

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24750169

研究課題名(和文)ヘムオキシゲナーゼに関わる蛋白間相互作用およびCOによるシグナル伝達機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism for the signal transduction of CO-gas generated by heme oxygenase together with other proteins in the heme metabolism

## 研究代表者

原田 二郎 (Harada, Jiro)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：10373094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ヘムオキシゲナーゼは、シトクロムP450還元酵素やビリベルジン還元酵素など複数のタンパク質と相互作用し、基質ヘムをビリベルジン、次いでビリルビンへと変換するヘム分解系で働く酵素である。本研究課題では、ヘムオキシゲナーゼに関わる酵素群との相互作用機構を明らかとすることを目的としている。また研究の一環として、新しい手法であるNMR緩和分散測定法が、タンパク質の未知機能探索に有効であることを実証していく。

研究成果の概要(英文)：Heme oxygenase catalyzes the degradation of heme. Heme oxygenase has been well characterized and revealed its heme binding mode in detail. In this study, we elucidated dynamics of Heme oxygenase by relaxation dispersion NMR spectroscopy, and detected structural fluctuation of a loop between C- and D-helices located on the surface. Thus far, the loop region has not been paid attention to, because it is located on the protein surface and far from the heme-binding site. Hence, we analyzed and characterized Leu77 and Phe79 which were the fluctuated amino acid residues in the loop.

研究分野：分子生物学/生化学

キーワード：ヘム酵素 ヘムオキシゲナーゼ NMR緩和分散測定 ヘム代謝

## 1. 研究開始当初の背景

ヘムオキシゲナーゼ(HO)は生理的に重要なヘム分解酵素であり、シトクロム P450 還元酵素(CPR)からの電子と、 $O_2$  を利用してヘムをビリベルジンに変換する(図1)。その後、ビリベルジンはビリベルジン還元酵素(BVR)によってビリルビンとなる。この代謝系は、HO、CPRおよびBVRが連携しつつ進行する。一方、HO はヘム分解反応の際に、鉄に加えてガス状分子であるCOを副産物として放出する。HO は哺乳類の体内で唯一COを産生する酵素であり、近年このCOの生理機能についての報告が数多くなされている。その多くは細胞内調節機構に関わり、例としてCOがセカンドメッセンジャーである環状グアノシンーリン酸の合成制御に関与している可能性が挙げられる。COは $O_2$ と比較し、ヘムタンパク質に対して遙かに高い親和性を示すので、過剰なCO生成は生体毒となる。そのため、HOは発生したCOを周囲に逃がさないように、受容タンパク質と接触して直接受け渡している可能性がある。もしそうであれば、HOはCPRやBVRなどのタンパクと共同してヘム分解活性を示しつつ、一方ではCO受容体にCOを直接転送する極めてユニークな酵素であると言える。これは、それぞれのHO関連タンパク質は独自の役割を果たしながらも、HOを中心とした離合集散を伴った共同的な機能を示すことにより、ヘム代謝系の制御を含めた細胞内機能調節ネットワークが組み立てられていると考えられる。このようなヘム代謝を中心とした機構の解明は、広い分野に魅力的な研究テーマを多く提供するものであり、非常に重要な課題である。

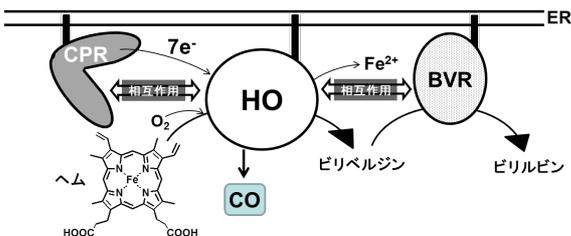


図1. ヘムオキシゲナーゼ(HO)、シトクロムP450還元酵素(CPR)およびビリベルジン還元酵素が関わるヘム分解系

## 2. 研究の目的

本研究では、HOと協調的に機能するタンパク質との相互作用機構の解明に加え、COの生理機能を明らかにすることを目的としている。そのために中心となるHOに着目し、まずは同じくヘム分解で運動して働くCPRおよびBVRとの相互作用について調べる。また、新しい実験手法であるNMR緩和分散測定法をHOの研究に用い、これまでに注目されてこなかったアミノ酸残基に、上記の相互作用に関わるものが無いかを調べた。このことにより、NMR緩和分散測定法が、タンパク質の未知機能探索に有効であり、今後のタンパク質解析の強力なツールとなることを示していく。

