

Title	電位依存性イオンチャネルの機能構造と構造間遷移機構の解析による動作機構解明
Sub Title	Structural mechanism of voltage-gated ion channels based on the functional structures and their transitions
Author	大澤, 匡範(Osawa, Masanori) 横川, 真梨子(Yokogawa, Mariko) 石田, 英子(Ishida, Hanako)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	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る。VGICは一般に、膜電位依存的にイオン透過ゲートを開閉し、特定のイオンを膜透過させることで膜電位を制御する。しかし、膜電位依存的なゲート開閉機構は未解明であった。そこで本研究では、解析が困難であった膜電位存在下での構造を化学修飾により安定化する手法を確立し、その機能構造を原子レベルで明らかにすることを目的とした。 本研究では、電位依存性K⁺チャネルKvAPの各機能構造をSS結合で安定化した変異体の調製に成功した。これらの試料の大量調製法を確立し、電顕での立体構造解析および電気生理学的な性状解析を行った。 Voltage-gated ion channels (VGICs) are membrane proteins that play important roles in neurotransmission, heart beats, and so on. VGICs have ion-permeation pore with a gate, which opens and closes in response to membrane potential. VGICs regulates membrane potential, by permeate particular ions at appropriate amounts through conformational transitions. However, underlying structural mechanism remained elusive. This study aims to elucidate the structural mechanism by analyzing the resting structure, which emerges at the resting membrane potential, by establishing the methods to stabilize the resting state without membrane potential. Here, we established a method to stabilize the resting structure by SS-bond linkage of two Cys residues that are introduced by mutagenesis. We analyzed structures of a SS-linked VGIC by electron microscope and characterized its electrophysiological properties.
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2021～2023 課題番号：21H02618 研究分野：構造生物学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21H02618seika

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.

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02618

研究課題名(和文) 電位依存性イオンチャネルの機能構造と構造間遷移機構の解析による動作機構解明

研究課題名(英文) Structural mechanism of voltage-gated ion channels based on the functional structures and their transitions

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) 13,300,000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る。VGICは一般に、膜電位依存的にイオン透過ゲートを開閉し、特定のイオンを膜透過させることで膜電位を制御する。しかし、膜電位依存的なゲート開閉機構は未解明であった。そこで本研究では、解析が困難であった膜電位存在下での構造を化学修飾により安定化する手法を確立し、その機能構造を原子レベルで明らかにすることを目的とした。

本研究では、電位依存性K⁺チャネルKvAPの各機能構造をSS結合で安定化した変異体の調製に成功した。これらの試料の大量調製法を確立し、電顕での立体構造解析および電気生理学的な性状解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、VGICが電位依存的な機能を発現する際の構造変化の途中段階を、SS結合で安定化する手法を確立した。これにより、膜電位存在下に一過的に出現する構造についても電子顕微鏡での立体構造解析が可能となった。VGICは、心疾患をはじめとする様々な疾病の治療薬の標的となりうる。したがって、この手法を活用することにより、膜電位存在下で一過的に生じる構造と薬物の相互作用解析が可能となり、革新的な創薬が可能となる。

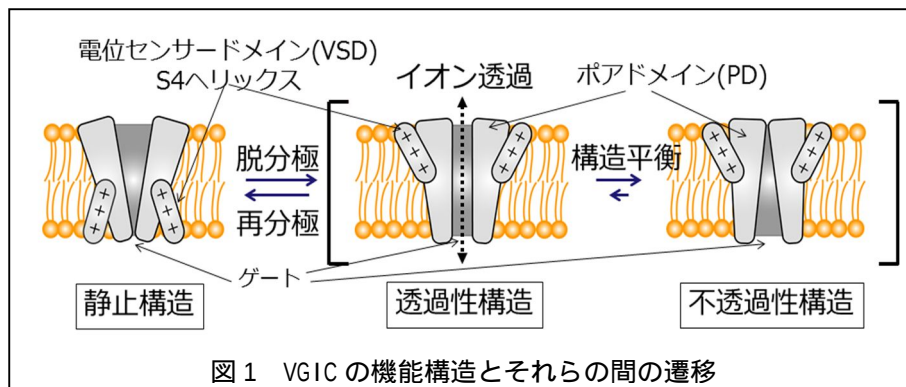
研究成果の概要(英文)：Voltage-gated ion channels (VGICs) are membrane proteins that play important roles in neurotransmission, heart beats, and so on. VGICs have ion-permeation pore with a gate, which opens and closes in response to membrane potential. VGICs regulates membrane potential, by permeate particular ions at appropriate amounts through conformational transitions. However, underlying structural mechanism remained elusive. This study aims to elucidate the structural mechanism by analyzing the resting structure, which emerges at the resting membrane potential, by establishing the methods to stabilize the resting state without membrane potential. Here, we established a method to stabilize the resting structure by SS-bond linkage of two Cys residues that are introduced by mutagenesis. We analyzed structures of a SS-linked VGIC by electron microscope and characterized its electrophysiological properties.

