

機関番号：12601

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17012009

研究課題名（和文） がん遺伝子産物の構造的ライフサイエンス

研究課題名（英文） Structural basis for carcinogenesis and cancer metastasis by oncogene products

研究代表者

濡木 理 (NUREKI OSAMU)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：10272460

研究成果の概要（和文）：X線結晶構造解析を用いて、発がんおよびがん細胞の転移のメカニズムや免疫応答のメカニズムを原子分解能レベルで解明し、これに基づいて新規の抗がん剤の開発を行い、効果的ながん治療を目指す。発がんに関しては、細胞の分化を促進する TGF- β シグナルの下流で細胞内においてシグナルを伝達する分子に着目してシグナル伝達因子同士の複合体の構造解析を行う。がん細胞の転移・浸潤に関しては、細胞骨格の再形成、開口放出による細胞膜の供給に働くタンパク質（複合体）の X 線結晶構造解析を行う。また、免疫応答のメカニズム解明に関しては、Toll-like receptor (TLR) の下流で前炎症性サイトカインの転写を誘導する IRF-5 やインターフェロンの転写を誘導する IRF-7 と相互作用するタンパク質の複合体の構造解析を行い、効果的ながん治療に資する薬剤の設計を目指す。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the mechanism of carcinogenesis, cancer metastasis and anti-tumor immune reaction, atomic structures of the player, the oncoproteins and anti-oncoproteins will be determined by X-ray crystallography. Based on the structures, new anti-cancer drug will be developed to achieve an efficient cancer treatment. For carcinogenesis, we focus on TGF- β signal under which many transcription regulatory molecules interplay for cellular development signal transduction. For cancer metastasis and invasion, we focus on proteins responsible for cytoskeleton reorganization and plasma membrane supply coupled with exocytosis. For innate immune reaction, we focus on Toll-like receptor (TLR) and its endogenous ligands, and on IRF transcriptional regulators acting mainly under the control of TLR to activate the transcription of proinflammatory cytokines and γ -interferon.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	25,000,000	0	25,000,000
2006 年度	23,500,000	0	23,500,000
2007 年度	25,000,000	0	25,000,000
2008 年度	30,860,000	0	30,860,000
2009 年度	25,000,000	0	25,000,000
総計	129,360,000	0	129,360,000

研究分野：構造生物学

科研費の分科・細目：生物科学・構造生物化学

キーワード：がん化、がん細胞の転移、細胞骨格再構築、開口放出、転写因子、自然免疫

1. 研究開始当初の背景

がんは 1990 年半ば以降我が国の死因のトップを占め続けており、国民の生命を脅かす最大の脅威である。しかし、外科的切除や放射線療法等の治療法は限界に達しつつあり、一方で化学療法も、抗がん剤の低特異性による甚大な副作用が問題となっている。さらに、術後の機能不全や化学療法による副作用ががん患者の QOL を低下させ、社会復帰を阻む原因となっている。これまでに、がんの原因分子を標的とした薬剤が開発され、いくつかのがんではある程度の治療効果をあげている。しかし、これらの薬剤が有効ながんは限られている上、変異を起こした標的分子に対しては薬効が低い。この為、他のがんに対する同様の特効薬開発、または変異を起こした標的分子に特異的に作用する薬剤の開発が急務となっている。本計画では、がんを誘発する変異体がん遺伝子・がん抑制遺伝子タンパク質の動的な立体構造を X 線結晶構造解析・計算機シミュレーションを駆使して解明し、変異分子特異的抗がん剤を設計することを目的とする。

