

細胞膜の異質界面における 分子理解と新機能創成基盤の形成

平成 25 年度～平成 29 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
研究成果報告書

平成 30 年 5 月

学校法人青山学院

青山学院大学

理工学部附置先端技術研究開発センター

研究代表者 宮野 雅司

(青山学院大学 理工学部 教授)

細胞膜の異質界面における分子理解と新機能創成基盤の形成

研究代表者 宮野雅司

はじめに

「細胞膜の異質界面」は、細胞を開放系として区画する細胞膜は、その化学的構築要素は解明されつつあり、多様な脂質から構成される2重膜上で様々な膜タンパク質が多様な生体膜の機能を担う。全タンパク質の3割を占める膜タンパク質のうち、立体構造が解明されたものは全体の3%にすぎない。脂質膜状で働く膜タンパク質によって引き起こされる膜構造多様性さらにそのトポロジー変化をともなうダイナミクス理解はまだまだこれからで、脂質と水によって形成された脂質2重膜上で、膜タンパク質は競合的で協奏的に特異的水素結合と疎水相互作用によって、膜酵素は生化学反応を、受容体は伝達物質による信号伝達を確実に「異質界面」環境を構築する。今回、構造決定したGPCR BLT1にBIIL260が結合し、膜貫通ヘリックスIIの保存されたAsp残基に結合して不活性状態を安定化している水和ナトリウムイオンと置き代わったベンズアミジン部分は、膜に埋まったヘリックスバンドルと水の「異質界面」で機能する (*Nature Chem. Biol. On-line*)。細胞膜で、膜を介した物質輸送、情報伝達そして細胞分裂の進展を支える膜タンパク質がはたらくが、構成脂質は、原核生物は真核生物の細胞膜の主要構成成分フォスファチジルコリンを欠き、また古細菌ではフィトールエーテルとなり、膜タンパク質の脂質環境は大きく異なりモデル研究の壁である。脂質、タンパク質そして水溶液で構成され形成する「細胞膜の異質界面における分子理解」は、多面的で異分野から研究手法と発想が必須である。そこで、宮野グループが脂質関連タンパク質の結晶構造解析、阿部グループは生きた微単細胞の膜輸送タンパク質機能解析、諏訪グループは生体情報による膜界面構造カタログ化、三井グループは異質培養細胞界面による器官形態形成とモデル化、平田グループは生きた脊椎動物運動神経系の異質接合界面の分子遺伝学、長谷川グループは異質界面発光プローブ創製とその解析というグループが一緒になり、研究上での「異質界面」相互作用によるインスパイアとインスピレーションを得て

すすめる curiosity driven の「異質界面」で分野を超えた共同をしてベクトルづけを目指して研究を進めてきた。このため、各グループでの視野を提示しベクトルあわせをする場として、なにより将来を担う若手の視野の拡大をめざして、各グループが持ち回りで外部講師を招き、ワークショップを毎年開いてきた。



1. 膜タンパク質における疎水・親水界面における構造と相互作用と機能発現 (宮野雅司)
2. 細胞膜脂質と膜タンパク質分子間の相互作用解析 (阿部文快)
3. 細胞表面のビジュアルプロテオミクスを実現する計算解析技術開発 (諏訪牧子)
4. 生きた細胞での膜機能を制御する機構解明
 - 4-A. 細胞表面観測の試料台作製とそれによるナノポアを用いたDNA解析法と物理的、生理的刺激に対する培養細胞の応答機構の研究 (三井敏之)
 - 4-B. 生体膜を介した疎水性ホルモンの機能制御機構(～2015. 3. 31) (田代朋子)
運動・行動や環境適応における膜タンパク質の機能と動態 (2015. 4. 1～) (平田普三)
5. 膜タンパク質の構造特異性を規範とした希土類発光素子開発 (長谷川美貴)

1. 膜タンパク質における疎水・親水界面における構造と相互作用と機能発現

化学・生命科学科 教授 宮野雅司

(共同研究者 助教 齊野廣道)

1.1 研究目的

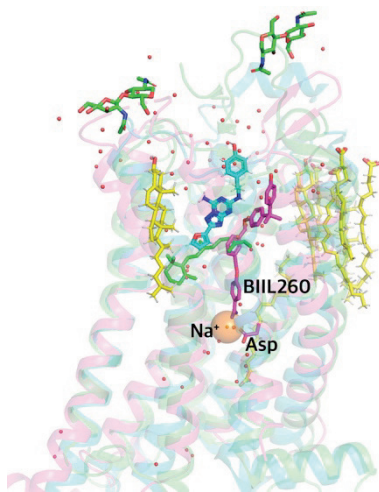
宮野グループは、全体統括とともに、生命を細胞膜として外界から隔てて
いると共に、外界からの物質情報をやり取りする膜で分レベルでの異質界面での現象を
構造生物学的アプローチ、つまり分子の原子構造とその相互作用として理解することで、
分子の持つ機能を調整する分子とくに有機小分子によって操作することで、機能創製へと
展開する。細胞膜を構成する脂質は、膜を形成するばかりでなく、その膜を介して働く多
くの膜タンパク質によって、生体機能発現を担う。なかでも、私たちが中心に据えている
のは、脂質が制御分子として働いている脂質メディエーターをおおきな柱として、その脂
質を代謝する一連の酵素群及びその働きを細胞への情報伝達物質として捉えて細胞に信号
伝達する受容体分子の結晶構造を元に、働く生体分子タンパク質機能を制御する機能物質
創製の基盤として、その展望ある概念提出を、脂質関連タンパク質の結晶構造解析と機能
解析により、明らかにすて、機能創製の基盤を形成することを目的とする。

ターゲットは、脂質メディエーター特に、エイコサノイドの代謝酵素と受容体のな
かで、炎症とくに現在の医療での未開拓な慢性炎症に関わる代謝酵素と受容体を主として
対象としている。具体的には、主要な炎症性脂質メディエーターの一つであり、炎症部位
へ喘息の原因になる強い気道収縮を引き起こすロイコトリエン(LT)類とくに、ロイコトリ
エン C₄の代謝酵素である LTC₄合成酵素とその合成機構の解明と阻害剤の探索(招待講演
IUCr2015, *J. Biochem.*, 2013), 白血球遊走を引き起こすロイコトリエン B₄受容体
(BLT1)の大量発現・精製/結晶構造解析(*Protein Expr. Purif.* 2010, *Biochem. Biophys.
Rep.* 2015, *Nature Chem. Biol.*, in press)、LTC₄特異 mAbの複合体結晶構造による単鎖
抗体の作出と結合と特異性変換(*Biochim, Biophys. Acta* 2014, *J. Biochem.*, 2017)、主要
な脂質代謝酵素である長鎖脂肪酸アシル CoA合成酵素(ConBio2017: 2件, in preparation)、
そして、薬剤耐性の原因であるクラス D βラクタマーゼ OXA-58の結晶構造解析による
酵素機能解析である(*ProsOne* 2015, in preparation)。

1.2 研究の成果及び課題

1.2.1 炎症性 G タンパク質共役受容体 (GPCR) ロイコトリエン B1 受容体の結晶構造
解析により機能解析と創薬への寄与

炎症部位で白血球遊走機能する細胞膜の異質界面で働く典型的な膜貫通型受容体である GPCR のひとつロイコトリエン B1 受容体 (BLT1) の結晶構造解析が完了し、そのインバースアゴニストである BIIL260 との相互作用の詳細を明らかにした (*Nature Chemical Biology*, on-line)。2000 年に世界で最初のウシ網膜から抽出精製した GPCR ロドプシンの結晶構造を決定して以来 (*Pen+, 2017, Science 2000*)、長年に係る BLT1 の安定化したタンパク質の大量発現・精製/結晶化の努力の結果、ヘリックスキャップの変異体



BLT1:BIIL260(ピンク)複合体構造 : Rodopsin(緑:1f88)と A2AR(空色:5nm4)を重ねた。高分解能 A2AR の Na⁺イオン(朱)と脂質(黄)、保存された Asp 残基を示した。水(赤点)は中心を貫く。

による熱安定性の向上の達成によりプレリミナリーな微小結晶が得られたが (*Biochem. Biophys Res. Commun.* 2015)、さらなる努力により、構造解析品質の結晶化に成功して、SPRING-8 の微小結晶構造解析ビームライン BL32 で回折データ収集して構造解析に成功した。ヒトで数百あるロドプシントイプ GPCR ファミリーでよく保存されている膜貫通ヘリックス 2 のヘリックスバンドル環の奥深くにあるアスパラギン酸残基には、その不活性型で、最近の高分解能結晶構造解析で初めて見いだされた水和したナトリウムイオンが結合して、不活性型を安定化している (*Btyuk et al., Sci. Adv.* 2017, *Fenalti, et al., Nature* 2014) なか、明かになった BLT1:BIIL260 複合体結晶構造では、阻害剤 BIIL260 のベンズアミジン骨格が水和ナトリウム部位と同じ領域を占有して、不活状態を安定化している。実際、この保存された

部位はヘロインなどの働くオピオイド受容体など多くのロドプシントイプの GPCR で保存され、水和したナトリウムイオンが不活状態を固定・安定化させることから、ベンズアミジン部分骨格がより広いリバースアゴニストのスキキャフォードとして機能すると予想し、それを他の GPCR を用いて実証した。これは、ロドプシントイプの GPCR に対するリバースアゴニストデザインの一般的アプローチとなることを証明し、今後の GPCR をターゲットとした創薬に一つの指針を与えた (*Nature Chemical Biology*, in press)。

1.2.2 長鎖脂肪酸アシル CoA 合成酵素のタンパク質化学的検討と酵素反応速度的解析

長鎖脂肪酸アシル CoA 合成酵素 (LC-FACS) は、ほとんどの生物にとって最も基本的な脂肪酸代謝酵素であり、 β 酸化、脂肪酸生合成、脂肪酸輸送そして真核生物では生成物の長鎖脂肪酸 CoA が脂肪代謝の調整制御に働いている。その構造生物モデルとして高度好熱菌由来 LC-FACS の結晶構造を私たちは最も早く構造決定し、反応中間体複合体を含めた複数の反応状態複合体から ordered Bi-Uni-Uni-Bi reaction の立体反応機構を提案し、実際多くの研究に参照された。しかし一方、その酵素共役法による基質特異性は

