



生命機能物理学講座 教授

大澤 匡範

オオサワ マサノリ

博士 (学術)

Professor

Division of Physics for Life Functions

OSAWA Masanori

Ph.D. in Structural Biology

構造生物学／機能メカニズム／疾病関連タンパク質／立体構造に基づく創薬

Structural Biology／Functional Mechanism／Disease-related Proteins／Structure-guided Drug Development

研究概要

生命機能物理学講座は、構造生物学（NMR、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡）を基盤とし、疾病関連タンパク質を中心に、生命機能を担うタンパク質や核酸を解析対象として、生命現象のメカニズムを生体高分子の立体構造に基づいて解明する研究を行っています。

生体高分子の構造解析技術を基盤とする私達にとって、共同研究は生命線です。生命現象を担うタンパク質、疾病関連タンパク質といった創薬シーズの専門家・製薬企業との共同研究、構造生物学の出口戦略としての革新的創薬を実現するための *in silico* 創薬研究者との共同研究、合成化学者・メディシナルケミストとの共同研究と、産・官・学を問わず、多岐に渡る共同研究を展開しています。

現在、研究対象としているタンパク質は、電位依存性イオンチャネル（不整脈、疼痛、アレルギー、不妊治療）、トランスポーター（薬剤耐性、高脂血症）、ウイルス由来タンパク質（ウイルス感染）、タンパク質の翻訳因子群（がん、幹細胞、ウイルス感染）、がん関連タンパク質などです。

これらのタンパク質は、各種リガンドの結合、膜電位の変化、脂質二重膜中の微量脂質との相互作用などにより、立体構造や運動性が変化します。様々な摂動により機能変調を受けながら、タンパク質は正常な生理現象を担い、また、機能の不全や過剰亢進があれば疾病へと繋がります。このメカニズムを原子分解能で知ることができれば、タンパク質のどの部位にどのような形の化合物を結合させればよいか、といった創薬戦略を構築することが出来ます。さらに、実際に化合物の探索・構造最適化研究へと展開することにより、革新的創薬の実現を目指しています。

Our research is focusing on revealing the functional mechanisms of a variety of physiological phenomena, based on protein structure and function at atomic resolutions. Our background is structural biology, physicochemistry, and biophysics, utilising nuclear magnetic resonance spectroscopy, X-ray crystallography, and cryo-electron microscope.

We appreciate the importance of collaborations with other research groups in biology, medical science, chemobio-informatics, and medicinal chemistry, for creating innovative drugs. Sometimes you may want to know whether or not a ligand that you found directly interacts with the protein of interest, and if it does, how and where the ligand binds to the protein. In such a situation, we hope we contribute to your project from the structural standpoint.

Currently, we are interested in membrane proteins such as voltage-gated ion channels and transporters, which relate to arrhythmia, pain, allergy, male infertility, resistance to anti-cancer drugs, and so on. Also, we are studying proteins involved in translation, cancer, virus infection.

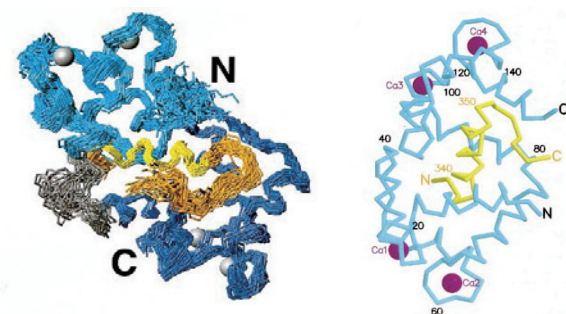
We hope that we achieve creation of innovative drugs, based on functional and structural mechanism of proteins we unveil.

主な論文

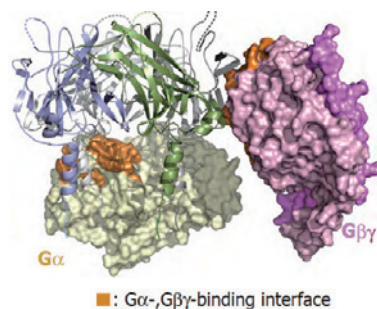
Toyama, Osaawa et al., "Dynamic regulation of GDP binding to G proteins revealed by magnetic field-dependent NMR relaxation analyses", *Nat. Commun.* 8:14523 (2017)

Nozaki, Osaawa et al., "Disulfide mapping the voltage-sensing mechanism of a voltage-dependent potassium channel", *Sci. Rep.* 6, Article number 37303 p1-I11 (2016)

Imai, Osaawa et al., "Structural basis underlying the dual gate properties of KcsA", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107(14), 6216-6221 (2010).



NMRおよびX線結晶解析によるタンパク質の立体構造決定
Osaawa et al. *Nat. Struct. Biol.* (1998)
Kurokawa, Osaawa et al. *J. Mol. Biol.* (2001)



■: Gα-, Gβγ-binding interface

NMRによるタンパク質-タンパク質複合体構造解析
Yokogawa, Osaawa et al. *J. Biol. Chem.* (2011)
Mase, Osaawa, Yokogawa et al. *J. Biol. Chem.* (2012)