

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05764

研究課題名（和文）生命金属動態の理解に向けた金属イオンConditionalプロテオミクス法の開発

研究課題名（英文）Development of metal ion conditional proteomics methods for understanding biometal behavior

研究代表者

田村 朋則（Tamura, Tomonori）

京都大学・工学研究科・講師

研究者番号：10746639

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 48,600,000円

研究成果の概要（和文）：銅を標的としたコンディショナルプロテオミクス法の開発に取り組み、神戸班、小椋班と共同で一価銅イオンに選択的なプローブの開発を行った。また、金属関連タンパク質のインタクトーム解析に利用可能な新規光駆動近傍ラベリング法を開発した。当初計画になかった成果として、ホスファチジルコリン（PC）の表現型に摂動を与える遺伝子群を網羅的に同定する系の確立に成功しヘムトランスポーターとして知られるFLVCR1がPCの生合成に関与していることを明らかにした。さらなる解析の結果、FLVCR1は様々な細胞種においてコリントランスポーターとして機能することを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したプローブは、近年注目を集めている新規Cuproptosisを誘導した細胞に適用可能であることが示された。このプローブは銅周辺タンパク質のプロテオミクス解析を可能とするという点で新規性が高く、銅イオン研究分野に革新的なインパクトを与えると予想される。本研究で開発した光駆動近傍ラベリング法は、細胞内金属輸送に関連するタンパク質群を網羅的に同定し得るポテンシャルを秘めており、今後の発展が期待できる。また、本研究では脂質イメージングとCRISPRスクリーニングという金属研究とは異なる技術を組み合わせた新手法の開発によってヘムトランスポーターFLVCR1の未知機能の同定に成功した。

研究成果の概要（英文）：We developed conditional proteomics methods targeting copper(I) in collaboration with the Kambe team and the Ogura team. Additionally, we developed a novel light-driven proximity labeling method applicable for interactome analysis of metal-related proteins. As an unexpected achievement from the initial plan, we successfully established a system for comprehensively identifying gene sets that perturb the phenotype of phosphatidylcholine (PC) and revealed that FLVCR1, previously known as a heme transporter, is involved in PC biosynthesis. Further analysis revealed that FLVCR1 functions as a choline transporter in various cell types.

研究分野：ケミカルバイオロジー、生物有機化学

キーワード：コンディショナルプロテオミクス 銅 コリン ヘムトランスポーター 光近傍ラベリング

1. 研究開始当初の背景

亜鉛イオン(Zn^{2+})はすべての生物に必須の「生命金属」イオンであり、タンパク質の構造や活性の制御因子として重要な役割を担っている。最近の研究から、生体内 Zn^{2+} の動態は、生理応答や細胞内・外の環境に依存して劇的に変化することが明らかとなっている。従来、こうした生体内 Zn^{2+} の動態変化は蛍光プローブを用いた Zn^{2+} イメージングで解析されてきた。これまでに合成小分子や蛍光タンパク質ベースの様々な Zn^{2+} 蛍光センサーが開発されており、生きた細胞や組織における Zn^{2+} 濃度分布の変動が直接観察できるようになっている。しかし、 Zn^{2+} の動態に関わる分子機構をより詳細に理解するためには、単純なイメージング解析だけでは不十分である。例えば、余剰の遊離 Zn^{2+} の細胞外排出過程では Zn^{2+} が蓄積されたベシクル小胞が形成されるが、イメージングに基づく動態観察だけではこの Zn^{2+} -rich ベシクルを構成するタンパク質群を特定することは困難であろう。

このような背景から、我々は生体内の高濃度 Zn^{2+} 環境下に局在するタンパク質群を特異的に同定・解析することを目的とし、ごく最近『 Zn^{2+} コンディショナルプロテオミクス法』を開発した (Miki, T., *et al*, *Nat. Methods*, **13**, 931 (2016))。この手法では、細胞内遊離 Zn^{2+} に結合して反応性が向上するタンパク質修飾試薬 (ラベル化剤) を用いる。ラベル化剤は、細胞内の高濃度 Zn^{2+} 環境下で活性化され、その領域に存在するタンパク質とだけ反応する。この反応に基づいて検出用あるいは精製用のプローブをタンパク質に導入することで、高濃度 Zn^{2+} 環境下に存在するタンパク質を網羅的に同定・解析することが可能である。

