

機関番号：22701

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21113003

研究課題名(和文)天然変性タンパク質の動的構造解析

研究課題名(英文)Characterization of structural dynamics of intrinsically disordered proteins

研究代表者

明石 知子(Akashi, Satoko)

横浜市立大学・その他の研究科・准教授

研究者番号：10280728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 188,300,000円、(間接経費) 56,490,000円

研究成果の概要(和文)：NMRや質量分析を用いて、天然変性タンパク質の動的構造を解析し、天然変性タンパク質を構造から理解し、分子認識機構の構造的な普遍性を解明することを目的として研究を展開した。その結果、ヒストン多量体および相同組換え補助因子 Swi5-Srf1複合体の構造、iPS細胞を誘導する転写因子Sox2およびOct3/4の動的構造、スプライシング関連因子PQBP1とスプライソソームU5-15kDの複合体およびPQBP1-U5-15kD-U5-52K複合体の立体構造を解析し、神経特異的抑制因子NRSFのN末天然変性領域とコリプレッサーSin3の相互作用を阻害する化合物を同定するなど、多くの成果が挙げられた。

研究成果の概要(英文)：In order to understand functionally important intrinsically disordered proteins (IDPs) from their structure and to clarify their target recognition mechanisms, characterization of dynamic structures of IDPs was carried out using NMR and mass spectrometry (MS). The project achievements are (1) Analysis of gas-phase behaviors of the histone multimers and homologous recombination related factor Swi5-Srf1 complexes, (2) NMR structural analysis of iPS cell-inducing transcription factors Sox2 and Oct3/4, (3) Structure determination of the complex of splicing factor PQBP1 and spliceosomal protein U5-15kD and PQBP1-U5-15kD-U5-52K, (4) Identification of two possible inhibitors of NRSF-Sin3 interaction based on the NMR complex structure, (5) Development of a fast and accurate fitting program of NMR relaxation dispersion data, and (6) NMR analysis of the complex of chromodomain of HP1 and an H3K9me peptide.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物化学・構造生物化学

キーワード：蛋白質 生体分子 NMR 質量分析 天然変性

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

近年、タンパク質の構造を NMR で解析できるようになり、単独では全くランダムで相手と出会うことにより構造を形成する天然変性タンパク質が知られるようになってきた。天然変性領域を除いた硬いタンパク質の構造解析だけではこれらの機能を十武運に説明することはできない。そこで本研究では、天然変性タンパク質の動的構造を解析することで機能に迫る研究を展開した。

2. 研究の目的

本研究においては、転写因子、スプライシング関連因子、ヒストンタンパク質等の天然変性タンパク質を対象に、NMR や MS を用いて、単独の時の動的構造、遭遇複合体の動的構造、中間体の動的構造、特異的複合体の動的構造を解析し、天然変性タンパク質の認識機構の構造的な普遍性を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、ヒストンが修飾されたヌクレオソームコアや iPS 細胞を誘導する転写因子やスプライシングに關与するタンパク質を中心に NMR や MS を用いて動的構造を解析した。

天然変性タンパク質による分子認識を解明するには、遊離の状態から相手分子に結合した状態まで幅広い構造空間を解析する必要がある。NMR による緩和分散法はタンパク質複合体について遊離の状態と結合状態の存在比や結合にともなう立体構造変化やわずかに存在する中間状態についての構造情報も与える。また常磁性標識した天然変性蛋白質と相手分子の相互作用を溶液 NMR で観測することにより、弱い相互作用をパートナー分子表面の広い範囲で検出することが可能となる。NMR ではこれらの方法を駆使して解析を行った。

4. 研究成果

(1) 質量分析による天然変性タンパク質の解析 (明石)

本課題ではイオンモビリティ質量分析 (IM-MS) を利用して、以下に示す通り、天然変性タンパク質の解析を行った。

天然変性タンパク質の実験で得られる衝突断面面積の評価には、溶液における構造モデルとの対比が有効であることから、まず、X 線小角散乱 (SAXS) で得られるデータから衝突断面面積の計算を行うことができる構造モデルの構築法を確立後、相同組み換えのメディアータータンパク質 Swi5-Sfr1 複合体の解析を検討した。まず種々のタンパク質について、IM-MS で得られる衝突断面面積と粗視化モデ

