

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03640

研究課題名(和文)有機分子の排出にかかわる膜輸送体の構造生物学

研究課題名(英文)Structural biology of membrane transporters involved in the efflux mechanism of organic molecules

研究代表者

石谷 隆一郎 (Ishitani, Ryuichiro)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・特任教授

研究者番号：90361568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：生体は常に有毒な有機分子にさらされているが、細胞は防御策としてこれらを排出する機構を有している。この排出機構の分子実体は膜タンパク質である「排出輸送体」である。本研究では有機分子の排出機構に着目し、多剤排出輸送体MATEの構造解析を行った。真核生物由来MATEに関しては、昨年度、シロイヌナズナ由来MATE輸送体AtDTX14の外向き開状態の構造を決定し、構造に基づいた変異体解析を行い、輸送機構を検証した。一方で、真正細菌由来のMATEであるVcmNについても構造解析を行った。本構造解析の結果から、VcmNはH⁺駆動力依存的なTM1折れ曲がりにより基質を排出することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体は常に有毒な有機分子にさらされているが、細胞は防御策としてこれらを排出する機構を有している。これらの排出にかかわるMATE輸送体は細胞内外の物質の分布を制御する役割を担うため、その輸送機構を解明することは生命現象を理解するうえで必須であり、さらに医薬への応用などにおいても重要である。

研究成果の概要(英文)：Living organisms are constantly exposed to toxic organic molecules, and cells have a mechanism to excrete them as a defensive measure. The molecular entity of this efflux mechanism is the membrane protein, the "efflux transporter". In this study, we analyzed the structure of MATE, a multidrug efflux transporter, focusing on the efflux mechanism of organic molecules. For eukaryotic MATE, we determined the structure of the outward opening state of the MATE transporter AtDTX14, from Arabidopsis, and verified the transport mechanism by structure-based mutational analysis. We also analyzed the structure of VcmN, a MATE from a pathogenic bacterium. The results of this structural analysis suggested that VcmN extrudes the substrate by H⁺-motive force-dependent TM1 bending.

研究分野：構造生物学

キーワード：X線結晶構造解析 膜タンパク質 多剤耐性菌 薬物動態

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

病原菌由来 MATE 細胞にとって有害な異物を細胞内から細胞外へ排出することは、生物に備わった基本的な生体防御機構である。このような生体異物の排出は、多剤排出輸送体とよばれる膜タンパク質によって担われている。Multidrug and toxic compound extrusion (MATE) トランスポーターは、真正細菌・古細菌から高等真核生物に至るまで広く保存された多剤排出輸送体の一つである。MATE は、細胞膜を介した Na⁺または H⁺の濃度勾配を利用した対向輸送により、細胞にとっての異物である薬剤 (主に有機カチオン性化合物) を能動的に排出する。そのため、病原性細菌に由来する MATE は多剤耐性菌出現の一因となっており、その基質輸送機構の解明が待ち望まれていた。近年、MATE の生化学的・構造生物学的な研究が急速に進展し、原核生物に由来する MATE の結晶構造が複数報告された。原核生物に由来する MATE の構造は、12 本の膜貫通 (transmembrane; TM) ヘリックスをもち、TM1-TM6 からなる N-lobe と TM7-TM12 からなる C-lobe が擬似的な対称性をもって向き合っているという共通の特徴がある。このような構造的な知見が広がる一方で、H⁺駆動型の MATE はどのような構造変化によって基質を輸送するのか、その分子機構についてはこれまで統一的な見解が得られていなかった。

真核生物由来 MATE 生体異物を排出する機構はあらゆる生物が共通して持ち、ヒトでは尿や便へ排出することで、植物では液胞にため込むことで実現している。生物は異物排出にかかわる膜輸送体を複数種類持っており、それらを協調的に利用することで細胞の間での異物の受け渡しや異物の体外への排出をおこなっている。MATE はその一つであり、例えばヒトにおいては、異物排出の最終段階である「尿への排出」を担っている (図1)。MATE は細胞膜を介したプロトン濃度勾配を駆動力とし、様々な化学構造をもつ有機化合物を細胞外へと輸送する。私たちの生活において、主要な生体異物としてあげられるのは医薬品などの薬剤であり、MATE は薬剤の体内でのふるまいを決定する因子となっている。たとえば MATE が運びやすい薬剤は腎臓から排出されやすく、また MATE が運べない薬剤は腎臓に蓄積して腎臓毒性を示すことが報告されている。このように、MATE がどのようにして薬剤を輸送しているのかを理解することは薬剤の有効性と安全性を見積もるうえで重要であり、その詳細な解明が待たれている。

