

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：82401

研究種目：特別推進研究

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06097

研究課題名（和文）核磁気共鳴法による膜タンパク質のin situ機能解明

研究課題名（英文）In situ functional analyses of membrane proteins by NMR

研究代表者

嶋田 一夫（Shimada, Ichio）

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：70196476

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 357,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、高分子量タンパク質の動的構造を生理的in situ条件下において解析するための様々な新規NMR手法を開発し、それらの手法をGタンパク質共役型受容体（GPCR）・イオンチャネル・多剤耐性トランスポーターなど生物学的に重要な膜タンパク質に適用した。その結果、動的構造情報に基づいてこれら膜タンパク質の機能発現・制御メカニズムを解明することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、生命現象で重要な役割を果たす膜タンパク質が、構造平衡を介して機能を発揮することを示した。創薬標的タンパク質の動的構造と機能を直接結ぶ我々の研究は、X線結晶解析やクライオ電子顕微鏡、AlphaFold2によってタンパク質の3次元構造決定を目指す研究が隆盛する現在において、タンパク質の機能解明にはダイナミクス、特に時間軸を考慮する必要性を示している点で学術的意義が高い。また、動的構造を制御するような新たな創薬点を提示する点において、社会的な意義が高い。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed various novel NMR methods to analyze the dynamic structures of high molecular weight proteins under physiological in situ conditions and applied these methods to biologically important membrane proteins such as G protein-coupled receptors (GPCRs), ion channels, and multidrug resistance transporters. As a result, we successfully elucidated the regulatory mechanisms underlying the function of these membrane proteins based on dynamic structural information.

研究分野：構造生物学

キーワード：核磁気共鳴法 Gタンパク質共役型受容体 イオンチャネル 多剤耐性トランスポーター 動的構造平衡

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

膜タンパク質は生体内において重要な役割を果たすとともに最大の創薬標的でもある。X線結晶構造解析および電子顕微鏡法は、膜タンパク質の機能メカニズムの解明に大きく貢献してきた。しかし、これらの手法で得られる立体構造は静的なスナップショットであり、膜タンパク質が機能している *in situ* 状態の動的な構造や分子間相互作用を必ずしも反映しない。一方、研究代表者らは *in situ* 条件下でのタンパク質の動的構造情報を得ることができる核磁気共鳴法 (NMR) を用いて、細胞接着因子、Gタンパク質共役受容体 (GPCR)、イオンチャネルなどの機能解明を行ってきた。一般に、NMR を用いて膜タンパク質のような高分子量タンパク質の機能解明を行う場合、その高分子量性に由来する NMR 測定制限および膜タンパク質の不安定性がボトルネックとなる。研究代表者はこれらの問題を解消するための新規測定法および試料調製法を開発し (*Nat. Struct. Biol.*, 2000, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 2014 など)、開発された方法論を用いて、生物学的に重要な系において動的構造および相互作用の観点よりそれらの機能解明に成功してきた (*Nat. Struct. Biol.*, 2003, *EMBO J.*, 2007, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, *Structure*, 2010, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2010, *Plant Cell*, 2012, *Nat. Commun.*, 2012, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2014, *Sci. Rep.*, 2014, 2015, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2016 など)。

2. 研究の目的

本研究課題では、これらの成果をさらに発展させ、生物学的に重要であり、かつ動的構造が機能発現の本質であることが想定される膜タンパク質 (GPCR、K⁺チャネル、およびトランスポーター) を対象として、*in situ* における NMR 解析を行い、1. GPCR のシグナル選択機構の解明、2. イオンチャネルにおける電流制御機構の解明、3. 多剤耐性システムの機能メカニズムの解明を研究目的とする。

3. 研究の方法

(1)GPCR のシグナル制御機構の解明

Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) は、免疫応答等、多くの重要な生理機能におけるシグナル伝達を担う膜タンパク質であり、最大の創薬標的タンパク質でもある。GPCR には、Gタンパク質を活性化して細胞内にシグナルを誘起する経路と、GPCR キナーゼ (GRK) によるリン酸化の後、アレスチンを活性化するシグナル経路が存在する。また、Gタンパク質シグナルとアレスチンシグナルの一方を選択的に活性化する GPCR リガンドや、サブタイプの異なる Gタンパク質を活性化する GPCR リガンドが存在することも知られている。さらに、GPCR は典型的なリガンドが結合するポケットから離れた部位に結合する脂質やアロステリック薬剤によって、その活性が多元的に制御される。

GPCR に属するロドプシンについては、アレスチン結合状態 (Kang *et al.*, *Nature*, 2015) および Gタンパク質模倣ペプチド結合状態の結晶構造 (Scheerer *et al.*, *Nature*, 2008) が解かれているが、ロドプシン部分の構造はほぼ同一であったため、GPCR のシグナルの選択性を明確に説明することはできていなかった。また、GPCR が Gタンパク質や GRK、アレスチンと相互作用する上では、脂質二重膜環境が必要であることが知られている (Pei *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1994)。したがって、生理的な脂質二重膜環境における GPCR 構造情報が、シグナル選択機構の解明には必須となる。研究代表者は、GPCR の動的構造平衡が Gタンパク質シグナルの基礎活性および薬効度を決定することを明らかにした (*Nat. Commun.*, 2012)。さらに、活性化状態の GPCR における構造平衡が、細胞内シグナルの選択性に関与することを明らかにした (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015)。したがって、NMR を用いた構造平衡にある各状態の GPCR の動的構造の精密解析、および GPCR の動的構造に脂質やアロステリック薬剤が与える影響の解析が、安定な状態に偏る結晶構造の情報では困難であったシグナル制御機構の解明に必須となる。

そこで本研究では、NMR により得られる GPCR の動的構造情報の時間的および空間的な精度を向上する手法を新規に開発した上で、1. 通常のリガンドが結合した状態の GPCR、2. リン酸化を受けた状態、およびエフェクター分子が結合した状態の GPCR、3. アロステリック薬剤が作用した状態の GPCR、4. 脂質により活性が変調した状態の GPCR を対象として、NMR により生理的な脂質二重膜環境における GPCR の動的構造を明らかにして、GPCR 全般に適用可能な、細胞内シグナル伝達を制御する機構を解明することを目指す。

(2)イオンチャネルにおける電流制御機構の解明

イオンチャネルは細胞内外のイオン透過を担う膜タンパク質であり、膜電位の形成に寄与することで神経伝達や心拍数の制御など生理的に重要な機能を担う。また、抗不整脈薬や鎮痛薬など、上市した医薬品の約 15% はイオンチャネルを標的としている。したがって、イオンチャネルの機能メカニズムの解明は、生命現象の理解のみならず、創薬の観点においても重要である。イオンチャネルは生体内において脂質二重膜環境によって開閉が制御されるだけでなく、G タ

