

② 次期治療標的タンパクの構造解析

H19年度:

ADAM ファミリータンパク質をターゲットとした創薬の基盤となる2つの蛇毒ADAMホモログタンパク質の構造決定を行った。計3つの蛇毒ADAMホモログの構造決定により哺乳動物ADAMの基本分子構造が明らかになり、創薬対象であるヒトADAM分子を実際に構造解析する足がかりが掴めた。細胞内情報伝達分子 (IRSp53、Fer キナーゼ) についても成果をあげた。

H20年度:

心筋トロポニン: ヒト心筋トロポニン三量体コアドメインの新規結晶構造の決定を行った。画期的な知見は得ることが出来なかったが、分子内に存在する可動領域を新たに明らかにすることが出来た。また、今回2 Å分解能のデータを用いることが出来、これにより原子位置座標の精度が非常に高い構造モデルを得ることに成功した。このモデルは今後トロポニンをターゲットとしたインシリコ・ドラッグディスカバリーを進める上では非常に有効な構造基盤となるであろう。

BAR ドメインスーパーファミリー: F-BARの構造決定を行ない、生体膜のダイナミックスの制御をターゲットとした次世代創薬や新研究領域創成の手がかりをつかんだ。

H21年度:

ADAM ファミリータンパク: 今回の結晶構造解析により全てのADAMTS分子に共通した基本構造が明らかになった。変形性関節炎(OA)に深く関与するアグリカナーゼ(ADAMTS4およびADAMTS5)はOA治療薬のターゲットと考えられている。我々の立体構造はこれらアグリカナーゼの exosite inhibitor の設計などにも役立つと考えられる。

脂質膜結合・変形タンパク質: I-BARやF-BARの構造決定を行ない、生体膜のダイナミックスの制御をターゲットとした次世代創薬や新研究領域創成の手がかりをつかんだ。

II. 分子機能を蛍光イメージングで評価する技術(薬効スクリーニング)の開発

H19年度:

血管構築細胞の細胞間接着に重要であると予想する低分子量GTP結合タンパク質Ritの機能について検討し、RitがCdc42のGTPaseの活性化にかかわることを示唆する結果を得た。

H20年度:

薬剤のスクリーニングあるいは効果判定に役立つ動物個体になることを目指して、血管新生における低分子量GTP結合蛋白質の可視化ゼブラフィッシュを作製した。

H21年度:

本研究はSHP2阻害薬開発の大きな一歩となる重要なアッセイ系の確立ならびに in silico のスクリーニングの可能性を示す研究となった。

F. 研究発表

【著書】

1. Takeda S. "VAP1: snake venom homolog of mammalian ADAMs." In: Messerschmidt A, editor. *Handbook of Metalloproteins*: John Wiley & Sons, Inc. (2008)

【原著】

1. Iwata, Y., Katanosaka, Y., Arai, Y., Shigekawa, M., Wakabayashi, S.: Dominant-negative inhibition of Ca^{2+} influx via TRPV2 ameliorates muscular dystrophy in animal models. (2009) *Hum. Mol. Gen.* 18(5): 824-834.
2. Cha, C. Y., Oka, C., Earm, Y. E., Wakabayashi S., Noma A.: A Model of Na^+/H^+ Exchanger and Its Central Role in Regulation of pH and Na^+ in Cardiac Myocytes. *Biophys. J* (2009) 97(10): 2674-2683.
3. Zanou, N., Iwata, Y., Schakman, O., Lebacqz, J., Wakabayashi, S., Gailly, P.: Essential role of TRPV2 ion channel in the sensitivity of dystrophic muscle to eccentric contractions. *FEBS Letters* (2009) 583(22): 3600-3604.
4. T. Kawamura and N. Hirayama (2009). "Crystal Structure of Ganciclovir." *X-ray Structure Online*