長鎖脂肪酸であると、酵素反応アッセイの結果は、Black たちはアッセイ法に依存した基質特異性で有り中鎖脂肪酸アシル CoA 合成酵素 (MC-FACS) であると批判された。そこで、最新のバイオインフォマティクスと多くの研究成果をふまえた、アミノ酸配列分子系統樹解析と、ピロリン酸を特異定量するリンーモリブデン発色法を長鎖脂肪酸に改良して反応速度解析を行った。真核生物の長鎖脂肪酸アシル化 CoA 合成酵素 (ACSL) の分子系統とは全く異なり、大腸菌の主要な FACS である FadD と分枝の違う tt-LC-FACS-like の分枝に属し、高度好熱細菌ゲノムには、FadD と同じ分枝に属する遺伝子が 2 つある (ConBio2017a)。酵素反応速度解析の結果、ttLC-FACS は制御酵素であり、通常の細胞内 ATP より高濃度の ATP で阻害され、複数あるアデニル酸をもつ ATP と CoA がアロステリック制御される。そして、高濃度 ATP は CoA の結合サイトと競争的に働くこと、ATP 結合によりゲート Trp と *trans-cis* 異性化する Pro 残基の変異体は、この抑制制御が外れ大きく LC-FACS 酵素活性は活性化された。そして、この抑制は生育環境適応である高塩である高 Mg^{2+} イオンでの活性阻害されない機構となっていると結論づけた (ConBio2017b)。この変異実験から、合成生物学の資源として高温耐性で常温高活性酵素の作出の一例となることで、高機能酵素創出となる (**in preparation**)。

1.3 総括

これまで、膜貫通型酵素である慢性炎症脂質メディエーター LTC_4 の合成酵素の阻害剤探索で μM レベルの阻害剤を見だし、この阻害剤がエイコサノイド代謝酵素群に対する multi-target 阻害剤となっていることを明らかにした (招待講演 IUCr2014)。また、脂質メディエーター受容体は GPCR であるが、BLT1-BIIL260 複合体結晶構造決定により、BLT1 に限らず多くのロドプシンタイプの GPCR の保存された水和 Na^+ イオン結合部位をターゲットとしたベンズアミジン骨格のより一般的に適応可能なリバースアゴニスト設計の指針を与え、今後の GPCR ターゲット創薬展開に寄与した (*Nature Chemical Biology*; **in press**)。このまた、ttLC-FACS の変異体作出により、合成生物学で求められる高温耐性と常温高活性酵素の創出の一例を提供して、常温酵素の耐熱化が予想外に困難であることが認められる中、極限環境細菌由来酵素の高機能化という概念を開いた (**in preparation**)。

2. 細胞膜脂質と膜タンパク質分子間の相互作用解析

化学・生命科学科 教授 阿部文快

(共同研究者 助教 望月貴博)

2.1 研究目的

細胞膜は外界と細胞内を分かち界面であり、そこに局在する膜タンパク質は物質輸送やシグナル伝達など重要な役割を演ずる。基質輸送体はこの界面で、アミノ酸やペプチドなど生存に不可欠な栄養源を取り込んでいる。こうした膜タンパク質を微生物は刻々と変化する環境に合わせて分解し、リモデリングしている。例えば、栄養源の過剰摂取は害毒となるため、基質輸送体は下方制御されるであろう。しかし、膨大な数の膜タンパク質の中から、なぜ特定の輸送体だけ選んで分解できるのか、その選別の仕組みが良くわかっていない。本研究では主に出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の基質輸送体に着目し、その構造形成と基質選択性、および環境変化に応答した分解制御機構の解明をめざし研究を行った。また、深海のような数百気圧に達する高圧環境に深海生物はどのように適応しているのか、酵母をモデルに遺伝学的解析を行った。興味深いことに、これまで機能未知とされてきた遺伝子の一つが高圧下での増殖に必須であり小胞体タンパク質をコードしていることがわかった。そして、複数の基質輸送体がこの小胞体タンパク質の制御下に置かれていることがわかってきた。

2.2 研究の成果及び課題

Tat2 は高親和性トリプトファン輸送体で、外的ストレスへの脆弱性から“酵母のアキレス腱”と呼ばれている。ランダム変異導入による機能解析から、トリプトファン輸送に重要な15個のアミノ酸残基を膜貫通領域 (TMD)1, 3, 5-8 および 10 に見いだした(*Biochemistry*, 2013)。意外にもそれらの相同置換の多くは、低親和性トリプトファン輸送体 Tat1 やロイシン輸送体 Bap2 の基質輸送には大きな影響を及ぼさなかった。従って、Tat2 では TMD の厳密な配向性が基質認識や高親和性輸送に重要であり、脆弱性の一つの要因であることが示唆された。Tat2 と総アミノ酸輸送体 Gap1 との間で TMD を置換した複数のキメラ体を作製し細胞内局在を調べた。その結果、12 個ある TMD のうち 10 番目または 11 番目を Gap1 と入れ換えたキメラ体 (それぞれ Tat2^{TMD10G} および Tat2^{TMD11G}) は、小胞体に大量に蓄積することがわかった。本来、小胞体で生合成されたアミノ酸輸送体はゴルジ体を経て細胞膜へと運ばれる。よって TMD10 や TMD11 置換により生じた高次構造の異常が小胞体搬出を妨げたものと考えられる。Ubc6 と Ubc7 は小胞体関連分解 ERAD に関与するユビキチン結合酵素だが、それらの欠損株では

Tat2^{TMD10G} と Tat2^{TMD11G} の分解が遅延した(*FEMS Yeast Res.*, 2015)。従って、キメラ体はいずれも ERAD 経路で分解されるものと考えられる。Tat2 は高水圧に脆弱であり、細胞を 25 MPa (約 250 気圧、水深 2500 m 相当の圧力) にさらすとユビキチン化後に分解される。一方、Tat1 は半減期の長い安定なタンパク質だが、細胞を高圧培養するとやはり速やかに分解された。Tat1 の分解時には、まず N 末端側の複数の Ser/Thr 残基がリン酸化されること、引き続き Lys29 と Lys31 が Rsp5 ユビキチンリガーゼによりユビキチン化されること、その際 11 種類のアレスチン様アダプター ARTs が Tat1 と Rsp5 を介在することがわかった (*Eukaryot. Cell*, 2014)。以上の結果は、細胞を高圧環境にさらしたとき、Tat1 や Tat2 がいち早く変性し、これを除去するためにユビキチンシステムが作動することを示している。

Tat2 の分解はこうした環境ストレスのみならず、基質の過剰投与によっても生じることがわかった。ガラクトース誘導性プロモーターで駆動する *TAT2* 発現プラスミドを作製し、グルコースによる転写抑制と同時に各種アミノ酸を投与した。その結果、トリプトファンなど輸送基質となる芳香族アミノ酸を投与すると Tat2 は速やかに分解された。ところがロイシンやヒスチジンを加えても Tat2 は分解されなかった。これは基質の過剰な取り込みを抑制する細胞応答と考えられ、基質を輸送している“動態”を Rsp5-Bul1 複合体が認識する可能性を示唆している。実際、基質輸送活性が消失する多くの変異型 Tat2 では、トリプトファン投与による分解促進が見られなくなることもこれを支持している。また、Bul1 は Rsp5 のアダプタータンパク質だが、そのアレスチンモチーフ (YGIG と YFF 配列) に変異を導入すると Tat2 の分解は見られなくなったことから、Tat2 の認識に Bul1 のアレスチンモチーフが介在することを示唆している。

MCT10 はヒトのモノカルボン酸輸送体ファミリーに属する膜タンパク質で、小腸上皮細胞で高発現するトリプトファン輸送体である。tat2 Δ 株が低トリプトファン培地で生育できないことを利用し、MCT10 機能の簡便な酵母アッセイ系の構築に成功した。これを利用して、1000 Genome Project データベースに登録されている MCT10 の 22 種類の変異のうち、N81K ではトリプトファン輸送能が完全に失われることがわかった(*Biochim. Biophys. Acta*, 2017)。ヒト培養細胞を用いた検証は今後の課題であるものの、酵母を用いた本アッセイ系が MCT10 の機能解析に有効であることが示された。

トリプトファン以外に、ロイシンなど分岐鎖アミノ酸の輸送体 Bap2 やジ・トリペプチドを輸送する Ptr2 についても解析した。Bap2 による ³H 標識ロイシン取り込みが他のアミノ酸によってどの程度阻害されるのかを調べ、Bap2 の基質選択性を推定した。非標識のバリン、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン、メチオニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシンあるいはトリプトファンの共存下で取り込みを調べたところ、阻害効果は各アミノ酸の水-オクタノール分配係数 (log*P* 値) と相関し、より疎水的なアミノ酸ほどロイシンの取り込み

を阻害した (*Biochim. Biophys. Acta*, 2014)。このことは、Bap2 がアミノ酸側鎖の構造を認識しているのではなく、より疎水的なアミノ酸ほど基質ポケットに分配されやすい可能性を示唆し、基質認識における新たなモードの存在を明らかにした。ペプチド輸送体 Ptr2 については、構造ホモログである連鎖球菌の PepT_{St} の立体構造を鋳型としたモデリングを行い、機能予測を行った。すなわち、基質結合やゲートの構造に重要と考えられるアミノ酸残基に変異を導入し、14 個の必須アミノ酸残基を見いだした。さらに、N 末端の 16, 27 および 34 番目のリジン残基が Rsp5 によりユビキチン化されること、そして、基質結合に失陥のある変異型 Ptr2 が野生型よりも速く分解されることを明らかにした (*Eukaryot. Cell*, 2014)。

