

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590366

研究課題名(和文)ヘムオキシゲナーゼ(HO)反応における電子の授受およびHO内部の電子伝達機構

研究課題名(英文)Electron transfer system to heme oxygenase from cytochrome P450

研究代表者

野口 正人(Noguchi, Masato)

帝京大学・帝京大学福岡医療技術学部・教授

研究者番号：10124611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：NADPH-シトクロムP450還元酵素(CPR)はopen型とclosed型の二種類の構造をとる。CPRのヒンジ領域の一部を切除するとopen型が安定化される。open型に安定化した変異CPR(TGEE)はヘム-HO複合体に安定に結合する。この複合体の結晶構造を明らかにした。電子顕微鏡および架橋実験による解析から、野生型CPRもopen型でヘム-HO-1複合体と結合することを確認した。一方closed型は、超遠心分析によりヘム-HO複合体とほとんど相互作用しないことが示唆された。これらの結果は、CPRのopenおよびclosed型の構造の相互変換によりHOと電子の授受が行われることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase (CPR) supplies electrons to various heme proteins including heme oxygenase (HO), which is a key enzyme for heme degradation. Electrons from NADPH flow first to FAD then to FMN, and finally to heme in the redox partner. For electron transfer from CPR to its redox partner, the ‘‘closed-open transition’’ of CPR is indispensable. Here, we demonstrate that a hinge-shortened CPR variant, which favors an open conformation, makes a stable complex with heme-HO-1 and can support the HO reaction, though its efficiency is extremely limited. Furthermore, we determined the crystal structure of the CPR variant in complex with heme-HO-1 at 4.3Å resolution. This is the first time the crystal structure of a complex of CPR and its redox partner has been characterized. The distance between heme and FMN in this complex (6Å) implies the direct electron transfer from FMN to heme.

研究分野：酵素学

キーワード：生理的ヘム分解、ヘムオキシゲナーゼ、シトクロムP450還元酵素、蛋白質間の電子伝達、酸素分子の活性化、ビリルビン、ビリベルジン

1. 研究開始当初の背景

HOは分子状酸素とCPRからの還元力を利用し、3段階の酸素添加反応によって、ヘムの α -meso位を部位特異的に開裂し、ヘムを α -ビリベルジン、鉄、COに分解する。これらの生成物は体内の鉄の恒常性維持、抗酸化作用、種々のシグナル伝達に関わり、HOは生理的に重要な酵素と言える。その一方で、基質であるヘム自身が酸素を活性化する補酵素として機能する点でHOはユニークな酵素である。このことは、HOの反応機構は、シトクロムP450など一般のヘム含有モノオキシゲナーゼのそれとは全く異なることを示唆している。その反応機構を解明すべく様々な研究が行われ、HO反応については膨大な分光学的、生化学的知見が蓄積されてきた。さらに1999-2000年にヘムHO複合体の立体構造が明らかとなると(参考文献)、立体構造を基盤とした反応機構の描像が描けるようになり、量子化学的研究を含むこの分野のHO研究が爆発的に進展した。報告者のグルーブも部位特異的な酸素添加反応のメカニズムや、HO反応によって生成されたCOによる反応障害からの回避機構、阻害剤との相互作用などを、構造生物学的に明らかにしてきた。本研究では構造生物学を基盤としたHOの機能研究をさらに進めるべく、CPRからHOへの電子伝達機構を明らかにすることを目的とする。この研究は、一般のタンパク質間の電子伝達機構にも敷衍される点で重要である。

2. 研究の目的

(1) CPR-HO複合体の構造および機能解析

電子授受機構を研究する上で、その複合体の立体構造情報が非常に有益であることは論ずるまでもない。これまでにHOとCPRそれぞれ個別の立体構造は決定されているものの、CPR-HO複合体の立体構造は不明であり、多数の変異HOとCPRの結合実験やそれぞれの立体構造の特徴から、その結合様式が類推されるにとどまっている(参考文献)。本研究ではCPR-HO複合体のX線結晶構造解析によって、CPRとHOの詳細な分子認識機構を明らかにし、電子伝達経路について構造的な基盤を与えることを目的とする。HO反応において、CPRからの電子を必要とする過程は次の3ステップである:ヘム α -ヒドロキシヘム α -ベルドヘム α -ビリベルジン。これまでのHOおよびCPRの変異体を用いた酵素学的

