

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. 28, No.1 (2013. 6. 21)

目 次

◇ 巻頭言	
「日本版 NIH」と基礎研究.....岡畑 惠雄	1
◇ 追悼文	
築部浩先生を偲んで.....鍋島 達弥	2
◇ 研究紹介	
リポソームはどれだけ細胞に近づけられるか?.....神谷 厚輝	3
光センサー蛋白質の反応中間体が持つ構造揺らぎの熱力学的評価中曽根祐介	7
非天然アミノ酸導入技術を利用したタンパク質の部位特異的 PEG 化法の開発渡邊 貴嘉	11
◇ 部会行事	
第 25 回生体機能関連化学部会「若手の会サマースクール」開催案内.....	15
第 1 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム (第 28 回生体機能関連化学部会若手フォーラム)開催案内.....	16
第 7 回バイオ関連化学シンポジウム開催案内.....	17
◇ お知らせ	
平成 25 年度 生体機能関連化学部会役員.....	18
平成 25 年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事.....	19

巻頭言

「日本版 NIH」と基礎研究

山形大学理工学研究科 教授 岡畑 恵雄

巻頭言としては少し硬い話題になりますが、6月から政府の産業競争力会議で議論され始め、秋の通常国会で決定されようとしている「日本版 NIH」構想について生体関連化学部会の皆さんはご存じでしょうか？

ご存じのように米国の研究助成はライフサイエンス部門を担当する National Institute of Health (NIH) と科学部門を担当する National Science Foundation (NSF) からなっています。そもそもこの 2 部門に大別される形式は世界的に見ても特異で、他の国々(日本も含めて)は学問分野を全て統合して研究助成しています。でもこれは米国の歴史を振り返れば当然で、1887年に当時米国で流行した疫病駆除や予防に対する研究助成から NIH が設立され、これを広く科学技術まで拡大したのが 60 年も遅れて 1950 年に設立された NSF です。

さて「日本版 NIH」ですが、産業競争力会議での提案はこれまで文科省、厚労省、経産省など複数の省庁によって支援されていた医療・ライフサイエンス分野の研究を一元化し、国として重点的に行うべき研究を基礎研究から応用・実用化まで一貫通貫で管理し、予算配分する独立法人を設置するとされています。これは日本では iPS 細胞に代表されるように医薬品や医療技術の許認可が遅く基礎研究と実用化が繋がっていないので改善しようとする意見で、もっともなことでもあります。

でもこと予算の議論になりますと少し深刻です。「日本版 NIH」は当初は約 3000 億円の予算を充てようとしています。米国の NIH の 3 兆円に比べて 1/10 ですがそれはまあ良いとしましょう。この約 3000 億円をどこから持ってくるかということになると、今さら国債を発行する訳にもいかないのです。基礎研究を支えている科研費の医歯薬学系と生物系、厚労科研費、経産省のライフサイエンス予算を統合して「日本版 NIH」の原資にする案が取りざたしています。ご存じのように科研費は人文系、数物系、工学系、化学系、医歯薬学系、生物系、農学系、複合領域系の 8 分野をカバーするボトムアップ型基礎研究を支える研究助成です。いまや科研費が無ければ大学(特に地方の国立大学)では研究はやっていけません。科研費は約 2300 億円の予算(国の総予算の 0.3%、科学技術予算の 6.5%)で、これにより 10 万人を超える研究者の多様な、そして自発的な研究が支えられています。ここからライフサイエンス部門が切り離されれば科研費の存続自体に関わります。

要は、基礎研究を大切にし、基礎研究に目をこらし、そこから実用化を見いだせる「目利き」を育成し、一貫通貫な組織を作ることが大切であると思います。

築部浩先生を偲んで

生体機能関連化学部会部会長

ホスト-ゲスト・超分子化学研究会会長

筑波大学数理物質系 鍋島 達弥

30年以上の永きに渡りこの分野の発展に多大な貢献をされた本部会員の築部浩先生（大阪市立大学名誉教授）が2012年12月9日逝去されました（享年60歳）。先生は大阪大学を1975年にご卒業後、京都大学大学院理学研究科で理学博士の学位を取得、すぐに岡山大学に講師として赴任されました。その後、同助教授を経て、1995年大阪市立大学理学部に教授として赴任され、一貫して生体と人工系の架け橋となる研究を精力的に推進されました。先生のご研究は、人工イオノホアーによるイオンの輸送や選択的捕捉、酵素反応を利用した合成法の開発、高圧反応による機能性分子の合成、希土類金属の特性を活かした分子認識系の創出、分子不斉を持つ機能性分子の合成、機能性 dendrimer の合成など、広範でいつも時代を先取りした斬新な研究を展開されました。その業績は国内外で高く評価され、例えば、1987年の日本化学会進歩賞、2002年日本希土類学会賞（塩川賞）、2007年モレキュラー・リラリティー・アワードを受賞されています。さらに、2012年12月9日には瑞宝小綬章の叙勲を受けられ、大阪市立大学からは名誉教授の称号が授与されました。先生は特にホスト-ゲスト化学、超分子化学において卓越した業績を挙げるとともに、その分野の活性化および学会活動にも尽力されました。中でも、クラウン化合物研究会およびこれを前身とするホスト-ゲスト・超分子化学研究会においては、研究会の立ち上げやその発展に大いに貢献されました。その功労と功績が讃えられ、本年5月に和歌山大学で開催されたホスト-ゲスト化学シンポジウムの追悼講演会において、特別功労賞が授与されました。

築部先生は化学に対し、常に情熱を持って真摯に向き合い、その発想は我々にとっていつも新鮮でありました。様々なシンポジウムにおける、先生のスマートで颯爽とした立ち居振る舞い、軽妙でウイットに富んだ語り口は先生のお人柄そのものであり、その化学の美学を多くの人は強く感じたと思います。また学生や若手教員に対しては優しくまた時に厳しく、しかし常に思いやりを持って接しておられました。昔あるシンポジウムで「化学においては教員も学生も平等です」と仰っていた言葉は今も私の脳裏に深く刻まれております。このような先生が59歳の若さでこの世を去られたことはこの分野の大きな損失であり、本当に残念で仕方ありません。同じ分野の研究者として永年親しく交流させて頂きました私には、また先生がひょっこり現れて熱のこもった化学のディスカッションを始められるのでは、と思えてなりません。

最後に部会を代表して、改めて先生の大いなる貢献と永年のご厚情に感謝し、心よりご冥福をお祈り申し上げます。

リポソームはどれだけ細胞に近づけられるか？

—膜タンパク質再構成とリン脂質非対称膜作製—

神奈川科学技術アカデミー 人工細胞膜システムグループ

神谷 厚輝

1. はじめに

細胞膜は、ホルモンや神経伝達物質を介した情報伝達、サイトカインによる細胞間情報交換の場であり、生命機能において極めて重要な構造である。膜貫通型タンパク質の多くは、様々な情報伝達因子の膜受容体としてはたらいっている。膜受容体は、自己免疫疾患、ガンなど、広く重篤な疾病と関連していることから、その分子機能のメカニズムを理解する研究の推進が強く勧められている。また、細胞膜構造も生命機能維持に極めて重要であり、細胞膜のリン脂質組成は内膜、外膜で非対称に分布している。真核生物の形質膜の場合、外膜にはホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン等が、内膜にはホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン等が多く分布している。リン脂質非対称性はシグナル伝達、細胞分裂やエンド/エキソサイトーシス等の基礎的な細胞機能に役割を果たしている。近年、ゲノム解析が終了し、細胞機能解明研究の機運が高まっているが、細胞構造の複雑さから細胞内でのタンパク質や脂質の素反応の解析は難しい。そこで、タンパク質や脂質等の生体分子を細胞から取り出し、それらの生体分子をバイオ素子とし、細胞膜と類似構造を有するモデル人工細胞膜(リポソーム)に再構成することにより、生体分子の素反応を観察する研究が盛んに行われている[1]。特に、細胞サイズリポソーム(巨大リポソーム)は光学顕微鏡下でリアルタイムに可視化できる唯一のリポソームであり、膜タンパク質機能解析研究や原始細胞研究に使用されている。しかし、古典的なリポソーム作製法では、細胞膜のように非対称なリン脂質分布のリポソーム作製は原理上不可能である。そこで本稿では、筆者が行ってきた研究である、バキュロウイルスを用いた配向性良く膜タンパク質を再構成する技術と、構成的アプローチによる“細胞膜構造をより模倣した”ジェット水流印加によるリン脂質非対称膜リポソーム作製法を紹介する。

2. 配向性良く膜タンパク質を再構成させる技術(バキュロウイルス-リポソーム融合法)

膜タンパク質を再構成したリポソーム(プロテオリポソーム)作製は界面活性剤や超音波処理を利用して作製されるが、界面活性剤に晒されるため膜タンパク質の変性や、自己組織的にリポソームに再構成されるため配向性の維持に問題がある。そこで、界面活性剤を用いないプロテオリポソーム作製法として、バキュロウイルス-リポソーム融合法を考案した。

