

## 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)研究成果報告書

平成25年 5月19日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655096

研究課題名(和文) 人工核酸を活用した自己複製・自己増殖能を有する機能材料創製

研究課題名(英文) Synthesis of Self-Replicating Peptide Ribonucleic Acid (PRNA) System with Click Chemistry

研究代表者

和田 健彦 (WADA TAKEHIKO)

東北大学・多元物質科学研究所・教授

研究者番号：20220957

研究成果の概要(和文)：

本研究では、我々の刺激応答性人工核酸としてペプチドリボ核酸(PRNA)の設計・合成ならびのその性質について詳細に検討し、得てきた知見を元に、PRNA に自己複製・増幅機能を付与することを目的に、PRNA 主鎖骨格の一部にアセチレン基を含むアミノ酸誘導体を組み込み、5'-アジドリボヌクレオシド誘導体を添加しクリックケミストリーを活用したヌクレオシド選択導入反応を検討した。さらにDNA, RNA そして PRNA テンプレート鎖存在下、ヌクレオシド導入加速効果などについて検討し、自己複製・自己増殖能を有する機能材料創製に関する初期的知見を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：

We have recently proposed a new category of nucleic acid model, peptide ribonucleic acids (PRNAs), which possess isopoly-L-glutamine as a backbone structure in place of the conventional negatively charged phosphate-sugar backbone and 5'-amino-5'-deoxyribonucleosides tethered to the backbone through an amide linkage as the recognition site. We have also demonstrated that the base orientation of PRNA can be readily altered from *anti* to *syn* by adding borax as an external factor. In this study to give the self-replicative and self-duplication function to PRNA, the chemical modification of the PRNA for applying "Click Reaction" have been discussed. The amino acid derivative containing ethynyl group at side chain was introduced into the oligo PRNA backbone. Then the ethynyl moiety was reacted with 5'-azido-5'-deoxyribonucleoside derivative with "Click Reaction" to give a new type of PRNA.

交付決定額

(金額単位：円)

|       | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 3,000,000 | 900,000 | 3,900,000 |

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：自己複製・自己増殖・クリック反応・人工核酸・人工PCR・分子認識・ナノバイオ・ケミカルバイオロジー

## 1. 研究開始当初の背景

現在DNA やRNA、そしてペプチドの有する極めて優れた分子認識機能などを活用した機能材料の開発研究が精力的に推進され、医薬品への応用やアプタマー、高感度検出・認識機能材料としての展開等が多数報告されてき

ており、最も注目されている分野の一つである。これらの多くの研究はコンビナトリアル手法を駆使し、ライブラリー構築・セレクション・セパレーション・増幅を繰り返すことにより高い認識性・結合特性を有する分子の獲得を実現している。特にPCR 法が活用する

ことにより、極少量でも目的とするDNA が取得できれば、増幅・同定し、さらに流動型PCR 法等を用いると機能材料として応用するに十分量を合成することも困難なことではなくなっている。このようにPCR 法を用いたDNA の自己複製・増幅システムは、現在分子生物学や生化学分野、化学分野など学術分野のみならず、DNA 鑑定や遺伝子診断、機能性核酸開発などをはじめ一般生活にとっても欠くことの出来ない非常に重要な技術・システムとなっていることは周知の事実である。このように極めて優れ、かつ汎用性の高いシステム構築には、DNA と酵素を利用した自己複製・増幅機能の活用が必要不可欠である。

一方、天然DNA のセレクションにより得られる認識・機能材料に関しては、アプタマーや医薬品など、優れた特性を有する分子が報告され、一部実用化されている系も存在する。しかし、天然核酸骨格を有する機能分子の場合、材料としての化学的・酵素的安定性に関して大きな問題を有しており、その応用が大きく制限されている。

この根本的問題を解決するため、多種多様な修飾核酸、人工核酸を用いたシステムが提案され、機能材料への展開が図られてきた。しかし、修飾DNA 系、特に機能材料として有力な候補である人工核酸系では、PCR 法を利用した複製・増幅システムが適用できず、効率的な機能分子獲得が困難である。このため安定性と効率的機能分子獲得という、相反する問題を解決できるシステム創成が切望されてきた。