研究(参考文献)およびベルドヘム-HO複合体の酸化還元電位)から、 α -ベルドヘム α -ビリベルジンの反応ステップにおいては、他のステップとは異なる電子伝達経路が示唆されている。さらにCPRにはドメイン単位での構造揺らぎが結晶構造解析およびX線小角散乱による研究から示唆されている(参考文献)。以上のことから、HOとの相互作用においても、CPRの構造変化が伴うと予想され、さらにその認識様式はHOの反応段階によって異なるかもしれない。本研究は構造的揺らぎを持ったCPRがHOをどのように認識するかという問題について、基礎的知見をもたらすものである。

3. 研究の方法

(1) HOとCPRの結合様式

HOのヘムポケット周辺の分子表面には正電荷をもったアミノ酸側鎖が多く分布している領域があり、表面プラズモン共鳴法を用いた結合実験とコンピュータモデリングから、CPR/HO-1複合体の構造が推定されている。しかし、実際の複合体の構造を知るためには、その結晶構造を解く必要がある。HO-1, CPRともに膜結合領域を除去した可溶性の酵素であるので、個別に精製された両酵素の混合率を変化させながら、様々な結晶化条件を検討する。良質な結晶が得られれば、これを用いてSPring-8等の放射光施設においてX線回折測定を行う。それぞれの単体の立体構造は既知であるので、それらを探索モデルとして分子置換法により、位相決定を行う。もし、位相決定が困難な場合は重原子の導入を試みる。精密化後の分子モデルを元に、これまでの変異実験の結果などとあわせて、詳細な分子認識機構や電子伝達経路について検討を行う。

(2) CPRからの電子伝達経路通常のヘムタンパク質に対して、CPRからの電子は、NADPH FAD FMN redox partnerの順に伝達される。しかし、変異HOやFMN欠失CPRを用いた生化学的解析から、HO反応では、ヘム-ヒドロキシヘム過程ではFMNから電子が渡されるのに対して、ベルドヘム-ビリベルジン-鉄錯体過程ではFMNを経由せずにFADから供給され得る。本研究ではHOの他の反応過程、とくに-ヒドロキシヘムからベルドヘムへ至る過程でどちらの経路で電子が受け渡されているのかを

明らかにする。 -ヒドロキシヘム-HO 複合体を調製し、これに野生型 CPR, FAD 欠失 CPR, FMN 欠失 CPR を組み合わせ、酵素反応がどこまで、どのように進行するのか、また反応速度がどのように変化するのかを吸収スペクトルの変化によって検討する。

4. 研究成果

(1) 野生型 HO と F79A および F79L 変異体の single turnover 解析ならびに酵素活性測定の結果を比較すると、F79 のみで野生型よりもヘム分解活性が低下し、その原因が電子伝達系の異常にあると考えられた。また結晶構造解析から、F79A 変異が、CPR との相互作用に重要である R185 の配向に影響を与えていることが分かった。一方、F79L 変異体では、R185 への影響はほとんど見られなかった。そこで、表面プラズモン共鳴法解析によって CPR と変異体の相互作用を調べたところ、どちらの変異体も野生型と同等の CPR との親和性を示した。これらの結果から、R185 は CPR との相互作用だけでなく、CPR からの電子の伝達にも関与している可能性が示唆された。

(2) 最も開いた状態のヒンジ短縮型 CPR

(TGEE)は、ヘム-HO複合体と強固な複合体を形成した。この複合体については、既に結晶が得られ、構造を解析した。CPRにはopen型とclose型の二種類のconformationがあり、CPRのヒンジ領域の一部を切除するとopen型が安定化される(参考文献)。我々は、open型を安定化した変異CPR(Δ TGEE)が、ヘム-HO-1複合体に安定に結合すること、また、 Δ TGEE-ヘム-HO-1複合体の結晶構造を発表した(参考文献)。本研究では、 Δ TGEE-ヘム-HO-1合体の結晶構造が、溶液中でも同様の構造であることをSAGA-LSでのX線小角散乱実験により確認した。さらに、電子顕微鏡および架橋実験による解析から、野生型CPRも Δ TGEEと同様にopen型でヘム-HO-1複合体と結合することを確認した。また、close型をジスルフィド結合により安定化させた変異CPR(参考文献)は、沈降平衡法による超遠心分析からヘム-HO-1複合体とほとんど相互作用しないことが示唆された。これらの結果から、野生型CPR-ヘム-HO-1複合体の立体構造は Δ TGEE-ヘム-HO-1複合体の結晶構造とよく似ており、open型

