

令和 4 年 6 月 26 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02831

研究課題名(和文)合成単分子シャペロンの開発

研究課題名(英文)Development of Synthetic Unimolecular Chaperon

研究代表者

金原 数 (Kinbara, Kazushi)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：30282578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らがこれまで開発してきた短鎖単分散オリゴエチレングリコールと多価アルコールからなるタンパク質凝集抑制分子をベースに、その分子骨格中に有機金属触媒を埋め込むために適切なりリガンド部位を導入することを計画した。その結果、構造化PEG分子の系統的な構築法を開発するとともに、イミダゾリニウム部位を導入したリガンド分子の合成に成功した。また、リガンド分子が、イミダゾリニウム部位とアニオンとの相互作用により、二分子膜を介したアニオン輸送体としてはたらくという、予想外の成果を得ることができた。リガンド分子については、目的とする有機金属触媒の合成に利用できることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、触媒開発の意味について、物質合成ではない新たな機能に着目するという観点から、学術的、社会的に貢献できるものと期待される。また、偶然発見されたアニオン輸送体としてはたらきについては、医学的観点からも意義のある結果である。

研究成果の概要(英文)：Based on the structured PEGs consisting of monodisperse short oligoethylene glycols, which suppress thermal protein aggregation, we planned to introduce ligand units for organometallic catalysts in the molecular skeleton. Indeed, we have succeeded in developing a systematic method for the systematic construction of structured PEG molecules, and also in synthesizing ligand molecules bearing imidazolium moieties in the molecular skeleton. The ligand molecule was serendipitously found to act as an anion transporter across the lipid bilayer membranes, where interaction between the cationic C-H and anion was suggested to play an essential role for the transport capability. Also, we got results suggesting that the ligand molecules can be used for the synthesis of the desired organometallic catalysts.

研究分野：有機化学

キーワード：イオン輸送 構造化PEG 大環状化合物 有機金属触媒 分子シャペロン タンパク質凝集抑制

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

タンパク質の高次構造形成（フォールディング）においては、水中でより安定である凝集体の生成を防ぎつつ、多数の相互作用部位を有する巨大分子の複雑なコンフォメーションを制御する必要がある。生体中では分子シャペロンに代表される ATPase と呼ばれる酵素が、触媒反応によって引き起こされる分子の動き、すなわち非平衡状態を巧みに利用して、不適切な相互作用をしている高分子鎖を解きほぐし、準安定状態とも言えるタンパク質のフォールド状態の形成を促進している。これと類似して、凝集したタンパク質の分解や不溶性生体高分子として知られるセルロースの分解も、バルク状の生体高分子の塊を解きほぐしながら進行する。このような生体高分子化合物にはたらく数多の相互作用を、非平衡状態にある分子のダイナミクスを利用して人為的に操作し、フォールディングや凝集状態を制御することは、生命科学・医療の面から必要性が高いばかりでなく、純粋に物理・化学的観点からも非常に重要な挑戦といえる。しかしながら、現時点で、これを可能とする人工物質の設計指針は全くない。

2. 研究の目的

本研究は、ATPase として知られる分子シャペロンの機能を模倣し、触媒反応がもたらす非平衡状態を利用して、変性したタンパク質を解きほぐしながらリフォールディングを促す、新しい概念の合成単分子シャペロンの開発を目的とした。将来的には、これをアミロイド等へのタンパク質凝集体へと適用し、タンパク質の凝集抑制と脱凝集化を実現することを目指し、まずはこのための基本的な設計指針を打ち立てることを目指して検討を行うこととした。これを実現するため、申請者がこれまで開発してきた短鎖単分散オリゴエチレングリコールからなるタンパク質凝集抑制分子（Engineered PEG）をベースに、その分子骨格中に有機金属触媒を埋め込むために適切なりガンド部位を導入することを計画した。さらに、得られたりガンドを利用して有機金属触媒を構築し、この触媒の触媒反応によって引き起こされる分子の動きを利用して、タンパク質のリフォールディングに挑戦することを目指した。