2. 研究の目的

X 線結晶構造解析を用いて、発がんおよびがん細胞の転移のメカニズムや腫瘍免疫のメカニズムを原子分解能レベルで解明し、これに基づいて新規の抗がん剤の設計を行い、効果的ながん治療を目指す。発がんに関しては、細胞の分化を促進する TGF- β シグナルおよび細胞の増殖を促進する Wnt/ β カテニンシグナルや NF κ b シグナルに着目して、シグナル伝達因子同士の複合体の構造解析を行う。がん細胞の転移・浸潤に関しては、細胞骨格の再形成、開口放出による細胞膜の供給や脂質メディエーターの産生を介してがん細胞の転移・浸潤に働くタンパク質（複合体）の X 線結晶構造解析を行う。TGF- β シグナルに関しては、その末端で核内において転写因子の活性調節を行うがん抑制遺伝子タンパク質の研究を行う。また、免疫応答のメカニズム解明に関しては、Toll-like receptor (TLR) やその下流で NF κ b シグナルの伝達に働くタンパク質の構造解析を行い、効果的ながん治療に資する薬剤の設計を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、がんを誘発する変異体タンパク質の立体構造を X 線結晶構造解析・計算機シミュレーションを駆使して解明し、変異分子特異的抗がん剤を設計することを目的とする。我々はすでに、EGF 受容体と EGF の活性化複合体の構造解析に成功し、Pertuzumab や Herceptin 等の作用機構を世界に先駆けて解明した実績を持つ (H. Ogiso *et al.*, *Cell*, 2002)。次に、デザインした阻害剤を *in*

vitro, *vivo* で評価するだけでなく、当該蛋白質との複合体の構造解析を行い、阻害剤デザインへのフィードバックを行うことで、より副作用が少なく薬効性の優れた抗がん剤を設計する。一方で、このような抗腫瘍活性を持つのは低分子や抗体だけではない。すでに、がんゲノミクス解析を含めた従来の研究から、強力な抗腫瘍活性を持つ蛋白質が同定されている。本研究の第 2 の戦略として、抗腫瘍蛋白質と標的分子複合体の構造機能解析を行い、抗腫瘍活性の分子機構を解明することで、新たな抗がん剤の設計に結びつける。

4. 研究成果

がん細胞の転移・浸潤に必須な細胞骨格再形成および開口放出に働くタンパク質の立体構造解析

<細胞骨格の再形成> 我々は、アクチンフィラメントの再形成に必須な Rac1 および Cdc42、その GEF である Asef2、およびその活性化因子である APC (Wnt/ β -catenin 増殖シグナル下流で働く大腸がん抑制遺伝子産物) の大腸菌による大量調製系を確立し、3 者複合体の結晶化を行った。すでに Asef2 と APC (arm; アルマジロリポドメイン) を共発現し、イオン交換カラム、ヘパリンカラム、ゲルろ過カラムを用いて高純度の Asef2·APC-arm 2 者複合体の大量調製に成功し、結晶化スクリーニングを行っており、予備的な結晶の作成に成功している。現在結晶化条件の再検討を行っている。

さらに、Rho により活性化されてアクチンの重合を触媒するヒト血小板由来の Formin (DAAM; Dishevelled-associated activator of morphogenesis) の FH₂ ドメインの構造を 2.8Å 分解能で決定した(図 1)。本 FH₂ ドメインは 2 量体のリング構造を形成しているが、このリングの配向がこれまでのマウス mDial や酵母 Bni1p のものと著しく異なっていた。特にリンカードメインが 2 次構造を取ることで縮んだリング構造を取っており、このリンカードメインの長さをいろいろ変えた変異

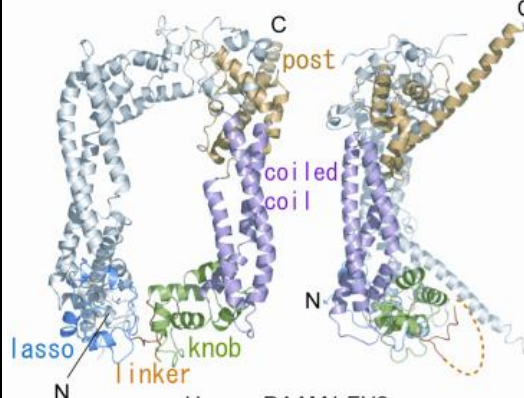


図 1 DAAM の FH₂ ドメインの結晶構造

体を作成したところ、アクチン重合活性が急激に低下することが判明した。このことから、リンカードメインが伸縮することにより FH₂ ドメインの環構造が開閉し連続的にアクチンを重合するという新規のモデルを提唱した。