また、酵母をモデルに深海のような高圧や低温環境への適応に関する遺伝学的解析を行った。酵母遺伝子破壊ライブラリーを用いたスクリーニングにより、84 個の遺伝子が高圧や低温下での増殖に必要なことがわかっている。これまで機能未知とされてきた遺伝子の一つが小胞体タンパク質をコードしていたため、これを *EHG1* (ER-associated high-pressure growth gene 1) と名付けた。興味深いことに、*EHG1* の欠損株は栄養源としてトリプトファン、ロイシン、ヒスチジンおよびウラシルの合成能を持たせることで高圧増殖能が回復した (*High Press. Res.*, 2017)。このことは、Ehg1 タンパク質が細胞膜上にある複数の栄養源輸送体機能を高圧下で維持していることを示唆する。小胞体タンパク質がどのようにして細胞膜上の基質輸送体を制御しているのか、今後その詳細を明らかにする必要がある。

2.3 総括

外界と細胞内を分かち界面としての細胞膜とそこに局在する基質輸送体の機能や制御に関する解析を行ってきた。特に酵母トリプトファン輸送体 Tat1 と Tat2 のユビキチン化についてはその分子基盤が形成されたと言える。しかしながら、Rsp5-ARTs 複合体が直接 Tat1 や Tat2 と相互作用することは、少なくとも免疫共沈降では確認されず今後の課題である。酵母が高圧条件下で増殖するために必要な遺伝子が小胞体タンパク質 Ehg1 をコードしていた点は興味深い。小胞体はさまざまなタンパク質のフォールディングの場だが、Ehg1 は小胞体シャペロンとして基質輸送体の安定な構造形成に寄与しているのかもしれない。*EHG1* 以外の機能未知遺伝子についても、欠損による表現型はトリプトファン、ロイシン、ヒスチジンおよびウラシルの合成能があれば相補される。従って、それら未知遺伝子の制御下に基質輸送体があることに疑いはない。

3. 細胞表面のビジュアルプロテオミクスを実現する計算解析技術開発

化学・生命科学科 教授 諏訪牧子

(共同研究者 助教 池田修己)

3.1 研究目的

細胞膜表面で重要な生命現象を担い、創薬の重要標的である膜タンパク質の機能を真に理解するには、生体膜上でダイナミックに機能する描像を直接捉える必要がある。本研究は細胞膜面上の電子顕微鏡写真を基にし、その中の画像全てに実際のタンパク質の立体構造を照合することで細胞表面の網羅的な描像を得る（ビジュアルプロテオミクス）ための計算技術を開発することを目的とした。

3.2 研究の成果及び課題

照合データとするため様々な生物の膜タンパク質の情報を一元管理した総合 DB を構築し（1）、それを基に立体構造を電顕画像と照合し、膜タンパク質構造・機能推定アルゴリズムを開発した（2）。そして、電顕画像を入力として膜タンパク質構造・機能 DB 中の配列、機能情報と結びつけるシステムの確立（3）を行った。以下に各項目の成果を示す。

（1）全膜タンパク質の構造・機能総合構築（平成 25 年度）

公共の膜タンパク質立体構造 DB（PDBTM）には膜に埋まった状態の立体構造が含まれる。これらを用い膜平面に投影した画像（実構造断層画像）を生成した（859 エントリー）。さらに、これらに対しファンデルワールス半径を考慮した画像（VDW 画像）、溶媒露出表面積（輪郭にプローブ球を転がした表面）を考慮した画像（ASA 画像）を生成し収納した。各画像には生物種、局在小器官情報、ファミリー情報等を付加したが、内訳は 6 割がバクテリア、4 割が真核生物由来であり、ファミリーは数の上位からチトクローム C オキシダーゼ、リガンド開閉型イオンチャネル、ペプチダーゼ、GPCR 等であった。

（2）電顕画像と立体構造断層画像の照合技術（平成 26 年度～平成 27 年度）

（1）で作成した DB 中の断層画像および公共データベース EMDB 中の実際の電顕画像に対して面積、周囲長、円形度、凹凸度、針状度、充填率の特徴パラメータを算出した。電顕画像と断層画像との類似度は、これらを要素とした 6 次元ベクトル間のユークリッド距離として求めた。まず EMDB の電顕画像をクエリーとして、全実構造断層画像や VDW 画像との類似度を算出して順位をつけると、クエリーと同一膜タンパク質の画像が上位に来るもののあまり高くならなかった。これに対し ASA 画像を用いると特に円形度、針状度の値の類似度が改善し全体の順位は高まった。ASA 画像では露出表面積を使って、輪郭を不鮮明化できるため画像を電顕画像に近づけられたためと考える。さらに平成 29 年度は照合法に

以下の改良を加えた。実画像断層画像の輪郭波形を重心周りの角度に対して求め、フーリエ変換で得る周波数成分の強度を画像特徴パラメータとして加えた。また PDB の立体構造中で膜に垂直方向の原子集積密度を輝度値で表した画像を作成し、輝度値も含めて電顕画像に照合させる方法を開発した。これらの改良後に構造照合を行った所、同一タンパク質の順位が 1 位、あるいはその近くなった。以上の解析において同時に (1) の DB でエントリー数上位 20 のファミリーの ASA 画像および輝度値画像を、特徴パラメータを基にクラスター分類し純度とエントロピーの指標で評価した。その結果、特徴パラメータを用いてファミリー内、ファミリー間を区別するのに有効であることが示唆された。

なお細胞膜の細胞外側あるいは細胞質側に露出しているループ部分の構造変化は、構造パラメータの算出に影響を与える可能性がある。例として β アドレナリン受容体の立体構造について、MD 計算を行い膜面への投影画像の変化を追った結果、細胞内側に露出するループの構造変化が大きく、実構造断層画像の構造特徴パラメータ値に大きな影響を与えたこれは他タンパク質でも考慮しておくべき課題である。

また、照合作業時に膜タンパク質の種類を推定する準備として予め全膜タンパク質を同じ構造同士分類しておくことが重要である。一般に配列の類似性は低くても立体構造は類似する場合が多い。そこで膜タンパク質の既知フォールドを用い、配列類似性と構造類似性に関し総当たりのペアワイズ計算を行った所、同一フォールドを認識できる閾値は、配列一致度 $\geq 30\%$ かつ構造類似度 $\text{RMSD} \leq 4\text{\AA}$ であった。この閾値を用い、未分類の膜タンパク質立体構造を 93 フォールドに分類できた。RMSD 値は、立体構造からしか得られないため、構造が未知の配列をフォールド分類するには、配列情報からも RMSD 値に相当する指標を求める必要がある。そこで各立体構造の膜貫通領域のアミノ酸に、逐次的に 544 種のアミノ酸指標を与えてベクトル化し、それらのユークリッド距離と RMSD 値間のピアソン相関係数を求めた所、タンパク質の構造形成に関わる相互作用の指標を用いた場合に最も高い値 (0.6~0.7) になった。この新しい指標と配列一致度の関係から構造分類がある程度可能であると示唆された。

(3) 画像検索システムの構築 (平成 28 年度~平成 29 年度)

28 年度までに DB 構築、更新作業、画像特徴量算計算など 35 個のモジュールプログラムを作成した。それらのプログラムに対しデータの入出力形式を統一した後連結し以下の自動化パイプラインを構築した。【A : PDB 座標入力=>実断層画像、VDW 画像、ASA 画像、原子集積密度画像作成=>画像特徴パラメータ計算=>課題 1 の DB に格納。B : 電顕画像入力=>課題 1 の DB の画像と照合、類似度計算=>類似度の高い順にソートしたタンパク質の種類候補を提示。】このうち B に関しては WEB ツールを作成した。これは公開に向け準備中である。

3.3 総括

(1) に関しては、859 エントリーの膜タンパク質構造について、実構造断層画像、VDW 画像、ASA 画像、アノテーション情報を一元管理した総合DBを完成した。(2) に関しては、画像に対して面積、周囲長、円形度、凹凸度、針状度、充填率、輪郭波形の周波数強度、及び画像の輝度値を計算し、これらを用いて、電顕写真と立体構造断層画像の類似度を計算する手法を開発した。(3) に関しては、これまで作成した各プログラムを統合し、電顕画像を入力すると、タンパク質の名前を推定するWEBシステムを開発した。いずれの結果も、計画当初の目標に達しており、モデル的な電顕写真に対しては精度の良い技術を開発できたが、実際の細胞の膜表面全体のスキャンまでに至っていない。実際の膜表面電顕写真が限られていることが一因であった。しかし産総研の佐藤主悦先生と共同研究により質の高い電顕画像の提供を受けられるようになったため、今後はそれら実際の膜画像データに応用してゆく予定である。

4. 生きた細胞での膜機能を制御する機構解明

4-A 細胞表面観測の試料台作製とそれによるナノポアを用いた DNA 解析法と物理的、生理的・刺激に対する培養細胞の応答機構の研究

物理・数理学科 教授 三井敏之
(共同研究者 助教 石田研太郎)

4 A. 1 研究目的

本プロジェクトでは、主に三つの課題に従事した。まず一つは、半導体プロセスによるナノ構造を用いて半導体イオンチャンネル・を製作する。そして、イオンや DNA の通過を観測／解析して、ナノスケールの構造の引き起こす物理現象を調べる。そして、細胞膜上のイオンチャンネル付近の物理的環境を理解する。二つ目は、装置開発を先行して新奇的な生物実験を行う。本プロジェクトでは、ナノ・マイクロスケールのプローブを用いて、心筋細胞に物理的な刺激を与え、その応答を、瞬時の応答として生理学的に、また、24~48h と長期的な形態変化として生物学的に調べる。そして三つ目は異種細胞同士の細胞膜間相互作用の制御機構の解明のために、羽根の原基再生機構(人工皮膚上の羽発生)を実験的に行って、鳥の羽の再生過程を観測する。そしてその結果を、チューリングのシミュレーションモデルとして評価して、異種の細胞間における膜の役割と、細胞間の発現シグナルの伝達・拡散について調べる。

