最近の研究から

半合成イクオリンの結晶構造解析

大阪大学蛋白質研究所 (現所属東京大学大学院薬学系研究科) 藤間祥子

大阪大学蛋白質研究所 中川敦史

(株)チッソ 井上 敏

The Photoprotein Laboratory 下村 修

Sachiko TOMA, Atsushi NAKAGAWA, Satoshi INOUE and Osamu SHIMOMURA:
The Crystal Structures of Semi-synthetic Aequorins

The photoprotein aequorin emits light by an intramolecular reaction in the presence of a trace of Ca^{2+} . Semi-synthetic aequorins, produced by replacing the coelenterazine moiety in aequorin with the analogues of coelenterazine, show widely different sensitivities to Ca^{2+} . To understand the structural basis of the Ca^{2+} -sensitivity, we determined the crystal structures of four semi-synthetic aequorins (*cp*-, *i*-, *br*- and *n*-aequorins). In general, the protein structures of these semi-synthetic aequorins are almost identical with that of native aequorin. Of the four EF-hand domains in the molecule, EF-hand II does not bind Ca^{2+} , and the loop of EF-hand IV is clearly deformed. It is most likely that the binding of Ca^{2+} with EF-hands I and III triggers luminescence. Although little difference was found in the overall structures of aequorins investigated, some significant differences were found in the interactions between the substituents of coelenterazine moiety and the amino-acid residues in the binding pocket. The coelenterazine moieties in *i*-, *br*- and *n*-aequorins have bulky 2-substitutions, which can interfere with the conformational changes of protein structure that follow the binding of Ca^{2+} to aequorin. In *cp*-aequorin, the cyclopentylmethyl group that substitutes for the original 8-benzyl group does not interact hydrophobically with the protein part, giving the coelenterazine moiety more conformational freedom to promote the light-emitting reaction. The differences of various semisynthetic aequorins in the Ca^{2+} -sensitivity and reaction rate are explained by the capability of the involved groups and structures to undergo conformational changes in response to the Ca^{2+} -binding.

1. はじめに

1.1 発光タンパク質イクオリン

イクオリン (aequorin) はカルシウムイオンと特異的に結合し発光する発光タンパク質 (photoprotein) である。1962 年, 下村 修博士らにより, 発光オワンクラゲ (図 1) の発光器から単離された。¹⁾

生物発光は一般にルシフェラーゼと呼ばれる酸素添加酵素が担っている。ルシフェラーゼが触媒する発光反応をルシフェリン・ルシフェラーゼ反応と呼ぶ。(1)。

ルシフェラーゼ

一方, イクオリンはタンパク質部分のアポイクオリン (apoaequorin) と発光基質に相当するセレンテラジン (coelenterazine) と酸素分子 (O_2) が複合体を形成した状態で存在している。イクオリンにカルシウムイオンが結合すると, 青色 (極大波長 465 nm) を瞬間発光し, セレンテラ

図 1 オワンクラゲ (*Aequorea aequorea*.)

ジンの酸化物であるセレンテラミドと二酸化炭素を生成する。²⁾ 通常のルシフェラーゼが基質の酸化反応を 1 段階で行うのに対し, イクオリンは分子内に基質を取り込み, イクオリン分子は高いエネルギー状態で発光の機会 (カルシウムイオンとの結合の機会) をうかがっていることになる。アポイクオリン, 酸素, セレンテラジンが結合してイ

クオリンが生じる反応を生成反応 (generation reaction) と呼び、イクオリンとカルシウムイオンが結合して発光を起こす反応を発光反応 (luminescence reaction) と言う (図2)。この特徴的な発光反応機構から、イクオリンはルシフェラーゼの中でも、カルシウム結合型発光タンパク質 (Ca^{2+} -sensitive photoprotein) と呼ばれる。

1984年に井上 敏博士らが、イクオリンのアポタンパク質のcDNAクローニングを行い、その一次構造を決定した。³⁾ アポイクオリンは189個のアミノ酸からなり、カルシ

図2 イクオリンによるセレンテラジン酸化反応機構。(The oxidation reaction mechanism of coelenterazine.) セレンテラジンは酸素分子とアポイクオリン分子と複合体を形成し、イクオリンを生成する (生成反応: generation reaction) 際に、酸素分子が付加した2-ヒドロキシセレンテラジンとなる。付加した酸素の部分は丸で囲ってある。イクオリン分子にカルシウムイオンが結合し、発光反応 (luminescence reaction) が起こるときに、2-ヒドロキシセレンテラジンの酸化反応がさらに進み、セレンテラミドになる。