- 25: 51-52.
5. F. Anzai, T. Kataishi, T. Nakano, M. Hirayama and N. Hirayama (2009). "Crystal Structure of a Novel Diyne, 1,4-Bis(4-((Z)-1-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)phenyl)buta-1,3-diyne." X-ray Structure Analysis Online 25: 63-64.
 6. T. Kataishi, F. Anzai, T. Nakano, M. Hirayama and N. Hirayama (2009). "Crystal Structure of 1,4-bis[4-((2Z)-(trimethylsilyl)-1-phenylethenyl)phenylethynyl]benzene," X-ray Structure Analysis Online 25: 111-112.
 7. Y. Izuhara, N. Yamaoka, H. Kodama, T. Dan, S. Takizawa, N. Hirayama, K. Meguro, C. van Ypersele de Strihou and T. Miyata (2010). "A novel inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1 provides antithrombotic benefits devoid of bleeding effect in nonhuman primates." J. Cereb. Blood Flow Metab. 30: (published on line 20 January, 2010)
 8. H. Muta and N. Hirayama (2010). "Alpha Sphere Filter Method: Application of Pseudomolecular Descriptors in Virtual Screening of 2D Chemical Structures." J. Comput. Chem. 31: in the press
 9. 東田欣也、後藤純一、平山令明 (2009). "疑似分子プローブと標的分子構造に基づく de novo 医薬分子設計法の開発" SAR News 16, 16-20.
 10. Nakayama D, Ben Ammar, Takeda S. "Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of the blood coagulation factor V-activating proteinase (RVV-V) from Russell's viper venom" *Acta Cryst*, F65, 1306-1308, (2009)
 11. Akiyama, M, Takeda S, Kokame, K, Takagi, J, Miyata, T. "Crystal structures of the non-catalytic domains of ADAMTS13 reveal multiple discontinuous exosites for von Willebrand factor" *Proc Natl Acad Sci USA.*, 106, 19274-19279 (2009)
 12. Akiyama, M, Takeda S, Kokame, K, Takagi, J, Miyata, T. "Production, crystallization and preliminary crystallographic analysis of the exosite-containing fragment of human von Willebrand factor-cleaving proteinase, ADAMTS13" *Acta Cryst*, F65: 739-742, (2009)
 13. K. Yamada, R. Kuroda, H. Toyakawa, H. Ikeura-Sekiguchi, M. Yasumoto, M. Koike, F. Sakai, K. Mori, H. Mori, N. Fukuyama, E. Sato: A trial for fine and low-dose imaging of biological specimens using quasi-monochromatic laser-Compton X-rays: Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. 2009; A 608: S7-S10
 14. T. Nishikawa, N. Iwakiri, Y. Kaneko, A. Taguchi, K. Fukushima, H. Mori, N. Morone, J. Kadokawa: Nitric Oxide Release in Human Aortic Endothelial Cells Mediated by Delivery of Amphiphilic Polysiloxane Nanoparticles to Caveolae: Biomacromolecules. 2009; 10: 2074-2085
 15. Kawahara A, Nishi T, Hisano Y, Fukui H, Yamaguchi A, and Mochizuki N. The sphingolipid transporter spns2 functions in migration of zebrafish myocardial precursors. *Science* 323: 524-527, 2009
 16. Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, Urano T, Zhu HJ, Tsukano H, Tazume H, Kaikita K, Miyashita K, Iwakaki T, Shimabukuro M, Sakaguchi K, Ito T, Nakagata N, Yamada T, Katagiri H, Kasuga M, Ando Y, Ogawa H, Mochizuki N, Itoh H, Suda T, Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab* 10: 178-188, 2009
 17. Mori M, Nakagami H, Koibuchi N, Miura K, Takami Y, Koriyama H, Hayashi H, Sabe H, Mochizuki N, Morishita R, Kaneda Y. Zyxin mediates actin fiber reorganization in epithelial-mesenchymal

- transition and contributes to endocardial morphogenesis. *Mol. Biol. Cell* 20: 3115-3124, 2009
18. Miura K, Nam JM, Kojima C, Mochizuki N, Sabe H. EphA2 Engages Git1 to Suppress Arf6 Activity Modulating Epithelial Cell-Cell Contacts. *Mol. Biol. Cell* 20: 1949-1959, 2009,
 19. Tsuboi S, Takada H, Hara T, Mochizuki N, Funyu T, Saitoh H, Terayama Y, Yamaya K, Ohyama C, Nonoyama S, Ochs HD. FBP17 mediates a common molecular step in the formation of podosomes and phagocytic cups in macrophages. *J. Biol. Chem.* 284: 8548-8556, 2009
 20. Sako K, Fukuhara S, Minami T, Hamakubo T, Song H, Kodama T, Fukamizu A, Gutkind JS, Koh GY, Mochizuki N. Angiopoietin-1 Induces Kruppel-like Factor 2 Expression through a Phosphoinositide 3-Kinase/AKT-dependent Activation of Myocyte Enhancer Factor 2. *J. Biol. Chem.* 284: 5592-5601, 2009
 21. Nakamura, T. Y., Iwata, Y., Arai, Y., Komamura, K., Wakabayashi, S.: Activation of Na⁺/H⁺ exchanger 1 is sufficient to generate Ca²⁺ signals that induce cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ. Res.* 103(8): 891-899, 2008.
 22. Lu, Y., Pang, T., Wang, J., Xiong, D., Ma, L., Li, B., Li, Q., Wakabayashi, S.: Down-regulation of P-glycoprotein expression by sustained intracellular acidification in K562/DOX cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377(2): 441-446, 2008.
 23. Y. Izuhara, S. Takahashi, M. Nangaku, S. Takizawa, H. Ishida, K. Kurokawa, C. v. Y. d. Strihou, N. Hirayama and T. Miyata (2008). "Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor-1. Its Mechanism and Effectiveness on Coagulation and Fibrosis." *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28(4): 672-677.
 24. T. Akimoto, H. Hara, T. Nakano and N. Hirayama (2008). "Crystal Structure of (4SR, 5RS)-5-(4-Cyanophenyl)-4-trimethylsilyl-3-methylisoxazoline." *Anal. Sci.* 24: x165-x166.
 25. S. Soga, H. Shirai, M. Kobori and N. Hirayama (2008). "Chemocavity: specific concavity in protein reserved for the binding of biologically functional small molecules" *J. Chem. Inf. Model.* 48: 1679-1685.
 26. R. Tanaka and N. Hirayama (2008). "Crystal Structure of Benzethonium Chloride Monohydrate." *Anal. Sci.* 24: x163-x164.
 27. R. Tanaka and N. Hirayama (2008). "Crystal Structure of Linezolid." *Anal. Sci.* 24: x43-x44.
 28. R. Tanaka and N. Hirayama (2008). "Crystal Structure of Guanabenz Acetate." *Anal. Sci.* 24: x5-x6.
 29. R. Ogawa, T. Fujino, N. Hirayama and K. Sakai (2008). "Practical resolution of racemic trans-2-benzylaminocyclohexanol with di-p-toluoyl-L-tartaric acid via diastereomeric salt formation based on the Pope and Peachey method." *Tetrahedron Asymmetry* 19(21): 2458-2461.
 30. J. Goto, R. Kataoka, H. Muta and N. Hirayama (2008). "ASEDock-Docking Based on Alpha Spheres and Excluded Volumes." *J. Chem. Inf. Model.* 48: 583-590.
 31. H. Obata, Y. Sakai, S. Ohnishi, S. Takeshita, H. Mori, M. Kodama K. Kangawa, Y. Aizawa, N. Nagaya: Single Injection of a Sustained-release Prostacyclin Analog Improves Pulmonary Hypertension in Rats. : *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 195-201
 32. T. Yada, H. Shimokawa, K. Morikawa, A. Takaki, Y. Shinozaki, H. Mori, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Role of Cu, Zn-SOD in the Synthesis of Endogenous Vasodilator Hydrogen Peroxide during Reactive Hyperemia in Mouse Mesenteric Microcirculation in Vivo. : *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: H441-H448
 33. E. Sato, H. Obara, T. Enomoto, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama,

