

科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：17102
 研究種目：挑戦的萌芽研究
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23657078
 研究課題名(和文) ノシセプチン疼痛受容体スーパーアゴニストおよびスーパー
 アンタゴニストの創製
 研究課題名(英文) Invention of superagonists and superantagonists for ORL1
 nociceptin receptor
 研究代表者
 下東 康幸 (SHIMOHIGASHI YASUYUKI)
 九州大学・大学院理学研究院・教授
 研究者番号：00211293

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、まず、疼痛に働くノシセプチン受容体 ORL1 について、丸ごと総アラニンスキャンし、受容体活性化に必須な残基を同定することである。現在まで、膜貫通領域、ループ領域の全てとなる 247 残基を超える 270 残基についてアラニンスキャンを完成させ、活性化に必須 Phe や Trp など 10 数残基の同定に成功した。そして、これらの残基に特異的に結合する、あるいは結合させないことで、活性増強や抑制に働くリガンドを得る一般的な分子設計法に成就した。

研究成果の概要(英文)：The principal objective of this project is to carry out so-called total Ala-scanning of ORL1 nociceptin receptor and then to identify the residues essential for the receptor activation. To date, the Ala-scanning was achieved with successful Ala-mutation of more than 247 scheduled-residues (270 in total), and further the more than 10 of amino acid residues were explored as essentials for the receptor activation. Eventually, we achieved the establishment in general molecular design of ligands that work for activity enhancement or suppression by bind or interfere specifically for these residues.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,0000	900,000	3,900,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・構造生物化学

キーワード：分子認識、蛋白質、生理活性、脳・神経、鎮痛・疼痛

1. 研究開始当初の背景

脳や脊髄に存在するノシセプチンは、「痛み増強」作用の神経ペプチドである。1997年、アンタゴニストとして Ac-RYYRIK-NH₂ (Ac-体と略称) がペプチドライブラリーより選別され、ノシセプチン受容体 ORL1 のブロックによる鎮痛薬開発の夢の発端となった。しかし、Ac-体はかなり強いアゴニスト活性も示し、夢は現在まで実現していない。また、ORL1 の機能には現在でも不明な点が多い。したがって、ORL1 のみを特異的かつ完全に不活性化する「純アンタゴニスト」が国内

外で熱望されている。こうしたなか、ごく最近、我々は世界で初めてとなる純アンタゴニスト、isovaleroyl-体の創製に成功した。一方、「咳止め」などに効く高活性アゴニストも期待されている。我々は、ノシセプチンでは塩基性アミノ酸ペア Arg-Lys 2つから成る活性コア構造にもう1ペア入れると著しく活性増強され、スーパーアゴニストになることを発見した。この発見はその後、ほとんどの合成研究で採用されている。さらに、挿入 (Arg, Lys) の組合せ、順列がいずれでも良いこと、ORL1 での結合部位が 206-207 位の

Asp-Tyr であることをアラニンスキャンから明らかとした。このように応募者らは、独自の着想から、ノシセプチンおよび ORL1 について世界をリードする構造活性相関(SAR)研究を展開している。

2. 研究の目的

本研究では『受容体活性化アミノ酸残基を捕捉することができれば、結合能から期待されるよりずっと高活性化なりガンドを設計することができる』との着想を得て、次の事項について検討し、成就をはかる。(1) ノシセプチン受容体 ORL1 の全アミノ酸を Ala に置換して調べる「丸ごと総アラニンスキャン」、(2) ノシセプチンおよび純アンタゴニスト・isovaleroyl-体の結合サイトの同定、(3) 受容体活性化のみに関わる ORL1 のアミノ酸残基の同定、(4) これら受容体活性化に関わるアミノ酸残基を捕捉できるスーパーアゴニスト、スーパーアンタゴニストの設計・合成。本研究の最大の特色は、受容体の総アラニンスキャンから受容体活性化に関与のアミノ酸残基を同定し、それを高活性リガンドの設計に利用するという、これまでにない分子設計法の提案である。こうした分子設計法が確立される可能性が高く、これは他の GPCR へ適用・応用でき、その意義は計り知れない。

