

平成 2 6 年 6 月 2 0 日現在

機関番号 : 1 2 6 0 8

研究種目 : 基盤研究(C)

研究期間 : 2011 ~ 2013

課題番号 : 2 3 5 7 0 1 9 0

研究課題名 (和文) T 4 ファージ尾部基盤中心部の構造と分子集合

研究課題名 (英文) Structure and assembly of the central hub of the baseplate of bacteriophage T4

研究代表者

有坂 文雄 (Arisaka, Fumio)

東京工業大学・生命理工学研究科・教授

研究者番号 : 8 0 1 3 3 7 6 8

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 4,200,000 円、(間接経費) 1,260,000 円

研究成果の概要 (和文) : 1 . 尾管イニシエーターgp48のN末端にSlyDを付加した融合蛋白質を発現・精製し、結晶化に成功した。2 . T2類縁ファージPP01の尾繊維を構成するgp37のC末端ドメインとgp38を共発現し、3:1のヘテロ四量体を得、結晶化した。また、C末端ドメインが自己のプロテアーゼ活性によって切断されることが示された。3 . 溶菌に関わるホリン (gp t) の可溶性C末端ドメインとrapid lysisに関与するgp r l との複合体の結晶化と構造決定に成功し、gp r l の溶菌阻止において果たす役割を解明する手がかりを得た。

研究成果の概要 (英文) : 1. Tube initiator protein, gp48, which were fused with SlyD at the N-terminus was expressed in a soluble fraction and crystallized. 2. The C-terminal domain of gp37 from phage PP01 which constitutes the tail fiber together with gp38 were co-expressed and the complex with 3:1 stoichiometry was isolated and crystallized. It was shown that the C-terminal 13 kDa polypeptide was self-cleaved. 3. The complex of the soluble domain of the holin and the rapid lysis protein gp r l was crystallized and the structure has been successfully determined, which is expected to contribute to understanding the mechanism of lysis inhibition.

研究分野 : 生物学

科研費の分科・細目 : 生物科学・生物物理学

キーワード : バクテリオファージ 分子集合 立体構造 蛋白質間相互作用 感染機構 溶菌 溶菌阻止 尾繊維

1. 研究開始当初の背景

過去 15 年の間に、主として Purdue 大学の M.G. Rossmann 教授のグループと当研究室との共同研究によって T 4 ファージの構造解析は著しく進展し、感染に伴う尾部の構造変化、即ち基盤の「六角型(ドーム型)」から「星型」への変化の実態が基盤構成蛋白質の配置の変化として理解できるようになってきた (M. Rossmann et al., 2006)。即ち、X 線結晶構造解析によって決定された個々の“部品”の精密な立体構造を、電子顕微鏡写真からの三次元像再構成によって得られた基盤全体の収縮前後の低分解能(分解能 15 Å)の電子密度に当てはめることにより、感染前後の基盤の構造が準原子レベルで明らかになった。感染前後の基盤の大きな構造変化に関わらず、個々の蛋白質の精密立体構造がいずれの構造にも曖昧さなくあてはめられることから、基盤の構造変化において構成蛋白質自体は大きな構造変化を起さず、構造変化はサブユニットの配置の変化によって起こると考えられる。これまでに 15 種のサブユニット蛋白質のうち部分構造を含めて 9 種について精密立体構造の解析が終了している。他方、尾部基盤の形成において、分子集合順序の大筋が Kikuchi & King(1975)らによって明らかにされているが、ウェッジの厳密な逐次的集合が induced-fit による構造変化を基盤とすることが示されたのは、当研究室におけるごく最近の研究成果である (Yap et al. JMB, 2010, 文献 3)。本研究では、次のステップとしてハブの分子集合と構造決定をめざした。

上記の研究と並行して、溶菌阻止、即ち、1 回目の感染後、10 分以内に 2 度目の感染を行うと、溶菌までの時間が数時間にわたって遅延する、という現象は、古くから知られているにもかかわらず、今だとの機構が解明されていない。そこで、本研究では、この現象に関連する蛋白質、gp5, gp t, gp RI についても構造決定のための結晶化を行った。

