

Title	電位センサーを標的とした電位依存性イオンチャネルの機能制御と創薬戦略の構築
Sub Title	Functional regulation of voltage-gated ion channels targeting the voltage sensor
Author	大澤, 匡範(Ōsawa, Masanori) 横川, 真梨子(Yokogawa, Mariko)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>電位依存性イオンチャネル(VGIC)は、神経伝達や心臓の拍動を担う膜タンパク質であり、抗不整脈薬などの標的として重要である。VGICは、電位センサードメイン(VSD)で膜電位の変化を感受し、イオン透過路を開閉するがその機構は不明であった。本研究では、VSDに結合してVGICの機能を調節するリガンドの相互作用を行った。特に、心臓のVGICであるhERGについて、VSDに特異的に結合する毒素およびhERGの野生型と変異体を調製し、hERG阻害活性の変化から毒素とhERGの相互作用に重要なアミノ酸残基群を同定し、hERGの機能構造を推定した。</p> <p>Voltage-gated ion channels (VGICs) are membrane proteins in charge of neural transmission and heart beats, which are important targets such as arrhythmia. The VGICs sense the changes of the membrane potential by its voltage-sensing domains (VSD), whose conformational changes allosterically regulates the ion-gate opening and closing. However, its mechanism has been elusive. We prepared hERG K<sup>+</sup> ion channel and its specific toxin that binds to the VSD of hERG, and identified their interacting residues that are important the functional regulation of hERG. This study provides molecular basis of the channel inhibition and allosteric regulation of the hERG activity.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2017～2019 課題番号：17H03978 研究分野：構造生物学、生物物理学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H03978seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H03978seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03978

研究課題名(和文) 電位センサーを標的とした電位依存性イオンチャネルの機能制御と創薬戦略の構築

研究課題名(英文) Functional regulation of voltage-gated ion channels targeting the voltage sensor

研究代表者

大澤 匡範 (Osawa, Masanori)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・教授

研究者番号：60361606

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：電位依存性イオンチャネル(VGIC)は、神経伝達や心臓の拍動を担う膜タンパク質であり、抗不整脈薬などの標的として重要である。VGICは、電位センサードメイン(VSD)で膜電位の変化を感じ、イオン透過路を開閉するがその機構は不明であった。本研究では、VSDに結合してVGICの機能を調節するリガンドの相互作用を行った。特に、心臓のVGICであるhERGについて、VSDに特異的に結合する毒素およびhERGの野生型と変異体を調製し、hERG阻害活性の変化から毒素とhERGの相互作用に重要なアミノ酸残基群を同定し、hERGの機能構造を推定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

VGICは膜電位に依存して立体構造を変化することにより機能するイオンチャネルであるが、従来の構造生物学的手法は膜電位存在下での解析が困難であるために、膜電位がかかっていない状態での立体構造しか明らかになっていなかった。本研究では、電位がかかった状態でチャネルを阻害する毒素について、電気生理学的に解析を行い、毒素とチャネルの相互作用に重要な残基を同定した。この成果は、VGICの機能を制御するための薬物結合部位を提案し新たな創薬戦略の構築に寄与するだけでなく、この毒素を膜電位存在下のVGICの構造解析に活用することが可能であり、VGICの機能メカニズムの解明に大きく寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：Voltage-gated ion channels (VGICs) are membrane proteins in charge of neural transmission and heart beats, which are important targets such as arrhythmia. The VGICs sense the changes of the membrane potential by its voltage-sensing domains (VSD), whose conformational changes allosterically regulates the ion-gate opening and closing. However, its mechanism has been elusive. We prepared hERG K<sup>+</sup> ion channel and its specific toxin that binds to the VSD of hERG, and identified their interacting residues that are important the functional regulation of hERG. This study provides molecular basis of the channel inhibition and allosteric regulation of the hERG activity.