これまでに申請者は、系中に大量に導入することで効果を発揮する既存のタンパク質安定化剤とは異なり、ごく少量でタンパク質の凝集を効果的に抑制する短鎖単分散オリゴエチレングリコール誘導体（Engineered PEGs）の開発に成功してきた（参考文献 1-3）。Engineered PEG は、短鎖単分散オリゴエチレングリコールを基本ユニットとし、これをリンカーとして多価アルコールを介してエーテル結合で連結した分子で、PEG 鎖を主骨格として様々なサイズや、形状のバリエーションを構築することができる。これらの中で、3つのテトラエチレングリコールとペンタエリスリトールを組み合わせて三角形に二次元構造化した分子（図 1, 3TEG）が、汎用ポリマーである直鎖状 PEG と比較し、低い温度で脱水和を起こし疎水性を増す性質を有することを明らかにした。さらに、この性質を利用することで、3TEG により既存の安定化剤と比較して極めて低濃度（数 mM 程度）でリゾチームの熱凝集を抑制することに成功した（参考文献 1）。また、3TEG にみられた分子のトポロジーの効果に加え、PEG 鎖間のリンカーとして芳香環部位を導入した両親媒性構造を有する分子が、リゾチームに対して優れた熱凝集抑制効果を示すことも見出している（特願 2016-36136, WO2017-JP6089）。これらのことから、PEG を基本とする凝集抑制分子設計指針として、短鎖単分散 PEG の構造化に加え、芳香環部位の導入も効果的であることを提案している。さらに最近、これらの要素を集約した分子として、三角形の構造に芳香環を導入した分子 3PhOEG を設計し、これがリゾチームとのモル比 1:1 という極めて少量で凝集抑制効果を示すことを見いだした（特願 2016-141891）。3PhOEG は生体系における分子シャペロンと同様にタンパク質 1 分子に対しほぼ 1 分子という極めて低濃度で凝集抑制できることから、従来の合成分子シャペロンとは一線を画している。

これらの結果をもとに、最終的には、Engineered PEG 分子骨格中に触媒部位を導入した有機金属触媒を構築することで、PEG の構造化による熱凝集抑制効果に加え、触媒活性に伴うリフォールディング効果も得られるのではないかと考えた。そこで、有機金属触媒型 Engineered PEG 分子による、反応基質の添加時におけるタンパク質のフォールディング制御を最終的な目的として、以下に示す検討を行うこととした。

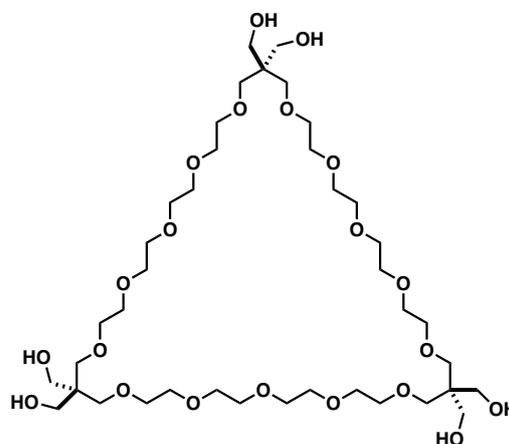


図 1. PEG を三角形に構造化した分子 3TEG の分子構造。

3. 研究の方法

本研究を遂行するにあたり、解決すべき課題がいくつかあるため、以下の手順で進めることとした。

構造化 PEG の合成法の確立

前述したように、申請者らはこれまでに、3つのテトラエチレングリコールとペンタエリスリトールを組み合わせることで三角形に二次元構造化した 3TEG が優れた熱凝集抑制効果を持つことを示している。ここでは2次元に構造化することが重要であると考えられているが、3TEG の時点で 48 員環という巨大環状分子であるため、その効率的な合成法の確立は重要である。そこで、Engineered PEG 分子の効率的な合成法の確立を目指し検討を行なった。具体的なアプローチとしては、短鎖単分散オリゴエチレングリコールユニットと芳香族ユニット連結した分子を合成し、それをモノマーとして、逐次的に分子を構築していくアプローチ (図 2) と、モノマーを重合する条件において、種々のサイズの環状体を一括して合成するアプローチ (図 3) を検討し、効率的に Engineered PEG 分子を得る方法論の確立を目指した。