こうした金属イオン依存的なタンパク質修飾法は世界的に見ても例がなく、日本発の独自性の高い研究として国内外から高い評価を得ている。この独創的な方法論の更なる発展のためには、鉄や銅など他の生体金属イオンへと本手法を拡張するとともに、*in vivo* における未知現象の解明に“使える”レベルまで技術・理論を体系化することが急務であった。

2. 研究の目的

本計画研究では、申請者らが開発した Zn^{2+} コンディショナルプロテオミクスを発展させ、亜鉛に加えて生体内に豊富に存在する銅や鉄、さらには種々の有害金属に反応して活性化するラベル化剤を開発することを当初目的とした。さらに、これと並行して金属輸送膜タンパク質近傍のインタラクトーム解析を可能にする新規光駆動近傍ラベリング法の開発を目指した。また、当初想定していなかった展開として、我々が近年開発したオルガネラ脂質の蛍光標識技術と CRISPR-KO スクリーニングを組み合わせた新技術によってヘムトランスポーターの未知機能が見出されたため、詳細な検討を行った。

3. 研究の方法

Zn^{2+} に加えて、新たに Cu^{+} や Fe^{2+} に反応して活性化し反応性が上昇する新規ラベル化剤の開発を行う。具体的には、 Cu^{+} に反応して高反応性キノンメチドを放出するプローブを設計した。ヘム鉄応答性ラベル化剤は B01 班平山と共同して開発を進めた。本研究ではこれら新規ラベル化剤を合成し、試験管内実験によって親和性、金属イオン選択性、反応性を定量的に評価し、さらに金属ホメオスタシスに摂動を与えた細胞に対して新規ラベル化剤を適用した。

光駆動近傍ラベリングは当研究室で知見のある AMPA 型グルタミン酸受容体 (陽イオンチャネル) を対象に、光増感剤連結プローブを開発し、マウス脳内での光近傍ラベリング手法の確立を検討した。

4. 研究成果

(1) $Cu(I)$ イオン選択的コンディショナルプロテオミクス法の開発

銅を標的としたコンディショナルプロテオミクス法の開発に取り組み、神戸班、小椋班と共同で一価銅 (Cu^{+}) イオンに選択的な

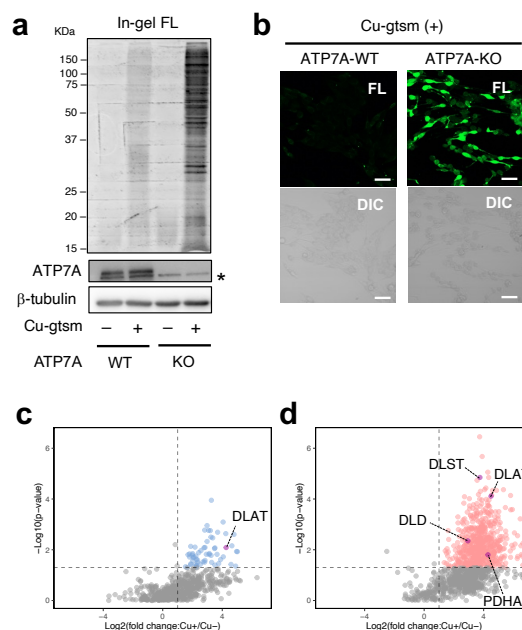


図1 ATP7A-KO 細胞における銅イオンコンディショナルラベリング。(a) SDS-PAGE 解析、(b)共焦点顕微鏡解析、(c)WT・(d)KO 細胞におけるプロテオミクス結果

プローブの開発に成功した(図1)。神戸班から供与いただいた ATP7A ノックアウト (KO) -Mewo 細胞を用いて銅イオンコンディショナルプロテオミクスデータを取得したところ、Cu-gtsm を処置した ATP7A-KO 細胞では、銅の細胞外排出機構が破綻しているため、野生型細胞と比較してよりラベル化反応が進行することが明らかとなった。さらに、ラベル化タンパク質を濃縮・精製し、LC-MSMS による同定を行なったところ、WT 細胞ではエンドソームや細胞内ベシクルに局在するタンパク質が多くラベルされるのに対して、KO 細胞ではサイトゾルタンパク質が多くラベルされることがわかった。これは WT 細胞では過剰な銅は細胞内ベシクルに隔離され細胞外に排出されるのに対して、KO 細胞ではその機能が破綻しているためサイトゾル領域に labile(易動性)銅が分布することを反映していると推察される。また興味深いことに、KO 細胞ではミトコンドリアタンパク質が多くラベルされるのに加えて、最近報告された新規銅依存性細胞死 Cuproptosis の関連タンパク質が多く同定された。この結果は、Cuproptosis 過程においてミトコンドリア内で Cu⁺イオン濃度が上昇していることを示唆するものであった。

