解説

NMRを用いたG蛋白質共役型受容体の機能制御メカニズムの解析

上田卓見, 嶋田一夫 東京大学大学院薬学系研究科

GPCRs function as receptors for various neurotransmitters and hormones, and >30% of current drugs target GPCRs. Although substantial number of GPCR crystal structures have become available, information about GPCR features can only be partially derived from the crystallography data. NMR methods provide information about dynamics of GPCRs over a wide range of frequencies in aqueous media at near-physiological temperature, with minimal modification of the wild-type GPCR covalent structures. Here we review our recent NMR studies of the function-related conformational equilibria of GPCRs, including β_2 adrenergic receptor and μ opioid receptor.

NMR / GPCR / membrane proteins / adrenergic receptor / opioid receptor / nanodiscs

1.

G 蛋白質共役型受容体の動的構造平衡

G 蛋白質共役型受容体 (G Protein-Coupled Receptor, GPCR) は真核生物における最大の膜蛋白質ファミリーの一つである。ヒトには 800 種類を超える GPCR が存在しており, 神経伝達物質やホルモン, サイトカイン, および味物質や嗅物質の受容体として機能している。市販されている医薬品の 30% 以上は GPCR を標的とするものであり, 現在も 300 種類以上の GPCR リガンドの臨床試験が進められている。

GPCR の立体構造は, 機能メカニズムの解明に大きく貢献している。現在までに, 50 種類以上の GPCR について, 総計 250 個以上の結晶構造が, 様々なリガンドや G 蛋白質, アレスチンが結合した状態において解かれている。さらに, 極低温電子顕微鏡により, GPCR と G 蛋白質の複合体の構造が決定されている。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, GPCR が機能している生理的な脂質二重膜環境下における主要な構造であるとは限らない。一方, 生理的な環境下において, GPCR が複数の立体構造の動的構造平衡状態にあることが明らかになってきている。

核磁気共鳴法 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) は, 溶液中における蛋白質の動的構造平衡を原子レベルで解析できる強力な手法である。多様な NMR 試料調製法および NMR 解析法を駆使することにより, 様々な測定試料に対して, どのような構造の間をどの

ような速度および量比で交換しているか, といった動的構造平衡の情報を取得することが可能である^{1),2)}。

我々は, 生理的な *in situ* の条件における蛋白質の動的構造平衡を, 高い空間分解能および時間分解能で解明することを可能とする新規の試料調製法や NMR 測定法を開発した上で, 開発した手法を応用して, 重要な生理機能を担う蛋白質における, 機能に直結した動的構造を明らかにする研究を進めている^{3),4)}。本稿では, 脂質二重膜環境下における GPCR の動的構造解析を可能とする NMR 試料調製法を開発して, GPCR のシグナル伝達活性に直結した動的構造を明らかにした研究を紹介する。

2.

β_2 アドレナリン受容体の efficacy を決定する機構の解明

リガンド結合により活性化した GPCR は, 細胞内の G 蛋白質を活性化して, cAMP の濃度変化等の細胞内シグナルを誘起する。リガンドが GPCR を活性化する程度は efficacy と呼ばれており, 各リガンドの efficacy は以下のように異なることが知られている (図 1A)。GPCR は, リガンドが結合していない状態でも, 弱く活性化することが知られており, この活性は基礎活性と呼ばれている。基礎活性を阻害するリガンドは逆作動薬 (inverse agonist) と呼ばれており, 基礎活性を変化させないリガンドは遮断薬 (neutral antagonist) と呼ばれる。また, 標的 GPCR を完全に活性化するリガンドは完全作動薬 (full agonist) と呼ばれて

いる。一方、標的GPCRを弱く活性化する、部分作動薬 (partial agonist) と呼ばれるリガンドが存在することが知られている。このような efficacy の違いは薬効に影響することが知られている。例えば、代表的なGPCRである β_2 アドレナリン受容体 (β_2 AR) では、完全作動薬が急性の喘息に有効である一方、慢性的な治療では副作用の小さい部分作動薬が有効であることが報告されている。

完全作動薬とG蛋白質が両方結合した β_2 ARの結晶構造では、逆作動薬結合状態の構造と比べると、5番目および6番目の膜貫通ヘリックスが外側に開いており、生じたキャビティにG蛋白質 α サブユニットのC末端ヘリックスが入り込んでいる⁵⁾。これらの立体構造は、GPCRが不活性型から活性型に移行するメカニズムを良く説明する。しかし、リガンドごとに efficacy が異なる機構は、不活性型と活性型の静的な立体構造だけでは説明できない。