- J. Onagawa: X-ray Spectra from a Brass-target Plasma Triode: *Jpn. J. Med. Phys.* 2008; 27(4): 163-171
34. Y. Sato, E. Sato, S. Ehara, T. Enomoto, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, A. Ogawa, S. Sato, J. Onagawa: Magnification K-Edge Angiography Utilizing 100- μ m-Focus Tungsten Tube and Gadolinium-Based Contrast Media: *Jpn. J. Appl. Phys.* 2008; 47(6): 4772-4776
35. H. Matsukiyo, M. Watanabe, E. Sato, A. Osawa, T. Enomoto, J. Nagao, P. Abderyim, K. Aizawa, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Ehara, S. Sato, A. Ogawa, J. Onagawa: X-ray fluorescence camera for imaging of iodine media in vivo: *Radiol Phys Technol.* 2009; 2: 46-53
36. A. Osawa, M. Watanabe, E. Sato, H. Matsukiyo, T. Enomoto, J. Nagao, P. Abderyim, K. Aizawa, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Ehara, S. Sato, A. Ogawa, J. Onagawa: Embossed radiography utilizing energy subtraction: *Radiol Phys Technol.* 2009; 2: 77-86
37. Komi Y, Suzuki Y, Shimamura M, Kajimoto S, Nakajo S, Masuda M, Shibuya M, Itabe H, Shimokado K, Oettegen P, Nakaya K, Kojima S: Mechanism of inhibition of tumor angiogenesis by beta-hydroxyisovalerylshikonin. *Cancer Sci.* 100 (2): 269-277, 2009.
38. Fukuhara S, Sako K, Minami T, Noda K, Kim HK3, KodamT, Shibuya M, Takakura N, Koh GY, and Mochizuki N. Differential function of Tie2 at cell-cell contacts and cell-substratum contacts regulated by angiopoietin-1. *Nat. Cell Biol.* 10: 513-526, 2008
39. Koyama T, Nakaoka Y, Fujio Y, Hirota H, Nishida K, Sugiyama S, Okamoto K, Yamauchi-Takahara K, Yoshimura M, Mochizuki S, Hori M, Hirano T, Mochizuki N. Interaction of scaffolding adaptor protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 negatively regulates IGF-I-dependent myogenic differentiation via the ERK1/2 signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 283:24234-24244
40. Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, Mochizuki N, Nakata M, Yano T, Fujii R, Takakura N. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J.* 27: 522-534, 2008
41. Yasuda N, Miura S, Akazawa H, Tanaka T, Qin Y, Kiya Y, Imaizumi S, Fujino M, Ito K, Zou Y, Fukuhara S, Kunimoto S, Fukuzaki K, Sato T, Ge J, Mochizuki N, Nakaya H, Saku K, Komuro I. Conformational switch of angiotensin II type 1 receptor underlying mechanical stress-induced activation. *EMBO Rep* 9:179-186 (2008)
42. Hisamitsu T, Yamada K, Nakamura TY, Wakabayashi S: Functional importance of charged residues within the putative intracellular loops in pH regulation by Na⁺/H⁺ exchanger NHE1. *FEBS J.* 274: 4326-4335, 2007.
43. Iwata Y, Katanosaka Y, Hisamitsu T, Wakabayashi S: Enhanced Na⁺/H⁺ exchange activity contributes to the pathogenesis of muscular dystrophy via involvement of P2 receptors. *Am J Pathol.* 171(5): 1576-1587, 2007.
44. Mishima M, Wakabayashi S, Kojima C: Solution structure of the cytoplasmic region of Na⁺/H⁺ exchanger 1 complexed with essential cofactor calcineurin B homologous protein 1. *J Biol Chem.* 282(4): 2741-2751, 2007.
45. Horio K, Muta H, Goto J, Hirayama N: A Simple Method to Improve the Odds in Finding 'Lead-Like' Compounds from Chemical Libraries. *Chem. Pharm. Bull.* 55: 980-984, 2007.
46. Miyata T, Li M, Yu X, Hirayama N: Megsin Gene: Its Genomic Analysis, Pathobiological Functions, and Therapeutic Perspectives. *Current Genomics.* 8(3):