バキュロウイルス発現系は強力なプロモーターに支配されたポリヘドリン遺伝子を、外来遺伝子と置き換えることによって、大量に組換えタンパク質を発現することができる。宿主細胞膜から出芽して増殖するエンベロープウイルス (budded virus; BV) である。興味深いことに、外来遺伝子として膜タンパク質遺伝子を導入すると、宿主細胞膜へ強発現された組換え膜タンパク質は、ウイルスの出芽に伴いウイルスエンベロープ上へ移行する。BV のエンベ

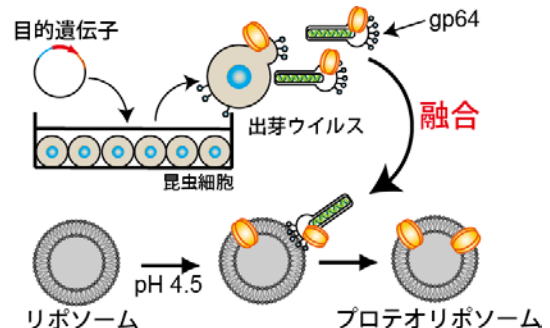


図1 バキュロウイルス-リポソーム融合法
出芽ウイルス膜に発現している膜融合性糖タンパク質 gp64 を酸性下でリポソームと融合させプロテオリポソームを作製。

ローブには、膜融合誘起性のタンパク質 gp64 があり、BV がエンドサイトーシスにより細胞へ取り込まれるとエンドソーム内の低 pH 環境下で膜融合が促進される。この機構を応用し、膜タンパク質を持った BV とリポソームを融合させることで機能・配向性を保持した膜タンパク質が再構成されたプロテオリポソームが作製可能である(Fig.1)[2]。この作製法を用い、膜タンパク質であるコネキシンとカドヘリンのリポソームへの再構成及び、それらのプロテオリポソームと細胞との相互作用観察に成功している。コネキシンは細胞膜上で 6 量体を形成し隣接細胞のコネキシンと結合しギャップ結合を形成し、直接細胞質内へ低分子物質(約 1kDa 以下)を送り込む。細胞サイズリポソーム内に蛍光物質を封入し、コネキシンリポソームを作製し、コネキシン発現細胞に添加すると、リポソーム上のコネキシンと細胞上のコネキシンが結合し細胞質内への蛍光物質の流入が観察された[3]。このコネキシンリポソームを用いることにより細胞質内へ直接、核酸や薬剤を送り込むことが可能であり、リポソームを用いた新規薬物送達が可能であると考えられる。また、カドヘリンはカルシウムイオン(Ca^{2+})存在下でカドヘリン同士結合し細胞と細胞を接着させる膜タンパク質である。カドヘリン発現出芽ウイルスを作製し、カドヘリンリポソームを作製した。カドヘリンの CDH2 が特異的に発現しているヒトグリオーマ細胞株にカドヘリンリポソームを添加すると細胞上に存在する CDH2 と特異的に結合し、小さなサイズ(直径 100 nm)のカドヘリンリポソームはエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれた[4]。この CDH2 はガン細胞に多く発現していることが知られている。よって、カドヘリンリポソームを用いて標的細胞へ効率よく薬物送達が可能であると考えられる。

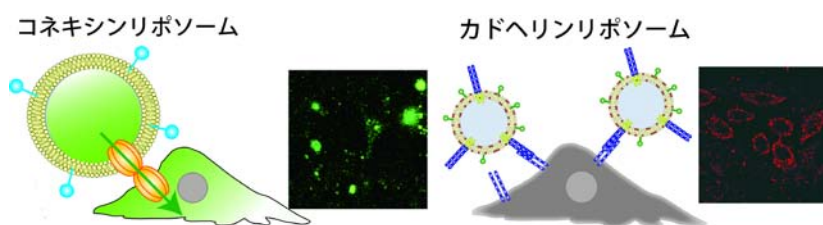


図 2 細胞と相互作用するプロテオリポソーム

コネキシンリポソームのコネキシンを介し、蛍光物質を細胞質内への輸送に成功。カドヘリンリポソームは細胞表面へ接着し、エンドサイトーシスにより細胞内へ輸送される。

3-1. ジェット水流印加によるリポソーム作製

古典的な巨大リポソーム作製法(静置水合法やエレクトロフォーメーション法)は、リン脂質薄膜に緩衝液等を加え、自己組織的に巨大リポソームを形成させる方法である。簡便に巨大リポソームが形成できるが、細胞膜のように外膜と内膜を異なる組成のリン脂質膜(リン脂質非対称膜)を作製することは困難である。また、サイズが揃わなく、生理的な溶液条件下ではリポソーム生成効率が低い。そこで、近年、微小電子機械システム(MicroElectro Mechanical System; MEMS)を用いた効率的な巨大リポソーム作製法が盛んに研究されている[5]。例えば、マイクロ流路内で W/O エマルジョンを油相から水相通過時にリポソーム形成させる方法やマイクロ流路内に平面脂質膜を形成させ 2 方向から水流を与えることによりリポソームを形成させる方法が挙げられる。本研究室で開発された平面脂質二重膜を手軽に形成する方法「接触法」はピペットによる溶液の滴下のみで膜が形成できる簡便性・再現

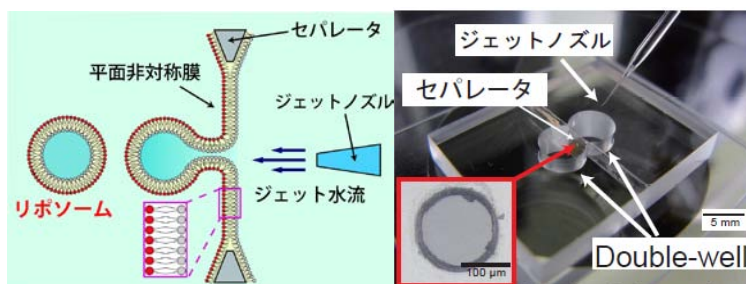


図 3 ジェット水流印加によるリポソーム作製

ジェット水流印加によるリポソーム作製の概略図とデバイス写真

性・安定性に優れた平面脂質二重膜形成法である[6]。先行研究において、平面脂質膜にジェット水流を印加することによりリポソーム形成が見出されているが、平面膜形成時に使用した有機溶媒がリン脂質二重膜内に残留し、リポソームが不安定である[7]。そこで、そこで、残留デカンが少ない安定な細胞サイズリポソームを作製するために、直径 150 μm の穴が開いたセパレータをウェルの間に挟み込み、平面脂質二重膜にジェット水流を印加することにより、均一サイズの細胞サイズリン脂質非対称リポソーム作製を行った(図 3)。まず、リポソーム形成確認を行った。水溶性蛍光色素であるカルセインをキャピラリー側のウェルへ加え、ジェット水流を平面二重膜に印加しリポソームを形成させたところ、カルセインが封入された比較的サイズが揃ったリポソームが観察された。また、リポソーム形成 24 時間後においてもカルセインの封入を確認した(図 4)。さらに、リポソームの直径も変化がないことから、このリポソーム作製法を用い安定な巨大リポソーム作製に成功した。さらに、平面リン脂質二重膜形成面積やジェット水流の印加時間等を変化させることにより、リポソームサイズの制御も可能である。

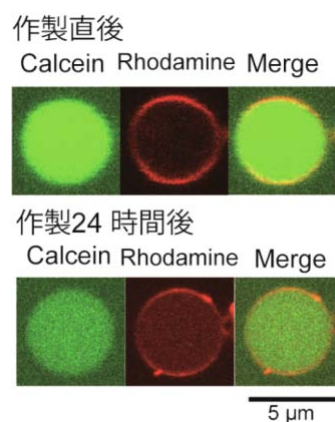


図 4 ジェット水流印加により作製されたリポソーム

3-2. 巨大リポソーム膜内の残留デカンの推定

マイクロデバイスを用いる巨大リポソーム作製法では、リン脂質をデカンやヘキサデカンに溶解しリポソームを形成させる。そのためデカンやヘキサデカンがリポソームのリン脂質二重膜内に残留し、リポソームの安定性やリン脂質の運動に悪影響を及ぼしていると考えられている。そこで、本作製法におけるデカンの残量をレーザラマン顕微鏡にて測定した。DOPC 由来の 1650 cm^{-1} 付近に存在する C=C のピークと、DOPC, デカンの 1430 cm^{-1} 付近に存在する C-C のピークの比を取ることで残留デカンの有無の推定を行った。本作製法では $I(1430\text{ cm}^{-1})/I(1650\text{ cm}^{-1})=1.21\pm 0.09$ であり、デカンを含まないリポソーム作製法である静置水和法で作製したリポソームでは、 $I(1430\text{ cm}^{-1})/I(1650\text{ cm}^{-1})=1.15\pm 0.11$ の値を示した。一方、残留デカンが多く含まれているとされている従来法は、 $I(1430\text{ cm}^{-1})/I(1650\text{ cm}^{-1})=2.19\pm 0.73$ の値を示した(図 5)。本方法の値は、デカンを含まない静置水和法と類似した値であることから、本方法のリポソームは残留オイルのないリポソームであると分かった。