ルの衝突断面面積を照らし合わせ解析した後、Swi5-Sfr1 とその N 末端領域欠損変異体を用い、SAXS と IM-MS による統合的な解析を行った。その結果、結晶化を難しくしている変性領域は、気相中で極めてコンパクトなサイズに小さくなることを、衝突断面面積という物理化学的な数値を用いて証明することができた。

ヌクレオソームコア結晶構造は解かれているが、その構成成分であるヒストン H2A/H2B 二量体および H3/H4 四量体の構造は解かれていない。そこで、これらヒストン多量体を組み換えタンパク質から調製し、天然変性領域を含む多量体の構造解析を IM-MS と MD シミュレーションを組み合わせて行った。IM-MS ではいずれのヒストン多量体とも、衝突断面面積において 2 つの構造分布が存在することが示されたのを受け、MD シミュレーションで構造モデルを構築して解析したところ、ヒストン多量体の 2 つの構造分布はテイルの構造の多様性によるものであり、コア部分の構造はヌクレオソームにおける各多量体の構造と大差がなく気相においても保持されていることが推定された。

さらに、修飾ヒストン多量体およびヌクレオソームコアの解析を行った。まず、組換えヒストン H2A/H2B 二量体にシトルリン化を行い、その構造変化を質量分析で解析した。シトルリン化に伴い、二量体の衝突断面面積には大きな差がないことが IM-MS で観測されたが、高塩濃度に対する安定性がシトルリン化で向上することがわかった。

続いて 4 種類の組換えヒストンタンパク質と 146 塩基対 DNA を用いてヌクレオソームコアを調製し、アセチル化の前後での構造変化を解析した。まず、ヌクレオソームコアの再構成生成物について、ESI-MS および IM-MS で測定したところ、目的とするヒストン八量体と DNA からなるオクタソームの他に、H2A/H2B 二量体が一分子欠損したヘキサソームも生成されることが、その正確な質量測定と衝突断面面積の測定結果から初めて明らかにすることができた。このことは生体における中間体としてヘキサソームが存在する可能性を示唆するものである。

再構成で得られたヌクレオソームコアにアセチル化を施し、前後での衝突断面面積および高濃度の酢酸アンモニウムに対する安定性の違いを解析した。その結果、アセチル化では衝突断面面積は有意な差は観測されなかったが、多くても 3 か所程度のアセチル基の導入で、高濃度の酢酸アンモニウムに対する安定性が低下し DNA が外れやすくなることがわかった。

(2) iPS 細胞に誘導する転写因子の NMR に

よる解析 (菅瀬)

主に NMR を用いて天然変性領域を含む転写因子 Oct3/4 と Sox2 の動的な DNA 認識機構の解明に取り組んだ。Oct3/4 の DNA 結合ドメインである POU ホメオドメイン (POU_{HD}) に特異的 DNA および非特異的 DNA を滴定し、それぞれの化学シフトの変化を NMR で観測した。その結果、天然変性領域がある場合、非特異的 DNA 配列と特異的 DNA 配列とで極めて似通った化学シフトの変化が観測されたが、天然変性領域がない場合では、非特異的 DNA には全く結合しなかった。また、その化学シフト変化は、直線的でなく曲線的であった。このことは、特異的な構造と類似した非特異的結合状態が含まれていることを示唆する。また、特異的 DNA を滴定しながら、水とアミドプロトンの交換速度を CLEANEX-PM 法で解析したところ、過剰に存在するタンパク質が非特異的に DNA と結合していることが示唆された。CLEANEX-PM データの定量的な解析から N 末端の天然変性領域が他の領域よりも先に結合することが分かった。

Sox2 の場合、25 では 3 本の ヘリックスからなる立体構造が存在するが、37 ではほぼ天然変性状態であることが分かった。緩和分散法で遊離 Sox2 の動的構造を解析したところ、25 でもわずかに構造がほどけていた。37 に関してはシグナルの重なりが酷いため、その解析のために新規方法論を開発した (後述)。また特異的 DNA と非特異的 DNA 存在下で NMR 測定を行ったところ、それらのスペクトルは非常に似通っていた。また非特異的 DNA では緩和分散が観測され、観測された揺らぎは DNA 上におけるタンパク質のスライディングに由来するものと考えられる。

天然変性タンパク質の動的構造を解析するための方法論の開発では、上述のように 37 における Sox2 の NMR スペクトルはシグナルの重度の重なりのため緩和分散法による解析は非常に困難であった。そこで、この問題を解決するために、差スペクトル法を活用した新規動的構造解析法緩和分散差スペクトル法 (relaxation dispersion difference) を開発した。また、Sox2 は 37 では不安定であるため、データを間引いて測定する非線形サンプリング法と間引いたデータを計算的に復活させる SIFT 法、および緩和分散法を組み合わせ、短時間で緩和分散測定を完了させる方法論も開発した。