<開口放出による細胞膜の供給> 開口放出時の膜融合制御に働き、がんとの関連が示唆されてきた RalA に関しては、そのエフェクターであり輸送小胞と細胞膜の繫留に働く Exocyst 複合体を GST-RalA を bait としたアフィニティーカラムを用いてブタ脳から精製する方法を確立し、低温電子顕微鏡をつかった単粒子解析を行った。また、同アフィニティー精製の結果、Ral GAP を新規に同定することに成功した。最近、卵巣がんにおいて Rab25 が高発現し、腫瘍の成長に働いていることが発表された。本研究では、出芽酵母の Rab (輸送小胞と細胞膜の結合に働く低分子量 G タンパク質) に相当する Sec4p の GEF である Sec2p の GEF ドメインの結晶構造を 3.0 Å 分解能で決定した(図 2)。本 GEF ドメインは、トロポミオシンに酷似した新規のコイルドコイル構造を持ち、この構造の中央付近

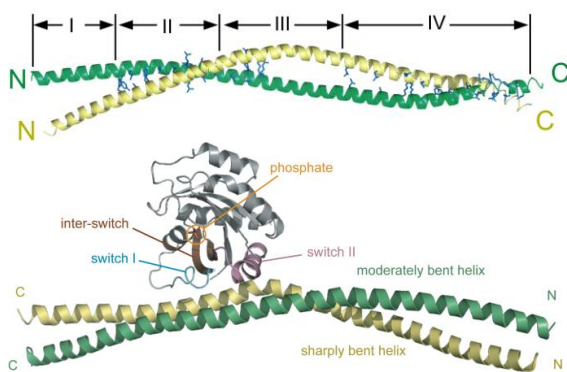


図 2 Sec2p (上) および Sec2p・Sec4p 複合体(下)の結晶構造

より明らかにした。さらに、Sec2p と Sec4p の複合体の結晶構造を 2.7 Å 分解能で決定した(図 2)。この複合体形成に伴い、Sec2p と Sec4p がお互いに構造変化して主に疎水性相互作用で結合し、その結果 Sec4p では Switch I, II 領域が大きく構造変化することで、Switch I のヌクレオチドポケットの構造が変化し、GDP が追い出されると言う、Rab の新規の動的な活性化機構を明らかにした。

脂質メディエーター産生によるがん細胞の転移・浸潤と阻害剤の創出

ENPP (Eukaryotic Nucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase) ファミリー蛋白質は高等真核生物の細胞外に存在するホスホジエステラーゼ活性をもつ酵素群で、骨形成、血管形成、ミエリン形成など様々な生命現象に関与する。その一方で、

ENPP ファミリー蛋白質は癌、糖尿病、骨粗鬆症などの疾病を惹起する。哺乳類では基質特異性の異なる ENPP ファミリー蛋白質が 7 種類知られており、それぞれ異なる生理機能に関与する。ENPP2 は N 末端に分泌シグナル配列をもつ分泌蛋白質である。ENPP2 はもともと、メラノーマ患者などの血中に多く存在する因子、オートタキシン (ATX) として発見され、血中でリゾホスファチジルコリン (LPC) を基質として分解し、リゾホスファチジン酸 (LPA) を産生する。LPA は近年、脂質性メディエーターとして注目されているシグナル伝達分子であり、GPCR の活性化を介して、細胞増殖や遊走、創傷治癒、脳神経系の発達・分化、血管形成など様々な生命現象に関わる。その一方で ENPP2 は悪性腫瘍から分泌され、自身の細胞運動性を促進することで、乳がん、肺がん、脳腫瘍など様々な癌の悪性化に働いている。また、癌以外にも、動脈硬化、肺線維症、神経因性疼痛など様々なヒト疾患に関与することも報告されている。我々は、マウス由来の ENPP2 と脂肪酸種の異なる 5 種類の LPA の複合体の立体構造を X 線結晶構造解析によって決定した結果、これまで機能がよくわかっていなかったソマトメジン B 様ドメインとヌクレアーゼ様ドメインが触媒ドメインの両側から相互作用し、触媒ドメイン中の脂質結合ポケットの構造を安定化していることを明らかにした (図 3)。

