

平成 22 年 2 月 19 日現在

研究種目：特定領域研究
研究期間：2003 年度 ～ 2008 年度
課題番号：15083101
研究課題名（和文） 生命秩序の膜インターフェイスを制御するソフトな分子間相互作用
研究課題名（英文） Molecular soft interactions regulating membrane-interface activities in living systems
研究代表者 阿久津 秀雄（AKUTSU HIDEO） 大阪大学・蛋白質研究所・招聘教授
研究者番号：60029965

研究成果の概要：本領域では生命に秩序をもたらす上で重要な役割を果たしている生体膜系に注目し、そこでタンパク質がどのような相互作用により、信号伝達、H⁺-ATP 合成酵素の回転、ミトコンドリア膜でのタンパク質輸送等を制御しているのかを研究し、ソフトな分子間相互作用が重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、巨大な分子あるいは分子複合体とリガンドタンパク質の相互作用を解析するための研究法の開発、生体膜、生きたヒト細胞におけるタンパク質の構造解析法の開発等でも顕著な成果を上げた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2003 年度	149,200,000	0	149,200,000
2004 年度	419,700,000	0	419,700,000
2005 年度	266,200,000	0	266,200,000
2006 年度	297,900,000	0	297,900,000
2007 年度	267,100,000	0	267,100,000
2008 年度	255,900,000	0	255,900,000
総計	1,656,000,000	0	1,656,000,000

研究分野： 構造生物学

科研費の分科・細目： 生物科学・生物物理学

キーワード： 膜インターフェイス、生命秩序、ソフトな分子間相互作用、膜タンパク質、シグナル伝達、物質輸送、核磁気共鳴法（NMR）、X 線結晶構造解析

1. 研究開始当初の背景

本特定領域研究が開始される頃はヒトをはじめとして多くの生物種のゲノム塩基配列が次々と決まり、生命を担う分子の全容が明らかになり始めていた。われわれは、これからの生命科学の中心的な問題はゲノムが生み出すタンパク質などの生体分子からどのようにして高度な秩序を持つ生命体がつくられるかを明らかにすることであると考える本特定領

域研究を提案した。われわれの身体では、分子という要素が集まって染色体や膜のような超分子がつくられ、それらから細胞小器官、さらに細胞、臓器、個体というように、さまざまなレベルの秩序が巧妙に組織されて高度な生命秩序を形成している。これらの秩序形成の要になるのがいろいろなレベルの秩序を繋ぐ生体膜のインターフェイスである。ここでの機能制御を明らかにすることができれば

高度な生命秩序形成のメカニズムを明らかにすることができる筈である。その鍵は生体膜インターフェイスにおける機能メカニズムを制御するソフトな分子間相互作用の解明にあるとわれわれは考えた。それまでの構造生物学は安定な複合体解析で成功を収めた。しかし、生体膜インターフェイスにおける情報や物質のベクトル的な動きは一連の相互作用からなるダイナミックな流れであり、今後はこれを構造生物学の対象とする必要があると考えた。幸い、さまざまな新しい研究法が開発されてこのような研究を展開できる可能性が開け始めていた。

2. 研究の目的

単細胞から多細胞生物に至るまで、生命秩序形成の要になるのはさまざまなレベルの秩序を繋ぐ生体膜インターフェイスである。ここにおける機能メカニズムを理解する鍵はそれを制御するソフトな分子間相互作用の解明にある。構造生物学は安定な複合体形成を解析の対象として大きな成果を上げてきた。しかし、生体膜インターフェイスにおける情報や物質のベクトル的な動きは、インターフェイスの一方における分子やイオンの認識、それによる構造変化の誘起、それに基づく、膜を横断しての情報や物質の移動、反対側における新たな相互作用の成立と情報あるいは物質の受け渡しという一連の相互作用からなる。これらを支えるのはソフトな分子間相互作用である。その特徴の第1は、これらが強固な相互作用に基づく安定な複合体の形成ではなく、次の変化への柔軟性を持っていることである。第2にこれら一連の過程は全体として一つの機能を持つようにプログラムされた相互作用である。本特定領域は構造生物学的立場に立って、膜インターフェイスにおけるシグナル伝達、物質輸送を中心とした生物現象を制御するソフトな分子間相互作用の役割を明らかにすることを目的とした。さらに、ソフトな相互作用を解析する新しい方法論の開発をも目的とした。