研究分野：構造生物学

キーワード：電位依存性イオンチャネル 機能構造 構造生物学 動作メカニズム

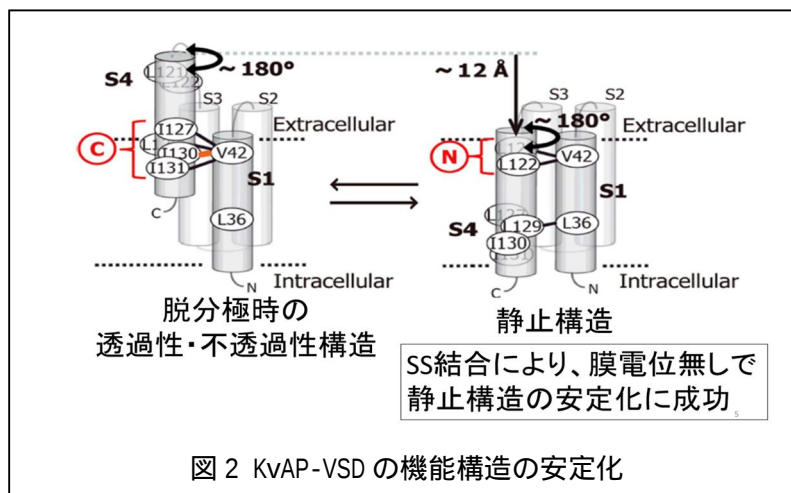
1. 研究開始当初の背景

電位依存性イオンチャネル(voltage-gated ion channel, VGIC)は、膜電位に応じた特定イオンの膜透過を通じて膜電位を制御し、神経伝達や心臓の拍動を担う膜タンパク質であり、創薬の標的としても重要である。VGIC は一般に電位感受ドメイン(voltage-sensing domain, VSD)と、ポアドメイン(PD)からなり、4 分子が PD において 4 量体を組むことにより、その中央にイオン透過路を形成する。イオン透過路の細胞内側にはイオン透過を阻むゲートが存在する。これまでの先行研究より、VGIC は VSD の 4 番目のヘリックス(S4)が膜電位依存的に構造変化を起こし、これがきっかけとなって PD のゲートを開かせることが分かっている。このような膜電位依存的な構造変化の結果、VGIC はゲートが閉じた「静止構造」、ゲートが開いた「透過性構造」、ゲートは開いているがイオンを



透過しない「不透過性構造」といった機能構造の間を遷移することにより、特定のイオンを適切な量だけ膜透過させることで膜電位を適切に制御する(図1)。しかしながら、これまでに複数の機能構造が原子分解能で明らかになったVGICはなく、膜電位のかかった静止構造や一過的にしか存在しない構造、および、機能構造間の遷移メカニズムは未解明であった。

我々は、これまでに典型的なVGICである古細菌由来のKvAPから単離したVSDを解析対象とし、SS-locking法により「静止構造」において近接するヘリックスS1とS4の残基対を同定した(図2、Nozaki et al, Sci. Rep. 2016)。この手法をKvAP全長におけるVSDに適用することにより、KvAP全長の機能構造を安定化することが可能であるのではないかと考えた。



2. 研究の目的

本研究では、化学修飾により未解明である機能構造を安定化する手法を確立し、その立体構造をX線結晶構造解析あるいはクライオ電子顕微鏡により原子レベルで明らかにするとともに、NMRによりそれらの間の構造遷移を解析することにより、VGICの動作メカニズムを解明することを目的とした。