図3 イクオリンの構造。(Structure of aequorin.) イクオリンの全体構造。分子の中心に2-ヒドロキシセレンテラジンが存在する。セレンテラジン付加された酸素はタンパク質部分のTyr184により安定化されている。

ウムイオン結合モチーフであるEF-ハンドモチーフを3つもつことが明らかとなった。この3つのEF-ハンドモチーフがカルシウムイオンに結合することで、発光反応が開始するというモデルが提唱された。

一次構造決定から16年後の2000年にHeadらによりイクオリンの立体構造がX線結晶構造解析法により決定された⁴⁾ (図3)。この構造から、イクオリンは球状タンパク質で分子の中心にセレンテラジンを含み、カルシウムイオン結合能はないが、構造からEF-ハンドモチーフとみなされるもう1つのEF-ハンドモチーフ構造が確認された。また、結合ポケット内で酸素分子はセレンテラジンのC2位に付加した状態で存在していることも明らかとなった。

1.2 バイオセンサーとしてのイクオリン・半合成イクオリン

イクオリンはカルシウムイオンに対する感受性が高く、細胞に対して毒性が少ないことから、微量カルシウムイオンの検出 (検出限界10 nM)、定量や細胞内カルシウムイオンの動的变化のイメージプローブ (カルシウムセンサー) として用いられている。

1.3 半合成イクオリン

半合成イクオリンとはイクオリンのセレンテラジン部位を人工的に合成したセレンテラジン類似体に置換させたイクオリンのことである。これまで報告されている半合成イクオリンはカルシウム感受性が変化するもの、カルシウム濃度依存的に蛍光波長が異なるもの、などさま

図4 セレンテラジンおよびセレンテラジン類似体の化学構造式。(Chemical structure of coelenterazine and coelenterazine analogues.) 構造解析に用いたセレンテラジン類似体の化学構造式を示した。セレンテラジンのC2位をナフチル基に置換した*n*-セレンテラジン (*n*-coelenterazine)、ヨードベンジル基に置換した*i*-セレンテラジン (*i*-coelenterazine)、ブromoベンジル基に置換した*br*-セレンテラジン (*br*-coelenterazine) には低いカルシウムイオン感受性を示す。C8位をシクロペンチル基に置換した*cp*-セレンテラジン (*cp*-coelenterazine) は高いカルシウムイオン感受性を示す。

表1 イクオリンおよび半合成イクオリンの発光活性.
(Luminescence character of aequorin and semi-synthetic aequorins.) イクオリンと半合成イクオリンの発光活性.^{6),8)} すべての値はイクオリンを1としたときの相対的な値を示している. イクオリンは nat と *cp*-イクオリン, *n*-イクオリン, *br*-イクオリン, *i*-イクオリン は *cp*-, *n*-, *br*-, *i*-と表記した.

	Relative quantum yield	Half rise time (s)	Half total time (s)	Relative intensity
nat	1	1	1	1
<i>cp</i> -	1	0.01~0.02	0.15~0.3	25
<i>n</i> -	0.4	0.02~0.25	5	0.1
<i>br</i> -	0.9	0.15~0.2	7	0.3
<i>i</i> -	0.7	—	8	0.03

までである.⁵⁾⁻¹⁰⁾

半合成イクオリンのもつ発光反応機構を解明することは, カルシウムセンサーとしてさらに有用な合成イクオリン開発に有用な知見を与えると考えられる. そこで, 本研究では, カルシウムイオン感受性の多様性の解明のために, カルシウムイオン感受性の極端に高いものと極端に低いものについてその構造を決定した.

本研究に用いた半合成イクオリンの特徴について述べる. カルシウムイオン感受性とは, カルシウム濃度と発光強度により関係づけられている値である.⁶⁾ カルシウムイオン感受性の高い半合成イクオリンは, 少ないカルシウムイオン濃度で強い蛍光を発することができる. 図4に結晶構造解析を行った半合成イクオリンのセレンテラジンの化学式を示し, 表1に発光活性を示した. セレンテラジンのC2位をナフチル基, ヨードベンジル基, プロモベンジル基に置換したセレンテラジン類似体 (それぞれ *n*-セレンテラジン, *i*-セレンテラジン, *br*-セレンテラジン) は低いカルシウムイオン感受性を与える. C8位をシクロベンチル基に置換したセレンテラジン (*cp*-セレンテラジン) は高いカルシウムイオン感受性を与える.