2. 研究の目的

本研究は T 4 ファージの尾部基盤中心部(ハブ)構成蛋白質分子の構造、分子集合の機構および各蛋白質の役割を明らかにしようとするものである。ハブの形成には gp5, gp27, gp26, gp28, gp29, gp51 の 6 種の蛋白質が関与しており、このうち、gp5-gp27 はテイルリゾチーム複合体で、既に精密な立体構造が明らかにされている。gp29 は物さし蛋白質で尾部の長さを決定しているが構造や長さ決定機構は明らかになっていない。gp26, gp28 は局在性も明らかでない。また、gp51 は触媒的に機能すると考えられる

が、作用機構は不明である。本研究ではこれらの蛋白質を組換え蛋白質として発現し、単離精製・結晶化による構造決定と試験管内でのハブの再構成をめざした。

さらに、溶菌阻止の機構解明を目的として関連する遺伝子産物の精製と結晶化も目標とした。

3. 研究の方法

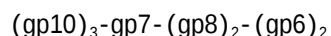
本研究では、基盤中心部(ハブ)の形成に必須なすべての蛋白質(gp5, gp27, gp26, gp28, gp29, gp51; gp は遺伝子産物)の構造と分子集合を調べる。このうち、gp5 と gp27 については精製法が確立しているが、他の蛋白質は精製法が確立しておらず、精製途中で切断されやすかったり、凝集しやすかったりするために精製が困難である。そこで、これらの蛋白質についてはウェッジ中間複合体の単離に成功した次の方法をとることにする。即ち、各蛋白質をコードする遺伝子を別々の大腸菌で発現し、発現した大腸菌を混ぜ合わせた後に溶菌させる、という方法である。gp5 の C 末端には His-Tag が付加されており、他の蛋白質は gp5-gp27 との複合体として単離される。単離された複合体は主として超遠心分析および電子顕微鏡観察によって、性状解析を行い、均一な標品が得られたら、結晶化を行い、結晶化されたものについて X 線結晶構造解析を行う。

同時に、「溶菌阻止」に関わる蛋白質、gp t, gp rI についても大量発現系の構築、複合体の形成、結晶化を行った。

4. 研究成果

(1) 尾部基盤ウェッジの集合に関わる相互作用部位の同定

T 4 ファージ尾部基盤は 1 個のハブの周囲に 6 個のウェッジが集合して形成される。ここでは、特に、ウェッジ形成中間体複合体



に注目して研究を行った。この複合体の形成には gp10, gp7, gp8 および gp6 が厳密にこの順序で結合する。

当研究室のこれまでの研究で、gp7 の C 末端 124 残基からなるドメイン gp7C908 の結合が gp10 のリシルエンドペプチダーゼによる切断を完全に防ぐことが知られている。また、gp7C908 が gp10 に結合して (gp10)₃-gp7C908 複合体を形成することも示された。本研究ではこの gp7C 末端ドメインがウェッジの分子集合において他の蛋白質のどの部位と結合する

かを調べた。まず、(gp10)₃-gp7C908 と (gp8)₂ の相互作用を解析し、次に (gp10)₃-gp7-(gp8)₂-(gp6)₂ 複合体における結合部位を調べた。(gp10)₃-gp7C908-(gp8)₂ を単離するために精製した (gp10)₃-gp7C908 複合体と (gp8)₂ を混合し、ゲル濾過クロマトグラフィーを行った。両者は結合し、一つのピークとして溶出された。その結果、gp7C908 は (gp10)₃-gp7-(gp8)₂ 複合体の形成に重要な役割を果たすことが分かった。この中間複合体における gp7 と gp6 の結合部位を決定するために、(hisgp6)₂ と (gp10)₃-gp7-(gp8)₂-(hisgp6)₂ 複合体をトリプシンで限定水解した。生じた加水分解断片の N 末端配列解析の結果、(hisgp6)₂ は単独では Lys398 で切断されるが、複体内では切断されないことが分かった。この結果は、Lys398 が hisgp6 と (gp10)₃-gp7-(gp8)₂ の結合部位に近いことを示していると考えられた。Gp7 の 4 つの主要分解断片は gp6 非存在下では複合体から解離したが、gp6 存在下では gp10、gp8 と共に一つのピーク内に共存していた。この複合体は溶出容積から、以前に当研究室の Moh Lan Yap によって見いだされた基盤様 6 量体であると考えられた。