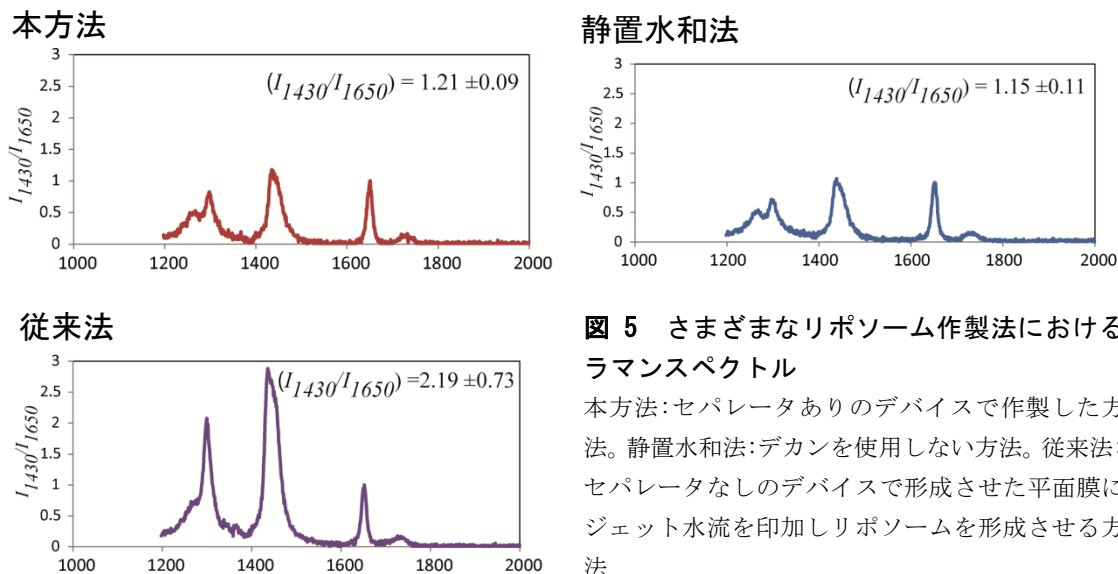


図 5 さまざまなリポソーム作製法におけるラマンスペクトル

本方法:セパレータありのデバイスで作製した方法。静置水和法:デカンを使用しない方法。従来法:セパレータなしのデバイスで形成させた平面膜にジェット水流を印加しリポソームを形成させる方法

3-3. リン脂質非対称膜リポソームの作製

次に異なるリン脂質で内外膜が形成される、リン脂質非対称膜リポソーム作製に試みた。各ウェルに異なるリン脂質を加えることにより、リン脂質非対称平面二重膜を形成した。ホスファチジルセリン(PS)と特異的に結合する annexinV 添加することによりリン脂質非対称膜リポソーム作製の検討を行った。その結果、PS が外膜存在時に、annexinV 由来の蛍光がリポソーム膜に観察された(図 6)。よって、残留デカンの混入のない細胞膜を模倣したリン脂質非対称膜リポソーム作製に成功した。

4. おわりに

本稿では、“より細胞を模倣した”人工細胞モデルを創成するために、配向性良く膜タンパク質を再構成可能なバキュロウイルス-リポソーム融合法と、ジェット水流印加による細胞膜と同様なリン脂質非対称膜リポソーム作製法を紹介した。バキュロウイルス-リポソーム融合法は、膜タンパク質機能解析研究以外にも、今回紹介したコネキシンやカドヘリンリポソームは膜タンパク質をベースとした新しい形の薬物担体としても利用可能である。ジェット水流印加リポソーム作製法では、今までのリポソームでは観察不可能であった、細胞膜を模倣したリン脂質非対称膜構造におけるリン脂質-リン脂質相互作用やタンパク質-リン脂質相互作用の素反応が観察可能である。また、アポトーシス時の脂質の分子運動の解析や薬剤が細胞膜に与える影響も観察可能である。この2つの技術を組み合わせることにより、様々な生体分子を細胞に近い状態でリポソームに組込むことが可能であるため、高次元人工細胞モデル作製が期待される。また、原始細胞研究や細胞内メカニズム解明研究等の進展に大きく貢献できると考える。

謝辞

本研究遂行にあたり、バキュロウイルス-リポソーム融合法では、秋吉一成教授(東京医科歯科大学、現京都大学)、湊元幹太講師(三重大学)、吉村哲郎特任教授(三重大学)のご指導に心から感謝いたします。ジェット水流印加によるリポソームでは、竹内昌治准教授(東京大学、公益財団法人神奈川科学技術アカデミー)にご指導を賜りました。本研究の一部は、科学研究費補助金(研究活動スタート支援 23850022)により実施されました。

参考文献

- [1] P. Stano, P.Carrara, Y.Kuruma, T. P. de Souza, P. L. Luisi, *J. Mater. Chem.***2011**, 21, 18887-18892.
- [2] K. Kamiya, J. Kobayashi, T. Yoshimura, K.Tsumoto, *Biochim.Biophys.Acta.***2010**, 1798, 1625-1631.
- [3] K. Kamiya, K.Tsumoto, S. Arakawa, S. Shimizu, I. Morita, T. Yoshimura, K.Akiyoshi, *Biotechnol.bioeng.***2010**, 107, 836-843.
- [4] K. Kamiya, K.Tsumoto, T. Yoshimura, K.Akiyoshi *Biomaterials***2011**, 32, 9899-9907.
- [5] D. van Swaay, A.deMello, *Lab. Chip***2013**, 13, 752-767.
- [6] K. Funakoshi, H. Suzuki, S. Takeuchi, *Anal. Chem.***2006**, 78, 8169-8174.
- [7] K. Funakoshi, H. Suzuki, S. Takeuchi, *J.Am.Chem.Soc.* **2007**, 129, 12608-12609.

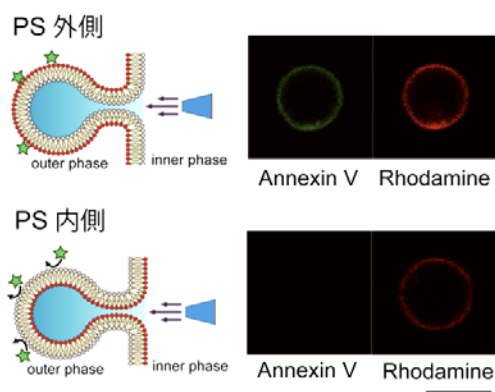


図 6 リン脂質非対称膜リポソームの形成
ホスファチジルセリン(PS)が外側に存在時のみに annexinV の緑の蛍光を観察。リポソーム膜を rhodamine により染色。スケールバー:10 μm

研究紹介（講演賞受賞）

光センサー蛋白質の反応中間体が持つ構造揺らぎの熱力学的評価

京都大学大学院理学研究科 中曽根祐介

1. はじめに

現在、X線結晶解析やNMR測定により数多くの蛋白質構造が高い空間分解能で報告されている。構造情報を基に活性部位の特定や信号伝達経路が議論され、構造生物学が現在の生命科学を大幅に発展させたことは疑う余地がない。しかし、これら手法により報告される構造は時間平均された静的な構造である一方、実際の蛋白質分子は生体内や溶液中で熱的に絶えず揺らいでおり（図1）、この揺らぎが蛋白質機能に与える効果を忘れてはならない。例えば信号の入出力は揺らぎの為に確率的であるだろうし、揺らぎの変化自体が信号伝達を達成することがあるかもしれない。我々はこうした揺らぎの実測をテーマに研究に取り組んでいる。

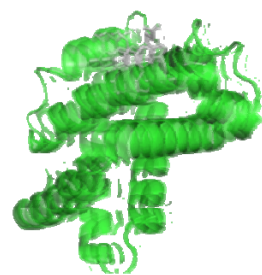


図1 蛋白質の揺らぎ

蛋白質揺らぎの実測には音速分散測定¹や高圧下でのNMR測定²が主に用いられている。しかし、これらの手法が与える情報はいずれも平衡状態における蛋白質の揺らぎである。蛋白質反応は外部刺激によって駆動され、段階的に短時間で進んでいくのが一般的であるため、蛋白質機能に対する揺らぎの重要性を論じるためには、反応中間体という非平衡状態の揺らぎを検出することが必要であろう。このような過渡的な中間体に対して揺らぎを実測することは非常に困難であり、現在ではシミュレーションによる評価が主流である。例えばMDシミュレーションでは構造情報を基に計算を走らせ、局所的な揺らぎの変化を予測することが出来る。我々はこうした過渡的な中間体の揺らぎを実験的に捉えるべく、以下に示す熱力学量の時間分解測定を行った。