(3) スプライシング関連因子 PQBP1 の解析 (水口)

PQBP1 は 265 残基からなる核内タンパク質で、WW ドメイン、極性ドメイン、C 末端ドメインを有する。PQBP1 は RNA ポリメラー

ゼ II やスプライソソームの調節因子として機能することがわかっているが、その詳細は解明されていない。我々は PQBP1 の構造解析を行い、PQBP1 の極性ドメインと C 末端ドメインが遊離の状態ではディスオーダー領域であることを明らかにした。過去の研究により、PQBP1 の C 末端ドメインがスプライソソームの U5-15kD に結合することが示されていたため、我々は C 末端ドメインと U5-15kD の複合体の立体構造解析に取り組んだ。最初に、C 末端ドメインのどの部分が U5-15kD との結合に必要なのかをプルダウンアッセイと NMR によって調べた。その結果、U5-15kD に結合するには、C 末端ドメインの 241-263 残基で十分であることがわかった。次に、PQBP1 の 223-265 残基からなるフラグメント (PQBP1-CT43) と U5-15kD の複合体の立体構造を X 線結晶構造解析によって示した。その結果、PQBP1-CT43 の Y245, P248, V251, L252 が U5-15kD の疎水性溝に結合することが明らかになった。また、U5-15kD と結合する際に PQBP1 が短い ヘリックス (248-259 残基) を形成すること、N255 (PQBP1) と D68 (U5-15kD) および Y245 (PQBP1) と E74 (U5-15kD) が水素結合を形成することも明らかになった。さらに、PQBP1 の Y245, P248, V251, L252 を Asp に変異させた変異体と U5-15kD の結合を表面プラズモン共鳴によって調べた。その結果、野生型 PQBP1 では解離定数が 19.7 μ M であるのに対し、Asp 変異体は U5-15kD に結合しないことが示された。また、PQBP1 の Y245, P248, V251, L252 を Ala に変異させて同様の実験を行った。これらの結果から、我々は PQBP1 と U5-15kD の結合には Y245, P248, V251, L252 が必須であることを示し、PQBP1 の YxxPxxVL モチーフを U5-15kD 結合モチーフと定義した。興味深いことに、YxxPxxVL モチーフは精神遅滞に関連する PQBP1 変異体で共通して失われていた。したがって、PQBP1 遺伝子の変異による精神遅滞は、変異によって YxxPxxVL モチーフが失われ、PQBP1 が U5-15kD に結合できなくなることが原因と考えられる。

PQBP1, U5-15kD, U5-52K のヘテロ三量体構造の立体構造も決定した。これまでの研究により、U5-15kD と U5-52K の結合が示されていたが、PQBP1, U5-15kD, U5-52K が同時に結合するかどうかは明らかにされていなかった。我々は、表面プラズモン共鳴を利用して、PQBP1 と U5-52K が U5-15kD に同時に結合することを示した。この結果は、PQBP1, U5-15kD, U5-52K がスプライソソームで複合体になっていることを強く示唆している。また、U5-15kD と U5-52K がスプライソソームの U5 snRNP の構成因子であることと、PQBP1 がスプライシングに重要な PrP19 複合体に含まれることを考慮すると、PQBP1 は

pre-mRNA スプライシング過程において U5 snRNP と PrP19 の集合に寄与していると考えられる。また、ヘテロ三量体の構造解析の結果から、U5-15kD と U5-52K が主に水素結合によって結合しており、疎水性相互作用の寄与が小さいことがわかった。我々は、U5-52K の変異体と U5-15kD-PQBPI-CT43 (U5-15kD と PQBPI-CT43 の融合タンパク質) との結合を表面プラズモン共鳴によって調べた。その結果、野生型 U5-52K と U5-15kD-PQBPI-CT43 の解離定数は 13 μ M であるが、U5-52K の Y330A 変異体では 421 μ M、U5-52K の L339A 変異体では 49.8 μ M であることを示した。これらの結果は、上述のヘテロ三量体構造の特徴と一致している。

(4) NMR による転写制御関連天然変性タンパク質の解析 (西村)

