

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：学術創成研究費  
研究期間：2005～2009  
課題番号：17GS0221  
研究課題名（和文）  
生理活性物質と標的蛋白質の微視的相互作用解明のための化学構造生物学  
研究課題名（英文）  
Chemical proteomics to reveal interaction between chemicals and proteins at angstrom level  
研究代表者  
長田 裕之 (Osada Hiroyuki)  
独立行政法人理化学研究所・ケミカルバイオロジー研究基盤施設・施設長  
研究者番号：80160836

## 研究成果の概要（和文）：

有機化学と分子生物学を融合させたケミカルバイオロジー及び構造生物学の両分野を融合した「化学構造生物学研究」を創成した。複雑多岐な生理活性物質（リガンド）と細胞内標的蛋白質（受容体）の相互作用を効率的に検出する化合物アレイ法を確立し、更にリガンドと受容体の共結晶解析を行い微視的相互作用解析に成功した。生理活性を有する化合物とその標的蛋白質を効率的に解析する事が可能となったことで、医薬開発・生命科学への寄与が期待される。

## 研究成果の概要（英文）：

Chemical biology is the interdisciplinary research area combining organic chemistry and molecular biology. In this study, we fused the research of both chemical biology and structural biology to construct a novel academic framework. We have developed chemical array system which can efficiently detect an interaction between bioactive small molecules (ligands) and their target proteins (receptors), and rapidly analyze the structure-activity relationship. Moreover, the interaction between a ligand and its receptor was successfully confirmed by co-crystallography. Our research outline is expected to contribute to drug discovery and progress of bioscience.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	85,500,000	25,650,000	111,150,000
2006 年度	85,500,000	25,650,000	111,150,000
2007 年度	81,000,000	24,300,000	105,300,000
2008 年度	76,500,000	22,950,000	99,450,000
2009 年度	76,500,000	22,950,000	99,450,000
総計	405,000,000	121,500,000	526,500,000

研究分野：理工学

科研費の分科・細目：複合新領域・生物分子科学

キーワード：化学生物学、構造生物学、バイオプローブ、蛋白質、相互作用

## 1. 研究開始当初の背景

有機化学を武器として生命現象を解明しようとするケミカルバイオロジー研究(化学生物学的研究)、すなわち、化学を基盤とした化学と生物学の学際研究の必要性は世界的に認識されており、1997年にハーバード大学内に Institute of Chemistry and Chemical Biology が設立された。これを契機として、米国では続々と化学系学部の再編が行われ、ケミカルバイオロジー研究が活発に行われている。それに比較して、我が国におけるケミカルバイオロジー研究は現時点では非常に層が薄く遅れている感は否めない。我々は、日本が伝統的に強みを持つ天然物化学を中心とした有機化学と分子生物学を融合させたケミカルバイオロジー研究を推進していた。

## 2. 研究の目的

動的な生命活動を理解するためには、低分子化合物(リガンド)と蛋白質(受容体)との微視的な相互作用を解析することが必須である。本研究では、生理活性低分子とその標的蛋白質に焦点を絞り、「化学構造生物学研究」の研究領域を創成して、医薬開発ならびに社会経済の発展に資することを目標とする。

## 3. 研究の方法

本申請課題では、以下の研究を実施する。

(1)リガンドと受容体の相互作用解明のための検出技術の開発を行い、構造活性相関を迅速に解明する手法を開拓する。(2)有機合成により得られた基質類縁体を用いて共結晶構造解析を行い、リガンドと受容体の微視的相互作用を解析する。(3)リガンドの官能基置換と受容体のアミノ酸置換を論理的に行い、上記相互作用を実証する。

## 4. 研究成果

### (1)受容体・リガンドの効率的検出

受容体-リガンド間の微視的相互作用の迅速な解析に向けた化合物アレイ構築に成功し、様々な蛋白質に対する化合物の相互作用解析を可能にした。また、標的蛋白質を含む精製度が低い細胞破碎抽出液を用いた場合においても、化合物アレイにより相互作用を検出できる手法を確立した。