3. 研究の方法

上記の目的を達するために、情報変換と物質輸送を中心的な研究対象としつつ、構造生物学、バイオインフォマティクス、細胞生物学、分子生物学等、広い分野の研究者が密接に協力して研究を進めた。具体的に取り組んだ研究項目は以下のようなものである。

A01 生命秩序の膜インターフェイスにおける信号変換の制御

A02 生命秩序の膜インターフェイスにおける物質移動の制御

A03 生命秩序の膜インターフェイスを制御

するソフトな分子間相互作用の新規な解析法。

これらの課題の研究を効果的に進めるために、8名よりなる総括班、3名の評価者、8名よりなる計画研究、34（平成16年度）、35（平成17、18年度）および36（平成19、20年度）名からなる公募研究、1名の協力研究を組織した。

研究を効果的に推進するために、毎年1度班会議と国際的な公開シンポジウムを開催した。また、若手研究者の育成を図るために毎年1度、世界の第一線で活躍する研究者を招聘して研究法に重点を置いたワークショップを開催した。

4. 研究成果

以下、研究項目毎に成果を示す。括弧内の数字は5. 発表論文[雑誌論文]の番号。

A01: 生命秩序の膜インターフェイスにおける信号変換の制御

信号変換で重要な役割を果たしているGタンパク質共役受容体(GPCR)を重点目標の一つとして取り組んだ。その結果、GPCR中のGタンパク質活性化ドメインの決定、GPCRの2量体形成の証明(38)、代謝型グルタミン酸受容体のリガンド結合部位の構造決定(28)、アセチルコリン受容体の機能調節領域がフレキシブルであることの証明、などの成果を挙げた。また、アミノ酸配列に基づく分子系統樹、保存サイト情報と立体構造情報を組み合わせてGPCRがオリゴマーとして働く際のインターフェイスを予測するための新規手法を開発し、一般に公開した。神経系GPCRのリガンドPACAPの膜結合構造、およびG蛋白質活性化ペプチド(GPCR第三ループモデル)の膜結合構造を固体NMRにより決定し、活性化機構についての知見を得た。受容体の下流で起こる反応に関しては、GPCR-Gq系が細胞移動を制御することの証明(37)、SH3ドメインとproline-richドメインとの結合構造(32)、および非典型的Cキナーゼの構造の解明、接着蛋白質と足場蛋白質との相互作用の構造的な理解、などで成果を挙げた。ヒト細胞内に持ち込まれた蛋白質の構造と相互作用をNMR

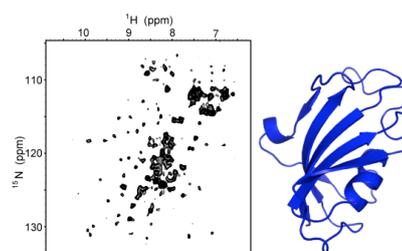


図1 ヒト生細胞中のFKBP12のNMRスペクトル

で調べる方法を開発し (図 1, 4)、シグナル伝達におけるソフトな相互作用を *in vivo* で研究する道を開いた。さらに、シグナル伝達の立場から SUMO 化の構造的な研究 (36)を行い、脱ユビキチン化酵素 AMSH-LP と K63 結合型ユビキチン二両体複合体の結晶構造を決定し、K63 結合型ポリユビキチン鎖特異的切断機構を明らかにした (17)。ジベレリン結合受容体による作用タンパク質の認識機構の解明は植物ホルモン研究に大きなインパクトを与えた (12)。

A02: 生命秩序の膜インターフェイスにおける物質移動の制御

H⁺-ATPase F₁β サブユニットのアデニンヌクレオチド結合による構造変化が溶液単量体でも F₁ の結晶構造と同じように起こることを NMR により見だし (図 2、39)、そのメカニズム (7) を解明し、これが回転の駆動力となることを示した。