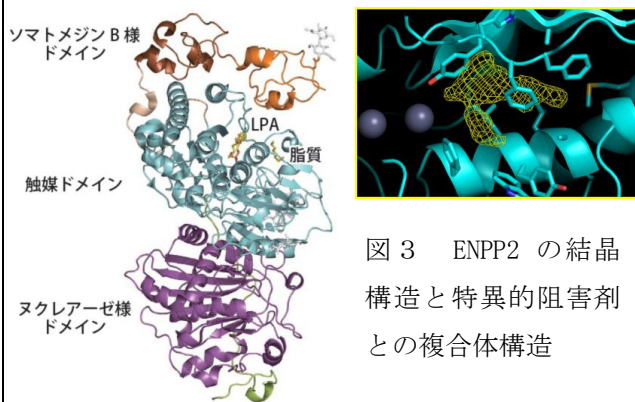


図 3 ENPP2 の結晶構造と特異的阻害剤との複合体構造

興味深いことに、活性部位に通じる疎水性チャンネルが存在し、そこに内在性の LPA が結合していることが判明した。疎水性チャンネルを塞ぐような変異体酵素を作製したところ、LPA 産生活性は保持されている一方で、細胞運動性促進活性が著しく低下していたことから、ENPP2 によって産生された LPA は、ENP のもつ疎水性チャンネルを通して直接 LPA 受容体へと受け渡されることが示唆された。さらに、東大薬・長野教授との共同研究で、ENPP2 に対する高親和性の阻害剤を 4 種類得て、複合体の結晶構造解析を行い、うち 2 種の阻害剤において明瞭な電子密度を得ることに成功した (図 3)。阻害剤は LPA ポケットを占拠し、触媒活性を阻害する機構を原子