3. 研究の方法

(1) ノシセプチン受容体 ORL1 アミノ酸残基のアラニンスキャンニング: タンパク質のアラニンとグリシンを除くアミノ酸残基を、一つずつアラニンに置き換える方法を「アラニンスキャンニング」、あるいは「アラニンスキャン」という。本研究では、ORL1 ノシセプチン受容体について、このアラニンスキャンニングの実験を実施した。具体的には、まず、特定のアミノ酸残基をアラニンに置換するため、発現プラスミドの ORL1 遺伝子上の該当する部位で突然変異により、タンパク質になったときに置換が起こるように、PCR の遺伝子組換え技術を応用的に用いて塩基置換を導入する。各アミノ酸残基について検討するため、例えば、細胞膜貫通ドメイン全 161 残基について実行する場合、161 種類の発現プラスミドを別々に作製する必要がある。

(2) ノシセプチンおよび純アンタゴニスト・isovaleroyl-体の結合サイトの同定: 本研究では、発現プラスミドを COS-7 細胞に発現させ、膜標本を調製、さらに、 $[^3\text{H}]$ ノシセプチンを用いた飽和結合試験、非標識ノシセプチンとの競合結合試験、さらには、 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S 結合試験による生物活性試験を行う。少なくとも 3 回繰り返して実施し、最終的な結果を得るが、一つの受容体にこれら一連の実験・アッセイを行うにあたっては、約 3 週間を要する。アッセイの結果、変異 ORL1 受容体について、

$[^3\text{H}]$ ノシセプチンが結合しない場合、それに加えて、 $[^3\text{H}]$ isovaleroyl-体も結合しない場合は、その残基はアゴニストおよびアンタゴニストに共通の結合サイトと判定される。同様に、アゴニストの結合サイト、アンタゴニストの結合サイトが同定される。なお、これらの Scatchard プロット解析により、解離定数および受容体密度が決定され、特に後者からは細胞膜に発現した受容体の濃度が算定され、受容体タンパク質のコンホメーション保持にどの程度に寄与しているかが推定される。

(3) 受容体活性化のみに関わる ORL1 のアミノ酸残基の同定: $[^3\text{H}]$ ノシセプチンの結合が野生型の ORL1 受容体に対するのと同様に正常であっても、 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S 結合試験による生物活性試験でまったく活性が無い変異受容体があれば、そのアミノ酸残基は受容体活性化のみに関わる残基と判定される。

(4) 受容体活性化に関わるアミノ酸残基を捕捉できるスーパーアゴニスト、スーパーアンタゴニストの設計・合成: リガンド結合および受容体活性化に関わる残基が同定されれば、これを捕捉することで、リガンド結合に伴う受容体コンホメーション変化を阻害するアンタゴニストの創製が可能となる。一方、これらのコンホメーション変化を促進するような結合は高活性なアゴニストの創製を可能とする。こうした観点から、統合計算化学システム・MOE を用いた分子モデリングにより分子設計を試行した。なお、このために、最近になって報告された ORL1 受容体の X 線結晶構造を鋳型に用いた。

4. 研究成果

(1) ノシセプチン受容体 ORL1 のアミノ酸残基のアラニンスキャンニング

① アラニンスキャンニングのアミノ酸残基: 本研究では、まず、ORL1 細胞膜貫通ドメイン (TM1~TM7) と第 8 ヘルックス、細部膜外ループ (EL1~3) および細部膜内ループ (IL1~3) のすべてのアミノ酸 247 残基についてアラニンスキャンニングを完成した。一方、細胞外ヘッド (N-terminal tail) と細胞内テ