化合物アレイ技術をさらに発展させ、各々では標的に結合しないが、2種類の化合物を1箇所スポットすることで、標的蛋白質に結合する事を可能とする「フラグメントベース化合物アレイ法」を開発した。本法を用いて、破骨細胞の酸性化に関わる carbonic

anhydrase II の新規リガンドを見出した。

更に、ヒト p38 発現大腸菌の増殖遅延が、阻害剤添加により解除される現象を利用したスクリーニング系を開発し、新規ベンジルクマリン化合物を見出した。増殖遅延の現象が阻害剤と蛋白質との物理的な相互作用によって起こることを、本研究課題により開発された表面プラズモン共鳴 (SPR) イメージング法によって確認した。

化合物アレイを用いた受容体・リガンドの効率的検出手法は、独自に開発したものである。生理活性を有する化合物とその標的蛋白質を効率的に解析する事が可能となったことで、医薬開発・生命科学への寄与が期待される。

### (2)蛋白質と低分子化合物の微視的相互作用解析

ブレオマイシン結合タンパク質 Shble とブレオマイシン誘導体の相互作用様式の詳細を明らかにするために、Shble と bleomycin A6 の共結晶構造解析を行った。その結果 1.6Å 分解能の共結晶構造が得られた。明らかになったリガンド結合様式により、種々のブレオマイシン誘導体の結合能に対する構造的な説明ができた。

メチルゲルフェリンとグリオキサラーゼの共結晶構造解析を行った。真菌由来化合物ゲルフェリンのメチルエステル体であるメチルゲルフェリン (M-GFN) がグリオキサラーゼ I (GL01) を標的とすることがこれまでに明らかにされていた。そこで M-GFN の阻害機構の詳細を明らかにするために M-GFN と GL01 の複合体の X線結晶構造解析を行い、1.7Å 分解能での構造を得た。この構造モデルでは、M-GFN は GL01 の基質ポケットに結合し、M-GFN の有する二つの水酸基が GL01 の活性部位に存在する亜鉛イオンに配位していた。これまでに報告された GSH 誘導体型阻害剤と GL01 の複合体構造では、阻害剤の GSH 部が GL01 のアミノ酸残基と水素結合を形成しているのに対し、M-GFN では GSH 部に相当する領域において疎水性相互作用を主とした相互作用をしていた。すなわち既存の GSH 誘導体型 GL01 阻害剤とは異なる結合様式をとっていることが明らかとなった。

Trp 代謝の鍵酵素インドールアミン 2, 3 ジオキシゲナーゼ、更に生理活性物質 (violacein、vitamine D) の生合成に関わる酵素 (VioE、シトクロム P450 SU-1) の結晶構造解析に成功し、生合成分子機構の解析が可能となった。

以上のように、世界に先駆けて明らかにした結晶構造解析の成果は、新規誘導体創製に直結する。蛋白質と低分子化合物の微視的相互作用を解析する事は、医薬品開発に向けて益々重要になると考えられる。

### (3)蛋白質リガンドの相互作用の実証

蛋白質と標的分子との相互作用の実証に向けた研究を展開し、生物活性を有する天然物 Iejimalide、Brasilicardin A、Epoxyquinol B、の標的蛋白質が、それぞれ V-ATPase、アミノ酸トランスポーター systemL (4F2/CD98 複合体)、VEGF2 であることを証明した。Azaspirene は、Raf-1 活

性化を阻害する事により血管新生を抑制する事を見出した。また、プロテインホスファターゼ阻害剤として見出したホスラクトマイシン (PLM) 類縁体の一種デアミノヒドロキシ型 PLM が、ヒト慢性骨髄性白血病 HL60 細胞の分化を誘導することを見出した。

蛋白質リガンドの相互作用研究を効率的に進めるうえで、有機合成、生合成手法を駆使する事が重要である。そこで、cytotrienin A の不斉全合成を達成し、誘導體合成、プローブ合成への道を切り開いた。また、Reveromycin A の新規合成法開発の一環として  $\omega$ -ヒドロキシピランの酸化的閉環反応を利用した 6,6-スピロケタル形成反応を開発した。また、チロシンホスファターゼ阻害剤 RK-682 の生合成機構を解析し、新規酵素 RkD により 3-oxoacyl thioester と glyceryl-ACP を基質としてテトロン酸を形成する事を明らかにした。

蛋白質と標的分子の相互作用の研究は、国内外で広く行われているが、標的を明らかにすることは容易ではない。本研究によって、興味ある生物活性を有する天然物の標的解明に成功した事は特筆に値する。