研究分野：構造生物学、生物物理学

キーワード：電位依存性イオンチャネル 電位センサードメイン 構造変化 gating modifier toxin

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

電位依存性イオンチャネル(voltage-gated ion channel, VGIC)は、膜電位に応じてイオン透過路を開閉し、特定のイオンを膜透過させる膜タンパク質である。VGIC は神経伝達や心臓の拍動などの生理過程において中心的な役割を担っており、創薬の標的としても重要である。例えば、電位依存性  $Ca^{2+}$ チャネル(Cav) を阻害するCa拮抗薬は、血管平滑筋を弛緩させ抗高血圧薬の治療薬として臨床応用されている。また、痛覚の伝達に関わる電位依存性  $Na^+$ チャネル(Nav) の阻害剤は疼痛の治療薬として有望である。一方で、投与薬物により心臓の電位依存性  $K^+$ チャネル(Kv) hERG が阻害されると、再分極の過程が遅延しQT 間隔の延長を伴う不整脈が惹起される(Okada *et al. Sci. Adv.* (2015))。この致命的な心毒性が現れると、全く別のタンパク質を標的とする有望な化合物であっても開発を中止せざるを得ず、新たな薬物治療法を確立する上での障害となっている。

VGIC は一般に、イオン透過路を形成するポアドメイン(PD)と膜電位変化を感受する電位センサードメイン(VSD)を有する(図1)。VSD には正電荷に富むS4が膜電位依存的に膜中を移動する(図2)ことで、アロステリックにPDのイオン透過路にあるゲートを開閉する。静止膜電位下ではVSDのS4が細胞内側に引き寄せられ(down conformation)PDのゲートが閉じた「静止構造」、脱分極時にはVSDのS4が細胞外側に移行する(up conformation)ことによりPDのイオン透過路が開いた「透過性構造」へと遷移する。このときイオン電流は一過的に最大となるが、この「透過性構造」と、イオンを透過しない「不透過性構造」は、VSDをup conformationに維持したまま構造平衡となり、平衡が定常状態になるまで電流が減衰する現象(不活性化)が観測される(図2下)。すなわち、VGICは、これら3つの機能構造間を遷移することで機能する(Imai S, Osawa M, et al. *Proc. Natl. Acad. Soc. USA* (2010))。

このようなVGICの機能構造の遷移は、膜電位変化を感受してupとdownのconformation間で起こるVSDの構造変化がきっかけとなっている。しかし、膜電位存在下での立体構造解析が困難であったため、VSDの電位依存的な構造変化様式については未解明な点が多かった。我々はこれまでに、VSDのS1とS4に一残基ずつCys変異を導入し、静止膜電位下にて空間的に近接するCys残基間にジスルフィド結合を形成させることによりその構造を安定化し、立体構造解析を可能とする手法(SS locking法)を確立し、VSDの機能構造・構造平衡を明らかにした(図3; Nozaki T, Osawa M, et al. *Sci. Rep.* (2016))。

さらに、KvのVSDと、VSDに結合してKvを阻害するペプチド性毒素VSTx1との複合体の立体構造(図4)を世界で初めて報告し、VSTx1がVSDの脱分極時の構造を安定化することによりKvを不活性化する機構を解明した(Ozawa S, Osawa M, et al. *Sci. Rep.* (2015))。

これらの知見は、VSDが、VGICの機能に変調を与える薬物標的部位としての可能性を示唆している。VSDのVGIC活性制御の構造メカニズムを解明し、VSDに結合してVGIC機能を調節する薬物を見出すことができれば、様々なVGICを標的とする革新的創薬に繋がる。

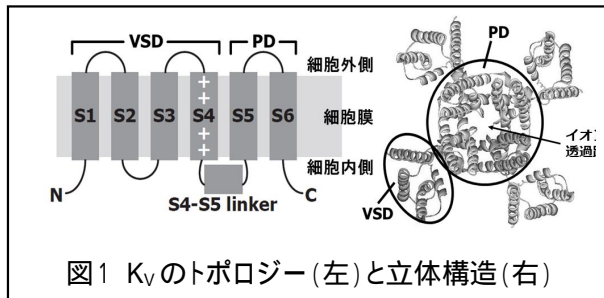


図1 Kvのトポロジー(左)と立体構造(右)