(2) 金属輸送膜タンパク質のインタラクトーム解析を指向した光近接ラベリング法の開発

タンパク質の近傍ラベリング (proximity labeling : PL) 法は、タンパク質相互作用ネットワークの解析に非常に有用な手法である。しかし、既存の PL 法は全てトランスフェクションによる外因性酵素の強制発現が必要な上に、細胞毒性の高い反応基質を必要とするものもある。また、例えば細胞形質膜に発現する金属輸送タンパク質(e.g., ZIP, ZnT)の細胞内ドメインでの相互作用を解析する場合、細胞内ドメインに PL 用酵素を融合する必要がある、これがアーティファクトを生む可能性がある。このような背景の中、我々は時空間分解能に優れ、外因性酵素を必要とせず、光を反応駆動力とする新たな近傍ラベリング法として PhoxID 法 (Photooxidation-driven proximity labeling for protein identification)を開発した (図2)。本手法では、我々が開発した選択的タンパク質修飾技術 (リガンド指向性化学) を用いて、標的膜タンパク質に光増感剤を共有結合的に修飾する。その後、可視光 (520 nm) を照射し一重項酸素 (¹O₂) を発生させ、周辺タンパク質を酸化する。この酸化タンパク質をアミン性ビオチン標識剤によって修飾し質量分析することで膜タンパク質近傍のインタラクトームを網羅的に同定することが可能である。実際に本手法をマウス脳内の AMPAR および GABA_A 受容体 (GABA_AR) に適用したところ、わずか 1-10 分の光照射で、既知相互作用タンパク質を含む複数のタンパク質を同定した。また、高い時間分解能を有する本手法は、生後発達過程における受容体インタラクトーム変化のスナップショット解析を可能にし、発達期特異的な AMPAR の近傍タンパク質の同定に繋がった。

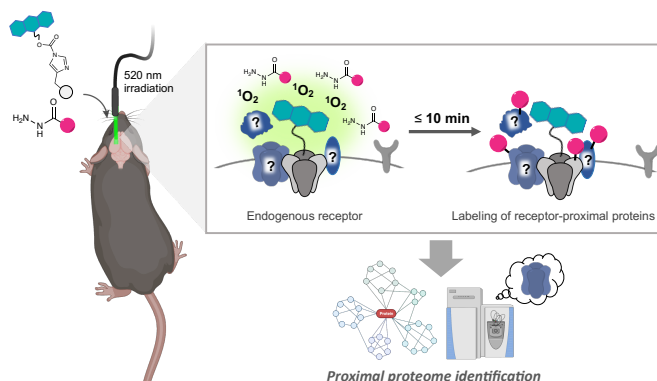


図2 PhoxID によるインタラクトーム解析

(3) ヘムトランスポーターFLVCR1 の未知機能の発見

我々は最近、オルガネラ選択的ホスファチジルコリン (PC) 蛍光標識法を報告した (*Nature Chemical Biology*, 16, 1361 (2020))。本手法では PC の代謝的アジド標識法と、我々が開発したオルガネラ局在性クリック試薬を用いることで小胞体やミトコンドリアなどのオルガネラ膜に存在する PC を選択的に蛍光標識可能である。本手法を CRISPR-knockout スクリーニングと組み合わせ、PC の細胞内存在量や局在といった表現型に摂動を与える遺伝子群を網羅的に同定したところ、予想外にヘムトランスポーターとして知られる FLVCR1 が PC の生合成に関与していることが明らかとなった(図3)。さらなる解析の結果、FLVCR1 は白血病細胞株 K562 細胞やその他の様々な細胞種において主要なコリントランスポーターであることを発見した。FLVCR1 はヒトの寿命に関与することが知られており、またその変異は様々な遺伝性疾患の原因となることが知られている。我々は PCARP や HSAN といった遺伝性疾患で頻繁に見られる FLVCR1 変異を持つ細胞ではコリンの細胞内取り込みが顕著に減少することを見出した。このことから、FLVCR1 を原因遺伝子として有する遺伝性疾患の病態はコリン代謝異常によって引き起こされている可能性が本研究によって初めて示唆された。

