

平成21年6月5日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390036
 研究課題名（和文） 膜タンパク質機能構造の効率的解析を目的とする動的光アフィニティー技術の開発
 研究課題名（英文） Development of Photoaffinity Labeling Technique for Efficient Structural Analysis of Membrane Proteins
 研究代表者
 友廣 岳則（TOMOHIRO TAKENORI）
 富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授
 研究者番号：70357581

研究成果の概要：

膜タンパク質の同定や部位解析に有効な光アフィニティーラベル法を利用し、脱着・切断型光クロスリンカーとそれに準じた精製固相の機能化を図ることでサブピコモルレベルのラベルタンパク質やフラグメントの選択的精製を達成し、最終的に on chip 精製システムを構築して煩雑な精製操作を著しく簡便にした。結果、結合タンパク質の捕捉から消化、精製に至る過程を1日から数日で終了可能な技術レベルを達成した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2007年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2008年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：光アフィニティーラベル、リガンド結合解析、ジアジリン、膜タンパク質、固相スクリーニング

1. 研究開始当初の背景

2次元ゲル電気泳動-質量分析による、変性タンパク質の網羅的解析がプロテオミクス第一段階として進行し、活性タンパク質の機能構造を解析する機能プロテオミクスが重要な次段階として開拓されつつある。この段階は、結晶構造解析やNMR等による分光学的方法を中心に解析が進んだが、その適用が困難なタンパク質も多く残されている。特に膜タンパク質を中心とするリガンド作動性タンパク質は、創薬の分子標的として機能プロテオミクスの重要な研究対象となってい

る。その解析には、化学的プローブを用いるケミカルバイオロジーの方法論が有用視されており、中でも光アフィニティーラベル法は原理的に in situ 解析が可能な技術であり、目的タンパク質の精製を必要としないので、膜タンパク質の機能プロテオミクスに有効な方法として位置づけられる。

原型となる独自技術シーズである光プローブは、光照射のみでタンパク質機能ドメインにビオチンタグが直接導入できる。これを利用して釣り上げることで、原理的にはタンパク質の機能構造解析がより短時間に達成

できるため、タンパク質解析ツールとして研究者に広く認められていた。しかし、微量タンパク質へ実際に応用するには有効な手段を欠いており、極微量ペプチド操作時の試料ロス軽減を主眼とするシステム最適化の研究が不可欠であった。

2. 研究の目的

本研究では、結合タンパク質の同定及びその機能ドメインの構造解析を効果的に行える光ラベル技術開発を目的として、結晶化やNMR解析が困難な膜タンパク質の機能部位解析とコンフォメーション変化の追跡に威力を発揮する光アフィニティー新技術の開発を行う。この中核技術は研究代表者らがこれまで開発した、機能ドメイン解析に特化した独自の光アフィニティーキャプチャー法である。タンパク質の機能ドメインを効率良く釣り上げて解析する本技術のスループットをさらに向上させ、酵素消化から精製ペプチド単離までを2-3日で終了できる技術レベルを達成する。

3. 研究の方法

微量なラベルタンパク質やラベルペプチドフラグメントを扱う技術の開拓を目的として、プローブおよび精製システムの簡略化を主眼に検討した。この解析過程の効率化では、信頼性と操作性が重要なポイントであり、それに対応したプローブと固相の多機能化が求められる。基本戦略は、光照射でリガンド分子とタンパク質機能ドメインを共有結合でクロスリンクする光クロスリンク法を、操作性に優れた固相精製法に応用し、固定と解離を制御することで、解析過程で最も煩雑な精製過程を効率化することである。光クロスリンカーはそのラベルの信頼性や効率性が極めて高いジアジリン基を採用し、リガンドは広く生体内シグナル伝達物質である核酸やアミノ酸に適用した。我々は豊富なジアジリン誘導体を所有し、従来より生体分子のプローブ化を達成してきた。

解析過程の高速化には光反応性に加えてプローブの多機能化は必須であるが、それに伴って分子サイズが大きくなり一般にはプローブの親和性は低下する。これらの点を考慮して、できるだけコンパクトな構造の中に多機能を取り入れた。固相の機能化では、ポリプロピレン固相を用いた脱着（切断）系のデバイス開発を中心に、下記項目において進めた。