本研究では、解析対象としたKvAPのVSDの2つのヘリックスS1とS4に1か所ずつCys変異を導入し、SS結合を形成させることでKvAPの構造を固定する。変異導入部位を変えることで、KvAPの静止構造および透過性構造、不透過性構造に至る各中間状態の構造を、膜電位非存在下において安定化させる。これら構造固定サンプルをクライオ電顕解析により立体構造を明らかにすることで、VSDのS4ヘリックスの電位依存的な構造変化がどのようにPDへと伝播しイオン透過孔が開閉するのかを動的に可視化することができるのではないかと考えた。

3. 研究の方法

解析対象として、典型的なVGICであるK_vのプロトタイプであり電気生理解析の進んでいる古細菌由来のKvAPを選択した。

まず、ヒスチジントグを融合させた全長 KvAP を大腸菌で発現し、界面活性剤で可溶化した上で各種クロマトグラフィーにより SDS-PAGE で単一バンドになるまで精製した。

得られた KvAP を脂質平面膜に再構成して電気生理学的な性状解析を行い、先行報告通りの膜電位依存的な電流を観測した。また、同じ試料をナノディスクに再構成し、クライオ電子顕微鏡で撮像、解析することにより、野生型 KvAP の立体構造解析を行った。

KvAP の S1 と S4 にそれぞれ 1 残基ずつ Cys 変異を導入した、計 25 種類のダブル Cys 変異体を作成した。これらの変異体について、酸化剤処理により Cys 残基間にジスルフィド(SS)結合の形成を促し、実際に形成されているかどうかを遊離の SH 基を認識するマレイミド化ポリエチレングリコール(Mal-PEG)の修飾がなされるかどうかで判定した。

SS 結合の形成が確認できた変異体について、野生型と同様に、電気生理学的な機能解析を行うとともに、クライオ電子顕微鏡での構造解析を試みた。

4. 研究成果

界面活性剤で可溶化した状態で精製した野生型 KvAP について、クライオ電子顕微鏡で構造解析を行ったところ、4 量体を形成していることが明確に確認できた。粒子数 4 万のイメージから initial map を作ったところ、膜貫通ヘリックスの大まかな配向は見て取れるが、VSD については明確の密度が得られなかった。その原因として、界面活性剤ミセル内での KvAP 分子の動きが大きく VSD の配向が定まっていなかったことが示唆された。

そこで、界面活性剤中で精製した KvAP を、脂質二重膜のナノ粒子であるナノディスク中に再構成して電子顕微鏡での観測を行った。その結果、三次元再構成マップにおいて 4 回対称の構造が得られ、VSD も明確に観測された。2000 枚撮影し、10 万粒子から再構成して分解能は $\sim 5 \text{ \AA}$ であった。SS-locking により KvAP の構造揺らぎを抑制することにより高分解能化ができるのではないかと期待して、ダブル Cys 変異体の解析を進めることとした。

これまでの先行研究により、電顕構造が明らかにされている KvAP の透過性構造においては、VSD の S4 が S1 と近接しており、機能発現時にはこの S4 が膜電位依存的に細胞内側と細胞外側との間で位置をシフトすることが知られている。この S4 が電位依存的にシフトした状態を SS 結合で安定化するため、Cys 導入残基として、S1 のアミノ酸残基のうち S4 側に向いている 5 残基、および、S4 上でと近接した I130