分解能レベルで解明することに成功した。さらに、本結晶構造からスタートして、血清中においてもがん細胞の運動性を低下させる阻害剤の創出に成功した。

TGF- β シグナル抑制因子 HHM/GCIP の抗腫瘍活性の構造基盤

HHM/GCIP は、特異的な bHLH 型転写因子と DNA, Smad との相互作用を阻害することで、TGF- β シグナルを組織特異的に抑制する新規の dnHLH 型抑制因子であり、強い抗腫瘍活性を持つ。共同研究者である、本がん特定領域の東京大学宮園博士・宮澤博士らの研究により、HHM/GCIP は細胞運動を活性化する遺伝子の転写活性化に働く bHLH 転写因子である Olig1 と特異的に結合することが報告されている。本研究では、ヒト由来 HHM/GCIP に関して、2.6 Å 分解能の結晶の作成に成功した。本結晶は、当初 7 Å 程度の分解能であったが、精製条件を検討し、還元剤の改良、重原子試薬を用いた結晶化、低分解能で解けた構造に基づく変異体の作成を行い、分解能を 7 Å から飛躍的に 2.6 Å に向上させ、結晶構造解析に成功したものである。HHM/GCIP は 10 本の α ヘリックスが、5 本ずつの 2 本のヘリックスバンドルを形成し、N 端側バンドルと C 端側バンドルが helix-loop-helix (HLH) で連結され、V 字型の構造をとっている。HHM/GCIP の HLH 領域は、N 端側バンドルおよび C 端側バンドルと疎水性相互作用しており、通常の bHLH 蛋白質の構造と大きく異なっている。したがって、HHM/GCIP は、標的となる bHLH 転写因子と結合するときには、HLH 領域が各ヘリックスバンドルからはがれ、転写因子と結合することで、これを Smad・DNA 複合体から乖離すると考えられる。そこで、HHM/GCIP の V 字型構造を壊すような変異を導入したところ、HHM/GCIP は、NeuroD1 や ID2 と言った HLH タンパク質、Smad7 と非特異的に結合することが判明した。以上のことより、HHM/GCIP の V 字型構造は、自己疎外構造であると同時に、転写因子特異性を発揮するのに必須な構造であることが明らかになった。現在 HHM/GCIP とクラス B 型塩基性 HLH 蛋白質である Olig1 のヘリックス領域のペプチドとの複合体の結晶化にも予備的に成功しており、今後さらに複合体の構造解析を行う計画である。その結果、HHM/GCIP が転写因子特異的に TGF- β シグナルを制御し、腫瘍形成を制御する機構を明らかにし、新規の抗がん剤の設計を目指す。また、HHM/GCIP は、cyclin D1 と結合し Cdk4 を不活性化することで、Rb がリン酸化されないため、E2F 転写因子が活性化されず、細胞周期が G1 アレストすることが報告されている。今後さらに、HHM/GCIP と cyclin D1・Cdk4 の複合体の構造解析を行う計画である。

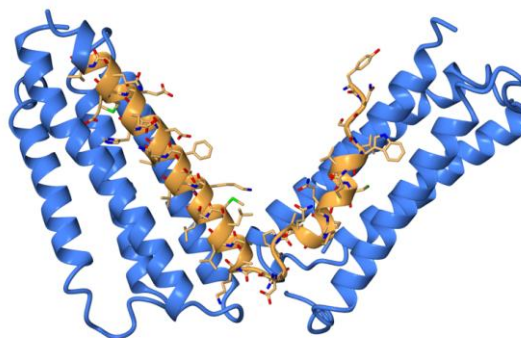


図4 dHLH 型転写制御因子 HHM/GCIP の立体構造 HLH 部分をオレンジ色で示す。

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 30 件)

- ① “Structure and function of a membrane component SecDF that enhances protein export” T. Tsukazaki, H. Mori, Y. Echizen, R. Ishitani, S. Fukai, T. Tanaka, A. Perederina, D. G. Vassylyev, T. Kohno, A. D. Maturana, K. Ito and O. Nureki
Nature in press (2011).
- ② “Structural basis for nonribosomal peptide synthesis by an aminoacyl-tRNA synthetase paralog” L. Bonnefond, T. Arai, Y. Sakaguchi, T. Suzuki, R. Ishitani and O. Nureki
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **108**, 3912-3917 (2011).
- ③ “Crystal structure of autotaxin and insight into GPCR activation by lipid mediators” H. Nishimasu, S. Okudaira, K. Hama, E. Mihara, N. Dohmae, A. Inoue, R. Ishitani, J. Takagi, J. Aoki and O. Nureki
Nat. Struct. Mol. Biol. **18**, 205-212 (2011).
- ④ “Omnipotent role of archaeal elongation factor 1 alpha (EF1 α) in translational elongation and termination, and quality control of protein synthesis” K. Saito, K. Kobayashi, M. Wada, I. Kikuno, A. Takusagawa, M. Mochizuki, T. Uchiumi, R. Ishitani, O. Nureki and K. Ito
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **107**, 19242-19247 (2010).
- ⑤ “Structural Basis for mRNA Surveillance by Archaeal Pelota and GTP-bound EF1 α Complex” K. Kobayashi, I. Kikuno, K. Kuroha, K. Saito, K. Ito, R. Ishitani, T. Inada and O. Nureki
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **107**, 17575-17579 (2010).
- ⑥ “Mg²⁺-dependent gating of bacterial MgtE channel underlies Mg²⁺ homeostasis” M. Hattori, N. Iwase, N. Furuya, Y. Tanaka,