## 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 176 件)

- (1) Usui, T. (8 名中 7 番目), Osada, H. (8 名中 8 番目), Application of proteomic profiling based on 2-DIGE for classification of compounds according to the mechanism of action., *Chem. Biol.*, in press, 査読有
- (2) Osada, H. (16 名中 6 番目), Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl(+) leukemic cells acquiring stem-like characteristics in a hypoxic environment., *Cell Death Differ.*, in press, 査読有
- (3) Hayashi, Y. (4 名中 4 番目), One-pot synthesis of chiral bicycle [3.3.0] octatrienes using diphenylprolinol silyl ether-mediated ene-type reaction., *Tetrahedron*, in press, 査読有
- (4) Osada, H. (10 名中 7 番目), Modulation of E-cadherin expression by K-Ras; involvement of DNA methyltransferase-3b., *Carcinogenesis*, in press, 査読有
- (5) Takahashi, S. (8 名中 1 番目), Osada, H. (8 名中 8 番目), Biochemical characterization of a novel indole prenyltransferase from *Streptomyces* sp. SN-593., *J. Bacteriol.*, 192, 2839-2851 (2010), 査読有
- (6) Usui, T. (4 名中 2 番目), Yoshida, M. (4 名中 4 番目), Garbled messages and corrupted translations., *Nat. Chem. Biol.*, 6, 189-198 (2010), 査読有
- (7) Usui, T. (8 名中 6 番目), Syntheses and biological evaluation of irciniastatin A and the C1-C2 alkyne analogue., *Org. Lett.*, 12, 1040-1043 (2010), 査読有
- (8) Hayashi, Y. (2 名中 2 番目), Syntheses of fumagillin and ovalicin., *Eur. J. Chem.*, 16, 3884-3901 (2010), 査読有
- (9) Osada, H. (11 名中 10 番目), Functional characterization of TtnD and TtnF unveiling new insights into tautomycetin biosynthesis., *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 6663-6671 (2010), 査読有
- (10) Osada, H. (9 名中 8 番目), Discovery of novel antiviral agents directed against the influenza A virus nucleoprotein using photo-cross-linked chemical arrays., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 394, 721-727 (2010), 査読有
- (11) Osada, H. (11 名中 9 番目), Yoshida, M. (11 名中 11 番目), A novel yeast cell-based screen identifies flavone as a tankyrase inhibitor., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 394, 569-573 (2010), 査読有
- (12) Osada, H. (7 名中 6 番目), In vitro reconstruction of tetronate RK-682 biosynthesis., *Nat. Chem. Biol.*, 6, 99-101 (2010), 査読有
- (13) Osada, H. (8 名中 7 番目), Cleavable linker for photo-cross-linked small-molecule affinity matrix., *Bioconjugate Chem.*, 21, 182-186 (2010), 査読有
- (14) Osada, H. (6 名中 6 番目), Genome-wide maps of mononucleosomes and dinucleosomes containing hyper-acetylated histones of *Aspergillus fumigatus*., *PLoS One*, 5, 9916 (2010), 査読有
- (15) Usui, T. (7 名中 5 番目), The cytotoxic macrolide FD-891 induces caspase-8-dependent mitochondrial release of cytochrome c and subsequent apoptosis in human leukemia Jurkat cells., *J. Antibiot.*, 62, 507-512 (2009), 査読有
- (16) Takeya, H. (10 名中 5 番目), Usui, T. (10 名中 7 番目), Takahashi, S. (10 名中 8 番目), Osada, H. (10 名中 10 番目), Identification of cytochrome P450s required for fumitremorgin biosynthesis in *Aspergillus fumigatus*., *Chembiochem*, 23, 920-928 (2009), 査読有
- (17) Usui, T. (8 名中 7 番目), Osada, H. (8 名中 8 番目), A cell-based screening to detect inhibitors of BRAF signaling