2. 研究の目的

本研究では、原核生物に由来する H⁺駆動型 MATE による基質輸送機構の解明を目的として、病原菌 *Vibrio cholerae* 由来 MATE ホモログ VcmN の構造解析をおこなった。さらに、真核生物 MATE の基質認識と輸送機構を理解することを目的とし、その立体構造解析を行った。真核膜蛋白質は試料調製・結晶化が非常に困難であり、現時点でも報告例は限られている。本研究では、困難であるが生物学的に意義が大きく、医薬学・農業への応用面からも非常にインパクトが大きい真核生物 MATE の構造・機能解析に挑戦し、その基質認識と輸送機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

Vibrio cholerae に由来する MATE ホモログタンパク質のうち、VcmN が H⁺によって駆動されることを明らかにし、構造解析の対象とした。精製した VcmN を脂質キュービック相法 (LCP 法) により結晶化し、異なる結晶化条件から結晶 I (pH 7.5-8.0) および結晶 II (pH 5.0) を得た。結晶 I および結晶 II から、異なる 2 つの VcmN の構造をそれぞれ 2.2 Å および 2.5 Å 分解能で決定した。また、真核生物由来 MATE については、ゲノム情報が公開されている様々な真核生物から MATE ホモログをクローニング (あるいは遺伝子合成) し、発現系を構築、簡易的に生成を行い安定性の評価を行った。その結果、植物シロイヌナズナ由来の AtDTX14 という MATE ファミリー輸送体が構造解析に適していることが判明した。精製した AtDTX14 蛋白質を LCP 法により結晶化し、回折像の測定、分子置換法による位相決定を行い、AtDTX14 の立体構造を決定した。また、大腸菌を用いた遺伝学的な解析により、AtDTX14 の輸送能を検証した。

4. 研究成果

病原菌由来 MATE 得られた VcmN の全体構造は、構造既知の全ての MATE ホモログと同様に、N-lobe (TM1-TM6) と C-lobe (TM7-TM12) からなり、その間隙は細胞外側に開いていた (図2)。結晶 I および結晶 II から得られた構造はよく似ていたが、TM1 の構造が異なっていた (図2)。結晶 I から得られた構造では TM1 がまっすぐ伸びている一方で、結晶 II から得られた構造では TM1 が Pro20 を基点として折れ曲がっていた。このことから、結晶 I および結晶 II から得られた構造をそれぞれ straight form および bent form と名づけた。この TM1 の構造変化は、さきに構造の報告された古細菌 *Pyrococcus furiosus* に由来する H⁺駆動型 MATE (PfMATE) においても同様に見られた (Tanaka et al., Nature, 2013)。このことから、古細菌に由来する H⁺駆動型 MATE で見られた構造変化が、真正細菌に由来する H⁺駆動型 MATE である VcmN でも起こることが明らかになった。

構造変化の見られた TM1 の細胞外側では、TM1 の Asp35 を含む複数のアミノ酸残基が水素結合ネットワークを形成していた。この水素結合ネットワークの相互作用様式は、straight form と bent form とで大きく異なることが見出された (図3)。2 つの構造における Asp35 の周囲の環境や結合様式の違いから、straight form では Asp35 は脱プロトン化しており、bent form では Asp35 がプロトン化していることが推測された。これらの知見から、H⁺が Asp35 に結合することによって水素結合ネットワークの再編成が起こり、その結果として Asp35 を含む TM1 の細胞外側がタンパク質内部へと引き込まれることで、TM1 の Pro20 を基点とした折れ曲がり誘起されることが示唆された。

VcmN の straight form では、N-lobe 内部に結晶化で使用した脂質モノオレイン分子が疎水性相互作用で結合しており、このモノオレインが VcmN の基質を模していると考えられた (図4)。PfMATE の N-lobe 内部には基質が結合していたため、VcmN でもここが基質結合部位であると推測された。VcmN の bent form では、TM1 の構造変化により N-lobe 内部の容積が減少していた (図4)。PfMATE においては、基

質結合部位であるこの N-lobe 内部の容積の減少が基質の結合を妨げる役割を果たすことが示唆されている。VcmN と PfMATE で類似の構造変化が見られたことから、この基質輸送機構は VcmN においても保存されていることが示唆された。