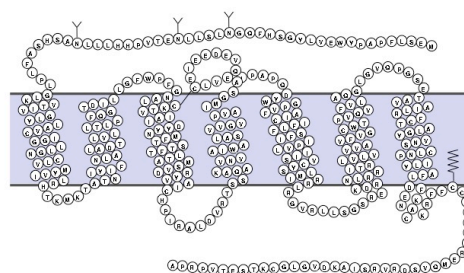


図 1. ORL1 受容体の細胞膜貫通構造

ール (C-terminal tail) については、Trp など代表的なアミノ酸残基について逐次に Ala 置換した。こうして、約 270 残基のアラニンスキャンニングを完遂した。

Ala 置換により変異 ORL1 受容体が細胞膜にきちんと発現しているかを確認するために、N-terminal tail 末端に FLAG ペプチドを C-terminal tail 末端に GFP を融合して発現させた。FLAG は、抗 FLAG M1 抗体で検出した。観察は、共焦点レーザー顕微鏡で実施した。その結果、ほとんどの変異受容体は細胞膜にきちんと発現していることが判明した。しかし、一部の Ala 置換変異受容体は細胞質に留まり、細胞膜には一部しか発現していない、あるいは全く発現していない変異受容体があることが分かった。

② 薬理的分子シャペロンの発見：細胞膜には一部しか発現していない変異受容体、あるいは全く発現していない変異受容体に対しては、Ala 置換による当該残基の機能的な重要性を、特に、リガンド結合性および受容体活性化能について正当に評価することはできない。そこで、ORL1 に対してアンタゴニストとして働く有機小分子 4 種を受容体蛋白質発現の段階から共存させて調べた。その結果、Trap101 を用いたときに、細胞膜への発現が大幅に改善するものが多くあった。何よりも、飽和結合試験が不可能であったが、Trap101 処理により実施可能になった変異受容体がいくつかあり、構造活性相関解析が精確に実施できるようになった。

Trap101 の効果については、次のように理解される。すなわち、アミノ酸変異により、細胞膜貫通ドメインの構造が不安定化し、結合サイトの構造が保持されないことにより細胞膜への挿入・発現が十分でない場合、Trap101 が受容体構造を安定化したと思われる。しかも、リガンド結合性および受容体活性化能について若干の差違が見られ、より精確に評価されたと思われる。

(2) ノシセプチンおよび純アンタゴニスト・isovaleroyl-体の結合サイトの同定：247 残基の細胞膜領域でのアラニンスキャンニングの結果、次のようなアミノ酸残基の存在が判明した。① 細胞膜挿入の構造保持に必要な残基、② ヘリックス間のパッキングに関わる残基、③ リガンドの結合に関わる残基、そして、④ 受容体の活性化に関わる残基。

まず、① 細胞膜挿入の構造保持に必要な残基については、Ala 変異受容体の飽和結合試験において、 $[^3\text{H}]$ ノシセプチンの特異的結合を検出できなかったものが該当する。特に、薬理的分子シャペロン Trap101 の使用でも検出できない変異受容体は、その変異アミノ酸が受容体の生理活性コンホメーシ

ンの構築にきわめて重要であることを意味する。94 位 Asp など約 5 残基が判明した。

② ヘリックス間のパッキングに関わる残基については、X線結晶構造から想定される残基とほぼ同様な残基が同定された。 α - α ヘリックスパッキングには、10 種類のパターンが存在し、それぞれに数残基ずつが関わっている。総計で約 35 残基が同定された。

③ リガンドの結合に関わる残基については、Ala に変えたとき、細胞膜には良く発現しているものの、 $[^3\text{H}]$ ノシセプチンの結合親和性が大きく低下した残基として 7 つが特定された。特に、104 位 Gln など 5 残基は、その Ala 置換変異体にはノシセプチンが全く結合せず、必須残基として同定された。同様にして isovaleroyl-体の結合サイトも同定された。両者のほとんどは共有され、独自の残基はきわめて限定的であった。