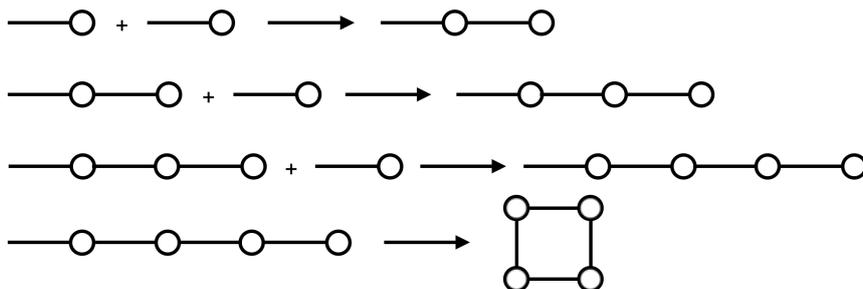


図 2. Engineered PEG 分子の逐次的な合成法。○は芳香環部、直線は短鎖単分散オリゴエチレングリコールユニットを示す。

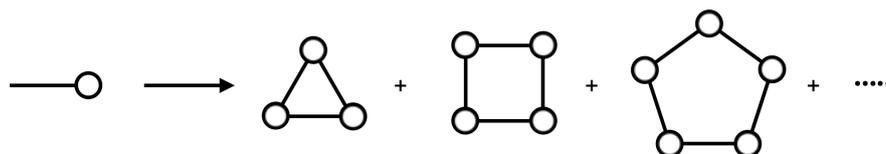


図 3. Engineered PEG 分子の一括合成法。○は芳香環部、直線は短鎖単分散オリゴエチレングリコールユニットを示す。

PEG を導入したリガンド合成法の確立

タンパク質のフォールディングを目的とする場合、反応媒体は基本的に水 (バッファー水溶液) になるため、水中で機能する有機金属触媒を使用する必要がある。その候補として、メタセシス反応触媒として知られている、Grubbs 触媒を考えた。Grubbs 触媒は、カルベン型配位子が Ru に配位した構造をしているが、その前駆体としては、イミダゾリニウム部位を有するカチオン性物質を合成する必要がある。そこで、PEG 鎖を導入したイミダゾリニウム誘導体の合成法の確立を試みることにした。

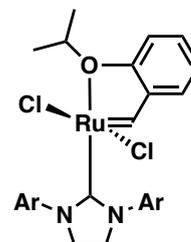


図 4 第二世代 Hoveyda-Grubbs 型触媒。

有機金属錯体の合成法の確立

具体的な触媒としては、安定性や反応性の観点から扱いが比較的容易であることが予想される、第二世代 Hoveyda-Grubbs 型触媒を用いることとした (図 4)。

有機金属錯体の活性評価

得られた有機金属触媒の水中でのメタセシス反応性について、水溶性オレフィンを用いて検討することとした。さらに、触媒反応を起こした状態でのタンパク質のリフォールディング活性の評価を計画した。

4. 研究成果

構造化 PEG の合成法の確立

まず芳香環として、ベンゼン環を導入した Engineered PEG 分子の合成法の確立を試みた。その結果、図 2 に示した逐次的な合成法により、6つの芳香環および6つの短鎖単分散オリゴエチレングリコールからなる巨大環状 Engineered PEG 分子の合成に成功した。また、その合成過程で、

副生成物としてさらに大きな環である 12 量体の単離にも成功した。これは、これまで申請者らが合成した Engineered PEG 分子の中で最大サイズの分子であり、タンパク質と同等のサイズを有する巨大合成分子である。

一方、図 3 に示した一括合成アプローチでは、2 量体～6 量体までの Engineered PEG 分子を一挙に得ることができ、それぞれある程度の純度で単離可能であることを見いだした。逐次的な合成アプローチで必要とされる合成プロセスの手間を考慮すると、一括合成アプローチも遜色ないアウトプットと見なすことができるため、今後は両者を併用して Engineered PEG 分子を得ることがよいのではないかと考えられる。

