

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22310132

研究課題名(和文) 化合物固定化を基軸としたケミカルゲノミクスプラットフォームの革新と高度化研究

研究課題名(英文) Development and innovation of chemical genomics platforms based on small molecule immobilization

研究代表者

叶 直樹 (KANOH, NAOKI)

東北大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40317293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：低分子有機化合物を固相担体上に固定化する手法や、得られた低分子固定化担体を利用することにより、(1) 薬や毒などの低分子化合物が細胞内で結合するタンパク質を発見する技術と、(2) 低分子酸化酵素 P450 の基質を判定する技術の開発を検討した。このうち、チトクロム P450 の基質を判定する技術の開発は、P450 が低分子を酸化する際に生じる酸化型補酵素をモニターする試薬を新たに開発し、これを利用することによって達成された。

研究成果の概要(英文)：By utilizing small-molecule immobilization methods and thus obtained small molecule-immobilized solid supports, we have developed the following technologies: i.e., (1) a technology to identify cellular binding protein(s) for bioactive small molecules, and (2) a technology platform to identify substrate(s) for P450 enzymes of interest. Among them, the latter was realized by developing a fluorescent turn-on probe that react with NAD(P)<sup>+</sup> produced during P450 substrate oxidation.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：ケミカルバイオロジー 低分子固定化担体 ケミカルゲノミクス P450 細胞内標的タンパク質

## 1. 研究開始当初の背景

生理活性有機小分子と生体内蛋白質の間の相互作用検出は、ケミカルバイオロジー(化学生物学)やケミカルジェネティクス(化学遺伝学)の根幹をなす中心的課題のひとつである。特定の蛋白質に相互作用する小分子を探索するため、米国の研究者により小分子マイクロアレイが開発され(G. MacBeath *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7967)。この技術を用いて様々な重要な蛋白質に対するリガンドが発見されている(例えば B. Z. Stanton *et al.* *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 154)。一方、顕著な生理活性を有する天然物や合成化合物など、特定の有機小分子の細胞内結合蛋白質を探索する目的で、有機小分子を固定化したアフィニティー担体(小分子固定化アフィニティー樹脂)が利用されており、この技術を高度化する試みが世界各国で展開されている(例えば S.-E. Ong *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **2009**, *106*, 4617)。

我々は、様々な構造と生物活性を持つ天然由来有機小分子群をマイクロアレイやアフィニティー樹脂に固定化するために、ジアジリン基の光分解により生じる高反応性カルベン種を利用する独自性の高い新規手法(光親和型固定化法)を開発していた(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5584)。本手法を用いると、構造的多様性に富む小分子群を穏和な条件下、一律固相上に導入できるのみならず、固相上に様々な配向性で固定化できる。よって、本手法を用いて作成した小分子マイクロアレイとアフィニティー樹脂は、原理的に個々の小分子の全ての分子表面を蛋白質との相互作用に利用できるという点で理想的な相互作用スクリーニングプラットフォームであった。これらの実用性や有用性に関しては、抗生物質と結合蛋白質との網羅的な構造-結合活性相関が可能な小分子マイクロアレイの開発、砕骨細胞分化阻害物質の細胞内標的蛋白質の同定などで実証していた。平成 19 年度より、低分子マイクロアレイ技術や光親和型固定化法の更なる拡張を目指して、科学研究費補助金(若手研究 A)の支援を受けて「有機化学を活用したケミカルゲノミクスプラットフォームの高度化と応用研究」を推進してきた。具体的には、(1)酸化酵素チトクロム P450 の基質認識とそれに続く酸化機構を検出するための P450 の基質特異性検出マイクロアレイの開発、(2)光親和型固定法で固相上に固定化された化合物の定量的解析を可能とするクリーバブル光親和型アフィニティー樹脂の開発を主に行った。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、主に前述の課題(1)の計画を一部見直すことで、より高い一般性を持つ P450 の基質特異性検出マイクロアレイの