CPRのみがヘム- - HO-1複合体と相互作用することが示唆された。

<参考文献>

- Schuller D. J. *et al.* (1999) *Nat. Struct. Biol.* 6, 860-867.
- Wang J. *et al.* (2003) *J. Biol. Chem.* 278, 20069-20076.
- Higashimoto Y. *et al.* (2006) *J. Biol. Chem.* 281, 31659-31667.
- Aigrain L. *et al.* (2009) *EMBO Rep.* 10, 742-747.
- Hamdane D. *et al.* (2009) *J. Biol. Chem.* 284, 11374-11384.
- Ellis J. *et al.* (2009) *J. Biol. Chem.* 284, 36628-36637.
- Hamdane D. *et al.* (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 11374-11384.
- Sugishima M *et al.* (2014) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 2524-2529.
- Xia C *et al.* (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 16246-16260.

5. 主要な発表論文等

[雑誌論文] (計5編)

- J. Harada, T. Mizoguchi, Y. Tsukatani, M. Noguchi, H. Tamiaki: A seventh bacterial chlorophyll driving a large light-harvesting antenna. *Science Reports*, 査読あり, 2 巻, 671, DOI: 10.1038/srep00671 (2012.9)
- M. Sugishima, K. Moffat, M. Noguchi: Discrimination between CO and O₂ in Heme Oxygenase: Comparison of Static Structures and Dynamic Conformation Changes following CO Photolysis. *Biochemistry*, 査読あり, 51(43), 8554-8562 (2012.10)
- Koga, S, Yoshihara, S, Bando, H, Yamasaki, K, Higashimoto, Y, Noguchi, M, Sueda, S, Komatsu, H, Sakamoto, H: Development of a heme sensor using fluorescently labeled heme oxygenase-1. *Anal Biochem.* 査読あり, 422(1), 2-9 (2013.2)
- J. Harada, T. Mizoguchi, S. Satoh, Y. Tsukatani, M. Yokono, M. Noguchi, A. Tanaka, and H. Tamiaki: Specific gene *bciD* for C7-methyl oxidation in bacteriochlorophyll *e* biosynthesis of brown-colored green sulfur

bacteria. *PLoS ONE*, 査読あり, **8**(4), e60026, DOI: 10.1371/journal.pone.0060026 (2013.4)

M. Sugishima, H. Sato, Y. Higashimoto, J. Harada, K. Wada, K. Fukuyama, and M. Noguchi: Structural basis for the electron transfer from an open form of NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase to heme oxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 査読あり, **111**(7), 2524-2529 DOI: 10.1073/pnas.1322034111(2014.2)

[学会発表] (計 39 件)

和田翔太, 福島祐也, 東元祐一郎, 野口正人, 末田慎二, 小松英幸, 坂本 寛: 表面プラズモン共鳴法を用いたヘムオキシゲナーゼ-2 変異体とシトクロム P450 還元酵素との相互作用解析. (平成 24 年度日本生化学会九州支部例会, 2012/05/26-27, 福岡大学七隈キャンパス, 福岡市)

山田真平, 奥田真孝, 山下耕平, 東元祐一郎, 野口正人, 小松英幸, 坂本 寛: ヘムオキシゲナーゼ-1 とヘムとの結合における静電的相互作用の熱力学的解析. (平成 24 年度日本生化学会九州支部例会, 2012/05/26-27, 福岡大学七隈キャンパス, 福岡市)

原田二郎, 原田英里砂, 東元祐一郎, 杉島正一, 佐藤秀明, 平 順一, 福山恵一, 菅瀬謙治, NMR 解析で見出されたヘムオキシゲナーゼ表面に局在する F79 の機能的役割. (平成 24 年度日本生化学会九州支部例会, 2012/05/26-27, 福岡大学七隈キャンパス, 福岡市)

J. Harada, E. Harada, Y. Higashimoto, H. Sato, M. Sugishima, J. Taira, K. Fukuyama, M. Noguchi: The role of amino acids on the surface of heme oxygenase in its catalysis: An analysis of F79A mutant. (7th International Congress on Heme Oxygenase and Related Enzymes, 2012/05/28-06/01, The John McIntyre Conference Center, UK)