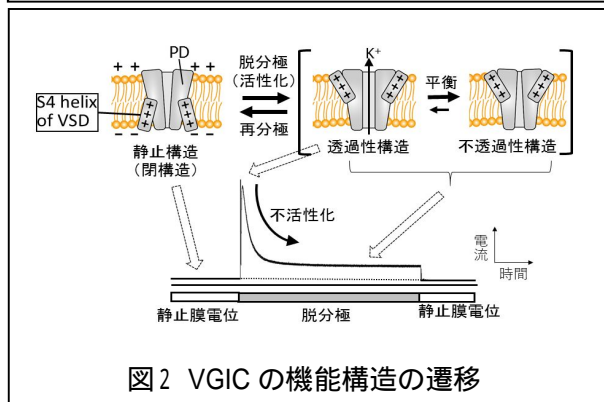


図2 VGICの機能構造の遷移

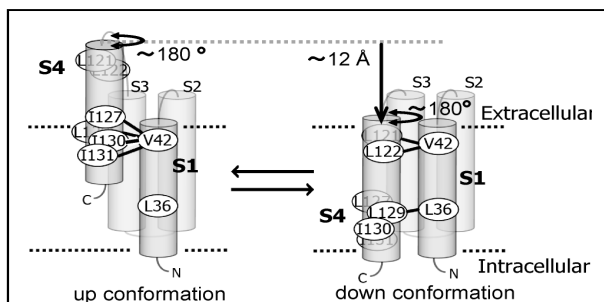


図3 VSDの機能構造間の平衡 (Nozaki, Osawa et al. 2016)

S1とS4の各1残基Cys変異体でSS結合が形成された残基間を線で結んだ。構造平衡は、脱分極時には左、分極時には右に偏る。

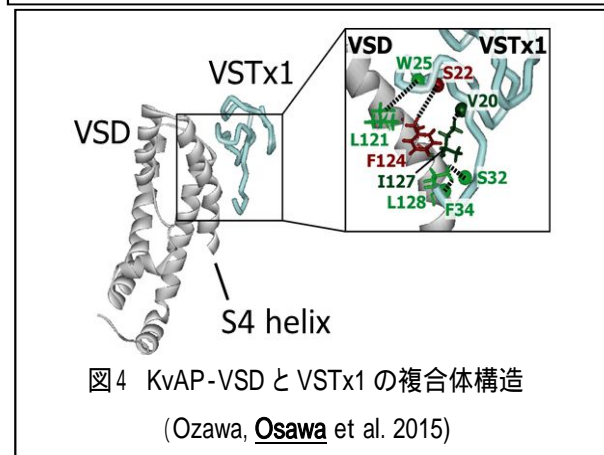


図4 KvAP-VSDとVSTx1の複合体構造

(Ozawa, Osawa et al. 2015)

## 2. 研究の目的

本研究では、「VSD に結合し VGIC の機能を調節するリガンド」が、VSD のどの機能構造のどの部位に結合するか、どのようにして VGIC の機能調節に至るかのメカニズムを解明する。さらに革新的創薬への展開可能性を実証するために、VSD の各機能構造に結合するリガンドを探索し、その VGIC 賦活・阻害などの機能調節を電気生理学的に評価する。これらのメカニズム解明・リガンド探索による実証研究を通じて VSD を標的とした機能構造選択的な革新的創薬戦略の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

以下の4点を通じて、VSD の機能構造間の遷移による VGIC 機能調節メカニズムを解明し、VSD を新規創薬標的とする概念を確立し、その実現可能性を実証する。

(1)VSD 上の結合部位、結合に伴う構造変化部位・結合様式を解明する、(2)機能構造選択的に結合する新規リガンドを見出す、(3)リガンドの VGIC 機能への影響を評価することにより、VSD の機能構造選択的な創薬戦略の実現可能性を実証する。実施例として以下の VGIC とその VSD 結合リガンドを用いる。

不整脈に関わる心臓の Kv である hERG の VSD

(阻害リガンド) gating modifier toxin 1 (GMT1)

精子受精能獲得・異物貪食に関わる電位依存性 H<sup>+</sup>チャネル Hv1 の VSD

(賦活) アラキドン酸(AA)誘導体、(阻害) gating modifier toxin 1 (GMT2)

構造生物学的研究の進んでいる古細菌の Kv である KvAP の全長と VSD (阻害) VSTx1

## 4. 研究成果

不整脈に関わる心臓の Kv である hERG の VSD

我々は、大腸菌を用いた組換えタンパク質発現系を利用し、hERG を阻害すると報告されているイソギンチャク由来の gating modifier toxin (以降、GMT1 と称する)の大量調製法を確立した。そこで、この GMT1 の1残基を他のアミノ酸に置換した変異体 15 種を調製し、GMT1 の hERG 阻害に関わるアミノ酸残基を同定することを目指した。hERG を安定発現したヒト胎児腎臓由来細胞株 HEK293 を用いたパッチクランプ法により、GMT1 の変異体添加時の hERG 電流を測定した。その結果、変異体 15 種のうち、4 種で hERG 阻害活性が有意に減少した。これらの変異体 4 種の変異導入したアミノ酸残基は、この GMT1 の分子表面上で局在しており、hERG 阻害に関わることが示唆された。