(3) 受容体活性化のみに関わる ORL1 のアミノ酸残基の同定：上記の ④ 受容体の活性化に関わる残基に該当するものは、次の 2 つの要件を満たす残基である。まず、飽和結合試験および競合結合試験において、Ala 変異受容体にしても通常受容体応答を示すこと。次いで、GTP γ S 結合試験において、ノシセプチンがほとんど不活性である。つまり、『受容体に結合するが、活性がない。したがって、受容体を駆動、活性化しない』こと。52 位 Val など約 20 残基が同定された。これらのうち、約 10 残基はパッキングにも関わるため、受容体活性化のみに関わる ORL1 のアミノ酸残基は 52 位 Val など 14 残基であることが判明した。大部分は、ノシセプチンの結合部位の周辺に位置し、リガンド結合に伴って起こる構造変化に関与していると思われる。一方、遠い位置に存在するものあり、構造変化に連動する働きを担っていると思われる。なお、以上の結果は、学術論文として執筆中である。

(4) 受容体活性化に関わるアミノ酸残基を捕捉できるスーパーアゴニスト、スーパーアンタゴニストの設計・合成：受容体の活性化に関わる残基のうち、パッキングにも関わる、あるいは受容体の活性化コンホメーションの構築にも関わる残基は、表記の分子設計の鍵になるアミノ酸残基と想定された。約 10 アミノ酸残基が該当し、これらの一つ、あるいは複数を捕捉する分子にアンタゴニストとしての活性が期待された。具体的な分子設計は、統合計算化学システム・MOE を活用した分子モデリングにより実施した。特に、TM5 や TM6 に存在するアミノ酸残基への本質的な結合を最重要な構造要因として考量して実施した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

(1) H. Nishimura, S. Inamine, J. Li, A. Matsushima, and Y. Shimohigashi: Exploration of pharmacological chaperone for rescue of misfolded and/or unfolded ORL1 nociceptin receptor proteins. Peptide Science 2012, 査読有, 2013, 115-118

(2) A. Matsushima, H. Nishimura, S. Inamine, and Y. Shimohigashi: Identification of affinity binding sites of Cys(Npys)-elongated RYYRIK peptide antagonist by means of Cys→Ala mutated ORL1 nociceptin receptors. Peptide Science 2012, 査読有, 2013, 207-208

(3) S. Inamine, H. Nishimura, J. Li, A. Matsushima, T. Costa, and Y. Shimohigashi: Two different binding modes of peptide library-based antagonist Acyl-RYYRIK amide in the ORL1 nociceptin receptor. Peptide Science 2012, 査読有, 2013, 229-230

(4) K. Nishio, H. Nishimura, K. Suyama, T. Nose, and Y. Shimohigashi: Halogenated Phe-containing endomorphin-2 analogs with mixed agonist and antagonist activities. Peptide Science 2012, 査読有, 2013, 25-26

(5) 野瀬 健、下東康幸: ペプチド性 GPCR リガンドの高効率構造活性相関解析研究. 遺伝子医学 MOOK, 査読無, 12 号, 2012, 274-282

(6) Y. Shimohigashi: Peptide ligand probes for exploration into the receptor molecular mechanisms. Peptide Science 2011, 査読有, 2012, 1-4

(7) H. Nishimura, J. Li, K. Isozaki, Y. Abe, S. Inamine, A. Matsushima, T. Nose, T. Costa, and Y. Shimohigashi: Structural essentials of hyperalgesic nociceptin ORL1 receptor for ligand binding and receptor activation. Peptide Science 2011, 査読有, 2012, 33-34

(8) K. Nishio, H. Nishimura, K. Suyama, Y. Abe, A. Matsushima, T. Nose, and Y. Shimohigashi: Effects of the halogenation of Phe-phenyl group of two consecutive residues in endomorphin-2 on the interaction with the μ -opioid receptors. Peptide Science 2011, 査読有, 2012, 171-172

(9) N. Ito, H. Nishimura, A.