H. Sato, Y. Higashimoto, H. Sakamoto, M. Sugishima, J. Harada, M. Noguchi: Reduction of CO-bound α -verdoheme-heme oxygenase-1 complex by NADPH-cytochrome P450 reductase. 7th International Congress on Heme Oxygenase and Related Enzymes, 2012/05/28-06/01, The John McIntyre Conference Center, Edinburgh, UK

原田二郎, 溝口 正, 吉富太一, 野口正人, 民秋 均: 緑色硫黄細菌 *Chlorobaculum tepidum* の C8 位ビニル還元酵素遺伝子変異体の色素組成から考察されるバクテリオクロフィル生合成経路. (第 20 回光合成の色素系と反応中心に関するセミナー, 2012/06/30-07/01, 大阪大学豊中キャンパス理学部棟, 豊中市)

原田二郎, 溝口 正, 塚谷祐介, 野口正人, 民秋 均: 新規色素バクテリオクロフィル *f* は緑色硫黄細菌の生体内でアンテナ系クロロソームを駆動する. 第 20 回光合成の色素系と反応中心に関するセミナー, 2012/06/30-07/01, 大阪大学豊中キャンパス理学部棟, 豊中市)

S. Masuda, J. Harada, M. Noguchi, H. Ohta: Characterization of the novel mono-galactosyldiacyl-glycerol (MGDG) synthase, found in green sulfur bacteria, reveals mechanisms of chlorosome biogenesis. (14th International Symposium on Phototrophic Prokaryotes, 2012/08/05-08/10, Porto Palácio Congress Hotel and Spa, Portuguese Republic)

E. Harada, M. Sugishima, J. Harada, M. Noguchi, K. Fukuyama, K. Sugase: Role of structural fluctuation in enzyme catalysis of heme oxygenase 1. (25th International conference on Magnetic resonance in biological systems, 2012/08/19-08/24, "Cit e Internationale" conference center, Lyon, France)

原田二郎, 原田英里砂, 東元祐一郎, 杉島正一, 佐藤秀明, 平 順一, 福山恵一, 菅瀬謙治, 野口正人: ヘム結合時にヘムオキシゲナーゼの分子表面で揺らぐアミノ酸残基の F79 の変異体解析から見出される知見. (第 6 回バイオ関連化学合同シンポジウム, 2012/09/06-09/08, 北海道大学高等教育推進機構, 札幌市)

杉島正一, Keith Moffat, 野口正人: Protein motions and CO migration following CO photolysis in heme oxygenase. (第 50 回生物物理学会年会, 2012/09/22-09/24, 名古屋大学 東山キャンパス, 名古屋市)

杉島正一, 原田二郎, 東元祐一郎, Keith Moffat, 野口正人: ヘムオキシゲナーゼの温度依存的構造変化と酵素反応に与える影響. (平成 24 年度日本結晶学会年会, 2012/10/25-10/26, 東北大学 片平キャンパス, 仙台市)

M. Sugishima, K. Moffat, M. Noguchi: Protein

motions and CO migration following CO photolysis in haem oxygenase. (AsCA '12, 2012/12/2-12/6, Adelaide Convention Centre, Australia)

原田英里砂, 杉島正一, 原田二郎, 野口正人, 福山恵一, 菅瀬謙治: 揺らぎが制御するヘム分解酵素反応の遠位効果. (第35回日本分子生物学会年会, 2012/12/11-12/14, 福岡国際会議場・マリメッセ福岡, 福岡市)

杉島正一, Keith Moffat, 野口正人: リガンド結合型ヘム-ヘムオキシゲナーゼの光解離後の構造変化から推察される O₂ と CO の識別機構. (第85回日本生化学会大会, 2012/12/14-16, 福岡国際会議場・マリメッセ福岡, 福岡市)

原田二郎, 原田英里砂, 東元祐一郎, 佐藤秀明, 杉島正一, 平 順一, 福山恵一, 菅瀬謙治, 野口正人: ヘムオキシゲナーゼ分子表面に存在する F79 の変異導入解析から見出された電子伝達機構. (第85回日本生化学会大会, 2012/12/14-16, 福岡国際会議場・マリメッセ福岡, 福岡市)

小松英幸, 奥田真孝, 山本真平, 東元祐一郎, 野口正人, 坂本 寛: ヘムオキシゲナーゼのヘム結合の熱力学: 置換等温測定熱測定による精密解析. (第85回日本生化学会大会, 2012/12/14-16, 福岡国際会議場・マリメッセ福岡, 福岡市)