ンパク質などの多様なエフェクター分子とも相互作用ネットワークを形成する。このことで、イオンチャネルは、シグナル伝達分子や発現部位、細胞内環境の変化に対する多様な生理応答を可能としている。そこで本研究項目では G タンパク質共役型内向き整流性 K⁺チャネル (GIRK) の G タンパク質ファミリー選択的な活性化機構、ならびに脂質二重膜環境依存的な K⁺イオンチャネル (KcsA) の電流変化機構を解析することで、*in situ* におけるイオンチャネルの電流制御機構を解明する。

(3)動的立体構造解析による多剤耐性システムの機能メカニズムの解明

病原性細菌や癌の多剤耐性化は、医療分野における大きな問題である。多剤耐性菌や多剤耐性能を獲得したがん細胞において、薬剤は多剤耐性トランスポーターにより細胞外に排出される。多剤耐性トランスポーターの発現は、多剤耐性転写因子により制御されており、対をなす多剤耐性転写因子と多剤耐性トランスポーターは共通する薬剤を同一濃度域で認識する一つのシステムを構成している。よって、多剤耐性転写因子とトランスポーターが、どのようにして協調的に機能し、多剤耐性システムを成立させるのかを理解することは、細胞の薬剤耐性機能の基盤的理解のみならず、医療の発展にも貢献する。

我々は、多剤耐性転写因子が動的な構造平衡下にあり、多様な薬剤に対して構造選択機構により結合することを明らかにした。また薬剤結合に伴う多剤耐性転写因子の運動性増大は、多様な薬剤との高い結合親和性を担保する重要な役割を果たしていた。しかしながら、多剤耐性システムを構成する多剤耐性転写因子とトランスポーターが、共通する薬剤を同一濃度で認識し、協調的に機能する仕組みは不明である。そこで本研究項目では、これまで研究実績のある LmrR (*Sci. Rep.*, 2014) に加えて複数の多剤耐性転写因子および多剤耐性トランスポーターの機能的構造平衡およびその薬剤濃度依存性を解析し、多剤耐性システムの機能メカニズムを解明する。

4. 研究成果

(1) GPCR のシグナル制御機構の解明

①作動薬結合状態の GPCR 構造変化の可視化

様々なエフェクターと結合可能なβ₂AR の作動薬結合状態における溶液構造を、常磁性緩和促進 (PRE) 効果を用いることにより、活性を保持した状態で初めて可視化することに成功した (図 1 中央)。得られた作動薬結合状態 β₂AR の構造は、これまでに報告されているどの GPCR の構造とも異なっていた。シグナル伝達活性を抑制する逆作動薬結合状態における立体構造 (図 1 左) と比較すると、6 番目の膜貫通ヘリックス (TM6) が細胞内側から見て時計回りに約 90°回転していた。また、G タンパク質結合状態の立体構造 (図 1 右) と比較すると、TM6 の細胞内側が閉じていた。以上の結果は、作動薬のみが結合した状態では、β₂AR の TM6 の細胞内側は、逆作動薬結合状態と比較して回転はしているものの、エフェクター結合時のように開いていないことが示された。また、逆作動薬結合状態では離れて存在していた TM5、TM6 上の G タンパク質相互作用残基が、作動薬結合状態においては 1 つのクラスターを形成しており、このことが作動薬結合状態においてβ₂AR が G タンパク質と相互作用できる構造的な要因であることが明らかとなった (*Nat. Chem. Biol.*, 2020)。

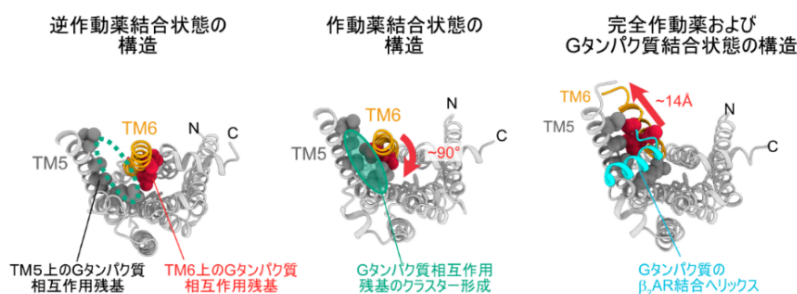


図 1. β₂AR の構造を細胞内側から見た図。(左) 逆作動薬結合状態の結晶構造 (PDB ID: 2RH1)。(中央) 作動薬結合状態の構造 (本研究の成果)。TM6 が時計回りに 90°回転して G 蛋白質との相互作用残基がクラスター (緑棒) を形成。(右) 完全作動薬と G タンパク質が結合した状態の結晶構造 (PDB ID: 3SN6)。G タンパク質のβ₂AR 相互作用ヘリックス (水色) が結合し、TM6 が 14 Å 程度開く。

②薬剤による GPCR 活性制御機構の解明

オピオイド系鎮痛薬が作用する GPCR である、μオピオイド受容体 (μOR) の構造を、μOR に対して非競合的に作用して、薬効度を制御することが薬理的解析から示唆されていた、BMS-986122 という薬剤が存在する状態で解析した。その結果、この薬剤が μOR の 3 番目の膜貫通ヘリックス (TM3) を認識して、複数の活性型構造の中でも細胞内側がより開いた完全活性型構造を安定化することで、薬効度が最も高い薬剤が結合した μOR のシグナル伝達活性をさらに上昇させる

ことを見出して、GPCR の活性がアロステリックに制御される機構を解明した (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2022)。

③GPCR-エフェクター分子複合体の形成機構の解明

ナノディスクの脂質二重膜に再構成した状態における、GRK によりリン酸化された β_2 AR や、 β_2 AR-アレスチン複合体の NMR 解析を行った。その結果、リン酸化された β_2 AR がアレスチンとの相互作用に有利な特有の構造を形成することや (*Nat. Commun.* 2018), アレスチンがリン酸化された β_2 AR の C 末端領域と膜貫通領域の両方と相互作用してはじめて活性型構造を取ることを見出した。このことにより、アレスチンの活性化に至るまでに形成される各状態において、アレスチンとの結合および活性化に有利な構造的特徴を独自に見出した (*Nat. Commun.* 2021)。このような構造的特徴を認識するようナノディスクを設計することにより、アレスチンシグナルを選択的に制御して、望ましい薬効を発揮するようなバイアスリガンドを合理的に開発することが期待される。

④脂質二重膜の組成による GPCR 活性制御の解明

代表的な GPCR であるアデノシン A_{2A} 受容体 (A_{2A} AR) を、脂質組成を制御できる脂質二重膜を持つ可溶性の粒子「ナノディスク」の脂質二重膜中に再構成した状態で構造解析した。その結果、ナノディスク中の A_{2A} AR には、シグナルを流さない不活性型構造と、異なる程度でシグナルを流す複数の活性型構造の多型が存在した。既存の薬剤は不活性型構造と活性型構造の存在比を変え、一方、脂質は複数の活性型構造の存在比を変化させ、それぞれが異なる機構でシグナル伝達活性を制御することを明らかにした (図 2, *Sci. Adv.*, 2020)。