以上の結果から、gp6 と gp7 の C 末端ドメインが (gp10)₃-gp7-(gp8)₂-(gp6)₂ 複合体の形成に重要であると結論された。

(2) 溶菌に關与する蛋白質ホーリンとアンチホーリンの相互作用

T4 ファージは通常感染後 25 分で溶菌する。溶菌の最初の段階は holin (gp t) によって内膜に穴を生じる。次に、T4 リゾチームがその穴を通して細胞内からペリプラズムへと移行し、溶菌する。しかし、最初の感染から 10 分以内に 2 度目の感染が起こると溶菌は数時間にわたって延期される。この現象は溶菌阻止 (LIN) と呼ばれ、gp rI (antiholin) によって誘起される。ホーリンによる穴の形成と、LIN の機構については不明である。

Gp t と gp rI との相互作用を調べるために、gp t と gp rI の C 末端可溶性ドメインにつき、大腸菌での発現ベクターを作成した。両蛋白質には N 末端に大腸菌の pel B シグナル配列を付加した (pelB-gp tCTD, pelB-gp rICTD)。両蛋白質はペリプラズムに発現され、後者は予想通りシグナル配列は失われていた。しかし、pelB-gp tCTD 融合蛋白質は不溶性画分に発現され、シグナル配列は失われていた。試行錯誤の結果、不溶性の tCTD は 1.2M アルギニン存在下、pH 9.5 で可溶化されることが分かった。可溶化された gp tCTD は透析によってアルギニンを除いても可溶化されていたが、透析を 0.1 M NaCl 存在下で行うと凝集体を生じた。透析前に gp tCTD と gp rICTD

を透析前に混合すると、両者は複合体を生じ、アルギニンを除いた後も 0.1 M NaCl 存在下でも可溶性であった。超遠心分析沈降速度法の結果、この複合体の溶液中での化学量論は pH9.5 で (gp tCTD)₂-(gp rICTD)₂ であった。pH 7.0 では、この複合体はこれがさらに 2 つまたは 3 つ会合した会合タイトヘイこうにあることが分かった。本複合体の詳細な構造を調べるために結晶化条件の検索を行った。その結果、gp tCTD-gp rICTD 複合体の結晶化に成功し、回折データを得ることが出来た。本実験結果から、gp tCTD の凝集は溶菌における穴の形成と直接関連しているであろうと結論した。また、gp rICTD と gp tDTD の安定な複合体形成は LIN が gp t の自己集合を阻害することによって起こることを示していると考えられた。現在、gp tDTD-gp rICTD 複合体の構造決定のための位相決定に必要な Se-Met 置換体の作成が進行中である。

(3) PP01 ファージ尾繊維の宿主認識機構

大腸菌 O157:H7 を宿主とする PP01 ファージは、本研究科丹治研究室でブタ糞便試料から単離された T 偶数系ファージである。尾繊維蛋白質 gp37、gp38 の配列相同性から、PP01 ファージは T 偶数系の中でも特に T2 類縁ファージとして分類されている。T2 ファージと T4 ファージでは、宿主認識を担う蛋白質が大きく異なり、T2 ファージでは gp38 であるのに対し、T4 ファージは gp37 であり、gp38 は分子シャペロンとして働く。また、T2 ファージ gp37 の C 末端から約 120 アミノ酸残基は分子内シャペロンとして機能し、自己切断によりプロセッシングを受け除去されて、gp37* となる事が知られている。

