電子移動

上述のように、亜鉛ポルフィリン二量体 **3** の **HV** に対する分子認識能を利用して超分子電子移動系を構築し、ドナーとアクセプターの錯形成によって電子移動が促進されることを明らかにしたが、この系における分子認識のメカニズムおよび光物理過程についての詳細を調べるために、ジアリール尿素骨格をメソ位に有する亜鉛ポルフィリン型レセプター **4** を合成した⁵⁾。ジアリール尿素骨格の数が増えるにつれて **4-HV** 錯体の安定性は直線的に増大し (図 5)、**4e** では錯形成定数が $2,860,000 \text{ M}^{-1}$ という極めて大きな値が得られた。図 5 のプロットの傾きおよび切片から、尿素骨格 1 つあたりの **HV** との双極子-カチオン相互作用は -6.28 J/mol 、また、亜鉛ポルフィリン環と **HV** との相互作用は

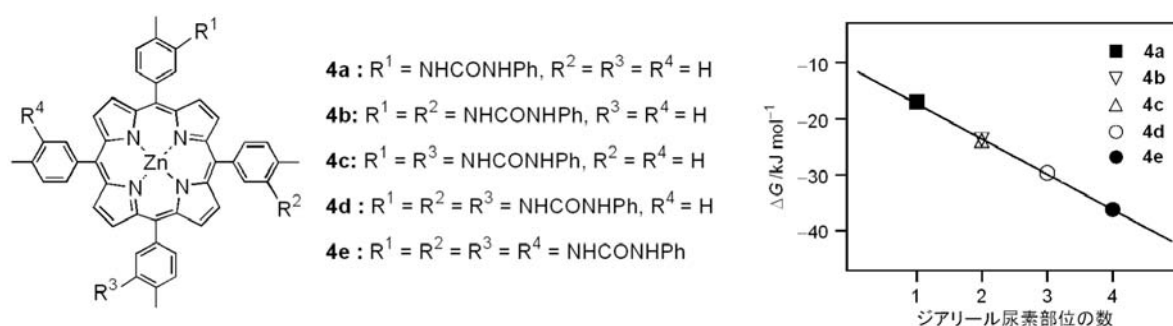


図 5. メソ位にジアリール尿素部位を有する亜鉛ポルフィリン誘導体 **4a-e** の構造、および、**HV** との錯形成における自由エネルギー変化 ΔG とジアリール尿素部位数との関係。

-11.1 J/mol と見積もることができる。この結果から、**4e** では全てのジアリアル尿素部位が錯形成に関与していると考えられるが、メソ位でのアトロプ異性化が可能であることを考慮すると、誘導適合によって **HV** と安定な錯体を形成すると考えられる。

3-HV 系の場合と同様に、**4-HV** 系においても光誘起電子移動は錯形成によって促進され、錯体の熱力学的安定性が大きくなるにつれて電子移動の高効率化が認められた。両者の電子移動のメカニズムは同様なものであると考えられるが、蛍光寿命測定および過渡吸収スペクトル測定によって **4e-HV** 系の電子移動の光物理過程を詳細に調べたところ、**4e** の励起一重項から電子移動がおこることが明らかとなった。**ZnTPP** などの亜鉛ポルフィリンとビオロゲンとのドナー-アクセプター系では、亜鉛ポルフィリンの励起三重項から電子移動がおこることからも、**4-HV** 系では錯形成を介することによって電子移動が促進されることがあらためて実証された。この電子移動の量子収率は 0.84 と比較的効率のよいものであったが、電荷分離状態の寿命は 1 ns 以下であることから、電荷再結合は全く速いものであることがわかった。

5. おわりに

本研究では、ジアリアル尿素骨格がポルフィリン発色団の配向を制御する構造基盤としてだけでなく、その双極子を収斂的に配置することによってビオロゲン誘導体に対する相互作用部位として機能することを明らかにした。光機能性レセプターの事前組織化と分子間相互作用による電子ドナー-アクセプター対の構築によって効率的な電子移動を実現することに成功した。電荷分離状態を長寿命化するためには、電子移動効率を低減させることなくドナー-アクセプター間の距離を大きくする、ホールもしくは電子トラップを設けるなど、さらなる分子設計の修正が必要である。また、デバイスの構築へ向けて、電極への固定などを考慮した工夫を施す必要がある。克服すべき課題は多く残されているが、自らが作る分子が示す新たな機能を期待しながら、それらを光電変換素子開発へと発展させたいと思う。

