

5-8 脳・神経系

グループ名 個別的解析プログラム名(脳・神経系)

中核機関名 大阪大学蛋白質研究所

代表者名 中川 敦史

1. 平成19年3月末におけるグループ全体の事業計画に対する成果の概要について

構造解析に関しては、脳・神経系に関連したタンパク質として、クローニングを終了した494のターゲットに関して、構造・機能解析を進めた。グループ全体で、72(内、べん毛関連5)の構造解析が終了し、そのうちの51構造(内、べん毛関連4)をPDBに登録した。これ以外に225の構造解析が終了し、そのうち140をPDBに登録した。

構造解析された主なタンパク質

複雑なネットワークを形成する脳・神経系関連タンパク質群の中で、脳や神経の回路・形態形成に関連するタンパク質群、体内環境統合タンパク質群、神経系の発生・分化および機能の制御に関わるタンパク質群、脳・神経系の疾病に深く関連したタンパク質を中心として研究を進めた。

—特定の神経回路において機能するタンパク質—

<視床下部> (情動、うつ病)

● 神経伝達物質の分解を行う膜結合型モノアミン酸化酵素 MAOA (ラット由来およびヒト由来) と特異的阻害剤との複合体の構造を決定した (Ma *et al.*, 2004; Son *et al.*, in preparation)。これらの構造に基づいてうつ病等の治療薬開発を進めている。(阪大・蛋白研・中川、月原)

<海馬> (睡眠、覚醒、食欲、自律神経)

● 摂食行動を制御する神経ペプチドで、睡眠覚醒の制御における役割にも注目が集まっているオレキシンAの構造を決定し、それに基づく受容体特異性の解明を行った (Takai *et al.*, 2006)。(阪大・蛋白研・池上、永井、相本、中川)

● カルノシン分解酵素が中枢神経系において、エネルギー代謝調節や睡眠・覚醒のリズムなどに関与する神経伝達物質であるヒスタミンの生合成過程で重要な役割を担うことを明らかにし、さらにその構造を決定した。(阪大・蛋白研・楠木、永井、奥村)

● 生体内で特異的な局所ホルモンとして機能し、様々な生理作用を有しているプロスタグランジン(PG)化合物のうち、脳中枢神経系では睡眠誘発物質として抹消神経系ではアレルギーや炎症作用の媒介物質として機能している PGD (Inoue *et al.*, 2003; Aritake *et al.*, 2006) と、子宮平滑筋の収縮作用を有し陣痛促進剤として既に臨床応用されている PGF_{2a}、アフリカ睡眠病原虫など寄生虫由来の PGF、それぞれの合成酵素(PG合成酵素)と種々の阻害剤との複合体の構造をX線およびNMR法を用いて決定した。特に、H-PGDSに関しては、経口投与で抗アレルギー作用、筋ジストロフィー、外傷性損傷に対して有効な阻害剤 HQL-79 を見つけ、薬効をさらにあげた薬剤の創出を目指したインシリコ創薬のプロジェクトへとつなげた。(阪大・院工・井上、院薬・大久保)

—神経機能に関与するタンパク質—

<神経回路形成、シナプス形成>

● 脳のレイヤー形成因子リーリンについて、そのリピート構造の一つの構造を決定した (Nogi *et al.*, 2006)。解かれた構造は既知の fold ドメイン3つが全く新しい形でアレンジされたものであった。このリピート4つを含むフラグメントについては電子顕微鏡による単粒子トモグラフィにより、4つのリピートが連なった形の全体構造を得た。さらに、生化学的手法によってリーリンの受容体への結合の最小単位を2つのリピート部位にまで狭め、この活性フラグメントについて、その構造を分解能 2.0 Å で決定した (Yasui *et al.*, 2007)。このフラグメントと受容体の複合体の結晶化・構造解析に成功した。これら一連の成果から、ほ乳類の脳の形成を司るシグナル伝達経路の原子レベルでの解明に近づいた。(阪大・蛋白研・高木)

● 神経シナプスのシナプス間接着分子 neurexin の細胞外領域の構造を決定し、シナプス形成の特異性と安定性に関する知見を得た。(阪大・蛋白研・高木)

● 脳に特異的に発現し、免疫系と同様に遺伝子クラスターを通して、多様化、組織化、獲得的形質の記憶の機能をもつことが示唆されている多様化膜分子 CNR (Cadherin-related Neuronal Receptor) の EC1 ドメインの構造を決定した (Morishita *et al.*, 2006)。(阪大・蛋白研・池上、兵庫県立大・樋口)

● 細胞死のシグナル伝達において機能し、中枢神経細胞死などの疾病に関連する DAP キナーゼのキナーゼド

メインおよび2種類の阻害剤複合体の構造を決定し、その構造を基に薬物候補としての阻害剤の特許を強化した。(兵庫県立大・樋口)

- 神経突起形成時に重要な細胞内 pH 依存的な細胞骨格形成過程において中心的な役割を果たすナトリウム水素交換体 NHE1 の細胞内領域とその活性化因子 CHP1 との複合体 (26kDa) の構造を決定した (Mishima *et al.*, 2007)。これは国内で新規に構造決定された NMR 構造としては最大のものであるだけでなく、CHP1 の属する CNS ファミリー蛋白質において最初の複合体構造であり、活性化メカニズムの解明などに極めて重要な意義を持っている。(奈良先端大・児嶋)

<細胞内情報伝達>

- 内向き整流作用を持つ K⁺チャンネルの1つである Kir3.2 の細胞質ドメインの構造を決定し (Inanobe *et al.*, 2007)、その他の K⁺チャンネルとの構造比較から、ループ構造が K⁺チャンネルのゲートの開閉機構の制御に重要であることを明らかにした。(阪大・蛋白研・中川)
- 増殖分化に関連した Wnt シグナル伝達系の負の抑制因子 Axin の DIX ドメインの構造決定に成功した。さらに Axin-DIX 変異体の構造を決定し、構造に基づく機能解析を行った (Schwarz-Romond *et al.*, 2007)。(兵庫県立大・樋口)

<タンパク質の細胞内輸送、分解>

- 脳に特異的に発現し、小胞体関連分解システムにおいて細胞質に逆行輸送された糖タンパク質にユビキチンを付加する役割を担っているユビキチンリガーゼ SCF^{Fbs1} の SBD ドメインとその糖複合体の構造を決定した (Mizushima *et al.*, 2004)。(阪大・蛋白研・月原)

<体内時計>

- ほ乳類の体内時計関連タンパク質群の構造に基づくネットワーク解明を目指して、関連するタンパク質群の構造解析に向けて発現・精製系の確立と結晶化を進めた。このうち、ラットおよびマウス由来の BIT/SHPS-1 の細胞外ドメインの構造を決定し、変異体と表面プラズモン法を用いて相互作用領域の決定と種間の認識機構の違いを原子レベルで明らかにした (Nagata *et al.*, submitted)。また、Importin-β/SREBP2 複合体の構造決定に成功し、体内時計の自発的発信機構の中心的な働きである転写因子の核移行に関しての重要な知見を得た (Lee *et al.*, 2003)。(阪大・蛋白研・中川、奥村、永井、月原、微研・岡田)

ー 脳・神経系の疾病に關与するタンパク質 ー

- アルツハイマー病の病因蛋白質であるアミロイド前駆体蛋白質 (APP) の細胞外ドメインと相互作用する機能未知のタンパク質、F-spondin の N 末端ドメインフラグメントの構造決定に成功した。F-spondin はアルツハイマー病の原因となるアミロイド生成を司る鍵酵素 セクレターゼ (BACE1) の基質認識を制御することが知られており、アルツハイマー病の病因解明に役立つ成果である。(阪大・蛋白研・高木)
- アルツハイマー病やプリオン病、透析アミロイド症などアミロイド病におけるアミロイド線維の形成機構を理解することを目的として、アミロイド原性タンパク質であるヒト β_2 ミクログロブリンの野生型および変異型の構造を X 線結晶構造解析で決定するとともに (Kihara *et al.*, 2006)、固体 NMR 法を用いてフラグメントが形成するアミロイド線維の立体構造を決定した (Iwata *et al.*, 2006)。これにより、アミロイド線維の基本構造と構造形成機構を原子レベルで理解することができた。(阪大・蛋白研・後藤、藤原、中川)
- 家族性筋萎縮性側索硬化症の原因タンパク質である SOD1 の変異体 (V148I) の構造解析を行い、変異が 2 量体形成をわずかに変化させることを明らかにした。(阪大・蛋白研・中川、岡山大・阿部)

ー 疾病専門委員会のターゲット ー

- BIT/SHPS-1/SIRP α に関しては、ラットおよびマウス由来の BIT/SHPS-1 の細胞外ドメインの構造を決定し、それらの構造比較および変異体の作製と表面プラズモン法を用いた相互作用領域の決定を行い、種間の認識機構の違いを原子レベルで明らかにした。(阪大・微研・岡田、蛋白研・中川)
- Toll-like-receptor 9 (TLR 9) に関しては、大量発現系の確立と精製条件の最適化を進め、微結晶を得ることができた。(阪大・微研・審良、蛋白研・中川)
- 緑膿菌の薬剤排出タンパク質複合体 MexAB-OprM に関しては、ポンプ本体である MexB の結晶化・データ収集を行い、分子置換法により構造解析を行った。大腸菌ホモログである AcrB の非対称三量体構造および薬剤複合体の構造を明らかにし、薬剤排出における回転モデルを提唱した。(北里研・中江、阪大・蛋白研・中川、産研・村上)

ー その他のタンパク質 ー

- 体内時計の分子機構を原子レベルで明らかにするために、その好熱藍藻由来の時計タンパク質、KaiA、KaiB、KaiC のうち、KaiA、KaiB の構造を決定した (Uzumaki *et al.*, 2004; Iwase *et al.*, 2005)。これらの立体構造と、電子顕微鏡を用いた低分解能の KaiC の構造 (Hayashi *et al.*, 2003) から、生体時計の 24

時間周期の自発的発生機構に関する基本的かつ重要な知見を得た。さらに、*kaiA* 遺伝子の発現を負に制御している、新規の DNA 結合タンパク質である時計関連タンパク質 Pex の構造解析に成功し、その DNA 塩基配列の認識と結合メカニズムの解明に向けた知見を得た (Ishiura *et al.*, submitted)。NMR 法による相互作用解析が進められ、KaiB に関しての信号帰属が完了し、溶液状態における C 末端領域の可動性が明らかになった。24 時間周期を発信する KaiA-KaiB-KaiC のタンパク質間相互作用の解明に向けての準備が整った。(名大・遺伝子・石浦、阪大・生命機能・今田、蛋白研・池上)

- 超分子複合体ナノ分子モーターであるべん毛の回転機構を原子レベルで明らかにする研究を進めた。べん毛構成タンパク質のうち、FlgE 31K フラグメントの構造を決定し (Samatey *et al.*, 2004)、細菌べん毛のユニバーサルジョイント機能発現機構を明らかにした。FlgL 26K フラグメント (Imada *et al.*, 2005)、FlgK49K フラグメントの構造を決定し (Imada *et al.*, 2005)、FlhC41K フラグメントの構造と組み合わせ、フックからフィラメントに至るべん毛繊維部全体の原子構造を明らかにした。さらに、べん毛タンパク輸送装置蛋白質 FlhAC 43K フラグメントの構造を決定し、輸送機構の一端を明らかにした。III 型輸送装置蛋白質で初めての解析例である。べん毛タンパク輸送モータータンパク質 Flil の 2.4 分解能での構造解析に成功し (Imada *et al.*, 2007)、III 型輸送装置が F₀F₁ATP 合成酵素と同様な作動機構を持つことを示す結果を得た。モーター固定子タンパク質 MotY の 2.85 分解能での構造解析に成功し、固定子をペプチドグリカンと LP リングへ固定するメカニズムを明らかにした。べん毛モーター固定子で初めての解析例である。また、細菌の環境認識に関連したセリンレセプター Tsr 可溶性ドメインの構造を決定し、レセプターの認識機構を明らかにした。(名大・院理・本間、阪大・生命機能・今田)

2. グループにおけるタンパク質の構造解析について

| | 平成 14 年 4 月～平成 19 年 3 月末 | (参考) 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月末 |
|------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| (1)PDB 登録数 | 191 | 26 |
| (2)構造解析を終了したが PDB 未登録のタンパク質の数 | 106 | 10 |
| (3)平成 19 年 4 月末までに構造解析が終了したタンパク質の数 | 1 | |

3. 論文掲載数

| | 平成 14 年 4 月～平成 19 年 3 月末 | (参考) 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月末 |
|-----|--------------------------|----------------------------------|
| ・件数 | 841 | 195 |