和田翔太, 東元祐一郎, 野口正人, 末田慎二, 小松英幸, 坂本 寛: 表面プラズモン共鳴法によるヘムオキシゲナーゼ-2 とシトクロム P450 還元酵素の相互作用の検討. (第85回日本生化学会大会, 2012/12/14-16, 福岡国際会議場・マリメッセ福岡, 福岡市)

原田二郎, 溝口正, 佐藤壮一郎, 塚本祐介, 横野牧生, 野口正人, 田中歩, 民秋均: 緑色硫黄細菌のバクテリオクロロフィル *e* の C7 位のホルミル化に必須な遺伝子 *bciD* の同定. (第54回日本植物生理学会年会, 2013/3/21-23, 岡山大学, 岡山市)

原田二郎, 佐藤秀明, 原田英里砂, 東元祐一郎, 杉島正一, 菅瀬謙治, 野口正人: ヘムオキシゲナーゼ分子表面で揺らぐ Leu77 の Ala 置換変異体は何故酵素活性を上昇させるのか? (日本化学会第93春季年会, 2013/3/22-25, 立命館大学・草津びわ湖キャンパス, 草津市)

21 J. Harada, T. Mizoguchi, Y. Tsukatani, M.

Noguchi, H. Tamiaki: Genetic analysis of the green sulfur bacterium *Chlorobaculum limnaeum*. (Second International Symposium on Biosynthesis of Tetrapyrroles, 2012/11/30-12/2, 立命館大学びわこさつキャンパス, 草津市)

22 原田二郎, 溝口 正, 佐藤壮一郎, 塚谷祐介, 横野牧生, 野口正人, 田中 歩, 民秋 均: 色素合成酵素遺伝子 *bciD* はバクテリオクロロフィル *e* の C7 位のホルミル化に關与する. (第4回光合成研究会年会, 2013/5/31-6/1, 名古屋大学, 名古屋市)

23 杉島正一, Keith Moffat, 野口正人: CO および O₂ 結合型ヘム-ヘムオキシゲナーゼ複合体の光解離後の構造変化. (第40回生体分子科学討論会, 2013/6/7-8, 大阪大学, 吹田市)

24 原田二郎, 溝口 正, 柴田 穰, 塚谷祐介, 野口正人, 民秋 均: 同一生体から精製したバクテリオクロロフィル *c*, *e* および *f* をそれぞれもつクロソームの比較. (第21回光合成セミナー, 2013/7/6-7, 名古屋工業大学, 名古屋市)

25 J. Harada, T. Mizoguchi, S. Satoh, Y. Tsukatani, M. Yokono, M. Noguchi, A. Tanaka, and H. Tamiaki: Bacteriochlorophyll *e* biosynthetic pathway of the brown-colored green sulfur bacterium *Chlorobaculum limnaeum*. (The 16th International congress on photosynthesis research, 2013/8/11-16, Hyatt Regency at The Arch, セントルイス)

26 J. Harada, T. Mizoguchi, Y. Tsukatani, M. Noguchi, and H. Tamiaki: Chlorosomes containing bacteriochlorophyll *c*, *e*, or *f* in the brown-colored green sulfur bacterium *Chlorobaculum limnaeum*. (Light-Harvesting Satellite Meeting 2013, 2013/8/8-11, ワシントン大学, セントルイス)

27 杉島正一, 東元祐一郎, 佐藤秀明, 原田二郎, 下川千寿, 城田沙織, 野口正人: Hinge 欠損型 NADPH-シトクロム P450 還元酵素とヘムオキシゲナーゼ間の相互作用. (第86回日本生化学会大会, 2013/9/11-13, パシフィコ横浜, 横浜)

28 原田二郎, 佐藤秀明, 原田英里砂, 東元祐一郎, 杉島正一, 菅瀬謙治, 野口正人: Ala 置換変異によってヘムオキシゲナーゼ活性が上昇する Leu77 の機能解析. (第86回日本生化学会大会, 2013/9/11-13, パシフィコ横浜, 横浜市)

29 杉島正一, 東元祐一郎, 佐藤秀明, 原田二郎, 野口正人: NADPH-シトクロム P450 還元酵素

-ヘム-ヘムオキシゲナーゼ複合体の結晶構造解析に向けて。(平成25年度日本結晶学会年会, 2013/10/12-13, 熊本大学, 熊本市)