PEG を導入したリガンド合成法の確立

PEG 鎖はそもそも親水的な分子であるが、リガンド骨格に必要なイミダゾリニウム部位も水溶性が高いことが予想されるため、リガンド合成法を確立することは重要な課題と考えられる。そこで、図 5 に示す分子をモデルとしてリガンド分子の合成ルートを構築することにした。その結果、図 6 に示す合成ルートにより、目的とする短鎖単分散オリゴエチレングリコールを導入したイミダゾリニウム型リガンド分子を得ることに成功した。

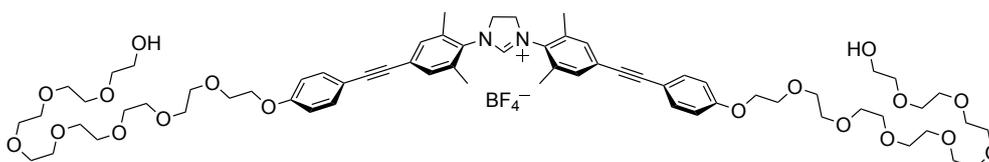


図 5 短鎖単分散オリゴエチレングリコールを導入したイミダゾリニウム型リガンド分子。

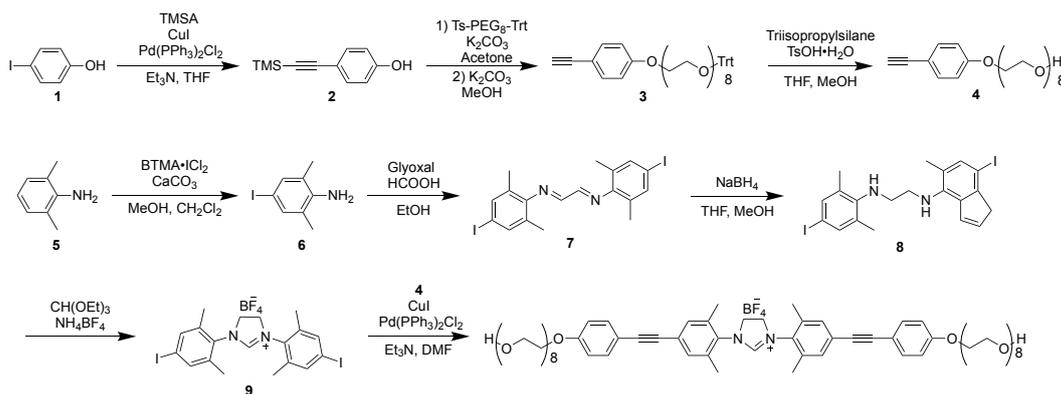


図 6 リガンドの合成ルート。

リガンド分子のイオン透過性

本研究において、タンパク質との相互作用を考えた場合、分子の両親媒性は重要な因子となりうる。そこで、得られたリガンドの水における性質を検討していたところ、1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DOPC) が形成する 2 分子膜を介したアニオンの膜輸送を可能とするトランスポーターとして機能することを見いだした。2 分子膜を介したアニオン輸送は、細胞機能維持のための重要な生物学的プロセスである。そこで、このリガンド分子のアニオン輸送能について詳細に検討することとした。その結果、ハロゲン化物感受性があることが知られているルシゲニンや pH 感受性の 8-ヒドロキシピレン-1,3,6-トリスルホン酸 (HPTS) を用いたイオン輸送試験により、イミダゾリニウム型両親媒性物質がアニオン輸送を行い、多くの生命現象に重要な役割を果たす硝酸塩に高い選択