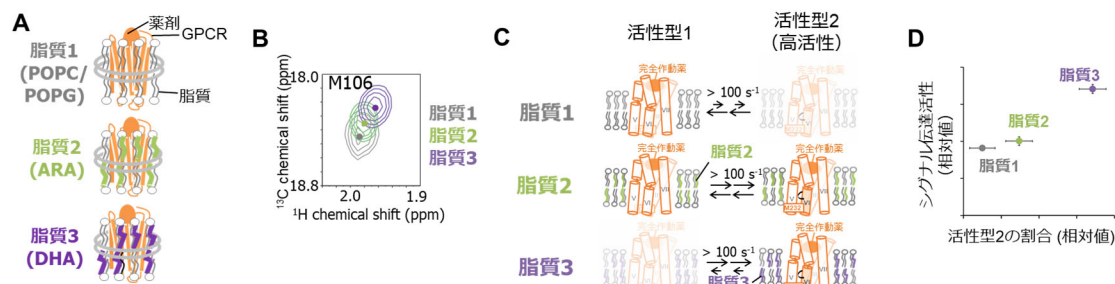


図 2. (A) 脂質組成の異なるナノディスクに再構成した A_{2A} AR の模式図。(B) 完全作用薬存在下におけるメチオニン 106 の NMR スペクトルの比較。化学シフトが連続的に変化しており、治療効果や副作用のシグナルを流す構造の存在割合が脂質により異なることが示された。(C) 脂質組成に応じた、 A_{2A} AR の構造多型の模式図。(D) NMR で明らかになった構造多型の存在割合に対して、シグナル伝達活性が相関する。

(2)イオンチャネルにおける電流制御機構の解明

io ファミリーの G タンパク質 ($G\alpha\beta\gamma$) が選択的に GIRK を開口させる構造機構を解明するため、膜貫通領域を含む GIRK キメラ体をナノディスクに再構成し、*io* ファミリーの G タンパク質との相互作用解析を行った。常磁性修飾を施した GIRK からの分子内 PRE 効果を利用して、 $G\alpha\beta\gamma$ 3 量体中の $G\alpha$ との原子間距離情報を収集した (図 3A)。得られた情報をもとに、ドッキング構造計算を行い、複数構造のアンサンブルから、分子量 470K を有する複合体構造モデルを構築することに成功した (図 3B)。得られた構造モデルと BRET 法を用いた細胞レベルでの相互作用実験を組み合わせ、 $G\alpha$ の αA ヘリックスを介した GIRK との結合が、活性制御の選択性を決定していることを明らかにした (*Nat. Commun.*, 2019)。

KcsA チャネルの電流制御機構を明らかにするため、NMR 法を用いた動的構造解析ならびにパッチクランプ法を用いた電流解析を行った。細胞内側に位置する細胞内ゲートの動的構造が変化し、細胞内側の K^+ が細胞外へ透過できない閉じた構造に構造平衡が遷移することで、 K^+ 透過活性が低下することを明らかにした。また変異体解析から、構造平衡の制御には TM ヘリックス同士の接触部位が重要であることが明らかとなった。さらに、チャネル電流解析から構造平衡による細胞内ゲートの開閉の遷移と K^+ 透過状態-非透過状態の活性変化のタイムスケールが一致していることを

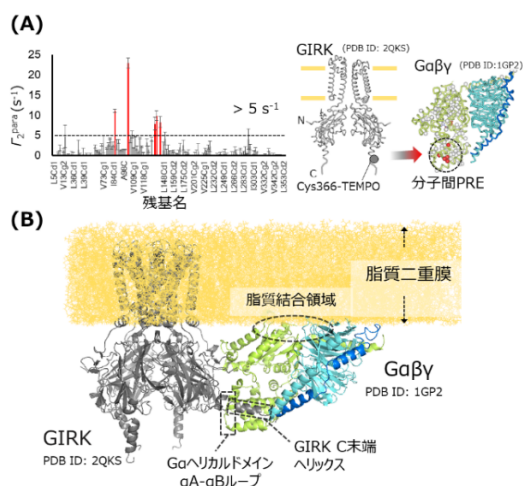


図 3. (A) GIRK の Cys366 から $G\alpha$ 上に観測された分子間 PRE (Γ_2^{para}) (B) PRE 情報に基づいて構築した GIRK と 3 量体 G タンパク質の複合体モデル構造

証明した (*Nat. Commun.*, 2020)。

また高分子量タンパク質の高感度 NMR 観測のために新たに開発した HSFPT 法を用いて、高分子量膜タンパク質 KirBac (ナノディスク中での見かけの分子量: 300K) の動的構造解析を行った結果、従来の解析法では検出困難であったマイナーコンフォメーションの存在を定量的に検出することに成功した (*J. Mag. Res.*, 2019)。

(3)動的立体構造解析による多剤耐性システムの機能メカニズムの解明

多剤耐性転写因子とそれに対応した多剤耐性トランスポーターは共通する薬剤を認識することで全体として多剤耐性システムを構成する。そこで、本研究においては、多剤耐性転写因子と多剤耐性トランスポーターの両方について、その機能メカニズムの解明を目指した。多剤耐性転写因子 QacR については、20 種以上の薬剤に対する結合が知られており、その転写活性化度は化合物によって異なるが、そのメカニズムは未解明であった。そこで、異なるレベルで活性化を引き起こす 6 種の薬剤と結合した状態、DNA 結合状態の QacR および薬剤に結合していない状態の QacR について、溶液中での構造を NMR 法により解析した。その結果、QacR がすべての状態で、活性・不活性構造をミリ秒で行き来する構造平衡にあること、また転写活性は薬剤に結合した際に QacR が活性構造を取る割合により決まることを明らかにした。その際、結合する薬剤分子の分子量が大きいほど QacR の構造平衡が大きく傾き、活性構造の割合が増えることを明らかにした (図 7C)。QacR は非結合時にも約 20%が活性化状態にあり、これが基底的なトランスポーターの発現を促していることが分かった (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2019)。併せて実施した別の多剤耐性転写因子 LmrR においても、複数構造間の構造平衡下にあること、またその時、非結合時にも一部が活性化状態にあることが観測されており (*Sci. Rep.*, 2014, 2017)、これが基底的なトランスポーターの発現を促す共通機構であることが判明した。