(1) 多機能型プローブの合成と評価

- ①チオール基導入型機能プローブ
- ②切断性ビオチン型プローブ

(2) 固相デバイスの開発と評価

- ①脱着型（可逆系）選択的精製システム
- ②切断型（固定系）解析システム

4. 研究成果

光照射のみでリガンド分子がタンパク質機能ドメインに共有結合する特長を最大限に生かした開発を進めた。“研究の方法”に示した開発項目に分けて詳細を既述する。

(1) 多機能型プローブの合成と評価

採用した切断リンカーは、基本的にコンパクトであること、切断機能と同時にポストラベル機能を有する多機能型を考慮した。つまり、精製タグをラベル後に付加することでリガンドの親和性を保つ狙いがあり、最終的に機能ドメインにポストラベル可能な光照射によるタグ化技術を構築することでシステム効率化に資する。

①チオール基導入型機能プローブ

プローブのリガンド部位とジアジリン間に、ジアジリン側に SH 基が残るような切断性リンカーを導入した。つまり、SH 基指向性の反応を利用してタンパク質機能ドメインに検出・精製タグなどのポストタグ化が可能になる。通常、SH 基生成にはジスルフィドなどを利用するが、これはタンパク質実験系で汎用される還元条件下（DTT など）では不安定であり、過剰に用いるリガンド側にも SH 基が残る。本課題では P-S 結合を利用した新たなリンカー開発に成功した。この P-S 結合は通常の生理条件下では安定であるが、塩基性条件下では加水分解する。

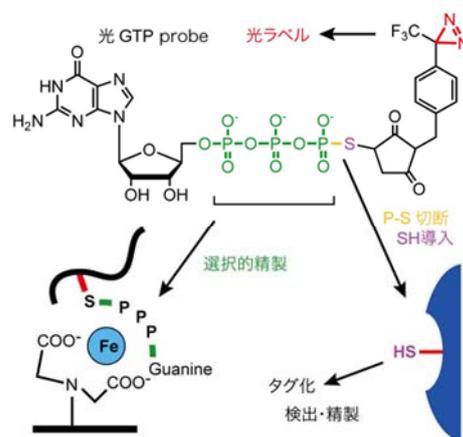


図1. P-S型切断リンカーの機能と核酸（GTP）誘導体の構造。

実際にはGタンパク質をターゲットにしてGTPの γ 位にフェニルジアジリンを導入した誘導体を作成した。シンプルな構造に拘わらず、光反応部位、IMAC (Immobilized Metal Affinity Chromatography)用のFeキレート部位、切断部位を有する(図1)。このプローブはGタンパク質であるRasをラベルし、阻害剤の量依存的にラベル量が減少したことからプローブの特異性が確認された(図2A)。⁴⁾ラベルタンパク質にはGTP由来の三リン酸基が付加されるため、それを指標にFe-IMACにより精製でき、しかも通常のリン

酸化タンパク質と分別できた。この手法による検出は 100 fmol のタンパク質で可能であった。事実、HeLa 細胞の核抽出物に応用したところ、一連のラベルGタンパク質が精製・検出できたことから、機能プロテオミクスへの応用が見込まれる (図 3 B)。さらに RAS 系ではラベル後に温和な条件下で (0.03%アンモニア水処理) P-S 切断し、ビオチンの SH 指向性誘導体を反応させた。アビジン-ペルオキシダーゼ複合体 (Av-HRP) で発光検出されたことから、目的の機能ドメインへのポストラベルは達成できた (図 3 A, lane 6, 7)。この機能は項目 (2)-①の Ni-NTA 固相に応用可能であり、膨大な共存物質からの更なる絞り込みを可能にした。