## 2. 研究の目的

このような背景を踏まえ、本研究では全く新しい複製・増殖機能を有する人工システムの構築を目指し、申請者が推進してきた人工核酸の経験と知見と、近年簡便かつクリーンな合成法として注目されているクリックケミストリーを融合した人工核酸PCR システムの創製を目的とする。本システムでは、核酸塩基ならびにその高次構造の有する認識機能を活用し、アジド基とアセチレ

ン基を両末端に有するモノマーのターゲット鎖への塩基配列特異的自己集合を実現し、銅触媒添加によりクリックケミストリーをOn とし、オリゴマー合成を実行する。オリゴマー合成にはある程度高温が求められるため、ミスマッチ塩基は解離し塩基配列選択性に優れ、かつ効果的なオリゴマー合成が進行する。さらにPCR 法同様、コンビナトリアル手法への展開も可能である。

国内外で自己複製・増殖機能を有する分子システムの開発は試みられているものの、本申請の人工核酸の経験と知見を活用したシステムはまだ報告が無く高い独創性と新規性を有している。

## 3. 研究の方法

近年、天然核酸に見られるような自己複製・自己増殖機能を有した人工核酸の研究は精力的に行われているにも関わらず、未だその開発には成功していない。つまり、特定の塩基配列を鋳型として、人工核酸を増幅させる方法は未だ確立されていない。

我々と時を同じくして、2009 年にテンプレート核酸を利用した複製機能を有する PNA 誘導体の合成研究が報告され始めた。これらの報告ではテンプレート鎖存在下、一部または全部の核酸塩基を欠いたペプチド鎖に対して、塩基配列特異的に核酸塩基モノマーを結合させることで人工核酸の複製を行っている。Ghadiri らの研究では、テンプレート存在下、チオエステル交換による塩基配列特異的な PNA 誘導体の合成を行っている。しかし、この系では時間経過や無保護のチオール存在下において、塩基配列のスクランブルが起り、熱力学的な生成物へ変化するという問題点を有している。また、Liu らの研究では、同様のコンセプトの元、還元的アミノ化やアミド化を利用した生成物の取得を行っている。この系では化学的安定性の高い生成物が得られるが、生成物の選択性が低く、また複数の試薬に基づく非特異的な副反応の可能性が考えられる。

### (1) 自己複製系に求められる三条件

これら2つの研究は、テンプレート複製能を有する人工核酸という点で、画期的な方法論であ

ると言える。しかし生成した PNA 誘導体とテンプレートの錯体が熱力学的に安定すぎるため、テンプレート錯体の解離が困難となっている。そのため、複製法に求められる三条件の内、増幅過程の達成が困難であることが予想される。つまり、人工核酸による擬 PCR サイクル実現のためには、いかに穏和な条件で錯体解離過程をコントロール出来るかが課題となる。

この問題の解決に、我々が開発したペプチドリボ核酸(PRNA)の適用を試みた。PRNA はホウ酸を配向規制因子、pH 変化を外部刺激因子とした、核酸塩基部の *Syn-Anti* 配向変化を駆動力として、ターゲット鎖との錯体形成・解離を穏和な条件下で可逆的に制御可能な人工核酸である。この PRNA を用いた自己複製系を構築することで、より効率的な人工核酸増幅が可能になると考えた。

## (2) PRNA と Click 反応の利用

研究背景で述べた通り、複製系には認識・伸長・増幅の3つの条件が求められる。認識とは、水中でモノマーがテンプレートを認識する過程である。伸長とは、穏和な条件で選択的に側鎖の伸長反応が進行する過程である。そして増幅とは、穏和な条件で二重鎖の解離を起こし、テンプレートを触媒的に回す過程である。つまり、従来の PNA を用いた増幅法では、認識・伸長を実現していますが、増幅過程を達成できていないことになる。そこで我々は、先程説明した穏和な条件下でのターゲット鎖との錯体形成・過程が

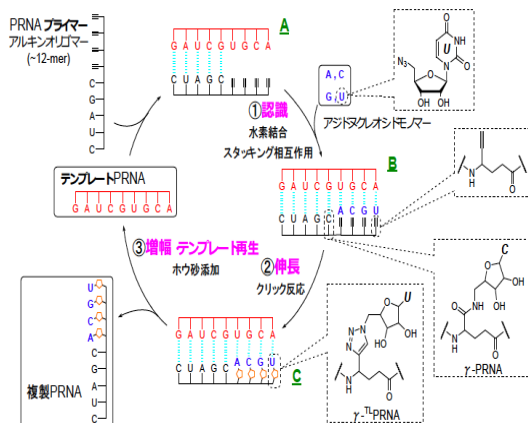


図1 PRNA 誘導体を利用した自己複製・増殖系の概念図

可能となる PRNA の利用を試みることにした。また、PRNA は適度な親疎水バランスを有するため、認識過程もクリアできると考えられる。一方、伸長反応として近年、簡便かつクリーンな反応として注目されている Click 反応を利用することにした。つまり、PRNA と Click 反応を融合することで、新規 PRNA システムの構築を目指した。