- pathway., *J. Antibiot.*, 62, 105-107 (2009), 査読有
- (18) Osada, H. (2名中2番目), Osteoclast-targeting small molecules for the treatment of neoplastic bone metastases., *Cancer Sci.*, 100, 1999-2005 (2009), 査読有
- (19) Okumura, H. (8名中2番目), Osada, H. (8名中10番目), Structure-affinity relationship study of bleomycins and Shble protein by use of a chemical array., *Chembiochem*, 10, 845-852 (2009), 査読有
- (20) Saito, A. (4名中2番目), Osada, H. (4名中4番目), A p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor screening method using growth recovery of *Escherichia coli* as an index., *Anal. Biochem.*, 388, 128-133 (2009), 査読有
- (21) Osada, H. (5名中4番目), Involvement of cyclophilin D in mitochondrial permeability transition induction in intact cells., *Arch. Biochem. Biophys.*, 481, 59-64 (2009), 査読有
- (22) Osada, H. (5名中5番目), Genome-wide maps of mono- and di-nucleosomes of *Aspergillus fumigatus*., *Bioinformatics*, 25, 2295-2297 (2009), 査読有
- (23) Takahashi, S. (9名中3番目), Osada, H. (9名中4番目), Functional analyses of cytochrome P450 genes responsible for the early steps of brassicicene C biosynthesis., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 5640-5643 (2009), 査読有
- (24) Osada, H. (2名中1番目), Exploring the chemical space of microbial natural products., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 13, 133-134 (2009), 査読有
- (25) Osada, H. (10名中7番目), ATM blocks tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress., *FEBS Lett.*, 583, 903-908 (2009), 査読有
- (26) Osada, H. (7名中6番目), Yoshida, M. (7名中7番目), Kerriamycin B inhibits protein SUMOylation., *J. Antibiot.*, 62, 221-224 (2009), 査読有
- (27) Osada, H. (7名中7番目), Deficiency in chromosome congression by the inhibition of PLK1 polo box domain-dependent recognition., *J. Biol. Chem.*, 284, 2344-2353 (2009), 査読有
- (28) Osada, H. (4名中3番目), Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B by lupeol and lupenone isolated from *Sorbus commixta*., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 24, 1056-1059 (2009), 査読有
- (29) Osada, H. (6名中5番目), Characterization of the tautomycetin biosynthetic gene cluster from *Streptomyces griseochromogenes* provides new insight into dialkylmaleic anhydride biosynthesis., *J. Nat. Prod.*, 72, 450-459 (2009), 査読有
- (30) Osada, H. (7名中7番目), Polo-like kinase 1 phosphorylates and regulates Bcl-x(L) during pironetin-induced apoptosis., *Oncogene*, 28, 107-116 (2009), 査読有
- (31) Osada, H. (8名中7番目), Functional characterization of ttmM unveils new tautomycin analogs and insight into tautomycin biosynthesis and activity., *Org. Lett.*, 11, 1639-1642 (2009), 査読有
- (32) Hayashi, Y. (10名中1番目), Takeya, H. (10名中9番目), Osada, H. (10名中10番目), The asymmetric total synthesis of (+)-cytotrienin A, an ansamycin-type anticancer drug., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 6657-6660 (2008), 査読有
- (33) Shiro, Y. (5名中4番目), Crystal structure of VioE, a key player in the construction of the molecular skeleton of violacein., *J. Biol. Chem.*, 283, 6459-6466 (2008), 査読有
- (34) Shiro, Y. (8名中6番目), Purification and functional characterization of human 11 $\beta$  hydroxylase expressed in *E. coli*., *FEBS J.*, 275, 799-810 (2008), 査読有
- (35) Shiro, Y. (9名中8番目), Crystal structure of CYP105A1 (P450SU-1) in complex with 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>., *Biochemistry*, 47, 4017-4027 (2008), 査読有
- (36) Takeya, H. (15名中13番目), Osada, H. (15名中14番目), Synthesis and structure-activity relationship studies on tryprostatin A, an inhibitor of breast cancer resistance protein., *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 4626-4651 (2008), 査読有
- (37) Shimizu, T. (10名中1番目), Usui, T. (10名中2番目), Osada, H. (10名中9番目), Synthesis and biological activities of reveromycin A and spirofungin derivatives., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 3756-3760 (2008), 査読有
- (38) Usui, T. (7名中2番目), Hayashi, Y. (7名中5番目), Takeya, H. (7名中6番目), Osada, H. (7名中7番目), A fungal metabolite, epoxyquinol B inhibits the NF-kappaB signal through the crosslinking of TAK1., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72, 1894-1900 (2008), 査読有
- (39) Osada, H. (5名中5番目), Robust and systematic drug screening method using