本研究ではバクテリオファージの宿主認識機構の解明を目的として PP01 ファージ gp38 に着目した。先行研究により gp37C 末端領域 (以下 gp37C) と gp38 の共発現系を構築する事で、gp37C⁺/gp38 複合体として gp38 を可溶性画分に回収できるようになった。そこで、本研究では gp37C の 3 量体化を促進する為に新たな発現系を構築し、得られた gp37C⁺/gp38 複合体について性状解析を行った。

gp5C を PP01 ファージ gp37C の N 末端側に付加した gp5C-gp37C と gp38 の大腸菌での共発現系を構築した。gp37C については、それぞれ残基番号 911 および 813 から C 末端まで (それぞれ gp37C⁹¹¹ および gp37C⁸¹³) の 2 種類を作成し、発現誘導により、いずれもプロセッシングを受けた gp5C-gp37C が確認できた。gp5C-gp37C⁹¹¹ と gp5C-gp37C⁸¹³ は gp38 と複合体を形成し、可溶性画分に得られた。これらを精製し、超遠心沈降速度法を行いそれぞれの分子量から、いずれも 3:1 の gp5C-gp37C⁺/gp38 複合体を形成してい

る事が示唆された。この化学量論は SDS-PAGE のバンド強度解析と一致した。また、gp5C-gp37C のみを発現・精製し、超遠心分析沈降速度法を行った結果、gp5C-gp37C は 3 量体を形成している事が分かった。以上より、得られた複合体は (gp5C-gp37C)₃-(gp38)₁ であると結論した。しかし、これらの複合体は Ni アフィニティークロマトグラフィー時の pH8 付近で凝集・沈殿傾向があり、収量が上がらなかったため、大量の試料を必要とする結晶化は困難であると判断した。PP01 ファージ gp37 のアミノ酸配列からの構造予測により、T7 ファージ尾繊維蛋白質の β ヘリックスドメインに類似した領域の存在が示唆された。そこで、この領域を含む残基番号 725 から C 末端まで (以下 gp37C^{725*}) と gp38 の共発現系を構築した。これを gp57A と共発現したところ、先の凝集・沈殿傾向は見られず、より均一な gp37C^{725*}/gp38 複合体を大量に得る事が可能になった。この複合体は SDS 存在下で加熱しても解離しない安定な複合体であり、超遠心沈降速度法や SDS-PAGE のバンド強度解析によって化学量論の推定を試みた結果、(gp37C^{725*})₃-(gp38)₁ 複合体を形成している事が確認できた。精製した gp37C^{725*}/gp38 複合体について、現在回折実験に必要な大きさの結晶を得るための条件検討を行っている。

(4) 尾部基盤形成の最終段階で結合する gp48 の精製・単離と結晶化

T4 ファージ尾部基盤の構成蛋白質である gp48 及び gp54 は、基盤上に尾管(gp19)が重合するために必須な蛋白質である。gp48 は基盤中で 6 量体のリング状構造を形成すると考えられているが、その詳細な構造や gp19 や gp54 との相互作用部位は未だ明らかとなっていない。

先行研究により gp48 は溶液中で 6 量体と 12 量体の平衡状態にある事が示唆されたが、発現や精製の過程で凝集体を形成しやすく、より詳細な解析が困難であった。そこで本研究では gp48 の X 線結晶構造解析により、原子レベルでの立体構造とファージ粒子中での機能を明らかにする事を目的として、新たに融合蛋白質の可溶化能が報告されている SlyD 蛋白質の融合蛋白質発現系を作製し、性状解析並びに結晶化を試みた。末端より His タグ、大腸菌由来プロリン異性化酵素 SlyD 並びに TEV プロテアーゼ切断配列を gp48 に付加した HisSlyD-gp48 の大腸菌による大量発現系を構築し、可溶化の促進を図った。HisSlyD-gp48 は 20 で発現誘導させることで約 50% を可溶性画分として発現させることに成功し、Ni アフィニティー、陰イオン交換、ゲルろ過クロマトグラフィーで精製することができた。