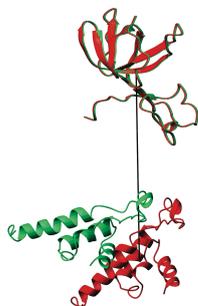


図 2 ATPase β サブユニットのヌクレオチド結合による Open (赤) から Closed (緑) への構造変化

さらに、巨大な F₁ 複合体そのもので β の NMR スペクトルを測定・解析することに成功した。また、回転を制御する ε サブユニットの ATP 結合・非結合構造を決定した (24)。膜中のサブユニット c リングについては、現在提案されている構造モデルが間違っていることを化学合成と固体 NMR により明らかにした。さらに、c-リングと脂質膜の相互作用もソフトな相互作用が支配していることを明らかにした。これに先立ちイオン輸送回転モーターである Na⁺駆動 V-ATPase K-ring の結晶構造を初めて明らかにした (34)。ミトコンドリア膜における蛋白質輸送については、そのキーである Tom20 によるプレ配列認識機構を NMR と X線結晶解析を組み合わせて明らかにした (25)。この研究を遂行する中で、ソフトな相互作用を解析するためのさまざまな方法の開発を行った。一方、膜蛋白質 Ca²⁺-ATPase の Ca²⁺ポンプにおけるプロトネーションの影響を分子動力学 (MD) シミュレーションにより明らかにした (33)。Mg²⁺トランスポーター MgtE の構造を決定し (29)、その細胞質ドメインの MD シミュレーションにより Mg²⁺に依存した輸送制御機構を明らかにした (15)。膜のトランスロコンの生化学的研究を行うと

もに、SecYE の結晶構造も決定した (16)。また、大腸菌細胞内での蛋白質構造決定法を開発し、*in vivo* での構造解析への道を開いた (5)。

A03: 生命秩序の膜インターフェイスを制御するソフトな分子間相互作用の新規な解析法。

NMR 交差飽和法の高度化を進めるとともに VWA ドメインのコラーゲンへの結合や CD44 のヒアルロン酸認識等に適用してその有効性を示すと同時に、アミノ酸選択的交差飽和法およびタンパク質複合体モデル構築ソフトの開発に取り組んだ (図 3)。

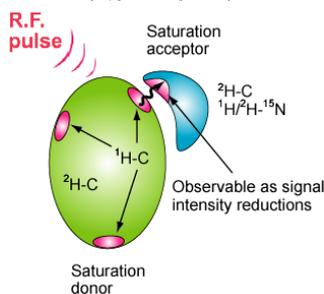


図 3 アミノ酸選択交差飽和法による複合体モデル構築法

ソフトな相互作用を有するタンパク質では結晶化の困難性が制限となる。そこで、交差飽和法をさらに発展させ、受容体・リガンド間距離情報を抽出することを試みた。その結果、標的蛋白質の NMR 帰属を行わずとも、標的蛋白質とリガンド間の残基距離情報を抽出することに成功した (3)。本手法を創薬標的蛋白質の一つである、ディスコインドメイン受容体 (DDR) とコラーゲンの複合体に適用し、複合体モデルの作成に成功した (27)。膜蛋白質の化学合成法では新奇なものを次々に開発し (18)、領域内外に強力な武器を提供した (9)。複雑な巨大構造体を解析するためには結晶構造解析、超遠心、質量分析を併せ用いる方法を開発した。また、膜タンパク質については固体 NMR による研究法の開発、分子シミュレーション法の開発を行い、バクテリオロドプシンやアクアポリン等の系に適用して成果を上げた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (総計 936 件、一部を掲載)

領域内共同研究は太字。全て査読あり。

- 1) H. Ohnishi, H. Tochio, Z. Kato, K. Orii, A. Li, T. Kimura, **H. Hiroaki**, N. Kondo, and **M. Shirakawa**, Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106** (2009) 10260-10265.
- 2) S. Kawano, K. Yamano, M. Naoe, T. Momose, K. Terao, S. Nishikawa, N. Watanabe, **T. Endo**, Structural basis of yeast Tim40/Mia40 as an oxidative translocator in the mitochondrial intermembrane space. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106** (2009) 14403-14407.
- 3) S. Ogino, S. Kubo, R. Umamoto, S. Huang, N.