一方、多剤耐性トランスポーターについては、12 回膜貫通型の H⁺共役トランスポーターである PfMATE の解析を行った。H⁺共役トランスポーターについては、多くの構造が公開されているが、H⁺流入と共役して基質となる化合物を排出するメカニズムは解明されていなかった。そこで、様々な pH 条件下で PfMATE を構造解析することで、プロトン化状態を実験的に制御し、排出メカニズムを解析した。プロトン化状態に依存した化学シフトの変化とその際の構造情報を反映する溶媒 PRE 効果により、PfMATE が外向き (OF) と内向き (IF) 構造の構造平衡下にあり、脱プロトン状態では OF 構造を、プロトン化状態では IF 構造をとることを明らかにした。一方、細胞内側に存在する Glu163 と Asp165 を Ala に置換すると、脱プロトン状態でも平衡は IF 構造に移行し、これらの残基に対するプロトン化が構造平衡を制御することが明らかとなった。興味深いことに基質に対する親和性を検討した結果、OF 構造への結合は mM オーダーと弱い、IF 構造への結合は μ M オーダーと強いことが明らかとなった。また、IF 構造への基質結合は、PfMATE からのプロトン放出を促進した。よって、PfMATE は親和性駆動型の H⁺共役型トランスポーターであり、基質との相互作用がプロトン化した IF 構造に対して起こり、その後のプロトン放出により OF 構造へと構造転換し、H⁺共役型の基質排出が起こる。この際、IF 構造への基質結合親和性は、多剤耐性転写因子の結合強度と同程度であり、両者が協同で多剤耐性システムを構成することを可能にしていた (図 4, 投稿中)。

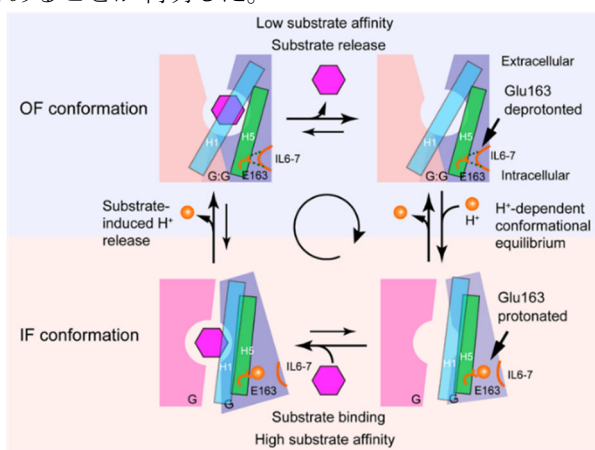


図 4 明らかとなった PfMATE の親和性駆動型の基質排出機構

非結合状態の PfMATE は OF/IF の構造平衡にある。基質となる化合物は IF 構造にしか結合できず、基質の結合は H⁺の解離を促し、OF 構造への移行 = 薬剤の排出を引き起こす。