精製産物に gp48 の開始コドンから翻訳が開始され

たと思われる夾雑物が見られたため、以後は 1 残基目をセリンに置き換えた発現系 (HisSlyD-gp48^{M1S}) を作成し、同様に精製・解析を行った。その後、TEV プロテアーゼで HisSlyD と gp48^{M1S} の間を切断し、Ni アフィニティーで HisSlyD を除去することで非吸着画分に gp48^{M1S} を単離する事ができた。この際、0.5M 程度の NaCl を添加することで、SlyD と gp48 の非特異的な会合を抑えられることが分かった。HisSlyD-gp48^{M1S} 並びに gp48^{M1S} の超遠心分析(沈降速度法)を行った結果、どちらも 6 量体と 12 量体の中間の分子量を示した。これらの結果から gp48^{M1S} は 6-12 量体の速い平衡状態にある可能性が示唆された。HisSlyD-gp48^{M1S} と gp48^{M1S} の CD スペクトル解析を行ったところ、どちらも配列から予測される二次構造とほぼ一致する値が得られた。よって gp48^{M1S} は天然の構造を保持した状態で単離することが出来たと考えられた。さらに、HisSlyD-gp48^{M1S} と gp48^{M1S} の電子顕微鏡観察を行った結果、gp48^{M1S} はリングが 2 つ重なったと思われる均一な樽状構造が見られた。一方、HisSlyD-gp48^{M1S} は樽状構造に加え、さらに重合した棒状構造が見られた。さらに、X 線結晶構造解析を目指し、単離した gp48^{M1S} について約 1200 の結晶化条件を試みた結果、48 条件で結晶が得られた。その後、結晶化条件の最適化を行い、PEG3350 を沈殿剤とする条件で、0.05 ~ 0.1mm 程度の結晶を得ることができた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 21 件)

K. Kumazaki, S. Chiba, M. Takemoto, A. Furukawa, K. Nishiyama, Y. Sugano, T. Mori, N. Dohmae, K. Hirata, Y. Nakada-Nakura, A.D. Maturana, Y. Tanaka, H. Mori, Y. Sugita, F. Arisaka, K. Ito, R. Ishitani, T. Tsukazaki and O. Nureki : Crystal structure of YidC reveals a membrane protein insertion mechanism. Nature 509 (7501):516-20 (2014) doi: 10.1038/nature13167 査読有
Takei T, Tsumoto K, Yoshino M, Kojima S, Yazaki K, Ueda T, Takei T, Arisaka F, Miura K. : Role of positions e and g in the fibrous assembly formation of an amphipathic α -helix-forming polypeptide. Biopolymers 102(3): 260-72 (2014) doi: 10.1002/bip.22479 査読有
Uchida K, Leiman PG, Arisaka F, Kanamaru S. Structure and properties of the C-terminal β -helical domain of VgrG protein from

Escherichia coli 0157. J.Biochem. 155(3): 173-82 (2014) doi: 10.1093/jb/mvt109 査読有

Iwura T, Fukuda J, Yamazaki K, Kanamaru S, Arisaka F.: Intermolecular interactions and conformation of antibody dimers present in IgG1 biopharmaceuticals. J.Biochem. 155(1): 63-71 (2014) doi: 10.1093 査読有

Kohji Seio, Munefumi Tokugawa, Hirosuke Tsunoda, Akihiro Ohkubo, Fumio Arisaka, Mitsuo Sekine: Assembly of pyrene-modified DNA/RNA duplexes incorporating a G-rich single strand region. Bioorg Med Chem Lett. 23(24):6822-4..(2013)doi: 10.1016/j.bmcl. 2013.10.012. 査読有