4 A. 2 研究の成果及び課題

ナノポアによる DNA の塩基配列の実用化の可能性が、イオン電流測定やナノギャップ電極によるトンネル電流観測より示唆されてきた。しかし、一方で問題点も明確に現れた。その一つが DNA とポアとの相互作用による DNA の詰まりである。細胞膜表面付近の電場や流れに相当するスケールの現象である。そこで、2016 年度から引き続き、ポア付近における電場の外部制御を試みた。具体的にはポア膜を導体化して、AC やパルス電場を与えて、ポア付近の DNA の泳動や、詰まりについて調べた。興味深い結果として、詰まらない DNA の通過方法を発見した。一般的にはポア膜で仕切られる二つの溶液に電位差を与えて、ポア内に電場をつくり、これを DNA の driving force とする。しかし、高い確率で DNA などがポアに詰まる。今回の発見は、導体化したポアにパルス電位を与えるだけでも、DNA のポア通過が起こる。そして、この手法では DNA はポアに詰まらない。通過時間を解析的な Smoluchowski drift-diffusion equation を用いて評価したところ、導体表面へのイオン遮蔽の時差が、ポア膜と溶液の二つの面で、数十 msec 程度異なり、そこで発生する電場により、DNA がポアを通過する

ことがわかった。この結果は、すべての導体膜を用いるナノポア DNA センサーにて適応できる (*J. Phys. Chem. B*, **in press**)。

心筋細胞へのメカニカルな外的連続刺激に対する応答の研究では、室温にて、敏感に応答する細胞の集合体は、インキュベータ内(37度, CO₂, 5%)の培養環境では、室温と同様に、まずは刺激に対して生理学的に反応するが、刺激を続けた場合、約 24 h 程度の間、この“刺激を無視する”ように、刺激とは異なる拍動間隔で、集合体が拍動を行うように変化した。現在、この変化の生物学的意味 (細胞の形態や異方性、密度、gap junction)を定量的に調べている。興味深いことに 24 h 後に刺激を止めると、また、集合体の拍動が不安定になった。現在、この理由も解明中である。

異種細胞同士の細胞膜間相互作用の制御機構の解明のために、シミュレーションは強力なツールとして、細胞間の情報伝達としての分子の物理的情報を定量的に与える。昨年度に成功した、羽の一次元的成長の実験データを増やして、統計として羽の発生場所と、一次元皮膚の長さについて、シミュレーションの結果より、成長を促進する activator と、逆に妨げる inhibitor としての分子の拡散機構について、理解が深まった (*APL Bioengineering in press*, 日本物理学会秋期大会-岩手 2017:6 件, OSJ-OSA Joint Symposia, Nanophotonics, Biophotonics, 2017)。

4 A. 3 総括

本年度の実験結果から、シミュレーションの 3D 化による、詰まりのメカニズムの解明を行う。心筋細胞への機械的刺激の研究では、刺激のパラメータのリアルタイム制御を行い、拍動間隔のコントロールを目指す。そして、長期的刺激による、膜チャンネルの密度変化について調べて、物理的環境の変化による、膜界面の生物学的応答を、時間スケールと共に調べる。羽毛原基の再生実験では、複雑なシグナル経路の単純化によるモデルから、具体的な Activator や Inhibitor の候補分子の初期条件としての操作を試みて、羽毛原基パターンの変化を誘導して、人為的な羽毛の生成場所や密度の制御を試みる。

4-B. 運動・行動や環境適応における膜タンパク質の機能と動態

化学・生命科学科 教授 平田普三
(共同研究者 助教 荻野一豊)

4 B. 1 研究目的

動く生き物を動物と定義したのは古代ギリシアの哲学者アリストテレス(BC384-322)で、動物の動きは多くの人を魅了してきた。動くのに必要な運動システム(神経系と筋から成る機能的回路)はどのように形成され、生きていく中でどのように発達・変化するのだろうか。私たちは運動システム形成の遺伝的プログラム(氏)と後天的変化(育ち)の理解を目指し、ゼブラフィッシュをモデルに動きの研究を行ってきた。ゼブラフィッシュは受精から2日以内に成体なみの運動能力を獲得するので、運動システムの「氏」の部分、すなわち、遺伝的プログラムを解明するのに都合がよい。運動に異常がある変異体の単離し、責任遺伝子を同定するというアプローチで、また、近年開発されたゲノム編集技術であるCRISPR/Cas9法を用いて、運動システムの形成に必要な遺伝子の同定を進めた。また、神経伝達物質としてグリシンを使う抑制性グリシン作動性シナプスにおいて、シナプス形成と可塑性に注目し、運動システムの後天的変化の分子メカニズムの解明を行った。

4 B. 2 研究の成果及び課題

私たちは運動ニューロン(脊髄から筋へ投射して筋収縮を指示する神経細胞)の形成と維持に必要な遺伝子として、ASCC1とTRIP4を同定した。ASCC1はASCC2, ASCC3と結合し、さらにTRIP4と結合してActivating signal cointegrator 1(ASC-1)という複合体を形成する。ASC-1は核に局在する転写のコファクターとされ、さまざまな転写因子と相互作用して多くの遺伝子発現のON/OFFを制御することが知られている。ASCC1やTRIP4が機能しないゼブラフィッシュ個体では運動ニューロンの脊髄から筋への投射、つまり神経による筋支配が正しく形成されず、運動ニューロンが変性脱落して、筋力低下や運動障害が起きることを見出した。この異常はヒトの脊髄性筋萎縮症と似ていることから、脊髄性筋萎縮症の患者サンプルを多数持つ海外の臨床グループと共同研究を行い、先天性(乳児型)脊髄性筋萎縮症の患者1家系でASCC1遺伝子の変異が、3家系でTRIP4遺伝子の変異が見つかり、これらの遺伝子が脊髄性筋萎縮症の新しい原因遺伝子であることが明らかになった。また、これらの遺伝子から作られる転写のコファクターASC-1は、脊髄変性症と関連するとされる転写因子CSRPIと結合し、神経分化や神経回路形成に必要な多くの膜タンパク質の発現のON/OFFを制御することも分かり、本研究から脊髄性筋萎縮症の発症機序

の新しいモデルが提唱された(*American Journal of Human Genetic*,2016)。

K-CI 共輸送体 KCC2 は神経細胞に発現する膜タンパク質で、塩素イオンを細胞外に排出する働きをもつ。神経細胞は成熟する過程で KCC2 の発現を高め、塩素イオンを細胞外にくみ出すことで、グリシンや GABA を神経伝達物質とする抑制性のシナプス伝達を強化する。KCC2 遺伝子を破壊したマウスは出生時に死亡するため、KCC2 の生体での昨日はこれまで解析されてこなかった。ゼブラフィッシュはゲノム重複により 2 つの KCC2 遺伝子 (KCC2a, KCC2b) を有するが、私たちは KCC2a, KCC2b に変異をもつゼブラフィッシュを作製し、KCC2b 変異体が光刺激や音刺激など突然の感覚刺激に対して、てんかん発作様の異常行動を示すことを見出した。てんかんの患者サンプルを多数持つ海外の臨床グループと共同研究を行い、ヒトのてんかんの中でも「遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん」とよばれる厚生省指定難病のてんかんで、KCC2 の変異を同定し、KCC2 がてんかんのあたらしい原因遺伝子であることを明らかにした(*Nature Communications*,2015)。

触覚を受容する感覚ニューロンの機能に必要な遺伝子として RNF121 という小胞体膜に局在するユビキチンリガーゼを同定した。詳細な解析から、RNF121 は感覚ニューロンに発現し、感覚ニューロンの電位依存性ナトリウムチャネル (Nav1.6) をユビキチン化して分解へ仕向ける働きをし、これが Nav1.6 の軸索起始部という特定の細胞膜領域への輸送に必要であることを見出した。これは一見すると矛盾に思えるが、以下の仮説で説明できる。Nav1.6 は膜貫通ドメインを 24 個もち、220kD を超える分子量を有する巨大な膜タンパク質で、タンパク質の折りたたみに異常を起こしやすく、小胞体において一定の確率で折りたたみ異常の不良品となる。RNF121 は不良品 Nav1.6 をユビキチン化し、プロテアソームによる分解へ仕向けるので、正常に折りたたまれた Nav1.6 だけがゴルジ体へ輸送され、ゴルジ体で Nav1.6 はサブユニット Scn1b と会合し、細胞膜へ輸送される。しかし、RNF121 変異体では不良品 Nav1.6 が分解されないまま小胞体に蓄積し、これがゴルジ体で Scn1b と会合するが、その先細胞膜に輸送されることはなく、ゴルジ体に蓄積することになり、一方で Scn1b は不良品 Nav1.6 に奪われ、結果的に正常に折りたたまれた Nav1.6 と会合できる Scn1b が不足し、Nav1.6 を細胞膜へ輸送することができなくなる。このことは RNF121 という膜タンパク質が Nav1.6 に品質管理を行うことを示唆した(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015)。

グリシン作動性シナプスは後天的に変化しうるということが知られているが、私たちは受容体タンパクがシナプス後膜に凝集したり、シナプス後膜から拡散したりする現象を生体内で見出し、シナプス可塑性の分子メカニズムと考えて研究を進めている。動物は滝のそばなどうるさい場所では行動を変えることが知られているが、私たちはこの環境適応がグリシン作動性シナプスの変化によるものと考え、その立証を進めている。

4B.3 総括

本研究課題から動物の運動・行動に関与する多くの膜タンパク質の新しい機能が明らかになった。また、ヒトの疾患の新しい原因遺伝子を同定することにもつながり、純粋な基礎研究としてはじめた本研究は臨床との橋渡しになりうるトランスレーショナルな発見にも発展した。

5. 膜タンパク質の構造特異性を規範とした希土類発光素子開発

化学・生命科学科 教授 長谷川美貴

(共同研究者 助教 石井あゆみ)

5.1 研究目的

本研究は、膜タンパク質の構造特異性を規範とした希土類発光素子開発を最終的な目的とし、希土類発光のシャープで輝度の高いスペクトル特性を膜評価に生かす系の構築を試みている。具体的には、その根幹となる水中で安定な高効率な発光を示す希土類錯体ユニットおよびこのユニットを含みながら容易に膜形成できる両親媒性錯体の開発を目指す。