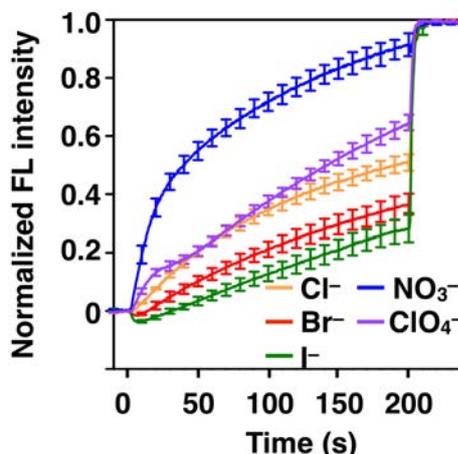


図 7 HPTS アッセイによる DOPC ベシクルにおけるアニオン透過性の評価。

性を示すことを明らかとした (図7)。さらに, 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC) を用いた温度依存的なイオン輸送実験から、この分子が2分子膜中でイオンチャネル形成しているのではなく、アニオンと複合体を形成しながら膜輸送を行う、輸送キャリアとして機能することが示唆された。この分子とアニオンとの相互作用については、¹H NMR 滴定実験により、イミダゾリニウム環の C2 プロトンが(C-H)⁺•••X⁻水素結合を介してアニオンを認識していることが示唆された。また、アニオン輸送の機構については、全原子分子動力学シミュレーションにより、この分子が2分子膜中で2:1の複合体を形成することで、イオン輸送を行っていることが示唆された。このように、イオン輸送中のリガンド分子の膜内での動的な特徴を明らかにすることができた (参考文献4)。

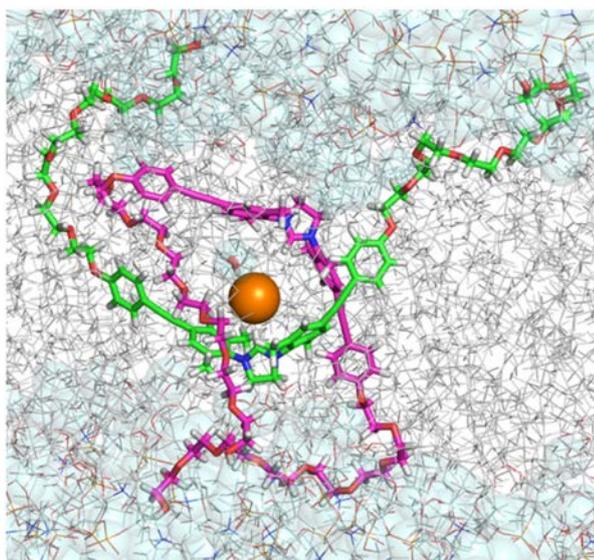


図8 全原子分子動力学シミュレーションにより得られた、リガンド分子・Cl⁻イオン 2:1 複合体。

有機金属錯体の合成法の確立

上記リガンドを元に、第二世代 Hoveyda–Grubbs 型触媒の調整を試みた。いくつかの誘導体において合成条件を検討した結果、目的とする触媒を与える誘導体を見いだすことに成功した。現在、触媒合成条件の最適化と、触媒活性について検討を行っている。

参考文献

1. A Structured Monodisperse PEG for the Effective Suppression of Protein Aggregation, Takahiro Muraoka, Kota Adachi, Mihoko Ui, Shunichi Kawasaki, Nabanita Sadhukhan, Haruki Obara, Hidehito Tochio, Masahiro Shirakawa, Kazushi Kinbara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2430–2434.
2. Protein Stabilization by an Amphiphilic Short Monodisperse Oligo(ethylene glycol), Nabanita Sadhukhan, Takahiro Muraoka, Mihoko Ui, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Kazushi Kinbara, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8457–8460.
3. Synthesis and Thermal Responses of Polygonal Poly(ethylene glycol) Analogues, Shunichi Kawasaki, Takahiro Muraoka, Tsutomu Hamada, Kazuki Shigyō, Fumi Nagatsugi, Kazushi Kinbara, *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 1028–1035
4. Imidazolium - based Multiblock Amphiphile as Transmembrane Anion Transporter, Miki Mori, Kohei Sato, Toru Ekimoto, Shinichi Okumura, Mitsunori Ikeguchi, Kazuhito V Tabata, Hiroyuki Noji, Kazushi Kinbara, *Chem. Asian J.* **2021**, 16, 147–157.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Muraoka Takahiro, Honda Hidetaka, Nabeya Kota, Kinbara Kazushi	4. 巻 56
2. 論文標題 Reversible formation of multiple stimuli-responsive polymeric materials through processing control of trifunctional amphiphilic molecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 7881 ~ 7884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC02716B	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 Muraoka Takahiro, Noguchi Daiki, Kasai Rinshi S., Sato Kohei, Sasaki Ryo, Tabata Kazuhito V., Ekimoto Toru, Ikeguchi Mitsunori, Kamagata Kiyoto, Hoshino Norihisa, Noji Hiroyuki, Akutagawa Tomoyuki, Ichimura Kazuaki, Kinbara Kazushi	4. 巻 11
2. 論文標題 A synthetic ion channel with anisotropic ligand response	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2924 ~ 2924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16770-z	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 -
1. 著者名 Li Rui, Muraoka Takahiro, Kinbara Kazushi	4. 巻 10
2. 論文標題 Thermo-driven self-assembly of a PEG-containing amphiphile in a bilayer membrane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 25758 ~ 25762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0RA03920A	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 -
1. 著者名 Mori Miki, Sato Kohei, Ekimoto Toru, Okumura Shinichi, Ikeguchi Mitsunori, Tabata Kazuhito V., Noji Hiroyuki, Kinbara Kazushi	4. 巻 16
2. 論文標題 Imidazolium based Multiblock Amphiphile as Transmembrane Anion Transporter	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 147 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202001106	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 Sasaki Ryo, Sato Kohei, Tabata Kazuhito V., Noji Hiroyuki, Kinbara Kazushi	4. 巻 143
2. 論文標題 Synthetic Ion Channel Formed by Multiblock Amphiphile with Anisotropic Dual-Stimuli-Responsiveness	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 1348 ~ 1355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c09470	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 Makabe Koki, Yokoyama Takeshi, Uehara Shiro, Uchikubo-Kamo Tomomi, Shirouzu Mikako, Kimura Kouki, Tsumoto Kouhei, Asano Ryutaro, Tanaka Yoshikazu, Kumagai Izumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Anti-EGFR antibody 528 binds to domain III of EGFR at a site shifted from the cetuximab epitope	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5790 ~ 5790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84171-3	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 -