さらに TM1 の保存された Asp 残基の変異体 D35N の結晶構造も 2.8 Å 分解能で決定した。D35N 変異体構造での TM1 は、bent form に比べると折れ曲がりの程度は小さいものの、straight form に比べると N-lobe cavity 内部側へ折れ曲がっていた(図4)。また D35N 変異体構造での N-lobe cavity の水素結合ネットワークは、straight form とも bent form とも異なる相互作用様式であった。これらの結果から、基質輸送サイクルの過程では Asp35 の静電状態の変化と共役して TM1 の折れ曲がりが起こるといふ輸送メカニズムの仮説が支持された。

以上の結果と、N-lobe の水素結合ネットワークに関わるアミノ酸残基および TM1 の Pro20 の保存性が高いことを合わせて考えると、pH 依存的な N-lobe の水素結合ネットワーク再編成および TM1 の構造変化を伴う基質輸送機構は、真正細菌および古細菌に由来する H⁺駆動型 MATE において保存されていることが示唆された(図5)。

真核生物由来 MATE MATE の結晶構造は 12 本の膜貫通ヘリックス(TM)から成る構造をしており、細胞外側へと開いた構造をとっていた(図6)。今回の MATE の構造では、7本目の膜貫通ヘリックス(TM7)が大きく折れ曲がっており、輸送基質が結合すると考えられていた部位を押しつぶしていた。このことから、今回得られた構造は輸送基質を排出した直後の状態であることが予想された。この TM7 の折れ曲がりには酸性アミノ酸同士の相互作用によって誘起されており(図6)、この酸性アミノ酸同士の相互作用を中心とし、多くの親水性アミノ酸と水素結合ネットワークが形成されていた。さらには、この水素結合ネットワークの形成されている環境は、疎水性アミノ酸のクラスターによって溶媒環境から隔離された疎水的な環境となっており、親水性アミノ酸同士の相互作用が形成されやすくなっていることが確認された。以上のことから、この酸性アミノ酸のプロトン化状態の変化が引き金となって水素結合ネットワークが形成されることで TM7 が折れ曲がり、輸送基質が排出されるという機構が予想された(図7)。

そこで、大腸菌を用いた解析によってこの MATE の輸送機構モデルを遺伝学的に検証し、MATE の輸送機構において TM7 周辺の水素結合ネットワークが輸送機構に重要であることを明らかにした。さらに、今回得られた MATE の構造をもとにヒト MATE の構造モデルを作成し、ヒト由来細胞を用いた解析を実施した。その結果、今回の結晶構造から提唱された機構がヒト MATE においても存在することが確かめられた。

本成果は、ヒトや植物を含めた真核生物に共通する MATE による異物排出機構を明らかにしたものである。明らかになった輸送メカニズムにより、将来、MATE の輸送機構を考慮した薬剤設計による薬剤の腎臓毒性の解消につながるとして期待される。