- Nishida, I. Shimada, Observation of NMR signals from proteins introduced into living mammalian cells by reversible membrane permeabilization using a pore-forming toxin, Streptolysin O. *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 10834-10835.
- 4) **K. Inomata, A. Ohno, H. Tochio, S. Isogai, T. Tenno, I. Nakase, T. Takeuchi, S. Futaki, Y. Ito, H. Hiroaki, and M. Shirakawa**, High-resolution multi-dimensional NMR spectroscopy of proteins in human cells. *Nature*, **458** (2009) 106-109.
- 5) **D. Sakakibara, A. Sasaki, T. Ikeya, J. Hamatsu, T. Hanashima, M. Mishima, M. Yoshimasu, N. Hayashi, T. Mikawa, M. Wälchli, B.O. Smith, M. Shirakawa, P. Güntert, and Y. Ito**, Protein structure determination in living cells by in-cell NMR spectroscopy. *Nature*, **458** (2009) 102-105.
- 6) **A. Furukawa, T. Nagata, A. Matsugami, Y. Habu, R. Sugiyama, F. Hayashi, S. Yokoyama, H. Takaku, and M. Katahira**, Structure, interaction, and real-time monitoring of the enzymatic reaction of wild-type APOBEC3G, *EMBO J.*, **28** (2009) 440-451.
- 7) **H. Yagi, N. Kajiwara, T. Iwabuchi, K. Izumi, M. Yoshida, and H. Akutsu**, Stepwise propagation of the ATP-induced conformational change of the F₁-ATPase β subunit revealed by NMR. *J. Biol. Chem.*, **284** (2009) 2307-2319.
- 8) **J.R. Su, K. Takeda, S. Tamura, Y. Fujiki and *K. Miki**, Crystal structure of the conserved N-terminal domain of the proximal matrix protein import receptor, Pex14p, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106** (2009) 417-421.
- 9) **T. Sato, T.-C. Tang, G. Reubins, J.Z. Fei, T. Fujimoto, P. Kienlen-Campard, S. N. Constantinescu, J.-N. Octave, S. Aimoto, S. O. Smith**, A helix-to-coil transition at the ϵ -cut site in the transmembrane dimer of the amyloid precursor protein is required for proteolysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106** (2009) 1421-1426.
- 10) **M. Watanabe, J. G. Heddle, K. Kikuchi, S. Unzai, S. Akashi, S. Y. Park, and J. R. Tame**, The nature of the TRAP-Anti-TRAP complex, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **106** (2009) 2176-2181.
- 11) **S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, M. Shirakawa and K. Kikuchi**, Dual Functional Probe to Detect Protease Activity for Fluorescence Measurement and ¹⁹F MRI, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48** (2009) 3641-3643.
- 12) **K. Murase, Y. Hirano, T.-p. Sun, T. Hakoshima**, Gibberellin-induced DELLA recognition by the gibberellin receptor GID1. *Nature*, **456** (2008) 459-464.
- 13) **H. Takahashi, H. Akutsu, and T. Fujiwara**, A magic-angle-spinning NMR method for ¹H-¹H distance measurement using coherent polarization transfer in ¹³C-labeled organic solids. *J. Chem. Phys.*, **129** (2008) 154504, 1-12.
- 14) **Igura M, Maita N, Kamishikiryo J, Yamada M, Obita T, Maenaka K, Kohda, D**, Structure-guided identification of a new catalytic motif of oligosaccharyltransferase. *EMBO J*, **27** (2008) 234-243
- 15) **R. Ishitani, Y. Sugita, N. Dohmae, N. Furuya, M. Hattori and O. Nureki**, Mg²⁺-sensing mechanism of Mg²⁺ transporter MgtE probed by molecular dynamics study, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **105** (2008) 15393-15398.
- 16) **T. Tsukazaki, H. Mori, S. Fukai, R. Ishitani, T. Mori, N. Dohmae, A. Perederina, Y. Sugita, D.G. Vassylyev, K. Ito and O. Nureki**, Conformational transition of Sec machinery inferred from bacterial SecYE structures, *Nature*, **455** (2008) 988-992.
- 17) **Y. Sato, A. Yoshikawa, A. Yamagata, H. Mimura, M. Yamashita, K. Ookata, O. Nureki, K. Iwai, M. Komada and S. Fukai**, Structural basis for specific cleavage of Lys 63-linked polyubiquitin chains, *Nature*, **455** (2008) 358-362
- 18) **K. Torikai, T. Oishi, S. Ujihara, N. Matsumori, K. Konoki, M. Murata, S. Aimoto**, Design and Synthesis of Ladder-shaped Tetracyclic, Heptacyclic, and Decacyclic Ethers and Evaluation of the Interaction with Transmembrane Proteins, *J. Am. Chem. Soc.*, **130** (2008) 10217-26.
- 19) **E. Obayashi, H. Yoshida, F. Kawai, N. Shibayama, A. Kawaguchi, K. Nagata, J. R. Tame, and S. Y. Park**, The structural basis for an essential subunit interaction in influenza virus RNA polymerase, *Nature*, **454** (2008) 1127-1131.
- 20) **H. Nojima, M. Adachi, T. Matsui, K. Okawa, Sh. Tsukita and Sa. Tsukita**, IQGAP3 regulates cell proliferation through the Ras/ERK signalling cascade, *Nat Cell Biol*, **10** (2008) 971-978
- 21) **M. Koyanagi, K. Takano, H. Tsukamoto, K. Ohtsu, F. Tokunaga and A. Terakita**, Jellyfish vision starts with cAMP signaling mediated by opsin-Gs cascade, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105** (2008) 15576-1558037.
- 22) **M. Morimatsu, H. Takagi, K.G. Ota, R. Iwamoto, T. Yanagida, and Y. Sako**, Multiple-state reactions between the epidermal growth factor receptor and Grb2 as observed using single-molecule analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** (2007) 18013-18018.
- 23) **A. Egawa, T. Fujiwara, T. Mizoguchi, Y. Kakitani, Y. Koyama and H. Akutsu**, Structure of the light-harvesting bacteriochlorophyll c assembly in chlorosomes from *Chlorobium limicola* determined by solid-state NMR, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** (2007) 790-795
- 24) **H. Yagi, N. Kajiwara, H. Tanaka, T. Tsukihara, Y. Kato-Yamada, M. Yoshida and H. Akutsu**, Structures of the thermophilic F₁-ATPase ϵ subunit suggesting ATP-regulated arm motion of its C-terminal domain in F₁, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** (2007) 11233-11238.
- 25) **T. Saitoh, M. Igura, T. Obita, T. Ose, R. Kojima, K. Maenaka, T. Endo, and D. Kohda**, Tom20 recognizes mitochondrial presequences through