1. 著者名 Takeda Kein, Tanaka Yoshikazu, Kaneko Jun	4. 巻 168
2. 論文標題 The N-terminal amino-latch region of Hlg2 component of staphylococcal bi-component haemolysin is dispensable for prestem release to form -barrel pores	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 349 ~ 354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa052	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 Nakazawa Hikaru, Onodera-Sugano Tomoko, Sugiyama Aruto, Tanaka Yoshikazu, Hattori Takamitsu, Niide Teppei, Ogata Hiromi, Asano Ryutaro, Kumagai Izumi, Umetsu Mitsuo	4. 巻 160
2. 論文標題 Association behavior and control of the quality of cancer therapeutic bispecific diabodies expressed in Escherichia coli	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 107636 ~ 107636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bej.2020.107636	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 Wakui Hajime, Tanaka Yoshikazu, Ose Toyoyuki, Matsumoto Isamu, Kato Koji, Min Yao, Tachibana Taro, Sato Masaharu, Naruchi Kentaro, Martin Fayna Garcia, Hinou Hiroshi, Nishimura Shin-Ichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 A straightforward approach to antibodies recognising cancer specific glycopeptidic neoepitopes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 4999 ~ 5006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC00317D	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 -

1. 著者名 金原 数	4. 巻 73
2. 論文標題 タンパク質を模倣した人工発動分子の創製に向けて -膜タンパク質を模倣した合成化学的アプローチ-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 457 ~ 459
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 -

1. 著者名 Sasaki Ryo, Sato Kohei, Kinbara Kazushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Aromatic Fluorination of Multiblock Amphiphile Enhances Its Incorporation into Lipid Bilayer Membranes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemistryOpen	6. 最初と最後の頁 301 ~ 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/open.201900374	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 -

1. 著者名 Tateishi-Karimata Hisae, Ohyama Tatsuya, Muraoka Takahiro, Tanaka Shigenori, Kinbara Kazushi, Sugimoto Naoki	4. 巻 25
2. 論文標題 New Modified Deoxythymine with Dibranching Tetraethylene Glycol Stabilizes G-Quadruplex Structures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 705 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25030705	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 Chen Minghao, Ishizaka Masato, Narai Shun, Horitani Masaki, Shigi Naoki, Yao Min, Tanaka Yoshikazu	4. 巻 3
2. 論文標題 The [4Fe-4S] cluster of sulfurtransferase TtuA desulfurizes TtuB during tRNA modification in <i>Thermus thermophilus</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications 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) 10.1038/s42003-020-0895-3	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 -