4. 成果の産業連携について

| | 平成 14 年 4 月～平成 19 年 3 月末 | (参考) 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月末 |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| (1)特許出願数 (国内) 特許出願数 (海外) | 36 件 20 件 | 3 件 0 件 |
| (2)特許登録数 (国内) 特許登録数 (海外) | 7 件 0 件 | 4 件 0 件 |
| (3)成果の産業移転及び産学連携を目的とした共同研究の件数及び内容 | <p>平成 14 年 4 月～平成 19 年 3 月： 19 件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト由来モノアミン酸化酵素 A をターゲットとしたうつ病治療薬の開発を進めている ・ A P P 細胞外ドメインに対するモノクローナル抗体を多数作製し、機能ドメインのマッピングと臨床試料中の定量キット作製を進めている ・ 肥満症は、糖尿病や動脈硬化をはじめとする多くのメタボリックシンドロームの原因となる。摂食調節作用を持つオレキシン A の構造解析から受容体との結合部位を推定した。この結果に基づき、肥満症の新規治療薬の開発を始めた ・ DAP キナーゼと阻害剤複合体の構造に基づいた薬剤の開発を進めている ・ プロスタグランジン D 合成酵素と阻害剤複合体の構造に基づいて、インシリコ創薬のプロジェクトを立ち上げ、さらに薬効をあげた薬剤の創出を進めている ・ トリパノソーマ由来プロスタグランジン F 合成酵素の X 線構造と | |

| | |
|---------------------|---|
| | <p>Mutation 実験をもとに、薬剤開発に向けて、African Union が昨今設立した Biosciences eastern and central Africa (BecA) と連携を進めている</p> <ul style="list-style-type: none"> 平成 14 年度に三菱化学と共同申請した特許「NMR 測定方法および該方法に用いるための構造物」(特願 2002-304629、審査請求済み)の実用化をめざし、継続的に三菱化学生命科学研究所との共同研究をすすめている。また本特許の実用化に向けた試作品の提供を国内樹脂メーカーから断続的に受けている。 攪拌対流制御による新しい結晶化法を開発し、株式会社創晶により実用化した。 紫外線レーザーを使ったタンパク質の加工技術を開発し、株式会社創晶により実用化した。 実験室レベルでの結晶化の自動化を可能とする結晶調製・分注システムを開発し、市販化した。 |
| (4)成果の産業移転に関する具体的な例 | <ul style="list-style-type: none"> 大学の研究室に設置可能できるコンパクトな結晶化溶液を調製可能な自動タンパク質結晶化装置を開発した。本装置は市販されている。 固体紫外レーザーにより、タンパク質結晶をダメージなく自在に加工できる技術を開発し、(株)創晶にて実用化した。 モノアミン酸化酵素 A の立体構造をターゲットとしたうつ病治療薬の開発をインターサイトナノサイエンスにおいて進めている。 |
| (5)出願した特許の具体的な例 | <p>「プロトカドヘリンの新規機能ドメイン」、「薬剤スクリーニング方法、組換えベクター、形質転換体およびアピコンプレキサン類原虫により引き起こされる疾病に対する治療用組成物」、「球状粒子を形成する新規タンパク質、およびそのタンパク質をコードする新規遺伝子」、「血糖低下用組成物」、「標的指向性運搬体」、「新規イミダゾール化合物及びその用途」、「鉄硫黄タンパク質、タンパク質-FAD 複合体、電子伝達剤、およびフェレドキシン活性阻害の測定方法」、「ヒト型チトクローム <i>c</i> の製造方法」、「生物発光測定・解析プログラム。該プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体並びに該プログラムおよび該コンピュータを含む生物発光測定・解析装置」、「遺伝子移入ベクターおよび好熱性藍色細菌へ遺伝子を移入する方法」、「NMR 測定方法および該方法に用いるための構造物」</p> |

5. 本プロジェクトにおいて整備された研究設備及び育成された人材について

研究設備について

タンパク 3000 の予算では、3000 万円を越える研究設備は購入していない。

但し、本プロジェクトと関連した、平成 15 年度補正予算において以下の研究設備を整備した。

1. 二結晶分光器用液体窒素循環冷却システム

SPring-8 の蛋白研ビームライン (BL44XU) に設置し、分光結晶のアンジュレータ光の熱負荷を避けるための高効率の冷却に利用する。これにより、分光結晶の熱変形による分光特性の劣化が無くなり、安定した高輝度な単色 X 線が利用できるようになり、高精度なデータ収集が可能となった。

2. タンパク質構造解析用 MSⁿ 装置

LC-ESI MSⁿ 装置であり、多数の試料タンパク質についての純度に関する精度の高い検定と、相互作用因子の同定を簡単に行えるようになった。

3. タンパク質試料評価システム

結晶化および NMR のために目的とするタンパク質サンプルは、一次構造レベルでも高次構造レベルでも「均一」であることが重要である。そこで、「MALDI-TOF MS」と「核磁気共鳴装置 (400MHz)」を組み合わせ、「一次構造」と「高次構造」のレベルでの均一性を評価するシステムを構築した。

4. 超高輝度 X 線回折装置

放射光の限られたビームタイムを有効に利用するためには、実験室においての予備的なデータ収集や構造解析のための回折強度データ収集は不可欠である。微小結晶や生体超分子複合体結晶の回折強度データを短時間に測定するための、高輝度な X 線源と高速な二次元検出器からなるシステムである。

人材について

技術補助以外の研究員として、期間内に 17 名を雇用した。雇用期間終了後に得た職は以下の通りである。

三重大学助手、岐阜医療科学大学準教授、北里研究所研究センター職員、製薬企業2名、大阪大学特任研究員6名、科学技術振興機構研究員(大阪大学)、愛媛大学研究員、アメリカ NIH PD、大阪大学歯学部(学生)、徳島大歯学部(学生)、家庭の都合により退職。

6. 本プロジェクトの推進に係る技術開発に関する成果について

タンパク質の発現

- 昆虫細胞や酵母、動物細胞などを用いた、膜タンパク質(モノアミン酸化酵素A、CD151、インテグリン、コネキシン、リーリンおよびその受容体等)や糖鎖修飾を制御したタンパク質の大量発現システムを構築した(蛋白研)
- 小麦胚芽抽出物を用いた無細胞タンパク質合成系による(膜タンパク質、金属結合タンパク質を含む)タンパク質大量発現技術の確立と、NMR測定のためのアミノ酸選択的標識技術の確立を行った(愛媛大)

X線結晶構造解析法

- SPring-8 蛋白研ビームライン(BL44XU)の高度化を行い、微小結晶や生体超分子複合体など、高分解能データの得ることが難しいタンパク質の結晶構造解析のためのビームラインとして、ビームの輝度・平行性・安定性およびデータの精度の面で世界トップレベルのビームラインとし、グループ内や国内外の研究者に開放した(蛋白研)
- 側鎖の電子密度が同定できない低分解能の回折データから立体構造決定を行うために、メチオニンマーキング法を開発し、膜タンパク質複合体(DsbB/DsbA)の構造解析に適用した(蛋白研)
- 1個の結晶から1枚のイメージしか得られない結晶の回折データを処理できるプログラムを開発し、膜タンパク質等の脆弱な結晶による回折強度データ収集を可能にした(蛋白研)
- ウイルスなど対称性の高いタンパク質複合体の構造解析に、分子置換のためのモデル構造や重原子置換体を必要としない、*ab initio*位相決定法を開発した(蛋白研)
- 攪拌による対流制御による新しい結晶化法を開発した。従来の静置法で10分解能の回折像しか得られなかったタンパク質について攪拌法により2分解能の回折像を与える結晶が得られた(阪大・工)
- 紫外線レーザーを使ったタンパク質の加工技術を開発した。この方法は、結晶に損傷を与えることなく加工できるため、複数の結晶からなるクラスター結晶から単結晶を切り出したり、ガラス壁面から成長した結晶をダメージを与えることなく取り出したりすることができる(阪大・工)
- 実験室レベルの規模での結晶の自動化を可能とする、溶液調製・分注システムを開発した。(阪大・工、蛋白研)
- 結晶化条件の最適化のための温度スクリーニングを行うための装置を開発した(阪大・工)
- マキシマムエントロピー法を用いた高精度な電子密度分布解析と低分解能回折強度データ収集法の開発を行った。従来の精密化法に比べてより精度が高く、結合電子に関する議論ができる結果が得られた(JASRI、蛋白研)
- ヒト由来末梢神経系 PGD 合成酵素などをターゲットに、インシリコ創薬のプロジェクトを立ち上げ、薬剤の創出を進めている(阪大・工、蛋白研他)

NMR法

- 高濃度のサンプル溶液を調製する必要がなく、また分子量の制限がないため、膜タンパク質などの構造解析に今後さらに発展が期待される、固体NMR法による構造解析のための方法論の開発し、マストパランXの脂質膜中での配向を含む構造決定など、これまで他の方法では得ることができなかった構造情報を得ることができるようになった(蛋白研)
- NMRを用いた双極子相互作用による複合体の構造解析法を開発した。この方法は、複合体の大きさには依存しないため、複合体の構造解析のための非常に強力なツールとなる(蛋白研)
- シグナルの幅広化などによりこれまで測定が難しいとされてきたNMR法による常磁性金属を持つタンパク質の構造解析法を開発を行い、完全酸化型チトクロム c_3 の構造解析に成功した(蛋白研)
- 分子量の大きなタンパク質の構造解析のためのインテインを使った部位特異的同位体標識法を開発した(蛋白研)
- 樹脂担体固定化NMR法を開発し(特許出願)、その展開を行った。この方法は、非特異的な相互作用を生じるタンパク質や、安定性の乏しいタンパク質の構造解析に有効である(奈良先端大)
- 国内で最大となる26kDaの蛋白質複合体のNMR構造決定に成功した(奈良先端大)。さらに、50kDaのKaiB 4量体構造のNMR信号帰属に成功し、動的な構造情報や相互作用解析が可能となった(蛋白研)。

7. タンパク質の機能解析に関する成果の概要について

カルノシンの機能解析(蛋白質研)

カルノシンを脳内に投与することにより血糖上昇の抑制が起こり、それに交感神経系活性の低下とヒスタミン H3 受容体の活性化が関与することを明らかにし、さらに、脳に局在するカルノシンを分解する酵素の一つを見出してクローニングし、構造解析に成功した。

ニューロンガイダンス因子リーリンの機能解析(蛋白質研)

ニューロンガイダンス因子リーリンのドメイン構造とその受容体結合部位を同定するために多数のフラグメントを作成し、その機能部位を特定した。この目的のために、糖鎖などの翻訳後修飾を受けたリーリンの組み換え発現のため、動物細胞を用いた糖鎖修飾を制御した発現系を構築した。

中枢神経系における可塑性を制御するタンパク質群の同定と機能解析(医科研)

NMDA 受容体及びチロシンキナーゼを介するシグナル伝達に關与する分子群を同定し、またそれらの機能・構造解析を進めることを目的として研究を進め、特に以下の成果を得た。(1) NMDA 受容体に結合する PTPMEG について、PTPMEG 欠損マウスを樹立し、神経系における異常を解析した。PTPMEG 欠損マウスは小脳の長期抑圧および rotarod, eyeblink conditioning に障害を示したことから、PTPMEG が小脳に依存する運動学習に重要であることが示された。(2) Src 型キナーゼ Fyn の新規神経系基質として、RhoGAP タンパク質 TCGAP を同定した。TCGAP の主要なチロシンリン酸化残基は RhoGAP ドメイン内にあり、このチロシン残基がリン酸化されると、TCGAP の Cdc42 に対する RhoGAP 活性が抑制された。(3) 新規キナーゼ Brek を欠損するマウスを樹立し、行動および精子形成の異常を見出した。(4) Cbl ファミリーの神経系における標的基質として、Dab1 などを見出した。(5) これらの分子について、構造解析のための発現系構築を行った。

神経突起形成やスパイン形成に關与する細胞骨格調節タンパク質の同定と機能解析(医科研)

N-WASP や WAVE1-3 は Cdc42 や Rac の下流にあって活性化され、arp2/3 複合体を活性化してアクチンの重合を促進して、細胞骨格、運動制御にかかわることを証明した。また N-WASP には WIP, CR16, WICH という WH2 ドメインを有する蛋白質が結合し、N-WASP の分解を抑制していること、また WAVE には Abi1/Nap1/sla1 という複合蛋白質や HCP300 が結合し、WAVE の分解を抑制していることを示した。WAVE1-3 のなかでも WAVE2 が葉状仮足形成や細胞運動に主要な役割を果たしている事を証明した。その際 IRSp53 が WAVE2 を膜にリクルートし、膜変形を引き起こし葉状仮足を形成することを示した。また WAVE1-3 の KO マウスを作成し個体での機能を調べた。WAVE1 の KO マウスは生後 1 ヶ月で、脳の層構造形成異常で死亡した。WAVE2 の KO マウスは胎生致死で主な原因は血管内皮細胞の運動異常により血管新生がうまくいかず、出血多量のため死亡した。WAVE3 の KO マウスには個体の異常は認められなかった。細胞運動、神経突起形成に關わる基本的な蛋白質を同定し、新たな概念を構築した。

神経シナプスの伝達とその調節に關連したタンパク質の機能解析(岡大)

amphiphysin1, dynamin1 によって小胞形成能やその機構が増強されることを明らかにした。さらにこの機構を詳細に調べ、amphiphysin1 が膜脂質存在下で dynamin の GTPase 活性を著しく上昇させることを明らかにした。amphiphysin1 と dynamin 1 は cyclin dependent kinase5 によるリン酸化を受け、これによりエンドサイトーシス活性が変化することを明らかにした。さらにリン酸化部位を決定した。