dynamic equilibrium among multiple bound states.
EMBO J, **26** (2007) 4777-4787.

- 26) T. Hashiguchi, M. Kajikawa, N. Maita, M. Takeda, K. Kuroki, K. Sasaki, D. Kohda, Y. Yanagi, *K. Maenaka, Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** (2007) 19535-19540.
- 27) O. Ichikawa, M. Osawa, N. Nishida, N. Goshima, N. Nomura, and I. Shimada, Structural Basis of the Collagen-binding Mode of Discoidin Domain Receptor 2. *EMBO J.*, **26** (2007) 4168-4176.
- 28) T. Muto, D. Tsuchiya, *K. Morikawa and H. Jingami, Structure of the extracellular regions of the group II/III metabotropic glutamate receptors, *Proc Natl Acad Sci USA*, **104** (2007) 3759-3764.
- 29) M. Hattori, Y. Tanaka, S. Fukai, R. Ishitani and O. Nureki, Crystal structure of the MgtE Mg²⁺ transporter, *Nature*, **448** (2007) 1072-1075**
- 30) Y. Teramura, J. Ichinose, H. Takagi, K. Nishida, T. Yanagida, and Y. Sako, Single-molecule analysis of epidermal growth factor binding on the surface of living cells. *EMBO J.* **25** (2006) 4215-4222.
- 31) M. Shiroishi, K. Kuroki, L. Rasubala, K. Tsumoto, I. Kumagai, E. Kurimoto, K. Kato, D. Kohda, K. Maenaka, Structural basis for recognition of the nonclassical MHC molecule HLA-G by the leukocyte Ig-like receptor B2 (LILRB2/LIR2/ILT4/CD85d), *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **103** (2006) 16412-16417.
- 32) K. Ogura, I. Nobuhisa, S. Yuzawa, R. Takeya, S. Torikai, K. Saikawa, H. Sumimoto, and *F. Inagaki, NMR solution structure of the tandem SH3 domains of p47phox complexed with a p22phox derived proline-rich peptide. *J. Biol.Chem.*, **281** (2006) 3660-3668.
- 33) Y. Sugita, N. Miyashita, M. Ikeguchi, A. Kidera and C. Toyoshima, Protonation of the acidic residues in the transmembrane cation-binding sites of the Ca²⁺-pump, *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (2005) 6150-6151.**
- 34) T. Murata, I. Yamato, Y. Kakinuma, A.G. Leslie and J.E. Walker, Structure of the rotor of the V-Type Na⁺-ATPase from *Enterococcus hirae*. *Science.*, **308** (2005) 654-659.
- 35) Y. Kida, K. Mihara and M. Sakaguchi, Translocation of a long amino-terminal domain through ER membrane mediated by following signal-anchor sequence, *EMBO J.*, **24** (2005) 3202-3213.
- 36) D. Baba, N. Maita, J.-G. Jee, Y. Uchimura, H. Saitoh, K. Sugawara, F. Hanaoka, H. Tochio, H. Hiroaki, *M. Shirakawa, Crystal Structure of thymine DNA glycosylase conjugated to SUMO-1. *Nature*, **435** (2005) 979-982.
- 37) N. Mizuno, H. Kokubu, M. Sato, A. Nishimura, J. Yamauchi, H. Kurose, and H. Itoh, G protein-coupled receptor signaling through Gq and JNK negatively