さらに、hERG 変異体に対する GMT1 の阻害活性を電気生理学的に解析し、GMT1 の hERG の静止状態安定化による阻害メカニズムを明らかにすることを目指した。アフリカツメガエルの卵母細胞に hERG 野生型および、その変異体 21 種を発現させ、二本刺し膜電位固定法を行い、GMT1 の添加前後で hERG 電流を測定した。その結果、hERG 変異体 21 種のうち、5 種で GMT1 の阻害活性が有意に減少した。hERG 阻害活性が減少した変異部位は、既知の hERG 活性化状態の構造上では互いに離れた位置に存在した。これらのアミノ酸残基は hERG の静止状態で近づき、GMT1 の結合部位を形成することが示唆された。

本研究は、従来法で解析された hERG の活性化状態の構造では形成されない部位に GMT1 が結合することを示しており、未解明である hERG の静止状態の立体構造における GMT1 結合部位が hERG 機能を制御する新たなリガンド結合部位であることを明らかにした。我々は GMT1 が hERG の静止状態を安定化することを見出したため、これを活用して、今後、hERG の静止構造を明らかにすべく、構造生物学的解析を進めていく。

異物貪食に関わる電位依存性 H<sup>+</sup>チャネル Hv1 の VSD

電位依存性 H<sup>+</sup>チャネル Hv1 は、異物貪食時にファゴソーム膜から産生されるアラキドン酸 (AA) により瞬時に活性化され、活性酸素種 (ROS) の産生を促進することで、迅速な異物の分解に寄与する。しかし、過剰な ROS 産生は炎症反応を亢進するため、Hv1 阻害は炎症やアレルギーといった広範な免疫疾患に対する標的として期待される。クモ毒由来のペプチド性毒素である gating modifier toxin (以降、GMT2 と称する) は、Hv1 を阻害することが知られている。そこで本研究では、活性化リガンドである AA および阻害リガンドである GMT2 による Hv1 機能制御メカニズムの解明を目指した。

まず、Hv1 の大腸菌での大量発現と精製法を確立した。Hv1 は生体内で二量体として機能することが知られているが、我々が調製した Hv1 は界面活性剤中で二量体と単量体の混合物であることが分かった。二量体と単量体を分離し、それぞれと AA との相互作用を等温滴定型力ロリメトリー (ITC) により解析したところ、AA が結合するのは Hv1 の二量体であり、単量体とは相互作用しないことが明らかとなった。現在、結合様式の解明に向けて定量的な解析を進めている。

GMT2 については、これまでにペプチド合成により調製された試料での立体構造が報告されているが、GMT2 は分子内に3組のジスルフィド (SS) 結合を有し、Hv1 との複合体の立体構造解析に必要な大量調製は困難であった。そこで我々は、GMT2 の大腸菌での大量発現と精製法の確立を試みた。<sup>15</sup>N で安定同位体標識した GMT2 をヒスチジン (His) タグ融合タンパク質として不溶性画分に大量に発現させ、尿素を用いて可溶化した。尿素存在下の変性条件において His タグに

よるアフィニティ精製を行い、透析により変性剤を除去した後、TEV protease を用いてタグを切断した。次に、6 個のシステイン残基が形成しうる全ての SS 結合を完全に還元し、逆相 HPLC により分取した。この試料を、酸化型グルタチオンと還元型グルタチオンを含む溶液中で空気酸化を行うことで、SS 結合を形成させた。反応液の  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC NMR スペクトルの  $^1\text{H}$  の化学シフトの分布から、適切な立体構造を形成した HaTx1 の存在が示唆された。現在、各種クロマトグラフィーを用いて、適切な立体構造を形成した HaTx1 の単離を試みている。単離した HaTx1 を用いて、Hv1 の結合活性を NMR 法により解析する予定である。

#### 古細菌の Kv である KvAP の全長と VSD ( 阻害 ) VSTx1

本研究では、SS locking 法を KvAP に適用し、KvAP の各種機能構造を安定化して X 線結晶構造解析を行うことで、Kv の膜電位依存的な構造変化様式を解明すること、および、阻害リガンドである VSTx1 が KvAP のどの機能構造のどの部位と結合し KvAP を阻害するかのメカニズムを明らかにすることを目指した。