- 203-208, 2007.
47. Nangaku M, Izuhara Y, Takizawa S, Yamashita T, Fujii-Kuriyama Y, Ohneda O, Yamamoto M, van Ypersele de Strihou C, Hirayama N, Miyata T: A novel class of prolyl hydroxylase inhibitors induces angiogenesis and exerts organ protection against ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27(12): 2548-2554, 2007.
 48. Sakai K, Sakurai R, Hirayama N: Molecular Mechanisms of Dielectrically Controlled Resolution (DCR). *Topics in Current Chemistry* 2007. 269: 233-272, 2007.
 49. Soga S, Shirai H, Kobori M, Hirayama N: Use of Amino Acid Composition to Predict Ligand-Binding Sites. *J. Chem. Inf. Model* 2007. 47: 400-406, 2007.
 50. Soga S, Shirai H, Kobori M, Hirayama N: Identification of the Druggable Concavity in Homology Models Using the PLB Index. *J Chem Inf Model.* 47(6): 2287-2292, 2007.
 51. Tanaka R, Hirayama N: Structure of Etoposide. *Analytical Sciences.* 23(2): x29-x30, 2007.
 52. Tanaka R, Kawamura T, Hirayama N: Structure of Tiaramide. *Analytical Sciences.* 23(6): x105-x106, 2007.
 53. Tanaka R, Hirayama N: Crystal Structure of Meticrane. *Analytical Sciences.* 23(7): x119-x120, 2007.
 54. Takeda S, Igarashi T, & Mori H "Crystal structure of RVV-X: an example of evolutionary gain of specificity of ADAM proteinases" *FEBS Lett.* 581, 5859-5864 (2007)
 55. Beppu K, Kaneko Y, Kadokawa J, Mori H, Nishikawa T. Synthesis of Sugar-Polysiloxane Hybrids Having Rigid Main-Chains and Formation of their Nano Aggregates. *Polymer Journal.* 39 (10): 1065-1070, 2007.
 56. Fukuyama N, Jujo S, Ito I, Shizuma T, Myojin K, Ishiwata K, Nagano M, Nakazawa H, Mori H. Kurozu moromimatsu inhibits tumor growth of Lovo cells in a mouse model in vivo. *Nutrition.* 23(1): 81-86, 2007.
 57. Fukuyama N, Tanaka E, Tabata Y, Fujikura H, Hagihara M, Sakamoto H, Ando K, Nakazawa H, Mori H. Intravenous injection of phagocytes transfected ex vivo with FGF4 DNA/biodegradable gelatin complex promotes angiogenesis in a rat myocardial ischemia/reperfusion injury model. *Basic Res Cardiol.* 102(3): 209-216, 2007.
 58. Igarashi T, Araki S, Mori H, Takeda S. Crystal structures of catrocollastatin/VAP2B reveal a dynamic, modular architecture of ADAM/adamalysin/reprolysin family proteins. *FEBS Lett.* 581(13): 2416-2422, 2007.
 59. Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol.* 102(2): 622-627, 2007.
 60. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 293(4): H2516-2522, 2007.
 61. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M. Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. *Auton Neurosci.* 137(1-2): 44-50, 2007.
 62. Kuroko Y, Yamazaki T, Tokunaga N, Akiyama T, Kitagawa H, Ishino K, Sano S, Mori H. Cardiac epinephrine synthesis and ischemia-induced myocardial epinephrine release. *Cardiovasc Res.*

- 74(3): 438-444, 2007.
63. Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern DM, Imai Y, Mori H. Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography. *Am J Neuroradiol.* 28(5): 953-957, 2007.
64. Sagae M, Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J, Ido H. Intense clean characteristic flash x-ray irradiation from an evaporating molybdenum diode. *Opt Eng.* 46(026502): 1-7, 2007.
65. Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Ichimaru T, Takahashi K, Sato S, Takayama K. Novel monochromatic x-ray generators and their applications to high-speed radiography (6279). *SPIE.* 627906(1-12), 2007.
66. Sato E, Sagae M, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Ichimaru T, Takayama K. High-sensitive radiography system utilizing a pulse x-ray generator and a night-vision CCD camera (MLX). *SPIE.* 6279(627941): 1-6, 2007.
67. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawakami H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Takayama K, Onagawa J. K-edge magnification digital angiography using a 100 μ m-focus tungsten tube. *Opt Eng.* 46(026503): 1-6, 2007.
68. Sukmawan R, Yada T, Toyota E, Neishi Y, Kume T, Shinozaki Y, Mori H, Ogasawara Y, Kajiya F, Yoshida K. Edaravone preserves coronary microvascular endothelial function after ischemia/reperfusion on the beating canine heart in vivo. *J Pharmacol Sci.* 104(4): 341-348, 2007.
69. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Important role of endogenous hydrogen peroxide in pacing-induced metabolic coronary vasodilation in dogs in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 50(13): 1272-1278, 2007.
70. Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings. *Acta Physiol (Oxf).* 191(4): 275-284, 2007.
71. Obata H, Sakai Y, Ohnishi S, Takeshita S, Mori H, Kodama M, Kangawa K, Aizawa Y, Nagaya N. Single injection of a sustained-release prostacyclin analog improves pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 177(2): 195-201, 2008.
72. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Role of Cu, Zn-SOD in the synthesis of endogenous vasodilator hydrogen peroxide during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294(1): H441-448, 2008.
73. Takaya A, Kamio T, Masuda M, Mochizuki N, Sawa H, Sato M, Nagashima K, Mizutani A, Matsuno A, Kiyokawa E, Matsuda M: R-Ras regulates exocytosis by Rgl2/Rlf-mediated activation of RalA on endosomes. *Mol Biol Cell.* 18(5): 1850-1860, 2007.
74. Nakaoka Y, Nishida K, Narimatsu M, Kamiya A, Minami T, Sawa H, Okawa K, Fujio Y, Koyama T, Maeda M, Sone M, Yamasaki S, Arai Y, Koh GY, Kodama T, Hirota H, Otsu K, Hirano T, Mochizuki N: Gab family proteins are essential for postnatal maintenance of cardiac function via neuregulin-1/ErbB signaling. *J Clin Invest.* 117(7): 1771-1781, 2007.
75. Seguchi O, Takashima S, Yamazaki S, Asakura M, Asano Y, Shintani Y, Wakeno M, Minamino T, Kondo H, Furukawa H, Nakamaru K, Naito A, Takahashi T, Ohtsuka T, Kawakami K, Isomura T, Kitamura S, Tomoike H, Mochizuki N, Kitakaze M: A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere

assembly in the vertebrate heart. *J Clin Invest.* 117(10): 2812-2824, 2007.

