

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2008

課題番号：17066005

研究課題名（和文）生体シグナル解析用分子材料群の創製

研究課題名（英文）Development of Novel Chemical Tools, Materials and Devices for Precise and Digital Analysis of Single Cell

研究代表者

浜地 格 (HAMACHI ITARU)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：90202259

研究成果の概要：細胞機能を制御する生体機能シグナルは、物理シグナルだけでなく分子が担う化学シグナルが重要な位置を占める。具体的には、局所的な電位や温度、pH から金属イオン、アニオン種、有機小分子、糖類や核酸、脂質、ペプチド、タンパク質などが色々な局面で生体機能のデジタル情報を担っている。細胞内外の機能情報を網羅的に解析するために、このような非常に多様で複雑かつ微量な分析対象それぞれをハイスループットに検出・分析できるセンサーやプローブ、種々の材料を、人工小分子から核酸、ペプチド、タンパク質、ナノ構造体を基盤として開発することに成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	77,200,000	0	77,200,000
2006 年度	71,400,000	0	71,400,000
2007 年度	56,200,000	0	56,200,000
2008 年度	56,200,000	0	56,200,000
年度			
総計	261,000,000	0	261,000,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・生体関連化学

キーワード：バイオセンサー, DNA 構造変化, 分子クラウディング, ペプチドアレイ,
化合物ライブラリー, 分子認識, 化学センサー, 機能性タンパク質

1. 研究開始当初の背景

本特定領域研究では、一細胞レベルで起こっている様々な生命現象を分子、物質のレベルで時空間分解能をもってデジタルに解析する基本技術を開発することによって、生命の基本単位である細胞機能を徹底的に解剖し、理解することを領域全体の究極の目標としていた。具体的に、1 班から 4 班までの研究チームを構成し、相互に情報交換や共同研究などによる有機的な連携を取りながら研究が開始された。その中で A01 班では、新しい人工分子や機能性材料の定量的パラメータを用いた分子設計による合成と開発、その特性の解析と生体シグナル解析への利用

というアプローチで多様な細胞内シグナルとなる物質群の網羅的解析に必要となる機能性分子群の創製を主たる課題として遂行することにした。

2. 研究の目的

細胞機能を制御する生体機能シグナルは、物理シグナルだけでなく分子が担う化学シグナルが重要な位置を占める。具体的には、局所的な電位や温度、pH から金属イオン、アニオン種、有機小分子、糖類や核酸、脂質、ペプチド、タンパク質などが色々な局面で生体機能のデジタル情報を担っている。細胞内外の機能情報を網羅的に解析するためには、

このような非常に多様で複雑かつ微量な分析対象それぞれをハイスループットに検出・分析できるセンサーやプローブと呼ばれる種々の機能性分子群および技術の開発が必要不可欠と考えられる。A01班では、特に機能性分子の設計や合成を得意とする化学者を中心として、主として分子レベルのセンサーやイメージングプローブや種々の化学ツールの構築、またハイスループット検出に必要とされるチップや基板などの材料開発を目的とした。

3. 研究の方法

主として化学合成だけでなく、ペプチド、核酸やタンパク質とのハイブリッド化、分子生物学的手法、あるいは化合物ライブラリー合成の手法を積極的に活用することによって研究を進めた。また特定の生体機能分子のセンシングやイメージングのために機能設計した分子を実際に合成、構築した後自分のグループで実際にその機能を評価することによって、よりすぐれた機能分子の開発へと繋げるように努めた。特に機能評価においては、まずは純粋なサンプルを用いてその基本特性を評価し理解した上で、実際にセンシングに用いる細胞破碎液や生細胞を用いた評価系を構築してそれらを利用することによってより実際に近い解析を行った。

4. 研究成果

(1) 生体内には重要な生理機能を果たすアニオン性物質が多く存在する。その中でもリン酸アニオン種は主要な生理活性アニオンの一つである。

浜地は、亜鉛ジピコリルアミン錯体が、リン酸アニオン種と強く配位結合することを見だし、この知見をもとに、ATPを認識し、幾つかの蛍光変化モードでセンシングできる新規なケモセンサーの開発に成功した。具体的には、キサントンやアクリジン、キサントンなどのフルオレセイン類似の蛍光団骨格に直接二つの亜鉛ジピコリルアミン錯体を導入した分子が、ATPとの結合によって、励起スペクトルや蛍光スペクトルを変化させることを見いだした。キサントンではキサントン中心部のカルボニル酸素への亜鉛イオンの配位が、ATPとの結合によって部分的に解離することによって、励起スペクトルがレシオ的に変化した。一方、アクリジン型センサーでは、アクリジン骨格中の窒素原子への亜鉛イオン配位が変化することによって、蛍光のレシオ変化が起こることを明らかにした。キサントン骨格を持つプローブは、ATP認識前にはキサントン骨格の破壊によって蛍光がほぼ完全に消光しているのに対し、ATP認識に伴ってキサントン骨格が再生され蛍光がスイッチオンになるというこれま