## (3) 自己複製システム的设计

本研究で企画・設計した自己複製システムを具体的に説明する(図1)

- ① 初めにテンプレートとなる PRNA と、プライマー部分を持つ Alkyne オリゴマーが錯体を形成し状態Aとなる。
- ②ここに複数の核酸塩基を持つ Azide モノマーを加えると、塩基配列特異的自己集合によって、テンプレートと相補的な核酸塩基を持つヌクレオシドが、テンプレート上で選択的に塩基対を形成して状態Bになることを期待している。このとき、アセチレン基とアジド基が接近し、局所濃度上昇により、選択的に Click 反応が進行し、伸長反応が進行することを期待している。
- ③伸長反応終了後、ホウ砂の添加等の外部刺激によって、状態Cの安定な二重鎖錯体を解離させることで、目的の配列を持つ複製 PRNA を得ると同時に、テンプレート鎖を再生する。

本システムの実現により、PCR と同様の、高効率な人工核酸増幅の確立を目指して研究を行った。

今回はテンプレートとして DNA、PRNA プライマーとして中央に Alkyne を1つ有するオリゴマーを用いて本システムの検討を行った。

## 4. 研究成果

今回設計した複製システムの検討に先立ち、主鎖モノマー (Alkyne モノマー) と側鎖モノマー (Azide モノマー) を合成し、Click 反応について検討した(図2)。

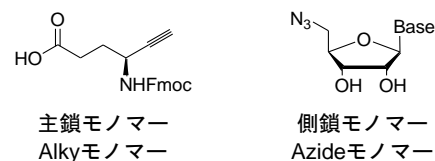


図2 主鎖モノマーおよび側鎖モノマー

### (1) Alkyne モノマーの合成

本研究ではアセチレン基を側鎖に持ち、PRNA 主鎖骨格に組み込み可能なアミノ酸誘導体が必要となる(図 3 主鎖モノマー)。この化合物の合成は既に報告されているが、閉環反応を経由するため、ステップ数が多く、収率も低いという問題点があった。そこで実用的な材料開発を目指し、既に報告されている反応を参考にして、新規合成ルートを考えて。

この新規合成ルートでは、最後の保護基の付け替えを防ぐために、Fmoc 保護されたアミノ酸誘導体を出発物質としている。しかし合成途中で Fmoc 基を  $K_2CO_3$  / MeOH という条件下で処理を行うため、この条件で Fmoc 基が脱保護されるかを確認するための、予備実験を行った。*N*-Fmoc 基を有するアラニンに 3.2 当量の  $K_2CO_3$  を加え、MeOH 中で攪拌した。TLC で反応を追跡したところ、2 時間で *N*-Fmoc 基の脱保護がほぼ完結していることが分かった。20 時間後、反応溶液を減圧濃縮し、インターナルスタンダードとして PhMe を用いて NMR yield を求めた。その結果、定量的に Fmoc 基の脱保護が進んでいることが分かった。

$K_2CO_3$  / MeOH の条件で *N*-Fmoc 保護が外れてしまうことが分かったので、*N*-Boc 保護されたアミノ酸誘導体を原料に用いて、最後に *N*-Fmoc 保護するという新たな合成計画を立てた。この結果、5 ステップ、40%と比較的簡便かつ高収率で、目的のアセチレン基含有アミノ酸誘導体の合成が可能となった。

### (2) Azide モノマーの合成

Azide モノマーとして各塩基を有する 5'-アジド-5'-デオキシリボヌクレオシドを合成した。

#### ① 5'-Azide-5'-deoxyuridine (Urd- $N_3$ )

文献に従い、Appel 反応を利用して Uridine から 1 ステップで Urd- $N_3$  を合成した。またこのとき、アジド試薬としてナトリウムアジドを用いた場合でも、高収率で目的物が得られた。