脳・神経系特異的な新規タンパク質の機能解析(産研)

独自に発見した脳・神経系特異的な新規タンパク質 ENH1, DISC1, FEZ1, FEZ2, NELL1, NELL2 などの機能解析により、その機能を明らかにした。

多剤排出トランスポーターについて

構造解析の結果に基づいて提唱された、多剤の認識および輸送に関するメカニズムである機能的回転メカニズム仮説などについて、部位特異的な変位導入など、分子生物学的および蛋白質工学的手法を用いて仮説の立証を行った。

細菌べん毛モーターとそのモーター回転制御シグナル伝達系機能解析(名大・理、阪大・生命機能)

Na⁺駆動型モーターのエネルギー変換ユニット、あるいはイオンチャネルに対応すると考えられる遺伝子の構造機能解析を行い、その局在位置を明らかにした。また、走行レセプターのリガンド結合ドメインの構造解析の結果に基づいて、リガンド認識機構を明らかにした。

バイオインフォマティクスを利用した機能解析(蛋白質研、東京医科歯科大、東大・医科研)

バイオインフォマティクスに関しては、PDBj と協力しながらプロジェクトを進めた。具体的には、PDBj の Sequence navigator を使って、ターゲットとするタンパク質の構造が未知であるかどうかの検索を行う一方、PDBj Structure navigator を使い、構造決定が行われたタンパク質の構造に対して、既知の構造とフォールドとの類似性を評価した。さらに、eF-site データベースを使って、分子表面のかたちと物理化学的特徴の類似性から生化学機能とその機能部位の推定を行っている。また、PDBj における eProtS (タンパク

| |
|--|
| <p>質構造百科事典)の作成への協力を行った。</p> |
| <p>8. これまでの評価に対する反映状況について</p> |
| <p>平成16年度の評価では、特に研究成果の内容が散漫でグループとしての方向性がはっきりしていないという指摘があった。複雑なネットワークを形成する脳・神経系の機能を明らかにするためには、幅広いターゲットを扱う必要があるが、その中でも、脳や神経の回路・形態形成に関連するタンパク質群、体内環境統合タンパク質群、神経変性疾患やがんにも密接に関連した神経系の発生・分化および機能の制御に関わるタンパク質群、脳・神経系の疾病に深く関連したタンパク質を中心として研究を進めていくようにした。さらに平成17年度の評価では、第一に「全体としての到達目標をどこまで絞るかという点」に関してのご指摘があった。最終年度の1年間で、多くの新規ターゲットに着手して構造決定に至ることは困難であると考えたため、前年度までにある程度研究が進んでいるものに集中することを平行して、さらに今後発展すると期待される新しいターゲットを取り入れていった。1つは、「神経回路・シナプス形成」に関わるタンパク質群である。リーリンに関しては、前年度までにリピート構造の一つの原子構造と電子顕微鏡を用いた4つのリピートが連なった形の全体構造を得ていたが、この研究をさらに進め、リーリン受容体への結合単位を決め、その活性フラグメントの構造決定、および、活性フラグメントと受容体の複合体の構造決定に成功した。もう1つの主要テーマは「細胞膜を介した情報伝達」であり、イオンチャンネルと、コネキシンに関する研究を進めた。イオンチャンネルとしては、K⁺チャンネル Kir3.2の細胞質ドメインの構造解析に成功した。また、H⁺チャンネルの構造解析に向けた研究を進めた。コネキシンに関しては、結晶性の改善を進めることができたが原子構造の決定には至っていない。</p> <p>高等生物の脳・神経系に関連したタンパク質は、画一的な手法では研究が進まないことが多いため、発現に関して、大腸菌、昆虫細胞、酵母、小麦胚芽無細胞系等様々な系を用意し、グループ間の連携をとりながら平行して異なる発現系を試すようにした。精製に関しては、班会議、蛋白研セミナー等を通じて、互いに連携を取りながら情報交換を行い、グループ全体として最大限に能力を発揮して研究を進めていく体制をとった。</p> <p>さらに、「外部との交流を介して問題点を明らかにし、成果を挙げることが重要である」とのご指摘に関しては、特定領域研究「統合脳」「分子脳科学領域」(代表：三品昌美先生、A02班班長：山森哲雄先生)の御協力を得て「分子脳科学・タンパク3000(脳・神経系)合同セミナー」を平成18年5月に、また「脳科学のためのプロテオミクス技術の開発と普及リソース委員会」との共催による講演会「脳科学に於けるプロテオミクスと構造解析研究の現状と将来展望」を平成19年1月に開催し、国内の脳科学の研究者との交流を行った。「合同セミナー」は関係者のみの非公開の会議として各研究の現状と問題点に関する意見交換の場とし、また、「講演会」は外部研究者に向けた情報公開・意見交換の場とすることにより、互いに補完する形とした。また、これらの交流を通して、いくつかの共同研究が始められた。評価を頂いた時点で既に最終年度の計画書の提出が終わっていたため、共同研究として研究を進めた。</p> <p>藍色細菌の時計タンパク質、べん毛構成タンパク質の構造解析に関しては、個別の評価は高かったことから、最終年度も継続することとした。</p> |
| <p>9. 中核機関としての目標(解析数、特許出願数等)に対する達成度について(これまでの分担機関及びその課題の一覧を含めること)</p> |
| <p><u>構造解析に関して</u></p> <p>解析が困難な脳・神経系の機能に密接に関連したタンパク質をターゲットとして、長期的な展望の下、しかしプロジェクト期間内にすぐれた成果が上がることを目標に、神経の回路・形態形成に関連するタンパク質、体内環境統合タンパク質、神経系の発生・分化および機能の制御に関わるタンパク質、脳・神経系の疾病に深く関連したタンパク質を解析テーマとして研究を進めてきた。その結果、数の面からは当初目標である40に対して、72の立体構造を決定し、PDBへの登録数は51となった。その中には、モノアミン酸化酵素やK⁺チャンネルといった膜タンパク質、Importin-β/SREBP-2などのタンパク質複合体、プロスタグランジン合成酵素やDAPキナーゼなどのタンパク質/阻害剤複合体など、解析が困難とされる構造や応用につながる構造などが含まれている。</p> <p><u>特許出願に関して</u></p> <p>特許出願に関しては数としての目標は定めず、その代わりに実用化の見込める有効な特許を取得することを目標として、グループ全体としてプロジェクトの成果を積極的に特許化するための体制作りを行った。大阪産業振興機構(大阪TLO)に依頼して、「プロジェクト成果に特許化に関するアンケート」を実施し、その回答に基づいて、研究内容・状況に関するヒアリングを個別に行い、特許化、実用化の可能性のあるものについて特許文献調査を実施し、その結果、実用化が見込めると考えたターゲットに関して、特許化を進め</p> |

た。出願は、企業に技術移転できる可能性が高く有用度の高い発明に絞って行い、国際特許の取得を前提とすることとした。研究成果の特許化にあたっては、特に疾患との関係で新しい機能が発見されたり、複合体となり始めて機能することが確認されたりするタンパク質について、積極的に特許化を行った。実際の特許化は、企業に技術移転できる有用度の高い発明に絞っているため全体としての数はあまり多くないが、年1回開催される班会議において、大阪 T L O より特許化・知財化についての講演をお願いし、啓蒙活動につとめた。

定期的な見直し体制について

プロジェクトを進める上でさらに強化すべきであると考えた領域に関して、年度途中からでもプロジェクトへの参加を依頼した。平成 15 年度から再委託を行ったグループは、東大医科研・御子柴克彦教授（IP₃ 受容体関連タンパク質の構造と機能）、東京医科歯科大・伊藤暢聡教授（疾病に関するタンパク質の構造、バイオインフォマティクス）、阪大・産研・村上聡助手（膜タンパク質の調製・結晶化と構造）である。平成 16 年度から再委託を行ったグループは、信州大・医・鈴木龍雄教授（シナプス関連タンパク質のプロテオーム解析とクローニング）、東大・院総合文化・栗栖源嗣教授（脳・神経系関連タンパク質の構造）である。また、平成 16 年度途中から、バイオインフォマティクスを利用した機能解析研究を推進するために東大医科研・木下賢吾助教授をメンバーに加えた。最終年度はプロジェクトの効率をあげるために、成果の見込めるグループに集約するとともに、特に疾病に絡んだ重要なタンパク質の構造解析を目指して、審良静男（TLR9 タンパクの機能解析）、中江太治（薬剤排出ポンプタンパク質の調製および機能解析）を加えた。

分担機関一覧

| 年度 | 機関名 | 業務担当者 | 業務題目 |
|---------------------------------------|-------------|--------------------------|---|
| 構造解析 | | | |
| H14-H18 | 阪大・院工 | 松村浩由、井上豪 | マウス由来 P G D 合成酵素と各種阻害剤との複合体の X 線構造解析 |
| H14-H18 | 阪大・産研 | 黒田俊一 | 脳神経系特異的プロテインキナーゼ C (PKC) 結合タンパク質の構造解析 |
| H16-H18 | 阪大・産研 | 村上聡 | 膜タンパク質の構造解析 |
| H14-H18 | 阪大・院生命機能 | 今田勝巳 | 細胞骨格と膜蛋白質の相互作用の理解に重要な分子群および体内時計蛋白質の構造 |
| H14-H17 | 阪大・院薬 | 大久保忠恭 | 睡眠・脳内疎水性物質輸送に関わるタンパク質の立体構造決定 |
| H14-H18 | 兵庫県立大・院生命理学 | 樋口芳樹 | 脳・神経系およびその周辺のタンパク質の結晶構造解析 |
| H16-H17 | 東大・院総合文化 | 栗栖源嗣 | 脳・神経系で機能しているタンパク質の構造研究 |
| H14-H18 | 関西学院大・理工 | 山口宏、木下勉 | 神経幹細胞分化制御タンパク質の構造解析、脳神経系ペプチドホルモン前駆体タンパク質の構造解析 |
| H14-H18 | 広島大・院理 | 片柳克夫 | 神経系をはじめとする生命維持に主要な蛋白質に関する構造機能相関の基盤確立 |
| H14-H18 | 奈良先端大 | 児嶋長次郎 | 神経細胞の情報伝達に関わる蛋白質の構造と機能の解明 |
| H15-H17 | 東京医科歯科大学 | 伊藤暢聡 | 疾患に関するタンパク質の構造機能に関する研究 |
| 機能解析 | | | |
| H14-H18 | 阪大・微研 | 岡田雅人 | 神経細胞間情報伝達に関わるタンパク質の構造と機能の解析 |
| H14-H18 (H15 より御子柴氏を、H17 より木下氏を追加) | 東大・医科研 | 竹縄忠臣、山本雅、御子柴克彦、木下賢吾 | 神経細胞情報伝達に関わる新たな発見と構造・機能解析 |
| H14-H18 | 徳島大・薬 | 山内卓 | カルモデュリン依存性プロテインキナーゼの結晶構造解析 |
| H14-H18 (H15 年より筒井氏を追加) | 岡山大・院医歯学総合 | 竹居孝二、西堀正洋、松井秀樹、阿部康二、筒井公子 | 神経細胞特異的タンパクの機能構造解析 |
| H16-H17 | 信州大・院医 | 鈴木龍雄 | 新規シナプスタンパク質をコードする遺伝子クローニングと生理機能の解明 |
| H14-H17 | 就実大・薬 | 中西徹 | CT 蛋白の動物細胞による大量発現 |

| | | | |
|---------|----------------|------|--|
| H14-H17 | 京都府立医科大学 | 赤路健一 | HLTV 関連タンパク質の構造解析 |
| H18 | 北里研究所 | 中江太治 | 薬剤排出ポンプタンパク質の調製および機能解析 |
| H18 | 阪大・微研 | 審良静男 | TLR9 タンパクの機能解析 |
| H14-H18 | 名大・遺伝子 | 石浦正寛 | 好熱性藍色細菌時計タンパク質の構造解析 |
| H14-H18 | 名大・院理 | 本間道夫 | モータータンパク質およびエネルギー変換蛋白質の構造解析 |
| 技術開発 | | | |
| H14-H18 | 阪大・院工 | 金谷茂則 | 脳・神経系に関連するタンパク質とそのホモログの構造機能解析、タンパク質の菌体外分泌システムの構築に関する研究 |
| H14-H18 | 愛媛大学・総合支援セ | 森田勇人 | 翻訳後修飾を受けたタンパク質の小麦胚芽無細胞合成系による効率的な大量発現法の開発 |
| H16-H17 | 阪大・院工 | 大政健史 | タンパク質の大量発現法の確立 |
| H14-H17 | JASRI/SPring-8 | 高田昌樹 | マキシマムエントロピー法を用いた新しいタンパク質の精密構造解析法の開発 |

10. 中核機関として、外部への広報、分担機関を含むグループ内部での連携体制の確保への取り組みについて

「脳・神経系」グループ全体としての連携の下に発現から構造解析（X線、溶液 NMR、固体 NMR、電子顕微鏡の協力体制を含む）バイオインフォマティクスまでの体制作りを行った。