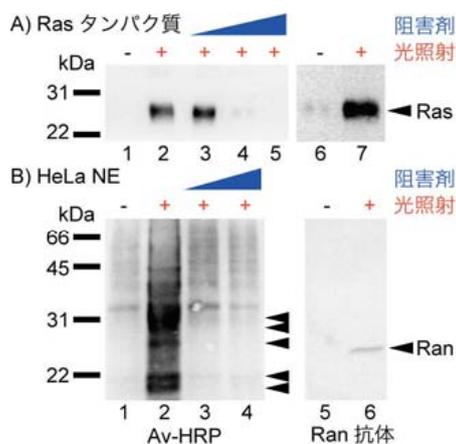


図 2. 光反応性 GTP による G タンパク質のラベル化と選択的精製. Fe-IMAC 精製した照射産物をビオチン化し、Av-HRP で発光検出した。(-) は無照射。(A) タンパク質として Ras を用いた。ラベル量は阻害剤添加で減少した (lane 2-5)。Lane 6, 7 はラベル化後、Cys の SH 基を全て保護し IMAC で捕捉、洗浄。アンモニア水処理で P-S 切断し、ポストラベルでビオチン化した。(B) HeLa 細胞核抽出物を用いた。Lane 5, 6 は IMAC 精製物を Ran 抗体により Western 解析した。

次にキナーゼ活性を有するタンパク質の構造解析、複合体結合解析への本解析法の評価するために ATP 誘導体を作成し、筋収縮に関与するモータータンパク質であるミオシンをターゲットとして、アクチンフィラメント上の結合解析を行った。ATP はリン酸部分をアクチンフィラメント方向にしてミオシンヘッドに結合し、ミオシンヘッドの ATP リン酸ユニットが位置する部分はフィラメントに接している。つまり、 γ 位に導入したジアジリン基はミオシンの結合ドメインを通して相互作用するアクチンフィラメントに近接することになる。また、この ATP プローブは阻害剤である γ S-ATP から誘導しているためその結合状態を保持できる。同時に ADP プローブも作成した。照射の結果、ATP プローブは Ca 依存的にアクチンフィラメント上の特定タンパク質をラベルすることが判

明し、モータータンパク質複合体の動的挙動に関する新たな知見が得られた。

この P-S 切断リンカーはヌクレオチド以外に DNA に応用できる。DNA-タンパク質相互作用系ではシスプラチンの DNA 損傷による抗癌作用に関する関連タンパク質を対象に検討を行った。DNA はシスプラチンが 1 つ結合するような配列を設計し、そのシスプラチン結合部位近傍の相補佐鎖を部分 S 化した。プロモメチルフェニルジアジリンと反応させることにより光反応性 DNA プローブとした。既に相互作用が知られている HMGB1, 2 (高速移動群) を用いたところ特異的にラベルされた (図 3)。³⁾先と同様にタンパク質源として

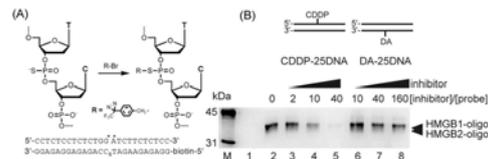


図 3. 光反応性 Pt-DNA と HMGB1,2 の光ラベル結果。(A) プロモメチルフェニルジアジリンと部分 S 化オリゴヌクレオチドを反応させ、シスプラチンが結合した相補佐と二本鎖化した。(B) HMGB1,2 混合物のラベル化では、SDS-PAGE、プロット後化学発光により検出した。Lane 3-8 は阻害実験系であり、その親和性を反映したラベル挙動を示した。

HeLa 核抽出物を用いてプロテオミクス解析を行った結果、光クロスリンクを利用することで解像度の高い SDS-PAGE による結合解析が可能になった。native PAGE を利用したゲルシフト法による単独相互作用解析ではなく、生体における相互作用系に近いタンパク質複合体での解析という意味において非常に有用であった。一方、このプローブにおけるジアジリン修飾鎖末端にはビオチンが導入されており、アビジン精製担体によるラベルタンパク質精製に応用できる。この結合は非常に強いため強力な洗浄が可能であるが、逆に担体からの単離は困難であるため、P-S 切断による単離を試みた。しかし、本ラベル量レベルにおいて、担体表面の夾雑物の混入を除外することは困難であった。この相互作用系では、別途ジアジリンを導入した白金誘導体を合成した。白金錯体のリガンド交換反応を利用して Pt-Guanine 結合切断を行うことで、プローブ-固相からのラベルタンパク質単離を試みた。チオール化合物では煮沸温度でも進行は遅いが、チオ尿素を用いると交換速度が増し、クロスリンクしたタンパク質-DNA 複合体からラベルタンパク質をほぼ切断することに成功した。