でない新しいセンシング機構をもち、大きなシグナル変化をもたらすことを明瞭に実証した。さらにこのプローブは、細胞中にも適用でき、血球系細胞の一つであるJurkat細胞内に局在するATP顆粒をはっきりとイメージングできることが分かった。このように細胞内ATPのイメージングも可能な小分子プローブの開発に成功した。また、リン酸化されたタンパク質やペプチドを検出できる小分子プローブも、亜鉛ジピコリルアミン錯体を2ユニット厳密なコンフォメーション規定を意図してBODIPYなどの蛍光団に組み込むことによって分子設計されて化学合成した。これらは、特に過剰にリン酸化されて構造変化を誘起したタウタンパク質由来のペプチドフラグメントや過剰リン酸化によって会合したリン酸化タウ繊維に強く結合することを見いだした。また結合によって蛍光強度が増大し、蛍光性センサーとしても機能することを明らかにした。最も興味深いことは、このプローブがアルツハイマー病患者の脳切片に沈着したリン酸化タウ繊維に選択的に結合し、それをイメージングできることである。またこの脳切片においてもアミロイド繊維とは結合せず、この二つの繊維状沈着が別の空間局在を持つことを明瞭に可視化できた。これはリン酸化タウ繊維とアミロイド繊維を脳サンプル中で厳密に識別できる小分子プローブの最初の成功例である。

(2) 生体機能物質を高感度に検出できるセンサー分子としては、(1)で開発した完全合成分子による化学センサーの他に、タンパク質をその基本骨格として利用するバイオセンサーが盛んに研究開発されてきている。特に蛍光団を導入したタンパク質バイオセンサーはその代表例の一つである。本研究では蛍光レシオ検出を可能とするレクチン型糖センサー開発に成功した。具体的には、ポスト光親和性標識法によって活性ポケット近傍に環境応答性色素を、また選択的アシル化反応を利用して表面リジンに内部標準として機能する蛍光団を導入した二重修飾レクチンを構築した。このバイオセンサーは、分岐したマンノースが高濃度で提示されている乳ガン細胞表層の糖鎖を洗浄操作などを介さずにリアルタイムでイメージング出来る蛋白型蛍光プローブとして機能することが示された。また、単にタンパク質骨格を利用するだけでなく、人工分子と合理的に共同効果を引き起こすようなデザインで複合化するとより高性能のハイブリッド型バイオセンサーが構築できることも、別の実験系で示すことに成功した。具体的には、プロジェクト(1)で開発したリン酸化タンパク質を認識できる亜鉛ジピコリルアミン錯体型の合成プローブと天然由来のリン酸化タンパク質結合ドメイン(具体的にはリン酸化タ

ンパク質結合モチーフとして代表的なものの一つである WW ドメイン) をハイブリッドした。このハイブリッドタンパク質では、亜鉛ジピコリルアミン錯体型人工分子が、一カ所のリン酸化アミノ酸と結合し、もう一つ少し離れた位置にあるリン酸化アミノ酸は WW ドメイン内のリン酸化アミノ酸結合部位に結合する。実際に、この原理で、スチルバゾール蛍光団を連結部位としてもつ半合成 WW ドメインは、WW ドメインが結合できるポリマーゼ C 末端近傍の多重リン酸化配列特を配列選択的に蛍光センシングできる新規な蛍光ハイブリッドバイオセンサーとなることを実証した。このようなハイブリッド蛍光バイオセンサーはその構築原理から新規なものである。