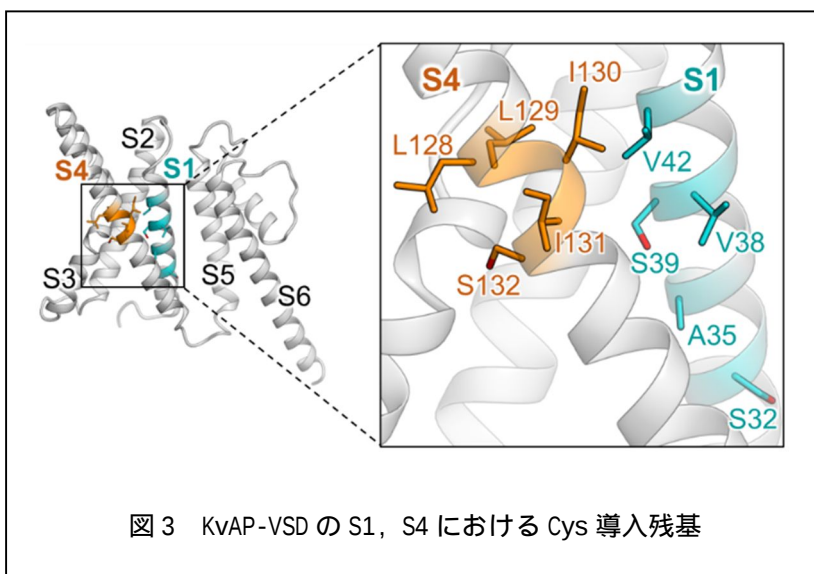


図3 KvAP-VSD の S1, S4 における Cys 導入残基

を中心とした前後 2 残基ずつの 5 残基を選択した(図3)。これらの S1 および S4 上の候補残基から 1 残基ずつ Cys に置換すると $5 \times 5 = 25$ 通りの組み合わせとなる。そこで、この 25 種類のダブル Cys 変異体を調製した。

これらの各変異体に酸化剤である Cu^{2+} と *o*-phenanthroline の錯体を作用させ、SS 結合を促し、未反応の Cys の SH 基を、Mal-PEG と反応させることにより、SDS-PAGE の分子量シフトから未反応の Cys の割合、および SS 結合を形成した Cys の割合を評価した。その結果、SS 結合の形成は、S1 上のすべての候補残基に対して 1 個ないしは 2 個の変異体に観測された。したがって、S4 の位置が様々にシフトし固定化された KvAP 変異体の調製に成功したと結論した。これらのうち、発現量が低かった 1 変異体を除いた 5 変異体を、引き続き解析に用いることとした。

現在、これらの変異体をナノディスクに再構成した試料を調製し、クライオ電顕による立体構造解析に取り組んでいる。複数の変異体について、低分解能ながら立体構造が得られており、いずれもゲートが開いた構造であった。同時に、構造と活性の関係を明らかにすべく、各変異体の電気生理解析による性状解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Shimizu Yugo, Ohta Masateru, Ishida Shoichi, Terayama Kei, Osawa Masanori, Honma Teruki, Ikeda Kazuyoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 AI-driven molecular generation of not-patented pharmaceutical compounds using world open patent data	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cheminformatics	6. 最初と最後の頁 120:1 ~ 11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13321-023-00791-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 Miura Motoki, Sakaue Fumika, Matsuno Hirokazu, Morita Kento, Yoshida Akiko, Hara Rintaro Iwata, Nishimura Ren, Nishida Yurika, Yokogawa Mariko, Osawa Masanori, Yokota Takanori	4. 巻 597
2. 論文標題 TDP-43 N-terminal domain dimerization or spatial separation by RNA binding decreases its propensity to aggregate	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1667 ~ 1676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.14635	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 Shimizu Yugo, Yonezawa Tomoki, Bao Yu, Sakamoto Junichi, Yokogawa Mariko, Furuya Toshio, Osawa Masanori, Ikeda Kazuyoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Applying deep learning to iterative screening of medium-sized molecules for protein-protein interaction-targeted drug discovery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6722 ~ 6725
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d3cc01283b	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 Sagae Takeru, Yokogawa Mariko, Sawazaki Ryoichi, Ishii Yuichiro, Hosoda Nao, Hoshino Shin-ichi, Imai Shunsuke, Shimada Ichio, Osawa Masanori	4. 巻 298
2. 論文標題 Paip2A inhibits translation by competitively binding to the RNA recognition motifs of PABPC1 and promoting its dissociation from the poly(A) tail	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101844 ~ 101844
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2022.101844	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 Ikeda Kazuyoshi, Maezawa Yuta, Yonezawa Tomoki, Shimizu Yugo, Tashiro Toshiyuki, Kanai Satoru, Sugaya Nobuyoshi, Masuda Yoshiaki, Inoue Naoko, Niimi Tatsuya, Masuya Keiichi, Mizuguchi Kenji, Furuya Toshio, Osawa Masanori	4. 巻 10
2. 論文標題 DLiP-PPI library: An integrated chemical database of small-to-medium-sized molecules targeting protein-protein interactions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2022.1090643	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, Yokogawa Mariko, Osawa Masanori	4. 巻 267
2. 論文標題 Peptide Toxins Targeting KV Channels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Handb. Exp. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 481 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/164_2021_500	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 Ikeda Kazuyoshi, Kezuka Yuichiro, Nonaka Takamasa, Yonezawa Tomoki, Osawa Masanori, Katoh Etsuko	4. 巻 64
2. 論文標題 Comprehensive Approach of 19F Nuclear Magnetic Resonance, Enzymatic, and In Silico Methods for Site-Specific Hit Selection and Validation of Fragment Molecules that Inhibit Methionine γ -Lyase Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 14299 ~ 14310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c00766	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 Shimizu Yugo, Yonezawa Tomoki, Sakamoto Junichi, Furuya Toshio, Osawa Masanori, Ikeda Kazuyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of novel inhibitors of Keap1/Nrf2 by a promising method combining protein-protein interaction-oriented library and machine learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86616-1	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 Sagae Takeru, Yokogawa Mariko, Sawazaki Ryoichi, Ishii Yuichiro, Hosoda Nao, Hoshino Shin-ichi, Imai Shunsuke, Shimada Ichio, Osawa Masanori	4. 巻 298
2. 論文標題 Paip2A inhibits translation by competitively binding to the RNA recognition motifs of PABPC1 and promoting its dissociation from the poly(A) tail	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101844 ~ 101844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101844	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 -