## 3. 研究の方法

### 1) HOのNMR緩和分散測定法により見出されたアミノ酸残基の変異体解析

HOにNMRの新しい測定法である緩和分散測定を行い、HOが基質ヘムを結合する時に動的変化を示すアミノ酸残基を観測した。その中で、これまで注目されてこなかったアミノ酸に関し、Ala置換変異体を作製し、HO活性への影響を調べた。活性に大きな違いが見られた変異体については、さらに詳しく解析を行った。

### 2) HOとCPRの複合体のX線結晶解析による立体構造の解明

HOと安定に複合体を形成するCPRの変異体を作製し、HO-変異CPR複合体の精製を行った。X線結晶構造解析を用い、立体構造の解明を行った。

## 4. 研究成果

### 1) HOのNMR緩和分散測定

これまでにHOの反応機構については、膨大な生化学的・構造生物学的研究がなされてきたが、CPRとHOの間での電子の授受やHO分子内の電子伝達経路、および、その他のタンパク質との相互作用等についてはなお知見に乏しい。そこで我々は、これまでに機能が見出されてこなかったHOのアミノ酸残基に着目するため、この酵素のNMR緩和分散測定を行った。その結果、HOがヘム結合時に動的変化を示すと考えられるいくつかのアミノ酸領域が観測された。その領域のうち、HOのC-ヘリックスとD-ヘリックスの間のループ(CD-ループ)領域はヘム結合部位より離れたHO分子表面に位置し、これまで機能が見出されてこなかった(図2)。

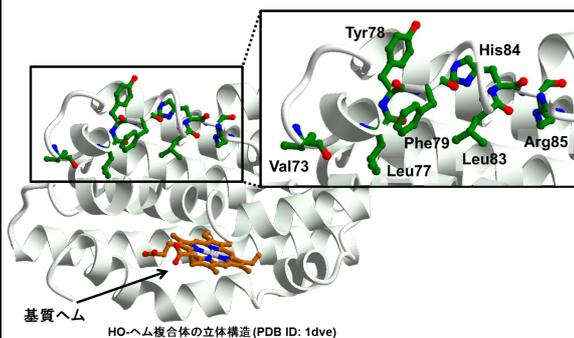


図2. NMR緩和分散測定で観測されたHO分子表面のアミノ酸

そのCD-ループ領域には、ヘム結合時に動的変化を示す7つアミノ酸残基が存在していた。よって、それぞれのアミノ酸について、Ala置換変異体を作製し、ヘム分解活性への影響を調べた(図3)。その結果、どの変異体も野生型HOとは異なる活性を示したことから、全てについて酵素機能に関わると考えられた(雑誌論文[2], [4])。そこで、それらの変異体の中で、最も活性が低下していたPhe79Ala変異体(約16%)と、それとは対照的にHO活性が野生型よりも上昇したLeu77Ala変異体(130%)に着目し、それぞれのアミノ酸の機能を詳しく調べることにした。