Matsushima, T. Nose, T. Costa, and Y. Shimohigashi: Structural analysis of delta opioid receptor dimer by bivalent deltorphin ii analogs. Peptide Science 2011, 査読有, 2012, 173-174

(10) A. Matsushima, H. Nishimura, S. Inamine, S. Uemura, and Y. Shimohigashi: Affinity labeling of the ORL1 nociceptin receptor by Cys(Npys)-elongated RYYRIK peptide antagonist. Peptide Science 2011, 査読有, 2012, 179-180

(11) S. Inamine, H. Nishimura, J. Li, A. Matsushima, T. Nose, T. Costa, and Y. Shimohigashi: Receptor binding characteristics of tritium-labeled pure antagonist peptide for hyperalgesic nociceptin ORL1 receptor. Peptide Science 2011, 査読有, 2012, 183-184

(12) Y. Abe, T. Matsuo, H. Nishimura, J. Li, T. Nose, T. Costa, and Y. Shimohigashi: Functional analysis of a histidine residue essential for receptor activation of delta opioid receptor. Peptide Science 2011, 査読有, 2012, 185-186

(13) A. Matsushima, H. Nishimura, S. Inamine, S. Uemura, and Y. Shimohigashi: Capturing of the free cysteine residue in the ligand binding site by affinity labeling of the ORL1 nociceptin receptor. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 査読有, 19 巻, 2011, 7597-7602

DOI : 10.1016/j.bmc.2011.10.024

(14) Y. Shimohigashi: Structure-activity studies on nociceptin and its receptor ORL1. Peptide Science 2010, 査読有, 2011, 26

(15) S. Inamine, J. Li, H. Nishimura, A. Matsushima, T. Nose, T. Costa, and Y. Shimohigashi: Exploration of the binding site of ORL1 nociceptin receptor antagonist. Peptide Science 2010, 査読有, 2011, 167

(16) H. Nishimura, J. Li, N. Inokuchi, S. Koikawa, A. Matsushima, T. Nose, T. Costa, and Y. Shimohigashi: The Trp residue of opioid receptor TM5 present at the cell membrane interface is a molecular anchor for full activation. Peptide Science 2010, 査読有, 2011, 175

[学会発表] (計 3 1 件)

(1) 西尾華奈子・西村裕一・巢山慶太郎・松島綾美・野瀬 健・下東康幸: 鎮痛ペプチド・エンドモルフィン-2 の構

造を基盤としたアンタゴニストの設計と戦略、リスクサイエンス研究フォーラム2013、2013年3月11日、福岡大学セミナーハウス（福岡市）

(2) 西村裕一・稲嶺翔吾・李 京蘭・松島綾美・下東康幸：薬理的分子シャペロンによるORL1疼痛受容体タンパク質の細胞膜発現と機能のレスキュー、第85回日本生化学会大会、2012年12月14-16日、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡（福岡市）

(3) 西尾華奈子・西村裕一・巢山慶太郎・野瀬 健・下東康幸：エンドモルフィン-2はハロゲン導入によりアンタゴニストへ変化する、第85回日本生化学会大会、2012年12月14-16日、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡（福岡市）

(4) 劉 暁輝・巢山慶太郎・松島綾美・野瀬 健・下東康幸：ハロゲン含有ビスフェノールのエストロゲン受容体サブタイプ特異的転写活性： α -アゴニズムおよび β -アンタゴニズム、第85回日本生化学会大会、2012年12月14-16日、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡（福岡市）

(5) Nishimura, H., Inamine, S., Li, J., Matsushima, A., and Shimohigashi, Y.: Pharmacological chaperone for fine protein expression of orl1 nociceptin receptor in the cell membrane, 16th Korean Peptide Protein Symposium, 2012年11月30日、Sungkyunkwan University（成均館大）（Suwon水原市、韓国）

(6) Nishio, K., Nishimura, H., Suyama, K., Matsushima, A., Nose, T., and Shimohigashi, Y.: Halogenation of Phe-phenyl in Opioid Peptide Engdomorphin-2 for Invention of Antagonist、16th Korean Peptide Protein Symposium、2012年11月30日、Sungkyunkwan University（成均館大）（Suwon水原市、韓国）