〔学会発表〕 計41件(うち招待講演 7件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 榎本翔太, 桑山知也, 中塚将一, 横川真梨子, 河津光作, 中村吏佐, 木村友美, 田辺幹雄, 千田俊哉, 齋藤潤, 佐谷秀行, 大澤匡範
2. 発表標題 14-3-3 ζ による転写因子FOXO3aの阻害メカニズムの解明
3. 学会等名 第46回分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片岡奈緒, 横川真梨子, 石井裕一郎, 城えりか, 高嶋大翔, 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 B-cell translocation gene 2 (BTG2) によるCaf1依存的なpoly(A)分解の促進機構の解明
3. 学会等名 第46回分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 米澤朋起, 清水祐吾, 池田和由, 山本雄一郎, 野口耕司, 酒井祥太, 深澤征義, 浅見仁太, 清水敏之, 大戸梅治, 横川真梨子, 大澤匡範
2. 発表標題 タンパク質-タンパク質相互作用をターゲットとした感染阻害大環状物質の探索と構造活性相関解析
3. 学会等名 第51回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2023年

1．発表者名 榎本翔太，桑山知也，中塚将一，横川真梨子，河津光作，中村史佐，木村友美，田辺幹雄，千田俊哉，齋藤潤，佐谷秀行，大澤匡範
2．発表標題 14-3-3くによる転写因子FOXO3aの阻害メカニズムの解明
3．学会等名 第62回NMR討論会
4．発表年 2023年

1．発表者名 小島行人，石田英子，原田彩佳，米澤朋起，清水祐吾，池田和由，横川真梨子，大澤匡範
2．発表標題 NMR解析により得られたKeap1-Nrf2のPPI阻害化合物のKeap1結合の構造基盤
3．学会等名 第62回NMR討論会
4．発表年 2023年

1．発表者名 横川真梨子，堀内まほろ，金一駿希，大竹帝河，米澤朋起，清水祐吾，池田和由，山本雄一朗，酒井祥太，野口耕司，深澤征義，大澤匡範
2．発表標題 hACE2に結合してSARS-CoV-2の侵入を阻害する化合物の創製
3．学会等名 第62回NMR討論会
4．発表年 2023年

1．発表者名 金一駿希，横川真梨子，堀内まほろ，大竹帝河，米澤朋起，清水祐吾，池田和由，山本雄一朗，酒井祥太，野口耕司，深澤征義，大澤匡範
2．発表標題 SARS-CoV-2スパイクタンパク質に結合してSARS-CoV-2の侵入を阻害する化合物の創製
3．学会等名 第62回NMR討論会
4．発表年 2023年