2. 実験

本研究で用いた半合成イクオリンは(株)チッソの井上 敏博士および, The Photoprotein Laboratoryの下村 修博士より供与されたものを用いた.

2.1 結晶化

結晶化はハンギングドロップ蒸気拡散法により行った. イクオリンは硫酸アンモニウムを沈殿剤とした結晶化条件で結晶が得られていたため, 半合成イクオリンも同様に硫酸アンモニウムを沈殿剤とし結晶化条件の検討を行った. イクオリン, 半合成イクオリンも図5Aに示したような菱形の板状結晶が非常に析出しやすい. 図5Aの結晶は非常に壊れやすく, かつ分解能も10 Å程度しか与えなかった. 結晶化条件を検討する中で, 同一のドロップの中か

図5 *br*-イクオリンの結晶. (Crystals of *br*-aequorin.) 左側に示した結晶は高分解能の反射を与えなかった. 右側に示した結晶は高分解能の反射を与えた.

ら図5Bに示すような結晶が得られた. この結晶は1.8 Å以上の良好な反射を与えた. このため図5Bに示されたタイプの結晶を用い, 回折強度データ収集を行った.

2.2 回折強度データ収集

回折強度データ収集はSPring-8にある大阪大学蛋白質研究所ビームラインBL44XUにて行った. 結晶学的統計値は表2に示す. 回折強度データ処理にはプログラムd*trekを用いた.

2.3 位相決定および構造解析

位相決定は既知のイクオリンの構造を用い, 分子置換法により決定した. すべての半合成イクオリン結晶は非対象単位中に2つの分子を含んでいた. 分子置換にはプログラムmolrepを用いた. 構造精密化はプログラムrefmac5を用いた. 構造精密化の統計値は表2に示した.

3. 酸化セレンテラジンのX線照射によるペルオキサイド部位の損傷

近年, 大型放射光施設でのX線回折実験により, タンパク質に損傷を与えること (radiation damage) が問題となっている. X線結晶構造解析法により構造が決定されるまで, イクオリンはセレンテラジンに酸素を付加した (2-ハイドロキシセレンテラジン) を分子内にもつと予想されていた (図2). 2000年にイクオリンの立体構造が決定された後に, イクオリンのホモログであるオペリンの構造がネイティブ, および変異体で相次いで解析された. それらの構造でセレンテラジンは2つの異なる酸化状態をとっていることが示された. その2つの状態は付加している酸素の状態からモノオキシイド (C-OH) とペルオキシイド状態 (C-OOH) と呼ぶ. イクオリンの立体構造では, ペルオキシイド部位の電子密度が弱く, X線照射による損傷の可能性が示唆されたが, 明確な証拠を得るまでには至っていなかった. そこで, われわれはX線照射によりペルオキシイド状態からモノオキシイド状態に変化するのではないかと推測して, *n*-イクオリンのデータ収集時にX線露光時間を変化させ, 構造解析を行った. 測定時の振動角は1フレー

表2 データ測定および構造精密化の結晶学的統計値. (The crystallographic statistics of data collection and structure refinement.)