(4)高分子量膜タンパク質複合体の動的構造解析手法の開発

膜タンパク質の *in situ* NMR 解析を行うための技術開発として、①高分子量膜タンパク質を観測するための洗練された安定同位体標識法 (*J. Biomol. NMR*, 2018)、②交換モンテカルロ法を用いた動的構造平衡の解析法の高度化 (*Nat. Chem. Biol.* 2020, *Sci. Rep.*, 2017)、③間接観測軸の周波数選択的励起を利用して単位時間あたりの測定感度を 6 倍以上増大させる手法 (*J. Magn. Res.*, 2019)、④細胞内タンパク質の NMR シグナルをリアルタイム観測する手法 (*J. Am. Chem. Soc.*, 2018, spotlight に採択, *Cell Rep*, 2020)、⑤これまで培ってきた ¹⁵N 直接観測技術 (*eMagRes.*, 2017) を用いて 300K を超える高分子量タンパク質の観測にも適用可能な N-CRINEPT 法 (*J. Med. Chem.*, 2020)、などを開発した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計44件（うち査読付論文 35件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Kaneko Shun, Imai Shunsuke, Asao Nobuaki, Kofuku Yutaka, Ueda Takumi, Shimada Ichio	4. 巻 119
2. 論文標題 Activation mechanism of the μ -opioid receptor by an allosteric modulator	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2121918119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2121918119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ueda Takumi, Imai Shunsuke, Shimada Ichio	4. 巻 336
2. 論文標題 Function-related dynamics of GPCRs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance	6. 最初と最後の頁 107164 - 107164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmr.2022.107164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiraishi Yutaro, Kofuku Yutaka, Ueda Takumi, Pandey Shubhi, Dwivedi-Agnihotri Hemlata, Shukla Arun K., Shimada Ichio	4. 巻 12
2. 論文標題 Biphasic activation of β -arrestin 1 upon interaction with a GPCR revealed by methyl-TROSY NMR	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27482-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takeuchi Koh, Kofuku Yutaka, Imai Shunsuke, Ueda Takumi, Tokunaga Yuji, Toyama Yuki, Shiraishi Yutaro, Shimada Ichio	4. 巻 11
2. 論文標題 Function-Related Dynamics in Multi-Spanning Helical Membrane Proteins Revealed by Solution NMR	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Membranes	6. 最初と最後の頁 604 - 604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/membranes11080604	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Koh, Misaki Imai, Tokunaga Yuji, Fujisaki Miwa, Kamoshida Hajime, Takizawa Takeshi, Hanzawa Hiroyuki, Shimada Ichio	4. 巻 60
2. 論文標題 Conformational Plasticity of Cyclic Ras Inhibitor Peptides Defines Cell Permeabilization Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 6567 ~ 6572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202016647	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹内恒、嶋田一夫	4. 巻 21
2. 論文標題 NMR法を用いた中分子環状ペプチドの立体構造解析と細胞内移行活性の理	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharm Stage	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹内恒	4. 巻 11
2. 論文標題 NMRを用いた動的構造解析への取り組みと創薬への展開	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本核磁気共鳴学会機関紙	6. 最初と最後の頁 27-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西田紀貴	4. 巻 93
2. 論文標題 バイオリクター型 in-cell NMR法の開発とRasの活性状態の観測への応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 819-823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 趙慶慈、嶋田一夫、西田紀貴	4. 巻 53
2. 論文標題 分子夾維系が変調するタンパク質の構造と機能	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 352-355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokunaga Yuji, Takeuchi Koh, Okude Junya, Ori Kazutomo, Torizawa Takuya, Shimada Ichio	4. 巻 63
2. 論文標題 Structural Fingerprints of an Intact Monoclonal Antibody Acquired under Formulated Storage Conditions via ¹⁵ N Direct Detection Nuclear Magnetic Resonance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 5360 ~ 5366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.0c00231	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhao Qingci, Fujimiya Ryu, Kubo Satoshi, Marshall Christopher B., Ikura Mitsuhiro, Shimada Ichio, Nishida Noritaka	4. 巻 32
2. 論文標題 Real-Time In-Cell NMR Reveals the Intracellular Modulation of GTP-Bound Levels of RAS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108074 ~ 108074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizukoshi Yumiko, Takeuchi Koh, Tokunaga Yuji, Matsuo Hitomi, Imai Misaki, Fujisaki Miwa, Kamoshida Hajime, Takizawa Takeshi, Hanzawa Hiroyuki, Shimada Ichio	4. 巻 6
2. 論文標題 Targeting the cryptic sites: NMR-based strategy to improve protein druggability by controlling the conformational equilibrium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabd0480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd0480	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwahashi Yuta, Toyama Yuki, Imai Shunsuke, Itoh Hiroaki, Osawa Masanori, Inoue Masayuki, Shimada Ichio	4. 巻 11
2. 論文標題 Conformational equilibrium shift underlies altered K ⁺ channel gating as revealed by NMR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19005-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumura Kazuki, Shimomura Takushi, Kubo Yoshihiro, Oka Takayuki, Kobayashi Naohiro, Imai Shunsuke, Yanase Naomi, Akimoto Madoka, Fukuda Masahiro, Yokogawa Mariko, Ikeda Kazuyoshi, Kurita Jun-ichi, Nishimura Yoshifumi, Shimada Ichio, Osawa Masanori	4. 巻 22
2. 論文標題 Mechanism of hERG inhibition by gating-modifier toxin, APETx1, deduced by functional characterization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Molecular and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12860-020-00337-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kano Hanaho, Toyama Yuki, Imai Shunsuke, Iwahashi Yuta, Mase Yoko, Yokogawa Mariko, Osawa Masanori, Shimada Ichio	4. 巻 10
2. 論文標題 Structural mechanism underlying G protein family-specific regulation of G protein-gated inwardly rectifying potassium channel	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10038-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Takumi, Kofuku Yutaka, Okude Junya, Imai Shunsuke, Shiraishi Yutaro, Shimada Ichio	4. 巻 11
2. 論文標題 Function-related conformational dynamics of G protein-coupled receptors revealed by NMR	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 409 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12551-019-00539-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Noritaka, Ito Yutaka, Shimada Ichio	4. 巻 1864
2. 論文標題 In situ structural biology using in-cell NMR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 129364 ~ 129364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2019.05.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toyama Yuki, Shimada Ichio	4. 巻 304
2. 論文標題 Frequency selective coherence transfer NMR spectroscopy to study the structural dynamics of high molecular weight proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance	6. 最初と最後の頁 62 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmr.2019.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toyama Yuki, Kontani Kenji, Katada Toshiaki, Shimada Ichio	4. 巻 5
2. 論文標題 Decreased conformational stability in the oncogenic N92I mutant of Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaax1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aax1595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Koh, Imai Misaki, Shimada Ichio	4. 巻 116
2. 論文標題 Conformational equilibrium defines the variable induction of the multidrug-binding transcriptional repressor QacR	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 19963 ~ 19972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1906129116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imai Shunsuke, Yokomizo Tomoki, Kofuku Yutaka, Shiraishi Yutaro, Ueda Takumi, Shimada Ichio	4. 巻 16
2. 論文標題 Structural equilibrium underlying ligand-dependent activation of 2-adrenoreceptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 430 ~ 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-019-0457-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terashima Y, Toda E, Itakura M, Otsuji M, Yoshinaga S, Okumura K, Shand FHW, Komohara Y, Takeda M, Kokubo K, Chen MC, Yokoi S, Rokutan H, Kofuku Y, Ohnishi K, Ohira M, Iizasa T, Nakano H, Okabe T, Kojima H, Shimizu A, Kanegasaki S, Zhang MR, Shimada I, Nagase H, Terasawa H, Matsushima K	4. 巻 11
2. 論文標題 Targeting FROUNT with disulfiram suppresses macrophage accumulation and its tumor-promoting properties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14338-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishida Noritaka, Komori Yuta, Takarada Osamu, Watanabe Atsushi, Tamura Satoko, Kubo Satoshi, Shimada Ichio, Kikkawa Masahide	4. 巻 11