グループ内での連携体制を強化するために、蛋白質研究所内では、グループ間の情報交換と推進に向けての議論を行うために、「プロジェクト連絡会」を年数回開催した。「連絡会」では、重点的に進めるべきであるとするプロジェクトを選択し、業務分担の調整を行うとともに、技術的な意見交換や成果に関しての更なる発展のための意見交換を行った。また、発現を中心とした具体的な技術交換を行うための「発現に関する研究会」を開催している。ここでは、成功例の紹介だけでなく、直面している問題点を話題として取り上げ、プロジェクトの遂行上の技術的な問題点に関しての解決策を見つけることを主な目的とした。サブ機関を含めたグループ全体では、年1回の班会議およびグループ内のメンバーに限定した「脳・神経系ワークショップ」を開催し、各プロジェクトの進行状況の報告とともに、技術的な問題点を解決するための意見交換や新しい共同研究体制作りを行った。また、常時、メーリングリスト等により情報交換を行った。

「脳・神経系」グループ全体としての連携の下に効率的にプロジェクトが進む体制作りを進めた。グループ間の連携による成果の拡大の一例としては、御子柴教授が構造・機能解析を進めている IP₃ 受容体に関連した CARP について、森田助教授が小麦胚芽無細胞系を用いた発現系を構築し、得られた 40 μg の精製タンパク質 (4 μl) を用いて、中川教授により微量結晶化システムを使って 196 条件の結晶化条件を検討し微結晶を得ることに成功した。森田助教授と阿久津教授との共同研究で、小麦胚芽無細胞系を用いた膜貫通タンパク質の発現を進めており、構造解析に利用できるサンプル作りの目処が立っている。CNR の構造解析においては、池上助教授による NMR を用いた安定化条件の情報に基づいて、樋口教授により結晶化が成功した。石浦教授により機能解析を進めている藍色細菌の時計タンパクに関しては、今田助教授による結晶構造解析に続いて、池上助教授により NMR 法による相互作用解析が進められた。KaiB に関しての信号帰属が完了し、溶液状態における C 末端領域の可動性が明らかになった。

外部への広報・啓蒙活動として、プロジェクトに関連した蛋白研セミナー「脳・神経系の総合プロテオミクス」、「構造解析に向けてのタンパク質の発現」などを年1回開催した他、平成 18 年度には、X線結晶構造解析のためのソフトウェアとして最も良く使われている CCP4 の利用のための CCP4 workshop の開催をサポートし、最新の結晶学計算技術の取得と広報活動を行った。

平成 18 年度には、特定領域研究「統合脳」「分子脳科学領域」（代表：三品昌美先生，A02 班班長：山森哲雄先生）の協力を得て、「分子脳科学・タンパク 3000（脳・神経系）合同セミナー」を平成 18 年 5 月に、また「脳科学のためのプロテオミクス技術の開発と普及リソース委員会」との共催による講演会「脳科学に於けるプロテオミクスと構造解析研究の現状と将来展望」を平成 19 年 1 月に開催した。これらをきっかけとして、脳科学の研究者との共同研究を進めた。

グループ内のプロジェクトの進捗状況について、独自に開発したデータベースと web インターフェイスにより外部に向かって発信するシステムを構築した。現在はタンパク 3000 データベースにデータの移行を終了している。

11. 本プロジェクトにおける成果が我が国の科学技術発展及び産業応用に与えた効果について

我が国の科学技術の発展に関して、本プロジェクトの最も筆すべき成果は、多くの生化学・分子生物学者と構造生物学者の共同研究ネットワークが構築され、多くの研究テーマに関しての構造と機能の連携研究が進んだことであると考えている。さらに、放射光ビームラインやソフトウェアの利用講習会等を通じて、

構造解析を専門としない機能解析グループでも構造解析のできる環境が整い、Tsr などいくつかの成果が得られた。

方法論的にも、蛋白研ビームライン、溶液 NMR など構造解析ツールの開発・改良と普及を通して、構造生物学全般の発展に寄与した他、クライオトモグラフィー、固体 NMR など新しい手法の開発により、これまでに得ることのできなかつた構造情報が得られるようになった。

膜タンパク質や糖鎖修飾を制御したタンパク質の発現法の開発を行い、その汎用化を進めた。また、発現量の少ないタンパク質(数 100 μ l/l)の結晶化・構造解析を通して、従来構造解析が困難とされてきたタンパク質の構造解析への道筋をつけることができた。

構造解析の成果は、論文準備中の物以外ほとんどすべて著名な国際誌に発表されている。構造解析の成果に関してだけでも、主要国際誌への掲載数は以下の通りである。Nature 6 報、Science 2 報、Cell 3 報、Nat. Struct. (& Mol.) Biol. 7 報、Nat. Chem. Biol. 1 報、Proc. Natl. Acad. Sci. 8 報。いずれも機能解析の成果と結びつけた論文でサイエンスの分野に大きく寄与した。

産業応用に関しては、攪拌対流を利用することによる核発生の制御と結晶性(分解能)の向上が期待される新しい結晶化法の開発、結晶化溶液を調製可能な自動タンパク結晶化装置の開発、固体紫外レーザーによるタンパク質結晶の加工技術の開発などを行い、阪大・工学部のグループを中心とした創晶プロジェクトおよび株式会社創晶を通して産業移転を図っている。

さらに、現時点ではまだ直接創薬に結びつく成果は得られていないが、本プロジェクトを基礎として構造解析の成果に基づくインシリコスクリーニングのシステム作りが行われ、従来に比べて 50~100 倍以上の高い効率でのスクリーニングの成果が得られてきており、今後の応用化が期待される。

| 12. 各年度の委託費 (千円) | 14 年度 | 15 年度 | 16 年度 | 17 年度 | 18 年度 | 計 |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| | 257,000 | 387,600 | 191,000 | 190,000 | 180,000 | 1,205,600 |
| 設備費(千円) | 50,271 | 104,215 | 12,919 | 7,802 | 3,937 | 179,144 |
| 人件費(千円) | 28,448 | 61,813 | 69,453 | 59,486 | 52,678 | 270,952 |
| 運営費(千円) | 167,068 | 204,016 | 97,837 | 112,181 | 113,478 | 695,506 |
| 管理費(千円) | 11,213 | 17,556 | 10,791 | 10,531 | 9,907 | 59,998 |

(別紙)

1. 構造解析を行ったタンパク質について

| タンパク質名 | PDB ID | 状況 | リリース日 | 当該解析のメリット及び重要性の概要 | 成果の産業移転先 (予定を含む) |
|----------------------------|--------|----------|------------|--|---------------------|
| reelin repeat3 | 2DDU | Released | 2006/09/26 | リーリンは脳のレイヤー形成をつかさどる最重要の細胞外因子である。その異常は人において重篤な精神疾患である滑脳症を引き起こす。解明したそのリピート構造の一つは novel fold ではないものの、既知の fold ドメイン3つが全く新しいやり方でアレンジされたものであった。 | 現時点では予定なし |
| reelin R5-6 fragment | 2E26 | on hold | | リーリン R56 断片はニューロンの受容体に結合してシグナルを伝える活性を持つ。この構造解析によって、ほ乳類の脳の形成を司るシグナル伝達経路の原子レベルでの解明に貢献した。 | 現時点では予定なし |
| モノアミン酸化酵素 MAOA (阻害剤複合体) | 1O5W | Released | 2004/04/20 | モノアミン酸化酵素 (MAO) は、中枢神経系においていくつかの神経伝達物質を分解する、FAD を補酵素として持つ外膜結合タンパク質である。MAO には、MAOA および MAOB という2つのサブタイプがあり、両者は類似したアミノ酸配列を持つにもかかわらず、基質や阻害剤に対するの特異性が異なっている。MAO の活性を阻害することにより、中枢神経における神経伝達物質の濃度を上昇させることができることが知られていることから、MAO がうつ病などのさまざまな神経症治療のための薬物のターゲット分子となるため、MAO の立体構造は、その基質/阻害剤認識機構を理解し、新しい治療薬を開発するために重要な知見を与えることが期待される。構造解析を行ったラット由来 MAOA と特異的阻害剤である clorgyline との複合体の構造に基づいて MAOA および MAOB のそれぞれに特異的な阻害剤の開発に向けての重要な知見が得られた。 また、ヒト由来の MAOA の構造解析にも成功した。 現在、構造に基づいて、リード化合物を探索中である。 | インタナープロテイン株式会社 |
| カルノシン分 | 2DTK | on hold | | 中枢神経系における神経伝達物質であるヒスタミンの生 | 検討中 |

| | | | | | | |
|--|------|----------|------------|--|---|-----------|
| 解酵素 (Mn および阻害剤 複合体) | | | | | 合成において重要な役割を担う酵素であることを明らかにし、触媒機構における金属イオンの役割を明らかにした。 | |
| カルノシン分解酵素 (Mn および阻害剤 複合体) | 2DTL | on hold | | | 同上 | 検討中 |
| オレキシン A | 1WSO | Released | 2004/11/30 | | 神経ペプチドであるオレキシン A が、自律神経制御を介して血圧や血糖の調節に関与することを見いだすとともに、NMR を用いてその水溶液中での構造を明らかにした。得られた結果に基づき、構造機能相関の解析をすすめることにより、新規アゴニスト、アンタゴニストのデザインが可能であり、生活習慣病の新規治療薬の開発が期待できる。 | 検討中 |
| CNR EC1 domain | 1WUZ | on hold | | | カドヘリンスーパーファミリーの中で最大のファミリーを形成するプロトカドヘリンの最初の立体構造。この構造により、脳で発現するプロトカドヘリンが、従来からよく知られていたクラシカルカドヘリンとは異なることが構造の観点からも証明された。この多様性が脳の形成に関与していると思われる。 | 予定なし |
| SCF ^{Fbs1} SBD domain | 1UMH | Released | 2004/04/06 | | ユビキチン/プロテアソーム系による異常タンパク質分解系において、細胞質に逆行輸送された糖タンパク質にユビキチンを付加する SCF ^{FBS1} は、分解すべきタンパク質の N 型糖鎖を認識し、脳に特異的に存在することが知られている。この糖鎖認識ドメイン (SBD) のネイティブ (本構造) および基質複合体 (下記) の立体構造決定を行い、糖鎖認識の機構を明らかにした。 | 現時点では予定なし |
| SCF ^{Fbs1} SBD domain (NAG 複合体) | 1UMI | Released | 2004/04/06 | | 上記参照 | 予定なし |
| K ⁺ チャネル Kir3.2 | 2E4F | on hold | | | K ⁺ チャネルのゲートの開閉機構の制御にループ構造が重要であることを明らかにした。 | 現時点では予定なし |
| Cortactin (SH3) | 2D1X | Released | 2006/04/25 | | 神経回路の形成に重要な働きを担う cortactin の SH3 ドメインと AMAP1 ペプチド複合体の構造解析を行った。 | 予定なし |

| | | | | | | |
|-----------------------------|------|----------|------------|--|---|------|
| domain) | | | | | これにより cortactin SH3 ドメインがこれまで知られていない相互作用で AMAP1 と相互作用することが明らかとなった。 | |
| Importin-β a/SREBP2 | 1UKL | Released | 2003/12/09 | | 核内へタンパク質を輸送する輸送因子 Importin ^β と転写因子 SREBP2 の複合体の構造解析を行い、ロイシンジッパーを持つ転写因子が importin ^β に結合し核へ運び込まれる機構を原子レベルで始めて明らかにした。従来、2量体を形成することにより機能する転写因子が、どのようなにして importin ^β によって認識されるのかというメカニズムがわかっていなかったが、本構造解析により、importin ^β が分子内の疑似2対称を使って、転写因子2量体と結合する様子が明らかになった。この認識機構は、非常に基本的なものであり、転写因子のフィードバック機構に基づく体内時計の自発的発信機構など、生体内での重要な機能の解明につながっている。 | 予定なし |
| SHPS-1/SIRPα | 2YZ1 | on hold | | | SHPS-1/SIRPαのリガンド結合ドメインの構造を決定し、細胞外ドメインの構造を決定し、変異体と表面プラズモン法を用いて相互作用領域の決定と種間の認識機構の違いを原子レベルで明らかにした。 | 予定なし |
| 2 ミクログロブリン (野性型) | 2D4F | Released | 2006/08/08 | | アミロイド原性蛋白質であるヒト 2 ミクログロブリンの立体構造を決定した。本構造によりアミロイド形成機構に関する重要な知見が得られた。 | 予定なし |
| 2 ミクログロブリン (W60F/W95F/L39W) | 2D4D | Released | 2006/08/08 | | 同上 | 予定なし |
| 2 ミクログロブリン-フラグメント | 2E8D | Released | 2007/01/19 | | アミロイド原性蛋白質であるヒト 2 ミクログロブリンのフラグメントが形成するアミロイド線維の立体構造を固体 NMR 法により決定した。本構造によりアミロイド形成機構に関する重要な知見が得られた。 | 予定なし |
| サンリ トキシン | 1OMY | Released | 2003/9/9 | | サンリ由来の トキシンは、電位依存性ナトリウムチャネルを阻害することが知られている。本毒素は、サンリ由来の新しいタイプの トキシンの構造解析を行った。この構造は、ナトリウムチャネル関連の病理生理 | 予定なし |