1 . 発表者名
Mariko YOKOGAWA, Mahoro HORIUCHI, Shunki KANEICHI, Taiga OTAKE, Tomoki YONEZAWA, Yugo SHIMIZU, Kazuyoshi IKEDA, Yuichiro YAMAMOTO, Shota SAKAI, Kohji NOGUCHI, Masayoshi FUKASAWA, Masanori OSAWA
2 . 発表標題
Discovery of the middle-sized compounds inhibiting the SARS-CoV-2 viral entry, using in silico approach and NMR analysis
3 . 学会等名
CBI学会2023年大会
4 . 発表年
2023年

1 . 発表者名
Kojima Koujin, Ishida Hanako, Harada Ayaka, Yonezawa Tomoki, Shimizu Yugo, Ikeda Kazuyoshi, Yokogawa Mariko, Osawa Masanori
2 . 発表標題
Structural basis of the inhibition of the Keap1-Nrf2 interaction by novel PPI inhibitors discovered by machine learning
3 . 学会等名
CBI学会2023年大会
4 . 発表年
2023年

1 . 発表者名
西田優理華、西村錬、横川真梨子、坂上史佳、横田隆徳、大澤 匡範
2 . 発表標題
ALSの原因となるTDP-43の沈殿形成を抑制するRNAの探索
3 . 学会等名
第 6 7 回日本薬学会関東支部大会
4 . 発表年
2023年

1 . 発表者名
堀淵慶太, 入間田早瑛, 山本雄一朗, 横川真梨子, 清水祐吾, 米澤朋起, 池田和由, 浅見仁太, 清水敏之, 大戸梅治, 深澤征義, 大澤匡範, 野口耕司
2 . 発表標題
HBV PreS1/NTCP相互作用を標的とした阻害剤簡易スクリーニング系の構築
3 . 学会等名
第 6 7 回日本薬学会関東支部大会
4 . 発表年
2023年

1. 発表者名 西村 錬, 西田 優理華, 横川 真梨子, 坂上 史佳, 横田 隆徳, 大澤 匡範
2. 発表標題 ALSの原因となるTDP-43沈殿を抑制するRNAの創製
3. 学会等名 第20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 (PPF2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 榎本 翔太, 桑山知也, 横川真梨子, 中塚将一, 河津光作, 中村吏佐, 木村友美, 齋藤潤, 佐谷秀行, 大澤匡範
2. 発表標題 リン酸化および14-3-3ζの結合による転写因子FOXO3aの機能抑制機構の解明
3. 学会等名 第20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 (PPF2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横川真梨子, 堀内まほろ, 金一駿希, 大竹帝河, 米澤朋起, 清水祐吾, 池田和由, 山本雄一朗, 酒井祥太, 野口耕司, 深澤征義, 大澤匡範
2. 発表標題 NMRを活用したSARS-CoV-2スパイクタンパク質とhACE2の相互作用を標的とするSARS-CoV-2侵入阻害化合物の分子設計
3. 学会等名 第23回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeru Sagae, Mariko Yokogawa, Ryoichi Sawazaki, Yuichiro Ishii, Nao Hosoda, Shin-ichi Hoshino, Shunsuke Imai, Ichio Shimada, Masanori Osawa
2. 発表標題 Paip2A inhibits translation by competitively binding to the RNA recognition motifs of poly(A)-binding protein C1 and promoting its dissociation from the poly(A) tail
3. 学会等名 International Council on Magnetic Resonance in Biological Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1．発表者名 Masanori Osawa
2．発表標題 Paip2A inhibits translation by competitively binding to the RNA recognition motifs of poly(A)-binding protein C1 and promoting its dissociation from the poly(A) tail
3．学会等名 The 7th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR (招待講演) (国際学会)
4．発表年 2022年