5.2 成果

錯体は、有機分子と希土類金属が結合して機能を発現するため、いかなる環境でも分子構造が安定であることが望ましい。希土類錯体の発光は、その色純度が高いことから生体への応用が期待されているが実用が難しい原因として水中での分解と水分子の振動による発光の消光があげられる。これらを克服するため、私たちはキレート効果を導入したヘリカルな 6 座の配位子を開発している。

長谷川グループでは、一連のヘリカルな希土類錯体の合成を行ってきた(*New J. Chem.*, 2014)。これを基に、本プロジェクトでは、図 1 に示す水溶性錯体の合成とその発光機能の解明に成功した (*New J. Chem.*, 2017)。この錯体はユウロピウムに巻き付くように配位子が結合した系であり、キレート効果による溶液中での構造の安定化およびそれに伴う発光特性の安定化が実現され、更に 2 個のカルボキシル基を導入することで水溶性を付加させることに成功した。母骨格の錯体は実際に、アセトニトリル中で 12%以上の発光量子収率を示す系であったが、水溶液中で分解し消光する(*New J. Chem.*, 2014)。この問題を解決することができただけでなく、酸性から塩基性の広い水素イオン濃度でも同じ発光スペクトル形状、量子収率および発光寿命を示す稀な系であることを発見した。現在この特徴を生かし、本プロジェクトのメンバーである平田教授との共同研究により生体への毒性試験を行っている。

同時に、共同研究者である石井助教とともに、生体への安全性が高い赤外光をディテクトする系をナノ粒子の界面錯体形成により実現し、いわゆるアップコンバージョン発光を示す系を発見した (*Sci. Rep.*, 2017)。これは、希土類の結晶場により分裂した f 軌道の各エネルギー準位が安定であることを利用し、ヘテロな希土類をナノ粒子中心 (コア部分) とシェル部分に用い、更に有機分子で被うことで実現した。この成果はプレスリリースされ、国内外の研究者に広くアピールすることができた (河北新聞、朝日新聞、APF 通信他)。

さらに、本研究がさきがけとなり、ヘリカルな形状を有する母骨格錯体 TbL が室温で発光消光する現象を配位子の構造と電子状態およびエネルギードナーとしてのはたらきについて理論化学の研究者畑中美穂准教授（奈良先端大）と協力し、解明することができた (*Physical Chemistry Chemical Physics* **accepted** (DOI:10.1039/c7cp06361j))。

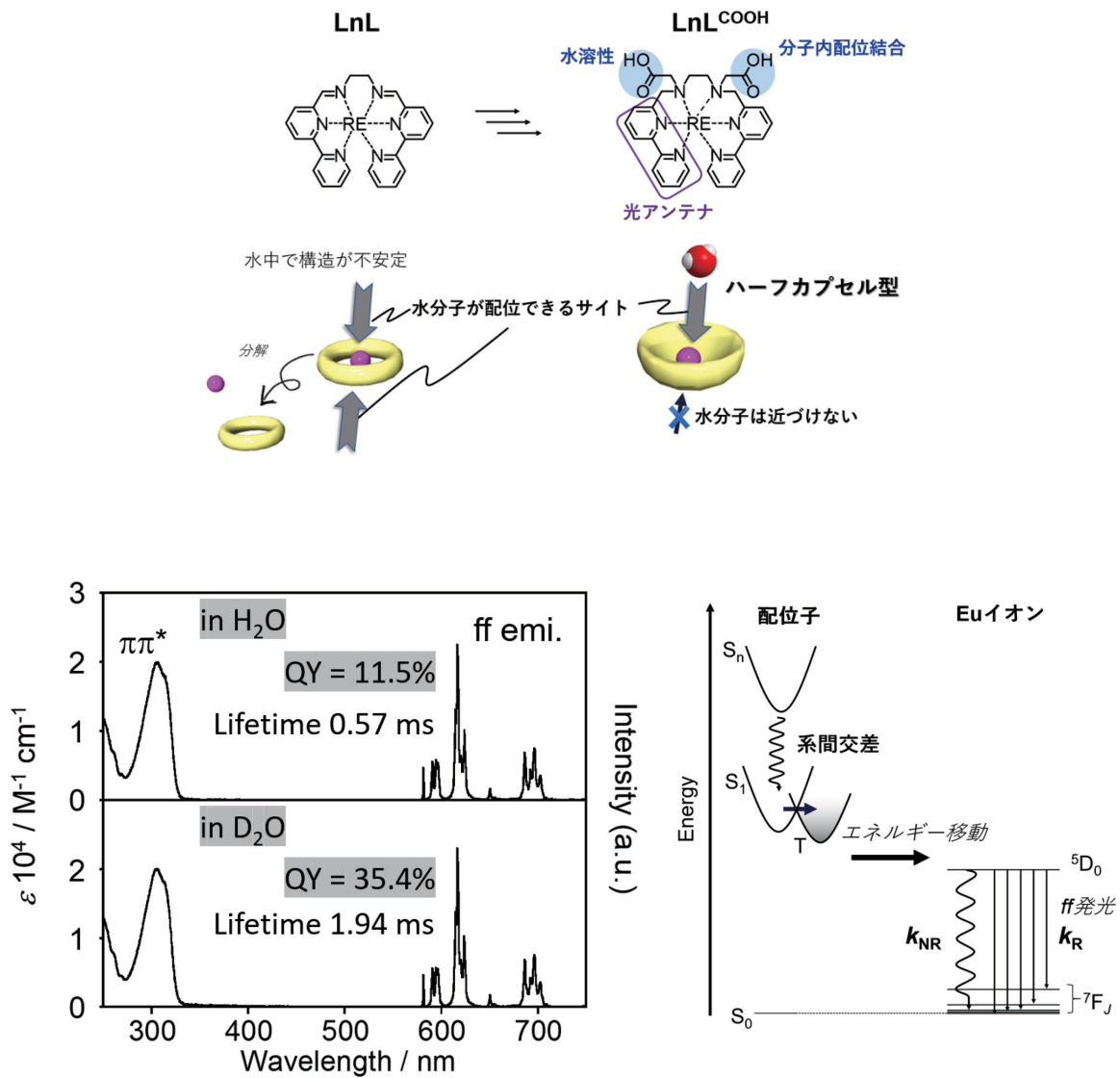


図1 水溶性のヘリカルな希土類錯体の分子設計指針（上）およびその発光スペクトルと機構（下）。

5.3 総括

本研究は一貫して、希土類錯体の発光と水溶性および膜化に着眼しており、おおむね順調に進展している。水溶性の発光性希土類については、引き続き生体適合性とカチオンへの選択性に取り組み、一層生体科学と深化した研究を展開し始めている。膜化については、ナノ

粒子および基板への界面錯形成を行うことで、赤外光を可視領域で認識できるアップコンバージョン発光を示す系を提案することができた。生体からの信号の増強や検出に発展が期待される。更に、螺旋状の希土類錯体は、現在 LB 膜化が可能となり、その特許申請中（2017 年 7 月）であり、引き続き学術論文としてまとめていく。

生体適合性にかかわる研究は同プロジェクトの平田教授との連携により推し進めており、膜化とその場観測については三井教授との連携を進めており、1 年以内に論文として投稿できる段階にある。本研究プロジェクトを通しその成果の一部は論文として世界に広く発信するだけでなく、学生が講演賞をとるなど、客観的な評価を得られるまでになった。

研究業績

① 雑誌論文

<テーマ1>

1. Kawakami Y, Hirano S, Kinoshita M, Otsuki A, Suzuki-Yamamoto T, Suzuki M, Kimoto M, Sasabe S, Fukushima M, Kishimoto K, Izumi T, Oga T, Narumiya S, Sugahara M, Miyano M, Yamamoto S, Takahashi Y. Neutralization of leukotriene C₄ and D₄ activity by monoclonal and single-chain antibodies. *Biochim Biophys Acta* 1840,1625-1633 (2014). 査読あり
2. Saino, H., Shimizu, T., Hiratake, J., Nakatu, T., Kato, H., Sakata, K., Mizutani, M., Crystal structures of β -primeverosidase in complex with disaccharide amidine inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 289, 16826-16834 (2014). 査読有り
3. *Saino, H., Sugiyabu, T., Ueno, G., Yamamoto, M., Ishii, Y., Miyano, M. Crystal Structure of OXA-58 with the Substrate-Binding Cleft in a Closed State: Insights into the Mobility and Stability of the OXA-58 Structure. *PLoS ONE*, 10, e0145869 (2015) 査読あり
4. Hori, T., Nakamura, M., Yokimizo, T., Shimizu, T., Miyano, M., The leukotriene B₄ receptor BLT1 is stabilized by transmembrane helix capping mutations. *BB Reports*, 4, 243-249 (2015). 査読あり
5. Ago, H., Adachi, H., Umena, Y., Tashiro, T., Kawakami, K., Kamiya, N., Tian, L., Han, G., Kuang, T., Liu, Z., Wang, F., Zou, H., Enami, I., Miyano, M. and Shen, J-R. Novel features of eukaryotic photosystem II revealed by its crystal structure analysis from a red alga, *J. Biol. Chem.* 291, 5676-5687 (2016). 査読有り
6. Kawakami, Y., Kinoshita, M., Mori, Y., Okochi, S., Hirano, S., Shinoda, I., Kanzaki, K., Suzuki-Yamamoto, T., Kimoto, M., Sigahara, M., Hori, T., Saino, H., Miyano, M., Yamamoto, S., Takahashi, Y., The Y54(L)W mutation of anti-leukotriene C₄ single-chain antibody increases affinity to leukotriene E₄, *J. Biochem.*, 161,79-86 (2017). 査読有り
7. 宮野雅司 “G-タンパク質共役受容体 世界の科学者が注目する，最先端の研究。” in “SPring-8 のすべて”Pen+ pp. 62-63 Ccc メディアハウス，2017年1月16日発行。
8. *Hori, T., Okuno, T., Hirata, K., Yamashita, K., Kawano, K., Yamamoto, M., Hato, M., Nakamura, N., Shimizu, T., Yokomizo, T., Miyano, M., Yokoyama, S., Na⁺-mimicking ligands stabilize the inactive state of leukotriene B₄ receptor BLT1. *Nature Chem. Biol.*, 14 (3), 262-269, (2018). doi:10.1038/nchembio.2547. 査読有り