| | | | | | | | | | |
|-----------------|------|----------|------------|--|---|--|--|--|------|
| | | | | | 学に関する重要な知見が得られるだけでなく、チャンネルのキネティックスやゲートの開閉機構を調べる為のプローブとなることが期待される。 | | | | |
| Mastoparan X | 2CZP | Released | 2006/07/04 | | 情報伝達系においてG蛋白質を活性化化する。 | | | | 予定なし |
| AcrB | 1IWG | Released | 2002/10/23 | | 多剤耐性化問題の主因である多剤排出トランスポーターで世界初の結晶構造解析に成功した。多剤排出トランスポーターは、現在臨床の場で問題となっている多剤耐性化問題の主因であり、その阻害剤や、回避剤は多剤耐性化問題の特効薬として期待される。そのため、今後の研究に於いて合理的創薬などへ向けた展開が見込める。 | | | | 予定中 |
| AcrB 非対称構造 | 2DHH | Released | 2006/08/22 | | 多剤排出トランスポーターの非対称構造を明らかにし、機能的回転メカニズム仮説を提唱した。多剤排出トランスポーターは、現在臨床の場で問題となっている多剤耐性化問題の主因であり、その阻害剤や、回避剤は多剤耐性化問題の特効薬として期待される。そのため、今後の研究に於いて合理的創薬などへ向けた展開が見込める。 | | | | 予定中 |
| AcrB(抗生物質複合体) | 2DR6 | Released | 2006/08/22 | | 多剤排出トランスポーターの薬剤複合体の構造解析に成功し、構造および作用機序の異なる多剤を認識し排出するしくみを明らかにした。多剤排出トランスポーターは、現在臨床の場で問題となっている多剤耐性化問題の主因であり、その阻害剤や、回避剤は多剤耐性化問題の特効薬として期待される。そのため、今後の研究に於いて合理的創薬などへ向けた展開が見込める。 | | | | 予定中 |
| AcrB(抗がん剤複合体) | 2DRD | Released | 2006/08/22 | | 同上 | | | | 予定中 |
| ヒトTタンパク質 | 1WSR | Released | 2005/08/16 | | 新生児期に発症し重篤な中枢神経障害を示す新生児型と乳幼児期に徐々に神経運動発達遅延の遅れる遅発型の2種類がある非ケートーシス型高グリシン血症(NKH)は、グリシンリシン開裂酵素系の一次障害によって起こる。グリシン開裂酵素系は、4つのタンパク質からなる複合酵素であるが、そのうちの1タンパク質の構造決定を行った。本構造は、ヒト由来1タンパク質として始めてのものである。遺伝子解析により明らかになったNKHを発症する遺 | | | | 予定なし |

| | | | | | | |
|--|------|----------|------------|---|--|--|
| | | | | | 伝子変異の情報や、下記の基質結合型の構造と合わせて、NKHに関して構造面からの重要な知見が得られた。 | |
| ヒトTタンパク質（基質結合型） | 1WSV | Released | 2005/08/16 | 上記参照 | 予定なし | |
| Bovine lipoate transferase | 2E5A | on hold | | ウシ由来のリポ酸転移酵素の構造解析を行った。ほ乳類由来としては初めてのリポ酸転移酵素の構造である。また、発現系のホスト由来のリポ酸を取り込んだ結合型の構造で、リポ酸の結合様式も明らかになった。ウシ由来のHタンパク質の構造解析にも成功しているが、それと合わせて複合体のモデルを提案している。 | 予定なし | |
| Lipoate-prot ein ligase A (apo form) | 1X2G | Released | 2005/08/02 | LplAがリポ酸を様々なタンパク質のリジン残基に結合する機構のうち、リポ酸とATPを結合する反応についての重要な知見が得られた。 | 予定なし | |
| Lipoate-prot ein ligase A (lipoate-bound form) | 1X2H | Released | 2005/08/02 | 同上 | 予定なし | |
| ヒト由来アレルギー伝達物質合成酵素 | 1IYI | Released | 2003/04/08 | アレルギー情報伝達を担うプロスタグランジン(PG)D2を合成する酵素で、97年にラット由来構造がCellから報告されたが、今回はヒト由来で金属イオン効果を発見した。Nature Structural BiologyのEditorからもEditorial Boardで紹介された。抗アレルギー剤開発の構造基盤構築が整った | 数社既に依頼あり | |
| ヒト由来アレルギー伝達物質合成酵素 | 1IYH | Released | 2003/04/08 | 同上 | 数社既に依頼あり | |
| リポカリン型プロスタグランジンD合成酵素 | 2CZT | Released | 2006/10/04 | 脳膜において機能し、睡眠に関与すると考えられているリポカリン型プロスタグランジンD合成酵素の構造解析に成功した。本酵素は、プロスタグランジンEをプロスタグランジンDに変換する。今後、本酵素の立体構造情報をを用いて眠気を抑制する薬剤の開発に役立つことが期待される。 | 予定なし | |
| リポカリン型 | 2CZU | Released | 2006/10/04 | 同上 | 予定なし | |

| | | | | | | | | | |
|--|------|----------|------------|--|------------|----------|------------|---|--|
| プロスタグランド合成酵素 | | | | | | | | | |
| アフリカ睡眠病病原虫 Trypanosoma brucei 由来 PGF 合成酵素 | 1VBJ | Released | 2005/04/12 | PGF2a は子宮筋収縮を担い、陣痛促進剤として広く臨床応用されている。人畜共通の感染性病原虫からの酵素で、Nagana 病やアフリカ睡眠病の原因の1つ。特効薬開発や、流産防止薬開発の構造基盤となりうる | 2005/04/12 | Released | 2005/04/12 | African Union の Biosciences eastern and central Africa (BecA)との共同研究 | |
| ヒト由来アレルギー伝達物質合成酵素 | 1V40 | Released | 2004/11/07 | 阻害剤複合体の初めての例。抗アレルギー剤開発の構造基盤構築 | 2004/11/07 | Released | 2004/11/07 | 数社既に依頼あり | |
| ヒト由来 H-PGDS と HQL-79 との複合体 | 2CVD | Released | 2006/04/18 | 経口投与で抗アレルギー効果を発揮する HQL-79 の vivo, vitro の生化学実験と X線構造解析をあわせて論文化した | 2006/04/18 | Released | 2006/04/18 | 本化合物は経口投与で筋ジストロフィーや外傷性損傷にも効果を示し、リード化合物として十分な威力を発揮している。誘導化を連携して取り組んでいる | |
| IP ₃ receptor core domain | 1N4K | Released | 2002/12/25 | Ca ²⁺ によるシグナル伝達機構に関する IP ₃ 受容体の結合コアドメインの構造を決定した。IP ₃ 受容体への IP ₃ の結合様式が明らかになった。 | 2002/12/25 | Released | 2002/12/25 | 現時点では予定なし | |
| IP ₃ receptor regulatory domain | 1XZZ | Released | 2005/01/25 | Ca ²⁺ によるシグナル伝達機構に関する IP ₃ 受容体の suppressor domain の構造を決定した。これにより受容体の感受性と細胞シグナル伝達タンパク質との相互作用に関する重要な知見が得られた。 | 2005/01/25 | Released | 2005/01/25 | 現時点では予定なし | |
| Tsr | 2D4U | Released | 2006/11/14 | 感覚レセプターの物質認識機構の解明に役立つ。人工感覚レセプターの開発につながる可能性がある | 2006/11/14 | Released | 2006/11/14 | 現在のところ予定なし | |
| 超好熱菌古細菌キヌレニンアミノトランスフェラーゼ II (KAT-II) ホモログ | 1X0M | Released | 2005/04/12 | KAT II の阻害剤はハンチントン病、ダウン症、アルツハイマー病、神経分裂症、知覚障害などの様々な病気の治療になることが期待されている。超好熱古細菌由来ホモログの構造を決定することにより、阻害剤の設計が可能になった | 2005/04/12 | Released | 2005/04/12 | 具体的な産業移転先はまだないが、KAT-II 阻害剤の開発に興味を示す企業があれば協力する予定 | |

| | | | | | |
|--|------|----------|------------|---|------|
| βアミロイド ペプチド (Aβ) | 1X1P | Released | 2006/01/17 | 超好熱菌 RNase HII の C 末端に Aβ28-42 を付加した融合蛋白質の構造を決定することにより、Aβ28-42 が水溶液中でβ構造をもつことを明らかにした | なし |
| KaiA (clock oscillator domain) from <i>T. elongatus</i> BP-1 | 1V2Z | Released | 2004/06/01 | 生物時計は多くの遺伝子の発現を制御する重要な機構である。時計タンパク質 KaiA は、他のタンパク質との相同性が低く、既知モチーフもないため、その構造、機能の推測が困難であった。我々は、KaiA の中で、リズム発振に重要と思われる C 末端ドメインを同定し、その構造解析を行った。KaiA の構造は新規なものであった。これにより、生物時計の分子機構の解明が進展した。 | 該当なし |
| KaiB | 1VGL | Released | 2005/08/16 | 時計タンパク質 KaiB は、他のタンパク質との相同性が低く既知モチーフもないため、その構造やリズム発振における機能は未知であった。KaiB は各ホモサブユニットが等価でない構造をとるきわめてユニークな 4 量体構造であった。また、サブユニット構造も新規なフォールドであった。当解析により、KaiB の生化学的解析が進められ、生物時計の分子機構の解明が進展した。 | 該当なし |
| Cryptochrome from <i>Synechocystis</i> sp. strain PCC 6803 | 1NP7 | Released | 2003/01/28 | バクテリアの photolyase と相同なタンパク質であるが、機能は異なっており、cryptochrome の構造決定では世界で初めてである。 | 該当なし |
| Anabaena sp. strain PCC 7120 Pex | 2DQL | on hold | | Pex は藍色細菌の時計遺伝子 kaiA の上流配列に結合し、その発現を負に制御している。Pex は、新規の DNA 結合タンパク質グループに分類され、その構造は非常に重要な知見である。さらに Pex は対称的なインバーテッドリピート構造を要求しない極めてユニークな DNA 結合タンパク質であり、DNA 塩基配列認識機構の解明が待たれる。 | なし |
| CHP1-NHE1 | 2E30 | Released | 2006/12/19 | Na ⁺ /H ⁺ 交換輸送体 NHE1 とその制御因子 CHP1 からなる複合体。NHE1 はガン、循環器疾患、神経変性疾患などに関与する重要な分子である。今回決定した CHP1 との複合体の立体構造から、NHE1 の CHP 結合領域にヘリック構造が誘起されることが明らかとなった。本立体構造は NHE1 の関与する疾患、特にガンの抑制においてその成果の産業移転が大きく期待される。 | 選定中 |

| | | | | | |
|-------------------------------|------|----------|------------|--|-----------|
| HAP1(FlgK) 49K fragment | 2D4Y | Released | 2006/11/14 | <p>細菌べん毛フック-フィラメント結合蛋白質 力学的性質が全く異なるフックとフィラメントを強固にし互いの機能を妨げることなく繋ぐカップリングジョイントの働きをする。</p> <p>ナノスケールで実現されている上記カップリングジョイントのしくみの解明は、生体ナノマシンの作動機構の理解するうえで非常に興味深く、将来のナノマシン設計において、重要な指針を与えることができる。フラジェリンに似たヘリックスドメイン、および主にベータ鎖とターンより構成された新規フォールドによるドメインから成る。</p> | 現時点では予定なし |
| HAP3(FlgL) 26K fragment | 2D4X | Released | 2006/11/14 | <p>細菌べん毛フック-フィラメント結合蛋白質 力学的性質が全く異なるフックとフィラメントを強固にし互いの機能を妨げることなく繋ぐカップリングジョイントの働きをする。</p> <p>ナノスケールで実現されている上記カップリングジョイントのしくみの解明は、生体ナノマシンの作動機構の理解するうえで非常に興味深く、将来のナノマシン設計において、重要な指針を与えることができる。フラジェリンに似たヘリックス束、および新規フォールドによる側面結合部から成る。</p> | 現時点では予定なし |
| FlgE 31K fragment | 1WLG | Released | 2004/11/02 | <p>細菌べん毛フック構成蛋白質 べん毛モーターの回転トルクをスクリュウの働きを持つべん毛繊維へ滑らかに伝えるためのユニバーサルジョイントの働きをする。</p> <p>ナノスケールで実現されているユニバーサルジョイントのしくみの解明は、生体ナノマシンの作動機構の理解するうえで非常に興味深く、将来のナノマシン設計において、重要な指針を与えることができる。Ig様のベータ構造ドメインとベータ・ターン・ベータ構造を主体とする新規フォールドから成る。</p> | 現時点では予定なし |
| FliI ADP complex | 2DPY | Released | 2006/12/26 | <p>細菌べん毛 III 型輸送装置構成蛋白質 菌体内で合成されたべん毛蛋白質を菌体外へ輸送するときのエネルギー供給を行う III 型輸送 ATPase。</p> | 現時点では予定なし |