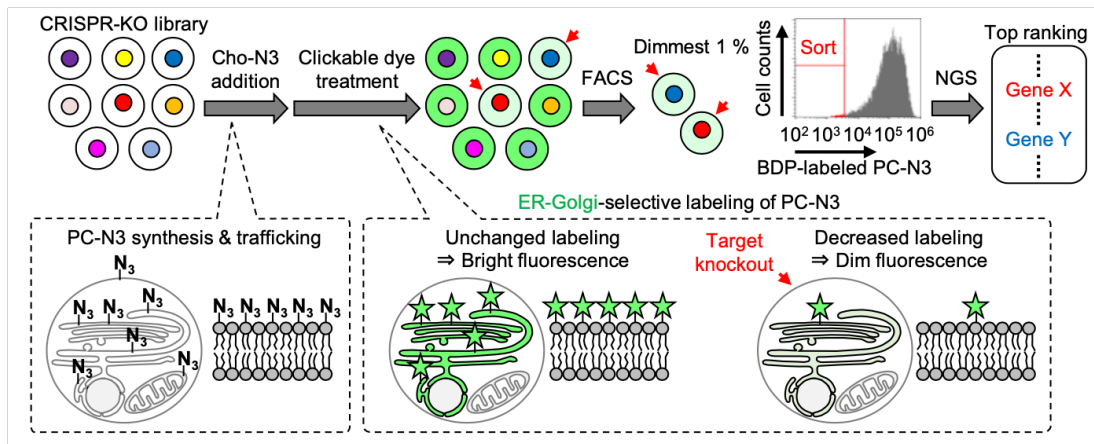


図3 オルガネラ選択的PC標識法を利用したCRISPR-KOスクリーニング

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Thimaradka Vikram, Utsunomiya Hayata, Tamura Tomonori, Hamachi Itaru	4. 巻 25
2. 論文標題 Endogenous Cell-Surface Receptor Modification by Metal Chelation-Assisted Pyridinium Oxime Catalyst	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2118 ~ 2122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c00541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuchiya Masaki, Tachibana Nobuhiko, Nagao Kohjiro, Tamura Tomonori, Hamachi Itaru	4. 巻 35
2. 論文標題 Organelle-selective click labeling coupled with flow cytometry allows pooled CRISPR screening of genes involved in phosphatidylcholine metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2023.02.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nonaka Hiroshi, Mino Takeharu, Sakamoto Seiji, Oh Jae Hoon, Watanabe Yu, Ishikawa Mamoru, Tsushima Akihiro, Amaike Kazuma, Kiyonaka Shigeki, Tamura Tomonori, Radu Aricescu A., Kakegawa Wataru, Miura Eriko, Yuzaki Michisuke, Hamachi Itaru	4. 巻 9
2. 論文標題 Revisiting PFA-mediated tissue fixation chemistry: FixEL enables trapping of small molecules in the brain to visualize their distribution changes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chem	6. 最初と最後の頁 523 ~ 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chempr.2022.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Watari Soei, Inaba Hiroshi, Tamura Tomonori, Kabir Arif Md. Rashedul, Kakugo Akira, Sada Kazuki, Hamachi Itaru, Matsuura Kazunori	4. 巻 58
2. 論文標題 Light-induced stabilization of microtubules by photo-crosslinking of a Tau-derived peptide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9190 ~ 9193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CC01890J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamura Tomonori、Hamachi Itaru	4. 巻 70
2. 論文標題 Chemical biology tools for imaging-based analysis of organelle membranes and lipids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Opinion in Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 102182 ~ 102182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpa.2022.102182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamura Tomonori	4. 巻 157
2. 論文標題 Covalent inhibitors targeting amino acid residues other than cysteine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 383 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.22031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Tsuyoshi、Tamura Tomonori、Kawano Masaharu、Shiono Keiya、Hobor Fruzina、Wilson Andrew J.、Hamachi Itaru	4. 巻 143
2. 論文標題 Enhanced Suppression of a Protein-Protein Interaction in Cells Using Small-Molecule Covalent Inhibitors Based on an N-Acyl-N-alkyl Sulfonamide Warhead	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 4766 ~ 4774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c00703	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuchiya Masaki、Tamura Tomonori、Hamachi Itaru	4. 巻 1
2. 論文標題 Organelle Selective Labeling of Choline Containing Phospholipids (CPLs) and Real Time Imaging in Living Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Protocols	6. 最初と最後の頁 e105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpz1.105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Thimaradka Vikram, Hoon Oh Jae, Heroven Christina, Radu Aricescu A., Yuzaki Michisuke, Tamura Tomonori, Hamachi Itaru	4. 巻 30
2. 論文標題 Site-specific covalent labeling of His-tag fused proteins with N-acyl-N-alkyl sulfonamide reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115947 ~ 115947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115947	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamura Tomonori, Fujisawa Alma, Tsuchiya Masaki, Shen Yuying, Nagao Kohjiro, Kawano Shin, Tamura Yasushi, Endo Toshiya, Umeda Masato, Hamachi Itaru	4. 巻 16