(3) 我々は、オリジナリティの高いタンパク質の選択的ラベリングのための化学的新手法として、①リアクティブタグシステムの開発、②リガンド連結触媒によるレクチン選択的ラベル化手法の開発に成功した。いずれも特異的な認識に、水中でも使うことの出来る有機化学反応を組み合わせたものであり、認識に伴う近接効果を最大限に利用することによって反応加速をもたらし、特定のタンパク質選択的にラベル化を施すことを基本戦略としている。①では、我々のグループ自身で、特定のペプチド配列を認識できる小分子を見だし、それを反応系と組み合わせることによって開発したものであり、ペプチドタグを遺伝子工学的に標的タンパク質に導入すれば幅広く利用できる。一方②は、そのタンパク質が認識できる小分子リガンドが既知の場合に有効であり、遺伝子操作などを施すことなくインタクトなタンパク質をそのままラベル化できるという利点を持つ。いずれの種網とも、生きた細胞の表層にある膜タンパク質のラベル化が可能なレベルまで開発が進んできた。

(4) 細胞内に存在する種々の生理活性物質の網羅的な分析のためには、ハイスループットな検出システムの構築も重要な課題である。DNA アレイに代表される基板上に検出すべき検体と相互作用する物質を並べたチップやアレイは、それを可能とする鍵となる基板材料と考えられる。DNA アレイに比べると、その他のアレイの開発はまだ発展途上であり、一般に遅れているのが現状である。我々は、タンパク質の活性を損なうことなくソフトに固定化するために、自己組織性の超分子ヒドロゲルを固定化材料としたセミウエットタンパク質アレイが有効であることを明らかにしていた。本研究では、それを更にさらに発展させて、糖結合タンパク質であるレクチンをヒドロゲルを用いて固定化したレクチンチップの開発に成功し、糖鎖の簡便な検出を可能とした。このような超分子ヒドロ

ゲルによるセミウエットアレイは、タンパク質以外のものも固定化して用いることができ、化学センサーやナノ多孔体MCMをヒドロゲルに固定化した化学センサーアレイの構築に成功した。このように、超分子ヒドロゲルを固定化材料として利用したセミウエットアレイは、細胞由来の生理活性物質の簡便でハイスループットな検出に有効な新規デバイスとなることを複数の事例からはっきりと示した。

(5) 三原は、 α ヘリックス構造をとるよう設計したペプチドを200種あらたに固相法により合成した。100種はLys残基に富む塩基性のもので、100種はGlu残基に富む酸性のペプチド群である。さらに、リン酸化反応を解析するためのキナーゼ基質ペプチドを10種、糖関連タンパク質を解析するためのManやGalなど単糖導入ヘリックスペプチドも20種以上設計合成した。

(6) 糖鎖認識能をもつタンパク質レクチンは糖鎖と相互作用することで生命現象において重要な働きを示す。レクチンに特異的な複合糖や糖タンパク質のマイクロアレイはレクチン類の高効率な検出を可能とする。我々は単糖をペプチドに導入することでより簡便で結合力の強い捕捉分子の獲得に成功した。

(7) 細胞アレイは、細胞そのものを用いるため、医薬品などの化合物による作用メカニズムや毒性などの情報を、より生体に近い情報として得ることのできるため近年非常に注目されている。我々は、ペプチドを固定化したペプチド型細胞アレイの研究を行い、光で切断される光切断リンカーを介して化合物を基板に固定化した細胞アレイの構築に成功した。また、基板から切り離されたペプチドの細胞導入活性のスクリーニング系の構築に成功した。

(8) 金薄膜がもつ特異な性質(金の異常反射)を活かした新規分子間相互作用検出(Anomalous Reflection of Gold, AR)法の開発を行っており、検出装置の小型化・簡素化・迅速化へのアプローチにも取り組んでいる。AR法は標識化合物を必要としないラベルフリー測定であり、単純かつ高感度なシグナル検出法である。種々の α ヘリックスペプチドを固定化した金薄膜を作製し、AR法を用いたカルモジュリンタンパク質CaMの定量的解析に成功した。さらにループ構造ペプチドを固定化した金基板を作成し、T7ファージに提示した酵母のタンパク質ライブラリーの解析にも成功した。

(9) 細胞内に存在する多様な分析対象を定量的に検出するためには、生体機能性分子の合目的な分子設計指針の確立と細胞内における分子物性の定量解析が必要である。そこで本研究では、杉本を中心に、細胞内環境