1. 著者名 Hashimoto Tsubasa, Ye Yuxin, Ui Mihoko, Ogawa Tomohisa, Matsui Takashi, Tanaka Yoshikazu	4. 巻 514
2. 論文標題 Protein encapsulation in the hollow space of hemocyanin crystals containing a covalently conjugated ligand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 31 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.062	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 Yano Shigekazu, Suyotha Wasana, Oguro Natsuki, Matsui Takashi, Shiga Shota, Itoh Takafumi, Hibi Takao, Tanaka Yoshikazu, Wakayama Mamoru, Makabe Koki	4. 巻 9
2. 論文標題 Crystal structure of the catalytic unit of GH 87-type α -1,3-glucanase AgI-KA from <i>Bacillus circulans</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51822-5	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 Iino Ryota, Kinbara Kazushi, Bryant Zev	4. 巻 120
2. 論文標題 Introduction: Molecular Motors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Reviews	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrev.9b00819	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 Toyabe Shoichi, Li Chun-Biu, Kinbara Kazushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Session 2SDA Nonequilibrium energetics of biological molecular machines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	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) 10.1007/s12551-020-00634-3	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38件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 足立 惇弥, 佐藤 浩平, 金原 数
2. 発表標題 発光性マルチブロック両親媒性分子の合成と環境応答特性
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Sasaki, Kohei Sato, Kazuhito Tabata, Hiroyuki Noji, Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Synthetic Ion Channel with Dual Stimuli-responsiveness
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miki Mori, Kohei Sato, Toru Ekimoto, Shinichi Okumura, Mitsunori Ikeguchi, Kazuhito Tabata, Hiroyuki Noji, Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Transmembrane Anion Transport by Imidazolium-based Multiblock Amphiphile
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金原 数
2. 発表標題 生体分子を模倣した人工発動分子 の設計に向けて
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会13.0 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金原 数
2. 発表標題 単分散PEGを利用した熱応答性機能分子の創成
3. 学会等名 第69回高分子討論会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Design of stimuli-responsive molecules mimicking dynamic functions of transmembrane proteins
3. 学会等名 SPIE Optics + Photonics 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 虹太 , 佐藤 浩平 , 金原 数
2. 発表標題 両親媒性ポリサルコシンの合成と物性
3. 学会等名 第30回バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Development of PEG-based Stimuli-Responsive Molecules
3. 学会等名 2nd International Conference on Materials Design and Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中良和
2. 発表標題 巨大タンパク質会合体ヘモシアニンの結晶中の空隙への生体分子の包摂
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中良和
2. 発表標題 蛋白質の立体構造解析 -X線結晶構造解析とクライオ電顕単粒子解析-
3. 学会等名 酵素工学研究会第84回講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中良和
2. 発表標題 巨大タンパク質会合体ヘモシアニンの構造解析
3. 学会等名 農芸化学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本多葵一、松井崇、小松玲子、谷藤涼、大栗博毅、横山武司、田中良和
2. 発表標題 Saframycin A生成関連蛋白質のクライオ電子顕微鏡単粒子解析
3. 学会等名 日本生物物理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 次田篤史、松井崇、堀口安彦、横山武司、田中良和
2. 発表標題 クライオ電子顕微鏡単粒子解析による百日咳壊死毒の構造解析
3. 学会等名 日本生物物理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makoto Okabe, Shinichi Sato, Takeshi Yokoyama, Shusuke Tomoshige, Minoru Ishikawa, and Yoshikazu Tanaka
2. 発表標題 Crystal structure analysis of BIR3 domain of ubiquitin ligase in complex with its specific ligand for designing potent ligand
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shiro Uehara, Iryna Ostash, Bohdan Ostash, Takashi Matsui, Tomohisa Ogawa, Yoshikazu Tanaka
2. 発表標題 Structural analysis of LanK, a protein associated with the production of antibiotics in actinomycetes
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 影山大夢, 小野寺かこ, 小川智久, 横山武司, 田中良和
2. 発表標題 新規レクチン様タンパク質の結晶構造解析と糖との結合解析
3. 学会等名 2020年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Sato, Kota Nabeya, Takahiro Muraoka, Norihisa Hoshino, Tomoyuki Akutagawa, Kazushi Kinbara.
2. 発表標題 Fluorinated multiblock amphiphiles that transport ions across lipid bilayers