2. 論文標題 Organelle membrane-specific chemical labeling and dynamic imaging in living cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1361 ~ 1367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-020-00651-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhu Hao, Tamura Tomonori, Fujisawa Alma, Nishikawa Yuki, Cheng Rong, Takato Mikiko, Hamachi Itaru	4. 巻 142
2. 論文標題 Imaging and Profiling of Proteins under Oxidative Conditions in Cells and Tissues by Hydrogen-Peroxide-Responsive Labeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 15711 ~ 15721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c02547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraiwa Kazuki, Cheng Rong, Nonaka Hiroshi, Tamura Tomonori, Hamachi Itaru	4. 巻 27
2. 論文標題 Chemical Tools for Endogenous Protein Labeling and Profiling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 970 ~ 985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2020.06.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomonori Tamura, Mikiko Takato, Keiya Shiono, Itaru Hamachi	4. 巻 49
2. 論文標題 Development of a Photoactivatable Proximity Labeling Method for the Identification of Nuclear Proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 145-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190804	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi Ueda, Tomonori Tamura, Itaru Hamachi	4. 巻 59
2. 論文標題 Development of a cell-based ligand-screening system for identifying Hsp90 inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 179-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.9b00781	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawano Masaharu, Murakawa Syunsuke, Higashiguchi Kenji, Matsuda Kenji, Tamura Tomonori, Hamachi Itaru	4. 巻 145
2. 論文標題 Lysine-Reactive N-Acyl-N-aryl Sulfonamide Warheads: Improved Reaction Properties and Application in the Covalent Inhibition of an Ibrutinib-Resistant BTK Mutant	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 26202 ~ 26212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c08740	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nonaka Hiroshi, Sakamoto Seiji, Shiraiwa Kazuki, Ishikawa Mamoru, Tamura Tomonori, Okuno Kyohei, Kondo Takumi, Kiyonaka Shigeki, Susaki Etsuo A., Shimizu Chika, Ueda Hiroki R., Kakegawa Wataru, Arai Itaru, Yuzaki Michisuke, Hamachi Itaru	4. 巻 121
2. 論文標題 Bioorthogonal chemical labeling of endogenous neurotransmitter receptors in living mouse brains	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 2313887121-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2313887121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cheng Rong, Nishikawa Yuki, Wagatsuma Takumi, Kambe Taiho, Tanaka Yu-ki, Ogra Yasumitsu, Tamura Tomonori, Hamachi Itaru	4. 巻 -
2. 論文標題 Protein-Labeling Reagents Selectively Activated by Copper(I)	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.4c00011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mikiko Takato, Seiji Sakamoto, Hiroshi Nonaka, Yuri Tanimura, Tomonori Tamura, Itaru Hamachi	4. 巻 -
2. 論文標題 Photoproximity labeling of endogenous receptors in the live mouse brain in minutes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計45件 (うち招待講演 28件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 T. Tamura, Itaru Hamachi
2. 発表標題 Conditional proteomics approaches to identify proteins related to Zn and NO
3. 学会等名 Redox Week in Sendai 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Tamura, Itaru Hamachi