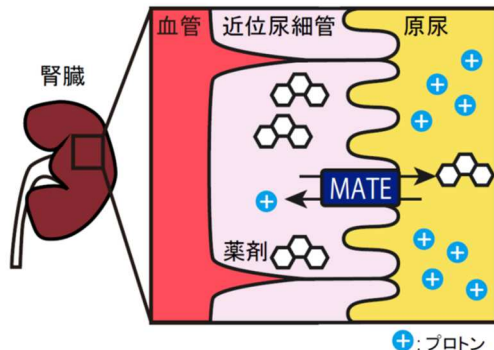


図1 ヒト体内での MATE の役割の模式図 ヒトにおいて MATE は腎臓の細胞膜に発現し、プロトンの濃度勾配を利用して生体異物を尿へと排出する。

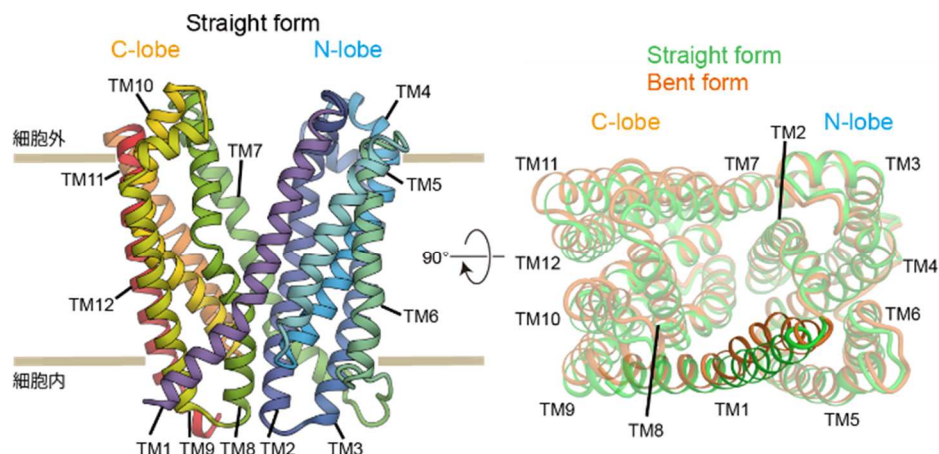


図2 VcmN の全体構造 右図で straight form と bent form をそれぞれ緑とオレンジで示した。

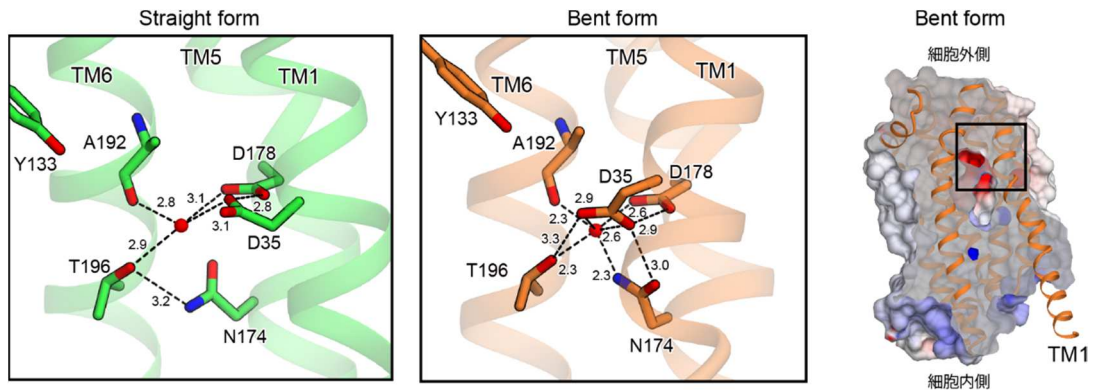


図3 TM1 周辺の水素結合ネットワークの変化 Straight formとbent formで水素結合ネットワークが変化している。右図はbent formにおいてN-lobeとC-lobeの間隙から見たN-lobeの断面図。

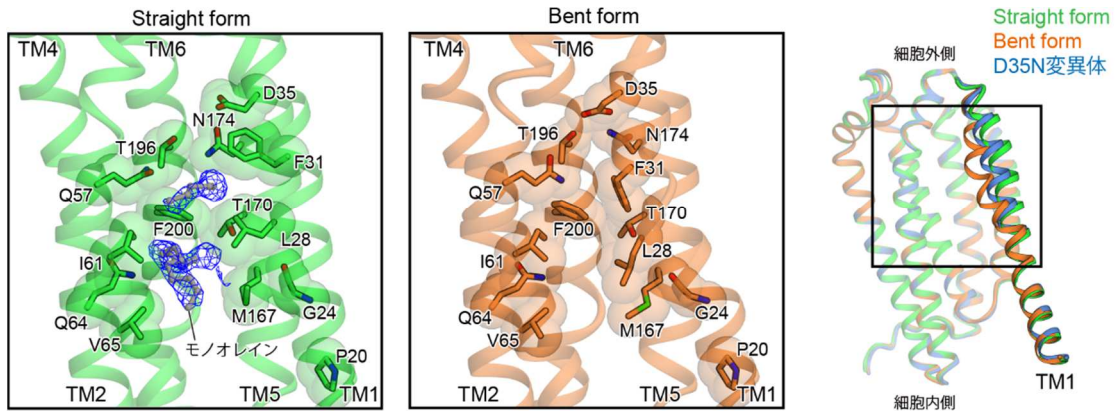


図4 基質が結合すると考えられる部位および D35N 変異体との構造比較 Straight formのN-lobe内ポケットにモノオレイン分子が観測された。右図はstraight form, bent form, D35N変異体各構造のN-lobeを重ね合わせ図。