因子群（分子クラウディング、金属イオン、水素イオン（pH）など）が核酸（DNA と RNA）や核酸を基質とするタンパク質の構造とその熱力学的安定性、さらには機能に及ぼす効果を定量的に解析した。その結果、細胞を模倣した環境においては、核酸が標準構造以外の多様な高次構造を安定化させることが示された。そこで、その詳細を検討したところ、ワトソン・クリック塩基対からなる核酸構造は構造形成に伴い水分子を取り込むために、分子クラウディング環境下にあり水の活量が減少する細胞内環境下においては、構造安定性が低下することが示された。一方、代表的な非ワトソン・クリック塩基対であるフーグスティン塩基対からなる核酸の高次構造は構造形成に伴い水分子を放出することが解明された。この脱水反応が、分子クラウディング環境下で核酸の多様な高次構造が安定化する要因であることも明らかとなった。このような核酸構造のスイッチングおよびその熱力学的安定性の変化を利用することで、核酸を基質とするタンパク質の機能活性を制御することも可能となった。例えば、染色体末端に存在するテロメア DNA を伸長することで細胞のがん化や加齢に関与するテロメラーゼタンパク質の機能活性を合目的的に亢進・抑制することができた。さらに特筆すべきことに、得られた定量的パラメータを用いて、細胞内環境因子に応答する論理デバイス（ロジックゲート）や導電性ナノワイヤー、任意の RNA 配列を切断するユニバーサルリボザイム、細胞内の pH を計測できる DNA デバイス、細胞質内に任意の物質を運搬できる人工核酸などの分子材料群の創製もできた。このような成果から、細胞内における核酸の構造安定性を予測することが可能になり、生体シグナル解析に必要な機能性分子材料の設計指針を供することができた。

(10) 養王田らは、分子シャペロンの 1 種であるプレフォルディンの機能と構造の特性を利用した分子認識・操作ツールの開発を目指した。超好熱性古細菌 *Thermococcus* sp. strain KS-1 の 2 組のサブユニット ($\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$) の遺伝子を単離し、その配列を決定した。大腸菌内で α 及び β サブユニット遺伝子の組み合わせを変えて共発現させ、精製により 4 種類のプレフォルディン ($\alpha 1$ - $\beta 1$ 、 $\alpha 2$ - $\beta 1$ 、 $\alpha 1$ - $\beta 2$ 、 $\alpha 2$ - $\beta 2$) を得ることができた。ブタ心臓由来クエン酸合成酵素、ウシ肝臓由来カタラーゼ、オワンクラゲ由来緑色蛍光タンパク質を用いて 4 種類の PFD のアレスト活性を測定したところ、各プレフォルディンがアレスト活性を有し、異なる基質認識性を示した。 $\beta 1$ が単独で機能を有するテトラマーを形成することを明らかにし、その X 線結晶構造を解明した。この構造では、これまで未解明であった末端の変性蛋白質（基質）認識領

域まで明瞭な構造を解明することができた。超好熱性古細菌由来プレフォルディンが CdSe/ZnS/TOP0 系コア・シェル型量子ドットを認識・結合し、水溶液中での安定化することを明らかにした。この相互作用を、全反射顕微鏡を用いた 1 分子解析と HPLC を用いたゲルろ過により解析した。GCSF と GCSF 受容体の複合体構造に *T. KS-1* 由来プレフォルディン $\beta 1$ サブユニット 4 量体構造を重ね合わせるにより、プレフォルディンに GCSF 受容体結合能を付与できる可能性のあるアミノ酸変位体を設計し、作成した。作成した 6 種類の変位体のうち、Type C (Y18T・E98L・A105R・Q106K 変異体) が Antagonist 活性を示した。以上の結果から、プレフォルディンを用いた分子認識・操作ツール開発に関する基礎的知見を得ることが出来たと考えている。

(11) 金原らは、これまでに開発した光駆動分子はさみの構造をもとに、「刃」の部分に亜鉛ポルフィリンを導入した「光駆動分子ペンチ」を設計した。光駆動分子ペンチは、配位結合形成を利用して塩基性窒素原子を 2 つ有するゲスト分子と会合体を形成した。さらに光照射により、ホスト分子の動きと連動してゲスト分子の立体的な構造変化を起こすことに成功した。分子機械を利用した分子プローブの物性制御に向けた大きな進歩といえる。

(12) 末端プローブ分子、光駆動分子、これらを仲介するブリッジ分子から成る 3 分子系分子機械の構築に成功した。この系では、光駆動分子を異性化に伴い、これと相互作用しているブリッジ分子を介して、光駆動分子とは直接相互作用しない末端プローブ分子の構造変化を誘起することに成功した。これは分子の遠隔操作と呼べるものであり、分子プローブの物性制御への応用が期待される。