【総説】

1. M. Masuda and N. Mochizuki: Structural characteristics of BAR domain superfamily to sculpt the membrane. *Semin Cell Dev Biol*, in press. doi:10.1016/j.semcdb.2010.01.010
2. 武田壮一 「ADAMファミリー蛋白質の立体構造と作用機構」特集・膜蛋白質の切断とその制御 蛋白質核酸酵素 54(13), 1754-1759 (2009)
3. 武田壮一 「蛇毒メタロプロテアーゼの立体構造とラッセルクサリヘビ毒素によるX因子活性化機構」血栓止血学会誌 20(3), 307-314 (2009)
4. 中村(西谷)友重、古林創史、久光 隆、岩田裕子、若林繁夫: Na⁺/H⁺交換輸送体: 機能調節と薬物標的としての意義. 遺伝子医学MOOK12: 255-261, 2009.
5. Takeda S. "Three-dimensional domain architecture of the ADAM family proteinase." *Semin Cell Dev Biol* (in press)
6. 荒木聡彦、五十嵐智子、武田壮一 「血管内被細胞の破壊毒素: 明らかになったADAM型細胞表面プロテアーゼの構造」表面 46(4), 24-33 (2008)
7. 若林繁夫, 岩田裕子, 中村(西谷)友重, 久光隆, ベンアマー・ヨセフ: Na⁺/H⁺交換輸送体の構造・機能と病態的意義. 循環器病研究の進歩(通巻47号). XXVIII(1): 73-82, 2007.
8. 若林繁夫, 久光隆, ベンアマー・ユセフ, 中村(西谷)友重, 岩田裕子: 動物細胞Na⁺/H⁺交換輸送体: 分子から疾患まで. 生化学. 79(6): 579-587, 2007.
9. 武田壮一 「ADAMファミリータンパク質のドメイン構造」生化学 79(11), 1051-1055 (2007)
10. 武田壮一 「蛇毒メタロプロテアーゼの結晶構造とADAMファミリーの基質認識機構」日本結晶学会誌 49, 192-197 (2007)

【学会発表】

1. 岩田裕子、若林繁夫: Ca²⁺透過チャネル TRPV2 阻害による筋変性疾患改善効果 第5回TRPチャネル研究会 2009年6月4-5日 岡崎カンファレンスセンター
2. 若林繁夫、岩田裕子: 筋ジストロフィー発症に関わるTRPV2 モーダルシフトの病態的意義 特定領域研究「細胞感覚」平成21年度夏の班会議 2009年6月29-30日 沖縄コンベンションセンター
3. Iwata, Y., Wakabayashi, S.: Ca²⁺-permeable channel TRPV2 as a promising therapeutic target for muscular dystrophy 第8回仏日筋ジストロフィーシンポジウム 2009年7月3-4日 Institut de Myologie Hopital de la Salpetriere, Paris FRANCE
4. 岩田裕子、若林繁夫: 拡張型心筋症発症におけるCa²⁺透過チャネル TRPV2 の病態的役割 第82回日本生化学会大会 2009年10月24日 神戸ポートピアホテル
5. 中村(西谷)友重、若林繁夫: Neuronal Ca²⁺ Sensor-1 (NCS-1)の心筋 Ca²⁺シグナル調節因子としての機能解析 第82回日本生化学会大会 2009年10月24日 神戸ポートピアホテル
6. 古林創史、若林繁夫: 心筋細胞におけるCa²⁺結合蛋白質CHP3の生理機能の解析 第82回日本生化学会大会 2009年10月24日 神戸ポートピアホテル
7. 若林繁夫、中村(西谷)友重、久光 隆: N⁺/H⁺交換輸送体(NHE1)の生理活性脂質による活性調節 第82回日本生化学会大会 2009年10月22日 神戸ポートピアホテル
8. 岩田裕子、若林繁夫: イオン輸送体を標的とした筋ジストロフィー治療薬の開発~Ca²⁺透過チャネル TRPV2 阻害による心筋症改善効果~ 精神・神経疾患研究委託費 19指-7 班会議 2009年12月3-4日 東京都千代田区 都市センターホテル
9. 若林繁夫、平山令明: 標的タンパクと相互作用する化合物の探索/設計 ナノ分子イメージングを活用した次世代創薬アプローチ研究報告会 2009年12月16日 霞ヶ関ビル 33F 東海大学校友会館
10. 若林繁夫: Na⁺/H⁺交換輸送体の脂質センシングドメインは活性制御に必須である 特定領域研究「細胞感