②切断性ビオチン型プローブ

原型のビオチン化光プローブはタンパク質機能ドメインに照射でビオチン基を直接導入でき、解析操作の効率化を果たしたが、アビジン精製担体からの単離は変性条件下

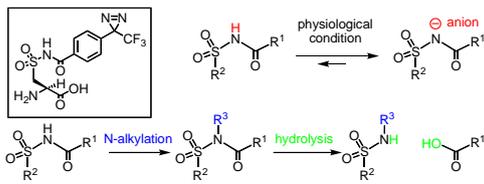


図4. アシルスルホンアミド型切断リンカーの特徴とアミノ酸誘導体の構造。

においても困難であった。温和な条件下で単離可能にするために、アシルスルホンアミド基をタンパク質ラベル系に応用した。このリンカーは safety-catch リンカーとしてペプチド固相合成に用いられており、いくつかの特徴を有する (図4)。その一つがプロトン解離である。窒素上のプロトンはカルボン酸と同程度の pKa を持ち、生理的条件下では脱離しアニオンを生じる。このアニオン状態では通常の有機合成条件下で安定だが、一旦アルキル化されると容易にアミド基が加水分解を受ける (切断機能)。今回、この際に特定の求核剤を用いるとアシル側 (ラベルタンパク質側) にポストラベルで機能付加が可能なることに注目した。実際にはベンゼン環にビオチンを導入したジアジリン誘導体をアミノ酸側鎖に導入して酸性アミノ酸類似体を作成した。^{2,7)} グルタミン酸を認識する数種類のタンパク質を選択的にラベルすることが示され、さらに温和な切断処理によりリガンド分子が完全に解離することを確認した (図5)。また、2-ビニルピリジンとヨード酢酸の異なるアルキル化剤を利用することで、タンパク質消化時の SH 基の還元アルキル化と区別でき、N-アルキル化と切断反応を制御できることを見出した。これは、精製担体上で直接タンパク質を捕捉、消化し、ラベルフラグメントを単離する on chip 精製 (後述) に重要である。しかし、アミンやグアニジン誘導体を利用したポストラベル化の収率は低く、極微量ラベル産物の選択的精製には適応できなかった。

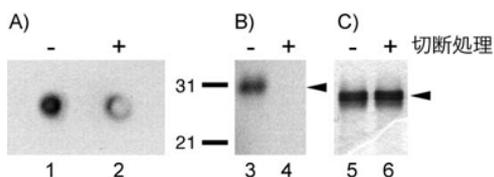


図5. アシルスルホンアミドを導入したグルタミン酸型プローブによるV8プロテアーゼのラベルと切断。lane 2,4,6はラベル後にヨード酢酸でアルキル化し、アンモニア水による切断処理した。lane 1,3,5は非処理。(A)は処理サンプルのドットプロット解析、(B)はSDS-PAGE後にPVDF膜にプロットし、Av-HRPで発光検出、(C)はそのSDS-PAGEゲルの銀染色の結果。

(2) 固相デバイスの開発と評価

固相精製デバイスは、汎用性と操作性から非特異的吸着の少ないポリプロピレン製PCRチューブやシートを素材として選択し

た。単位面積当たりの結合数を確保するためポリマーを立ち上げ、項目(1)のプローブ機能化と関連させた脱着、切断能を賦与した。

①脱着型 (可逆系) 選択的精製システム

先述のようにSH基をタンパク質機能ドメインに容易に導入できる機能性プローブを開発した。従って、SH基を有するペプチドフラグメントを選択的に精製できれば、膨大な消化産物から極微量ラベルフラグメントを絞り込み、質量分析による構造解析の効率化に貢献できる。発現タンパク質の選択的精製に汎用されているHisタグを利用することにした。合成した6xHisのN末端にジペプチドAAを介してSH指向性反応基であるマレイミドを導入した新規ペプチド (Mal6His) を作成した。これにSH含有ペプチドを反応させ、Ni-NTA担体で選択的に精製する、ポストラベル型精製システムを進めた (図6)。