| | | | | | |
|----------------------------|------|----------|------------|---|------|
| PfV | 2E0Z | Released | 2007/04/17 | <p>超好熱菌のゲノムにコードされ、球殻構造を形成するタンパク質。バクテリアおよび真核生物をホストとする同ジフォルドを持つウイルスが知られていたが、本ウイルス様粒子は古細菌を宿主とする類縁のウイルスがゲノム中に取り込まれたものと考えられる。他の古細菌のゲノム中にも同様の配列が見つかることから、古いタイプのウイルスの名残であると考えられる。ウイルスの進化に関する有用な知見が得られるだけでなく、耐熱性ナノ粒子としての利用が考えられる。</p> | 特許取得 |
| <i>r</i> -aequorin | 1UHK | Released | 2005/02/08 | <p>発光タンパク質として知られるイクオオリンの発光機構の解明と新しい性質を得るために、発光パターンの異なるいくつかの種類の半合成イクオオリンの構造解析を行った。これらの構造比較を通して、イクオオリンの発光のメカニズムに関する知見を得た。この知見は、新たな機能を持った発光標識の開発につながるものが期待される。</p> <p>また、イクオオリンと同様にセレンテラジンを基質とする発光タンパク質オベリンの構造解析では、基質が peroxide 化しているかどうかがいまいちであったが、詳細な解析を行った結果、X線回折強度データ収集の過程で、放射線損傷によりセレンテラジンの peroxide が分解していることを証明した。この結果により、これまで、曖昧であったセレンテラジンを基質とする発光タンパク質の発光基質の構造を決定することができた。</p> | 予定なし |
| <i>r</i> -aequorin | 1UHI | Released | 2005/02/08 | 同上 | 予定なし |
| <i>cp</i> -aequorin | 1UHH | Released | 2005/02/08 | 同上 | 予定なし |
| <i>br</i> -aequorin | 1UHJ | Released | 2005/02/08 | 同上 | 予定なし |
| レクチン CEL-I | 1WMY | Released | 2004/09/07 | <p>グミ由来レクチン CEL-I は、N-アセチルグルコサミンに高い特異性を示す C 型レクチンである。この CEL-I および N-アセチルグルコサミン複合体の構造解析を行い、その糖認識機構を明らかにした。</p> | 予定なし |
| レクチン CEL-I (NAG 複合体) | 1WMZ | Released | 2004/09/07 | 同上 | 予定なし |

| | | | | | |
|------------------------------|------|----------|------------|---|------|
| レクチン CEL-III | 1VCL | Released | 2004/09/07 | グミ由来レクチンの構造解析を行い、その糖認識機構を明らかにした。構造解析の結果、本タンパク質は、2つのトリファシル構造を持つ新規の Ca^{2+} -依存型レクチンであることを明らかにした。この構造から、本レクチンが赤血球膜に穴を開け、赤血球溶血を起こすメカニズムに関する重要な知見が得られた。 | 予定なし |
| アミラーゼ /グルコース 複合体 | 1J0Y | Released | 2003/06/17 | アミラーゼ（およびその変異体）と各種基質との複合体の構造解析を通してその基質認識機構を原子レベルで明らかにした。この結果は新しい機能を持ったアミラーゼの開発につながる事が期待される。本研究では、一連の構造解析を行うことにより、より一般的な認識機構に関しての知見を得ることができた。 | 予定なし |
| アミラーゼ /マルトース 複合体 | 1J0Z | Released | 2003/6/17 | 同上 | 予定なし |
| アミラーゼ /GGX 複合 体 | 1J10 | Released | 2003/6/17 | 同上 | 予定なし |
| アミラーゼ /EPG 複合 体 | 1J11 | Released | 2003/6/17 | 同上 | 予定なし |
| アミラーゼ /EBG 複合 体 | 1J12 | Released | 2003/6/17 | 同上 | 予定なし |
| アミラーゼ E367A ES complex | 1ITD | Released | 2003/5/27 | 同上 | 予定なし |
| アミラーゼ /マルトペン トース複合体 | 1ITC | Released | 2003/5/27 | 同上 | 予定なし |
| アミラーゼ /マルトース 複合体 | 1J18 | Released | 2003/5/27 | 同上 | 予定なし |
| トリブシン/ 複合体 | 1OX1 | Released | 2004/5/18 | トリブシンと新しいペプチドインヒビターの構造解析を | 予定なし |

| | | | | | | | | | |
|---|------|----------|------------|------------|--|-------|--|--|--|
| ペプチドインヒビター複合体 | | | | | 行った。この結果は、トリプシンの反応機構の解明だけではなく、トリプシン阻害剤開発の為に重要な知見を与えた。 | | | | |
| Chytochrome <i>b₅</i> reductase | 1UMK | Released | 2004/11/02 | 2004/11/02 | ヒト赤血球由来の cytochrome <i>b₅</i> reductase の構造解析を行い、既に構造解析されているラット由来の同酵素との構造比較を行った。さらに、cythorome <i>b₅</i> との複合体モデルを提唱した。 | 予定なし | | | |
| トウモロコシ由来グルタミン合成酵素 (ADP/ Methionine sulfoximine Phosphate 複合体) | 2D3A | Released | 2006/07/18 | 2006/07/18 | 真核細胞では初めての結晶解析 新規農薬開発のデータ インヒビター結合体 | 現在進行中 | | | |
| トウモロコシ由来グルタミン合成酵素 (ADP/ Phosphinothricin Phosphate 複合体) | 2D3C | Released | 2006/07/18 | 2006/07/18 | 真核細胞では初めての結晶解析 新規農薬開発のデータ インヒビター結合体 | 検討中 | | | |
| トウモロコシ由来グルタミン合成酵素 (AMPPNP/ Methionine sulfoximine 複合体) | 2D3B | Released | 2006/07/18 | 2006/07/18 | 真核細胞では初めての結晶解析 新規農薬開発のデータ インヒビター結合体 | 検討中 | | | |
| スギナ由来フェレドキシン II | 1WRI | Released | 2004/11/02 | 2004/11/02 | スギナ由来のフェレドキシン II (FdII) は、他のフェレドキシンで良く保存されている Arg38 と Glu28 が欠如している。他のフェレドキシンでは、これらの残基が活性中心の [2Fe-2S] クラスターの安定化に深く関与している | 予定なし | | | |

| | | | | | | | |
|--|------|----------|------------|--|---|---|-------------|
| | | | | | <p>ことが知られている。構造解析の結果、本タンパク質では、これら2つの残基に代わって、Arg22とGlu58という全く違った2つの残基が[2Fe-2S]クラスターの安定化に寄与していることが明らかになった。他の生化学実験と合わせて、FdIとFdIIでは、フェレドキシン還元酵素との結合様式が異なると考えられる結果が得られた。このことから、FdIとFdIIが異なった酸化還元代謝経路で働くことが示唆された。</p> <p>この成果により、植物還元力分配のメカニズムの構造的知見が得られた</p> | <p>レドックスシグナルの伝達機構の新規の知見が得られた。</p> | <p>予定なし</p> |
| ポプラグルタレドキシニン C1 | 2E7P | on hold | | | | <p>植物の多糖代謝と酵素反応機構の解明</p> | <p>予定なし</p> |
| 不均化酵素 | 1X1N | Released | 2006/04/18 | | | | <p>予定なし</p> |
| Cytochrome c ₃ | 1IT1 | Released | 2003/01/07 | | | <p>Cytochrome c₃は、4個のヘムを持ち酸化還元電子が非常に低いことを特徴としている。その固体膜は特殊な電気伝導性をすることから生物素子の素材として注目されている。</p> | <p>予定なし</p> |
| Chitinase C | 2D49 | Released | 2006/10/11 | | | <p>キチン分解酵素の基質結合ドメイン。従来のキチン、セルロース結合ドメインは、基質と相互作用するための芳香環が3個表面に飛び出しているのが特徴的であるが、当キチナーゼ結合ドメインは、そのような芳香環が2つしかない。基質との分子間相互作用の機構、および、進化的にもたいへん興味深い。</p> | <p>予定なし</p> |
| gp44 (baseplate component of bacteriophage μ) | 1WRU | Released | 2005/09/20 | | | <p>バクテリオファージμの構造構築の鍵となり感染能力を持った構造構築に必須の尾構造を形成するタンパク質の構造決定を行った。これによりバクテリオファージμの構造構築機構と宿主との相互作用の機構を明らかにした。</p> | <p>予定なし</p> |
| anthocyanin malonyltransferase (malonyl CoA 複合体) | 2E1T | Released | 2007/04/10 | | | <p>植物の花色素合成のアントシアニン合成系で働くアントシアニンマロニルトランスフェラーゼの構造解析をネイティブおよび malonyl CoA 複合体について行い、その反応機構を明らかにした。</p> | <p>特になし</p> |

| | | | | | |
|---|------|----------|-------------|---|--------|
| anthocyanin malonyltransferase | 2E1U | Released | 2007/04/10 | 同上 | 特になし |
| anthocyanin malonyltransferases (SeMet 誘導体) | 2E1V | Released | 2007/04/10 | 同上 | 特になし |
| Barnase/barnstar | 1X1U | Released | 2005/04/26 | リボヌクレオラーゼとその阻害タンパク質の複合体の構造。タンパク質間相互作用解析のモデル系として、多くの変異体の解析がなされており、一連の構造解析を通してタンパク質間相互作用の定量的な解析を行った。ことに、タンパク質界面付近の水分子を介した相互作用の重要性を明らかにした。 | 特になし |
| Barnase/barnstar | 1X1W | Released | 2005/04/26 | 同上 | 特になし |
| Barnase/barnstar | 1X1X | Released | 2005/04/26 | 同上 | 特になし |
| Barnase/barnstar | 1X1Y | Released | 2005/04/26 | 同上 | 特になし |
| Aplyronine A-actin complex | 1WUA | Released | 2006/02/14 | 抗がん活性を持つアムフラシ由来のマイクロライド、アプリーニンとアクチンの複合体の構造を決定した。アプリーニンに有効な抗がん剤の開発につながるものが期待されるが、そのための基礎データを与える複合体構造である。 | 特に予定なし |
| C1 資化性菌由来 azurin | 1UAT | Released | 200/03/30 | フレキシブルなフープ構造が30種類以上知られているアズリン類で初めて見つかった。電子伝達活性の向上と関係していた | なし |
| ズッキーニ由来 mavycyanin | 1WS8 | Released | 2004/11/ 23 | 高い pH で酸化還元電位が急激に下がる原因について詳細に検討した | なし |
| ズッキーニ由来 mavycyanin | 1WS7 | Released | 2004/11/23 | 高い pH で酸化還元電位が急激に下がる原因について詳細に検討した | なし |
| 超好熱菌由来 | 1WN7 | Released | 2005/08/02 | 変異体 DNA polymerase のエキソヌクレオラーゼ活性が低 | なし |

| | | | | | |
|-----------------------------------|------|----------|------------|---|----|
| DNA polymerase mutant | | | | 下している原因を構造から明らかにした | |
| 大腸菌 RNase HI mutant | 1WSF | Released | 2005/02/08 | 変異体 D134A と Mn の共結晶構造を解析することにより触媒反応における Mn の役割を明らかにした | なし |
| 大腸菌 RNase HI mutant | 1WSE | Released | 2005/02/08 | 変異体 E48A と Mn の共結晶構造を解析することにより触媒反応における Mn の役割を明らかにした | なし |
| 大腸菌 RNase HI mutant | 1WSG | Released | 2005/02/08 | 変異体 E48A/D134N と Mn の共結晶構造を解析することにより触媒反応における Mn の役割を明らかにした | なし |
| 大腸菌 RNase HI mutant | 1WSJ | Released | 2004/11/23 | 変異体 H124A の結晶構造を解析することにより触媒残基の役割を明らかにした | なし |
| 大腸菌 RNase HI mutant | 1WSH | Released | 2004/11/23 | 変異体 E48A の結晶構造を解析することにより触媒残基の役割を明らかにした | なし |
| 大腸菌 RNase HI mutant | 1WSI | Released | 2004/11/23 | 変異体 E48A/D134N の結晶構造を解析することにより触媒残基の役割を明らかにした | なし |
| 超好熱古細菌 Homing endonuclease | 2CW7 | Released | 2006/04/18 | DNA ポリメラーゼのインテインの構造を明らかとした | なし |
| 超好熱古細菌 Homing endonuclease | 2CW8 | Released | 2006/04/18 | DNA ポリメラーゼのインテインの構造を明らかとした | なし |
| 超好熱古細菌 TBP interacting protein | 2CZR | Released | 2006/02/14 | TATA 結合蛋白質 TIP で初めての構造解析。TIP の転写制御機構について提唱した。 | なし |
| 超好熱古細菌 Thioredoxin peroxidase 還元体 | 1XOR | Released | 2005/12/20 | 細菌から真核生物に至るまで広く存在する過酸化水素分解酵素で、H ₂ O ₂ や alkyl peroxide を水やアルコールに還元する重要な酵素。10 量体構造を Ser-Met 置換体による MAD 法で解析した (Protein Sci., in press) | なし |