我々は、efficacy の異なる各種リガンドが結合した状態における、 β_2 ARの膜貫通領域に存在するM82をはじめとするメチオニン残基のNMRシグナルを観測した⁶⁾。M82は、活性化の際、細胞内側の構造変化の引き金となる残基群 (P211, I121, F282. P/I/Fモチーフと呼ばれる) と連動して構造変化する残基である (図1B)。

逆作動薬結合状態では、M82に由来するシグナルが二つ観測された (図1C)。一方、完全作動薬結合状態では、逆作動薬結合状態とは化学シフトが異なるM82のシグナルが一つ観測された。メチオニン残基メチル基の ^1H と ^{13}C の化学シフトは、それぞれ、環電流効果を含む周囲の環境と、 χ_3 二面角に強く依存することが知られている。逆作動薬結合状態におけるM82の化学シフトは、逆作動薬が結合した不活性型の結晶構造におけるM82の周囲の環境や χ_3 二面角と良く対応しており、完全作動薬結合状態の化学シフトは、G蛋白質と完全作動薬が両方結合した活性型の結晶構造と良く対応していた。したがって、観測されたシグナルは、P/I/Fモチーフが不活性型および活性型となった状態に対応すると考えた。

遮断薬結合状態では、逆作動薬結合状態とは化学シフトが少し異なる二つのM82に由来するシグナルが観測された。弱い部分作動薬や部分作動薬が結合した状態では、逆作動薬結合状態と完全作動薬結合状態の中間の化学シフトを持つM82のシグナルが一つ観測された。また、弱い部分作動薬結合状態の方が、逆作動薬結合状態に近い化学シフトを示した。

以上のような結合するリガンドの efficacy に対応し

図1 β_2 ARの構造平衡. A. GPCRリガンドの efficacy. B. M82とP/I/F trigger motifの構造. 逆作動薬のcarazololが結合した状態の結晶構造 (PDB code: 2RH1) と、完全作動薬のBI-167107とG蛋白質が結合した状態の結晶構造 (PDB code: 3SN6) を重ね合わせて表示した. C. 逆作動薬 (carazolol), 遮断薬 (alprenolol), 弱い部分作動薬 (tulobuterol), 部分作動薬 (clenbuterol), 完全作動薬 (formoterol) が結合した状態のM82のNMRシグナルの重ね合わせ. D. β_2 ARの efficacyを決定するメカニズム. E. 各リガンド結合状態における、NMRシグナルから導出したM82^Aの割合と、細胞を用いたアッセイにおけるcAMP最大変化量 (シグナル伝達強度) のプロット。

た変化と、NMRシグナルの温度依存的な変化から、各リガンド結合状態において、 β_2 ARは二つの不活性化構造と一つの活性型との間の平衡にあり、結合するリガンドにより各状態の割合が異なり、活性型の割合が efficacy を決定していることが明らかとなった (図1D)。実際、NMRシグナルから算出した、各リガンド結合状態における活性型の割合は、 β_2 AR発現細胞に各リガンドを作用させた時のG蛋白質活性化能と良く対応していた (図1E)。

3. μ オピオイド受容体のシグナル選択性を決定する機構の解明

活性化したGPCRは、前述のG蛋白質シグナルだけでなく、GPCRキナーゼ (GRK) により細胞内領域がリン酸化された上で、アレスチンを活性化して、G蛋白質とは異なる細胞内シグナルを誘起する (図2A)。G蛋白質シグナルとアレスチンシグナルの一方をより強く活性化するリガンドが知られており、バイ

アスリガンと呼ばれる。バイアスリガンは、望ましい薬効を持つ薬物を開発する上で重要であるとされている。例えば、 μ オピオイド受容体 (μ OR) に作用する、モルヒネ等の鎮痛薬の中でも、oliceidine等のG蛋白質シグナルをより強く活性化する薬剤は、モルヒネよりも副作用を誘起しにくいことが知られている (図 2B)。

GPCRであるロドプシンとアレチンの複合体の結晶構造が解かれている⁷⁾。しかし、複合体中のロドプシンの構造は、G蛋白質模倣ペプチド複合体の構造とほぼ同一であった。したがって、結晶構造では、シグナル選択性を説明することができなかった。そこで我々は、 μ ORのシグナル選択性を決定する機構を解明するために、P/I/Fモチーフを構成するP246に隣接する、活性化と対応して構造変化する残基であるM245をはじめとするメチオニン残基のNMRシグナルを観測した⁸⁾ (図 2C)。