regulates neural progenitor cell migration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **102** (2005) 12365-12370

38) M. Tateyama, H. Abe, H. Nakata, O. Saitoh, and Y. Kubo, Ligand-induced Rearrangement of the dimeric metabotropic glutamate receptor 1 α . *Nature Struct. Mol. Biol.*, **11 (2004) 637-642**

- 39) H. Yagi, T. Tsujimoto, T. Yamazaki, M. Yoshida, and H. Akutsu, A Conformational Change of H⁺-ATPase β Monomer Revealed on Segmental Isotope Labeling NMR Spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.*, **126** (2004) 16632-16638
- 40) H. Hirose, K. Arasaki, N. Dohmae, K. Takio, K. Hatsuzawa, M. Nagahama, K. Tani, A. Yamamoto, M. Tohyama and M. Tagaya, Implication of ZW10 in membrane trafficking between the endoplasmic reticulum and Golgi. *EMBO J.*, **23** (2004) 1267-1278.
- 41) K. Nakajima, H. Hirose, M. Taniguchi, H. Kurashina, K. Arasaki, M. Nagahama, K. Tani, A. Yamamoto and *M. Tagaya, Involvement of BNIP1 in apoptosis and endoplasmic reticulum membrane fusion. *EMBO J.*, **23** (2004) 3216-3226.

[学会発表] (総計 66 件、一部を掲載)

- 1) Masahiro Shirakawa, Jun Kikuchi, JunGoo Gee, Yutaka Ito, Takahisa Ikegami and Masaki Mishima; High-resolution NMR in biological systems; the 2004 meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, H16 年 5 月 16 日, 京都市
- 2) *Ichiyama, S., Nemoto, R., Tanabe, H., Okamura, M., Furukawa, H., and Haga, T.; Effect of G protein $\beta\gamma$ subunits on the interaction of the muscarinic acetylcholine receptor M2 or M4 subtype with G protein $G\alpha_{i1}$ subunit : 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOB Congress (June 18-23, 2006, Kyoto International Conference Hall, Kyoto, Japan)
- 3) Hideo Akutsu and Toshimichi Fujiwara; Structural determination of biological supramolecular systems by CP/MAS solid-state NMR; XXIInd International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, August 20-25, 2006, Göttingen
- 4) Daisuke Kohda; Cracking of the targeting signal embedded in mitochondrial presequences; XX Congress of the International Union of Crystallography (2005, 8/23-8/31), Florence, Italy
- 5) Yuji Sugita; Molecular Dynamics Study of Sarcoplasmic Reticulum Calcium Pump; 第 31 回 日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 (BMB2008) (神戸ポートピアホテル, 神戸市, 2008 年 12 月 9 日)
- 6) Ichio Shimada; Theoretical Analysis and Application of Transferred Cross-saturation Methods; the 49th ENC, Asilomar, California, USA, 2008 年 3 月 14 日
- 7) Takeshi Yokoyama, Satoru Unzai, Sam-Yong

Park, and *Jeremy R.H. Tame.; Structural studies of Root effect hemoglobins, The XIVth International Conference on Dioxigen Binding and Sensing Proteins, September 3rd – 7th 2006, Anton Dohn Zoological Station, Naples, Italy.