- T. Tsukazaki, R. Ishitani, M. E. Maguire, K. Ito, A. Maturana and O. Nureki
EMBO J **28**, 3602-3612 (2009).
- ⑦ “Structural basis for translational fidelity ensured by tRNA lysidine synthetase” K. Nakanishi, L. Bonnefond, S. Kimura, T. Suzuki, R. Ishitani and O. Nureki.
Nature **461**, 1144-1148 (2009).
- ⑧ “Structural basis of novel interactions between the small-GTPase and GDI-like domains in prokaryotic FeoB iron transporter.” M. Hattori, Y. Jin, H. Nishimasu, Y. Tanaka, M. Mochizuki, T. Uchiumi, R. Ishitani, K. Ito and O. Nureki.
Structure **17**, 1345-1355 (2009).
- ⑨ “Structure of a tRNA-dependent kinase essential for selenocysteine decoding.” Y. Araiso, R. L. Sherrer, R. Ishitani, J. M. L. Ho, D. Söll and O. Nureki.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **106**, 16215-16220 (2009).
- ⑩ “Structural basis of AdoMet-dependent aminocarboxypropyl transfer reaction catalyzed by tRNA-wybutosine synthesizing enzyme, TYW2.” M. Umitsu, H. Nishimasu, A. Noma, T. Suzuki, R. Ishitani and O. Nureki
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **106**, 15616-15621 (2009).
- ⑪ “Tuberous Sclerosis Tumor Suppressor Complex-like Complexes Act as GTPase-activating Proteins for Ral GTPases.” R. Shirakawa, S. Fukai, M. Kawato, T. Higashi, H. Kondo, T. Ikeda, E. Nakayama, K. Okawa, O. Nureki, T. Kimura, T. Kita and H. Horiuchi.
J. Biol. Chem. **284**, 21580-21588 (2009).
- ⑫ “Conserved Cysteine Residues of GidA Are Essential for Biogenesis of 5-Carboxymethylaminomethyluridine at tRNA Anticodon” T. Osawa, K. Ito, H. Inanaga, O. Nureki, K. Tomita and T. Numata.
Structure., **17**, 713-724 (2009).
- ⑬ “Atomic structure of a folate/FAD-dependent tRNA T54 methyltransferase” H. Nishimasu, R. Ishitani, K. Yamashita, C. Iwashita, A. Hirata, H. Hori, and O. Nureki
Proc. Natl. Acad. USA., **106**, 8180-8185 (2009).
- ⑭ “Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of GCIP/HHM transcriptional regulator” A. Seto, H. Ikushima, T. Suzuki, Y. Sato, S. Fukai, K. Yuki, K. Miyazawa, K. Miyazono, R. Ishitani and O. Nureki
Acta Crystallogr. Sect. F. **65**, 21-24 (2009)
- ⑮ “Pyrrolysyl-tRNA synthetase-tRNA(Pyl) structure reveals the molecular basis of orthogonality” K. Nozawa, P. O'Donoghue, S. Gundllapalli, Y. Araiso, R. Ishitani, T. Umehara, D. Söll and O. Nureki
Nature **457**, 1163-1167 (2009).
- ⑯ “Conformational transition of Sec machinery inferred from bacterial SecYE structures” T. Tsukazaki, H. Mori, S. Fukai, R. Ishitani, T. Mori, N. Dohmae, A. Perederina, Y. Sugita, D. G. Vassilyev, K. Ito and O. Nureki
Nature **455**, 988-991 (2008).
- ⑰ “Mg²⁺-sensing mechanism of Mg²⁺ transporter MgtE probed by molecular dynamics study” R. Ishitani, Y. Sugita, N. Dohmae, N. Furuya, M. Hattori, and O. Nureki
Proc. Natl. Acad. USA., **105**, 15393-15398 (2008).
- ⑱ “Structural basis for specific cleavage of Lys 63-linked polyubiquitin chains” Y. Sato, A. Oshikawa, A. Yamagata, H. Mimura, M. Yamashita, K. Ookata, O. Nureki, K. Iwai, M. Komada, and S. Fukai
Nature, **455**, 358-362 (2008).
- ⑲ “Biochemical Characterization of the Rho GTPase-regulated Actin Assembly by Diaphanous-related Formins, mDial and Daam1, in Platelets” T. Higashi, T. Ikeda, R. Shirakawa, H. Kondo, M. Kawato, M. Horiguchi, T. Okuda, K. Okawa, S. Fukai, O. Nureki, T. Kita, H. Horiuchi.
J. Biol. Chem. **283**, 8746-8755 (2008).
- ⑳ “Crystal structure of human DAAM1 formin homology 2 domain” M. Yamashita, T. Higashi, S. Suetsugu, Y. Sato, T. Ikeda, R. Shirakawa, T. Kita, T. Takenawa, H. Horiuchi, S. Fukai, O. Nureki
Genes Cells, **12**, 1255-1265 (2007).
- ㉑ “Regulation of platelet dense granule secretion by the Ral GTPase-Exocyst pathway” M. kawato, R. Shirakawa, H. Kondo, T. Higashi, T. Ikeda, K. Okawa, S. Fukai, O. Nureki, T. Kita, H. Horiuchi
J. Biol. Chem., **283**, 166-174 (2008).
- ㉒ “Crystal structure of the MgtE Mg²⁺ transporter” M Hattori, Y. Tanaka, S. Fukai, R. Ishitani, O. Nureki
Nature **448**, 1072-1075 (2007).
- ㉓ “Crystal structure of the Sec4p•Sec2p complex in the nucleotide exchanging intermediatetate” Y. Sato, S. Fukai, R. Ishitani, O. Nureki
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **104**, 8305-8310 (2007).
- ㉔ “Asymmetric coiled-coil structure with guanine nucleotide exchange activity” Sato, R. Shirakawa, H. Horiuchi, N. Dohmae, S. Fukai and O. Nureki
Structure, **15**, 245-252 (2007).