#### ② 5'-Azide-5'-deoxycytidine (Cyd- $N_3$ ),

5'-Azide-5'-deoxyadenosine (Ado- $N_3$ ),

#### 5'-Azide-5'-deoxyguanosine (Guo- $N_3$ )

文献に従い、Cyd- $N_3$ , Ado- $N_3$ , Guo- $N_3$ , を各々

合成した。なお、シチジンの環外アミンの *N*-Bz 化では溶媒に DMF を用い、 $Et_2O$  によって結晶を沈殿することで、カラムクロマトグラフィーを用いずに目的物を定量的に得られた。

### (3) モノマーを用いた Click 反応

合成した主鎖モノマー、側鎖モノマーを用いて Click 反応を検討した。

#### ① 分析条件の検討

まずはじめに、本反応の追跡を行うための HPLC の分析条件を検討した (Table 2C)。ACN 濃度を 60 分で 5-65% と変化させたところ、主鎖モノマーの保持時間が 49.7 分となった。この条件では一回の分析に時間がかかり過ぎてしまうため、さらに条件を検討した。その結果、5-10% (5 min)、10-40 (10 min)、40-70 (30 min) と濃度変化勾配を変えることで、約 30 分で 4 種の化合物の分離分析が可能となった。

#### ② Internal Standard の検討

本反応の分析では、反応開始から反応終了まで変化せずに存在する化合物がない。そこで分析の簡便化、そして正確さの向上を目指して、内部基準物質の利用を試みた。この内部基準物質には次の 3 つの条件が求められる。1) HPLC の分析波長である 260 nm に吸収を持つ。2) HPLC 分析において、他の化合物とピークが被らない。3) 反応系に対して影響を与えない。特に、将来的に複製反応でヌクレオシドモノマーによるテンプレート配列の認識を行うため、核酸塩基と対を形成しない化合物が望ましい。これらの条件を満たすと思われる下記の化合物 5 つを選択し、260 nm 付近の UV 吸収と、HPLC 分析条件での保持時間を検討した。

これらの結果から、Coumarin (HPLC 保持時間 21.1 分) が内部基準物質として、最適であると結論した。

#### ③ Click 反応進行の確認

以上の条件より、本反応の分析条件が得られたので、実際に Click 反応を行った。[Alkyne] = 10  $\mu$ M, [Azide(U)] = 12  $\mu$ M, [CuSO<sub>4</sub>] = 50  $\mu$ M, [TBTA] = 100  $\mu$ M, [Na Ascorbate] = 500  $\mu$ M, [Coumarin] = 10  $\mu$ M として EtOH / H<sub>2</sub>O = 1 / 1 の溶媒中、25 °C で反応を行った。

その結果、2 時間で 55% の目的物が得られた。

また 41 時間の段階での収率は 64% であり、2 時間以降であまり反応が進行していないことも分かった。

(4) 側鎖モノマー濃度による初期的反応速度、収率への影響

続いて、側鎖モノマーの初期濃度を変えて反応を行い、その影響を検討した。その結果、主鎖モノマーに対して側鎖モノマーが 1.0 等量の場合は、反応時間 2 時間での目的物の収率は 54% であるのに対して、10 等量では 99% となった。また、反応を詳細に追跡したところ、反応開始 5 分での収率に 6.4 倍の差があることが分かった。また、どちらの場合も、20-30 分で反応が完結し、それ以降大きな収率の向上は観測されなかった。以上の結果から、側鎖モノマー濃度は初期的反応速度や収率に大きく影響することが明らかとなった。