最後に、本研究を通じてお世話になった中澄博行教授 (大阪府立大学)、高岸徹教授 (大阪府立大学、現東京家政大学)、蛍光寿命測定にご協力いただいた堀中博道教授、和田健司博士、松山哲也博士 (ともに大阪府立大学)、電子移動の解析に多大なご助力をいただいた伊藤攻教授、荒木保幸博士、伊藤光成博士 (ともに東北大学) に深く御礼申し上げます。そして、日夜研究に励んでくれた学生諸君に感謝したいと思います。

参考文献

- 1) Etter, M. C.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415-8426.
- 2) Yagi, S.; Yonekura I.; Awakura, M.; Ezoe, M.; Takagishi, T. *Chem. Commun.* **2001**, 557-558.
- 3) Ezoe, M.; Minami, T.; Ogawa, Y.; Yagi, S.; Nakazumi, H.; Matsuyama, T.; Wada K.; Horinaka H. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2005**, *4*, 641-646.
- 4) Yagi, S.; Ezoe, M.; Yonekura, I.; Takagishi T.; Nakazumi H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4068-4069.
- 5) Ezoe, M.; Yagi, S.; Nakazumi, H.; Itou, M.; Araki Y.; Ito O. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2501-2510.

部会行事



「第22回生体機能関連化学シンポジウム」開催のお知らせ

主催 日本化学会生体機能関連化学部会

共催 東北大学多元物質科学研究所、日本薬学会、日本分析化学会、高分子学会、電気化学会
協賛 有機合成化学協会

会期 2007年9月28(金)、29(土)

会場 東北大学多元物質科学研究所(仙台市青葉区片平2-1-1)

発表申込締切 6月16日(土)

予稿原稿締切 8月10日(金)

参加登録予約申込締切 8月31日(木)

生物有機化学、生物無機化学、及び生物化学などモデル系から生体系に関する広い領域にわたる内容を対象とする。

発表申込方法 発表申込用紙(Excel 様式 seitai22FORM)をHP:

<http://www.che.tohoku.ac.jp/~bioinfo/seitai22> から入手して次の各項目を記入し、E-mailに添付してお申込ください。発表形式は口頭またはポスター(同じ研究グループから複数件の口頭発表を申し込まれる場合には、優先順位をお付けください)。

発表内容の分類: a. 分子認識, b. 酵素モデル, c. ペプチド・蛋白質・酵素, c. 遺伝子関連, e. 生物化学, f. その他

生体機能関連化学部会講演賞: 部会員になり1年以上経過し、受賞時40歳以下の会員が対象で、単年度あたり4件までとします。申請方法は講演賞申込欄に部会員氏名、部会員年数、年齢を明記してください。

参加登録費 部会員:[一般 5,000円、学生 4,000円]、非部会員:[一般 7,000円、学生 5,000円](要旨集込み)、登録費振込みが8月31日(木)を過ぎた場合は当日登録で2,000円プラスとなります。事前送本は500円プラス。懇親会(9月28日(金)東北大学片平さくらホール)6,000円
参加申込用紙(Excel 様式 sankai22)をHP: <http://www.che.tohoku.ac.jp/~bioinfo/seitai22> から入手して各項目を記入し、E-mailに添付してお申込ください。発表者の方は必ず参加登録を行ってください。

振込先: 七十七銀行 国見支店、普通貯金口座 9029028、

名義はマツエ トモカズ(生体機能関連化学シンポジウム実行委員長)

申込先 E-mail: seitai@bioinfo.che.tohoku.ac.jp

実行委員長: 末永智一 電話/FAX 022-795-7209、e-mail matsue@bioinfo.che.tohoku.ac.jp

問い合わせ先: 珠玖 仁 電話/FAX 022-795-6167、e-mail shiku@bioinfo.che.tohoku.ac.jp

部会行事

第19回生体機能関連化学若手の会サマースクール

生体機能関連化学若手の会サマースクールは、生体機能関連化学分野を中心とした若手研究者を対象とし、自由な討論や意見交換を通して相互の親睦を図るため、毎夏に行われています。本年は、下記の先生方に講演をお願いしております。またポスター講演も企画しておりますので、ふるってご参加ください。