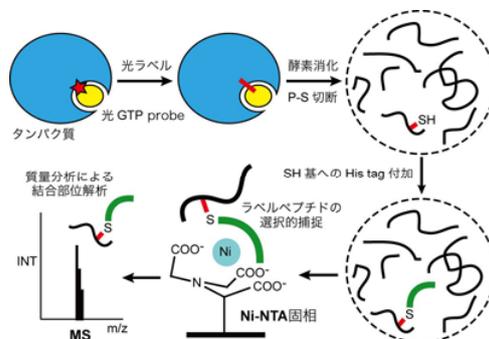


図6. Ni-NTA固相とポストラベル型SH含有ペプチド選択的精製システムの概要。

これによりプローブ構造の単純化が図れる。固相担体材料としては、多孔性担体は滞留性による拡散などにより洗浄が不完全になることが多いため、本研究では充密プラスチック固相を修飾する方法論を採用した。まずポリプロピレン表面にメタクリル酸ポリマーを立ち上げPEGスペーサーを介してNTAキレート配位子を導入、最後にNiをロードして作成した。これにより、単位面積当たりの捕捉量が確保できる。N末端にビオチンを導入したペプチドを用いて捕捉量の評価を行ったところ、1 spot (直径1.5 mm) 当たり100 fmol程度のタンパク質検出を達成した (図7左)。通常イミダゾール溶液を用いて結合を解離させるが、検討の結果、1% TFAでほぼ完全に捕捉ペプチドを再遊離できることを確認した。このサンプルはそのまま質量分析に移行できる点で簡便、効率化が図れる。Ni-NTA PCRチューブを用いて単離・質量解析操作の評価を行った。アミノ酸等の混合液中から1 μMのグルタチオンおよびシステインを選択的に標識し、捕捉、洗浄、再遊離し、MALDI TOF MS解析したところ、少なくともサブ pmol レベルの物質量をハンドリング可能であることを示した (図7右)。この金属キレート脱着系の導入で大幅な解

析の高速化を達成したが、実際にタンパク質を断片化した中からプローブが捕捉した機能部位ペプチドを選別する次段階では、わずかながら精製固相表面へ非特異的吸着が観察され、目的とする微量化には限界があった。

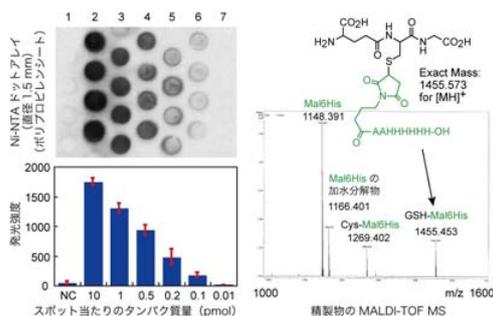


図7. Ni-NTA アレイの検出限界 (左) と精製ペプチドの質量解析結果 (右)。左下は5ドットの平均値、lane 2-7 は biotin-AAGGGHGG-OH を各々10, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.01 pmol スポットし洗浄後に Av-HRP で発光解析。lane 1 は対称として、biotin-AAGGGHGG-OH 10 pmol スポットした。右は Ni-NTA チューブで精製後、1% TFA で再遊離しそのまま MALDI-TOF MS で測定した結果。

②切断型 (固定系) 解析システム

上記項目①の常時可逆的な脱着システムでは目的レベルの微量サンプル取り扱いが困難であった。徹底的洗浄による非特異的吸着の除去を行うには、ラベルタンパク質・ペプチドの捕捉や洗浄時は共有結合で固相に固定されていることが望ましい。そこで切断リンカーを導入した光固相開発を進めた。

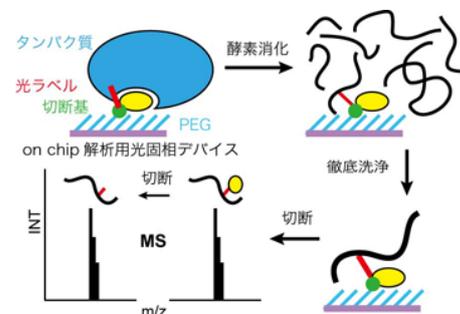


図8. 切断活性を有する光固相による on chip ラベルペプチド精製システムの概要。光クロスリンクした後、そのまま消化し、徹底洗浄により非特異的吸着物質を除去。酸処理により切断し質量解析を行う。ATP の場合はさらに ATP を除去できるため、シグナル同定の効率化が望める。