2. 揺らぎの時間分解測定（熱力学的観点から揺らぎを実時間で捉える）

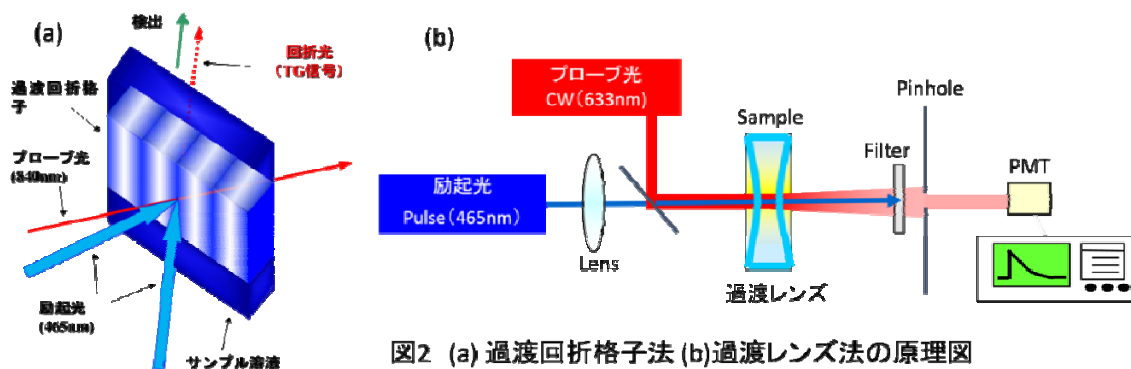
熱力学量は様々な揺らぎを反映する有用な物理量である。アインシュタインの揺らぎの公式を出発点とし、様々な熱力学的公式を適用すると右に示す³つ

$$\begin{aligned} \langle (V - \langle V \rangle)^2 \rangle &= k_B T V \beta_T & \beta_T: \text{等温圧縮率} \\ \langle (S - \langle S \rangle)^2 \rangle &= k_B C_P & C_P: \text{定圧熱容量} \\ \langle (SV - \langle S \rangle \langle V \rangle) \rangle &= k_B T V \alpha_{th} & \alpha_{th}: \text{熱膨張係数} \end{aligned}$$

の式が導かれる³（ V は体積、 S はエントロピー、 k_B はボルツマン定数、 T は温度）。これらの式が示すように圧縮率は体積揺らぎと関係づけられ、熱容量はエントロピーの揺らぎを表す。また熱膨張係数は体積揺らぎとエントロピー揺らぎの掛け合わせで表され、構造揺らぎの指標となる物理量である。したがってこうした熱力学量を反応中間体に対して測定することが出来れば、反応に伴う揺らぎの変化を捉えることにつながり、反応の駆動力や中間体の性質をより詳しく議論することが可能になる。

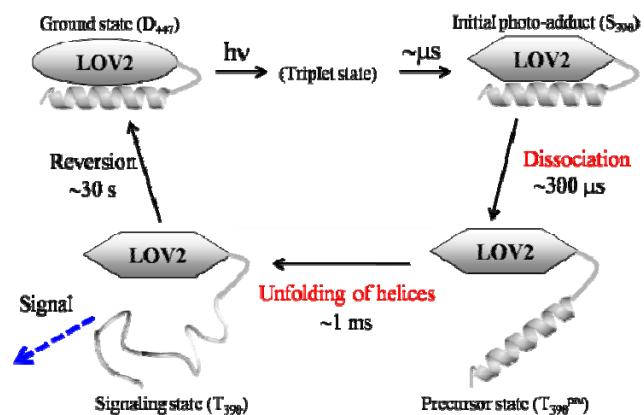
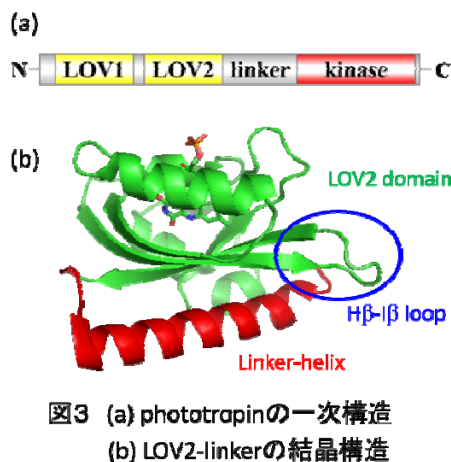
我々はこれら熱力学量の変化を実時間で捉えるための手法として、過渡回折格子（Transient Grating(TG)）法と過渡レンズ（Transient Lens(TrL)）法を併用した⁴。これらの原理を図2に示す。TG法では二本の励起パルス光で作った干渉縞によって分子を空間特異的に励起し、ここにprobe光を入れることで得られる回折光強度の時間変化を観測する（図2(a)）。この強度は溶液の屈折率変化を反映し、励起分子からの熱放出や化学反応に伴う吸収変化や体積変化に加え、その消失過程から熱拡散や分子拡散の情報も与える。従って熱参照試料との比較により、反応に伴う熱力学量（エンタルピーや部分モル体積）の

変化を時間分解でモニターすることが出来る。過渡レンズ法も TG 法と同様に光励起後の屈折率変化を捉えるが、この手法では一本の励起パルス光を入射するため、屈折率変化はレンズ効果を生み出す(図 2(b))。このレンズ効果をプローブ光の集光や発散として捉えることで、励起分子からの熱放出や反応に伴う体積変化を評価できる。TG 法と TrL 法は観測する時間スケールにおいて相補的な関係にあり、捉えたい反応に応じて切り替える必要がある。従来の手法では、過渡種のエネルギーを非平衡下で決定することは不可能であったが、上記手法を用いることで、反応中間体の過渡的なエンタルピーや反応に伴う体積変化量を見積もり、さらにその温度依存性から熱容量 ($\Delta C_p = d\Delta H/dT$) や熱膨張係数 ($V\Delta\alpha_{th} = d\Delta V/dT$) を算出することが可能である。



3. 研究対象 (植物由来の光センサー蛋白質 phototropin)

phototropin は植物の光屈性や気孔の開閉を制御する青色光センサー蛋白質である⁵。光受容を担う二つの LOV ドメイン(LOV1、LOV2)と、活性化を示す Ser/Thr kinase ドメイン、さらに LOV2 と kinase を結ぶ linker ドメインから構成される(図 3(a))。我々は LOV2 に linker を付随させた試料に対して TG 測定を行った結果、その体積や拡散係数が時間変化する様子が観測され、発色団から離れた領域での反応を捉えることに成功した(図 4: linker に存在するヘリックス (J α) の解離・崩壊反応が光誘起される)⁶。しかし、LOV ドメイン自体の構造変化は発色団周りに限られており、何故 linker ヘリックスが解離するのかという点は不明瞭であった。MD シミュレーションを用いた先行研究によると、明状態で LOV2 内部の H β -I β ループ領域の揺らぎが増大すると報告されている(図 3(b))⁷。興味深いことに、このループは linker ヘリックスと近い位置にあるため、この揺らぎの増大により linker ヘリックスの解離が引き起こされるのではないかと予想した。これを実験的に検証するため、上記二つの手法を用いて測定を行った。



4. 光反応におけるエンタルピー変化と熱容量変化（エントロピー揺らぎの変化）

図5にLOV2-linker試料の光励起後のTG信号を示す。最も早い減衰信号はLOV2ドメイン内部の発色団由来の信号、次の減衰信号は熱拡散信号、最後の立ち上がりと減衰からなる強い信号は分子拡散信号と同定した。中間体のエンタルピーを求める上で注目したいのは熱拡散信号である。この成分の時定数は40 μs であり、この時間では発色団周りの反応は完了しているが、linkerヘリックスの解離は起こっていない。従って、

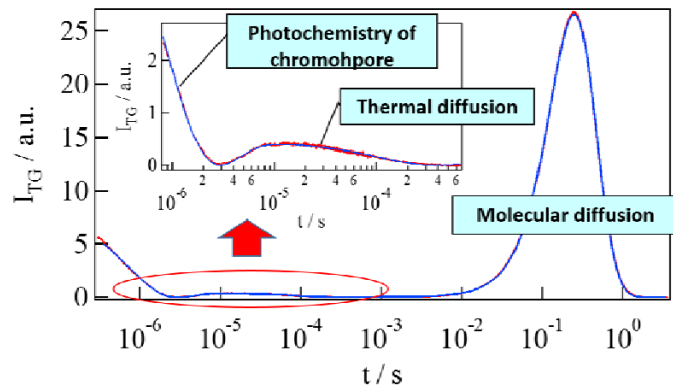


図5 LOV2-linkerのTG信号

この熱信号を解析することにより、発色団の反応直後（図4におけるS₃₉₀状態）のエンタルピーを見積もることが出来る。温度を振って測定した結果、エンタルピーは温度に対して正の相関を持つことがわかり、その傾きから熱容量変化は+1.8 kJ/molKと見積もられた。またヘリックス崩壊後の熱容量を測定するために過渡レンズ測定を行い（熱拡散信号の時定数は50 ms）、温度依存性を測定したところ（図6）、ヘリックス崩壊過程においても+1.6 kJ/molKの熱容量の増加が起こることがわかった。以上の結果は、光反応が進むにつれてエントロピーの揺らぎが増大することを意味している（図7(a)）。