2. 論文標題 Structural basis for two-way communication between dynein and microtubules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14842-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizumura Takuya, Kondo Keita, Kurita Masatoshi, Kofuku Yutaka, Natsume Mei, Imai Shunsuke, Shiraishi Yutaro, Ueda Takumi, Shimada Ichio	4. 巻 6
2. 論文標題 Activation of adenosine A2A receptor by lipids from docosahexaenoic acid revealed by NMR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaay8544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aay8544	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 上田卓見、嶋田一夫	4. 巻 51
2. 論文標題 NMR 解析の最前線：分子間相互作用と動的構造	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊細胞	6. 最初と最後の頁 596-599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 UEDA Takumi, SHIMADA Ichio	4. 巻 59
2. 論文標題 NMR Studies of Function-related Conformational Equilibria of GPCRs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seibutsu Butsuri	6. 最初と最後の頁 181 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.59.181	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西田紀貴、嶋田一夫	4. 巻 72
2. 論文標題 夾雑系の構造生物学	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 404-406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toyama Y, Kontani K, Katada T, Shimada I	4. 巻 5
2. 論文標題 Conformational landscape alternations promote oncogenic activities of Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 as revealed by NMR	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Adv.	6. 最初と最後の頁 eaav8945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aav8945	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimada I, Ueda T, Kofuku Y, Eddy MT, Wuthrich K	4. 巻 18
2. 論文標題 GPCR drug discovery: integrating solution NMR data with crystal and cryo-EM structures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat. Rev. Drug Discov.	6. 最初と最後の頁 59-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nrd.2018.180	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhai L, Wang S, Nara M, Takeuchi K, Shimada I, Ohwada T, Otani Y	4. 巻 83
2. 論文標題 Application of C-terminal 7-azabicyclo[2.2.1]heptane to stabilize α -strand-like extended conformation of a neighboring α -amino acid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 13063-13079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01756	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiki T, Egawa D, Kumagai K, Kojima C, Fujiwara T, Takeuchi K, Shimada I, Hanada K, and Takahashi H	4. 巻 293
2. 論文標題 Phosphoinositide binding by the PH domain in ceramide transfer protein (CERT) is inhibited by hyperphosphorylation of an adjacent serine-repeat motif	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 11206-11217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.002465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 5.Takaoka Y, Uchinomiya S, Kobayashi D, Endo M, Hayashi T, Fukuyama Y, Hayasaka H, Miyasaka, M, Ueda T, Shimada I, Hamachi I	4. 巻 4
2. 論文標題 Endogenous membrane receptor labeling by reactive cytokines and growth factors to chase their dynamics in live cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem	6. 最初と最後の頁 1451-1464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chempr.2018.03.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上田 卓見、嶋田 一夫	4. 巻 69
2. 論文標題 NMRで標的タンパク質の機能から創薬を	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 315-319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.2425200823	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi Yutaro, Natsume Mei, Kofuku Yutaka, Imai Shunsuke, Nakata Kunio, Mizukoshi Toshimi, Ueda Takumi, Iwai Hideo, Shimada Ichio	4. 巻 9
2. 論文標題 Phosphorylation-induced conformation of β 2-adrenoceptor related to arrestin recruitment revealed by NMR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-02632-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Toyama Yuki, Kano Hanaho, Mase Yoko, Yokogawa Mariko, Osawa Masanori, Shimada Ichio	4. 巻 115
2. 論文標題 Structural basis for the ethanol action on G-protein-activated inwardly rectifying potassium channel 1 revealed by NMR spectroscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 3858 ~ 3863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1722257115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mochizuki Ayano, Saso Arata, Zhao Qingci, Kubo Satoshi, Nishida Noritaka, Shimada Ichio	4. 巻 140
2. 論文標題 Balanced Regulation of Redox Status of Intracellular Thioredoxin Revealed by in-Cell NMR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society (selected as JACS Spotlights)	6. 最初と最後の頁 3784 ~ 3790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b00426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minato Yuichi, Ueda Takumi, Machiyama Asako, Iwai Hideo, Shimada Ichio	4. 巻 7
2. 論文標題 Dynamic domain arrangement of CheA-CheY complex regulates bacterial thermotaxis, as revealed by NMR	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-16755-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kofuku Yutaka, Yokomizo Tomoki, Imai Shunsuke, Shiraishi Yutaro, Natsume Mei, Itoh Hiroaki, Inoue Masayuki, Nakata Kunio, Igarashi Shunsuke, Yamaguchi Hideyuki, Mizukoshi Toshimi, Suzuki Ei-ichiro, Ueda Takumi, Shimada Ichio	4. 巻 71
2. 論文標題 Deuteration and selective labeling of alanine methyl groups of α -2-adrenergic receptor expressed in a baculovirus-insect cell expression system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomolecular NMR	6. 最初と最後の頁 185-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10858-018-0174-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama Tatsuro, Imai Shunsuke, Kusakizako Tsukasa, Hattori Motoyuki, Ishitani Ryuichiro, Nureki Osamu, Ito Koichi, Maturana Andres D, Shimada Ichio, Osawa Masanori	4. 巻 7
2. 論文標題 Functional roles of Mg ²⁺ binding sites in ion-dependent gating of a Mg ²⁺ channel, MgtE, revealed by solution NMR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e31596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.31596	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tokunaga Yuji, Takeuchi Koh, Shimada Ichio	4. 巻 22
2. 論文標題 Forbidden Coherence Transfer of ¹⁹ F Nuclei to Quantitatively Measure the Dynamics of a CF ₃ -Containing Ligand in Receptor-Bound States	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1492 ~ 1492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules22091492	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomita Atsuhiko, Zhang Mingfeng, Jin Fei, Zhuang Wenhui, Takeda Hironori, Maruyama Tatsuro, Osawa Masanori, Hashimoto Ken-ichi, Kawasaki Hisashi, Ito Koichi, Dohmae Naoshi, Ishitani Ryuichiro, Shimada Ichio, Yan Zhiqiang, Hattori Motoyuki, Nureki Osamu	4. 巻 8
2. 論文標題 ATP-dependent modulation of MgtE in Mg ²⁺ homeostasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-00082-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sawazaki Ryoichi, Imai Shunsuke, Yokogawa Mariko, Hosoda Nao, Hoshino Shin-ichi, Mio Muneyo, Mio Kazuhiro, Shimada Ichio, Osawa Masanori	4. 巻 8
2. 論文標題 Characterization of the multimeric structure of poly(A)-binding protein on a poly(A) tail	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19659-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ito Shinya, Ogawa Koji, Takeuchi Koh, Takagi Motoki, Yoshida Masahito, Hirokawa Takatsugu, Hirayama Shoshiro, Shin-ya Kazuo, Shimada Ichio, Doi Takayuki, Goshima Naoki, Natsume Tohru, Nagata Kazuhiro	4. 巻 292
2. 論文標題 A small-molecule compound inhibits a collagen-specific molecular chaperone and could represent a potential remedy for fibrosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 20076 ~ 20085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.815936	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Toyama Yuki, Mase Yoko, Kano Hanaho, Yokogawa Mariko, Osawa Masanori, Shimada Ichio	4. 巻 1684
2. 論文標題 Nuclear Magnetic Resonance Approaches for Characterizing Protein-Protein Interactions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology (invited review)	6. 最初と最後の頁 115 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7362-0_10	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計86件(うち招待講演 64件/うち国際学会 32件)