以上のことから、本反応は自己複製・自己増殖系に求められる三条件の 1 つの「伸長」を満たすことが期待できる。つまり、テンプレートの存在しない溶液中では Click 反応が起こらず、テンプレート近傍に相補的側鎖モノマーが集まり、局所的濃度上昇が起こった時に優先的に Click 反応が進行することで、テンプレートの複製反応達成のための初期的条件の確立に成功した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Remarkable Enhancement of Sensitivity with the Second Generation of Elliptically Polarization-detected Circular Dichroism Spectroscopy, Murakami, M.; Araki, Y.; Sakamoto, S.; Hamada, Y.; Wada, T. *Chem. Lett.* **2013**, 42, 261-262 (Editor's Choice); DOI: 10.1246/cl.2013.261 (査読有)
2. Double Helices of a Pyridine-Appended Zinc Chlorophyll Derivative, Shinozaki, Y.; Richards, G.; Ogawa, K.; Yamano, A.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kawano, S.-i.; Tanaka, K.; Otsuki, J.; Yoshinao, S.; Gary, R.; Keizo, O.; Akihito, Y.; Kazuaki, O.; Kentaro, Y.; Shin-ichiro, K.; Kentaro, T.; Yasuyuki, A.; Wada, T.; Joe, O., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5262-5265; DOI: 10.1021/ja400493e (査読有)
3. Entrainer Effects on Enantiodifferentiating Photocyclization of 5-Hydroxy-1,1-diphenylpentene in Near-Critical and Supercritical Carbon Dioxide, Nishiyama, Y.; Wada, T.; Kakiuchi, K.; Inoue, Y., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 5681-5686; DOI: 10.1021/jo300816w. (査読有)
4. Microenvironmental Control of Enantiodifferentiating Photocyclization of 5-Hydroxy-1,1-diphenylpentene through Selective Solvation, N Nishiyama, Y.; Wada, T.; Kakiuchi, K.; Inoue, Y., *Chirality*, **2012**, 24 400-405; DOI 10.1002/chir.22004. (査読有)
5. Application of photoactive yellow protein as a photoresponsive module for controlling hemolytic activity of staphylococcal  $\alpha$ -hemolysin, Ui, M.; Tanaka, Y.; Araki, Y.; Wada, T.; Takei, T.; Tsumoto, K.; Endo, S.; Kinbara, K., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 4737-4739; DOI: 10.1039/C2CC18118E. (査読有)
6. Curing Depth of Light-activated Nanofiller containing Resin Composites, Kanehira, M.; Araki, Y.; J Finger, W.; Wada, T.; Andreas, A.; Komatsu, M., *World Journal of Dentistry*, **2012**, 3, 119-125. (査読有)
7. Planar-to-Planar Chirality Transfer in the Excited State. Enantiodifferentiating Photo-isomerization of Cyclooctenes Sensitized by Planar-Chiral Paracyclophane, Maeda, R.; Wada, T.; Mori, T.; Kanomata, N.; Inoue, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 10379-10381; DOI: 10.1021/ja203781f. (査読有)
8. Role of entropy in supramolecular photochirogenesis: enantiodifferentiating photoisomerization of cyclooctenes in chiral sensitizer-immobilized MCM-41 cavities, Maeda, R.; Wada, T.; Mori, T.; Iwamoto, M.; Inoue, Y. *Photochem. Photobio. Sci.* **2011**, 10, 1390-1392; DOI: 10.1039/C1PP05087G. (査読有)

[学会発表] (計 34 件)

1. Wada, T., "Novel Strategy for Cancer Cell Specific Oligonucleotide Therapeutics with Intracellular Environmental Condition Responsible Artificial Nucleic Acid: Peptide Ribonucleic Acids (PRNA)," 3rd Campus Asia Symposium, Sendai, Japan (2012.12.17-19).
2. 和田健彦, "酵素やタンパク質表面を活用した化学反応制御法 - 環境調和型化学反応の実現を目指して," ソフトインターフェースの分子科学「新技術発表会」, 東京大学山上会館, 日本 (2012.11.09).
3. Wada, T., "Novel Strategy for Cancer Cell Specific Oligonucleotide Therapeutics with Intracellular Environmental Condition Responsible Artificial Nucleic Acid: Peptide