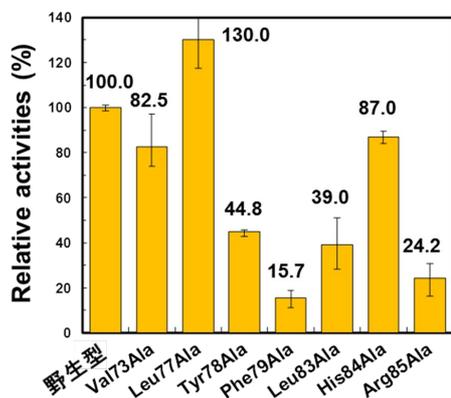


図3. HOのCD-ループ領域に見られるアミノ酸のAla置換変異体のヘム分解活性

## 2) HO の Phe79 の機能解析

HO の Phe79 の Ala 置換変異体に著しい活性低下が見られた原因を調べるために、新たに Phe79Leu 変異体も作製し、ともに実験を行った。HO の野生型と両変異体の single turnover 解析ならびに酵素活性測定の結果を比較すると、Phe79Ala 変異体のみ野生型よりもヘム分解活性の低下が見られ、その原因が電子伝達系の異常にあると考えられた。また両変異体の X 線結晶構造解析を行ったところ、Phe79Ala 変異体のみ、CPR との相互作用に重要な Arg185 への影響が見られ、その側鎖であるグアニジニノ基の配向が野生型と異なっていた。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、Phe79Ala 変異体のみ CPR との親和性が低下していた。よって、Phe79Ala は変異によって Arg185 の機能に影響が出ており、その結果活性低下を示したのだと考えられた。Phe79 自身の機能をさらに調べるために、両変異体のヘム結合速度を調べてみたところ、Phe79Ala と Phe79Leu の両方において野生型よりも速度の低下が見られた。よって Phe79 自体は基質ヘムの取り込みに関与しており、基質結合部位よりも離れた場所で動的変化を示すことで、基質結合時のヘムの受け入れにおける遠位的な調節を行っていると考えられた(投稿準備中)。

## 3) HO の Leu77 の機能解析

HO のヘム結合時に動的変化が観測された Leu77 の Ala 置換変異体に、野生型よりも高いヘム分解活性が見られた原因を調べるために、Leu77 を Ala 以外のアミノ酸に置換し、活性への影響を調べた。その結果、疎水性アミノ酸への置換変異体においては野生型 HO よりも高い活性が見られ、酸性・塩基性アミノ酸に置換したのものには活性が著しく低下する傾向が見られた。また Leu77Ala 変異体と、それ以上に高い活性を示す Leu77Ile 変異体(それぞれ約 130 と 140%)の single turnover 測定を行ったところ、どちらの変異体も野生型との変化は見られなかった。このことから、Leu77 の変異は HO のヘム分解速度に影響を

与えるものではないと判断された。これは Leu77Ile 変異体の結晶構造に、野生型との違いが見られなかったことから支持された。そこで、Leu77 の変異は、生成物のピリベルジンの放出に影響があるのではないかと考えて、Leu77Ala とピリベルジンとの親和性を調べた。その結果、Leu77Ala は野生型よりもピリベルジンとの親和性が低下していることが分かった。このことから、変異体は生成ピリベルジンを速くリリースすることで、酵素活性を上昇させていることが示唆された。また、この変異体は基質ヘムの結合速度も低下していたことから、Leu77 は基質・生成物の両方の結合に関与し、それらの取り込み・放出時における結合部位の調節を、遠隔的に行っていると考えられた(投稿準備中)。