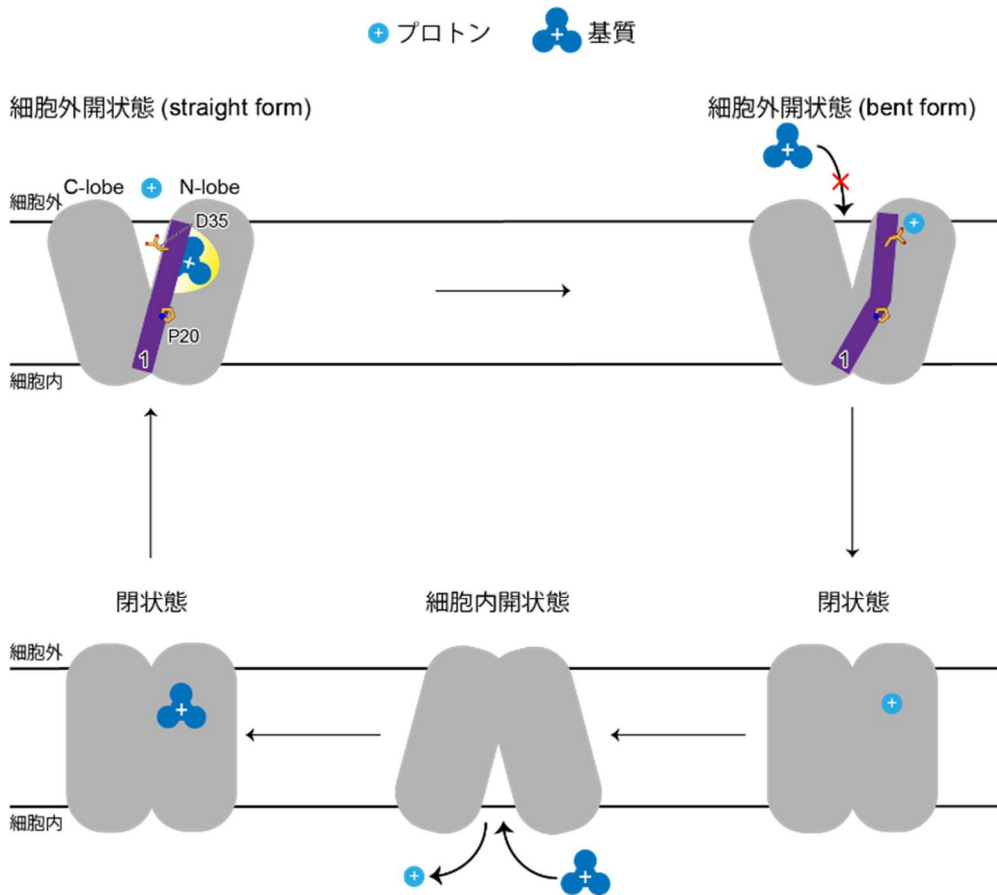


図5 VcmNの輸送機構モデル 基質結合状態では、VcmNはstraight formである。H⁺がTM1のAsp35に結合するとその周辺の水素結合ネットワークの再編成が起こり、VcmNはbent formになる。TM1が折れ曲がることで、基質結合部位の容積を減少させて基質の結合を妨げる。以上の機構により、基質結合

と H⁺ 結合の排他性を実現される。

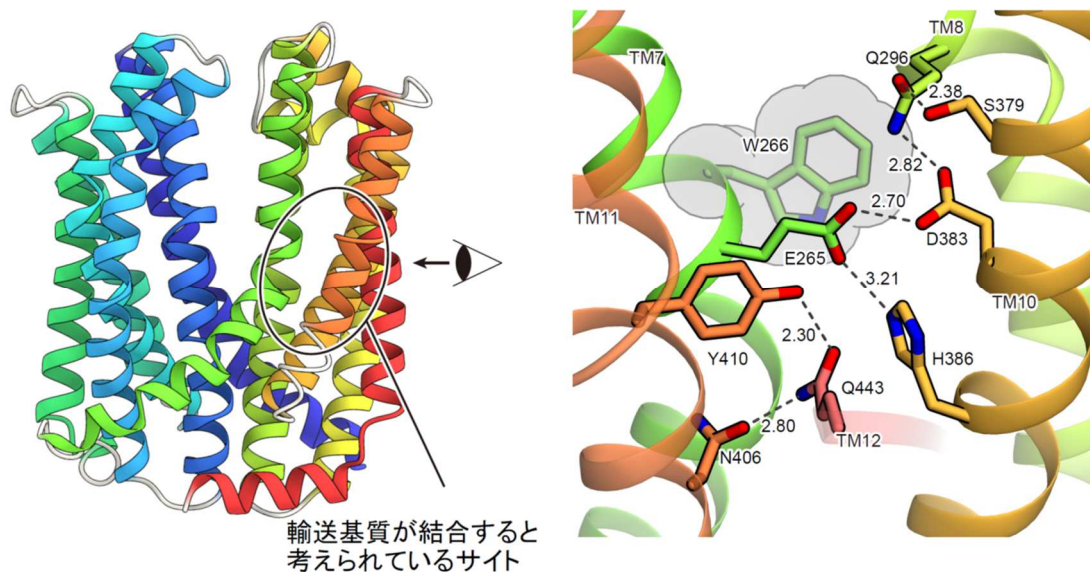


図6 MATE の立体構造および TM7 周辺の水素結合ネットワーク MATE の C 末端側(左図の向かって右側半分)内に多くの相互作用が存在することが確認された。右図にはその詳細を示している。