これまでに、KvAP 全長の Cys 変異体を大腸菌で発現させ、SS locking 法により分子内 SS 結合を形成させた。SH 基と結合する Mal-PEG を利用し、SDS-PAGE により分子内 SS 結合の形成を調べた。その結果、SDS-PAGE において、Mal-PEG 修飾による高分子量側への移動度の変化が見られなかったことから、KvAP 全長に分子内 SS 結合を形成させることに成功したことが分かった。現在、分子内 SS 結合を形成した KvAP 全長変異体を大量に調製し、VSTx1 との相互作用解析を行っている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

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 1-13
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 Yokogawa Mariko, Fukuda Masahiro, Osawa Masanori	4. 巻 67
2. 論文標題 Nanodiscs for Structural Biology in a Membranous Environment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 321 ~ 326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c18-00941	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 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 <sup>2+</sup> binding sites in ion-dependent gating of a Mg <sup>2+</sup> 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 -
1. 著者名 Yuki Toyama, Hanaho Kano, Yoko Mase, Mariko Yokogawa, Masanori Osawa, Ichio Shimada	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 Proc. Natl. Acad. Sci. USA.	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 Ryoichi Sawazaki, Shunsuke Imai, Mariko Yokogawa, Nao Hosoda, Shin-ichi Hoshino, Muneyo Mio, Kazuhiro Mio, Ichio Shimada, Masanori Osawa	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 Sci Rep.	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 Yuki Toyama, Yoko Mase, Hanaho Kano, Mariko Yokogawa, Masanori Osawa, Ichio Shimada	4. 巻 1684
2. 論文標題 Nuclear magnetic resonance approaches for characterizing protein-protein interactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	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 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 Atsuhiko Tomita, Mingfeng Zhang, Fei Jin, Wenhui Zhuang, Hironori Takeda, Tatsuro Maruyama, Masanori Osawa, Ken-ichi Hashimoto, Hisashi Kawasaki, Koichi Ito, Naoshi Dohmae, Ryuichiro Ishitani, Ichio Shimada, Zhiqiang Yan, Motoyuki Hattori, Osamu Nureki	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular mechanism of the ATP-dependent modulation of the Mg <sup>2+</sup> channel MgtE for Mg <sup>2+</sup> 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) 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