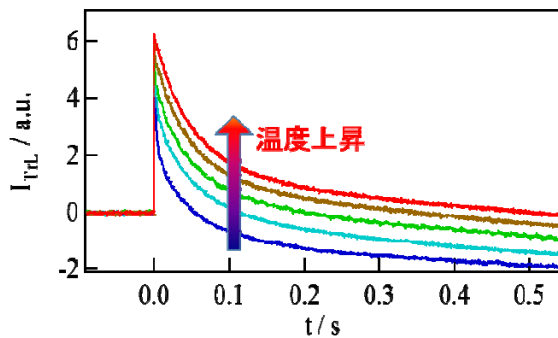


図6 過渡レンズ信号の温度依存性

5. 光反応における体積変化と熱膨張係数変化（構造揺らぎの変化）

図5のTG信号に表れる発色団由来の信号は吸収変化を反映した信号である。しかし我々は光音響信号の測定により、この過程が体積変化を含むことを捉えた。光音響法では反応に伴う体積変化のみが音波として観測されるため、吸収変化と体積変化を分離することが可能である。吸収変化は温度に依存しないことを過渡吸収測定で確認したため、TG信号の温度依存性から初期反応に伴う体積変化量の温度依存性が評価できる。実際に体積変化量を温度に対してプロットしてみると、正の相関があることがわかった。その傾きから熱膨張係数変化が+1.24 cm^3/molK と見積もられ、初期過程において構造揺らぎの増大が起こることが確認された。この結果はMDシミュレーションの結果と一致している。さらに過渡レンズ信号にはヘリックス崩壊過程に伴う体積変化の信号が観測されるため、その温度依存性を測定したところ、熱膨張係数は+0.15 cm^3/molK の増加を起こすことがわかり、最終過程においても構造揺らぎがわずかに増大することがわかった(図7(b))。

6. 揺らぎの実測から得られたこと

図7に示すようにエントロピーの揺らぎは反応が進むにつれて増大する一方、構造揺らぎは最終過程においてエントロピー揺らぎの増大から予想されるよりも小さな増加が観測された。構造揺らぎはエントロピー揺らぎと体積揺らぎの掛け合わせで表されるため、この結果は初期過程においては両者が増大する一方、最終過程においては体積揺らぎが減少することを示唆しているのかもしれない。我々のグループでは

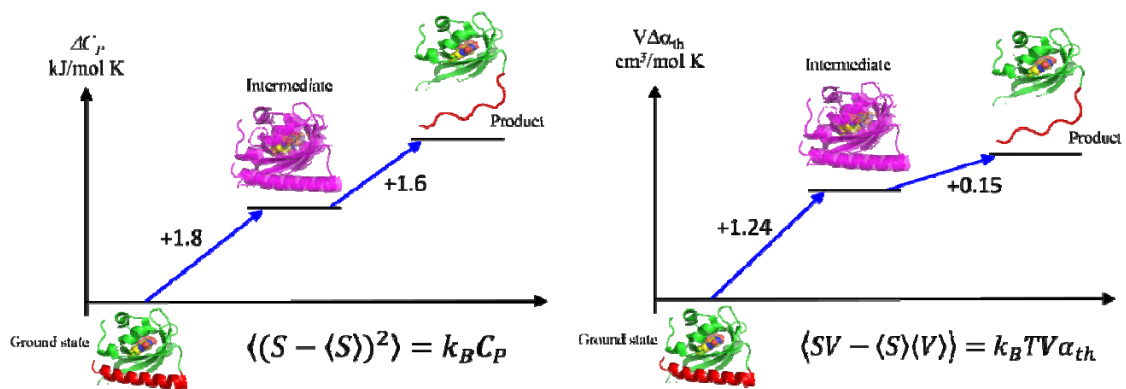


図7 LOV2-linkerの光反応に伴う(a)エントロピー揺らぎ、(b)構造揺らぎの変化

高压セルを用いて体積変化量の圧力依存性を捉えることにより、圧縮率（体積揺らぎ）の測定も可能にしている。従って、今後はこの測定結果も含めて揺らぎの包括的な議論を進める予定である。エントロピー揺らぎは表面構造に大きく依存する。表面に疎水性残基が露出すると疎水的水和が起これ、バルク水より弱い水素結合を形成するため水分子の揺らぎが大きくなるためである。一方、体積揺らぎは蛋白質の固さを反映する物理量であり、蛋白質内部のキャビティー形成により増加する。従って、初期過程で大きな構造揺らぎの増加が観測されたことは、おそらくループ領域の動きが表面構造に変化をもたらし、さらに内部キャビティーの増加を引き起こした結果であろう。こうした過程が linker ヘリックスの解離を引き起こす駆動力になっていると考えられる。また平衡状態における熱容量や熱膨張係数は示差走査型熱量計や圧力摂動熱量計により見積もることが出来るが、これらの値と比較すると絶対値に対してわずか5~10%程度の揺らぎの増減を実測することに成功している。このように熱力学的観点から様々な揺らぎを捉え、反応の駆動力として評価したという研究は国内外でも類似の研究例は無く、本研究独自の成果である。

謝辞

本研究は、科学研究費補助金・新学術領域研究「揺らぎが機能を決める生体分子の科学」のもとでおこなわれたものであり、寺嶋正秀教授（京都大学）のご指導に心から感謝いたします。蛋白質試料の調整においては、大阪府立大学理学系研究科の徳富哲教授、直原一徳研究員にご助力を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Gekko K. *Adv Exp Med Biol*. 1991. 302:753-71.
Gekko K. *Biochim Biophys Acta*. 2002. 25:1595(1-2):382-6.
2. Akasaka K. *Biochemistry*. 2003. 42(37):10875-85.
Kitahara R, Yokoyama S, Akasaka K. *J Mol Biol*. 2005. 347(2):277-85.
Li H, Akasaka K. *Biochim Biophys Acta*. 2006. 1764(3):331-45.
3. L.D. Landau, E.M. Lifschitz, 小林秋雄 他訳：「統計物理学 第2版」、岩波書店(1964)
4. Terazima M. *Phys Chem Chem Phys*. 2011 13(38):16928-40.
Takeshita K, Imamoto Y, Kataoka M, Tokunaga F, Terazima M. *Biochemistry*. 2002. 41(9):3037-48
5. Christie JM. *Annu Rev Plant Biol*. 2007. 58:21-45.
6. Nakasone Y, Eitoku T, Matsuoka D, Tokutomi S, Terazima M. *J Mol Biol*. 2007 367(2):432-42.
7. Freddolino PL, Dittrich M, Schulten K. *Biophys J*. 2006. 91(10):3630-9.

非天然アミノ酸導入技術を利用したタンパク質の部位特異的 PEG 化法の開発

北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス研究科 渡邊 貴嘉

1. はじめに

タンパク質を機能性分子で修飾することによって、タンパク質由来の医薬品や診断薬など有用な機能性タンパク質を創製することが可能となる。特に、タンパク質を水溶性高分子であるポリエチレングリコール（PEG）によって修飾することは、生体内におけるプロテアーゼによる分解、抗体による捕捉、そして腎臓での排出を軽減できるため、タンパク質の血中安定性を高める上で有用である（図 1 a）。^[1] これにより、PEG 化されたタンパク質医薬品は従来のタンパク質医薬品よりも患者への投与量・投与回数を減らすことが可能となる。しかし、一般的に行われているタンパク質の PEG 化法は、リシン側鎖のアミノ基に対しランダムに PEG を付加させるため、タンパク質の活性を大幅に低下させてしまう場合がある（図 1 b）。^[2] よって、活性を保持したままタンパク質の特定部位を PEG 化する技術は、タンパク質医薬品の開発において必要不可欠となっている。