(7) 西村裕一・稲嶺翔吾・李 京蘭・松島綾美・下東康幸：疼痛ノシセプチン受容体タンパク質のミスフォールディングや不完全フォールディングを救済する薬理的分子シャペロンの探索、第49回ペプチド討論会、2012年11月7-9日、かごしま県民交流センター（鹿児島市）

(8) 松島綾美・西村裕一・稲嶺翔吾・下東康幸：疼痛ペプチド受容体ORL1変異体のアフィニティラベリングによるリガンド結合部位解析、第49回ペプチド討論会、2012年11月7-9日、かごしま県民交流センター（鹿児島市）

(9) 稲嶺翔吾・西村裕一・李 京蘭・

松島綾美・Tommaso Costa・下東康幸：isovaleryl-RYYRIK-NH₂のisovaleryl基はORL1受容体不活性化のための特異的サイトに結合する、第49回ペプチド討論会、2012年11月7-9日、かごしま県民交流センター（鹿児島市）

(10) 蔵満由美・西村裕一・中村 諒・巢山慶太郎・松島綾美・野瀬 健・下東康幸：高活性サブスタンスPアナログのタキキニン受容体NK-1に対する高精度結合試験法、第49回ペプチド討論会、2012年11月7-9日、かごしま県民交流センター（鹿児島市）

(11) 西尾華奈子・西村裕一・巢山慶太郎・松島綾美・野瀬 健・下東康幸：高親和性ハロゲン化フェニルアラニン含有エンドモルフィン-2アナログのアンタゴニスト活性、第49回ペプチド討論会、2012年11月7-9日、かごしま県民交流センター（鹿児島市）

(12) 下東康幸：受容体科学：受容体ーリガンド双方向からの構造活性相関解析、第36回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム〔特別講演〕、2012年9月6-8日、宮崎・ホテルサンフェニックス（宮崎）

(13) 西村裕一・李 京蘭・磯崎 要・稲嶺翔吾・松島綾美・野瀬 健・Tommaso Costa・下東康幸：痛み増強受容体ORL1の活性化機構解明を目指した膜貫通ドメイン α -ヘリックス総Ala-スキヤニング、第36回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム、2012年9月6-8日、宮崎・ホテルサンフェニックス（宮崎）

(14) 西村裕一・李 京蘭・下東康幸：ORL1ノシセプチン受容体に対する薬理的分子シャペロンの発見、平成24年度日本生化学会九州支部例会、2012年5月26-27日、福岡大学A棟（福岡市）

(15) 劉 暁輝・巢山慶太郎・松島綾美・野瀬 健・下東康幸：ハロゲン含有ビスフェノール類のエストロゲン受容体ER α とER β でのホルモン活性特性、平成24年度日本生化学会九州支部例会、2012年5月26-27日、福岡大学A棟（福岡市）

(16) 西村裕一・松尾文香・松島綾美・野瀬 健・Tommaso Costa・下東康幸：疼痛ORL1受容体のN-エチルマレイミドCysラベリングによるノシセプチン結合の阻害、平成24年度日本生化学会九州支部例会、2012年5月26-27日、福岡大学A棟（福岡市）

(17) 西尾華奈子・西村裕一・巢山慶太郎・野瀬 健・下東康幸：ハロゲン化フェニルアラニンをを用いた高活性エンドモルフィン-2アナログの創製、平成24年度日本生化学会九州支部例会、2012年5月26-27日、福岡大

学A棟(福岡市)

(18)西村裕一・李 京蘭・磯崎 要・稲嶺翔吾・松島綾美・野瀬 健・下東康幸:痛み伝達ノシセプチン-ORL1 受容体系のしくみ解析から副作用なしの鎮痛薬創製をめざす、リスクサイエンス研究フォーラム 2012、2012年3月13日、福岡大学セミナーハウス(福岡市)

(19)Nishimura, H., Inamine, S., Matsushima, A., Nose, T., and Shimohigashi, Y.: Nociceptin ORL1 receptor activation requires functionally indefinite receptor amino acid residues, CBI/JSBi2011 合同大会(情報計算化学生物学会(CBI学会)2011年大会/2011年日本バイオインフォマティクス学会年会)、2011年11月8-10日、神戸国際会議場(神戸市)