(13) シャペロニン GroEL の空孔入り口付近にサブユニットあたり 1 つのアズベンゼンを導入した修飾シャペロニンを調整した。この修飾シャペロニンは変性 GFP を取り込むが、その放出速度を光照射により可逆的に制御することが分かった。将来的には、プローブ分子を必要なタイミングで必要な量だけ放出するインテリジェントキャリアとしての応用が期待される。

(14) シャペロニン GroEL の空孔入り口付近にスピロピランを導入した修飾シャペロニンを調整した。これに $MgCl_2$ を添加したところ、長いチューブ状の会合体が形成することを見出した。さらに興味深いことに、ゲストとして変性タンパク質を取り込ませた後に $MgCl_2$ を添加すると、ナノチューブ内にゲストを内包できることを見いだした。このようなゲスト内包ナノチューブは、ナノチューブの高いアスペクト比により高い細胞膜透過性が期待できるため、分子プローブのデリバリ

一に適していると考えられる。

(15) 多数の機能団と生体分子を非共有結合的に糊付けできる「分子糊」を開発した。この分子糊は、ほとんどの生体分子中に存在しているオキシアニオン性官能基と超分子的に相互作用するグアニジニウムイオンを多数有しており、水中での強固な接着を実現した。実際、この分子糊はウシ血清アルブミン (BS のようなタンパク質と強く相互作用するだけでなく、微小管のようなタンパク質の集合体を安定化することを見いだした。

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 164 件)

1. Ojida A, Sakamoto T, Inoue M, Fujishima S, Lippens G, Hamachi I. Fluorescent BODIPY-Based Zn(II)-Complex as a Molecular Probe for Selective Detection of Neurofibrillary Tangles in the Brains of Alzheimer's Disease Patients. *J. Am. Chem. Soc.*, ASAP Article, 2009. (査読有)

2. Tsukiji S, Miyagawa M, Takaoka Y, Tamura T, Hamachi I. Ligand-directed tosyl chemistry for protein labeling in vivo. *Nature Chemical Biology*, 5:341-343, 2009. (査読有)

3. Wada A, Tamaru S, Ikeda M, Hamachi I. MCM-Enzyme-Supramolecular Hydrogel Hybrid as a Fluorescence Sensing Material for Poly-anions of Biological Significance. *J. Am. Chem. Soc.*, 131: ASAP Article, 2009. (査読有)

4. Syahir A, Tomizaki K -Y, Kajikawa K, Mihara H. Poly(amidoamine) dendrimer-modified gold surfaces for anomalous reflection of gold (AR) method to detect biomolecular interactions. *Langmuir*, 25:3667-3674, 2009. (査読有)

5. Miyoshi D, Nakamura K, Tateishi-Karimata H, Ohmichi T, Sugimoto N. Hydration of Watson-Crick base pairs and dehydration of Hoogsteen base pairs inducing structural polymorphism under molecular crowding conditions. *J Am Chem Soc*, 131: 3522-3531, 2009. (査読有)

6. Okuro K, Kinbara K. Tsumoto, Ishii N, Aida T, Molecular Glues Carrying Multiple Guanidinium Ion Pendants via an Oligoether Spacer: Stabilization of Microtubules against Depolymerization. *J. Am. Chem. Soc.* 131: 1626-1627, 2009. (査読有)

7. Biswas S, Kinbara K. Oya N, Ishii N, Taguchi H, Aida T, A Tubular Biocontainer: Metal Ion-Induced 1D Assembly of a Molecularly Engineered Chaperonin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, in press. (査読有)

8. Ojida A, Takashima I, Kohira T, Nonaka H, Hamachi I. Turn-on Fluorescence Sensing of Nucleoside Polyphosphates Using a Xanthene-Based Zn(II) Complex Chemosensor. *J. Am. Chem. Soc.*, 130:12095-12101, 2008. (査読有)

9. Yu H. -Q, Zhang D. -H, Gu X. -B, Miyoshi D, Sugimoto N. Regulation of telomerase activity by the thermodynamic stability of a DNA x RNA hybrid. *Angew Chem Int Ed*, 47: 9034-9038, 2008. (査読有)

10. Ohtaki A, Kida H, Miyata Y, Ide N, Yonezawa A, Arakawa T, Iizuka R, Noguchi K, Kita A, Odaka M, Miki K, Yohda M. Structure and molecular dynamics simulation of archaeal prefoldin: the molecular mechanism for binding and recognition of nonnative substrate proteins. *J Mol Biol*, 376: 1130-1141, 2008. (査読有)