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Function-Related Dynamics of Membrane Proteins by NMR
3. 学会等名 Xingda Lecture (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Function-related Dynamics of GPCRs
3. 学会等名 ISMAR-APNMR-NMRSJ2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Function-related dynamics of GPCR by NMR
3. 学会等名 PacifiChem (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Membrane protein function by NMR
3. 学会等名 PDB 50th Anniversary Symposium in Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koh Takeuchi
2. 発表標題 Targeting cryptic sites: NMR-based strategy to improve protein druggability by controlling conformational equilibrium
3. 学会等名 ISMAR-APNMR-NMRSJ2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内恒
2. 発表標題 Ras阻害環状ペプチドの構造的柔軟性が決める細胞内移行性
3. 学会等名 第59回 生物物理学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内恒
2. 発表標題 溶液 NMR による多様な創薬モダリティに対する動的構造創薬
3. 学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田紀貴
2. 発表標題 細胞内生命現象をリアルタイム観測するNMR法の開発と応用
3. 学会等名 ISMAR-APNMR-NMRSJ2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田紀貴
2. 発表標題 分子夾雜環境が変調するタンパク質の構造と機能
3. 学会等名 第21回蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Structural equilibrium underlying ligand-dependent activation of GPCR
3. 学会等名 "Emerging Topics in Biomolecular Magnetic Resonance" seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Function-related Dynamics of G-protein-coupled Receptors
3. 学会等名 RIKEN BDR Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 in situ function-related dynamical analyses of proteins
3. 学会等名 第59回 NMR討論会(2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 in situ 動的構造からみたタンパク質の機能解明と超高磁場への期待
3. 学会等名 よこはまNMR研究会 第65回ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田紀貴
2. 発表標題 試験管内と細胞内での蛋白質の活性の違いを定量する in-cell NMRの開発
3. 学会等名 新学術領域「分子夾雑化学」オンラインセミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内恒
2. 発表標題 NMRを用いた動的構造解析への取り組みと創薬への展開
3. 学会等名 第59回 NMR 討論会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内恒
2. 発表標題 NMRを用いた動的構造解析による多剤耐性機構の理解
3. 学会等名 第5回トランスポーター研究会関東部会 (JTRAK2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Function-related dynamics of membrane proteins
3. 学会等名 日本薬学会・韓国薬学会合同シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Function-related dynamics of proteins -G protein signaling-
3. 学会等名 The 8th Asia-Pacific NMR Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 NMR for high-molecular-weight proteins
3. 学会等名 第58回NMR討論会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Function-related dynamics of GPCR by NMR
3. 学会等名 第100回日本化学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Ueda, Ichio Shimada
2. 発表標題 Conductance of P2X4 receptor is determined by conformational equilibrium in the transmembrane region
3. 学会等名 The 8th Asia-Pacific NMR symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koh Takeuchi, Imai Misaki, and Ichio Shimada
2. 発表標題 Conformational equilibrium defines variable transcriptional repression of a multidrug binding transcriptional repressor, QacR
3. 学会等名 The 8th Asia-Pacific NMR symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内恒, 水越弓子, 徳永裕二, 滝沢剛, 半沢 宏之、嶋田一夫
2. 発表標題 構造平衡制御によるタンパク質のドラッグアピリティの改善
3. 学会等名 第58回NMR討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koh Takeuchi, Yumiko Mizukoshi, Yuji Tokunaga, Hitomi Matsuo, Takeshi Takizawa, Hiroyuki Hanzawa, and Ichio Shimada.
2. 発表標題 Targeting the cryptic sites: NMR-based strategy to improve the druggability of proteins by controlling the conformational equilibrium
3. 学会等名 第57 回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内恒,水越弓子,徳永裕二,滝沢剛,半沢 宏之、嶋田一夫
2. 発表標題 Conformational equilibrium defines transcriptional repression of multidrug binding transcriptional repressors
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noritaka Nishida, Ichio Shimada
2. 発表標題 Real-time observation of the biological events within living cells using in-cell NMR
3. 学会等名 The 8th Asia-Pacific NMR symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田紀貴
2. 発表標題 NMRとクライオ電頭を用いた細胞質ダイニンの微小管親和性制御機構の解明
3. 学会等名 第20回若手NMR研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田紀貴
2. 発表標題 細胞内非1:1相互作用によるタンパク質活性制御機構の in-cell NMR観測
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Developments and applications of novel NMR methods to characterize function-related dynamics of high molecular weight proteins
3. 学会等名 XLVII National Congress on Magnetic Resonance (プレナリー講演)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Function-related dynamics of proteins-G protein and arrestins signaling by GPCR
3. 学会等名 2. International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 2018 (プレナリー講演)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Function-related dynamics of membrane proteins
3. 学会等名 PSJ-PSK Joint Symposium, Annual meeting of PSJ (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Function-related dynamics of membrane proteins -G-protein coupled inwardly rectifying K ⁺ channel-
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Function-related dynamics of membrane proteins -G-protein coupled inwardly rectifying K+ channel-
3. 学会等名 4.Asian Biophysics Symposium, Australian Society for Biophysics Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Function-related dynamics of membrane proteins -G-protein coupled inwardly rectifying K+ channel-
3. 学会等名 2018 Louis-Jeantet Symposium, Centre Medical Universitaire (CMU) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koh Takeuchi
2. 発表標題 Dynamic structure-guided optimization of ligand
3. 学会等名 The Israeli 2018 Magnetic Resonance Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koh Takeuchi, Yuji Tokunaga, Yumiko Mizukoshi, Ichio Shimada
2. 発表標題 Dynamic structure-guided optimization of ligand using FCT method
3. 学会等名 International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Dynamics of Membrane Proteins, -gating mechanism of the ethanol-induced activation of GIRK-
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, WCP201 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koh Takeuchi
2. 発表標題 Mechanism of multidrug resistance transcriptional regulation revealed by dynamic analysis using NMR
3. 学会等名 The Protein Society 32nd Annual symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichio Shimada
2. 発表標題 Developments and applications of novel NMR methods to characterize function-related dynamics of high molecular weight proteins
3. 学会等名 Advanced Biological Chemistry Mini-symposium, Institute of Biological Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田紀貴 嶋田一夫
2. 発表標題 in-cell NMR法を用いた細胞内生命反応のリアルタイム観測
3. 学会等名 よこはまNMR研究会 第62回ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内恒
2. 発表標題 バイオ計測とバイオITの融合による創薬プラットフォーム技術の構築とその展開
3. 学会等名 平成30年度産技連 関東甲信越静地域部会 食品・バイオ分科会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田紀貴 嶋田一夫
2. 発表標題 in-cell NMR法を用いた細胞内生命現象のリアルタイム観測
3. 学会等名 日本分子生物学会第41回年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内恒 水越弓子 徳永裕二 滝沢剛 半沢宏之 嶋田一夫
2. 発表標題 禁制コヒーレント遷移を用いたリガンドの動的構造最適化
3. 学会等名 第57回NMR討論会（誌上開催）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内恒 嶋田一夫
2. 発表標題 構造平衡により規定される多剤結合転写因子QacRの可変的転写制御
3. 学会等名 第56回生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内恒 嶋田一夫
2. 発表標題 多剤耐性転写制御の動的構造機能解析
3. 学会等名 第18回蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石 勇太郎 夏目 芽依 幸福 裕 今井 駿輔 中田 國夫 水越 利巳 上田 卓見 岩井 秀夫 嶋田 一夫