| | | | | | |
|----------------------------|------|----------|------------|---|-----------|
| ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ | 1JQO | Released | 2003/01/14 | 超分子複合体を形成するトウモロコシ由来炭酸固定酵素 PEPC の X 線構造解析でアロステリック効果について解明した | なし |
| ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ | 1JQN | Released | 2003/01/14 | 超分子複合体を形成するトウモロコシ由来炭酸固定酵素 PEPC の X 線構造解析でアロステリック効果について解明した | なし |
| 二酸化炭素固定酵素 Rubisco | 1IR2 | Released | 2002/03/20 | 超分子複合体を形成する緑藻クラミドモナス由来二酸化炭素固定酵素 Rubisco の 1.84 分解能構造解析 | なし |
| 二酸化炭素固定酵素 Rubisco | 1IR1 | Released | 2002/03/20 | 超分子複合体を形成する高等植物ホウレンソウ由来二酸化炭素固定酵素 Rubisco の 1.8 分解能構造解析。1IR2 と併せて論文化した | なし |
| 二酸化炭素固定酵素 Rubisco | 1IWA | Released | 2002/03/20 | 超分子複合体を形成する紅藻 <i>Galdieria partita</i> 由来二酸化炭素固定酵素 Rubisco の 1.84 分解能構造解析 | なし |
| nitrite reductase | 2DV6 | Released | 2007/02/20 | 亜硝酸イオンを一酸化窒素ガスに還元する亜硝酸還元酵素について、これまでにない新規な構造を有する酵素の解析に成功した。ゲノム解析の情報から、本構造はニキビ菌のもつそれと構造が類似し、医療応用にもつながる発見となった。 | 予定なし |
| アミン酸化酵素 (TPQ 生成初期反応中間型) | 1IVU | Released | 202/08/07 | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素 (TPQ 生成 DPQ 反応中間型) | 1IVV | Released | 2002/08/07 | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素 (TPQ 生成 DPQ 反応) | 1IVW | Released | 2002/08/07 | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。 | アミンセンサー素子 |

| | | | | | | |
|-------------------------------|------|----------|------------|--|--|-----------|
| 中間型) | | | | | 脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | |
| アミン酸化酵素(結晶中で生成した holo 型) | IIVX | Released | 2002/08/07 | | 翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程における金属イオン役割を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(Co 置換型) | IIQX | Released | 2003/02/04 | | 翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程における金属イオン役割を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(Co 置換型 TPQ 生成反応中間型) | IWMN | Released | 2005/08/02 | | 翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程における金属イオン役割を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(Co 置換型 TPQ 生成初期反応中間型) | IWMP | Released | 2005/08/02 | | 翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程における金属イオン役割を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(Ni 置換型) | IIQY | Released | 2003/02/04 | | 翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程における金属イオン役割を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(Ni 置換型 TPQ 生成反応中間型) | IWMO | Released | 2005/08/02 | | 翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程における金属イオン役割を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(holo 型, 100K) | IIU7 | Released | 2003/02/04 | | 翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程における金属イオン役割を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(H592A) | IUI7 | Released | 2004/04/20 | | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。 | アミンセンサー素子 |

| | | | | | |
|--|------|----------|------------|---|-----------|
| アミン酸化酵素(H433A) | 1UI8 | Released | 2004/04/20 | 脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(D298A 変異型酵素 holo 型) | 2CWT | Released | 2006/05/02 | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(D298A 変異型酵素 holo 型、フェニルエチルアミンソーキング1時間) | 2CWU | Released | 2006/05/02 | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(D298A 変異型酵素 holo 型、フェニルエチルアミンソーキング1週間) | 2CWV | Released | 2006/05/02 | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(D298A 変異型酵素 holo 型、チラミンソーキング8日間) | 2D1W | Released | 2006/05/02 | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築するのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵素(Schiff塩基) | 2E2T | on hold | | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部にペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極めて有用。 | アミンセンサー素子 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|------|----------|------------|--|---|--|
| アナログ複合 体) | | | | | めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。 脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築す るのに極めて有用。 | |
| アミン酸化酵 素(Schiff塩基 アナログ複合 体) | 2E2U | on hold | | | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部に ペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極 めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。 脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築す るのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| アミン酸化酵 素(Schiff塩基 アナログ複合 体) | 2E2V | on hold | | | 外部由来通常型補酵素を含む酵素ではなく、酵素内部に ペプチドとして含まれ、翻訳後に補酵素に転換される極 めてユニークなビルトイン型補酵素の生成過程を解明。 脳神経系で作動する各種アミンの高感度定量系を構築す るのに極めて有用。 | アミンセンサー素子 |
| [NiFe]ヒド ロゲナーゼ (CO型A) | 1UBH | Released | 2003/04/04 | | (a)[NiFe]ヒドロゲナーゼの水素活性化機構において水素 結合位置の特定に成功。以下のことを見出した。 (1)競争阻害剤が結合した後、100Kの温度では阻害剤の結 合は変化しない。 (2)100K では可視光により効率的に阻害剤は活性部位か ら遊離する。 (3)活性の本質は Ni およびその一つの配位子であるイオ ウ原子に存在する。 (b)Ni-A 型(不活性型)は CO 結合型の構造と酷似してい ることが判明。活性部位の活性化機構の解明に道がつい た。 | (1)新規燃料電池(生物酵 素の応用)の開発 (2)生物酵素を利用した 工業的な反応において 本酵素反応(水素分解) による電子および ATP の供給へ道を拓く可能 性がある 技術移転先は未定 |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ(H2 型A) | 1UBJ | Released | 2003/04/04 | | 同上 | 同上 |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ(CO 型B) | 1UBK | Released | 2003/04/04 | | 同上 | 同上 |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ(CO 光型B) | 1UBL | Released | 2003/04/04 | | 同上 | 同上 |
| [NiFe]ヒドロ | 1UBM | Released | 2003/04/04 | | 同上 | 同上 |

| | | | | | | | | |
|--|------|----------|------------|--|---|--|----|--|
| ゲナーゼ(CO 光解離型 B) | | | | | | | | |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ(CO 型 C) | 1UBO | Released | 2003/04/04 | 同上 | 同上 | | 同上 | |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ(CO 光型 C) | 1UBR | Released | 2003/04/04 | 同上 | 同上 | | 同上 | |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ(CO 光解離型 C) | 1UBT | Released | 2003/04/04 | 同上 | 同上 | | 同上 | |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ(H ₂ 置換型 C) | 1UBU | Released | 2003/04/04 | 同上 | 同上 | | 同上 | |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ (As-purified 型) | 1WUK | Released | 2005/12/07 | 同上 | 同上 | | 同上 | |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ(H ₂ 還元型) | 1WUL | Released | 2005/12/07 | 同上 | 同上 | | 同上 | |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ (Ni-A1型) | 1WUH | Released | 2005/12/07 | 同上 | 同上 | | 同上 | |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ (Ni-A2型) | 1WUI | Released | 2005/12/07 | 同上 | 同上 | | 同上 | |
| [NiFe]ヒドロ ゲナーゼ (Ni-B型) | 1WUJ | Released | 2005/12/07 | 同上 | 同上 | | 同上 | |
| DsrD タンパ ク質 | 1UCR | Released | 2003/10/14 | DNARNA 結合ドメインを有することがわかり現在結合 遺伝子を探索中 | SO ₄ , SO ₃ などのイオウ 化合物の代謝に関する 工業的応用等が可能 技術移転先は未定 | | | |

| | | | | | |
|---------------------------|------|----------|------------|------------------------------------|---|
| チトクロム c3 (wild 高分解能) | 1J00 | Released | 2003/08/12 | 変異の導入で電子伝達速度に変化があるためその理由を構造化学的に解明中 | 高圧の水素雰囲気を超伝導に近い性質を示すため、生物半導体への応用が可能 技術移転先は未定 |
| チトクロム c3 変異体 (Y43L) | 1J0P | Released | 2003/08/12 | 同上 | 同上 |
| チトクロム c3 変異体 (E41K) | 1WR5 | Released | 2003/08/12 | 同上 | 同上 |
| チトクロム c3 変異体 (F20Y) | 2EWI | Released | 2006/11/28 | 同上 | 同上 |
| チトクロム c3 変異体 (F20H) | 2EWU | Released | 2006/11/28 | 同上 | 同上 |
| チトクロム c3 変異体 (E41Q) | 2FFN | Released | 2006/12/05 | 同上 | 同上 |
| チトクロム c3 変異体 (T24V) | 2EWK | Released | 2006/11/28 | 同上 | 同上 |
| FMN 結合タンパク質変異 (L122E) | 1WLK | Released | 2005/07/19 | FMN 結合タンパク質の構造 機能相関の解明 | 機能的な電子伝達体としての工業利用の可能性がある 技術移転先は未定 |
| FMN 結合タンパク質変異 (L122K) | 1WLL | Released | 2005/07/19 | 同上 | 同上 |
| FMN 結合タンパク質変異 (L122Y) | 1WLI | Released | 2005/07/19 | 同上 | 同上 |
| FMN 結合タンパク質 | 2E83 | on hold | | 同上 | 同上 |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|------|----------|------------|---|---------------------------------------|----|--|--|----|
| ンバク質変異 (T31V) | | | | | | | | | |
| フラボレドキシ ン | 2D5M | Released | 2006/11/21 | 同上 | 同上 | 同上 | | | 同上 |
| Axin-DIX (Wild) | 1WSP | Released | 2006/02/14 | 生体内機関の細胞分化を制御．がん細胞の分化成長にも関与 | 細胞分化初期の疾病やがんに対する創薬技術移転先は未定 | 同上 | | | |
| Axin-DIX (R767E) | 2D5G | Released | 2006/11/01 | 同上 | 同上 | 同上 | | | |
| DAP キナー ゼ | 1WVW | Released | 2006.04/11 | 細胞死に関与するが，その基質は不明．がん細胞の細胞死や脳内の虚血性疾患にも関与 | がんや脳内の虚血性疾患に関わる創薬技術移転先は未定 | 同上 | | | |
| DAP キナー ゼ (Staurospor ine 複合体) | 1WVY | Released | 2006/04/11 | 同上 | 同上 | 同上 | | | |
| DAP キナー ゼ (BDB-402 複合体) | 1WVX | Released | 2006/04/11 | 同上 | 同上 | 同上 | | | |
| Hyb-24 (ナイ ロンオリゴマ ー分解酵素) | 1WYB | Released | 2005/09/20 | 人工繊維 (ナイロン) の副産物・ナイロンオリゴマーの分解に関与 | ナイロン合成時の不要副産物の除去．及び材料の再利用への応用技術移転先は未定 | 同上 | | | |
| Hyb-24 変異 体 (Hyb-24DN) | 1WYC | Released | 2006/02/21 | 同上 | 同上 | 同上 | | | |
| Hyb-24 変異 体 (Hyb-24DN A) | 2DCF | Released | 2007/01/09 | 同上 | 同上 | 同上 | | | |
| Hyb-24 変異 体 (Hyb-24D) | 2EB8 | on hold | | 同上 | 同上 | 同上 | | | |
| CooA | 2FMY | Released | 2006/01/16 | CO 感受性転写活性化因子 | 新規 CO センサー | | | | |

| | | | | | |
|---|------|----------|------------|--|--------------------------------------|
| 高分子量子トクロムc (DvH) | 2CVC | Released | 2006/06/06 | 16ヘムタンパク質・電子伝達 | 技術移転先は未定 多機能電子伝達タンパク質 技術移転先は未定 |
| 高分子量子トクロムc (DvMF with Zn) | 2E84 | on hold | | 同上 | 同上 |
| Cytochrome c552 | 2AI5 | Released | 2006/05/03 | NMRによる溶液中立体構造決定。酸化還元系に關与したタンパク質の安定性に関して新規知見を得た | 現在のところ予定なし |
| Cytochrome c552 | 2D0S | Released | 2006/05/23 | X線結晶構造解析による結晶中立体構造決定。酸化還元系に關与したタンパク質の安定性に関して新規知見を得た | 現在のところ予定なし |
| Sp1-zinc finger1 | 1VA1 | Released | 2005/02/08 | ヒト転写因子 Sp1 DNA 結合ドメインの Zinc finger 1 で GC-box に結合。DNA 配列特異的結合様式の解明とタンパク質工学的改変に必須の立体構造を決定した | 現在のところ予定なし |
| Sp1-zinc finger2 | 1VA2 | Released | 2005/02/08 | 同上 Sp1 DNA 結合ドメインの Zinc finger 2 | 現在のところ予定なし |
| Sp1-zinc finger3 | 1VA3 | Released | 2005/02/08 | 同上 Sp1 DNA 結合ドメインの Zinc finger 3 | 現在のところ予定なし |
| Endothelin-1 | 1V6R | Released | 2004/03/16 | 血管内皮細胞由来生理活性ペプチドで血管収縮作用を示す。これまでの X線結晶回折法、NMR 法による立体構造解析で不明瞭であった C 末領域の高分解能立体構造決定に成功 | 現在のところ予定なし |
| Holo-Neocarzinostatin | 1O5P | Released | 2003/10/14 | Neocarzinostatin は DNA 合成阻害と細胞分裂阻害による制癌効果を発揮。基質認識機構と制癌作用解明に必須の立体構造を決定した | 現在のところ予定なし |
| N-terminal domain of E.coli Ada protein | 1WPK | Released | 2005/09/13 | DNA リン酸骨格のアルキル化損傷の修復と DNA 修復関連遺伝子の転写制御を行う。NMR による立体構造決定を行い修復反応に伴うメチル化による転写制御活性の発現機構を解明 | 現在のところ予定なし |
| S-Free 大腸菌 DHFR 変異体 | 2D0K | Released | 2006/02/28 | 全 8 個の硫黄 (2 つのメチオニンと 6 つのシステイン) を抜いた変異体の構造解析例で今後の蛋白質デザインの 1 つのモデルとなりうる。 | S が無いため酸化に強い安定な蛋白質が開発できる。 |
| チトクロム | 2D2C | Released | 2005/12/13 | 光合成膜タンパク質複合体 <i>b6f</i> 複合体の新規阻害剤 | 特に無し |