- chemical arrays and the protein library: Identification of novel inhibitors of carbonic anhydrase II., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72, 2739-2749 (2008), 査読有
- (40) Usui, T. (7名中3番目), Osada, H. (7名中5番目), Synthesis and anti-angiogenic activity of cortistatin analogs., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72, 2992-2997 (2008), 査読有
- (41) Takeya, H. (8名中2番目), Kojima, S. (8名中4番目), Osada, H. (8名中8番目), Azaspirene, a fungal product, inhibits angiogenesis by blocking Raf-1 activation., *Cancer Sci.*, 99, 1853-1858 (2008), 査読有
- (42) Osada, H. (12名中10番目), Inhibition of bone and muscle metastases of lung cancer cells by a decrease in the number of monocytes/macrophages., *Cancer Sci.*, 99, 1595-1602 (2008), 査読有
- (43) Saito, A. (6名中1番目), Osada, H. (6名中6番目), Improvement of photoaffinity SPR imaging platform and determination of binding site of p62/SQSTM1 to p38 MAP kinase., *Chemistry Asian J.*, 3, 1607-1612 (2008), 査読有
- (44) Usui, T. (8名中2番目), Hayashi, Y. (8名中6番目), Takeya, H. (8名中7番目), Osada, H. (8名中8番目), Fungal metabolite, epoxyquinol B, crosslinks proteins by epoxy-thiol conjugation., *J. Antibiot.*, 61, 94-97 (2008), 査読有
- (45) Saito, A. (4名中3番目), Osada, H. (4名中4番目), Specific regulation of cytokine dependent p38 MAP kinase activation by p62/SQSTM1., *J. Biochem.*, 143, 765-772 (2008), 査読有
- (46) Osada, H. (5名中4番目), Characterization of the tautomycin biosynthetic gene cluster from *Streptomyces spiroverticillatus* unveiling new insights into dialkylmaleic anhydride and polyketide biosynthesis., *J. Biol. Chem.*, 283, 28607-28617 (2008), 査読有
- (47) Takeya, H. (7名中2番目), Usui, T. (7名中3番目), Hayashi, Y. (7名中6番目), Osada, H. (7名中7番目), Epoxyquinol B shows antiangiogenic effects by inhibiting not only VEGFR2 but also EGFR, FGFR, and PDGFR., *Oncol. Res.*, 17, 11-21 (2008), 査読有
- (48) Okumura, H. (11名中2番目), Osada, H. (11名中11番目), The identification of an osteoclastogenesis inhibitor through the inhibition of glyoxalase I., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 11691-11696 (2008), 査読有
- (49) Osada, H. (7名中6番目), Inhibition of Hsp90 activates osteoclast c-Src signaling and promotes growth of prostate carcinoma cells in bone., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 15541-15546 (2008), 査読有
- (50) Osada, H. (6名中6番目), Distribution of photo-cross-linked products from 3-aryl-3-trifluoro-methyl diazirines and alcohols., *Tetrahedron*, 64, 5692-5698 (2008), 査読有
- (51) Usui, T. (6名中4番目), Osada, H. (6名中5番目), Antiproliferating activity of the mitotic inhibitor pironetin against vindesine- and paclitaxel-resistant human small cell lung cancer H69 cells., *Anticancer Res.*, 27, 729-736 (2007), 査読有
- (52) Usui, T. (7名中3番目), Osada, H. (7名中5番目), Glaziovianin A, a new isoflavone, from the leaves of *Ateleia glazioviana* and its cytotoxic activity against human cancer cells., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 3091-3094 (2007), 査読有
- (53) Osada, H. (7名中7番目), Involvement of disulfide bond formation in the activation of heparanase., *Cancer Res.*, 67, 7841-7849 (2007), 査読有
- (54) Osada, H. (6名中4番目), Synthesis of (+)-vinblastine and its analogues., *Org. Lett.*, 9, 4737-4740 (2007), 査読有
- (55) Usui, T. (7名中5番目), Osada, H. (7名中7番目), Iejimalides shows anti-osteoclast activity via V-ATPase inhibition., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 1364-1370 (2006), 査読有
- (56) Usui, T. (7名中1番目), Osada, H. (7名中7番目), Brasilicardin A, a natural immunosuppressant, targets amino acid transport system L., *Chem. Biol.*, 13, 1153-1160 (2006), 査読有
- (57) Shiro, Y. (6名中6番目), Crystal structure of human indoleamine 2,3-dioxygenase: insight into the catalytic mechanism of O<sub>2</sub> incorporation by a heme-containing dioxygenase., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 2611-2616 (2006), 査読有
- (58) Osada, H. (3名中3番目), Suppression of apoptosis by cyclophilin D via stabilization of hexokinase II