11. Kida H, Sugano Y, Iizuka R, Fujihashi M, Yohda M. Miki, K. Structural and molecular characterization of the prefoldin beta subunit from *Thermococcus* strain KS-1. *J Mol Biol*, 383: 465-474, 2008. (査読有)

12. Iizuka R, Sugano Y, Ide N, Ohtaki A, Yoshida T, Fujiwara S, Imanaka T, Yohda M. Functional characterization of recombinant prefoldin complexes from a hyperthermophilic archaeon, *Thermococcus* sp. strain KS-1. *J Mol Biol*, 377: 972-983, 2008. (査読有)

13. Kai H, Nara S, Kinbara K. Aida T, Toward Long-Distance Mechanical Communication: Studies on a Ternary Complex Interconnected by a Bridging Rotary Module. *J. Am. Chem. Soc.*, 130: 6725-6727, 2008. (査読有)

14. Tomizaki K -Y, Mihara H. Phosphate-Mediated Molecular Memory Driven by Two Different Protein Kinases as Information Input Elements. J. Am. Chem. Soc., 129: 8345-8352, 2007. (査読有)

15. Zako T, Murase Y, Iizuka R, Yoshida T, Kanzaki T, Ide N, Maeda M, Funatsu T, Yohda M. Localization of prefoldin interaction sites in the hyperthermophilic group II chaperonin and correlations between binding rate and protein transfer rate. J Mol Biol, 364: 110-120, 2007. (査読有)

16. Horiuchi H, Iwamia N, Tachibana F, Ohtaki A, Iizuka R, Zako T, Oda M, Yohda M., Tani T. Yohda M, Tani T. J Luminescence, 127:192-197, 2007. (査読有)

17. Usui K, Tomizaki K -Y, Ohyama T, Nokihara K, Mihara H. A Novel Peptide Microarray for Protein Detection and Analysis Utilizing a Dry Peptide Array System. Mol. BioSyst., 2:113-121, 2006. (査読有)

18. Usui K, Tomizaki K -Y, Mihara H. Protein-fingerprint data mining of a designed α -helical peptide array. Mol. BioSyst., 2: 417-420, 2006. (査読有)

19. Miyoshi D, Inoue M, Sugimoto N. DNA Logic Gates Based on Structural Polymorphism of Telomere DNA Molecules Responding to Chemical Input Signals. Angew Chem Int Ed, 45: 7716-7719, 2006. (査読有)

20. Miyoshi D, Karimata H, Sugimoto N. Hydration regulates thermodynamics of G-quadruplex formation under molecular crowding conditions. J Am Chem Soc, 128: 7957-7963, 2006. (査読有)

21. Muraoka T, Kinbara K., Aida T, Mechanical Twisting of a Guest by a Photoresponsive Host. Nature, 440: 512-515, 2006. (査読有)

22. Muramatsu S, Kinbara K., Taguchi, H, Ishii N, Aida T, Semibiological Molecular Machine with an Implemented "AND" Logic Gate for Regulation of Protein Folding. J. Am. Chem. Soc., 128: 3764-3769, 2006. (査読有)

23. Nakata E, Kosh Y, Koga E, Katayama Y, Hamachi I. Double-Modification of Lectin Using Two Distinct Chemistries for Fluorescent Ratiometric Sensing and Imaging Saccharides in Test Tube or in Cell. J. Am. Chem. Soc., 127(38):13253-13261, 2005. (査読有)

24. Tomizaki K -Y, Usui K, Mihara H. Protein-Detecting Microarrays: Current Accomplishments and Requirements. ChemBioChem, 6:782-799, 2005. (査読有)

25. Nakano S, Uotani Y, Uenishi K, Fujii M, Sugimoto N. Site-selective RNA Cleavage by DNA Bearing a Base Pair-Mimic Nucleoside. J Am Chem Soc, 127: 4350-4353, 2005. (査読有)

[学会発表] (計 464 件)

[図書] (計 36 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 13 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浜地 格 (HAMACHI ITARU)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 90202259

(2) 研究分担者

三原 久和 (HISAKAZU MIHARA)

東京工業大学・生命理工学研究科・教授

研究者番号: 30183966

杉本 直己 (NAOKI SUGIMOTO)

甲南大学・理工学部・教授

研究者番号: 60206430

養王田 正文 (MASAFUMI YOHTA)

東京農工大学・共生科学技術研究部・教授

研究者番号: 50250105

金原 数 (KAZUSHI KINBARA)

東北大学・多元物質科学研究所・准教授

研究者番号: 30282578