<テーマ2>

9. Kawai, K., Moriya, A., Uemura, S. and Abe, F. Functional implications and ubiquitin-dependent degradation of the peptide transporter Ptr2 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryotic Cell* 13, 1380-1392 (2014). 査読有り
10. Uemura, S., Shishido, F., Tani, M., Mochizuki, T., Abe, F. and Inokuchi, J. The loss of hydroxyl groups from the ceramide moiety leads to a reduction in the lateral diffusion of membrane proteins in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Lipid Res.* 55, 1343-1356 (2014). 査読有り
11. Usami, Y., Uemura, S., Mochizuki, T., Morita, A., Shishido, F., Inokuchi, J. and Abe, F. Functional mapping and implications of substrate specificity of the yeast high-affinity leucine permease Bap2. *Biochim. Biophys. Acta*, 1838, 1719-1729 (2014). 査読有り
12. Tanaka, A., Yamane, Y., Komiya, Y., Yamauchi, K., Sugiyama, T., Echigo, A., Usami, R., Yoshida, Y., Abe, F., Minegishi, H., Takahashi-Ando, N., Development of a highly sensitive yeast bioassay for trichothecene detection. *Mycotoxins* 63, 161-170 (2013). 査読有り
13. Abe, F. Dynamic structural changes in microbial membranes in response to high hydrostatic pressure analyzed using time-resolved fluorescence anisotropy measurement. *Biophys. Chem.* 183, 3-8 (2013). 査読有り
14. *Kanda, N., Abe, F., Structural and functional implications of the yeast high-affinity tryptophan permease Tat2. *Biochemistry* 52, 4296-4307 (2013). 査読有り
15. *Suzuki, A., Mochizuki, T., Uemura, S., Hiraki, T. and Abe, F., Pressure-induced endocytic

degradation of the yeast low-affinity tryptophan permease Tat1 is mediated by Rsp5 ubiquitin ligase and functionally redundant PPxY-motif proteins. *Eukaryotic Cell* 12, 990-997 (2013). 査読有り

16. Abe, F., Usui, K. Effects of high hydrostatic pressure on the dynamic structure of living *Escherichia coli* membrane: a study using high-pressure time-resolved fluorescence anisotropy measurement. *High Pressure Research* 33, 278-284 (2013). 査読有り
17. Kitagawa, S., Sugiyama, M., Motoyama, T., and Abe, F., (2013) Soy peptides enhance yeast cell growth at low temperature. *Biotechnol. Lett.* 35, 375-382. 査読有り
18. Mochizuki, T., Kimata, Y., Uemura, S. and Abe, F. Retention of chimeric Tat2-Gap1 permease in the endoplasmic reticulum induces unfolded protein response in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Yeast Res.*, 15: fov044 (2015). 査読あり
19. Sawada, K., Sato, T., Hamajima, H., Jayakody, L.N., Hirata, M., Yamashiro, M., Tajima, M., Mitsutake, S., Nagao, K., Tsuge, K., Abe, F., Hanada and K., Kitagaki, H. Glucosylceramide contained in Koji mold-cultured cereal confers membrane and flavor modification and stress tolerance to *Saccharomyces cerevisiae* during coculture fermentation. *Appl. Environ. Microbiol.* 81, 3688-3698 (2015). 査読あり
20. Nagano, Y., Konishi, M., Nagahama, T., Kubota, T., Abe, F., and Hatada, Y. Retrieval of deeply buried culturable fungi in marine subsurface sediments, Suruga-Bay, Japan. *Fungal Ecol.* 20, 256-259 (2016). 査読有り
21. Uemura, S., Mochizuki, T., Hashimoto, T., Masukawa, M., Kurosaka, G., Abe, F. Functional analysis of human aromatic amino acid transporter MCT10/TAT1 using the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim. Biophys. Acta* 1859, 2076-2085 (2017). 査読有り
22. Kitamura, K., Kinsui, E. Z., Abe, F., Critical role of the proton-dependent oligopeptide transporter (POT) in the cellular uptake of the peptidyl nucleoside antibiotic, blasticidin S. *Biochim. Biophys. Acta* 1864, 393-398 (2017). 査読有り
23. *Kurosaka, G., Abe, F. The YPR153W gene is essential for the pressure tolerance of tryptophan permease Tat2 in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *High Pressure Research*, 38, 90-98 (2017). 査読有り

<テーマ3>

24. Suwa, M., Bioinformatics Tools for Predicting GPCR Gene Functions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 796, 205-224 (2014). 査読有り
25. *Ikeda, M., Sugihara, M. & Suwa, M. SEVENS: a database for comprehensive GPCR genes obtained from genomes, *Biophysics and Physicobiology*. 15, 104-110 (2018). 査読有り

<テーマ4>

26. Morita S, Takanezawa S, Hiroshima M, Mitsui T, Ozaki Y, and Sako Y, Raman and Autofluorescence Spectrum Dynamics along the HRG-induced Differentiation Pathway of MCF-7 Cells, *Biophys. J.* 107, 2221-2229 (2014). 査読有り
27. Sugimoto M, Kato Y, Ishida K, Hyun C, Li J and Mitsui T, DNA Motion Induced by Electrokinetic Flow near an Au Coated Nanopore Surface as Voltage Controlled Gate, *Nanotechnology*, 26, 065502 (2015). 査読有り
28. Naomi Yamamoto, Masamitsu Oshima, Chie Tanaka, Miho Ogawa, Kei Nakajima, Kentaro Ishida, Keiji Moriyama & Takashi Tsuji, Functional tooth restoration utilising split germs through re-regionalisation of the tooth-forming field, *Scientific Reports* 5, 18393 (2015). 査読あり
29. Adachi, K., Tanimura, K., Mitsui, T., Morita, T., Yoshio, I., Ikejima, K., Morioka, K., Cellulolytic activity in the hepatopancreas of *Chionoecetes opilio* and *Chionoecetes japonicus*: enzymatic adaptations to deep sea environment, *Fisheries Science* 82, 835-841 (2016). 査読有り
30. *Ishida, K. and Mitsui, T., Generation of bioengineered feather buds on a reconstructed chick skin from dissociated epithelial and mesenchymal cells, *Development, Growth & Differentiation* 58, 303-314 (2016). 査読有り

31. Takagi, R., Ishimaru, J., Sugawara, A., Toyoshima, K., Ishida, K., Ogawa, M., Sakakibara, K., Asakawa, K., Kashiwakura, A., Oshima, M., Minamide, R., Sato, A., Yoshitake, T., Takeda, A., Egusa, H. and Tsuji, T., Bioengineering a 3D integumentary organ system from iPS cells using an *in vivo* transplantation model, *Science Advances* 2, e1500887, (2016). 査読有り
32. *Kato, Y., Sakashita, N., Ishida, K., Mitsui, T., Gate-Voltage-Controlled Threading DNA into Transistor Nanopores, *J. Phys. Chem. B* 122, 827-833 (2018). 査読有り
33. *Ishida K., Mitsui, T., Role of the boundary in feather bud formation on one-dimensional bioengineered skin, *APL Bioengineering* 2, 016107 (2018). 査読有り
34. *Sawano E, Takahashi M, Negishi T, Tashiro T: Thyroid hormone-dependent development of the GABAergic pre- and post-synaptic components in the rat hippocampus. *Int. J. Devl. Neuroscience*, (2013) 31, 751-761. 査読有り
35. Sawano E., Iwatani K., Tominaga-Yoshino K., Ogura A., Tashiro T. Reduction in NPY-positive neurons and dysregulation of excitability in young senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) hippocampus precede the onset of cognitive impairment. *J. Neurochem.* 135, 287-300, (2015). 査読あり
36. *Oyanagi K., Tashiro T., Negishi T. Cell-type-specific and differentiation-status-dependent variations in cytotoxicity of tributyltin in cultured rat cerebral neurons and astrocytes. *J. Toxicol. Sci.*, 40, 459-468 (2015). 査読あり
37. Oyanagi K., Negishi T., Tashiro T. Action of thyroxine on the survival and neurite maintenance of cerebellar granule neurons in culture. *J. Neurosci. Res.*, 93, 592-603 (2015). 査読あり
38. * Kotani, Y., Morito, D.*, Yamazaki, S., Ogino, K., Kawakami, K., Takashima, S., Hirata, H.* and Nagata, K.* Neuromuscular regulation in zebrafish by a large AAA+ ATPase/ubiquitin ligase, mysterin/RNF213. *Sci. Rep.* 5, 16161 (2015). (*Corresponding authors) 査読あり
39. * Ogino, K., Low, S. E., Yamada, K., Saint-Amant, L., Zhou, W., Muto, A., Asakawa, K., Nakai, J., Kawakami, K. Kuwada, J. Y. and Hirata, H.* RING finger protein 121 facilitates the degradation and membrane localization of voltage-gated sodium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, 2859-2864 (2015). (*Corresponding author) 査読あり
40. * Stöberg, T.*, McTague, A.*, Ruiz, A. J.*, Hirata, H.*, Zhen, J., Long, P., Farabella, I., Meyer, E., Kawahara, A., Vassallo, G., Stivaros, S. M., Bjursell, M. K., Stranneheim, H., Tigerschiöld, S., Persson, B., Bangash, I., Das, K., Hughes, D., Lesko, N., Lundeberg, J., Scott, R. C., Poduri, A., Scheffer, I. E., Smith, H., Gissen, P., Schorge, S., Reith, M. E. A., Topf, M., Kullmann, D. M., Harvey, R. J., Wedell, A. and Kurian, M. A. Mutations in *SLC12A5* in epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Nature Commun.* 6: 8038 (2015). (*Co-first authors) 査読あり
41. Ogino, H. and Hirata, H. Defects of the glycinergic synaptic in zebrafish. *Front. Mol. Neurosci.* 9: 50, 1-18 (2016). 査読有り
42. Boubakri, M., Chaya, T., Hirata, H., Kajimura, N., Kuwahara, R., Ueno, A., Malicki, J., Furukawa, T. and Otori, Y. Loss of ift122, a retrograde intraflagellar transport (IFT) complex component, leads to slow, progressive photoreceptor degeneration due to inefficient opsin transport. *J. Biol. Chem.* 291, 24465-24474 (2016). 査読有り
43. Knierim, E., Hirata, H., Wolf, N. I., Morales-Gonzalez, S., Schottmann, G., Tanaka, Y., Rudnick-Schöneborn, S., Orgeur, M., Zerres, K., Vogt, S., van Riesen, A., Gill, E., Seifert, F., Zwirner, A., Kirschner, J., Goebel, H. H., Hübner, C., Stricker, S., Meierhofer, D., Stenzel, W. and Schuelke, M.* Mutations in subunits of the activating signal cointegrator 1 complex are associated with prenatal spinal muscular atrophy and congenital bone fractures. *Am. J. Hum. Genet.* 98, 473-489 (2016). 査読有り
44. Nakahata, Y., Eto, K., Murakoshi, H., Watanabe, M., Kuriu, T., Hirata, H., Moorhouse, A. J., Ishibashi, H. and Nabekura, J. Activation-dependent rapid postsynaptic clustering of glycine receptors in mature spinal cord neurons. *eNeuro.* 4: 1 ENEURO.0194-16.2017 (2017). 査読有り