項目①と同様に立ち上げたポリメタクリル酸に PEG スペースを付加し、続いて酸切断性リンカーを介してフェニルジアジリン基を導入した固相を作成した (図8)。このジアジリン誘導体に ATP をカップリングさせ光反応性リガンド固相とし、ヘキソキナーゼを対象タンパク質としてその機能を評価した。まず光照射によりラベルし、非ラベルタンパク質を洗浄、除去した。捕捉タンパク質の消化産物の質量解析結果から極めて効率よく精製されることがわかった。続いて

切断処理したところ、主に2つのフラグメントシグナルが得られた。この結果を受け、抗癌作用が報告されている上皮成長因子受容体に応用したが、固相リガンドとの結合活性が低く部位を特定するまでに至らなかった。最終的にラベルフラグメントを質量解析用ターゲットに移す操作による損失は、ペプチド物性に大きく依存し、この量的レベルでは無視できなかった。しかしながら、捕捉タンパク質消化産物の質量分析による解析では、他のアフィニティ精製法に比較して著しく高い純度で、しかも1日から数日間で精製できることが判明し、結合タンパク質の同定法として極めて有能であることがわかった。

一方、単位面積当たりのリガンド固定量を上げるには先述のようなポリマーや dendrimer 構築が一般的である。表面活性化などの前処理が必要になるが、そのために非特異的吸着を生じる可能性がある。そこで、光クロスリンク法を利用して、アレイ化ではスポット領域のみに機能性を付加することにした。アシルスルホンアミドを導入した光反応性ポリマーを作成し、固相に相互作用系と共にスポットし照射のみで結合タンパク質を捕捉することで簡便化を図った。フェニルジアジリンのスルホンアミド誘導体を合成し、これをポリアクリル酸にカップリングして作成した。このポリマーをポリプロピレンシートにスポットし、照射するとポリマーを介して内包するタンパク質と固相表面へのダブルクロスリンクが確認され、前処理の必要のない、照射による簡便捕捉システムの構築に成功した。¹⁾

以上、混合系においても相互作用分子を照射のみで安定に捕捉できる光ラベル法を基盤技術として、ポストラベルや切断機能を組み入れながら、固相法による効率的精製デバイスを構築した。最終的には on chip 上でほとんどの操作を完了できるシステムを確立し、タンパク質の捕捉から酵素消化、精製ペプチド単離までを1日〜数日で終了できる技術レベルを達成した。ペプチド物性に依存せず全てのケースにおいてラベルフラグメントの汎用的な高純度精製・解析を達成するには、全操作において移し換え操作を必要としないダイレクト解析システムの開発が今後の課題である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計9件)

1. Tomohiro, T., Tachi, N., Azuma, Y., and Hatanaka, Y., Hydrophilic Diazirine Polymer for One-Step Photo-Fabrication of Proteins on Polypropylene Surface, *Heterocycles*, 査読有, **79**, 897-908, 2009.
2. Bongo N. B., Tomohiro T., and Hatanaka Y.: Synthesis and evaluation of novel

photoreactive alpha-amino acid analog carrying acidic and cleavable functions, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, **19**, 80-82, 2008.

3. Tomohiro, T., Sugai, A., Jinguji, H., and Hatanaka, Y., Detection of Binding Proteins to Cisplatin-Damaged DNA Using Photoaffinity Labeling, *Photomed. Photobiol.*, 査読無, **30**, 19-20, 2008.

4. Kaneda M., Masuda S., Tomohiro T., and Hatanaka Y.: A Simple and Efficient Photoaffinity Method for Proteomics of GTP-Binding Proteins, *ChemBioChem*, 査読有, **8**, 595-598, 2007.

5. 友廣岳則, 畑中保丸: 多機能光アフィニティープローブによるケミカルバイオロジー, 査読無し, 化学工業, 58, 44-48, (2007).

6. 兼田真樹, 畑中保丸: 多機能型光プローブを用いたタンパク質結合機能解析, *Bio Industry*, 査読無, 24, 75-81, (2007).