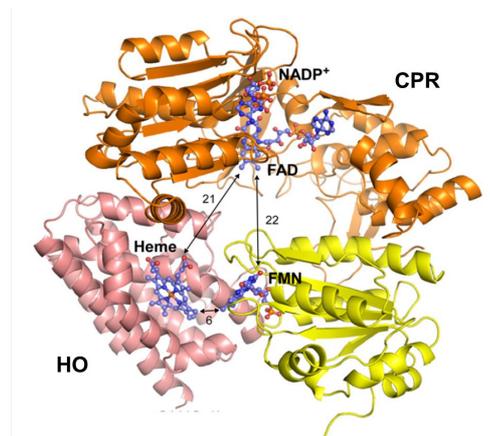


図4. HO(ピンク)とCPR(オレンジ+黄色)との複合体の立体構造

## 4) HO と CPR との複合体の立体構造の解明

一方で、HO と CPR との相互作用機構を明らかにするために、両タンパク質の複合体の X 線結晶構造に取り組んだ。これまでに HO-CPR 複合体の調製は、互いの結合力が低いことから困難であった。しかし、CPR のドメイン間連結部位を短縮させた変異体を作製したところ、HO との高い親和性を示し、安定した複合体を形成した。この HO-CPR 複合体の結晶化に成功し、構造解明に至った(図4)。その結果、両タンパク質間でのユニークな電子の授受法が明らかとなった。CPR は FAD を含むドメインと FMN を含むドメインとから構成され(それぞれ図のオレンジと黄色の構造)、HO は FMN から電子を受け取ることがこれまでに報告されていたが、複合体の構造は HO の基質ヘムと FMN との距離が 6 Å 近かったことからこれを支持した。一方で FMN は FAD より電子を受け取ることが生化学的に調べられているが、複合体の構造では 22 Å とその距離は離れていた。これまでに CPR 単体での立体構造が明らかになっており、FMN ドメインと FAD ドメインとが、今回 HO を受け入れていたスペースを閉じた状態(close 構造)で近づいていた。よって、HO-CPR 複合体の構造と合わせて考察すると、CPR は HO と結合する前に各ドメイン間が近

づいた close 構造をとることで、FAD と FMN 間で電子移動が起こり、FMN が電子をもった状態では、相手のタンパク質を受け入れるように両ドメインが離れた open な構造となり、HO と複合体を形成していると考えられた。CPR は HO 以外にも、薬物代謝などに関与するシトクロム P450 をはじめとした多くの酵素の電子供与体としても働く。よって、本研究の複合体の構造解明から考察された電子伝達機構は、それら様々なタンパク質における重要なモデルとなった(雑誌論文[8])。

## 5) まとめ

本研究では HO の緩和分散測定を行い、これまでに機能が未知であったアミノ酸について調べた。HO の CD-ループは基質結合部位から離れたタンパク質分子表面に位置し、その領域にはヘム結合時に動的変化を示す 7 つのアミノ酸が存在していた。全てのアミノ酸が過去の研究では調べられていなかったため、これらのうちの Phe79 と Leu77 について詳しく機能解析を行った。その結果、両アミノ酸残基は、基質結合および生成物放出に関わっていることが分かった。その様な役割をもつアミノ酸が、基質結合部位から離れた分子表面に位置していたことは興味深い。さらに CPR と結合に重要な Arg185 の近縁にあることにも注目したい。CD-ループと Arg185 を含む領域は、HO-CPR 複合体の構造から、CPR と接触していることが明らかとなっており、HO と CPR との相互作用と、HO の基質結合および生成物の放出が、連動して行われる仕組みが存在することが予想された。この様に、未知の機能性アミノ酸の探索に NMR 緩和分散測定法は有効であることが、本研究課題によって示された。

今後の課題としては、HO が放出する CO の生理機能に HO 自身がどの様に関わっているかを調べていくことが挙げられる。NMR 緩和分散測定では、本課題研究期間では詳細に調べることが出来なかった HO 活性に関わる他のアミノ酸も観測されている。それらのアミノ酸の詳細な解析を行っていくこと、そして、CPR だけでなく BVR や他のタンパク質との相互作用を調べることによって、その解明に近づけると考えている。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 17 件)

[15]以外査読有

- [1] Y. Tsukatani, J. Harada, 他 5 名, “*Rhodobacter sphaeroides* mutants overexpressing chlorophyllide *a* oxidoreductase of *Blastochloris viridis* elucidate functions of enzymes in late bacteriochlorophyll biosynthetic pathways.”, *Sci. Rep.*, **5**: 9741, DOI: 10.1038/srep09741 (2015).
- [2] E. Harada, M. Sugishima, J. Harada, 他 2 名, “Distal regulation of heme binding of heme oxygenase-1 mediated by confor-

mational fluctuations.”, *Biochemistry*, **54**: 340-348 (2015).