標準的な完全作動薬が結合した状態、G蛋白質選択的部分作動薬が結合した状態、およびアレチン選択性が向上したN152A変異体に完全作動薬が結合した状態において、M245の活性型に対応するNMRシグナルの化学シフトは、連続的に異なる値を示した (図 2D)。以上の結果と、NMRシグナルの温度依存的な変化から、 μ ORが、G蛋白質の活性化に有利な構造とアレチンの活性化に有利な構造を含む複数の状態の間を交換する平衡状態にあり、G蛋白質選択的リガンド結合状態およびアレチンバイアス変異体では、前者および後者に平衡がシフトしていることが明らかとなった (図 2E)。NMRシグナルから算出した、上記の平衡の量比は、G蛋白質シグナル活性化能とアレチンシグナル活性化能の比と良く対応した (図 2F)。

また、構造上3, 5, 6, 7番目の膜貫通ヘリックスの構造変化を反映すると考えられるM163, M257, M283の化学シフトも、M245と同様、シグナル選択性に対応した変化を示した。したがって、上述の構造平衡は、3, 5, 6, 7番目の膜貫通ヘリックスにわたる、広範囲の構造変化に対応することが示された。この結果は、 μ ORリガンドにおいて、改変を加えるとシグナル選択性が変化する部位が多数存在するという、リガンド設計の指針を提示していると言える。この指針は、oliceidineの誘導体において、分子両端に存在する芳香環のどちらかを改変してもシグナル選択性が変化するという報告と対応している。したがって、今後、 μ ORおよびその他のGPCRの動的構造平衡に基づいて、バイアスリガンを合理的に設計することが可能となることが期待される。

図 2

μ ORの動的構造平衡. A. GPCR (μ OR) による G 蛋白質シグナルおよびアレチンシグナルの活性化の模式図. B. G 蛋白質選択的部分作動薬による、G 蛋白質シグナルの活性化の模式図. C. M245 と P/I/F モチーフの構造. 阻害薬 (β -FNA) が結合した状態の結晶構造 (PDB code: 4DKL) と、完全作動薬の BU72 と G 蛋白質模倣ナノボディが結合した状態の結晶構造 (PDB code: 5C1M) を、それぞれ黒と赤で表示して重ね合わせた. D. 標準的完全作動薬結合状態 (DAMGO, 赤), G 蛋白質選択的部分作動薬結合状態 (oliceidine, 青), およびアレチン選択的変異体 (N152A) の完全作動薬結合状態 (緑) における、M245 の NMR シグナル. E. μ OR の efficacy を決定するメカニズム. F. 各状態における、M245 の ^1H 化学シフトと、単離した μ OR を用いて決定した G 蛋白質シグナルの efficacy とアレチンシグナルの efficacy の比 (シグナル選択性指数) のプロット.

4. 脂質二重膜環境における β_2 アドレナリン受容体の動的構造平衡

上記の GPCR の NMR 解析は、いずれも界面活性剤ミセル中で行ってきた。一方、生体内では、GPCR をはじめとする膜蛋白質は、脂質二重膜環境に置かれている。再構成高密度リポ蛋白質 (reconstituted high den-

sity lipoprotein, rHDL, 別名ナノディスク) は、両親媒性ヘリックス構造を取る membrane scaffold protein が脂質二重膜構造を取り囲んだ、直径約 10 nm のディスク状の粒子であり、中に膜蛋白質を再構成することが可能である⁹⁾ (図 3A). rHDL は単分散かつ可溶性であるため、NMR 解析に適している。我々は、GPCR であるケモカイン受容体の野生型を、rHDL の脂質二重膜に再構成して、活性を保持した試料調製法の開発に成功した^{10,11)}。また、カリウムチャンネル KcsA の開構造と閉構造の割合が、ミセル中と rHDL の脂質二重膜中では異なることを明らかにした¹²⁾。このことは、膜蛋白質の構造平衡および機能が、脂質二重膜環境の影響を受けることを示唆している。そこで我々は、rHDL の脂質二重膜中の β_2 AR の動的構造平衡の解析を行った¹³⁾。