3. 学会等名 ACS Spring 2020 National Meeting & Expo (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryo Sasaki, Kohei Sato, Kazuhito Tabata, Hiroyuki Noji, Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Transmembrane ion transport by asymmetric multiblock amphiphiles
3. 学会等名 ACS Spring 2020 National Meeting & Expo (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sanghun Han, Yusuke Aoki, Kohei Sato, Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Development of amphiphilic linker for protein labeling and polymerization
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森 未妃・佐藤浩平・田端和仁・野地博行・金原 数
2. 発表標題 カチオン部位を導入した交互両親媒性分子による膜間イオン輸送
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryo Sasaki, Kohei Sato, Kazuhito V. Tabata, Hiroyuki Noji, Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Rectified Ion Transport by Asymmetric Multiblock Amphiphiles
3. 学会等名 CEMSupra 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三栖 花梨, 佐藤 浩平, 金原 数
2. 発表標題 交互両親媒性分子のオリゴマー化
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川 優大, アダム ヴァヴロ, 佐藤 浩平, 金原 数
2. 発表標題 大環状両親媒性 PEG によるタンパク質の凝集抑制
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Sasaki, Kohei Sato, Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Asymmetric Multiblock Amphiphiles for Transmembrane Ion Transport
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 未妃, 佐藤 浩平, 田端 和仁, 野地 博行, 金原 数
2. 発表標題 屈曲型交互両親媒性分子の開発
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei Sato, Kota Nabeya, Takahiro Muraoka, Norihisa Hoshino, Tomoyuki Akutagawa, Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Transmembrane Ion Transport by Multiblock Arene-Perfluoroarene Macrocyclic
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木 祐輔, 宇井 美穂子, 松井 崇, 田中 良和, 村岡 貴博, 佐藤 浩平, 金原 数
2. 発表標題 主鎖置換によるタンパク質のサイボーグ化
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉田 浩之, 佐藤 浩平, 金原 数
2. 発表標題 構造化された大環状ポリアミド誘導体の開発
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 友輔, 佐藤 浩平, 金原 数
2. 発表標題 リン酸基を有する双頭型両親媒性分子の開発
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Design of Engineered PEGs for Biomaterial Developments
3. 学会等名 10th International Conference on Materials for Advanced Technologies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miki Mori, Kohei Sato, Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Development of Amphiphilic Multiblock Molecule Bearing Cationic Moiety
3. 学会等名 10th International Conference on Materials for Advanced Technologies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金原 数
2. 発表標題 膜タンパク質を模倣したマルチブロック分子の機能 開拓
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Synthetic Multiblock Molecules Mimicking Structure and Function of Membrane Proteins
3. 学会等名 2nd International Conference on Molecular Systems Engineering (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushi Kinbara, Takahiro Muraoka, Daiki Noguchi, Takahiro Endo
2. 発表標題 Design of synthetic chiral receptor molecules inspired by structure and function of membrane proteins
3. 学会等名 Chirality2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushi Kinbara
2. 発表標題 Design of PEG-Based Functional Molecules for Biorelated Applications
3. 学会等名 Japan-BIOCEV Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kauzhi Kinbara
2. 発表標題 Development of PEG-based Stimuli-Responsive Molecules
3. 学会等名 2nd International Conference on Materials Design and Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikazu Tanaka
2. 発表標題 Structure analysis of protein using both electron microscopy and X-ray crystallography
3. 学会等名 Forefront and Future of Electron Microscopic Imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中良和
2. 発表標題 巨大タンパク質会合体ヘモシアニンの構造解析 結晶構造と電顕構造
3. 学会等名 2019年度 日本生化学会九州支部例会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Sanae Kato, Takashi Matsui and Yoshikazu Tanaka	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 24
3. 書名 Molluscan Hemocyanins in Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and other Body Fluid Proteins, Chapter 7	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 分 担 者	田中 良和 (Tanaka Yoshikazu) (20374225)	東北大学・生命科学研究科・教授 (11301)	

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