- Ribonucleic Acids (PRNA),” 5th Szeged International Workshop on Advances in Nanoscience (SIWAN), Szeged, Hungary (2012.10.24-27).
4. Wada, T. “Novel Strategy for Cancer Cell Specific Oligonucleotide Therapeutics with Intracellular Environmental Condition Responsible Artificial Nucleic Acid: Peptide Ribonucleic Acids (PRNA),” International Conference on Emerging Advanced Nanomaterials2012 (ICEAN2012), Brisbane, Australia (2012.10.22-25).
  5. 和田健彦, “生体高分子の機能材料への展開と動的機能制御”, 第61回高分子討論会, 名古屋大学, 日本 (2012.09.19-21).
  6. 和田健彦, “刺激応答性人工核酸系を活用した新規がん細胞特異的遺伝子治療薬の構築,” 平成24年度化学系学協会東北大会, 秋田大学, 日本 (2012.09.15-16).
  7. 和田健彦, “生体高分子の機能材料への展開と動的機能制御-核酸とタンパク質の特性活用を目指して-,” 量子化学研究協会研究所 公開講座, 京都大学桂キャンパス (2012.04.18).
  8. Wada, T. “Novel Strategy of Supramolecular Asymmetric Photochirogenesis with Tailor-made Biopolymers as Chiral Reaction Media,” IUPAC Photochemistry, Coimbra, Portugal (2012.07.15-20).
  9. Wada, T. “Time-Resolved CD Apparatus with Ellipticity-Change-Detection System Toward the Application to High Sensitive Detection for the DNA/RNA Structural and Conformational Change,” Special Lecture in IECB Univ. of Bordeaux at the IECB, Bordeaux, France (2012.03.06).
  10. 和田健彦, “生体高分子をキラルナリアクターとして活用する超分子不斉光反応系の創製-環境調和型不斉光化学反応系構築を目指して-,” 「ナノ構造・物性」第4回研究会, 神戸大 (2012.01.20-21).
  11. 和田健彦, “新規高感度・高時間分解能円二色性(CD)検出システムの開発-機能性生体分子構造変化の動的挙動解明を目指して-,” 第13回歯工学連携講演会, 北九州, (2011.11.29).
  12. 和田健彦, “細胞内環境応答型人工核酸の創製-がん細胞特異的がん治療薬の構築を目指して-,” 第5回バイオ関連シンポ, つくば, (2011.09.13).
  13. 和田健彦・菅原 唯・宮地亜有実・湊咲絵・坂本清志・木戸誠・宇井美穂子・荒木保幸・西嶋政樹・金原数・井上佳久, “ファージディスプレイ法を活用した新規超分子不斉光反応系の構築,” 第60回高分子討論会, 岡山, (2011.09.28-30).
  14. 和田健彦・水谷達哉・上松亮平・坂本清志・荒木保幸・山吉麻子・村上章, “ペプチドリボ核酸-DNA キメラ人工核酸の合成と核酸認識および遺伝情報発現制御への展開-3,” 第60回高分子討論会, 岡山, (2011.09.28-30).
  15. Wada, T. “Novel Strategy for Cancer Cell Specific Oligonucleotide Therapeutics with Intracellular Environmental Condition Responsible Peptide Ribonucleic Acids (PRNA),” The 4<sup>th</sup> G-COE symposium, August 18, Sendai, Japan (2011.08.18).
  16. Wada, T., Tatsuya Mizutani,<sup>1</sup> Akira Nagami,<sup>2</sup> Seiji Sakamoto,<sup>1</sup> Yasuyuki Araki,<sup>1</sup> Shiroh Futaki,<sup>3</sup> Yoshihisa Inoue, “Novel strategy for cancer cell specific oligonucleotide therapeutics with intracellular environmental condition responsible Peptide Ribonucleic Acids,” Controlled Release Society (CRS) Annual Meeting, 1st August, Washington DC, USA (2011.08.01-05).
- 〔図書〕(計6件)
1. 和田健彦, 生体高分子をキラル反応場として活用した超分子不斉光化学系の創製-環境調和型不斉合成法の開発を目指して-, 高分子(高分子学会出版), 60, 757-761 (2011).
  2. 和田健彦, 刺激応答性人工核酸, 核酸化学のニュートレンド-DNA・RNA の新たな可能性を拓く-, 化学同人(株), 71-77 (2011).
  3. 和田健彦, 4. 生物に学ぶ機能制御法-細胞内環境応答性人工核酸の創製-, 次世代バイオメティックス研究の最前線, CMC 出版, 345-351 (2011).
  4. 和田健彦, フロンティア生命化学研究会にとつての世界化学年..., 生命化学研究会レター(日本化学会出版), 35, 3-5 (2011).
  5. 和田健彦, 耐震補強工事の思わぬ「弱点」-東北大学多元研の例から-, 化学(化学同人(株)), 66, 38-39 (2011).
  6. 和田健彦, 阪神淡路大震災、そして東北地区太平洋沿岸地震(東日本大震災)を経験して..., 生命化学研究会レター(日本化学会出版), 36, 43-48 (2011).
- ホームページ等  
<http://www.tagen.tohoku.ac.jp/labo/wada/index-j.html>
6. 研究組織  
 (1)研究代表者  
 和田 健彦(WADA TAKEHIKO)  
 東北大学・多元物質科学研究所・教授  
 研究者番号:20220957