開発(課題 )を行うと共に、課題(2)を更に発展させた第2世代型クリーバブル光親和型アフィニティー樹脂の開発(課題 )を計画した。

P450 の基質特異性検出マイクロアレイの開発: これまでに、アジド基を導入した小分子ライブラリーを液相中で P450 と個別に反応させた後に、アルキン導入基板上にアレイ化し、このアレイをイソシアネート試薬で処理することで、酸化された基質を検出することに成功している(Unpublished data)。しかし、小分子上への固相担持用リンカーやアジド基の導入は、予想以上に酵素反応の速度や基質特異性に影響を与えることが実験的に明らかになったため、小分子に修飾を行う化合物固定化の手法は基質特異性検出を目指した本目的には適さないと判断した。一方、P450 による酸化では、基質の酸化に伴い化学両論量の NAD(P)H がその酸化型である NAD(P)<sup>+</sup>に変換されることに着目した。NADH を基板上に固定化しておき、この基板上に形成させた(基質と酵素を含む)微小液滴中で酸化反応を行えば、微小液滴領域の NAD(P)H が NAD(P)<sup>+</sup>に変換されると期待される。何らかの方法でこの変換を検出できれば、基質となる化合物に一切の修飾を加えずに基質の酸化反応を検出できる理想的なプラットフォームとなる。そこで今回、このような新しいタイプの基質特異性検出アレイの構築と検証を実施する。

第二世代型クリーバブル光親和型アフィニティー樹脂の開発: 我々は既に、ジスルフィドを導入した第一世代の開裂型クリーバブルアフィニティー樹脂を開発し、前課題の目的の一つである固定化後の小分子の解析を可能としている。また、この第一世代型アフィニティー樹脂はその後の検討で、固定化された小分子と共有結合を形成するリガンド反応性蛋白質の検出にも有用であることを実証した。このように高い有用性は示せたものの、ジスルフィド結合の脆弱性やリンカー全体のアリファティックな物性などにより、第一世代型クリーバブルアフィニティー樹脂には今なお改善の余地がある。そこで、本課題では引き続き選択的切断部位の改良とリンカー部の再デザインを行うことにより、更に有用な次世代型クリーバブルアフィニティー樹脂の開発を行う。

## 3. 研究の方法

(1) P450 の基質特異性検出マイクロアレイの開発: P450 は数種の補因子を介して、基質酸化の駆動力を NADH や NADPH (以後、両者を略して NAD(P)H と表記)から得ている。NAD(P)H を固定化した基板上に、それぞれ異なる小分子を含む溶液(全て P450 と補因子を含む)をスポットティングして多数の微小液

滴を形成させ、この中で P450 の酸化反応を行なわせた場合、基質を含む液滴中の NAD(P)H のみ酸化型である NAD(P)<sup>+</sup>に変換される。この変化を高感度に検出すれば「どんな化合物が P450 の基質となるか」のハイスループットアッセイが可能となる。このプラットフォームを実現するためには、補酵素活性を維持し、かつ固相担持用リンカーを導入した NAD(P)H の合成とアレイ基板上への導入、選択的 NAD(P)<sup>+</sup>検出試薬の開発、チップ上で小分子と P450 を反応させる方法の確立、および要素技術の統合が必要である。以下に研究方法の詳細を述べる。

補因子活性を保持した NAD(P)H 誘導体の合成とアレイ基板上への導入：他の研究グループより、固相担体に固定化された NAD(P)H がアルコールデヒドロゲナーゼの補因子として働くこと、および固定化用リンカーの導入にはアデニンの 1 位窒素、6 位アミノ基、8 位炭素が利用できること (P. Wang *et al. Biotechnol. Adv.* 2007, 25, 369) が報告されている。しかし、P450 とその補因子系に対しては、NAD(P)H のどの位置に、どの位の長さのどんな性質を持つリンカーを導入すれば最適なのかという系統的な報告がなされていないため、改めて上記の位置に各種固相担持用リンカーを導入した NAD(P)H を合成して、P450 の基質酸化に対する速度論的パラメータを算出することで、最適誘導体を選択する。この検討には酵素系として緑膿菌由来の P450cam、補酵素 Pdx (プチダレドキシン)、PdxR (プチダレドキシ還元酵素)、基質はカンファーを用いる。一方、我々は既にアデニンの 8 位にジアミンリンカーを導入した NAD(P)H 誘導体を合成しており、これが上記酵素反応を十分に進行させるだけの活性を保持していることを明らかにしている。そこで、本化合物をアレイ基板上に導入して、基板上でもこれが同様に P450 の補因子として働くかを確認する。