- 覚」平成 21 年度冬の班会議 2009 年 12 月 23-24 日
箕面観光ホテル
11. 堤紗理、片石拓海、安西文明、滋野裕士、山田悠介、平山令明、中野多一「ビニルシランもしくはビニルゲルマンユニットを末端に有するフェニレンエチニレン誘導体の合成と性質」第 5 6 回 有機金属化学討論会 (京都) 同志社大学今出川キャンパス 2009 年 9 月 11 日
 12. S. Soga, H. Shirai, M. Kobori and N. Hirayama 'Chemocavity: Specific Concavity in Protein Reserved for the Binding of Biologically Functional Small Molecules' 17th Annual International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) and 8th European Conference on Computational Biology (ECCB) July 1, 2009 (Stockholm Sweden)
 13. 朝川直行、小林誠一、後藤純一、平山令明「AutoGPA モデルによる受容体ポケットの特徴抽出」第 37 回構造活性相関シンポジウム (東京) 北里大学薬学部 2009 年 11 月 12 日
 14. 小林誠一、朝川直行、後藤純一、平山令明「AutoGPA: グリッドとファーマコフォアモデルの連携による 3D-QSAR モデルの自動構築」第 37 回構造活性相関シンポジウム (東京) 北里大学薬学部 2009 年 11 月 13 日
 15. 平山令明「PLB 法を用いた低分子結合部位の差別化」第 10 回 日本バイオインフォマティクス学会創薬インフォマティクス研究会「活性ポケットをインフォマティクスで理解する」(東京) 産総研 臨海副都心センター 2009 年 12 月 2 日
 16. Takeda S, Akiyama M, Kokame K, Takagi J, Miyata T: "Crystal structures of the non-catalytic domains of ADAMTS13", Gordon Research Conference: Matrix Metalloproteinases, Les Diablerets, Switzerland, 2009. 9. 2-3 (poster)
 17. H. Mori: A creative care approach to the elderly with cognitive impairment in a group home in japan: 25th International Conference of Alzheimer' s Disease International, 10-13 March 2010, Thessaloniki, Macedonia - Greece
 18. H. Mori, T. Fujii, N. Fukuyama, Y. Ikeya, Y. Shinozaki, K. Fukushima, K. Umetani, T. Tanabe: Fingertip microangiography using synchrotron radiation toward prediction of diabetic angiopathy: European Congress of Radiology, March 4-8, 2010, in Vienna, Austria.
 19. H. Mori, T. Fujii, N. Fukuyama, Y. Ikeya, Y. Shinozaki, K. Umetani, T. Tanabe: Development of Fingertip Microangiography using Synchrotron Radiation to Determine Fixed Combination in the Treatment of Metabolic Syndrome.: The 2 International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitues 10-12 December 2009. Valencia, Spain.
 20. T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, M. Satoh, N. Kashihara, Y. Shinozaki, H. Mori, A. Takaki, M. Goto, H. Nakamoto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Cardioprotective Effect of Hydrogen Peroxide and Erythropoietin During Acute Coronary Occlusion in Canine Coronary Native Collateral Microvessels in vivo: American Heart Association (Orland, Florida)
 21. 中山大輔、Ben Ammar Youssef、武田壮一「ラッセルクサリヘビ毒由来血液凝固第 V 因子活性化プロテアーゼの X 線結晶構造解析」日本結晶学会年会、関西学院大学、2009. 6(口頭発表)
 22. 中山大輔、Ben Ammar Youssef、武田壮一「ラッセルクサリヘビ毒由来血液凝固第 V 因子活性化プロテアーゼの構造解析」第 82 回日本生化学会大会、神戸国際会議場、2009. 10(ポスターおよび口頭発表)
 23. 秋山正志、武田壮一、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行「ADAMTS13 非触媒ドメインの結晶構造解析と von Willebrand 因子に対する複数の非連続エキソサイトの同定」第 82 回日本生化学会大会、神戸国際会議場、