1．発表者名 Takeru Sagae, Mariko Yokogawa, Ryoichi Sawazaki, Yuichiro Ishii, Nao Hosoda, Shin-ichi Hoshino, Shunsuke Imai, Ichio Shimada, Masanori Osawa
2．発表標題 Paip2 competitively dissociates PABPC1 from poly(A) by accessing RRM2 of the poly(A)-bound PABPC1
3．学会等名 日本蛋白質科学会学会年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 寒河江彪流, 横川真梨子, 沢崎綾一, 石井裕一郎, 細田直, 星野真一, 今井駿輔, 嶋田一夫, 大澤匡範
2．発表標題 Paip2A inhibits translation by competitively binding to the RNA recognition motifs of poly(A)-binding protein C1 and promoting its dissociation from the poly(A) tail
3．学会等名 第61回NMR討論会
4．発表年 2022年

1．発表者名 小島行人, 清水祐吾, 米澤朋起, 池田和由, 原田彩佳, 横川真梨子, 大澤匡範
2．発表標題 NMRによるPPI 阻害化合物と標的タンパク質との相互作用の構造生物学的解析とドラッグデザイン
3．学会等名 第19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
4．発表年 2022年

1．発表者名 Takeru Sagae, Mariko Yokogawa, Ryoichi Sawazaki, Yuichiro Ishii, Nao Hosoda, Shin-ichi Hoshino, Shunsuke Imai, Ichio Shimada, Masanori Osawa
2．発表標題 Paip2A inhibits translation by competitively binding to the RNA recognition motifs of poly(A)-binding protein C1 and promoting its dissociation from the poly(A) tail
3．学会等名 日本RNA学会年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 Tomoki Yonezawa, Yuko Tsuchiya, Masanori Osawa, Kentaro Tomii, Kazuyoshi Ikeda
2．発表標題 PoSSuMds Update : Addition Of Clinical Candidates And COVID-19 Clinical Trials Information
3．学会等名 The Chem-Bio Informatics Society
4．発表年 2022年

1．発表者名 桑山知也, 中塚将一, 横川真梨子, 河津光作, 中村吏佐, 木村友美, 田辺幹雄, 千田俊哉, 齋藤潤, 佐谷秀行, 大澤匡範
2．発表標題 Structural insights into the inhibitory mechanism of transcription factor FOXO3a by 14-3-3 ζ
3．学会等名 第61回NMR討論会
4．発表年 2022年

1．発表者名 米澤朋起, 大澤匡範, 大田雅照, 本間光貴, 池田和由
2．発表標題 ヴァーチャルライブラリーを用いたタンパク質-タンパク質阻害と膜透過性を考慮した中分子ライブラリー構築
3．学会等名 第50回構造活性相関シンポジウム
4．発表年 2022年

1．発表者名 石場智彬，横川真梨子，横田旭美，大澤匡範
2．発表標題 Oolonghomobisflavan CによるB型肝炎ウイルス阻害機構の解明
3．学会等名 日本薬学会 第143年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 米澤朋起，清水祐吾，池田和由，山本雄一朗，野口耕司，酒井祥太，深澤征義，横川真梨子，大澤匡範
2．発表標題 COVID-19の原因となるタンパク質-タンパク質相互作用を標的とする合成中分子阻害剤のインシリコスクリーニング
3．学会等名 日本薬学会 第143年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 横川真梨子，堀内まほろ，金一駿希，大竹帝河，米澤朋起，清水祐吾，池田和由，山本雄一朗，酒井祥太，野口耕司，深澤征義，大澤匡範
2．発表標題 NMRを活用したSARS-CoV-2スパイクタンパク質とhACE2の相互作用を標的とするSARS-CoV-2侵入阻害化合物の分子設計
3．学会等名 日本薬学会 第143年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 清水祐吾，幸瞳，大田雅照，本間光貴，大澤匡範，池田和由
2．発表標題 医薬品特許化合物データベースの構築とその構造発生への応用
3．学会等名 日本薬学会 第143年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 小林明日香，祝部真澄，山本雄一朗，村江真奈，清水芳実，酒井祥太，深澤征義，米澤朋起，清水祐吾，池田和由，横川真梨子，大澤匡範，野口耕司
2．発表標題 新型コロナウイルスSARS-CoV-2スパイクタンパク質阻害剤の探索
3．学会等名 第34回 微生物シンポジウム
4．発表年 2022年