ところで、これらの NAD(P)H 誘導体が、基板上で空気などによる自動酸化を受けて NAD(P)<sup>+</sup>型に変化しないかが懸念される。水溶液中で NAD(P)H が一カ月以上安定に存在することは確認しているが、固相上での安定性を確認するために上記化合物を導入した基板を直接反射型の分光光度計や表面和周波発生分光法などで観測し、ピリジニウム由来の吸収が確認されないか確認する。酸化を受けやすい場合は基板の保存方法を工夫する。

選択的 NAD(P)<sup>+</sup>検出試薬の開発：この目的のために、NAD(P)<sup>+</sup>の部分構造であるピリジニウム塩と特異的に反応する試薬を開発する。最近、求核性のイソシアナートが 3-カルボキシアミドピリジニウム塩と選択的に反応することが報告されているため (N. A. O. Williams *et al. Org. Lett.* 2006, 8, 5789)

この手法を応用し、イソシアナートを官能基として含むプローブ分子 (蛍光色素プローブおよびビオチン化プローブ) が NAD(P)H の存在下、NAD(P)<sup>+</sup>と選択的に反応するか検討する。例えば、液相ではアデニンの 8 位にジアミンリンカーを導入した NAD(P)H 誘導体とその酸化体を別々に上記イソシアナートプローブと反応させて、HPLC 解析を行うこと、固相では NAD(P)H を全面に固定化したチップを作成し、一部の領域のみを酸化剤で NAD(P)<sup>+</sup>に変換させて、この領域のみが上記プローブ分子と反応するかを調べることを計画している。一方、他の求核性官能基を有するプローブの開発や、でも触れた分光学的な NAD(P)<sup>+</sup>の直接的検出も検討する。

基板上で小分子と P450 を反応させる方法の確立：今回のチップ形態では、基質となる小分子と P450 分子、および補因子である P450 還元酵素系を一つの微小液滴に導入し、基板上の NAD(P)H と反応させる必要があるが、これらの因子を加える順序とタイミングを検討する必要がある。一番簡便なのは NAD(P)H 以外の全ての因子を混合しておき、この溶液を基板上に一度にスポッティングして反応を開始させる方法であるが、必要に応じて酵素溶液のみをエアロゾルとして基板表面に噴霧する手法も検討する。基板としては、当面は基板表面の微小液滴を形成させるエリア以外を撥水フッ素加工した市販のガラス基板を用いる予定であるが、微小液滴 (スポット) の乾燥を防ぐ添加剤等、溶液の組成も検討する。更に、効率的に反応させるために振とうや昇温が必要かどうかを確認する。

要素技術の統合：これら 3 つの要素技術をそれぞれ確立させた後、一つのプラットフォームとして統合し、既存の P450 と基質のペアに適用し評価する。

## (2) 第 2 世代型クリーバブル光親和型アフィニティー樹脂の開発

我々の開発した小分子の光親和型固定化反応は、カルベンの官能基非選択的挿入・付加反応を利用しているため、この手法で調製した小分子固定化アフィニティー樹脂は樹脂上に多様なコンジュゲートを発生させることが可能である。しかし、小分子は共有結合で固相担体に結合してしまうため、小分子上のどの官能基で反応したどのようなコンジュゲートがどのくらい生じているか、という定量的解析が困難なプラットフォームであった (問題点 1)。また、固定化された小分子の結合蛋白質を探索する際にも、小分子に共有結合するリガンド反応性蛋白質は樹脂と共有結合で結ばれてしまうので解離させにくく、結果的に検出が困難になるという問題点があった (問題点 2)。これらの問題点を解決するために、先に開発した第一世代型樹脂は、切断サイトとして導入したジスルフィド

結合の還元により固定化後の小分子を樹脂から切り出して解析すること、および結合蛋白質探索時に小分子と共有結合を形成する蛋白質の効率的検出を可能とした。しかしながら、全体的にリンカー部分の脂溶性が上昇し、結合蛋白質探索時に結合蛋白質以外の蛋白質の樹脂への非特異的吸着が増加した。また、導入したジスルフィド結合が結合蛋白質探索時に用いる細胞抽出液中の還元状態に鋭敏に反応し、切断されてしまう傾向が見られた。そこで、本課題では第二世代型クリーバブル光親和型アフィニティー樹脂を新たにデザイン・合成し、評価することで、更に有用なプラットフォームの構築を行う。以下に研究方法の詳細を述べる。