	<i>cp</i> -aequorin	<i>i</i> -aequorin	<i>br</i> -aequorin		<i>n</i> -aequorin (data1)	<i>n</i> -aequorin (data2)	<i>n</i> -aequorin (data3)
Space group	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1	Space group	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1
Cell dimensions				Cell dimensions			
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	34.2, 57.3, 58.2	34.2, 54.3, 57.4	34.2, 57.0, 57.8	<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	34.2, 57.6, 58.1	34.5 57.5 58.1	34.5, 57.5, 58.1
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>g</i> (°)	72.2, 80.0, 68.41	102.1, 99.6, 103.8	72.2, 80.3, 68.0	<i>a</i> , <i>b</i> , <i>g</i> (°)	72.3 80.0 68.0	72.3 80.0 68.0	72.3, 80.0, 68.0
Wavelength (Å)	0.9	0.9	0.9	Wavelength (Å)	0.9	0.9	0.9
Resolution (Å)	33.5–1.8	33.2–1.8	33.3–1.8	Resolution (Å)	33.3–1.6	33.3–1.6	33.3–1.6
(outer shell)	(1.86–1.80)	(1.86–1.80)	(1.86–1.80)	(outer shell)	(1.66–1.60)	(1.66–1.60)	(1.66–1.60)
No. of reflections	36134	35601	35673	No. of reflections	50773	51641	51932
Completeness (%)	95.2 (82.0)	96.7 (96.7)	95.4 (79.9)	Completeness (%)	93.4 (67.6)	94.3 (90.6)	95.9 (91.3)
<i>I</i> / <i>σ</i> (<i>I</i>)	9.3 (4.5)	8.3 (2.8)	13.8 (4.1)	<i>I</i> / <i>σ</i> (<i>I</i>)	14.5 (3.3)	12.9 (4.1)	8.2 (4.7)
<i>R</i> _{merge} (%) ^(a)	5.1 (13.8)	7.7 (14.2)	5.4 (13.1)	<i>R</i> _{merge} (%) ^(a)	4.4 (14.3)	8.8 (25)	7.8 (8.0)
<i>R</i> ^(b) / <i>R</i> _{free} ^(c)	14.2/19.0	18.8/25.0	16.2/19.8	<i>R</i> ^(b) / <i>R</i> _{free} ^(c)	16.4/19.9	17.9/21.5	16.8/19.9
R.m.s deviation				R.m.s deviation			
Bond length (Å)	0.019	0.021	0.017	Bond length (Å)	0.014	0.023	0.016
Bond angle (°)	1.810	1.900	1.678	Bond angle (°)	1.542	2.081	1.663
Atoms per AU ^(d)				Atoms per asymmetric unit			
Protein	3020	3020	3020	Protein	3046	2990	2990
Coelenterazine ^(e)	64	68	68	Coelenterazine ^(d)	74	74	72
Water	409	488	420	Water	496	279	276
Ramachandran plot ^(f)				Ramachandran plot ^(e)			
Most favored (%)	96.4	94.9	95.5	Most favored (%)	95.9	96.1	96.4
Allowed (%)	3.6	5.1	4.5	Allowed (%)	4.1	3.9	3.4

^(a) $R_{\text{merge}} = \sum |I - \langle I \rangle| / \sum I$, where *I* is the observed intensity, and $\langle I \rangle$ is the averaged intensity of multiple symmetry-related observations of that reflection.

^(b) $R = \sum |F_{\text{obs}} - F_{\text{calc}}| / \sum F_{\text{obs}}$, where *F*_{obs} and *F*_{calc} are the observed and calculated structure factors, respectively.

^(c) $R_{\text{free}} = \sum |F_{\text{obs}} - F_{\text{calc}}| / \sum F_{\text{obs}}$ for 5% of the data not used at any stage of structural refinement.

^(d) “Coelenterazine” refers to coelenterazine analogues contained in each semi-synthetic aequorins. *cp*-Coelenterazine and *n3*-coelenterazine were refined in the monoxide state.

^(e) Defined by PROCHECK (20).

図6 X線照射によるペルオキシサイド部位の崩壊 (Radiation damage of peroxide position.) X線の照射時間の増加によりペルオキシサイド部位の末端の酸素の消失が確認された. σ_A -Weighted $2mFo-DFc$ マップ (1.0 σ) と σ_A -Weighted $mFo-DFc$ マップ (2.0 σ) を同時に表記した. これらの電子密度は *n*-セレンテラジン部位をモノオキシサイド状態としてモデルを置き, 計算したものである. 丸で囲った部分の電子密度 [σ_A -Weighted $mFo-DFc$ マップ (2.0 σ)] がペルオキシサイドの末端の酸素由来の電子密度である.

ム当たり 1°, 全部で 180 フレーム (180°) 収集し, 1 データセットとした. 1 フレーム当たりの露光時間を 1 秒, 2 秒, 7 秒と変化させ収集した. 結果, 図6に見られるように, X線照射時間の増加に伴って, セレンテラジンがペルオキシサイド状態からモノオキシサイド状態に変化することが明らかとなった.