〔図書〕(総計 26 件、一部を掲載)

- 1) 朽尾豪人、白川昌宏 5.2.1たんぱく質 “実験化学講座第 5 版 日本化学会編 8 NMR・ESR”丸善株式会社 2006, pp.287-305
- 2) Haga, T., and Takeda, S. ed., CRC Press, Taylor & Francis Group, G Protein-Coupled Receptors: Structure, Function, and Ligand Screening, 2006, pp.315.
- 3) 「生命秩序を担う生体超分子」阿久津秀雄、月原富武、嶋田一夫編；蛋白質核酸酵素増刊 50 巻 10 号 2005, 単行本、共立出版、分担 八木宏昌、阿久津秀雄「H⁺-ATP 合成酵素 F₁ の回転駆動力は何か」 pp.1160-1166
- 4) 杉田 有治, 豊島 近: カルシウムポンプの構造と機能, 蛋白質・核酸・酵素, 増刊号「生命秩序を担う生体超分子」, 50, 2005, pp.1271-1277
- 5) 雲財 悟, 朴 三用, Jeremy R.H. Tame, 共立出版、「生命秩序を担う生体超分子」(蛋白質核酸酵素 2005 年 8 月号増刊), 2005, 総ページ数 273 ページ, pp.1322-1327
- 6) 西田紀貴・嶋田一夫、「不溶性の細胞外マトリックスとの相互作用を解明する新しい NMR 測定法」 生体の科学, 59, 2008 pp.358-59

〔産業財産権〕

- 出願状況 (総計 19 件)
- 取得状況 (総計 7 件)
- 1) 名称: ペプチドエステルを用いたライゲーション法、およびチオエステル化合物の製造方法 発明者: 相本三郎, 川上徹 番号: 特願 2005-3000947 出願年月日: 平成 17 年 10 月 14 日
- 2) 名称: 希土類発光プローブ 発明者: 菊地和也, 水上進, 東内一博 番号: 特願 2008-61320 出願年月日: 平成 20 年 3 月 11 日
- 3) 名称: クマリン誘導体及びそれを含む蛍光プローブ 発明者: 菊地和也, 水上進, 木村聡志 番号: 特願 2007-59057 出願年月日: 平成 19 年 3 月 8 日 国内外の別: 日本国特許
- 4) 名称: 免疫細胞刺激活性を有する機能ペプチド 発明者: 向井秀仁, 若松馨 番号: 特願 2006-267559 出願年月日: 平成 18 年 9 月 29 日 国内外の別: 日本国特許
- 5) 名称: MRI 用プローブ 発明者: 菊地和也, 水上進, 滝川利佳, 白川昌宏 番号: 特願 2007-27395 出願年月日: 平成 19 年 10 月 22 日
- 6) 名称: NMR 測定方法および該方法に用いるための構造物 発明者: 児嶋長次郎, 林俊

達, 三島正規, 河野俊之 番号: 特許第 4147083 号 出願年月日: 平成 20 年 6 月 27 日 国内外の別: 日本国特許

〔その他〕

ホームページ等

URL;

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/biophys/priority/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿久津 秀雄 (AKUTSU HIDEO)

大阪大学・蛋白質研究所・招聘教授

研究者番号: 60029965

(2) 研究分担者・連携研究者

神田 大輔 (KODA DAISUKE)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号: 80186618

研究分担者 平成 15-20 年度

嶋田 一夫 (SHIMADA ICHIO)

東京大学・大学院・薬学系・教授

研究者番号: 70196476

研究分担者 平成 15-20 年度

森川 耿右 (MORIKAWA KOUSUKE)

大阪大学・蛋白質研究所・客員教授

研究者番号: 50135513

研究分担者 平成 15-20 年度

芳賀 達也 (HAGA TATSUYA)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号: 30011646

研究分担者 平成 15-19 年度

連携研究者 平成 20 年度

白川 昌宏 (SHIRAKAWA MASAHIRO)

京都大学・大学院・工学研究科・教授

研究者番号: 00202119

研究分担者 平成 15-19 年度

連携研究者 平成 20 年度

藤 博幸 (TOU HIROYUKI)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号: 70192656

研究分担者 平成 15-19 年度

連携研究者 平成 20 年度

西村 善文 (NISHIMURA YOSHIFUMI)

横浜市大・生命ナノシステム科学研究科・教授

研究者番号: 70107390

研究分担者 平成 15-19 年度

連携研究者 平成 20 年度