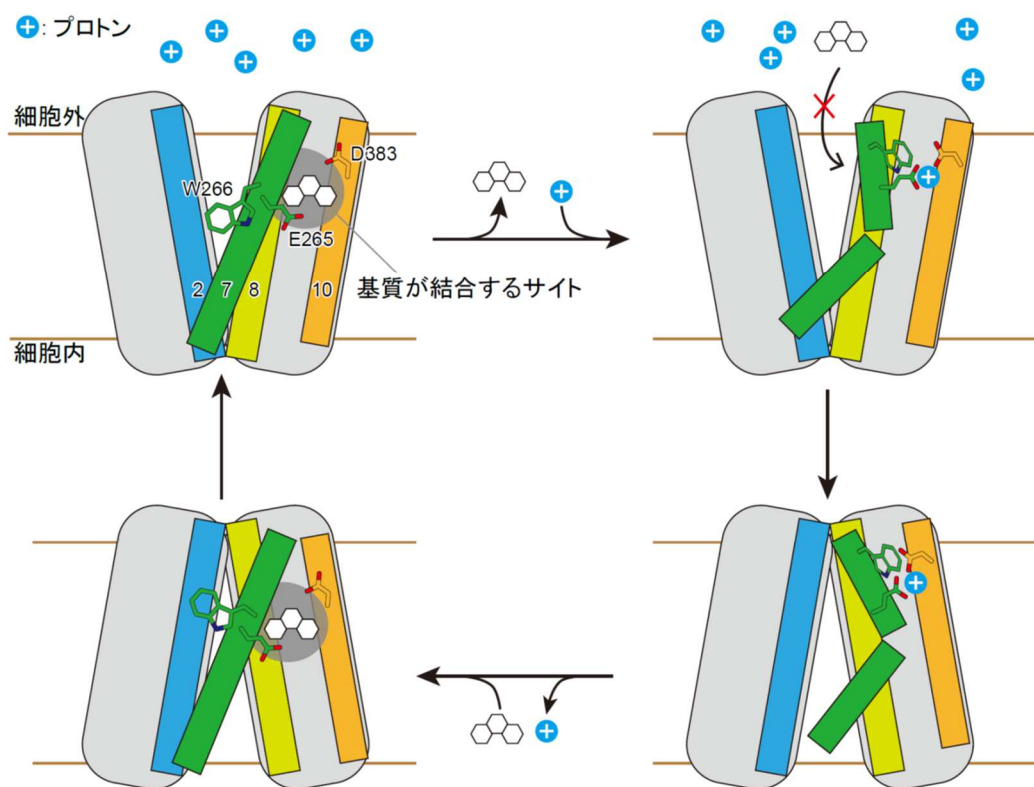


図7 提唱された MATE の基質排出メカニズム MATE の C 末端側に存在する基質結合ポケットに生体異物が結合し、細胞外開状態に構造変化し、生体異物が細胞外へと放出される。プロトンが酸性アミノ酸に結合することによって TM7 が折れ曲がり、基質結合ポケットをふさぐ。その後細胞内開状態へと構造変化し TM7 が、輸送サイクルが一周する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Nakamura Ryoki, Numata Tomohiro, Kasuya Go, Yokoyama Takeshi, Nishizawa Tomohiro, Kusakizako Tsukasa, Kato Takafumi, Hagino Tatsuya, Dohmae Naoshi, Inoue Masato, Watanabe Kengo, Ichijo Hidenori, Kikkawa Masahide, Shirouzu Mikako, Jentsch Thomas J., Ishitani Ryuichiro, Okada Yasunobu, Nureki Osamu	4. 巻 3
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the volume-regulated anion channel LRRC8D isoform identifies features important for substrate permeation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0951-z	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 Kawaguchi Mitsuyasu, Okabe Takayoshi, Okudaira Shinichi, Hama Kotaro, Kano Kuniyuki, Nishimasu Hiroshi, Nakagawa Hidehiko, Ishitani Ryuichiro, Kojima Hirotsu, Nureki Osamu, Aoki Junken, Nagano Tetsuo	4. 巻 63
2. 論文標題 Identification of Potent In Vivo Autotaxin Inhibitors that Bind to Both Hydrophobic Pockets and Channels in the Catalytic Domain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3188 ~ 3204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.9b01967	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 Yamaguchi Sonomi, Oe Akira, Nishida Kazumichi M., Yamashita Keitaro, Kajiya Asako, Hirano Seichi, Matsumoto Naoki, Dohmae Naoshi, Ishitani Ryuichiro, Saito Kuniaki, Siomi Haruhiko, Nishimasu Hiroshi, Siomi Mikiko C., Nureki Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 Crystal structure of Drosophila Piwi	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14687-1	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 Kusakizako Tsukasa, Miyauchi Hirotake, Ishitani Ryuichiro, Nureki Osamu	4. 巻 -
2. 論文標題 Structural biology of the multidrug and toxic compound extrusion superfamily transporters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes	6. 最初と最後の頁 183154 ~ 183154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamem.2019.183154	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 Lee Yongchan, Wiriyasermkul Pattama, Jin Chunhuan, Quan Lili, Ohgaki Ryuichi, Okuda Suguru, Kusakizako Tsukasa, Nishizawa Tomohiro, Oda Kazumasa, Ishitani Ryuichiro, Yokoyama Takeshi, Nakane Takanori, Shirouzu Mikako, Endou Hitoshi, Nagamori Shushi, Kanai Yoshikatsu, Nureki Osamu	4. 巻 26
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the human L-type amino acid transporter 1 in complex with glycoprotein CD98hc	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 510~517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-019-0237-7	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 Fukuhara S, Nakane T, Yamashita K, Ishii R, Ishitani R, Nureki O	4. 巻 74
2. 論文標題 Crystal structure of the Agrobacterium tumefaciens type VI effector-immunity complex.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.	6. 最初と最後の頁 810-816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41477-019-0367-2	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 Akichika S, Hirano S, Shichino Y, Suzuki T, Nishimasu H, Ishitani R, Sugita A, Hirose Y, Iwasaki S, Nureki O, Suzuki T	4. 巻 363