rHDL 中の GPCR は、分子量約 20 万相当の巨大分子であるが、我々の開発した手法で重水素化とメチオニン選択標識を両方施した β_2 AR-rHDL の NMR スペクトルでは、観測可能な全てのメチオニン残基に由来するシグナルが観測された。活性の異なる様々なリガンドが結合した状態における、 β_2 AR-rHDL の NMR スペクトルを測定した結果、M82 のシグナルは、ミセルの時と同様、各リガンドの efficacy に対応した、連続的な化学シフト変化を示した (図 3B)。したがって、rHDL 中においても、 β_2 AR が活性型と不活性型の構造平衡にあることが示された。一方、ミセル中の β_2 AR と比べると、部分作動薬結合状態の化学シフトが、より完全作動薬結合状態に近い値となっていた (図 3B)。このことは、rHDL 中では、活性型の割合がやや多いことを示している (図 3C)。また、ミセル中と比べると、部分作動薬結合状態のシグナルが顕著に広幅化しており、特に弱い部分作動薬結合状態では、シグナルが二つ観測された (図 3B)。この現象は、活性型と不活性型を交換する速度がミセルの時よりも小さいことを示している (図 3C)。

次に、NMR シグナルから導出した rHDL の脂質二重膜中の構造平衡の交換速度 (図 3C) と、G 蛋白質シグナルにおける各過程の速度定数の文献値を用いて、下流のシグナルが活性化する速度を計算した。その結果、 β_2 AR の活性化は 1 ミリ秒程度で、G 蛋白質の活性化は 100 ミリ秒程度で、細胞内 cAMP 濃度の変化は 1 秒程度で起こるという結果となった (図 3D)。この結果は、先行研究における G 蛋白質活性化および細胞内 cAMP 濃度変化の速度の実測値と対応している。活性化に伴い二量体化する EGFR の場合、活性化に数分かかると比較すると、この GPCR の活性

図 3

脂質二重膜環境における β_2 AR の動的構造平衡。A. 再構成高密度リポ蛋白質 (rHDL) の模式図。B. rHDL 中 (左) およびミセル中 (右) の β_2 AR における、各種リガンドが結合した状態の M82 の NMR シグナルの重ね合わせ。C. NMR シグナルから導出された、rHDL 中 (上) およびミセル中 (下) の弱い部分作動薬が結合した β_2 AR における、不活性型と活性型の交換速度と量比。D. NMR シグナルから推定した β_2 AR の活性型と不活性型の交換速度を利用して計算した、作動薬添加に伴う各種 G 蛋白質シグナル伝達蛋白質における活性型分子種の濃度の経時変化。E. 弱い部分作動薬もしくは部分作動薬が結合した状態における、rHDL 中およびミセル中の β_2 AR の NMR シグナルから導出した cAMP 変化量と、細胞における cAMP 変化量の実験値のプロット。

化にかかる時間は顕著に短い。このように GPCR が迅速に活性化するのは、神経伝達や感覚受容を迅速に行う上で有利であると考えた。

さらに、NMR シグナルから導出したミセル中および rHDL 中における活性型 β_2 AR の割合を使って G 蛋白質活性化能を計算して、 β_2 AR 発現細胞における G 蛋白質活性化能の実験値と比較した。その結果、rHDL 中の方がミセル中より細胞における実験値と良く対応した (図 3E)。したがって、脂質二重膜環境が β_2 AR の活性に重要な影響を与えることが示された。

5. リン酸化 β_2 アドレナリン受容体の動的構造平衡

先述のように、活性化された GPCR は、GRK により C 末端領域がリン酸化された上で、アレスチンを活性化する。リン酸化 GPCR によるアレスチンの活性化は、GPCR の内在化や MAP キナーゼの活性化等を介して、様々な生理応答を誘起する。リン酸化 GPCR がアレスチンを活性化するメカニズムは、バイアスリガンドを開発する上でも重要である。しかし、GRK によりリン酸化された GPCR の構造は不明であった。

GRK が GPCR をリン酸化する上では、脂質二重膜環境が重要であることが知られている。そこで我々は、rHDL の脂質二重膜に再構成した上で GRK によりリン酸化した β_2 AR の構造を解析した¹⁴⁾。

GRK によりリン酸化される C 末端領域を観測するために、protein trans-splicing の手法を利用して、 β_2 AR の C 末端領域を区分選択的に標識した。rHDL の脂質二重膜に再構成した区分選択標識 β_2 AR の完全作動薬結合状態における NMR スペクトルでは、標識した C 末端領域に由来する NMR シグナルが観測され、 ^1H および $^{13}\text{C}_\alpha$ の化学シフトから、特定の二次構造を形成していないことが示された。GRK によるリン酸化反応後の区分選択標識 β_2 AR-rHDL の完全作動薬結合状態における NMR スペクトルでは、膜貫通領域に近い領域のシグナルが顕著に広幅化していた (図 4A, 赤)。特に、T360 の γ_2 メチル基に由来するシグナルが、 ^{13}C 軸側に顕著に広幅化していたことから、T360 の χ_1 角が異なる複数の構造をマイクロ秒～ミリ秒のタイムスケールで交換していることが示唆された (図 4A, B)。