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 松村 一輝、福田昌弘、築瀬 尚美、秋元 まどか、黒川 洵子、横川真梨子、大澤 匡範
2. 発表標題 Elucidation of the inhibitory mechanism of a sea anemone toxin, APETx1, targeting a human heart voltage-gated potassium channel, hERG1
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上玲、吉敷純、横川真梨子、松葉広昭、木村友美、川鍋陽、岡村康司、嶋田一夫、大澤匡範
2. 発表標題 電位依存性H <sup>+</sup> チャンネルHv1のアラキドン酸による活性化促進機構の解明
3. 学会等名 第63回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日向寺孝禎、横川真梨子、藤田浩平、野崎智裕、嶋田一夫、大澤匡範
2. 発表標題 電位依存性K <sup>+</sup> チャンネルの膜電位依存的構造変化機構の解明
3. 学会等名 第63回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高嶋大翔、城えりか、横川真梨子、沢崎綾一、寒河江彪流、尾上耕一、星野真一、大澤匡範
2. 発表標題 BTG2によるポリ A 分解促進機構の構造生物学的解明
3. 学会等名 第63回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村 一輝、福田昌弘、築瀬 尚美、秋元 まどか、岩崎 菜々美、坂本 多穂、黒川 洵子、横川 真梨子、大澤 匡範
2. 発表標題 Gating modifier toxin, APETx1Gating modifier toxin, APETx1による電位依存性カリウムイオンチャンネルhERG1の阻害機構の構造生物学的解明
3. 学会等名 第41回分子生物学会年会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Yugo Shimizu, Masanori Osawa, Kazuyoshi Ikeda
2. 発表標題 Development of an informatics system for diversity of compound library
3. 学会等名 CBI学会2018年大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山 達朗 , 今井 駿輔 , 草木迫 司 , 服部 素之 , 石谷 隆一郎 , 濡木 理 , 伊藤 耕一 , Maturana Andres D. , 嶋田 一夫 , 大澤 匡範
2. 発表標題 Functional roles of Mg <sup>2+</sup> binding sites in ion-dependent gating of a Mg <sup>2+</sup> channel, MgtE, revealed by solution NMR
3. 学会等名 第57回NMR討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大澤 匡範
2. 発表標題 Functional roles of Mg <sup>2+</sup> binding sites in ion-dependent gating of a Mg <sup>2+</sup> channel, MgtE, revealed by solution NMR
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村吏佐、河津光作、齋藤潤、佐谷秀行、大澤匡範
2. 発表標題 14-3-3 と抗癌活性化合物の相互作用の構造生物学的解析
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中久木友哉、横川真梨子、泉谷俊稀、大澤匡範
2. 発表標題 Hanatoxin1による電位依存性プロトンチャネルHv1阻害機構の解明
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田浩平、横川真梨子、上和田遥平、日向寺孝禎、野崎智裕、嶋田一夫、大澤匡範
2. 発表標題 電位依存性カリウムイオンチャネルの膜電位依存的構造変化機構の解明
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中久木友哉、横川真梨子、泉谷俊稀、大澤匡範
2. 発表標題 Hanatoxin1による電位依存性プロトンチャネルHv1阻害機構の解明
3. 学会等名 第2回慶應ライフサイエンスシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田浩平、横川真梨子、上和田遥平、日向寺孝禎、野崎智裕、嶋田一夫、大澤匡範
2. 発表標題 電位依存性カリウムイオンチャネルの膜電位依存的構造変化機構の解明
3. 学会等名 第2回慶應ライフサイエンスシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大澤 匡範
2. 発表標題 溶液NMR 法によるMg <sup>2+</sup> チャネルMgtE の開閉機構の解明
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryoichi Sawazaki, Shunsuke Imai, Mariko Yokogawa, Nao Hosoda, Shin-ichi Hoshino, Muneyo Mio, Kazuhiro Mio, Ichio Shimada, Masanori Osawa.
2. 発表標題 Characterization of the multimeric structure of poly(A)-binding protein on a poly(A) tail.
3. 学会等名 第18回 日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Toyama, Hanaho Kano, Yoko Mase, Mariko Yokogawa, Masanori Osawa and Ichio Shimada.
2. 発表標題 Structural dynamics of potassium ion channels revealed by side-chain methyl <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H multiple quantum relaxation analyses.
3. 学会等名 59th Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横川 真梨子、石場 智彬、池田 寿子、藤田 浩平、横田 旭美、大澤 匡範
2. 発表標題 B型肝炎ウイルスの粒子形成機構の解明
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 松村 一輝、築瀬 尚美、秋元 まどか、岩崎 菜々美、坂本 多穂、黒川 洵子、横川 真梨子、大澤 匡範
2. 発表標題 電位依存性カリウムイオンチャネルhERGの閉状態の安定化による、hERG開閉機構の構造生物学的解明
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 横川 真梨子、石場 智彬、池田 寿子、藤田 浩平、横田 旭美、大澤 匡範
2. 発表標題 B型肝炎ウイルスの粒子形成機構の解明
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 沢崎 綾一、今井 駿輔、横川 真梨子、細田 直、星野 真一、三尾 和弘、三尾 宗代、嶋田 一夫、大澤 匡範
2. 発表標題 ポリA上のPABP多量体による翻訳調節メカニズムの解明
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松葉 広昭、横川 真梨子、木村 友美、望月 綾野、川鍋 陽、岡村 康司、嶋田 一夫、大澤 匡範
2. 発表標題 電位依存性プロトンチャネルVSOP/Hv1のアラキドン酸による活性化促進機構の解明
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会
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 Hanaho Kano, Yuki Toyama, Yoko Mase, Mariko Yokogawa, Masanori Osawa, 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 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 <sup>+</sup> 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 池田和由、清水祐吾、大澤匡範
2. 発表標題 Structure-Free化合物ライブラリー解析システムの構築と検証
3. 学会等名 第45回 構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水祐吾、池田和由、大澤匡範
2. 発表標題 生物活性情報に基づく構造非開示での化合物ライブラリー多様性評価法の開発
3. 学会等名 第45回 構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yugo Shimizu, Kazuyoshi Ikeda, Masanori Osawa
2. 発表標題 Development of Structure-free Design and Analysis for Compound Libraries Based on Chemical and Bioactive Diversity
3. 学会等名 CBI学会
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

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大澤匡範、岡村康司、有田 誠、他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 220
3. 書名 脂質クオリティ	

〔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
研究 分 担 者	横川 真梨子  (YOKOGAWA Mariko)  (60648020)	慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・講師     (32612)	