2. 発表標題 Gタンパク質共役型受容体のシグナル伝達制御機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白石 勇太郎 夏目 芽依 幸福 裕 今井 駿輔 中田 國夫 水越 利巳 上田 卓見 岩井 秀夫 嶋田 一夫
2. 発表標題 区分同位体標識を用いた 2アドレナリン受容体のリン酸化によるシグナル制御機構の解明
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏目 芽依 白石 勇太郎 幸福 裕 今井 駿輔 中田 國夫 水越 利巳 上田 卓見 岩井 秀夫 嶋田 一夫
2. 発表標題 2アドレナリン受容体のリン酸化によるシグナル制御機構の解明
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩橋 優太、外山 侑樹、今井 駿輔、大澤 匡範、嶋田 一夫
2. 発表標題 カリウムチャネルのミリ秒オーダーの開閉の構造機構の解明
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加納 花穂、外山 侑樹、今井 駿輔、岩橋 優太、間瀬 瑤子、横川 真梨子、大澤 匡範、嶋田 一夫
2. 発表標題 Gタンパク質のファミリー選択的なK ⁺ チャネル活性制御機構の構造生物学的解明
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 外山 侑樹 加納 花穂 間瀬 瑤子 横川 真梨子 大澤 匡範 嶋田 一夫
2. 発表標題 Gタンパク質共役型内向き整流性カリウムチャネルのエタノール依存的な活性化機構の解明
3. 学会等名 第57回NMR討論会（誌上開催）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 幸福 裕、上田 卓見、奥出 順也、白石 勇太郎、夏目 芽依、横溝 智貴、今井 駿輔、近藤 啓太、水村 拓也、鈴木 志歩、伊藤 寛晃、井上 将行、中田 國夫、五十嵐 俊介、山口 秀幸、水越 利巳、鈴木 栄一郎、嶋田 一夫
2. 発表標題 昆虫細胞発現系における安定同位体標識法の開発とGタンパク質共役型受容体のNMR解析
3. 学会等名 第20回若手NMR研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Qingci Zhao, 藤宮璃勇, Chris Marshall, 伊倉光彦, 西田紀貴, 嶋田一夫
2. 発表標題 ゲノム編集技術を活用した細胞内Rasの活性制御機構のin-cell NMR観測
3. 学会等名 第16回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(PPF2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Functional dynamics of membrane proteins by NMR
3. 学会等名 Department Seminar, The Scripps Research Institute, La Jolla (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 核磁気共鳴法による膜タンパク質のin situ 機能解明
3. 学会等名 DSSBシンポジウム 構造生命科学のフロンティア、理研 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Functional dynamics of membrane proteins by NMR
3. 学会等名 KMRS Award Lecture, Koran Magnetic Resonance Society Annual Meeting, Busan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Developments and applications of multiple quantum NMR methods to characterize functional dynamics of high molecular weight proteins
3. 学会等名 The 5th Conference of the Asia Pacific Protein, Bangsean (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Functional dynamics of proteins by NMR
3. 学会等名 The Protein Society 31st Annual Symposium, Montreal (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 核磁気共鳴法によるタンパク質のin situ 機能解明
3. 学会等名 NMR共用プラットフォームシンポジウム -高磁場NMRを核としたプラットフォームの新たな展開-, 理研 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Functional dynamics of proteins by NMR
3. 学会等名 J-PARK international symposium, Tokai (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Developments and applications of novel NMR methods to characterize functional dynamics of high molecular weight proteins
3. 学会等名 2017 Taiwan-Japan Biomedical Symposium on Magnetic Resonance, Tainan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Function-related dynamics of membrane proteins by NMR
3. 学会等名 The 4th membrane protein workshop 2017, Taipei (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Developments and applications of novel NMR methods to characterize functional dynamics of high molecular weight proteins
3. 学会等名 The 15th Chinese Biophysics Congress, Shanghai (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 Studying Proteins inside Eukaryotic Cells in NMR
3. 学会等名 The 62nd Annual Meeting Biophysical Society, San Francisco (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 NMRによる膜タンパク質のin situ機能解明
3. 学会等名 機能タンパク質の構造と機能のダイナミクスとそれに基づく細胞・生体システム作動機構の研究拠点の形成、生理研（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋田一夫
2. 発表標題 NMRによる膜タンパク質のin situ機能解明
3. 学会等名 平成29年度第2回生物構造学研究会、神楽坂（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田卓見、嶋田一夫
2. 発表標題 Functional dynamics of membrane proteins revealed by NMR
3. 学会等名 蛋白質科学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田卓見、嶋田一夫
2. 発表標題 安定同位体標識法の応用による、蛋白質の動的構造の解明
3. 学会等名 第56回NMR討論会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田卓見、湊雄一、町山麻子、岩井秀夫、嶋田一夫
2. 発表標題 NMR法により解明した、マルチドメイン蛋白質複合体CheA-CheYの動的ドメイン間相互作用による走温性制御機構
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中田國夫、五十嵐俊介、幸福裕、上田卓見、白石勇太郎、夏目芽依、横溝智貴、今井俊輔、水越利巳、鈴木榮一郎、嶋田一夫
2. 発表標題 昆虫細胞発現系におけるアラニン選択的安定同位体標識法の開発と脂質二重膜中の 2-アドレナリン受容体への応用
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横溝智貴、今井俊輔、幸福裕、上田卓見、白石勇太郎、夏目芽依、中田國夫、五十嵐俊介、水越利巳、鈴木榮一郎、嶋田一夫
2. 発表標題 アラニン側鎖メチル基を観測対象とした 2-アドレナリン受容体のシグナル伝達機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏目芽依、白石勇太郎、幸福裕、今井俊輔、中田國夫、水越利巳、上田卓見、岩井秀夫、嶋田一夫
2. 発表標題 2アドレナリン受容体のリン酸化によるシグナル制御機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石勇太郎、夏目芽依、幸福裕、今井駿輔、中田國夫、水越利巳、上田卓見、岩井秀夫、嶋田一夫
2. 発表標題 区分同位体標識を用いた 2アドレナリン受容体のリン酸化によるシグナル制御機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 幸福裕、上田卓見、嶋田一夫
2. 発表標題 動的構造に着目したGタンパク質共役型受容体の機能解明
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹内 恒、今井 美咲、徳永 裕二、嶋田 一夫
2. 発表標題 動的構造解析による多剤耐性転写制御因子の非特異的かつ高親和性な結合メカニズムの解明
3. 学会等名 第55回生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹内 恒、嶋田 一夫
2. 発表標題 Mechanism of multidrug resistance transcriptional regulation revealed by quantitative dynamic analysis using site-specific isotope labeling
3. 学会等名 第56回日本核磁気共鳴学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩橋 優太、外山 侑樹、今井 駿輔、大澤 匡範、嶋田 一夫
2. 発表標題 カリウムチャネルのミリ秒オーダーの開閉の構造機構の解明
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加納 花穂、外山 侑樹、岩橋 優太、間瀬 瑤子、横川 真梨子、大澤 匡範、嶋田 一夫
2. 発表標題 Gタンパク質のファミリー選択的なK ⁺ チャネル活性制御機構の解明
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hanaho Kano, Yuki Toyama, Yoko Mase, Mariko Yokogawa, Masanori Osawa, and Ichio Shimada
2. 発表標題 Dynamic regulation of GDP binding to G proteins revealed by magnetic field-dependent NMR relaxation analyses
3. 学会等名 2017 Taiwan-Japan Biomedical Symposium on Magnetic Resonance (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 外山 侑樹、加納花穂、間瀬瑤子、横川真梨子、大澤匡範、嶋田一夫
2. 発表標題 緩和速度の磁場依存性解析によるGタンパク質へのGDP結合の動的制御機構の解明
3. 学会等名 第56回NMR討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田紀貴、嶋田一夫
2. 発表標題 Real-time observation of the biological events within living cells using in-cell NMR
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田紀貴、嶋田一夫
2. 発表標題 Real-time observation of the biological events within living cells using in-cell NMR
3. 学会等名 ConBio2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田紀貴、嶋田一夫
2. 発表標題 Real-time observation of the biological events within living cells using in-cell NMR
3. 学会等名 JST-Mirai symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 望月綾野、佐宗新、久保智史、西田紀貴、嶋田一夫
2. 発表標題 酸化ストレスに対する細胞内Trxの細胞応答のin-cell NMR観測
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 趙慶慈、藤宮璃勇、Chris Marshall、伊倉光彦、西田紀貴、嶋田一夫
2. 発表標題 in-cell NMR法による細胞内環境下におけるRasの活性状態の評価
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 趙慶慈、藤宮璃勇、Chris Marshall、伊倉光彦、西田紀貴、嶋田一夫
2. 発表標題 in-cell NMR法による細胞内環境下におけるRasの活性状態の評価
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

理化学研究所 生命機能科学研究センター 生体分子動的構造研究チーム https://www.bdr.riken.jp/jp/research/labs/shimada-i/index.html 東京大学薬学部 生命物理化学教室ホームページ https://biophys.f.u-tokyo.ac.jp/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	上田 卓見 (Ueda Takumi) (20451859)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・准教授 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	竹内 恒 (Takeuchi Koh) (20581284)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究グループ長 (82626)	
研究分担者	西田 紀貴 (Nishida Noritaka) (50456183)	千葉大学・大学院薬学研究院・教授 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関