1．発表者名 米澤 朋起、清水 祐吾、池田 和由、山本 雄一朗、野口 耕司、酒井 祥太、深澤 征義、横川 真梨子、大澤 匡範
2．発表標題 COVID-19の原因となるタンパク質-タンパク質相互作用を標的とする合成中分子阻害剤のin silico解析
3．学会等名 日本薬学会第142年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 清水祐吾、大澤匡範、池田和由、幸瞳、大田雅照、本間光貴
2．発表標題 創薬プロセスにおいて創出される化合物の高速な特許性予測手法の開発
3．学会等名 日本薬学会第142年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 松村 一輝，下村 拓史，久保 義弘，岡 貴之，小林 直宏，今井 駿輔，築瀬 尚美，秋元 まどか，福田 昌弘，横川 真梨子，池田 和由，栗田 順一，西村 善文，嶋田一夫，大澤匡範
2．発表標題 Gating-modifier toxin APETx1による電位依存性カリウムイオンチャネルhERG阻害機構の解析
3．学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会
4．発表年 2021年

1．発表者名 石川貴大、原田彩佳、横川真梨子、前田知輝、日向寺孝禎、藤田浩平、野崎智裕、嶋田一夫、大澤匡範
2．発表標題 分子内ジスルフィド結合による電位依存性K ⁺ 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21回日本蛋白質科学会年会
4．発表年 2021年

1．発表者名 中塚将一、桑山知也、横川真梨子、河津光作、中村史佐、木村友美、田辺幹夫、千田俊哉、齋藤潤、佐谷秀行、大澤匡範
2．発表標題 リン酸化および14-3-3 ζ による転写因子FoxO3aの阻害メカニズムの解明
3．学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会
4．発表年 2021年

1．発表者名 Takeru Sagae, Mariko Yokogawa, Ryoichi Sawazaki, Nao Hosoda, Shin-ichi Hoshino, Masanori Osawa
2．発表標題 Structural Mechanism of Translational Repression by PABP-interacting Protein 2
3．学会等名 ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021 (国際学会)
4．発表年 2021年

1．発表者名 大澤匡範
2．発表標題 Gating-modifier toxin APETx1による電位依存性カリウムイオンチャネルhERG阻害機構の解析
3．学会等名 生理学研究所研究会「構造情報を基盤とした膜機能分子の生理機能理解に向けて」(招待講演)
4．発表年 2021年

1．発表者名 大澤匡範
2．発表標題 Gating-modifier toxin APETx1による電位依存性カリウムイオンチャネルhERG阻害機構の解析
3．学会等名 BINDS-PDBj講習会「PDBから見てわかるタンパク質の最新研究」（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 大澤匡範
2．発表標題 電位依存性K ⁺ チャネルの動作メカニズムとペプチドによる阻害メカニズム
3．学会等名 第28回日本血液代替物学会年次大会（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 石井裕一郎、横川真梨子、城えりか、高嶋大翔、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 B-cell translocation gene 2 (BTG2)によるポリA分解促進機構の解明
3．学会等名 日本生化学会大会
4．発表年 2021年

1．発表者名 桑山知也、中塚将一、横川真梨子、河津光作、中村吏佐、木村友美、田辺幹夫、千田俊哉、齋藤潤、佐谷秀行、大澤匡範
2．発表標題 リン酸化および14-3-3 ζ による転写因子FOXO3aの阻害メカニズムの解明
3．学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4．発表年 2021年

1．発表者名 大澤匡範
2．発表標題 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の原因PPIを標的とする合成中分子阻害剤の合理的設計プラットフォーム
3．学会等名 第5回 Translational and Regulatory Sciencesシンポジウム（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 大澤匡範
2．発表標題 AI・ケモインフォマティクス・構造生物学の連携による新規Protein-Protein Interaction(PPI)阻害化合物の探索
3．学会等名 日本神経学会主催 産官学創薬スクール（招待講演）
4．発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

慶應義塾大学薬学部 生命機能物理学講座 http://square.umin.ac.jp/keio-skb/index.html 生命機能物理学：研究：[慶應義塾大学薬学部・薬学研究科] https://www.pha.keio.ac.jp/research/mfp/index.html

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)	

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
研究協力者	石田 英子 (Ishida Hanako) (70563295)	慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・助教 (32612)	

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