- [3] T. Mizoguchi, M. Isaji, J. Harada, 他 2 名, “The 17-propionate esterifying variants of bacteriochlorophyll-*a* and bacteriopheophytin-*a* in purple photosynthetic bacteria.”, *J. Photochem. Photobiol. B*, **142**: 244-249 (2015).
- [4] E. Harada, M. Sugishima, J. Harada, 他 3 名, “Backbone assignments of the apo and Zn(II) protoporphyrin IX-bound states of the soluble form of rat heme oxygenase-1.”, *Biomol. NMR assign.*, **9**: 197-200 (2014).
- [5] J. Harada, 他 3 名, “Isolation and structural determination of C8-vinyl-bacteriochlorophyll *d* from the *bciA* and *bchU* double mutant of the green sulfur bacterium *Chlorobaculum tepidum*.”, *Photosynth. Res.*, **121**: 13-23 (2014).
- [6] T. Mizoguchi, J. Harada, 他 2 名, “Isolation and characterization of new bacteriochlorophyll-*c* bearing a neopentyl substituent at the 8-position from the *bciD*-deletion mutant of the brown-colored green sulfur bacterium *Chlorobaculum limnaeum*.”, *Photosynth. Res.*, **121**: 3-12 (2014).
- [7] J. Harada, 他 5 名, “Chlorophyllide *a* oxidoreductase works as one of the divinyl reductases specifically involved in bacteriochlorophyll *a* biosynthesis.”, *J. Biol. Chem.*, **289**: 12716-12726 (2014).
- [8] M. Sugishima, H. Sato, Y. Higashimoto, J. Harada, 他 3 名, “Structural basis for the electron transfer from an open form of NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase to heme oxygenase.”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**: 2524-2529 (2014).
- [9] C. Azai, J. Harada, and H. Oh-oka, “Gene expression system in the green sulfur bacterium *Chlorobaculum tepidum* by conjugative plasmid transfer.”, *PLoS ONE*, **8**: e82345, DOI:10.1371/journal.pone.0082345 (2013).
- [10] Y. Tsukatani, J. Harada, 他 2 名, “Bacteriochlorophyll homolog compositions in the *bchU* mutants of green sulfur bacteria.”, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **12**: 2195-2201 (2013).
- [11] T. Mizoguchi, Y. Tsukatani, J. Harada, 他 3 名, “Cyclopropane-ring formation in the acyl groups of chlorosomal glycolipids is crucial for acid resistance of green bacterial antenna systems.”, *Bioorg. Med. Chem.*, **21**: 3689- 3694 (2013).
- [12] J. Harada, 他 7 名, “Specific gene *bciD* for C7-methyl oxidation in bacteriochlorophyll *e* biosynthesis of brown-colored green sulfur bacteria.”, *PLoS ONE*, **8**: e60026, DOI:10.1371/journal.pone.0060026 (2013).
- [13] T. Mizoguchi, J. Harada, 他 2 名, “A variety

of glycolipids in green photosynthetic bacteria.”, *Photosynth. Res.*, **114**: 179-188 (2013).

- [14] Y. Tsukatani, H. Yamamoto, J. Harada, 他 6 名, “An unexpectedly branched biosynthetic pathway for bacteriochlorophyll *b* capable of absorbing near-infrared light.”, *Sci. Rep.*, **3**: 12017, DOI:10.1038/srep01217 (2013).
- [15] 原田二朗, 民秋 均, 「ついに発見! 幻のクロロフィル –最も効率的な光合成アンテナ系で働く光捕集色素分子–」, 化学, vol. 68 No.3, 48-53 (2013).
- [16] T. Mizoguchi, J. Harada, and H. Tamiaki, “Characterization of chlorophyll pigments in the mutant lacking 8-vinyl reductase of green photosynthetic bacterium *Chlorobaculum tepidum*.”, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**: 6803-6810 (2012).
- [17] J. Harada, 他 4 名, “A seventh bacterial chlorophyll driving a large light-harvesting antenna.”, *Sci. Rep.*, **2**: 671, DOI:10.1038/srep00671 (2012).