次に、リン酸化に伴う膜貫通領域の構造変化を調べるために、メチオニン選択標識を施したリン酸化 β_2 AR-rHDL の NMR スペクトルを測定した。その結果、リン酸化に伴い、 β_2 AR の膜貫通領域の内側に入り込んでいる M215 のシグナルが顕著に化学シフト変化しており、M279 のシグナルが広幅化していた (図 4C)。したがって、C 末端領域のリン酸化が膜貫通領域の構造に影響を与えることが示された。

さらにリン酸化 β_2 AR の構造を調べるために、リン酸化反応前後の完全作動薬が結合した β_2 AR-rHDL を用いて、 β_2 AR の膜貫通領域から C 末端領域に位置する T360 および I399 への飽和移動を調べる交差飽和実験を行った (図 5A)。その結果、リン酸化された T360 の γ_2 メチル基のシグナルが、ラジオ波照射に伴い強度減少した (図 5B)。したがって、リン酸化に伴

図 4 リン酸化 β_2 AR-rHDL の NMR スペクトル。A. リン酸化反応前 (黒) およびリン酸化反応後 (赤) の、C 末端を区分選択標識した β_2 AR-rHDL の完全作動薬結合状態における ^1H - ^{13}C methyl-TROSY スペクトル。B. T360y2 位の NMR シグナルの線幅のプロット。C. リン酸化反応前 (黒) およびリン酸化反応後 (赤) の、メチオニン残基を選択標識した β_2 AR-rHDL の完全作動薬結合状態における NMR スペクトル。

い、C 末端領域の T360 を含む領域が膜貫通領域の細胞内側と近接することが示された。アレスチンは GPCR の膜貫通領域とリン酸基を両方認識するため、リン酸基が膜貫通領域と近接することは、アレスチンの活性化に有利であると考えられる。

次に、アレスチンの結合がリン酸化 β_2 AR の膜貫通領域の構造に与える影響を調べるために、メチオニン選択標識を施したリン酸化 β_2 AR-rHDL にアレスチンと完全作動薬が両方結合した状態における NMR スペクトルを測定した。その結果、アレスチン非結合状態とは異なる化学シフトを持つ M215 および M279 の NMR シグナルが観測され、アレスチン結合前のリン酸化 β_2 AR-rHDL の M215 の化学シフトが、非リン酸化状態とアレスチン結合状態の中間となるような化学シフトであった (図 5C)。この結果は、リン酸化に伴う膜貫通領域の構造変化が、アレスチンとの結合に有利であることを示唆している。以上のように、GRK により β_2 AR の C 末端領域がリン酸化されると、C 末端領域と膜貫通領域の細胞内側が近接して、膜貫通領域に構造変化が誘起されることで、アレスチンの活性

図 5

リン酸化に伴う β_2 AR の構造変化。A. β_2 AR の膜貫通領域から C 末端の T360 および I399 への飽和移動を観測する交差飽和実験の模式図。B. リン酸化反応前 (黒) およびリン酸化反応後 (赤) の交差飽和実験における、ラジオ波照射に伴う T360, I399 の強度減少率のプロット。C. リン酸化反応前の β_2 AR-rHDL (黒), リン酸化 β_2 AR-rHDL (赤), リン酸化 β_2 AR-rHDL とアレスチンの複合体 (青) の、完全作動薬結合状態における M215, M279 の NMR シグナルの重ね合わせ。D. GRK によるリン酸化に伴う β_2 AR の構造変化の模式図。

化に有利な構造が形成されることが明らかとなった (図 5D)。 β_2 AR の膜貫通領域の細胞内側は塩基性残基に富むため、これらの塩基性残基が C 末端領域のリン酸基と静電相互作用すると考えられる。膜貫通領域の細胞内側が塩基性に富むことは、GPCR に広く保存された特徴である。したがって、他の GPCR においても、リン酸化された C 末端領域と細胞内側が相互作用して、アレスチンの活性化に有利な構造が形成されることにより、アレスチンが多数の GPCR と相互作用することが可能となっていると考えた。

6.