2. 発表標題 Conditional Proteomics Approaches to Identify Proteins Related to Biometals and Signaling Molecules
3. 学会等名 10th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 ヘムトランスポーターFLVCR1の未知機能の発見
3. 学会等名 生命金属科学シンポジウム2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 オルガネラ選択的脂質ラベリングによる脂質制御因子の遺伝子スクリーニング
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 金属イオン応答性タンパク質修飾プローブを用いたコンディショナルプロテオミクス
3. 学会等名 第33回日本微量元素学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 コンディショナルプロテオミクスによる金属関連タンパク質のイメージングとプロファイリング
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 オルガネラ選択的タンパク質・脂質ラベリング
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 蛋白質/脂質の in situ ケミカルラベリング
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomonori Tamura
2. 発表標題 Ligand-directed NASA chemistry for rapid protein labeling and covalent inhibition
3. 学会等名 ICBS 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 細胞内有機化学に基づく新規プロテオミクス法の開発
3. 学会等名 第5回京都生体質量分析研究会国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 タンパク質/脂質のin situ化学修飾
3. 学会等名 東京大学化学生命工学専攻2021年度談話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomonori Tamura
2. 発表標題 Enhanced Suppression of a Protein-Protein Interaction in Cells Using Small-Molecule Covalent Inhibitors Based on an N-Acyl-N-alkyl Sulfonamide Warhead
3. 学会等名 AIMECS2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomonori Tamura
2. 発表標題 Organelle-selective labeling and imaging of choline-containing phospholipids
3. 学会等名 Pacifichem2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朱 浩、田村 朋則、浜地 格
2. 発表標題 H2O2応答性タンパク質修飾剤による酸化環境プロテオームのイメージングとプロファイリング
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会・第21回日本N0学会合同学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田 侑奈、朱 浩、Jae Hoon Eric Oh、中村 秀樹、辻川 宗男、田村 朋則、浜地 格
2. 発表標題 チロシナーゼを用いた迅速かつ効率的な生細胞での近傍ラベリング
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇都宮 颯汰、高遠 美貴子、田村 朋則、Radu Aricescu、柚崎 通介、浜地 格
2. 発表標題 光駆動近接ラベリングによるシナプス間隙タンパク質の網羅的同定
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Cheng Rong、西川 雄貴、田村 朋則、浜地 格
2. 発表標題 新規銅イオン応答性タンパク質修飾試薬の開発
3. 学会等名 新学術領域「生命金属科学」夏の合宿
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河野 正晴、田村 朋則、浜地 格
2. 発表標題 非システイン残基を標的とした不可逆阻害剤の開発
3. 学会等名 生体機能関連化学部会 若手の会 第32回 サマースクール
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村川 駿介、河野 正晴、田村 朋則、浜地 格
2. 発表標題 NASA反応基を用いたBTK (C481S)不可逆阻害剤の開発
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mikiko Takato, Hayata Utsunomiya, Tomonori Tamura, Itaru Hamachi
2. 発表標題 Mapping a glutamate receptor interactome in living mice by photoactivated proximity labeling
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeharu Mino, Hiroshi Nonaka, Seiji Sakamoto, Jae Hoon Oh, Yu Watanabe, Mamoru Ishikawa, Akihiro Tsushima, Kazuma Amaike, Shigeki Kiyonaka, Tomonori Tamura, Radu Aricescu, Wataru Kakegawa, Eriko Miura, Michisuke Yuzaki, Itaru Hamachi
2. 発表標題 FixEL: a new method for visualizing ligand dynamics in the brain by reframing the PFA fixation chemistry.
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村 天海、田村 朋則、浜地 格
2. 発表標題 オルガネラ選択的脂質ラベリングの新展開(3): ホスファチジルイノシトールへの拡張
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rong Cheng, Tomonori Tamura, Itaru Hamachi
2. 発表標題 Development of selective Cu ⁺ -responsive protein labeling reagent towards conditional proteomics
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 コンディショナルプロテオミクスによる生命金属関連タンパク質の同定
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 A conditional proteomics approach to identify metal-related proteins
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 細胞内蛋白質/脂質の新規化学修飾法の開発
3. 学会等名 フロンティア生命化学研究会特別シンポジウム2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 生命金属関連タンパク質同定のためのケミカルプロテオミクス法の開発