mitochondrial binding in cancer cells., *J. Biol. Chem.*, 281, 14314-14320 (2006), 査読有

- (59) Osada, H. (7名中6番目), Reveromycin A inhibits osteolytic bone metastasis of small-cell lung cancer cells, SBC-5, through an anti-osteoclastic activity., *Clin. Cancer Res.*, 11, 8822-8828 (2005), 査読有
- (60) Osada, H. (7名中7番目), Cyclin-dependent kinase (CDK) phosphorylation destabilizes somatic Weel via multiple pathways., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 11663-11668 (2005), 査読有
- (61) Osada, H. (4名中4番目), Epoxytwinol A, a novel unique angiogenesis inhibitor with C2 symmetry, produced by a fungus., *Chem. Commun.*, 20, 2575-2577 (2005), 査読有

[学会発表] (計 335 件)

- (1) Hayashi, Y., Large nonlinear effect observed in the enantiomeric excess of proline in solution and that in the solid state, and its implication to the homochirality in this universe., 238th American Chemical Society National Meeting, 2009年8月17日, Washington, D. C., USA
- (2) Osada, H., Metabolomic and genomic analyses of *Streptomyces reveromyceticus*, a producer of antiosteoclasts compound., INDUSTRIAL MICROBIOLOGY & BIOTECHNOLOGY, Society for Industrial Microbiology Annual Meeting, 2007年7月31日, Denver, USA

[図書] (計 13 件)

- (1) Osada, H. Ed., A John Wiley & Sons, Inc., Protein Targeting with Small Molecules., 2009, 289

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

- (1) 名称: 光学活性テトラヒドロピラン化合物の製造方法  
発明者: 林 雄二郎  
権利者: 東京理科大学  
種類: 特許権  
番号: 特願 2009-165510  
出願年月日: 平成 21 年 7 月 14 日  
国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

長田 裕之 (Osada Hiroyuki)

独立行政法人理化学研究所・ケミカルバイオロジー研究基盤施設・施設長  
研究者番号: 80160836

### (2) 研究分担者

齊藤 安貴子 (Saito Akiko)

独立行政法人理化学研究所・化学情報・化合物創製チーム・協力研究員  
研究者番号: 40415162

清水 猛 (Shimizu Takeshi)

独立行政法人理化学研究所・化学情報・化合物創製チーム・特別嘱託職員  
研究者番号: 80087569

城 宜嗣 (Shiro Yoshitsugu)

独立行政法人理化学研究所・城生体金属科学研究室・主任研究員  
研究者番号: 70183051

掛谷 秀昭 (Takeya Hideaki)

京都大学・薬学研究科・教授  
研究者番号: 00270596

臼井 健郎 (Usui Takeo)

筑波大学・生命環境科学研究科・准教授  
研究者番号: 60281648

林 雄二郎 (Hayashi Yujiro)

東京理科大学・工学部・教授  
研究者番号: 00198863

小嶋 聡一 (Kojima Soichi)

独立行政法人理化学研究所・分子リガンド生物研究チーム・チームリーダー  
研究者番号: 10202061

### (3) 連携研究者

吉田 稔 (Yoshida Minoru)

独立行政法人理化学研究所・吉田化学遺伝学研究室・主任研究員  
研究者番号: 80191617

高橋 俊二 (Takahashi Shunji)

独立行政法人理化学研究所・化学情報・化合物創製チーム・専任研究員  
研究者番号: 30311608

奥村 英夫 (Okumura Hideo)

独立行政法人理化学研究所・化合物ライブラリー評価研究チーム・基礎科学特別研究員  
研究者番号: 90377903