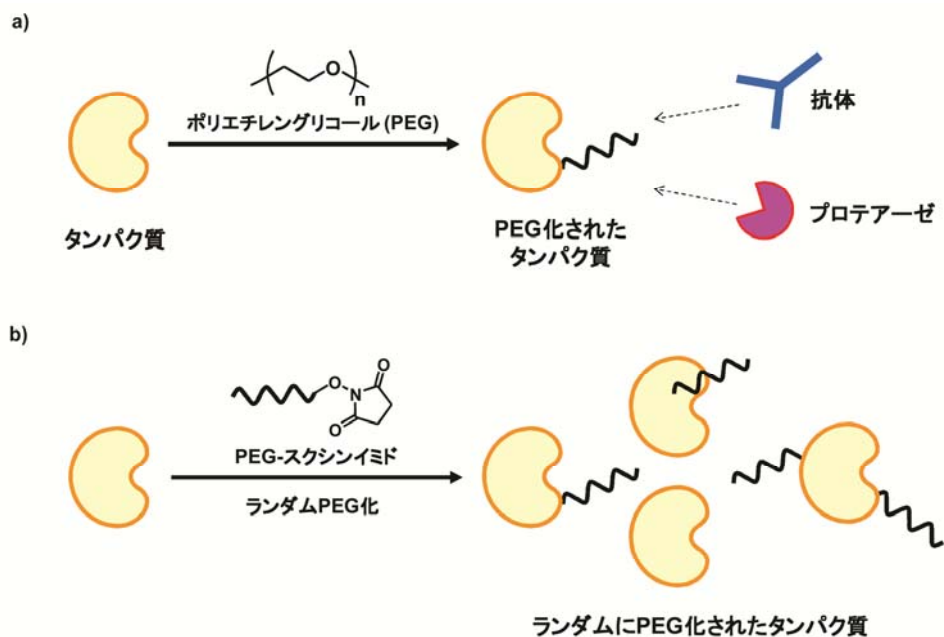


図 1. タンパク質の PEG 化 (a) PEG 化タンパク質の創製とメリット、(b) 化学修飾法によるランダム PEG 化法

近年、アンバーサプレッション法や 4 塩基コドン法のような非天然アミノ酸のタンパク質への部位特異的導入技術を用いて、反応性官能基を持つ非天然アミノ酸をタンパク質に部位特異的に導入しておき、その官能基特異的な化学反応を用いてタンパク質を部位特異的に修飾することが試みられている。例えば、アジド基を持つ非天然アミノ酸を導入したタンパク質を細胞内で発現させたのち、アジド基と特異的に反応するアルキン化された PEG 試薬を用いることで、部位特異的に PEG 化されたタンパク質を得ることが可能となっている。^[3] しかし、既報の部位特異的 PEG 化技術は、PEG 化効率は

必ずしも高くなく、実用化のためには高効率で特異性の高い PEG 化法が必要とされている。

そこで我々は、芳香族アミノ基を持つ非天然アミノ酸と PEG アルデヒドを用いた部位特異的かつ高効率なタンパク質の PEG 化修飾技術を新たに開発した。芳香族アミノ基の pKa 値は 5 前後であり、タンパク質中の N 末端 α -アミノ基やリシン側鎖の ϵ -アミノ基の pKa 値である 7 から 11 と比べて低い。そのため、pH 5 程度の弱酸性条件下では芳香族アミノ基のみが脱プロトン化しており求核反応性を保持しているため、芳香族アミン特異的な修飾が可能になると予想される。実際に、化学修飾法によりニトロ化を経て生成されたタンパク質中のアミノチロシンが pH 5 において特異的に蛍光標識されるという報告がある。^[4] 本研究では、芳香族アミン含有非天然アミノ酸を新たに合成し、弱酸性条件下で PEG アルデヒドと還元剤を用いた還元的アルキル化を行うことで、芳香族アミン特異的な PEG 化が可能かを検証した (図 2)。

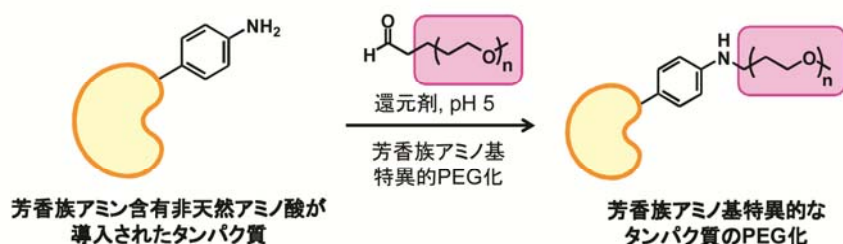


図 2. 芳香族アミン含有非天然アミノ酸に特異的なタンパク質の PEG 化

2. 芳香族アミン含有非天然アミノ酸のタンパク質への部位特異的導入

今回、芳香族アミン含有非天然アミノ酸として、*N* ϵ -Carbobenzoyl-*L*-lysine (Lys(Z))誘導体を選択した。Lys(Z)はメタン生成古細菌 *Methanosarcina mazei* 由来のピロリシン特異的なアミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 変異体とそのアンバーサブレッサー tRNA のペアを用いることで、大腸菌内でアンバーコドン TAG を介してタンパク質に導入できることが報告されている。^[5] また、Lys(Z)のオルト位にアジド基を付加した非天然アミノ酸は、この Lys(Z)特異的 ARS 変異体を用いることで同様にアミノアシル化されることが報告されている。^[5] この知見をもとに、今回は Lys(Z)のメタ位にアミノ基を付加した *N* ϵ -(*m*-aminobenzoyloxycarbonyl)-*L*-lysine (Lys(AZ))を芳香族アミン含有非天然アミノ酸として設計・合成し (図 3 a)、Lys(Z)特異的 ARS 変異体を用いることで、大腸菌内で Lys(AZ)をタンパク質に導入することとした。

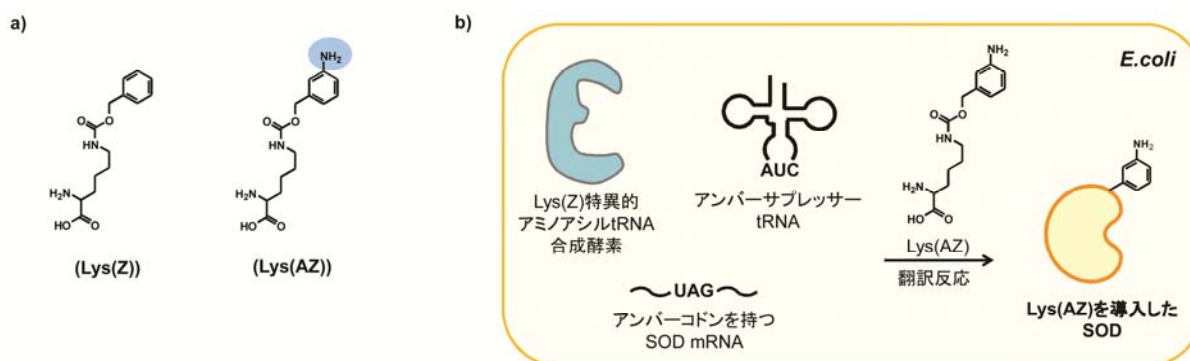


図 3. Lys(AZ)が導入された SOD の発現 (a) Lys(Z)と Lys(AZ)の構造、(b) Lys(Z)特異的アミノアシル tRNA 合成酵素を用いた大腸菌内における Lys(AZ)の SOD への部位特異的導入

本研究では、モデルタンパク質としてスーパーオキシドアニオンの不均化反応を触媒するヒト由来

スーパーオキシドディスムターゼ (SOD) を用いた。そして、既にアジド-アルキン選択的反応で PEG 化が報告されているトリプトファン 33 位をアンバーコドンに置換し Lys(AZ)の導入部位とした。大腸菌を用いたタンパク質発現系に、C 末端にヒスチジンタグを付加した SOD 遺伝子、Lys(Z)特異的 ARS 変異体、そしてアンバーサプレッサー-tRNA を発現させ、培地に Lys(AZ)を添加することで Lys(AZ)を導入した SOD (Lys(AZ)-SOD) を発現させた (図 3 b)。SOD の C 末端に付加したヒスチジンタグに対する抗体を用いたウェスタンブロットで発現確認を行ったところ、Lys(AZ)を培地に加えた時のみ完全長 SOD の発現が確認されたことから、Lys(AZ)はアンバーコドンを通じて SOD に導入されたことが確認された。得られた SOD は質量分析により Lys(AZ)の導入を確認した。まずは全長タンパク質を分析したところ、計算値と一致する値が確認された。さらに Lys(AZ)を導入した SOD をエンドプロテアーゼ GluC で酵素処理しフラグメントの質量分析を行ったところ、トリプトファン 33 位に Lys(AZ)が導入されたフラグメントに一致するピークが確認されたことから、Lys(AZ)はアンバーコドンを通じて部位特異的に導入されていることが確認された。