4. 半合成イクオリンの立体構造

4.1 全体構造

構造解析の結果から, 半合成イクオリンは全体構造のみならず, その発光基質結合部位のアミノ酸側鎖に至るまで, その立体配置が高度に保存されていることが示された. イクオリン, *cp*-, *i*-, *br*-イクオリンを *n*-イクオリンに対して重ね合わせたときの rms deviation は 0.7 Å, 0.3 Å, 0.4 Å, 0.2 Å であった.

4.2 カルシウムイオン感受性に与えるセレンテラジン類似体の効果

半合成イクオリンはその発光基質をセレンテラジン類似物に換えているため, タンパク質部分やセレンテラジン類似物の配置がほぼ同じであっても, セレンテラジンとタンパク質側鎖との相互作用はおのずと違いが生じる. これらの相互作用の違いとカルシウムイオン感受性に与える

影響について、構造から得られた知見を以下に述べる。

4.2.1 C2 部位での相互作用の比較

イクオリンの発光基質結合部位は疎水的な環境にあり、結合ポケット内には2つの水分子が存在していた(W1, W2とする)。W1はC2置換基の近くに存在し、イクオリンの構造中ではT166, I105, セレンテラジンのC2位のパラヒドロキシベンジル基の酸素と、水素結合のネットワークを形成していた。W2はセレンテラジンと直接相互作用しておらず、結合ポケットを形成しているW108とH58と水素結合を形成している。これらの水分子は生成反応または発光反応において、重要な役割を担うのではと推測されたが、その役割については明らかとはなっていなかった。本研究で決定した*i*-, *br*-, *n*-イクオリンではW1にあたる分子が存在していなかった。W1分子が存在していない半合成イクオリンはいずれも、C2位にかさばりの大きな官能基に置換されている。このかさばりの大きさにより、水分子がイクオリン生成の段階ではじき出されて、分子内に存在できなくなったと推測する。発光反応におけるW1の役割について考えてみる。W1の存在しない半合成イクオリンはいずれもカルシウムイオン感受性が低い。発光反応はイクオリンのEF-ハンドモチーフにカルシウムイオンが結合し、構造変化を起こすことにより開始される。観測される発光強度はカルシウム結合後のイクオリン分子の構造変化が同期的であるほど強くなる(カルシウム感受性が高くなる)。W1はイクオリン分子中では構造の安定化に寄与しているが、カルシウム結合時に分子内で起こる構造変化によって、その水素結合がはずれ、セレンテラジン部位およびタンパク質部位の構造変化を行いやすくしているのではないかと考えられる。かさばりの大きな官能基の場合、水素結合の消失による構造変化誘導の機構がないように、自身の大きな官能基の影響で、カルシウムイオン結合時の構造変化を妨げているのではないかと考えられる。

4.2.2 C6 部位での相互作用の比較

セレンテラジンのC6部位をシクロペンチル基に置換した*cp*-イクオリンはカルシウムに対する感受性が高い。C6位はイクオリンではベンジル基となっているため、タンパク質部分のK39とのスタッキング相互作用、W108と π - π 相互作用を形成し安定化しているが、シクロペンチル基の場合はそのような安定化効果はない。このため、カルシウム結合時における構造変化が起こりやすくなり、結果として、高いカルシウム感受性を示すのではないかと考えられる。

以上の構造から得られた知見から、カルシウムイオン感受性は、カルシウムイオン結合時における構造変化の起こりやすさによるというモデルを提唱した。

4.3 発光反応に必要なカルシウムイオンの数は？

イクオリンの発光反応開始に必要なカルシウムイオン

図7 カルシウム結合ループの構造。(Structures of Ca^{2+} binding loops.) カルモジュリン(カルシウムイオン結合型および非結合型)とイクオリンのEF-ハンドIのループ構造の比較。EF-ハンドループIとIIIは非常によく似た形をとっており、カルモジュリンとの比較からその構造はカルシウムイオン結合しやすいと推測される。

の数はいくつなのか？ カルシウムイオン結合能をもつEF-ハンドモチーフを3つもつことから、3個の結合は予想されるが、発光反応には最低2つのカルシウムイオンで十分であるという報告もされている。