神経特異的抑制因子 NRSF の N 末の天然変性領域とコリプレッサー Sin3 の NMR 複合体構造に基づいて、NRSF の天然変性領域との相互作用を阻害する化合物の同定を NMR により行った。線維筋痛症モデルマウスで長崎大学植田研究室と共同実験を行ったところ、2 つの化合物が線維筋痛症治療に効果があり、その治療候補化合物として特許出願を行った。

Sin3 の PAH1 ドメインと NRSF の N 末の天然変性領域の転写抑制ドメインの複合体構造を共同研究で MD 計算によるシミュレーションを行った。NRSF の転写抑制ドメインは単独では NMR 的には天然変性タンパク質であるが、MD 的には、ランダムな構造、伸びた構造、ヘリカルな構造、ターン構造と様々な構造間の動的平衡であった。また、各々の構造が標的である Sin3 に結合し遭遇複合体を形成し、結合したあとで誘導適合により構造が変化し最終的には NMR 構造に落ち着くことが分かった。

このことは非天然変性タンパク質の PhoB の DNA 結合ドメインの DNA 結合に伴う構造変化と好対照である。PhoB の DNA 結合ドメインは球状構造をとっており、MD 計算の結果フリーの状態ではいくつかのコンフォメーション間の動的平衡状態にあったが、DNA と結合すると動的な構造平衡が抑えられ、フリーで存在したいいくつかの構造に収斂した。このことは結合に伴ってポピュレーションシフトが起こっていることを示している。天然変性タンパク質の場合と異なって明確な誘導適合を見出せなかった。

ヒストンのメチル化は遺伝子発現制御に非常に重要である。メチル化されたヒストンを認識するドメインとしてクロモドメインがある。我々は以前にヒストンアセチル化酵素 Esa1 のクロモドメインに関しては N 末テイルの天然変性領域が伸びたクロモドメイン

が RNA 結合に関与することを初めて構造的に明らかにし、RNA 結合能を欠損した酵母は致死性になることを見出した。分裂酵母のヘテロクロマチン形成に関与する Chp1 タンパク質はメチル化ヒストンの認識と ncRNA の結合面を Chp1 のクロモドメインの構造上に持っていた。Chp1 のクロモドメインと H3K9me 複合体構造は既に結晶構造解析が報告されていたが、我々は Chp1 クロモドメインの N 末テイルの天然変性領域が H3K9me との結合により短いヘリックスが誘起されその部位が ncRNA 結合にも関与することを見出した。また HP1 のクロモドメインと H3K9me ペプチドの複合体構造は明らかになっているが、さらに N 末の酸性ストレッチを含む天然変性領域の構造的な寄与は明らかにされていない。リン酸化された天然変性領域を含む HP1 のクロモドメインと H3K9me ペプチド動的複合体構造を NMR で解析した。NMR で N 末リン酸化体も非リン酸化体もクロモドメイン部分の構造は同じであることを見出した。さらに N 末天然変性領域はリン酸化体と非リン酸化体で NMR の動的構造は異なっていた。またヒストン H2A/H2B のヘテロ 2 量体の NMR 測定により得られた化学シフトと分子動力学計算を組み合わせた解析を行い、溶液中での H2A/H2B ヘテロ 2 量体のモデル構造を得た。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 42 件)

原著論文

1. Mizuguchi, M., Obita, T., Serita, T., Kojima, R., Nabeshima, Y., Okazawa, H. Mutations in the PQBP1 gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15kD. *Nat. Commun.* 査読有, **5**, 3822 (2014). doi: 10.1038/ncomms4822.
2. Furukawa, A., Sugase, K., Morishita, R., Nagata, T., Kodaki, T., Takaori-Kondo, A., Ryo, A., Katahira, M. Quantitative analysis of location- and sequence-dependent deamination by APOBEC3G using real-time NMR spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 査読有, **53**, 2349-2352 (2014). DOI: 10.1002/anie.201309940.
3. Azegami, N., Saikusa, K., Todokoro, Y., Kurumizaka, H., Nagadoi, A., Nishimura, Y., Akashi, S. Conclusive evidence of the reconstituted hexasome proved by native mass spectrometry. *Biochemistry*, 査読有, **52**, 5155-5157 (2013). doi: 10.1021/bi4005655.
4. Saikusa, K., Fuchigami, S., Takahashi, K., Asano, Y., Nagadoi, A., Tachiwana, H., Kurumizaka, H., Ikeguchi, M., Nishimura, Y., Akashi, S. Gas-phase structure of the histone