3. 芳香族アミン含有非天然アミノ酸を導入したタンパク質の部位特異的 PEG 化

続いて、SOD に導入した Lys(AZ)に対し、還元的アルキル化による部位特異的な PEG 化を行った (図 4)。5 kDa の PEG アルデヒドと還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて、pH 5 の弱酸性条件下、4 °C、24 時間反応させ、その後 PEG 化反応液を SDS-PAGE で分析した。その結果、野生型 SOD では PEG アルデヒドと還元剤を添加しても全く修飾されないのに対し、Lys(AZ)を導入した SOD に両方の試薬を加えた時のみ高分子量にシフトしたバンドが確認された。また、Lys(AZ)-SOD の PEG 化反応後の全長タンパク質の質量分析を行ったところ、分子量 21800 付近にピークが確認された。この値は、未修飾の Lys(AZ)-SOD の分子量 16700 よりも PEG の分子量に相当する 5 kDa 大きな分子量であることが確認された。さらに、均一な分子量を持つ短い PEG アルデヒドを用いて Lys(AZ)-SOD の PEG 化を行い、プロテアーゼによる酵素処理後のフラグメント質量分析を行ったところ、Lys(AZ)が PEG 化修飾されたフラグメントと一致するピークが確認された。これらの結果から、還元的アルキル化によって SOD に導入された Lys(AZ)選択的に PEG 化されていることが確認された。

続いて、PEG アルデヒドを SOD に対して 1 から 30 モル当量まで振ったときの PEG 化反応を評価したところ、3 モル当量の PEG アルデヒドを用いたときに Lys(AZ)を導入した SOD を特異的かつ 90%以上の高効率で PEG 化修飾できることが確認された (図 4 b)。一方、5 モル当量以上の PEG アルデヒド

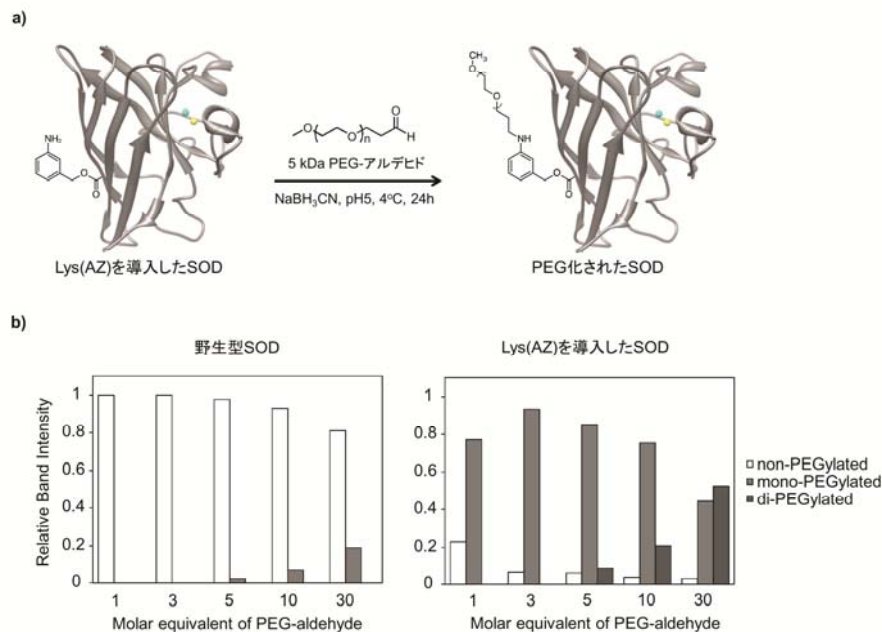


図 4. Lys(AZ)を導入した SOD の部位特異的 PEG 化 (a) SOD に導入した Lys(AZ)に対する部位特異的 PEG 化反応、(b) 芳香族アミン特異的 PEG 化反応における PEG アルデヒド濃度の最適化

ドを用いた場合、野生型 SOD の PEG 化や Lys(AZ)-SOD に 2 分子の PEG が付加されることが確認された。これは、SOD の N 末端 α -アミノ基に対して PEG 化が起こっているためと考えられる。同様の N 末端への PEG 化は、反応温度を上げた場合や反応を 24 時間以上継続した場合においても確認された。これらの結果より、適切な反応条件を決めることにより、芳香族アミンを特異的に PEG 化できることが実証された。

さらに、5 kDa から 30 kDa の PEG 鎖長の異なる PEG アルデヒドを用いて PEG 化を行ったところ、いずれの分子量においても約 90% の高効率な PEG 化が可能であることが確認された。また、SOD の異なる部位に Lys(AZ)を導入し、それぞれに対し PEG 化反応を行ったところ、いずれの部位でも効率よく PEG 化できることも確認された。PEG 化タンパク質の活性や生体内における安定性は PEG 鎖長や修飾部位に依存すると考えられることから、幅広い分子量の PEG 鎖を部位特異的かつ高効率で修飾可能な本手法は、様々な分子量の PEG を用いたタンパク質医薬品の設計と生産に有用であると期待される。

4. おわりに

非天然アミノ酸のタンパク質への部位特異的導入技術を用いて、芳香族アミン含有非天然アミノ酸が導入されたタンパク質に対し、芳香族アミン特異的かつ高効率な PEG 化法を開発した。本手法を用いることにより、高い活性と安定性を併せ持つ PEG 化タンパク質を得ることが容易になると期待される。さらに、細胞内における芳香族アミン含有タンパク質の大量生産と、高い反応特異性と反応効率を併せ持つ本手法を組み合わせることで、実用的な PEG 化タンパク質医薬品の大量生産に発展させることも可能になると期待される。

謝辞

本研究は、北陸先端科学技術大学院大学マテリアルサイエンス研究科芳坂研究室で行われました。芳坂貴弘教授には学生時代から多大なるご指導、ご鞭撻を賜り、そして本研究を進める機会を与えていただいたことを、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、本研究を共に進めていただいた山口純氏、白神かおり氏に深く感謝致します。

参考文献

- [1] Harris, J. M.; Martin, N.E.; Modi, M. *Clin. Pharmacokinet.* **2001**, *40*, 539.
- [2] Clark, R.; Olson, K.; Fuh, G.; Marian, M.; Mortensen, D.; Teshima, G.; Chang, S.; Chu, H.; Mukku, V.; Canova-Davis, E.; Somers, T.; Cronin, M.; Winkler, M.; Wells, J. A. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 21969.
- [3] Deiters, A.; Cropp, T.A.; Summerer, D.; Mukherji, M.; Schultz, P. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5743.
- [4] Neurath, H.; Kenner, R.A. *Biochemistry* **1971**, *10*, 551.
- [5] Yanagisawa, T.; Ishii, R.; Fukunaga, R.; Kobayashi, T.; Sakamoto, K.; Yokoyama, S. *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 1187.

部会行事

第 25 回生体機能関連化学部会「若手の会サマースクール」 開催案内

生体機能関連化学部会若手の会サマースクールは、生体機能関連化学分野の研究に携わる学生および若手研究者を中心に、自由な討論や意見交換を通じて相互の親睦を図るため毎年夏に行われております。第 25 回となる今回は、7/26 (金) ~ 7/27 (土) に東京の八王子セミナーハウスで開催いたします。今回も、第一線で活躍されております幅広い分野の先生方にご講演いただきます。またポスターセッションによる研究発表の場を企画しており、これらを通じ熱い討論を交わし情報交換いただくとともに、親睦も深めていただければと思います。皆様お誘い合わせの上、ふるってご参加くださいませうようお願い申し上げます。

主催：日本化学会生体機能関連化学部会若手の会

共催：日本化学会

会期：2013 年 7 月 26 日 (金) 13 時 ~ 7 月 27 日 (土) 13 時

会場：八王子セミナーハウス (〒192-0372 東京都八王子市下柚木 1987-1)

発表申込期限：6 月 10 日 (月) 申込終了

予稿原稿締切：6 月 17 日 (月) 申込終了

参加申込締切：6 月 10 日 (月) 申込終了

参加費：一般 12,000 円(登録費 10,000 円、懇親会費 2,000 円)

学生 9,000 円(登録費 7,000 円、懇親会費 2,000 円)

*参加費は懇親会費、要旨集、宿泊朝夕食代込を含みます。

招待講演 (50 音順)

1. 石田 斉先生(北里大学大学院理学研究科・准教授、JST さきがけ)
「ペプチド折り紙で目指す人工光合成」
2. 梅原 崇史先生(理化学研究所・ユニットリーダー、JST さきがけ)
「エピジェネティクスの制御と再現をめざして」
3. 梶原 康宏先生(大阪大学大学院理学研究科化学専攻・教授)
「生体高分子糖タンパク質の精密化学合成」
4. 田中 克典 先生(理化学研究所・准主任研究員)
「「化合物」ではなく「合成化学反応」から生体機能化学を攻める」
5. 花岡 健二郎 先生(東京大学大学院薬学系研究科・准教授)
「新規蛍光団の創製から拓く蛍光イメージング」
6. 吉沢 道人 先生(東京工業大学資源化学研究所・准教授)
「アントラセン環にこだわった三次元ナノ構造体の構築と機能」