2. 論文標題 Cap-specific terminal N6-methylation of RNA by an RNA polymerase II-associated methyltransferase.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 eaav0080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1126/science.aav0080	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 Kusakizako T, Claxton DP, Tanaka Y, Maturana AD, Kuroda T, Ishitani R, Mchaourab HS, Nureki O	4. 巻 27
2. 論文標題 Structural Basis of H ⁺ -Dependent Conformational Change in a Bacterial MATE Transporter	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 293-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.str.2018.10.004	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 Kato K, Nishimasu H, Oikawa D, Hirano S, Hirano H, Kasuya G, Ishitani R, Tokunaga F, Nureki O	4. 巻 9
2. 論文標題 Structural insights into cGAMP degradation by Ecto-nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 4424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41467-018-06922-7	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 Kimura T, Lorenz-Fonfria VA, Douki S, Motoki H, Ishitani R, Nureki O, Higashi M, Furutani Y	4. 巻 122
2. 論文標題 Vibrational and Molecular Properties of Mg ²⁺ Binding and Ion Selectivity in the Magnesium Channel MgtE	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 9681-9696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1021/acs.jpcc.8b07967	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 Cheng C, Kamiya M, Takemoto M, Ishitani R, Nureki O, Yoshida N, Hayashi S	4. 巻 115
2. 論文標題 An Atomistic Model of a Precursor State of Light-Induced Channel Opening of Channelrhodopsin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biophys J.	6. 最初と最後の頁 1281-1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.bpj.2018.08.024	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 Takemoto M, Lee Y, Ishitani R, Nureki O	4. 巻 26
2. 論文標題 Free Energy Landscape for the Entire Transport Cycle of Triose-Phosphate/Phosphate Translocator	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 1284-1296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.str.2018.05.012	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 Nishimasu H, Shi X, Ishiguro S, Gao L, Hirano S, Okazaki S, Noda T, Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Mori H, Oura S, Holmes B, Tanaka M, Seki M, Hirano H, Aburatani H, Ishitani R, Ikawa M, Yachie N, Zhang F, Nureki O	4. 巻 361
2. 論文標題 Engineered CRISPR-Cas9 nuclease with expanded targeting space	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 1259-1262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1126/science.aas9129	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 Kasuya G, Nakane T, Yokoyama T, Jia Y, Inoue M, Watanabe K, Nakamura R, Nishizawa T, Kusakizako T, Tsutsumi A, Yanagisawa H, Dohmae N, Hattori M, Ichijo H, Yan Z, Kikkawa M, Shirouzu M, Ishitani R, Nureki O	4. 巻 25
2. 論文標題 Cryo-EM structures of the human volume-regulated anion channel LRRC8	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Struct Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 797-804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41594-018-0109-6	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 Maruyama T, Imai S, Kusakizako T, Hattori M, Ishitani R, Nureki O, Ito K, Maturana AD, Shimada I, Osawa M	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) doi: 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 -