<テーマ5>

45. Myrvete Tafili-Kryeziu, Matthias Weil, Takahiro Muranaka, Azzedine Bousseksou, Miki Hasegawa, Jun Akimitsu and Wolfgang Linert, Effect of the counter-anion on the spin-transition properties of a family of Fe(II) tetrazole complexes, [Fe(i4tz)₆]X₂ (X = ClO₄⁻, PF₆⁻, SbF₆⁻, BF₄⁻). *Dalton Trans.*, 42, 15796-15804 (2013). 査読有り
46. Alexey N. Gusev, Miki Hasegawa, Tomohito Shimizu, Tomonori Fukawa, Shoya Sakurai, Galyna A. Nishchymenko, Victor F. Shul'gin, Svetlana B. Meshkova, and Wolfgang Linert, Synthesis, structure and luminescence studies of Eu(III), Tb(III), Sm(III), Dy(III) cationic complexes with acetylacetonate and bis(5-(pyridine-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl)propane. *Inorganica Chimica Acta*, 406, 279-284 (2013). 査読有り
47. Alexey N. Gusev, Victor F. Shul'gin, Galina Nishimenko Miki Hasegawa, and Wolfgang Linert, Photo- and electroluminescent properties europium complexes using bistriazole ligands. *Synthetic Metals*, 164, 17-21 (2013). 査読有り
48. Alexey N. Gusev, Miki Hasegawa, Galyna A. Nishchymenko, Victor F. Shul'gin, Svetlana B. Meshkova, Pavel Doga, and Wolfgang Linert, Ln(III) complexes of a bis(5-(pyridine-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl)methane ligand: synthesis, structure and fluorescent properties. *Dalton Trans.*, 42, 6936-6943 (2013). 査読有り
49. Nakamura R, Shigeta Y, Okuno K, Hasegawa M, Fukushima M, S, Kozaki M, Okada K, Nakano M, Substitution effects on optical properties of iminonitroxide- substituted iminonitroxide diradical, *Molecular Physics*, (2014) 113, A360 DOI:10.1080/00268976.2014.937777. Invited
50. Gusev AN, Hasegawa M, Shul'gin VF, Nishchymenko G, Linert W, Photophysical studies on ternary mixed ligand europium complexes containing pyridyltriazolymethane and 1,3-diketonate ligands, *Inorg. Chim. Acta*, 414, 71-77 (2014). 査読有り
51. Hasegawa, M., Ohtsu, H., Kodama, D., Kasai, T., Sakurai, S., Ishii, A., Suzuki, K. Luminescence behaviour in acetonitrile and in the solid state of a series of lanthanide complexes with a single helical ligand, *New J. Chem.*, 38, 1225-1234 (2014). 査読有り
52. Gusev, A.N., Shulgin, S., Linert, W., Hasegawa, M., Aleksandrov, G., Eremenko, I., Adducts of lanthanide acetylacetonates with 5-phenyl-2-(2-pyridyl)-7,8-benzo-6,5-dihydro-1,3,6-triazaindolizine: structure and photoluminescence. *Russian Chemical Bulletin*, 63, 149 -1497 (2014). 査読有り
53. Pinkowicz, D., Ren, M., Zheng, L-M., Sato, S., Hasegawa, M., Morimoto, M., Irie, M., Breedlove, B. K., Cosquer, G., Katoh, K., Yamashita, M., Control of the Single-Molecule Magnet Behavior of Lanthanide-Diarylethene Photochromic Assemblies by Irradiation with Light., *Chemistry - A European Journal*, 20, 12502-12513 (2014). 査読有り
54. Kana Tanabe, Daisuke Kodama, Miki Hasegawa, Takashi Kato, Aggregation-Induced Emission of a Liquid-Crystalline Quinolinium Salt Molecule in Aqueous Solution, *Chem. Lett.*, 43, 184-1486 (2014). 査読有り
55. Mitani, M., Ogata, S., Yamane, S., Yoshio, M., Hasegawa, M., Kato, T., Mechanoresponsive liquid crystals exhibiting reversible luminescent color changes at ambient temperature, *J. Mater. Chem. C*, 4, 2623-3062 (2016). 査読あり
56. Ishii, A., Hasegawa, M., An Interfacial Europium Complex on SiO₂ Nanoparticles: Reduction-Induced Blue Emission System, *Sci. Rep.*, 5, 11714 (2015). 査読あり
57. Yamanaka, M., Yanai, K., Zama, Y., Tsuchiyagaito, J., Yoshida, M., Ishii, A., Hasegawa, M., Cation-Tuned Stimuli Responsive and Optical Properties of Supramolecular Hydrogels, *Chem. Asian J.*, 10, 1299-1303 (2015). 査読あり
58. Kryeziu, M. T., Caneschi, A., Fittipaldi, M., Spina, G., Lantieri, M., Weil, M., Hasegawa, M., Linert, W., Synthesis and characterization of a family of Fe(II) tetrazole complexes [Fe(C6mtz)₆]X₂ (X = BF₄⁻, ClO₄⁻, PF₆⁻), *J. Coord. Chem.*, 68, 19, 3457-3471 (2015). 査読あり
59. Sato, S., Ishii, A., Yamada, C., Kim, J., Song, C. H., Fujiwara, A., Takata, M., Hasegawa, M., Luminescence of fusion materials of polymeric chain-structured lanthanide complexes, *Polym. J.*, 47, 195-200 (2015). 査読あり
60. Wada, H., Ooka, S., Iwasawa, D., Hasegawa, M., Kajiwara, T., Slow magnetic relaxation of

- lanthanide(III) complexes with a helical ligand, *Magnetochemistry*, 2, 43 (2016). 査読有り
61. Okamoto, T., Mitsui, C., Annaka, T., Nakamura, K., Nakahara, K., Yamagishi, M., Ueno, T., Tanaka, Y., Yano, M., Iwasawa, D., Hasegawa, M., Sato, H., Yamano, A., Takeya, J., Mitani, M. and Hashizume, D., Alkylated oxygen-bridged V-shaped molecules: Impacts of substitution position and length of alkyl chains on crystal structures and fundamental properties in aggregation forms, *Polym. J.*, 49, 215-221 (2017). 査読有り
 62. Mitsui, C., Kubo, W., Tanaka, Y., Yamagishi, M., Annaka, T., Dosei, H., Yano, M., Nakamura, K., Iwasawa, D., Hasegawa, M., Takehara, T., Suzuki, T., Sato, H., Yamano, A., Takeya, J. and Okamoto, T., Impact of Phenyl Groups on Oxygen-Bridged V-Shaped Organic Semiconductors, *Chem. Lett.*, 46, 338-341 (2017). 査読有り
 63. Nakanishi, Y., Ishii, A., Ohata, C., Soriano, D., Iwaki, R., Nomura, K., Hasegawa, M., Nakamura, T., Katsumoto, S., Roche, S. and Haruyama, J., Large edge magnetism in oxidized few-layer black phosphorus nanomesh, *Nano Research*, 10, 718-728 (2017). 査読有り
 64. Ishii, A. and Hasegawa, M., The Ethanol-Induced Interfacial Reduction of a Europium Complex on SiO₂ Nanoparticles, *Chem. Lett.*, 45, 1265-1267 (2016). 査読有り
 65. Katagiri, Y., Nakamura, T., Ishii, A., Ohata, C., Hasegawa, M., Katsumoto, S., Cusati, T., Fortunelli, A., Iannaccone, G., Fiori, G., Roche, S. and Haruyama, J., Gate-Tunable Atomically Thin Lateral MoS₂ Schottky Junction Patterned by Electron Beam, *Nano Lett.*, 16, 3788-3794 (2016). 査読有り
 66. Ogata, S., Ishii, A., Lu, C. L., Kondo, T., Yajima, N. and Hasegawa, M. Polymorphism-based luminescence of lanthanide complexes with a deuterated 1,10-phenanthroline, *J. Photochem. Photobiol. A*, 334, 55-60 (2017). 査読有り
 67. Gusev, A. N., Shul'gin, V. F., Ryush, I. O., Hasegawa, M., Kiskin, M. A., Efimov, N. N., Lyssenko, K. A., Eremenko, I. L. and Linert, W., Copper(II), Nickel(II), and Cobalt(II)/(III) Self-Assembled Polynuclear Complexes of Bis[(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl]methane, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, 704-712 (2017). 査読有り
 68. * Ishii, A., Hasegawa, M., Solar-pumping Upconversion of Interfacial Coordination Nanoparticles, *Scientific Reports*, 7, 41446, (2017). 査読有り
 69. * Ogata, S., Shimizu, T., Ishibashi, T., Ishiyone, Y., Hanami, M., Ito, M., Ishii, A., Kawaguchi, S., Sugimoto, K., Hasegawa, M., Water-soluble lanthanide complexes with a helical ligand modified for strong luminescence in a wide pH region, *New Journal of Chemistry*, 41, 6385-6394, (2017). 査読有り
 70. (Cover picture) Takeshita, J., Hasegawa, Y., Yanai, K., Yamamoto, A., Ishii, A., Hasegawa, M., Yamanaka, M., Organic Dye Adsorption by Amphiphilic Tris-Urea Supramolecular Hydrogel, *Chemistry An Asian Journal*, 12, 2029-2032, (2017). 査読有り
 71. Yoshida, T., Izougu, D. C., Iwasawa, D., Ogata, S., Hasegawa, M., Breedlove, B. K., Cosquer, G., Wernsdorfer, W., Yamashita, M., Multiple Magnetic Relaxation Pathways and Dual-Emission Modulated by a Heterometallic Tb-Pt Bonding Environment, *Chemistry A European Journal*, 23, 1-6, (2017). 査読有り
 72. Mitsui, C., Annaka, T., Nakamura, K., Mitani, M., Hashizume, D., Nakahara, K., Yamagishi, M., Ueno, T., Tanaka, Y., Yano, M., Iwasawa, D., Hasegawa, M., Sato, H., Yamano, A., Takeya, J., Okamoto, T., Alkylated oxygen-bridged V-shaped molecules: impacts of the substitution position and length of the alkyl chains on the crystal structures and fundamental properties in aggregated forms, *Polymer Journal*, 49, 215-221, (2017). 査読有り
 73. (解説・総説) 長谷川美貴*・尾形周平、「光る水溶性希土類元素ブロックの開発」、月刊『化学工業』 68, 864-71 (2017).