(20)下東康幸:受容体分子機構解明のためのペプチドリガンド探索子、第48回ペプチド討論会(招待講演)、2011年9月27-29日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

(21)西村裕一・李 京蘭・磯崎 要・阿部由則・稲嶺翔吾・松島綾美・野瀬 健・Tommaso Costa・下東康幸:疼痛ノシセプチン受容体ORL1のリガンド結合と受容体活性化に必須な構造要因、第48回ペプチド討論会、2011年9月27-29日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

(22)松島綾美・西村裕一・稲嶺翔吾・植村志帆・下東康幸:Cys(Npys)基を付加したアンタゴニストペプチドRYRRIKによるORL1ノシセプチン受容体のアフィニティラベリング、第48回ペプチド討論会、2011年9月27-29日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

(23)稲嶺翔吾・西村裕一・李 京蘭・松島綾美・野瀬 健・Tommaso Costa・下東康幸:疼痛ノシセプチン ORL1 受容体のトリチウム標識純アンタゴニストの受容体結合特性、第48回ペプチド討論会、2011年9月27-29日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

(24)中村 諒・西村裕一・巢山慶太郎・阿部由則・松島綾美・野瀬 健・Tommaso Costa・下東康幸:神経ペプチド・サブスタンスPに存在するフェニルアラニン連続残基のハロゲン化が特異的受容体結合に与える影響の解析、第48回ペプチド討論会、2011年9月27-29日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

(25)西尾華奈子・西村裕一・巢山慶太郎・阿部由則・松島綾美・野瀬 健・下東康幸:エンドモルフィン-2の連続するPhe残基のフェニル基ハロゲン化による μ -オピオイド受容体に対する相互作用の変化、第48回ペプチド討論会、2011年9月27-29日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

(26)伊藤夏希・西村裕一・松島綾美・野瀬

健・Tommaso Costa・下東康幸: δ -オピオイド受容体リガンド・デルトルフィン II のダイマーによる受容体二価性構造の解析、第48回ペプチド討論会、2011年9月27-29日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

(27)阿部由則・松尾崇史・西村裕一・野瀬健・Tommaso Costa・下東康幸: δ オピオイド受容体の受容体活性化に必須なHis残基の機能解析、第48回ペプチド討論会、2011年9月27-29日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

(28)西村裕一・李 京蘭・磯崎 要・阿部由則・稲嶺翔吾・松島綾美・野瀬 健・Tommaso Costa・下東康幸:ORL1ノシセプチン疼痛受容体における膜貫通 α -ヘリックスドメインの総Ala-スキヤニング、第84回日本生化学会大会、2011年9月21-24日、国立京都国際会館(京都市)

(29)阿部由則・松尾崇史・西村裕一・野瀬健・Tommaso Costa・下東康幸:オピオイド受容体サブタイプすべてに保存された受容体活性化に必須な第2細胞内ループのヒスチジン残基、第84回日本生化学会大会、2011年9月21-24日、国立京都国際会館(京都市)

(30)稲嶺翔吾・西村裕一・李 京蘭・松島綾美・野瀬 健・Tommaso Costa・下東康幸:疼痛ノシセプチン受容体の純アンタゴニストのトリチウム標識標準化合物の受容体結合特性の解析、第84回日本生化学会大会、2011年9月21-24日、国立京都国際会館(京都市)

(31)下東康幸:トリチウム標識化学物質で切開くヒト・受容体サイエンスの新世界、第35回国立大学アイソトープ総合センター長会議(招待講演)、2011年6月8日、九州大学医学部百年講堂(福岡市)

[その他]

ホームページ等

<http://lsfb.scc.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下東 康幸(SHIMOHIGASHI YASUYUKI)
九州大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号:00211293

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

松島 綾美(MATSUSHIMA AYAMI)
九州大学・大学院理学研究院・准教授
研究者番号:60404050