〔学会発表〕(計 24 件)

- [1] 原田二朗, 他 6 名, 「緑色イオウ光合成細菌 *Chlorobaculum limnaeum* RK-j-1 株の変異体から単離精製した色素の異なるクロロソームの比較評価」, 日本化学会第 95 春季年会, 「日本大学・船橋キャンパス(千葉県・船橋市)」, 2015/3/26-29.
- [2] 原田二朗, 他 5 名, 「緑色硫黄細菌のバクテリオクロロフィル合成に関わる 2 つの水和化酵素 BchF と BchV の生体内での役割」, 第 56 回日本植物生理学会年会, 「東京農業大学・世田谷キャンパス(東京都・世田谷区)」, 2015/3/16-18.
- [3] J. Harada, 他 6 名, “Characterization of chlorosomes containing bacteriochlorophyll *c*, *d*, *e*, or *f* in the mutants derived from the identical strain of brown-colored green sulfur bacterium.”, 2014 International Conference on Artificial Photosynthesis, 「淡路夢舞台国際会議場(兵庫県・淡路市)」, 2014/11/24-28.
- [4] 原田二朗, 他 3 名, 「緑色硫黄光合成細菌の非モデル生物 *Chlorobaculum limnaeum* での形質転換法の確立」, 第 8 回バイオ関連化学シンポジウム, 「岡山大学・津島キャンパス(岡山県・岡山市)」, 2014/9/11-13.
- [5] 原田二朗, 他 6 名, 「3 種類存在する C8 位ビニル還元酵素(DVR)から考察されるクロロフィル色素合成系の分子進化」, 第 22 回「光合成セミナー2014: 反応中心と色素系の多様性」, 「名古屋工業大学(愛知県・名古屋市)」, 2014/7/12-13.
- [6] 原田二朗, 他 5 名, 「3 番目の C8 位ビニル還元酵素(DVR)として同定されたクロロフィルド *a* 酸化還元酵素(COR)の研究から考察されるクロロフィル合成の進

化」, 第 5 回光合成研究会年会および公開シンポジウム, 「近畿大学・奈良キャンパス(奈良県・奈良市)」, 2014/5/30-31.

- [7] 原田二朗, 他 6 名, 「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, 「名古屋大学・東山キャンパス(愛知県・名古屋市)」, 2014/3/27-30.
- [8] 原田二朗, 他 5 名, 「Chlorophyllide *a* 還元酵素で新たに見出された C8 位ビニル還元活性の進化的意義」, 第 55 回日本植物生理学会年会, 「富山大学・五福キャンパス(富山・富山市)」, 2014/3/18-20.
- [9] 原田二朗, 他 4 名, 「緑色硫黄光合成細菌の巨大アンテナ系で働く色素の C3<sup>1</sup> 位を水酸化する 2 つの酵素は、その立体化学に大きく関与する」, 第 16 回生命科学研究会, 「KKR ホテル熱海(静岡県・熱海市)」, 2014/1/9-10.
- [10] 原田二朗, 他 6 名, 「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, 「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」, 2013/9/11-13.
- [11] J. Harada, 他 7 名, “Bacteriochlorophyll *e* biosynthetic pathway of the brown-colored green sulfur bacterium *Chlorobaculum limnaeum*.”, The 16th International congress on photosynthesis research, 「セントルイス(USA)」, 2013/8/11-16.
- [12] J. Harada, 他 4 名, “Chlorosomes containing bacteriochlorophyll *c*, *e*, or *f* in the brown-colored green sulfur bacterium *Chlorobaculum limnaeum*.”, Light-Harvesting Satellite Meeting 2013, 「セントルイス(USA)」, 2013/8/8-11.
- [13] 原田二朗, 他 5 名, 「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ロソームの比較」, 第 21 回光合成セミナー, 「名古屋工業大学(愛知県・名古屋市)」, 2013/7/6-7.
- [14] 原田二朗, 他 7 名, 「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 位のホルミル化に関与する」, 第 4 回光合成研究会年会, 「名古屋大学・東山キャンパス(愛知県・名古屋市)」, 2013/5/31-6/1.
- [15] 原田二朗, 他 6 名, 「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 回春季年会, 「立命館大学・草津びわ湖キャンパス(滋賀県・草津市)」, 2013/3/22-25.
- [16] 原田二朗, 他 7 名, 「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, 「岡山大学・津島キャンパス(岡山県・岡山市)」, 2013/3/21-25.