第二世代クリーバブル光親和型アフィニティー樹脂の調製：非特異的蛋白質吸着を軽減するため、リンカー部分にエチレングリコール単位を導入し、またジスルフィドの脆弱性を軽減するためにジスルフィド結合周辺に高い置換基を導入する。高い置換基が導入されたジスルフィドユニットの合成に関しては、論文 (C. A. Gartner *et al.*, *J. Proteome Res.* 2007, 6, 1482) で報告されている手法を参考にする。

第二世代クリーバブル光親和型アフィニティー樹脂の評価：目的のアフィニティー樹脂が合成でき次第、ジスルフィド結合の安定性および切断の検討を行う。特に細胞抽出液の還元条件にどのくらい耐性を示すかは第2世代型樹脂のキーポイントになるので、この点も第1世代型樹脂と比較する。上記論文では TCEP (tris(2-carboxyethyl)phosphine) により効率的な切断が可能と報告されているので、この試薬を用いて切断を検討する。また、調製した第2世代型樹脂に各種化合物を固定化し、それぞれの結合蛋白質を含む細胞抽出液と混合することで、結合蛋白質精製能などを初期型光親和型アフィニティー樹脂や第一世代型樹脂と比較する。

#### 4. 研究成果

(1) Cytochrome P450 の基質特異性検出マイクロアレイの開発とマイクロウエルプレートを用いたハイスループットスクリーニング法の開発

まず最初に、補因子活性を保持した NAD(P)H 誘導体の合成とアレイ基板への導入を検討した。固相上に固定化した NADH が P450 の補因子として働くかどうかを確認するため、アデニンの 8 位炭素にジアミンリンカーを導入した NADH 誘導体を合成した。これを市販の Affi-Gel に導入した NADH 固定化ビーズを作成し、このビーズを補因子として P450cam, putidaredoxin, putidaredoxin reductase を用いた基質小分子の酸化反応を行ったところ、NADH 自身を補因子とした

時と同様に酸化生成物が与られたことから今回作成した固相担持型 NADH 誘導体は P450 の補因子として有効に働くことが分かった。

次に NAD(P)<sup>+</sup> 検出試薬の開発を検討した。NAD(P)<sup>+</sup> 中のピリジニウム塩部分との選択的反応を目的として、イソシアナートとの反応、イソニアジドとの方法、アセトフェノン誘導体との反応の3種の検出法を検討した。その結果、塩基性条件下で NAD(P)<sup>+</sup> をアセトフェノン誘導体と反応させコンジュゲートを形成する NAD(P)<sup>+</sup> 検出方法が最も有効であった。そこで、P450 の基質を判定する小分子マイクロアレイの概念実証実験を次に検討した。NADH を固定化したガラス基板に形成させた微小液滴中 (直径 1 mm) で P450cam による基質小分子の酸化反応を行い、続いてこの基板を別途合成したピオチン化アセトフェノン誘導体と蛍光ラベル化ストレプトアビジンで順に処理したところ、基質小分子が含まれていた微小液滴領域に有為な強い蛍光が観測されたことから、P450 の基質を判定する小分子マイクロアレイは実用化が可能と考えられた。

しかしながらその後、上記の試薬を用いた二段階検出法の改良を種々試みたが、本検出法では基質酸化に伴って生成した NAD<sup>+</sup> のシグナルとバックグラウンドシグナルの比 (S/N 比) を大幅に改善させることができなかった。この原因を探求した結果、固相担持 NAD<sup>+</sup> をアセトフェノン誘導体と反応させる際の塩基性条件下で、NAD<sup>+</sup> 分子中のリン酸結合が切断され、固相担体から遊離していることが分かった。リン酸結合の切断を避けるために塩基濃度を下げると反応自体の効率が低下した。そこで、この時点でプラットフォームの方向性を 180 度転換して、マイクロウエルプレートを用いた液相中でのハイスループットスクリーニング法の開発に切り替えた。すなわち、P450 による基質の酸化を液相中で行い、基質の酸化に伴って生成した NAD(P)<sup>+</sup> をアセトフェノン誘導体と反応させ検出する手法である。そこで、アセトフェノン誘導体の構造をチューニングすることで、高い蛍光を発する新規 NAD(P)<sup>+</sup> 検出プローブの創製に取り組んだ結果、NAD(P)<sup>+</sup> と反応して 1,7-ナフチリジン-1(7H)-オン型蛍光色素を発生する新規 2-アセチルベンゾフランプローブ (2-ABF) の創製に成功した。