1. 著者名 Miyuchi H, Moriyama S, Kusakizako T, Kumazaki K, Nakane T, Yamashita K, Hirata K, Dohmae N, Nishizawa T, Ito K, Miyaji T, Moriyama Y, Ishitani R, Nureki O	4. 巻 8
2. 論文標題 Structural basis for xenobiotic extrusion by eukaryotic MATE transporter.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 1633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41467-017-01541-0	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 Kasuya G, Yamaura T, Ma XB, Nakamura R, Takemoto M, Nagumo H, Tanaka E, Dohmae N, Nakane T, Yu Y, Ishitani R, Matsuzaki O, Hattori M, Nureki O	4. 巻 8
2. 論文標題 Structural insights into the competitive inhibition of the ATP-gated P2X receptor channel	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41467-017-00887-9	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 Lee Y, Nishizawa T, Takemoto M, Kumazaki K, Yamashita K, Hirata K, Minoda A, Nagatoishi S, Tsumoto K, Ishitani R, Nureki O	4. 巻 3
2. 論文標題 Structure of the triose-phosphate/phosphate translocator reveals the basis of substrate specificity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Plants	6. 最初と最後の頁 825-832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41477-017-0022-8	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 Taniguchi R, Inoue A, Sayama M, Uwamizu A, Yamashita K, Hirata K, Yoshida M, Tanaka Y, Kato HE, Nakada-Nakura Y, Otani Y, Nishizawa T, Doi T, Ohwada T, Ishitani R, Aoki J, Nureki O	4. 巻 548
2. 論文標題 Structural insights into ligand recognition by the lysophosphatidic acid receptor LPA6	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 356-360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/nature23448	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 Yamano T, Zetsche B, Ishitani R, Zhang F, Nishimasu H, Nureki O	4. 巻 67
2. 論文標題 Structural Basis for the Canonical and Non-canonical PAM Recognition by CRISPR-Cpf1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell	6. 最初と最後の頁 633-645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.molcel.2017.06.035	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 Tomita A, Zhang M, Jin F, Zhuang W, Takeda H, Maruyama T, Osawa M, Hashimoto KI, Kawasaki H, Ito K, Dohmae N, Ishitani R, Shimada I, Yan Z, Hattori M, Nureki O	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 Nat Commun.	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) doi: 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 -

1. 著者名 Nishimasu H, Yamano T, Gao L, Zhang F, Ishitani R, Nureki O	4. 巻 67
2. 論文標題 Structural Basis for the Altered PAM Recognition by Engineered CRISPR-Cpf1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell	6. 最初と最後の頁 139-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.molcel.2017.04.019	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 Kato K, Omura H, Ishitani R, Nureki O	4. 巻 86
2. 論文標題 Cyclic GMP-AMP as an Endogenous Second Messenger in Innate Immune Signaling by Cytosolic DNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annu Rev Biochem	6. 最初と最後の頁 541-566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044813	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 Kasuya G, Fujiwara Y, Tsukamoto H, Morinaga S, Ryu S, Touhara K, Ishitani R, Furutani Y, Hattori M, Nureki O	4. 巻 7
2. 論文標題 Structural insights into the nucleotide base specificity of P2X receptors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 45208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep45208	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 Yamada M, Watanabe Y, Gootenberg JS, Hirano H, Ran FA, Nakane T, Ishitani R, Zhang F, Nishimasu H, Nureki O	4. 巻 65
2. 論文標題 Crystal Structure of the Minimal Cas9 from <i>Campylobacter jejuni</i> Reveals the Molecular Diversity in the CRISPR-Cas9 Systems	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell	6. 最初と最後の頁 1109-1121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.molcel.2017.02.007	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

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----