7. Nakashima H., Hashimoto M., Sadakane Y., Tomohiro T., and Hatanaka Y.: Simple and Versatile Method for Tagging Phenyldiazirine Photophores, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, **128**, 15092-15093, 2006.

8. Sadakane Y., Kaneda M., Nakashima H., Tomohiro T., Konoha K., Kawahara M., and Hatanaka Y.: Phenyldiazirine unit for converting peptides, proteins, DNAs, and sugars to photoaffinity ligands, 査読無, *Photomed. Photobiol.*, **28**, 11-12, (2006).

9. Tomohiro T., Suzumura M., Narita K., Kashiwayama Y., Imanaka, T, and Hatanaka Y.: Preparation and application of photoreactive fatty acid analogs. 査読無, *Photomed. Photobiol.*, **28**, 29-30, (2006).

〔学会発表〕(計16件)

1. 谷下充佳, 友廣岳則, 畑中保丸: 脂質、糖鎖、核酸等を一段階で光反応性プローブに誘導する効率的方法の開発, 京都, 日本薬学会第129年会, 2009.3.26-28.

2. 豊島大作, Nlandu B. Bongo, 友廣岳則, 畑中保丸: 固相光アフィニティーキャプチャー・再切断系の構築, 金沢, 日本薬学会北陸支部第119総会年会, 2008.11.9.

3. Tomohiro, T., Sugai, A., Hatanaka, Y.: Photoaffinity-Based Binding Analysis of Pt-Damaged DNA and Nuclear Protein, Jeju, Korea, the 4th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference, 2008.11.10-13.

4. 兼田真樹, 増田宗太, 江崎大, 友廣岳則, 畑中保丸: 非特異的吸着を低減する新規スクリーニング法の開発, 横浜, 日本薬学会第128年会, 2008.3.26-28.

5. Kaneda, M., Masuda, S., Tomohiro, T. and Hatanaka, Y.: A Simple and Efficient

Photoaffinity Approach for Proteomics of GTP-Binding Proteins, Toyama, the 19th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2007.5.13-16.

6. 増田宗太, 友廣岳則, 畑中保丸: 「TP/ADP光プローブを利用したactomyosin複合体の動的モデル解析, 富山, 第29回日本光医学・光生物学会, 2007.7.13-14.

7. 遠藤洋平, 友廣岳則, 柏山恭範, 今中常雄, 畑中保丸: 長鎖脂肪酸光反応性誘導体によるペルオキシソーム蛋白質の光アフィニティーラベル, 京都, 日本ケミカルバイオロジー研究会第2回年会, 2007.5.9-10.

8. 石田千咲, 京田岳, 友廣岳則, 畑中保丸: 光アフィニティースクリーニングを目的とする光反応性エストラジオール-エストロゲンレセプター系の構築, 富山, 日本薬学会第127年会, 2007.3.28-30

9. 友廣岳則, 鈴村美幸, 成田琴美, 柏山恭範, 今中常雄, 畑中保丸: 「光反応性脂肪酸によるペルオキシソームタンパク質の光アフィニティーラベル」, 徳島, 第26回日本光医学・光生物学会, 2006.7.7-8

10. 友廣岳則: プロテオミクスと創薬への光技術, 富山, 第19回フォーラム富山「創薬」研究会, 2006.5.30.

〔図書〕(計1件)

1. 友廣岳則, 畑中保丸, じほう, 化学プローブによる生体分子認識の分析 -光アフィニティーラベル法-. 薬学分析科学の最前線, 日本薬学会物理系薬学部会・分析化学担当教員会議編集, 2009.3, pp140-141.

〔その他〕

1. 友廣岳則, 光クロスリンク法を利用した相互作用系解析, 東邦大学薬学部公開講演, 船橋, 2008.11.14.

2. 畑中保丸, 創薬における光アフィニティー技術, 第3回富山大学リエゾンフェスティバル, 富山, 2006.7.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

友廣 岳則 (TOMOHIRO TAKENORI)

富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授
研究者番号: 70357581

(2) 研究分担者

畑中 保丸 (HATANAKA YASUMARU)

富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号: 30111181

水口 峰之 (MIZUGUCHI MINEYUKI)

富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号: 30332662

(3) 連携研究者

該当なし