- [17] 原田二朗, 他 8 名, 「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, 「福岡国際会議場・マリメッセ福岡(福岡県・福岡市)」, 2012/12/14-16.
- [18] J. Harada, 他 4 名, “Genetic analysis of the green sulfur bacterium *Chlorobaculum limnaeum*.”, Second International Symposium on Biosynthesis of Tetrapyrroles, 「立命館大学・草津びわ湖キャンパス(滋賀県・草津市)」, 2012/11/30-12/2. **[招待講演]**
- [19] 原田二朗, 他 3 名, 「クロロフィル色素の C17 位上に結合する炭化水素鎖の生合成過程」, 日本植物学会第 76 回大会, 「兵庫県立大学・姫路書写キャンパス(兵庫県・姫路市)」, 2012/9/15-17. **[招待講演]**
- [20] 原田二朗, 他 8 名, 「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 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, 「北海道大学・札幌キャンパス(北海道・札幌市)」, 2012 年 9 月 6-8 日).
- [21] 原田二朗, 他 4 名, 「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, 「大阪大学・豊中キャンパス(大阪府・豊中市)」, 2012/6/30-7/1.
- [22] 原田二朗, 他 4 名, 「新規色素バクテリオクロロフィル *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, 「大阪大学・豊中キャンパス(大阪府・豊中市)」, 2012/6/30-7/1.
- [23] J. Harada, 他 8 名, “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, 「エジンバラ(イギリス)」, 2012/5/28-6/1.
- [24] 原田二朗, 他 8 名, 「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, 「福岡大学・七隈キャンパス(福岡県・福岡市)」, 2012/5/26-27.

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

名称: 「バクテリオクロロフィル b の大量生産方法及び産生菌」

発明者: 塚谷祐介, 民秋 均, 原田二朗, 藤田祐一, 野亦次郎

権利者: 塚谷祐介, 民秋 均, 原田二朗, 藤田祐一, 野亦次郎

種類: 特許権

番号: 特願 2014-30085, PCT 出願 PCT/JP2015/054552(P1-128)

出願年月日: 2014 年 2 月 19 日(国内), 2015 年 2 月 19 日(国外)

国内外の別: 国内/国外

名称: 緑色硫黄細菌変異体およびバクテリオクロロフィル

発明者: 原田二朗, 野口正人, 民秋 均

権利者: 原田二朗, 野口正人, 民秋 均

種類: 特許権

番号: PCT 出願 PCT/JP2013/53295

出願年月日: 2013 年 2 月 13 日

国内外の別: 国外

名称: 「緑色硫黄細菌変異株及びそれを用いたバクテリオクロロフィル c 同族体の製造方法」

発明者: 原田二朗, 野口正人, 民秋 均

権利者: 原田二朗, 野口正人, 民秋 均

種類: 特許権

番号: 特願 2012-260321

出願年月日: 2012 年 11 月 28 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

・久留米大学研究者紹介

<http://research.kurume-u.ac.jp/data.php?scode=82055632889065>

・Google Scholar: Jiro Harada

[https://scholar.google.com/citations?user=M61fT\\_QAAAAJ&hl=en](https://scholar.google.com/citations?user=M61fT_QAAAAJ&hl=en)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田二朗 (Harada, Jiro)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号: 10373094