次に 2-ABF を用いた NAD(P)<sup>+</sup> 検出法 (2ABF 法) が P450 の基質スクリーニングに使えるかどうかの評価を行なった。約 21 種の P450 基質からなる小ライブラリーを、NAD(P)H の存在下、各種 P450 と反応させ、生成した NAD(P)<sup>+</sup> を 2-ABF 法を用いて検出した。その結果、それぞれの P450 の基質が有為な高いシグナルを与えることを確認した。次に、1053 化合物からなる研究室所蔵の合成化合物ライブラリーから P450cam と P450BM3 を含む複数の P450 の基質スクリーニングを行なった結果、

既存の基質と共に P450 の基質としてはこれまでに知られていないタイプの化合物が多数検出され、改めて 2-ABF 法の高い有用性が示唆された。

一方、これらの新規 P450 基質候補化合物に加えて、NAD(P)H の消費は促進させるが基質としては全く酸化されない化合物、即ち P450 のアンカップリングを誘起させる化合物も本スクリーニングで多数検出されることが分かった。そこで、アンカップリング反応では主に過酸化水素が発生することを利用して、過酸化水素検出プローブを用いた過酸化水素検出と 2-ABF 法を連続的に行なうスクリーニング法を構築した。

最後に、2-ABF 法を阻害剤スクリーニングに利用する検討も行ない、本手法が阻害剤スクリーニングに適用できることが示された。

(2) 第 2 世代型クリーバブル光親和型アフィニティー樹脂の開発：リンカー部分にエチレングリコール単位を有し、ジスルフィド結合周辺にかさ高い置換基を導入した第 2 世代型クリーバブル光親和型アフィニティー樹脂を作成し、各種還元条件に対するジスルフィド結合の安定性と小分子の標的タンパク質釣り上げ性能を評価した。

DTT などのチオール性還元剤に対するジスルフィド結合の安定性はジスルフィド周辺をかさ高くすることで格段に向上し、また切断試薬として TCEP を用いることで効率的に切断が可能であることが分かった。一方、小分子の固定化量や標的タンパク質をつり上げる効率に関しては第一世代型クリーバブル光親和型アフィニティー樹脂の方が優れていた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

T. Moriya, A. Kawamata, Y. Takahashi, Y. Iwabuchi, N. Kanoh, An improved fluorogenic NAD(P)<sup>+</sup> detection method using 2-acetylbenzofuran: its origin and application, *Chemical Communications* **2013**, 49, 11500-11502 (Doi 10.1039/C3cc47264g), 査読有.

N. Kanoh, Y. Ohno, T. Itagaki, H. Fukuda, Y. Iwabuchi, On the origin of *cine*-substitution in the Stille coupling of trisubstituted iodoalkene and *trans*-vinylstannane, *Synlett* **2013**, 24, 2660-2664 (Doi 10.1055/S-0033-1339899), 査読有.

H. Takayama, S. Takahashi, T. Moriya, H. Osada, Y. Iwabuchi, N. Kanoh, Detection of cytochrome P450 substrates by using a

small-molecule droplet array on an NADH-immobilized solid surface, *ChemBioChem* **2011**, 12, 2748-2752 (Doi 10.1002/Cbic.201100541), 査読有.

N. Kanoh, 有機合成化学を基盤とした天然有機化合物のケミカルバイオロジー, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*. **2010**, 68, 939-950, 査読有.

〔学会発表〕(計 42 件)

守谷 崇, 川又綾乃, 高橋裕介, 岩淵好治, 叶 直樹, NAD(P)<sup>+</sup> 選択的検出プローブを利用したチトクロム P450 基質スクリーニング法の構築と評価

日本薬学会第 134 年会

2014 年 3 月 27-30 日, 熊本大学

守谷 崇, 川又綾乃, 高橋裕介, 岩淵好治, 叶 直樹, 2,7-ナフチリジノン型蛍光色素の開発とチトクロム P450 基質スクリーニングへの応用

第 43 回複素環化学討論会

2013 年 10 月 17-19 日, 岐阜

守谷 崇, 川又綾乃, 叶 直樹, 岩淵好治, NAD<sup>+</sup> 選択的プローブを用いてチトクロム P450 の基質を網羅的に検出する, 第 24 回万有仙台シンポジウム

2013 年 6 月 29 日, 仙台

守谷 崇, 川又綾乃, 高橋裕介, 岩淵好治, 叶 直樹, Cytochrome P450 の基質スクリーニングを指向した NAD(P)<sup>+</sup> 選択的プローブの開発, 日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会