2009. 10 (ポスター)
24. 武田壯一「蛇毒プロテアーゼの結晶構造から見えてきたADAM/ADAMTSファミリープロテアーゼの作用機構」、SPC シンポジウム、第32回日本血栓止血学会学術集会、北九州国際会議場、2009. 6. 4 (口頭発表)
25. 秋山正志、武田壯一、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行「X線解析によるADAMTS13の部分立体構造の決定とエキソサイトの同定」、SPC シンポジウム、第32回日本血栓止血学会学術集会、北九州国際会議場、2009. 6. 4 (口頭発表)
26. 武田壯一、秋山正志、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行「ADAMTS13の部分結晶構造と von Willebrand 因子認識・切断機構」、第9回日本蛋白質科学会年会、熊本全日空ホテルニュースカイ、2009. 5. 21 (ポスター発表)
27. T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, Y. Shinozaki, H. Mori, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Role of H₂O₂ as an Endogenous EDHF during Coronary Occlusion and Injection of Erythropoietin in Canine Coronary Native Collateral Microvessels: 第73回日本循環器学会総会・学術集会. 2009
28. Y. Ikeya, N. Fukuyama, T. Fujii, S. Takeshita, K. Nishigami, Y. Tsutumi, H. Mori: In-hospital Microangiography for Vascular Regeneration Therapy: 第73回日本循環器学会総会・学術集会. 2009
29. 中村(西谷)友重、岩田裕子、若林繁夫: “Na⁺/H⁺交換輸送体の活性化は心肥大・心不全を引き起こす: 細胞内イオン代謝と分子機構の解析” 第85回日本生理学会大会 京王プラザホテル東京, 2008. 3. 26.
30. 久光 隆、若林繁夫: “Na⁺/H⁺交換輸送体 NHE1 とその新規結合タンパク質カルシニューリンとの相互作用の解析” 第3回トランスポーター研究会年会(シンポジウム) 京都大学薬学部, 2008. 6. 7.
31. Iwata, Y., Wakabayashi, S.: “Enhanced Na⁺/H⁺ exchange activity participates in pathogenesis of Muscular dystrophy and cardiomyopathy” 第31回心筋代謝研究会 東京慈恵会医科大学, 2008. 7. 13.
32. Iwata, Y., Nakamura, TY., Arai, Y., Wakabayashi, S.: “Activation of Na⁺/H⁺ exchange is sufficient to induce hypertrophy and failure” 第25回国際心臓研究学会日本部会総会 横浜市開港記念会館, 2008. 12. 5.
33. 若林繁夫、宮崎美穂、久光 隆: “SF9 細胞からの Na⁺/H⁺ 交換輸送体/CHP 複合体の発現と精製” 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会 神戸ポートピアホテル, 2008. 12. 10.
34. 岩田裕子、若林繁夫: “Ca²⁺透過性チャネル TRPV2 のドミナントネガティブ変異体による筋ジストロフィーの病態改善効果” 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会 神戸ポートピアホテル, 2008. 12. 10.
35. 久光 隆、若林繁夫: “Na⁺/H⁺交換輸送体 NHE1 とカルシニューリンとの新規相互作用の生理的意義の解析” 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会 神戸ポートピアホテル, 2008. 12. 10.
36. 中村(西谷)友重、Jeromin, A., 若林繁夫: “新しい心機能調節因子としての Ca²⁺センサータンパク質 NCS-1 の役割” 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会 神戸ポートピアホテル, 2008. 12. 9.
37. 曾我真司、白井宏樹、小堀正人、平山令明: 「アミノ酸組成を利用した蛋白質モデル構造における医薬分子結合部位の予測」日本薬学会第128年会 (横浜) パシフィコ横浜 2008. 3. 26.
38. 磯貝秀人、牟田 元、平山令明: 「標的分子の立体構造情報に基づくリガンド平面構造の探索法」日本薬学会第128年会 (横浜) パシフィコ横浜 2008. 3. 26.
39. 曾我真司、白井宏樹、小堀正人、平山令明: 「アミノ酸の共起性から見た蛋白質の低分子化合物結合部位」第8回日本蛋白質科学会年会 (東京) タワーホール 船堀 2008. 6. 10.
40. N. Hirayama: “Use of Amino Acid Composition to Predict Ligand-Binding Sites” XXth International

- Symposium on Medicinal Chemistry (Vienna, Austria)
September 4, 2008
41. 東田欣也、後藤純一、平山令明：「疑似分子プローブと標的構造に基づく de novo 医薬分子設計法の開発」第 36 回構造活性相関シンポジウム (神戸) 神戸国際会議場 2008.11. 2.
 42. 曾曾我真司、白井宏樹、小堀正人、平山令明：「アミノ酸の共起性から見た蛋白質の低分子化合物結合部位」第 36 回構造活性相関シンポジウム (神戸) 神戸国際会議場 2008.11. 3.
 43. 米沢朋、吉川枝理、重成敦子、金藤聡美、光永滋樹、田中正史、平山令明、猪子英俊：「マイクロサテライトマーカーを利用した疾患関連遺伝子探索技術により特定された疾患感受性遺伝子群の創薬価値の抽出技術の研究開発」第 26 回バイオテクノロジーシンポジウム (東京) 虎の門パストラル 2008.11. 6.
 44. 井上雄介、北澤将史、沖津修、橋本誠一、中島秀典、藤井秀明 長瀬博、磯貝秀人、平山令明：「ラット肝細胞株 H4IIEC3 を用いた肝糖新生抑制化合物および siRNA の探索研究」第 26 回バイオテクノロジーシンポジウム (東京) 虎の門パストラル 2008.11. 6.
 45. 菅野拓也、田中一則、柳澤佳子、秦野伸二、平山令明、池田穰衛：「酸化ストレス性神経細胞死を選択的に抑制する新規低分子化合物の選抜と同定」第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (神戸) 2008.12. 10.
 46. T. Kanno, K. Tanaka, Y. Yanagisawa, S. Hadano, N. Hirayama, and J. -E. Ikeda: "Identification of novel neuroprotectant by the NAIP-based drug screening for an anti-oxidative stress cell death compounds." Neuroscience 2008 (Washington DC) 2008. 11. 16.
 47. O. Ishida, I. Hagino, N. Nagaya, T. Shimizu Y. Sawa, H. Mori, T. Yagihara: Adipose-Derived Stem Cell Sheet Transplantation Therapy for Failed Heart: 第73回日本循環器学会総会・学術集会. 2009
 48. T. Fujii, N. Fukuyama, Y. Ikeya, E. Tanaka, T. Sekka, Y. Shinozaki, K. Yamada, K. Umetani, K. Hyodo, E. Sato, K. Fukushima, T. Tanabe, H. Mori: Development of Microangiographic Systems for Visualization, Quantification and Therapeutic Evaluation of Angiogenic Vessels: The 11th International Symposium on Anti-Angiogenic Agents. ANGIO 2009, San Diego, (United States)
 49. O. Ishida, I. Hagino, N. Nagaya, T. Shimizu, Y. Sawa, H. Mori, T. Yagihara, : Adipose-Derived Stem Cell Sheet Transplantation Therapy on Swine Chronic Heart Failure Model : Scientific Sessions 2008, American Heart Association
 50. T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, Y. Shinozaki, H. Mori, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiyama, : Crucial Role of Hydrogen Peroxide as an Endogenous EDHF during Acute Coronary Occlusion and Injection of Erythropoietin in Canine Coronary Native Collateral Microcirculation in Vivo, : Scientific Sessions 2008, American Heart Association
 51. K. Yamada, R. Kuroda, H. Toyokawa, H. Ikeura-Sekiguchi, M. Yasumoto, N. Sei, H. Ogawa, M. Koike, R. Suzuki, F. Sakai, K. Mori, H. Mori, N. Fukuyama, E. Sato: Development of advanced quantum-beam sources and their applications as sophisticated imaging tools: Compton Sources for X/gamma Rays: Physics and Applications: 2008 in Italy
 52. H. Mori, N. Fukuyama, Y. Ikeya, T. Fujii, N. Nagaya, Y. Miyahara, O. Ishida, S. Takeda: CONTRIBUTIONS OF NANOTECHNOLOGY TO CARDIOVASCULAR REGENERATIVE MEDICINE: Fourth Annual Meeting of American Academy of Nanomedicine. 2008
 53. 武田壮一、五十嵐智子、盛英三「ラッセルクサリヘビ由来血液凝固第X因子活性化プロテアーゼ RVV-X の結晶構造」、第8回日本蛋白質科学会年会、タワーホール船堀 (東京)、2008.6 (ポスター発表)
 54. 武田壮一「蛇毒ホモログの結晶構造から見えてきた