Araki Y, Ku W-C, Akioka M, May AI, Hayashi Y, Arisaka F, Ishihama Y, Ohsumi Y: Atg38 is required for autophagy-specific phosphatidylinositol 3-kinase complex integrity. J. Cell Biol. 203(2): 299-313 (2013) doi: 10.1083/jcb.201304123 査読有

F. Arisaka and S. Kanamaru: Protein interactions in the assembly of the tail of bacteriophage T4. Biophys Rev 2013 5:79-84 (2013) 査読有

Fokine A, Zhang Z, Kanamaru S, Bowman VD, Aksyuk AA, Arisaka F, Rao VB, Rossmann MG: The molecular architecture of the bacteriophage T4 neck. J Mol Biol. 425(10): 1731-44 (2013) doi: 10.1016/j.jmb.2013.02. 012 査読有

Nozawa K, Ishitani R, Yoshihisa T, Sato M, Arisaka F, Kanamaru S, Dohmae N, Mangroo D, Senger B, Becker HD, Nureki O.: Crystal structure of Cex1p reveals the mechanism of tRNA trafficking between nucleus and cytoplasm. Nucleic Acids Res. 41(6): 3901-14 (2013) doi: 10.1093/nar/gkt010 査読有

Inaba H, Kanamaru S, Arisaka F, Kitagawa S, Ueno T.: Semi-synthesis of an artificial scandium(iii) enzyme with a β -helical bio-nanotube. Dalton Trans. 41(37):11424-7 (2012) 査読有

Fumio Arisaka: Stoichiometry of Protein Interactions in Bacteriophage T4 Tail Assembly in "Stoichiometry and Research --- The Importance of Quantity in Biomedicine" Edited by Alessio Innocenti, pp.243-258 INTECH, Rijeka, Croatia (2012) 査読有

Yukiko Ozawa, Masood Ahmed Siddiqui, Yasufumi Takahashi, Akio Urushiyama, Daijiro Ohmori,

Fumiyuki Yamakura, Fumio Arisaka, and Takeo Imai: Indolepyruvate ferredoxin oxidoreductase: An oxygen- sensitive iron-sulfur enzyme from the hyperthermophilic archaeon Thermococcus profundus. Journal of Bioscience and Bioengineering 114(1):23-7 (2012) doi: 10.1016/j.jbiosc.2012.02.014. 査読有

Ishii R, Isogaya K, Seto A, Koinuma D, Watanabe Y, Arisaka F, Yaguchi SI, Ikushima H, Dohmae N, Miyazono K, Miyazawa K, Ishitani R, Nureki O.: Structure of a dominant-negative helix-loop-helix transcriptional regulator suggests mechanisms of autoinhibition. EMBO J. 31(11):2541- 52 (2012) doi: 10.1038/emboj. 2012.77 査読有

Nomura N, Honda T, Baba K, Naganuma T, Tanzawa T, Arisaka F, Noda M, Uchiyama S, Tanaka I, Yao M, Uchiyama T.: Archaeal ribosomal stalk protein interacts with translation factors in a nucleotide- independent manner via its conserved C terminus. Proc Natl Acad Sci U S A 109(10):3748-53 (2012) doi: 10.1073/pnas. 1112934109 査読有

Wadahama H, Iwasaki K, Matsusaki M, Nishizawa K, Ishimoto M, Arisaka F, Takagi K, Urade R.: Accumulation of β -conglycinin in soybean cotyledon through formation of disulfide bonds between α' and α subunits. Plant Physiology 158: 1395-1405 (2012) doi: 10.1104/pp.111.189621 査読有

Fusamichi Akita, Akifumi Higashiura, Takumi Shimizu, Yingying Pu, Mamoru Suzuki, Tamaki Uehara-Ichiki, Takahide Sasaya, Shuji Kanamaru, Fumio Arisaka, Tomitake Tsukihara, Atsushi Nakagawa and Toshihiro Omura: Crystallographic analysis reveals octamerization of viroplasm matrix protein P9-1 of Rice black streaked dwarf virus. J Virol. 86(2):746-56 (2012) doi: 10.1128/JVI.00826-11 査読有