2013 年 6 月 19-21 日, 東京医科歯科大

叶 直樹, 天然物ケミカルバイオロジー関連研究の事例と課題, 日本薬学会第 133 年会シンポジウム

2013 年 3 月 30 日, 横浜

Takashi Moriya, Hiroshi Takayama, Ayano Kawamata, Yoshiharu Iwabuchi, Naoki Kanoh, Detection of Cytochrome P450 Substrates Using a Small Molecule Microarray Platform and NAD<sup>+</sup> Selective Probes, チトクロム P450 発見 50 周年記念シンポジウム

2012 年 12 月 2 日-3 日, 九州大学

守谷 崇, 川又綾乃, 叶 直樹, 岩淵好治, 新規発蛍光性プローブを用いた NAD<sup>+</sup> 検出法の開発, 第 51 回日本薬学会東北支部大会

2012 年 10 月 7 日, 青森大学

叶 直樹, 固定化・プローブ化を基軸とした生物活性小分子のケミカルバイオロジー, サントリー生物有機科学研究所シンポ

## ジウム

2012年8月28日, サントリー研究センター  
(大阪)

Naoki Kanoh, Detection of cytochrome P450 substrates using a small-molecule droplet array on an NADH-immobilized solid surface, The Second Asian Chemical Biology Conference

2012年7月4-6日, 沖縄

高山浩, 守谷崇, 川又綾乃, 高橋俊二, 長田裕之, 岩淵好治, 叶直樹, 化合物アレイ型プラットフォームを用いた cytochrome P450 の基質スクリーニング法の開発, 日本ケミカルバイオロジー学会 第7回年会

2012年6月7-9日, 京都大学

Naoki Kanoh, Detection of cytochrome P450 substrates using a small-molecule droplet array on an NADH-immobilized solid surface, 2011 RIEN Chemical Biology Symposium

2011年10月20日, 埼玉

叶直樹, 高山浩, 高橋俊二, 守谷崇, 川又綾乃, 長田裕之, 岩淵好治, 化合物アレイ型プラットフォームを用いた cytochrome P450 の基質スクリーニング法の開発, 第53回天然有機化合物討論会

2011年9月27-29日, 大阪

Naoki Kanoh, Detection of Cytochrome P450 Substrates Using Small-Molecule Microarrays, 14<sup>th</sup> Asian Chemical Congress

2011年9月6日, Bangkok, Thailand

守谷崇, 特異的切断サイトを有する新規光親和型アフィニティービーズは共有結合性タンパク質の効率的検出を可能にする, 第13回生命化学研究会シンポジウム

2011年1月7日, 仙台

高山浩, NADH/NAD<sup>+</sup> 変換検出アレイは Cytochrome P450 の基質スクリーニングを可能とする, 第13回生命化学研究会シンポジウム

2011年1月7日, 仙台

Naoki Kanoh, Photo-generated carbene in chemical genetics: A nonselective strategy for target identification and mode-of-action study of biologically active natural products, Pacificchem 2010

2010年12月19日, Honolulu, USA

叶直樹, 小分子固定化を基軸とした天然物のケミカルバイオロジー, 宮城地区フロンティア化学講演会

2010年12月3日, 仙台

守谷崇, 特異的切断サイトを有する新規光親和型アフィニティービーズ, 創薬懇話会 2010

2010年11月12日, 蔵王

Naoki Kanoh, Photo-generated carbene in chemical genetics, 1st Asian Chemical Biology Conference

2010年6月23日, Seoul, Korea

〔図書〕(計3件)

H. Takayama, T. Moriya, N. Kanoh, in *Chemical Genomics and Proteomics: Reviews and Protocols* (Ed.: E. D. Zanders), Humana Press, Totowa, **2011**, pp. 75-84.

叶直樹, 生命現象を理解する分子ツール ~ イメージングから生体機能解析まで ~ (浜地格, 二木史朗 編), 化学同人, 京都, **2010**, pp. 88-94.

叶直樹, バイオチップ実用化ハンドブック (金子周一, 堀池靖浩, 監修), NTS Inc., 東京, **2010**, pp. 203-209.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~gousei/synthetic/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

叶直樹 (KANOH, NAOKI)

東北大学・大学院薬学研究科・准教授  
研究者番号: 40317293