EF-ハンドモチーフはヘリックスターンヘリックス構造を有しており、カルシウムイオン結合によりヘリックス間の角度が狭まる傾向がある。イクオリンは合計4つのEF-ハンドモチーフからなる合計4本のヘリックスが複雑にからみあい、中心のセレンテラジン部位を囲んでいるため、それぞれのEF-ハンドの角度はカルシウム結合型に近く、また角度の比較からはカルシウム結合能力の違いを見出すことはできない。そこで、実際にカルシウムイオンが結合するループの部分の構造を比較した。EF-ハンドIとIIIのループ構造はよく似た構造をしているのに対して、EF-ハンドモチーフIVのループはつぶれた形をしており、かつ、EF-ハンドモチーフのE-ヘリックスの位置も分子の外側に押し広げられ、ほかの2つのEF-ハンドモチーフとは異なった配置をとっていた。よく似ていたEF-ハンドモチーフIとIIIのループ領域の構造をEF-ハンドモチーフをもつカルシウム結合タンパク質であるカルモジュリンのカルシウムイオン結合型、非結合型のループ部分と比較したところ、結合型、非結合型の中間状態にあり、カルシウムイオン結合に適した構造と考えられた。なぜならば、EF-ハンドモチーフIVがカルシウムを結合するためにはループ部分とE-ヘリックス部分の大幅な構造変化を必要とすると考えられるためである。このことから、イクオリンはEF-ハンドモチーフIとIIIにカルシウムイオンが結合することにより発光反応の引き金が引かれると考えられる。

5. まとめ

本研究では、カルシウムイオン感受性の異なる半合成イクオリンの構造を決定し、基質部位置換が感受性の変化に与える影響についてモデルを提唱した。しかしながら、構造から半合成イクオリンのもつ多様な発光活性をすべて説明できたわけではなく、今後は、立体構造はもとより、その他のタンパク質工学や物理化学的な手法を用いて、その発光機構の解明が進んでいくと期待している。

謝 辞

本稿は大阪大学蛋白質研究所所属時に行った研究の成果である。本研究を行うにあたって、蛋白質研究所のX線結晶構造解析グループの方々に多大な協力と支援をいただきました。感謝いたします。

文 献

- 1) O. Shimomura, F. H. Johnson and Y. Saiga: *J. Cell. Comp. Physiol.* **59**, 223 (1962).
- 2) O. Shimomura and F. H. Johnson: *Nature* **256**, 236 (1975).
- 3) S. Inouye, *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**, 3154 (1985).
- 4) J. F. Head, *et al.*: *Nature* **405**, 372 (2000).
- 5) O. Shimomura, B. Musicki and Y. Kishi: *Biochem. J.* **251**, 405 (1988).
- 6) O. Shimomura, B. Musicki and Y. Kishi: *Biochem. J.* **261**, 913 (1989).
- 7) O. Shimomura, *et al.*: *Biochem. J.* **270**, 309 (1990).
- 8) O. Shimomura, *et al.*: *Cell Calcium* **14**, 373 (1993).
- 9) O. Shimomura, Y. Kishi and S. Inouye: *Biochem. J.* **296** (Pt 3), 549 (1993).
- 10) O. Shimomura: *Biochem. J.* **306** (Pt 2), 537 (1995).

プロフィール

藤間祥子 Sachiko TOMA
東京大学大学院薬学系研究科
Graduate school of Pharmaceutical Sciences
University of Tokyo
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
7-3-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-0033, Japan
専門分野：構造生物学
現在の研究テーマ：創薬をターゲットとした構造生物学

中川敦史 Atsushi NAKAGAWA
大阪大学蛋白質研究所
Research Center for Structural and Functional
Proteomics, Osaka University
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
3-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
専門分野：構造生物学, タンパク質結晶学
現在の研究テーマ：放射光を利用したタンパク質および生体超分子複合体の構造解析

井上 敏 Satoshi INOUE
チッソ(株)横浜研究所
Yokohama Research Centre, Chisso Corporation
〒236-8605 神奈川県横浜市金沢区大川5-1
5-1 Okawa, Kanazawa, Yokohama, Kanagawa 236-8605, Japan
専門分野：生物発光
現在の研究テーマ：生物発光系を用いた基礎からの応用研究

下村 修 Osamu SHIMOMURA
The Photoprotein Laboratory
324 Sippewissett Road, Falmouth, MA 02540, USA
専門分野：生物発光化学