| | | | | | | |
|---------------------------------|------|----------|------------|----------|---|------|
| <i>b₆f</i> 複合体 + 阻害剤 | | | | | との複合体構造。構造は既報の物と同じであるが、新規結合部位を見つけた | |
| 好熱菌 RNase HIII | 2D0A | Released | 2006/07/18 | Released | RNase HIII は TBP に似た構造の基質結合部位と RNase H ドメインの 2 つのドメインから成ることをはじめ明らかにした | なし |
| 好熱菌 RNase HIII+Mg | 2D0B | Released | 2006/07/18 | Released | RNase HIII の活性部位に Mg イオンが一つだけ結合することを明らかにした | なし |
| 好熱菌 RNase HIII+Mn | 2D0C | Released | 2006/07/18 | Released | RNase HIII の活性部位に Mn イオンが一つだけ結合することを明らかにした | なし |
| S524A-Tk-subtilisin | 2E1P | Released | 2007/01/16 | Released | プロテアーゼの多くはプロペプチドを含むプロト体として合成された後、プロペプチドの切断、分解により活性化される。これまで、この成熟化にはプロペプチドのシヤペロン機能が必要で、プロト体の成熟部分のフォールディングにはプロペプチドが必須と考えられてきた。また、成熟体の構造は、プロペプチドの切断、分解により大きく変化すると考えられてきた。しかし私達は、超好熱菌由来サチライシン Tk-subtilisin の成熟化機構は、プロペプチドではなくカルシウムイオンを必須とする点で大変ユニークであることを見いだした。そこで、本酵素の活性中心変異体を用いてプロト体の結晶構造を解析するとともに、プロト体の構造変化を CD で解析した。その結果、Tk-subtilisin のフォールディングはカルシウムイオンの結合により誘導されること、プロペプチドの切断前に完了することを初めて明らかにした。本成果の重要性は、プロテアーゼの新たな成熟化機構を提案した点にある。 | なし |
| CwICr | 1X60 | Released | 2005/08/09 | Released | 枯草菌細胞壁溶解酵素のペプチドグリカン結合ドメイン。ペプチドグリカン認識機構の解明はグラム陽性菌選択的な新たな抗生物質の開発につながる。今回決定した立体構造は SPOR ファミリーの 1 つで新規基本構造である。機能解析の結果、ペプチドグリカン認識部位が分子表面全体に広がっていたため、この蛋白質を用いた抗菌剤のデザインは難しいと結論した。 | 特になし |
| NA-CAG-CA G | 1X26 | Released | 2006/04/04 | Released | CAG トリプレットリピート配列に特異的に結合する薬剤。トリプレットリピート病は 3 塩基繰り返し単位で | 選定中 |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | | | | <p>DNA に多数挿入が起こり、繰り返しが一定数を超えると発症する神経変性疾患である。今回決定した DNA との複合体の立体構造から、この新規薬剤は C 塩基をフリップアウトさせ、A 塩基および G 塩基と塩基対を形成する、構造学的に全く新しいタイプの薬剤であることが分かった。本立体構造はトリプレットリピート病の診断や病態の解明に役立つことが期待され、その成果の産業移転が大きく期待される。</p> | |
|--|--|--|--|---|--|

2. 主要な論文リスト

1. Akama H, Kanemaki M, Yoshimura M, Tsukihara T, Kashiwagi T, Yoneyama H, Narita S, Nakagawa A, Nakae T, Crystal structure of the drug-discharge outer membrane protein, OprM, of *Pseudomonas aeruginosa*: Dual modes of membrane anchoring and occluded cavity end, *J. Biol. Chem.* **279**, 52816-52819 (2004). PDB ID: 1WP1
2. Akita F, Chong KT, Tanaka H, Yamashita E, Miyazaki N, Nakaishi Y, Suzuki M, Namba K, Ono Y, Tsukihara T, Nakagawa A, The crystal structure of a virus-like particle from the hyperthermophilic Archaeon *Pyrococcus furiosus* provides insight into the evolution of viruses, *J. Mol. Biol.* **368**(5), 1469-1483 (2007). PDB ID: 2E0Z
3. Higo T, Hattori M, Nakamura T, Natsume T, Michikawa T, Mikoshiha K, Subtype-specific and ER-lumenal-environment-dependent Regulation of Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Type 1 by ERp44, *Cell* **120**, 85-98 (2005).
4. Inaba K, Murakami S, Suzuki M, Nakagawa A, Yamashita E, Okada K, Ito K, *Cell* **127**, 789-801 (2006). PDB ID: 2HI7
5. Inanobe A, Matsuura T, Nakagawa A, Kurachi Y, Structural diversity in the cytoplasmic region of G protein-gated inward rectifier K⁺ channelChannels, **1**, 39-45 (2007). PDB ID: 2DIX
6. Inoue T, Irikura D, Okazaki N, Kinugasa S, Matsumura H, Okano Y, Shishitani H, Uodome N, Yamamoto M, Kumasaka T, Kai Y, Urade Y, Metal Activation Mechanism of Human Hematopoietic Prostaglandin D Synthase, *Nature Struct. Biol.* **10**, 291-296 (2003). PDB ID: 1IYI, 1IYH
7. Iwata K, Fujiwara T, Matsuki Y, Akutsu H, Takahashi S, Naiki H, Goto Y, 3D structure of amyloid protofilaments of beta2-microglobulin fragment probed by solid-state NMR, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 18119-18124 (2006). PDB ID: 2E8D
8. Kihara M, Chatani E, Iwata K, Yamamoto K, Matsuura T, Nakagawa A, Naiki H, Goto Y, Conformation of amyloid fibrils of β 2-microglobulin probed by tryptophan mutagenesis, *J. Biol. Chem.* **281**, 31061-31069 (2006). PDB ID: 2D4F, 2D4D
9. Kim M, Okajima T, Kishishita S, Yoshimura M, Kawamori A, Tanizawa K, Yamaguchi H, X-ray snapshots of quinone cofactor biogenesis in bacterial copper amine oxidase, *Nature Struct Biol.* **9**, 591-596 (2002). PDB ID: 1IVU, 1IVV, 1VW, 1IVX
10. Kishishita S, Okajima T, Kim M, Yamaguchi H, Hirota S, Suzuki S, Kuroda S, Tanizawa K, Mure M, Role of copper ion in bacterial copper amine oxidase: spectroscopic and crystallographic studies of metal-substituted enzymes, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 1041-1055 (2003). PDB ID: 1IQX, 1IQY, 1IU7

11. Lee SJ, Sekimoto T, Yamashita E, Nagoshi E, Nakagawa A, Imamoto N, Yoshimura M, Sakai H, Chong KT, Tsukihara T, Yoneda Y, The Structure of Importin- β Bound to SREBP-2: Nuclear Import of a Transcription Factor, *Science* 302, 1571-1575 (2003). PDB ID: 1UKL
12. Maeno-Hikichi Y, Chang S, Matsumura K, Lai M, Lin H, Nakagawa N, Kuroda S, Zhang JF, A PKCe-ENH-channel Complex Modulates N-type Ca^{2+} Channels, *Nature Neurosci.* 6, 468-475 (2003).
13. Mizushima T, Hirao T, Yoshida Y, S. J L, Chiba T, Iwai K, Yamaguchi Y, Kato K, Tsukihara T, Tanaka K, Structural basis of sugar-recognizing ubiquitin ligase, *Nature Struct. Molec. Biol.* 11, 365-370 (2004). PDB ID: 1UMH, 1UMI
14. Murakami S, Nakashima R, Yamashita E, Matsumoto T, Yamaguchi A, Crystal structures of a multidrug transporter reveal a functionally rotating mechanism, *Nature* 443, 173-179 (2006). PDB ID: 2DHH, 2DR6, 2DRD
15. Murakami S, Nakashima R, Yamashita E, Yamaguchi A, Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB, *Nature* 419, 587-593 (2002). PDB ID: 1IWG
16. Nakatani K, Hagiwara S, Goto Y, Kobori A, Hagiwara M, Hayashi G, Kyo M, Nomura M, Mishima M, Kojima C, Small molecule ligand induces nucleotide flipping in (CAG)_n trinucleotide repeats, *Nature Chem. Biol.* 1, 39-43 (2005). PDB ID: 1X26
17. Nogi T, Yasui N, Hattori M, Iwasaki K, Takagi J, Structure of a signaling-competent reelin fragment revealed by X-ray crystallography and electron tomography, *EMBO J.* 25, 3675-3683 (2006). PDB ID: 2DDU
18. Ogo S, Kabe R, Uehara K, Kure B, Nishimura T, Menon SC, Harada R, Fukuzumi S, Higuchi Y, Ohhara T, Tamada T, Kuroki R, A Dinuclear Ni (μ -H) Ru Complex Derived from H₂, *Science* 316, 585-587 (2007).
19. Oikawa T, Yamaguchi H, Itoh T, Kato M, Ijuin T, Yamazaki D, Suetsugu S, Takenawa T, PtdIns(3,4,5)P₃ binding is necessary for WAVE2-induced formation of lamellipodia, *Nature Cell Biology* 6, 420-426 (2004).
20. Park SJ, Suetsugu S, Takenawa T, Interaction of HSP90 to N-WASP leads to activation and protection from proteasome-dependent degradation, *EMBO J.* on-line (2005).
21. Samatey FA, Matsunami H, Imada K, Nagashima S, Shailh TR, Thomas DR, Chen JZ, DeRosier DJ, Kitao A, Namba K, Structure of the bacterial flagellar hook and implication for the molecular universal joint mechanism, *Nature* 431, 1062-1068 (2004). PDB ID: 1WLG
22. Takagi J, Yang Y, Liu J, Wang J, Springer TA, Complex between nidogen and laminin fragments reveals a paradigmatic β -propeller interface, *Nature* (2003).
23. Takai T, Takaya T, Nakano M, Akutsu H, Nakagawa A, Aimoto S, Nagai K, Ikegami T, Orexin-A is composed of a highly conserved C-terminal and a specific, hydrophilic N-terminal region, revealing the structural basis of specific recognition by the orexin-1 receptor, *J. Pept.*

Sci. 12, 443-454 (2006). PDB ID: 1WSO

24. Tseng Y, Butte A, Kokkotou E, Yechoor V, Taniguchi C, Kriauciunas K, Cypess A, Niinobe M, Yoshikawa K, Patti M, Kahn C, Prediction of preadipocyte differentiation by gene expression reveals role of insulin receptor substrates and necln, *Nat. Cell. Biol.* 7, 601-611 (2005).
25. Uzumaki T, Fujita M, Nakatsu T, Hayashi F, Shibata H, Itoh N, Kato H, Ishiura M, Crystal structure of the C-terminal clock-oscillator domain of the cyanobacterial KaiA protein, *Nature Struct. Mol. Biol.* 11, 623-631 (2004). PDB ID: 1V2Z
26. Wei F, Nagashima K, Ohshima T, Saheki Y, Lu Y, Matsushita M, Yamada Y, Mikoshihira K, Seino Y, Matsui H, Tomizawa K, Cdk5-dependent regulation of glucose-stimulated insulin secretion, *Nature Medicine* 10, 1104-1108 (2005).
27. Yamada T, Iwasaki Y, Tada H, Iwabuki H, Chuah MKL, Vanden Driessche T, Fukuda H, Kondo A, Ueda M, Seno M, Tanizawa K, Kuroda S, Nanoparticles for the Delivery of Genes and Drugs to Human Hepatocytes, *Nature Biotechnology* 21, 885-890 (2003).
28. Yamazaki D, Suetsugu S, Miki H, Kataoka Y, Nishikawa S, Fujiwara T, Yoshida N, Takenawa T, WAVE2, involved in directed cell migration, is required for cardiovascular development, *Nature* 424, 452-456 (2003).
29. Yasui N, Nogi T, Kitao T, Nakano Y, Hattori M, Takagi J, Structure of a receptor-binding reelin fragment and mutational analysis reveal a recognition mechanism similar to endocytic receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press (2007). PDB ID: 2E26
30. Yoshida Y, Kinuta M, Abe T, Liang S, Araki K, Cremona O, Paolo GD, Moriyama Y, Yasuda T, Camilli PD, Takei K, The stimulatory action of amphiphysin on dynamin function is dependent on lipid bilayer curvature, *EMBO J.* 23, 3483-3491 (2004).