問合せ先 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10

東京医科歯科大学生体材料工学研究所 平野 智也

電話 03-5280-8128 (FAX 8127)

E-mail [hira.chem\(at\)tmd.ac.jp](mailto:hira.chem(at)tmd.ac.jp) ((at)は@に置き換えてください)

HP：<http://seitai.chemistry.or.jp/index.html>

「若手フォーラム」開催案内

第1回 バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム (第28回生体機能関連化学部会若手フォーラム)

生体機能関連化学部会 若手の会では、名古屋大学で開催されます第7回バイオ関連シンポジウムの前日に「若手フォーラム」を開催致します。バイオ関連化学の分野において第一線で活躍する大学および研究機関の研究者の中から、4名の先生に講演していただきます。また、ポスターセッションと懇親会を行います。今回からバイオ関連化学シンポジウム若手フォーラムと名称を変更し、バイオテクノロジー部会、フロンティア生命科学研究会、ホスト・ゲスト・超分子化学研究会からも広く発表を募集いたします。学生の発表者の中から数名にポスター賞を授与する予定ですので、このフォーラムを機に若手研究者および学生の方々の刺激を得るために是非とも声をかけて頂き参加を促していただければ幸いです。なお、ポスター賞受賞者はバイオ関連化学シンポジウムの懇親会に招待しますので奮ってご応募下さい。

開催案内

主催：日本化学会 生体機能関連化学部会 若手の会

会期：9月26日(木) 13:00～20:00

会場：名古屋大学 野依物質科学記念館 2階講演室
名古屋市千種区不老町

<アクセス> ○名古屋市内営地下鉄にて名城線「名古屋大学駅」下車徒歩5分
<http://www.rcms.nagoya-u.ac.jp/access.html>

発表申込締切 8月16日(金)

予稿原稿締切 8月23日(金)

参加予約申込締切 8月16日(金)

発表形式 招待講演およびポスター発表 (学生を対象にポスター賞あり)

※今回からポスター賞受賞者はバイオ関連化学シンポジウムの懇親会に招待します。

招待講演

大学および研究所の若手研究者4名の招待講演を開催 13:10～17:00

ポスター発表(懇親会を兼ねて開催、ポスター賞有) 17:20～19:30

参加および発表申込方法

発表題目、所属、発表者氏名(講演者に○)、連絡先(住所、電話、E-mail)を明記の上、予稿原稿を添えてE-mailにてお申し込みください。予稿原稿テンプレートファイルはWebページよりダウンロードしてください。(<http://www.nubio.nagoya-u.ac.jp/seigy01/wakate/index.html>)

参加登録費 学生 1,000円 一般 2,000円 (懇親会費込み)

(参加登録費および懇親会費は当日受付にてお支払い下さい。)

申込先および問い合わせ先

〒464-8603 愛知県名古屋市千種区不老町

名古屋大学大学院工学研究科

代表世話人：櫻田 啓

E-mail wakatebio@mol.nagoya-u.ac.jp

世話人：大河内 美奈(名古屋大学大学院工学研究科)、荘司 長三(名古屋大学大学院理学研究科)、萩原 伸也(名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所)

部会行事

第7回バイオ関連化学シンポジウム (第28回生体機能関連化学シンポジウム、第16回バイオテクノロジー部会シンポジウム、第16回生命化学研究会シンポジウム、第11回ホスト-ゲスト超分子化学シンポジウム)

- 会期 2013年9月27日(金)～29日(日)
会場 名古屋大学 豊田講堂・野依学術交流館 (名古屋市千草区仁座町1)
主催 日本化学会一生体機能関連化学部会、バイオテクノロジー部会、
生体機能関連化学・バイオテクノロジーディビジョン、フロンティア生命化学研究会、
ホスト-ゲスト超分子研究
共催 日本薬学会、高分子学会、電気化学会、名古屋大学リーディングプログラム (IGER)、名古屋大学大学院工学研究科
協賛 有機合成化学協会
概要 全国のバイオ関連化学の研究者、学生による研究発表および討論を行い、ペプチド・タンパク質・酵素、分子認識・超分子・モデル系、遺伝子関連など、幅広いバイオ関連化学のための情報交換の場を提供することで、我が国の当該分野の発展に貢献することを目的とする。発表形式は招待講演、一般口頭発表、ポスター発表のいずれかとし、若手研究者の育成のための講演賞の授与も行う。
発表形式 口頭発表およびポスター発表。口頭発表(15分発表、5分質疑、3会場)は原則、1研究室1件まで。ただし、申込みは2件まで可。この場合は、発表優先順位を付け、2件目の採否は実行委員会の判断による。
部会講演賞:生体機能関連化学部会あるいはバイオテクノロジー部会のいずれかの部会員になって1年以上が経過し、受賞時40歳以下の部会員が対象。賞応募申請は発表申込時点で受付を行う。
参加要領 WEBサイト(<http://jointsympo.csj.jp/>)から発表申込、予稿原稿の提出、参加登録のすべての手続を行う。

- 発表申込締切:2013年7月2日(火)
予稿原稿締切:2013年7月26日(金)
参加登録予約申込締切:2013年8月2日(月)
参加費 8月2日(参加登録(予約)締切)まで
部会員:一般5,000円、学生3,000円、
非部会員:一般7,000円、学生4,000円
8月3日以降…上記の各参加種別に
2,000円プラス
*いずれの価格にも予稿集代金が含まれていません。
*予稿集の事前送本は予定していません。
懇親会 2013年9月28日(土) 会費6,000円(当日申込も可能)
連絡先 第7回バイオ関連化学シンポジウム実行委員会
浅沼浩之(名古屋大学大学院工学研究科)
TEL:052-789-2488
E-mail: asanuma@nubio.nagoya-u.ac.jp

第7回バイオ関連化学シンポジウム

第28回 生体機能関連化学シンポジウム
第16回 バイオテクノロジー部会シンポジウム
第16回 生命化学研究会シンポジウム
第11回 ホスト-ゲスト超分子化学シンポジウム

【日時】2013年9月27日(金)～29日(日)
【場所】名古屋大学豊田講堂・野依学術交流館

主催:生体機能関連化学部会・バイオテクノロジー部会、
生体機能関連化学・バイオテクノロジーディビジョン、
フロンティア生命化学研究会、ホスト-ゲスト超分子化学研究会
共催:日本薬学会、高分子学会、電気化学会、
名古屋大学リーディングプログラム(IGER)、
名古屋大学大学院工学研究科
協賛:有機合成化学協会

Webサイト: <http://jointsympo.csj.jp/>

発表申込締切:7月2日(火)
予稿原稿締切:7月26日(金)
参加登録(予約)締切:8月2日(月)

連絡先:名古屋大学大学院工学研究科 浅沼浩之
e-mail: asanuma@nubio.nagoya-u.ac.jp Tel:052-789-2488

参加費
部会員:一般3,000円、学生3,000円
非部会員:一般7,000円、学生4,000円

懇親会:9月28日(土) 会費6,000円(当日申込も可能)

お知らせ

平成25年度 生体機能関連化学部会役員

【部会長】

鍋島 達弥 (筑波大数理物質)

【副部会長】

浜地 格 (京大院工)

三原 久和 (東工大院生命理工)

【幹事】

青木 伸 (東理大薬)

青野 重利 (岡崎統合バイオ)

浅沼 浩之 (名大院工)

浅見 泰司 (武田薬品化学研)

居城 邦治 (北大電子研)

伊東 忍 (阪大院工)

浦野 泰照 (東大院医)

大槻 高史 (岡山大院自然)

小澤 岳昌 (東大院理)

片山 佳樹 (九大院工)

島本 啓子 (サントリー生科財団)

高木 昌宏 (北陸先端大マテリアル)

民秋 均 (立命館大院生命)

深瀬 浩一 (阪大院理)

和田 健彦 (東北大多元研)

檜田 啓 (名大院工・若手代表)

【監査】

杉本 直己 (甲南大学FIBER)

渡辺 芳人 (名大院理)

お知らせ

平成25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】

三友 秀之（北大電子研）

村岡 貴博（東北大多元研）

【関東支部】

田代 省平（東大院理）

下山 敦史（東工大院生命理工）

平野 智也（東京医歯大生体研）

【東海支部】

檜田 啓（名大院工）※若手の会代表幹事

荘司 長三（名大院理）

【関西支部】

河井 昌裕（阪市大院理）

瀬月内 健一（塩野義製薬創薬研）

高田 忠雄（兵庫県立大院工）

【中国・四国支部】

池田 俊明（広島大院理）

森 重樹（愛媛大総合科学研究支援）

【九州支部】

奥田 竜也（九大院先導研）

若林 里衣（九大院工）

ニュースレター Vol. 28, No. 1 2013年 6月 21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/> mail to: seitai@chemistry.or.jp

編集委員：高木昌宏、民秋 均、島本啓子