30 和田翔太, 福島祐也, 東元祐一郎, 野口正人, 末田慎二, 小松英幸, 坂本 寛: Surface Plasmon Resonance Analysis of Interaction of Heme Oxygenase-2 and NADPH-Cytochrome P450 Reductase. (第50回ペプチド討論会, 2013/11/6-8, ホテル阪急エキスポパーク, 吹田)

31 原田二郎, 佐藤秀明, 杉島正一, 原田英里砂, 東元祐一郎, 菅瀬謙治, 野口正人: ヘムオキシゲナーゼの基質ポケットから離れた分子表面の Leu77 は、ビリベルジンとの親和性に関与する。(日本化学会第94春季年会, 2014/3/27-30, 名古屋大学, 名古屋市)

32 Masakazu Sugishima, Hideaki Sato, Yuichiro Higashimoto, Jiro Harada, Kei Wada, Keiichi Fukuyama, Masato Noguchi: Complex structure of NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase and heme oxygenase-1. 23rd congress and general assembly of the international union of crystallography, 2014.8.5-11, Montreal, Quebec, Canada

33 杉島正一, 佐藤秀明, 東元祐一郎, 原田二郎, 坂本 寛, 安永卓夫, 和田 啓, 福山恵一, 野口正人: NADPH-シトクロム P450 還元酵素からヘム-ヘムオキシゲナーゼ複合体への電子伝達に関する構造基盤 平成26年度日本生化学会九州支部例会 2014.5.17-18, 福岡市

34 杉島正一, 佐藤秀明, 東元祐一郎, 原田二郎, 坂本 寛, 安永卓夫, 和田 啓, 福山恵一, 野口正人: NADPH-シトクロム P450 還元酵素とヘムオキシゲナーゼの複合体構造. 第41回生体分子科学討論会, 2014.6.6-7, 福岡市

35 杉島正一, 佐藤秀明, 東元祐一郎, 原田二郎, 和田 啓, 福山恵一, 野口正人: NADPH-シトクロム P450 還元酵素からヘムオキシゲナーゼへの電子移動に関する構造基盤. 第14回日本蛋白質科学会年会

36 杉島正一, 小松将大, 坂本 寛, 安永卓生, 佐藤秀明, 東元祐一郎, 原田二郎, 和田 啓, 福山恵一, 山本 健, 野口正人: NADPH-シトクロム P450 還元酵素とヘム-ヘムオキシゲナーゼ複合体との相互作用および電子伝達機構. 第87回日本生化学会大会 2014.10.15-18, 京都市

37 杉島正一, 佐藤秀明, 東元祐一郎, 原田

二郎, 平 順一, 坂本 寛, 安永卓生, 和田 啓, 福山恵一, 山本 健, 野口正人: X線結晶構造解析によるヘム代謝酵素複合体の立体構造解明. 立体視プロジェクションシステムを使った分子科学研究講演会, 2014.12.5-6, 飯塚, 福岡県

38 下川千寿, 城田(原田)沙織, Rudzka K, 杉島正一, 佐藤秀明, 東元祐一郎, Amzel LM, 野口正人: ヒト由来ペプチド C 末端アミド化酵素の結晶構造解析を目指して. 日本化学会第95春季年会, 2015.3.26-29, 船橋市, 千葉県

39 佐藤秀明, 塚口 舞, 杉島正一, 増子隆博, 小俣義明, 和田啓, 久枝良雄, 野口正人, 山本健: 新規ボルホピリノーゲン誘導体のヒドロキシメチルピランシンターゼに対する阻害剤としての効果. 日本化学会第95春季年会, 2015.3.26-29, 船橋市, 千葉県

[図書] (計2件)

野口 正人他, シンプル生化学, 南江堂, 2014年, 総頁数3101

野口正人他, 南山堂医学大事典, 南山堂, 2015年, 総頁数413

6. 研究組織

(1) 研究代表者

・野口 正人 (Masato Noguchi)
帝京大学・福岡医療技術学部・教授
研究者番号 10124611

(2) 研究分担者

・佐藤 秀明 (Hideaki Sato)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号 60271996

・杉島 正一 (Masakazu Sugishima)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号 30379292

・東元 祐一郎 (Yuichiro Higashimoto)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号 40352124

・原田 二郎 (Jiro Harada)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号 10373039