- ⑳ “Complete crystallographic analysis of the dynamics of CCA-addition” K. Tomita, R. Ishitani, S. Fukai and O. Nureki *Nature* **443**, 956-960 (2006).
- ㉑ “Structural basis of RNA-dependent recruitment of glutamine to the genetic code” H. Oshikane, K. Sheppard, S. Fukai, Y. Nakamura, R. Ishitani, T. Numata, L. R. Sherrer, L. Feng, E. Schmitt, M. Panvert, S. Blanquet, Y. Mechulam, D. Söll and O. Nureki *Science* **312**, 1950-1954 (2006).
- ㉒ “Snapshots of tRNA sulfuration via an adenylated intermediate” T. Numata, Y. Ikeuchi, S. Fukai, T. Suzuki and O. Nureki *Nature* **442**, 419-424 (2006).
- ㉓ “Structural basis for RNA unwinding by the DEAD-box protein *Drosophila* Vasa” T. Sengoku, O. Nureki, A. Nakamura, S. Kobayashi, and S. Yokoyama *Cell* **125**, 287-300 (2006).
- ㉔ “Structural basis for sulfur relay to RNA mediated by heterohexameric TusBCD complex” T. Numata, S. Fukai, Y. Ikeuchi, T. Suzuki and O. Nureki *Structure*, **14**, 357-366 (2006).
- ㉕ “Structural basis for anticodon recognition by methionyl-tRNA synthetase” K. Nakanishi, Y. Ogiso, S. Fukai and O. Nureki *Nature Struct. Mol. Biol.*, **12**, 931-932 (2005).
- ㉖ “Structural basis for lysidine formation by ATP pyrophosphatase accompanied with a lysine-specific loop and a tRNA-recognition domain” K. Nakanishi, S. Fukai, Y. Ikeuchi, A. Soma, Y. Sekine, T. Suzuki, and O. Nureki *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **21**, 7487-7492 (2005).
- [学会発表] (計 12 件)
- ① The 10th Symposium on Recent Advances in Biophysics “Structural biology on translation of genetic code” (Plenary Lecture) (Taipei, Taiwan) 200 名 O. Nureki(2005)
- ② FASEB Summer Research Conferences “Deep knot folding of methyltransferase structures” (Vermont, USA) 300 名 O. Nureki (2006)
- ③ International Conference on aaRSs “Structural Basis of RNA-Dependent Recruitment of Amino Acid to the Genetic Code” (San Diego, USA) 400 名 O. Nureki (2006)
- ④ A Three-day Symposium on Advances in Structural Biology and Structure Prediction “Structural basis for highly specific chemical reaction in the genetic code translation” (Hyderabad, India) 300 名 O. Nureki(2007)
- ⑤ International Symposium on Chemical Biology “Structural basis for highly specific chemical reaction in the genetic code translation” (Kolkata, India) 300 名 O. Nureki (2007)
- ① American Society for Microbiology General 107th Meeting “Structural Insights into Translational Quality Control” (Toronto,