②図書

<テーマ1>

1. 宮野雅司 分担執筆 MAPEG としてのロイコトリエン C₄ 合成酵素 日本の結晶学(II) — その輝かしい発展 日本結晶学会刊 (2014).
2. 宮野雅司 大学発・技術 PR レポート いのちを支えるタンパク質を活かす TAMA 大学技術工房70総集編 平成23年～平成27年
3. 宮野雅司 革新的創薬開発と実用化 SBDD:タンパク質構造解析による薬剤設計のはじまりから現在 化学工業 66, 933-940 (2015).
- 4.

<テーマ2>

1. Abe, F., Effects of high hydrostatic pressure on microbial cell membranes: Structural and functional perspectives, In: “*High Pressure Bioscience -Basic Concepts, Applications and Frontiers*”, *Subcellular Biochemistry* (SBM), vol. 72, 371-381 Springer (2015).
2. Abe, F., Stress responses of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* under high hydrostatic pressure, In: “*Stress Biology of Yeasts and Fungi: Application for Industrial Brewing and Fermentation*”, Springer, 77-92 (2015).
3. 阿部文快 (2013) 高圧力下における微生物細胞膜の動的構造、高圧力の科学と技術 23, 47-52.
4. 阿部文快、望月貴博、鈴木麻葉、上村聡志 高圧による酵母トリプトファン輸送体 Tat1 の分解と膜タンパク質の品質管理、高圧バイオサイエンスとバイオテクノロジー、*Proceeding of the Symposium for Japanese Research Group of High Pressure Bioscience and Biotechnology* 印刷中 (2015)
5. 阿部文快 出芽酵母における非致死圧力への応答と適応 ～ゲノムからのアプローチ、*進化する食品高圧加工技術*、エヌ・ティー・エス出版、85-95 (2013).

<テーマ3>

1. 池田修己 分担執筆 第1章生命科学、諏訪牧子 分担執筆 第4章構造解析 バイオインフォマティクス入門 (日本バイオインフォマティクス学会編) 慶応大学義塾出版 (2015).
2. 諏訪牧子 膜タンパク質構造予測のバイオインフォマティクス 24 章分担執筆 ”膜タンパク質構造研究法、化学同人 (2013).

<テーマ4>

1. 平田普三 グリシンとグリシン受容体の機能。 *Clinical Neuroscience* 中外医学社 2015 年 (Vol. 33) 1 月号、p66-70.

<テーマ5>

1. 石井あゆみ、長谷川美貴「希土類錯体の開発と光機能: 界面における錯形成を利用した発光性ナノ粒子の開発」、*化学工業*, 66, 18-22. (2015).
2. 長谷川美貴「仕事と私事:ピカソ」、*高分子*, 64, 951 (2015).
3. 長谷川美貴「希土類金属錯体発光とその偏光発光発現」、*応用物理*, 84, 736-739 (2015).
4. 長谷川美貴、石井あゆみ「禁制遷移を光らせる」、*光アライアンス*, 26, 17-22 (2015)

③学会発表

<テーマ1>

1. Ago, H., Okimoto, N., Kanaoka, Y., Morimoto, G., Ukita, Y., Saino, H., Taiji, M. and Miyano, M., Structure basis of Leukotriene C4 Synthase and its isophtalate inhibitors. *Acta Cryst*, (2014). A70, C800. IUCr2014 Montreal.

<テーマ2>

2. Abe, F. Effects of high hydrostatic pressure on microbial cell membranes: Structural and functional perspectives, In: High Pressure Bioscience -Basic Concepts, Applications and Frontiers, *Springer Subcellular Biochemistry (SBM)*, (2014) .

<テーマ4>

3. Mitsui T, Direct observation of DNA dynamics near electrically gated nano-scale pores, *The 18th SANKEN International Symposium, ISIR*, (2014),
4. Arai S, Tsuyuki A, Uehara T, Ishida K & Mitsui T, Influence of mechanical stimulus on embryonic chick heart cell aggregates, 7th International Workshop, Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias, P14, (2016).
5. Hirata, H. Plasticity of glycinergic synapses and related behaviors in zebrafish. The 25th meeting of the International Society for Neurochemistry. Cairns Convention Center. Cairns, Australia. August 24, 2015. (海外学会招待講演)
6. Hirata, H and Ogino, K. Phosphorylation of gephyrin regulates plasticity of glycinergic synapse and habituation. The 7th Strategic Conference of Zebrafish Investigators. Asilomar Conference Center. California, USA. January 15, 2017.
7. Sakashita, N., Lloyd, K., Kubota, T., Ono, T., Ishida, K., Minato, S., Mitsui, T., “Direct observation of DNA motion near a nanopore”, OSJ - OSA Joint Symposia, Nanophotonics, Biophotonics 10/30-10/31/2017 Tsukuba.

<テーマ5>

8. (Plenary lecture) Miki Hasegawa, “New Aspects of Lanthanide Luminescence in Molecular films”, *The 4th International Scientific Conference Applied Natural Science 2013*, Hight Tatras, Slovak RP. 2-4 October, 2013.
9. (Invited lecture) Miki Hasegawa, “New Aspects of Lanthanide Luminescence in Molecular Thin Films”, *PERCH-CIC Congress VIII*, S3-L10, Pattaya, Thailand, 5-8 May, 2013.
10. Hasegawa M, “Color of Luminescence”, *Japan-Germany, Frontiers of Science*, Bremen (Germany), November 2, 2014 (2014).

④受賞等

1. 宮野雅司 理研 名誉研究員 (2014/1/1)
2. 尾形周平(博士前期課程1年):日本化学会秋季事業第4回CSJ化学フェスタ2014 優秀ポスター発表賞受賞。「親水性のヘリカルなユウロピウム錯体のユニットゲ表面における発光スペクトル」尾形周平・宗川ゆかり・緒明佑哉・今井宏明・石井あゆみ・長谷川美貴, 2014年10月13日, 船堀(東京)
3. 岩澤大地(長谷川美貴研究室), Students' Best Poster Award, "Metal - to - Metal Energy Transfer in a Mixed Crystal with Two Lanthanide Complexes", International Symposium on Lanthanide Coordination Chemistry, 4th June, 2016, Kanagawa
4. Hasegawa, M., 招待講演, Phosphor Safari 2017; PS-IWASOM'2017, 2017年7月14日, Gdansk, Poland.
5. Hasegawa, M., 招待講演, International Workshop on Advanced Display Materials and Devices 2017, 2017年7月26日, Nagoya, Japan.
6. Hasegawa, M., 招待講演, the 7th International Symposium on Energy (Energy 7), 2017年8月14日, Manchester, UK.
7. Hasegawa, M., 招待講演, "The Materials' Seminar in Linköping University", 2017年8月17日, Linköping, Sweden.
8. Hasegawa, M., 招待講演, European Advanced Materials Congress (EAMC- 2017), Stockholm, Sweden.
9. 尾形周平・石井あゆみ・長谷川美貴、「Stabilized lanthanide fluorophore for a wide pH range」、錯体化学会第67回討論会、優秀講演賞、2017年9月29日
10. 菅野修平・石井あゆみ・長谷川美貴、「鎖状成長させたヘリカルな希土類錯体集合体の発光特性」日本化学会秋季事業第7回CSJ化学フェスタ、学生ポスター賞、2017年11月13日
11. 尾形周平・石井あゆみ・長谷川美貴、「Water-soluble lanthanide complexes with a helicate π -skeleton for strong luminescence in a wide pH region」、日本化学会秋季事業第7回CSJ化学フェスタ、学生ポスター賞、2017年11月13日
12. 平田 普三 平成29年度 日本学術振興会科研費審査員表彰 2017年9月

⑤新聞報道等

1. “希土類系青色ナノ粒子 低温焼成で実現” 化学工業日報 2015年7月1日

⑥特許申請

1. アゾメチン部位を還元して種々の長さのアルキル基を導入し、ラングミュア-プロジェクト膜(LB膜)形成を確認した。すなわち、目的とする材料の合成が完了した(特許申請中)