- multimers characterized by ion mobility mass spectrometry and molecular dynamics simulation. *Anal. Chem.*, 査読有, **85**, 4165-4171 (2013). doi: 10.1021/ac400395j
5. Saikusa, K., Kuwabara, N., Kokabu, Y., Inoue, Y., Sato, M., Iwasaki, H., Shimizu, T., Ikeguchi, M., Akashi, S. Characterisation of an intrinsically disordered protein complex of Swi5-Sfr1 by ion mobility mass spectrometry and small-angle X-ray scattering. *Analyst*, 査読有, **138**, 1441-1449 (2013). doi: 10.1039/c2an35878f.
 6. Sugase, K., Konuma, T., Lansing, J.C., Wright, P.E. Fast and accurate fitting of relaxation dispersion data using the flexible software package GLOVE. *J. Biomol. NMR* 査読有, **56**, 275-283 (2013). DOI: 10.1007/s10858-013-9747-5.
 7. Mizuguchi, M., Takeuchi, M., Ohki, S., Nabeshima, Y., Kouno, T., Aizawa, T., Demura, M., Kawano, K., Yutani, K. Structural characterization of a trapped folding intermediate of pyrrolidone carboxyl peptidase from a hyperthermophile, *Biochemistry* 査読有, **51**, 6089-6096 (2012), doi: 10.1021/bi300608e.
 8. M. Ishida, H. Shimojo, A. Hayashi, R. Kawaguchi, Y. Ohtani, K. Uegaki, Y. Nishimura, J. Nakayama, Intrinsic Nucleic Acid-Binding activity of Chp1 Chromodomain Is Required for Heterochromatic Gene, *Mol Cell*, 査読有, **47**, 228-241 (2012). doi: 10.1016/j.molcel.2012.05.017.
 9. Sugase, K. Elucidating slow binding kinetics of a protein without observable bound resonances by longitudinal relaxation NMR spectroscopy. *J. Biomol. NMR* 査読有, **50**, 219-227 (2011). DOI: 10.1007/s10858-011-9511-7.
 10. Higo, J., Nishimura, Y., Nakamura, H. A Free-energy Landscape for Coupled Folding and Binding of an Intrinsically Disordered Protein in Explicit Solvent from Detailed All-atom Computations. *J Am Chem Soc.* 査読有, **133**, 10448-10458 (2011). doi: 10.1021/ja110338e. doi: 10.1107/S09074444910051711.
- [学会発表] (計 164 件)
1. 水口峰之, セグメントラベル法によるタンパク質の重水素化, 平成 25 年度第 2 回生物構造学研究会 タンパク質の重水素化と中性子構造生物学, 3 月 17 日, 2014, 東京. 招待講演
 2. Nishimura, Y., Recognition mode of histone H2A-H2B by the NAP1 flexible acidic string, The 5th Asia-Pacific NMR Symposium (The 5th APNMR Symposium) アジア-太平洋 NMR シンポジウム, 2013 年 10 月 27 日-31 日, Brisbane Convention and Exhibition Centre (オーストラリア・ブリスベン) 招待講演
 3. Sugase, K. Relaxation dispersion spectroscopy, 2013 Taiwan magnetic resonance society annual meeting, 2013 年 1 月 29 日 (Chiayi, Taiwan) 招待講演
 4. 水口峰之, ポリグルタミン結合タンパク質の構造生物学的研究, 日本薬学会第 132 年会, March 28-31, 2012, 札幌. 招待講演
 5. Mineyuki Mizuguchi, Structural changes of the intrinsically disordered protein PQBP-1, 9th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, March 16, 2012, Sapporo. 招待講演
 6. Mineyuki Mizuguchi, Dynamic structural changes of the intrinsically disordered protein PQBP-1, 4th Japan-Korea Seminar on Biomolecular Sciences, Experiments and Simulations, January 9-11, 2012, Nara. 招待講演
 7. 明石知子, 質量分析で観るタンパク質の姿、理研シンポジウム 第 12 回分析・解析技術と化学の最先端、2011 年 12 月 12 日、和光、招待講演
 8. Nishimura, Y., H. Shimojo, A. Kawaguchi, M. Okuda, Y. Moriwaki, K. Iizumi, A. Nagadoi, Structural biology on Chromatin - related proteins, The 4th Asia-Pacific NMR Symposium (The 4th APNMR Symposium) アジア-太平洋 NMR シンポジウム, 2011 年 10 月 16 日 ~ 19 日, Beijing Central Garden Hotel, (中国 北京) 招待講演
 9. Satoko Akashi, Mass Spectrometry of Histone Multimers. The 2nd Asian Oceanic Mass Spectrometry Conference (2nd AOMSC), August 17-19, 2011, Busan、招待講演
 10. Mineyuki Mizuguchi, Dimeric transthyretin variant assembles into cytotoxic aggregates, VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, November 20-22, 2011, Kumamoto. 招待講演
 11. 西村善文, Eukaryotic nuclear IUPs, 2010KRIBB Conference on Structural Bioinformatics(2nd Asia-Pacific symposium on Intrinsically Unfolded Proteins), 2011 年 1 月 12 日 ~ 15 日, 韓国生命工学研究院 (大田 KRIBB、韓国) 招待講演
 12. 明石知子, タンパク質複合体を観る - イオンモビリティ MS の実際 -、BMS シンポジウム「機能するタンパク質の構造を探る」, 2010 年 12 月 11 日、東京