まとめ

以上のように、NMR 法により、活性と直結する、生理的条件に近い脂質二重膜環境における GPCR の動的構造平衡が明らかとなった。さらに、我々は、ATP 依存型イオンチャネル P2X₄ の、脂質二重膜条件におけるイオン透過能と直結する構造平衡も解明している¹⁵⁾。今後、より高精度の動的構造平衡の情報を取

得したり、類縁の GPCR との機能および動的構造平衡における類似点や相違点を明らかにしたり、エフェクター分子との複合体における動的構造を明らかにしたりすることで、GPCR のシグナル伝達のメカニズムの理解が一層進むことが期待される。さらに、創薬においても、標的蛋白質との親和性のみを指標とする従来型のリガンド設計指針とは質的に異なる、シグナル選択性や薬効度を制御するリガンド設計指針が提示できるようになることが期待される。

文 献

- 1) Cavanagh, J. *et al.* (2007) Protein NMR Spectroscopy 2nd edition, Elsevier Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-12-164491-8.X5000-3.
- 2) 阿久津英雄ら (2016) NMR 分光法 (分光法シリーズ), 講談社.
- 3) Shimada, I. *et al.* (2019) Nat. Rev. Drug Discov. **18**, 59-82. DOI: 10.1038/nrd.2018.180.
- 4) Nishida, N. *et al.* (2014) J. Magn. Reson. **241**, 86-96. DOI: 10.1016/j.jmr.2013.11.007.
- 5) Rasmussen, S. G. F. *et al.* (2011) Nature **477**, 549-555. DOI: 10.1038/nature10361.
- 6) Kofuku, Y. *et al.* (2012) Nat. Commun. **3**, 1045. DOI: 10.1038/ncomms2046.
- 7) Kang, Y. *et al.* (2015) Nature **523**, 561-567. DOI: 10.1038/nature14656.
- 8) Okude, J. *et al.* (2015) Angew. Chem. Int. Ed. **54**, 15771-15776. DOI: 10.1002/anie.201508794.
- 9) Bayburt, T. H. *et al.* (2002) Nano Lett. **2**, 853-856. DOI: 10.1021/nl025623k.
- 10) Yoshiura, C. *et al.* (2010) J. Am. Chem. Soc. **132**, 6768-6777. DOI: 10.1021/ja100830f.
- 11) Yoshiura, C. *et al.* (2015) J. Biomol. NMR **63**, 333-340. DOI: 10.1007/s10858-015-9992-x.
- 12) Imai, S. *et al.* (2012) J. Biol. Chem. **287**, 39634-39641. DOI: 10.1074/jbc.M112.401265.
- 13) Kofuku, Y. *et al.* (2014) Angew. Chem. Int. Ed. **53**, 13376-13379. DOI: 10.1002/anie.201406603.
- 14) Shiraishi, Y. *et al.* (2018) Nat. Commun. **9**, 194. DOI: 10.1038/s41467-017-02632-8.
- 15) Minato, Y. *et al.* (2016) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **113**, 4741-4746. DOI: 10.1073/pnas.1600519113.

上田卓見

上田卓見 (うへだ たくみ)

東京大学大学院薬学系研究科助教

2005 年東京大学大学院薬学系研究科修了。バイオ産業情報化コンソーシアム研究員を経て、2007 年より現職。2013-2017 年科学技術振興機構さきがけ研究者 (兼任)。

研究内容: 構造生物学

連絡先: 〒133-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院薬学系研究科生命物理化学教室

E-mail: ueda@nmrlab.f.u-tokyo.ac.jp

URL: http://ishimada.f.u-tokyo.ac.jp/public_html/index_j.html

嶋田一夫

嶋田一夫 (しまだ いちお)

東京大学大学院薬学系研究科教授

1980 年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程修了, 1980 年 (株) 東レリサーチセンター構造化学研究部入社, 1987 年 (財) 東京都臨床医学総合研究所生理活性物質研究部入所, 1989 年東京大学薬学部薬品物理化学講座助手, 1994 年より現職。2014-2016 年東京大学大学院薬学系研究科長・薬学部長。2001 年産業技術総合研究所生物情報解析研究センター分子認識解析チームチームリーダー併任, 2008 年産業技術総合研究所バイオメディシナル情報研究センターセンター長併任, 2013 年創薬分子プロファイリング研究センター研究顧問併任。

研究内容: 構造生物学

連絡先: 同上

E-mail: shimada@iw-nmr.f.u-tokyo.ac.jp

URL: 同上