会期：平成19年8月6日（月）13時－8月7日（火）12時

会場：八王子セミナーハウス (<http://www.seminarhouse.or.jp/>)

講演

岩崎 泰彦 准教授（関西大学 化学生命工学部）

「生体に倣ったポリマーバイオマテリアルの設計」

岡本 晃充 独立主幹研究員（理化学研究所 フロンティア研究システム）

「有機化学的視点からアプローチする遺伝子解析」

珠玖 仁 准教授（東北大学 大学院環境科学研究科）

「単一細胞由来 mRNA 回収プローブと電気化学マイクロシステムの開発」

芝 清隆 部長（癌研究会癌研究所 蛋白創製研究部）

「人工タンパク質とナノテクノロジー」

須磨岡 淳 講師（東京大学 先端科学技術研究センター）

「人工制限酵素を用いた巨大 DNA の選択的切断と遺伝子操作（仮題）」

藤井 輝夫 准教授（東京大学 生産技術研究所）

「マイクロ流体デバイス—その技術と応用展開」

参加申込締切：平成19年6月20日までに松野 seitail9@bionano.rcast.u-tokyo.ac.jp まで氏名、所属、身分、連絡先（住所、電話、E-mail）、ポスター講演希望の有無をお知らせください。

参加費：一般：13000円、学生：10000円（参加費は平成19年6月30日までに郵便局備え付けの郵便振替払込用紙を使用し、以下の口座に振込んでください。

口座番号：00150-9-428407 第19回生体機能関連化学部会若手の会サマースクール

代表世話人：三重 正和（東工大・生命理工）

世話人：坂本 清志（東大・生産研）、堤 浩（東医歯大・生材研）、松野 寿生（東大・駒場オープンラボ）

問合先：三重 正和 mmie@bio.titech.ac.jp

お知らせ

平成19年度 生体機能関連化学部会役員

【部会長】

岡畑 恵雄（東工大院生命理工）

【副部会長】

渡辺 芳人（名大院理）

杉本 直己（甲南大理工・FIBER）

【幹事】

青野 重利（岡崎統合バイオ）

浦野 泰照（東大院薬）

依馬 正（岡大院自然）

片山 佳樹（九大院工）

川本 哲治（武田薬品）

塩谷 光彦（東大院理）

珠玖 仁（東北大院環境）

島本 啓子（サントリー生有研）

杉山 弘（京大院理）

高木 昌宏（北陸先端大マテリアル）

民秋 均（立命大理工）

鍋島 達弥（筑波大院数理）

西村 紳一郎（北大院先端生命）

浜地 格（京大院工）

深瀬 浩一（阪大院理）

末永 智一（東北大院環境）

三原 久和（東工大院生命理工）

和田 健彦（東北大多元研）

【監査】

青山 安宏（京大院工）

お知らせ

平成19年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事

【北海道・東北支部】

珠玖 仁 (東北大院環境)

松尾 保孝 (北大電子研)

【関東支部】

堤 浩 (東京医歯大生材研)

松野 寿生 (東大駒場オープンラボ)

三重 正和 (東工大院生命理工)

【東海支部】

幡野 明彦 (静理工大理工)

山中 正道 (静大理)

【関西支部】

舘 祥光 (阪市大院理)

田邊 一仁 (京大院工)

寺尾 嘉人 (武田薬品)

【中国・四国支部】

岩本 啓 (広大院理)

森川 修 (鳥大工)

【九州支部】

森 建 (九大院工)

森川 全章 (九大院工)

ニュースレター Vol. 22, No. 1 2007年5月31日発行

事務局：101-8307 東京都千代田区神田駿河台1-5, 日本化学会生体機能関連化学部会

Office of the Secretary ; The Chemical Society of Japan, 1-5 Kanda-Surugadai, Chiyodaku, Tokyo 101-8307, Japan

URL:<http://seitai.chemistry.or.jp/> <mailto:seitai@chemistry.or.jp>

編集委員：依馬 正, 塩谷光彦, 片山佳樹