13. 西村善文, タンパク質の NMR による構造解析: 天然変性状態と動的挙動, 平成 22 年度日本分光学会年次講演会, 2010 年 11 月 18 日~20 日, 京都大学百周年時計台記念館(京都) 招待講演
14. 菅瀬謙治, Fluctuation and function of nuclear proteins, 第 48 回日本生物物理学会年会, 2010 年 9 月 20 日(東北大学、岩手) 招待講演
15. Sugase, K., Lansing, J.C. Wright, P.E. Fitting Relaxation Dispersion Data With A New Software Package GLOVE, XXIVth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, 2010 年 8 月 24 日, (Cairns convention centre, Australia)
16. Nishimura, Y., NMR studies on gene regulation-related proteins: intrinsic disordered states and drug screening, Korean Magnetic Resonance Society Meeting (KMRS : 韓国磁気共鳴学会), 2010 年 6 月 21 日~23 日, 釜山(韓国) 招待講演
17. 菅瀬謙治, NMR による天然変性タンパク質の動的構造解析, 第 10 回日本蛋白質科学会年会, 2010 年 6 月 18 日, (札幌コンベンションセンター、北海道) 招待講演
18. Sugase, K. Elucidation of protein-protein interactions by relaxation NMR spectroscopy, The 3rd APNMR Biannual Asia-Pacific NMR Symposium, 2009 年 10 月 27 日 (Ramada hotel, Korea) 招待講演

[図書](計 5 件)

1. 明石知子 “現代質量分析学”、高山光男、早川滋雄、瀧浪欣彦、和田芳直編 第 26 章 生体超分子、化学同人、p. 383-392 (2013). (共著)
2. Wright, P.E., Felitsky, D.J., Sugase, K., Dyson, H.J. Water and Biomolecules: Physical Chemistry of Life Phenomena (Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering) Springer-Verlag (2009) 307.

[産業財産権]

出願状況(計 1 件)

名称: 線維筋痛症の予防または治療薬

発明者: 西村善文、植田弘師

権利者: 公立大学法人横浜市立大学、公国立大学法人長崎大学、PRISM BioLab 株式会社

種類: 2012-267599

番号: A11178

出願年月日: 2012/12/6

国内外の別: 国内

取得状況(計 1 件)

名称: 神経選択的転写抑制因子 NRSF に特異的に結合する mSin3B に結合する化合物の利用

発明者: 西村善文、長土居有隆、平尾優佳、五嶋良郎、山下直也、植田弘師、宮田直樹、

鈴木孝禎、平石龍大

権利者: 公立大学法人横浜市立大学、公立大学法人名古屋市立大学、国立大学法人長崎大学

種類: 2010-27066

番号: PCT/JP2011/52710

出願年月日: 2011/2/9

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

明石 知子 (AKASHI, Satoko)

横浜市立大学・大学院生命医科学研究科・准教授

研究者番号: 10280728

(2) 研究分担者

菅瀬 謙治 (SUGASE, Kenji)

公益財団法人 サントリー生命科学研究財団
生物有機科学研究所・主席研究員

研究者番号: 00300822

水口 峰之 (MIZUGUCHI, Mineyuki)

富山大学・大学院医学薬学研究部・教授

研究者番号: 30332662

西村 善文 (NISHIMURA, Yoshifumi)

横浜市立大学・大学院生命医科学研究科・教授

研究者番号: 70107390

(3) 連携研究者

なし