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 Enhanced suppression of the HDM2/p53 interaction in cells using small-molecule covalent inhibitors based on N-acyl-N-alkyl sulfonamide warhead
3. 学会等名 EMBL Workshop Chemical Biology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomonori TAMURA
2. 発表標題 Development of novel methods for chemical modification of endogenous proteins in living cells
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 コンディショナルプロテオミクスによる生細胞内亜鉛環境下タンパク質の網羅解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 細胞内分子のケミカルラベリングとイメージング
3. 学会等名 GTR/ITbM Chemistry Workshop 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 タンパク質修飾化学に基づくコンディショナルプロテオミクス法の開発
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2019年大会/第70回 日本電気泳動学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 コンディショナルプロテオミクスによる金属関連タンパク質群の同定
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonori TAMURA
2. 発表標題 Screening of genes involved in lipid metabolism using organelle-selective lipid labeling
3. 学会等名 蛋白研セミナー-Biological Chemistry on Membranes - Understanding and Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 オルガネラ選択的脂質ラベリングと遺伝子スクリーニング
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 オルガネラ選択的脂質ラベリング
3. 学会等名 工学系研究科 化学生命工学専攻 講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 ヘムトランスポーター FLVCR1 の未知機能の発見
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2023（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 タンパク質/脂質のin situ修飾・解析・制御
3. 学会等名 岐阜薬科大学 薬化学研究室 特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 金属イオン/酸化ストレス応答性タンパク質修飾プローブを用いたコンディショナルプロテオミクス
3. 学会等名 第47回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 ケミカルバイオロジー分野におけるプロテオフォーム解析の重要性
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2023年大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村朋則
2. 発表標題 オプトケモプロテオミクスによるマウス脳内受容体インタラクトーム解析
3. 学会等名 第74回日本電気泳動学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 M. Takato, S. Sakamoto, H. Nonaka, T. Tamura, I. Hamachi
2. 発表標題 A nongenetic, optochemical method for proximity labeling in the live mouse brain
3. 学会等名 EMBL-Wellcome Connecting Science Conference-Proteomics in cell biology and disease mechanisms（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村 朋則
2. 発表標題 オルガネラ選択的脂質ラベリングを利用した脂質代謝因子のCRISPRスクリーニング
3. 学会等名 第17回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村 天海、土谷 正樹、田村 朋則、浜地 格
2. 発表標題 脂肪酸代謝物のオルガネラ選択的ラベリング
3. 学会等名 第17回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 2. 河野 正晴、村川 駿介、田村 朋則、 Antoniazzi Giuseppe、野中 洋、浜地 格
2. 発表標題 タンパク質化学修飾のための新規反応基: N-acyl-N-aryl sulfonamide の開発
3. 学会等名 生体機能関連化学部会 若手の会 第34回 サマースクール
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 城 宜嗣、津本浩平	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス出版	5. 総ページ数 564
3. 書名 生命金属ダイナミクス: 生体内における金属の挙動と制御	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ペプチド、およびペプチドを用いる抗体の修飾	発明者 浜地格、田村朋則、 後藤大輝、林良雄、 六車共平、福田茜	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-172768	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

クリックケミストリーにより細胞内脂質を超高速で解析ー代謝異常の原因遺伝子を同定する技術開発に成功ー
<https://www.t.kyoto-u.ac.jp/ja/research/topics/20230314>
クリックケミストリーにより細胞内脂質を超高速で解析 ~代謝異常の原因遺伝子を同定する技術開発に成功~
<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20230314/index.html>
ホルマリン漬けから着想した小分子可視化法 ~医薬品開発効率化につながる新たな戦略~
<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20221202-2/index.html>

京都大学プレスリリース「薬剤耐性変異を獲得したタンパク質の不可逆阻害に成功 不可逆阻害剤開発のための新たな分子デザイン」2023年11月22日
<https://www.t.kyoto-u.ac.jp/ja/research/topics/20231122>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	浜地 格 (Hamachi Itaru)		
研究協力者	朱 浩 (Zhu Hao)		
研究協力者	土谷 正樹 (Tsuchiya Masaki)		
研究協力者	高遠 美貴子 (Takato Mikiko)		
研究協力者	程 蓉 (Rong Cheng)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------