- Canada) 1000 名 O. Nureki (2007)
- ⑥ FEBS-CNRS Workshop “Structural insights into the modification in the tRNA anticodon region” (Aussois, France) 400 名 O. Nureki(2007)
- ⑦ AsCA’07 “Structural insights into the gating control in bacterial transporters” (Plenary lecture) (Taipei, Taiwan) 500 名 O. Nureki(2007)
- ⑧ Gordon Research Conference “Crystal structure of the MgtE Mg²⁺ transporter” (CA, USA) 500 名 O. Nureki (2008)
- ⑨ The Joint 2nd Pacific Rim International Conference on Protein Science “Gating control mechanism of magnesium transporter MgtE” (Cairns, Australia) 1000 名 O. Nureki (2008)
- ⑩ ULP-JSPS forum “Stop codon recoding mechanism revealed by the suppressor tRNAPyl and PylS complex structure” (Strasbourg, France) 200 名 O. Nureki (2008)
- ⑪ aaRS2008 “Genetic code extension and establishment by aminoacyl-tRNA synthetase and tRNA modification enzymes” (Veyrier du Lac, France) 400 名 O. Nureki (2008)
- ⑫ VIII European Symposium of The Protein Society “Multiple conformational states of Sec machinery components implicated from bacterial SecYE crystal structure” (Zurich, Switzerland) 1000 名 O. Nureki (2009)
- ⑬ 11th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins “Genetic code expansion by non-canonical tRNA synthetases” (Vienna, Austria) 500 名 O. Nureki (2009)
- [図書] (計 3 件)
- ①「細胞の生と死を統括するアミノアシル tRNA 合成酵素複合体」
濡木理 *蛋白質核酸酵素* (共立出版社) **50** 巻 1264-1270 (2005)
- ②「RNA 成熟マシーン」
濡木理 *実験医学* (羊土社) **22** 巻 43-50 (2005)
- ②「RNA 修飾マシーナリーの時間分解能での反応機構」
濡木理 *蛋白質核酸酵素* (共立出版社) **51** 巻 2596-2602 (2006)
- [その他]
ホームページ等
<http://www.nurekilab.net/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
濡木 理 (NUREKI OSAMU)
東京大学・大学院理学系研究科・教授
研究者番号：10272460
- (2) 研究分担者
石谷 隆一郎 (ISHITANI RYUICHIRO)
東京大学・大学院理学系研究科・准教授
研究者番号：90361568