Nishima W, Kanamaru S, Arisaka F, Kitao A.: Screw motion regulates multiple functions of T4 phage protein gene product 5 during cell puncturing. J Am Chem Soc. 133(34):13571- 6 (2011) doi: 10.1021/ja204451g 査読有

Tamakoshi M, Murakami A, Sugisawa M, Tsuneizumi K, Takeda S, Saheki T, Izumi T, Akiba T, Mitsuoka K, Toh H, Yamashita A,

Arisaka F, Hattori M, Oshima T, Yamagishi A.: Genomic and proteomic characterization of the large Myoviridae bacteriophage TMA of the extreme thermophile *Thermus thermophilus*. *Bacteriophage* 1(3):152-164 (2011) 査読有

Chen S, Ye F, Chen Y, Chen Y, Zhao H, Yatsunami R, Nakamura S, Arisaka F, Xing XH.: Biochemical analysis and kinetic modeling of the thermal inactivation of MBP-fused heparinase I: Implications for a comprehensive thermostabilization strategy. *Biotechnol Bioeng* 108(8):1841-51 (2011) doi: 10.1002/bit.23144 査読有

Fumio Arisaka, Yukifumi Nagai, Masako Nagai:

Dimer-tetramer association equilibria of human adult hemoglobin and its mutants as observed by analytical ultracentrifugation

Methods 54(1):175-80 (2011) doi: 10.1016

/j.ymeth.2011.01.003 査読有

- 21 Yokoi N, Miura Y, Huang CY, Takatani N, Inaba H, Koshiyama T, Kanamaru S, Arisaka F, Watanabe Y, Kitagawa S, Ueno T.: Dual modification of a triple-stranded β -helix nanotube with Ru and Re metal complexes to promote photocatalytic reduction of CO(2). *Chem Commun (Camb)* 47(7):2074-6 (2011) doi: 10.1039/c0cc03015e 査読有

〔解説・総説〕(計8件)

有坂文雄

超遠心分析および静的光散乱による会合体の解析、吉森孝行監修「バイオ(抗体)医薬品における不純物/凝集の評価・試験と免疫原性、ウイルス安全性への対応」、第7章 pp.169-197、サイエンス&テクノロジー社 (2012)

Fumio Arisaka: Stoichiometry of Protein Interactions in Bacteriophage T4 Tail Assembly in "Stoichiometry and Research --- The Importance of Quantity in Biomedicine"

Edited by Alessio Innocenti, pp.243-258 INTECH, Rijeka, Croatia (2012)

有坂文雄

超遠心分析によるタンパク質の性状および相互作用解析

高分子 60: 810-812 (2012)

有坂文雄、江島大輔、津本浩平

溶液中のタンパク質の性状解析 Part 1

バイオ医薬品製造技術シリーズ

PHARM TECH JAPAN 27(7) :61-69 (2011)

有坂文雄、江島大輔、津本浩平

溶液中のタンパク質の性状解析 Part 2

バイオ医薬品製造技術シリーズ

PHARM TECH JAPAN 27(8) :109-114 (2011)

内山進、有坂文雄

「特集によせて」特集 蛋白質間相互作用の定量的解析手法の新展開

生物工学会誌 89(7):370 (2011)

有坂文雄

超遠心分析の基礎

生物工学会誌 89(7) : 375?377 (2011)

本田真也、有坂文雄、江島大輔

バイオ医薬品の品質分析 前編

PHARM TECH JAPAN 27(2):43-51 (2011)

6. 研究組織

(1)研究代表者

有坂 文雄 (ARISAKA, Fumio)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授
研究者番号: 80133768

(2)研究分担者

金丸 周司 (KANAMARU, Shuji)

東京大学・大学院生命理工学研究科・助教
研究者番号: 50376951