- ADAM ファミリープロテアーゼの立体構造と作用機構」、シンポジウム「膜近傍におけるプロテオリシス」、第60回日本細胞生物学会年会、パシフィコ横浜、2008.6 (招待講演)
55. 武田壮一「蛇毒高分子量メタロプロテアーゼの結晶構造と作用機構」、第55回毒素シンポジウム、ラフォーレ山中湖 (山梨県)、2008.7 (招待講演)
56. 武田壮一「発生・分化・病態に関わるADAMプロテアーゼ - 出血蛇毒素の結晶構造から見てきたADAMの作用機構」、シンポジウム「生体分子による生物間の攻撃と防御」、東京大学弥生講堂・一条ホール、2008.11.8 (招待講演)
57. 武田壮一「心筋トロポニン三量体コアドメインの新規結晶構造と構造比較」、生体運動研究合同班会議、東京大学数理科学研究科・大講義室、2009.1.10 (口頭発表)
58. 石田治、宮原義典、永谷憲歳、盛英三「重症心不全に対する脂肪組織由来幹細胞シート移植治療法の開発」、第8回日本再生医療学会、2009
59. Hisamitsu T, Ben Ammar Y, Nakamura TY, Wakabayashi S: "Dimerization is necessary for the physiological activity of Na⁺/H⁺ exchanger NHE1. (Poster)", Experimental Biology Annual Meeting 2007, Washington D. C. (USA), April 28-May 2. 2007.
60. Wakabayashi S: "Structural and functional aspects of the Na⁺/H⁺ exchanger 1 and its obligatory binding partner CHP. (Symposium)", Experimental Biology Annual Meeting 2007, Washington D. C. (USA), April 28-May 2. 2007.
61. 若林繁夫: "創薬標的としてのイオントランスポーター・チャネル", 第8回創薬ビジョンシンポジウム, 京都テルサ, 2007. 1.
62. 若林繁夫, ベンアマー・ヨセフ, 武田壮一, 久光隆: "Na⁺/H⁺交換輸送体とその必須結合因子CHPの構造と制御", 第84回日本生理学会大会・シンポジウム, 大阪国際交流センター, 2007. 3.
63. 久光隆, ベンアマー・ヨセフ, 若林繁夫: "Na⁺/H⁺交換輸送体NHE1のアミノ末端切断部位とサブユニットストイキオメトリーの決定", 第2回トランスポーター研究会, 昭和大学, 2007. 6. 10.
64. 岩田裕子, 中村(西谷)友重, 荒井勇二, 若林繁夫: "活性化型Na⁺/H⁺交換輸送体(NHE1)の心筋過剰発現マウスは拡張型心筋症を引き起こす", 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会, パシフィコ横浜, 2007. 12. 11.
65. 久光隆, ベンアマー・ヨセフ, 若林繁夫: "アフィニティー精製に基づくNa⁺/H⁺交換輸送体1の新規結合タンパク質の同定", 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会, パシフィコ横浜, 2007. 12. 11.
66. 中村(西谷)友重, 岩田裕子, 若林繁夫: "活性化型Na⁺/H⁺交換輸送体1(NHE1)高発現マウス心筋における心肥大、心不全発症の分子・細胞メカニズム", 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会, 2007. 12. 11.
67. 平山令明, 酒井健一: "Dielectrically Controlled Resolution (シンポジウム)", (DCR)の分子メカニズム「モレキュラー・キラリティー2007」, 東京理科大, 2007. 5. 15.
68. 平山令明: "In silico screening: from nice-to-use to must-use technology for drug discovery", 情報計算化学生物学会・2007年大会, 広島大学, 2007. 10. 5.
69. 曾我真司, 白井宏樹, 小堀正人, 平山令明: "PLBを利用した蛋白質モデル構造における医薬分子結合部位の予測", 第30回情報化学討論会, 京都大学, 2007. 11. 16.
70. 曾我真司, 白井宏樹, 小堀正人, 平山令明: "アミノ酸組成を利用した医薬分子結合部位の予測", 第30回情報化学討論会, 京都大学, 2007. 11. 16
71. Takeda S: "Snake venom metalloproteinases: crystal structures and relationship to the mammalian ADAM family proteins", The 5th Aso International Meeting (AIM) Thrombosis, Hemostasis, and Vascular Science,

- Aso, Kumamoto, Japan, 2007. 5.
72. Takeda S: "ADAMs 'MDC domain architecture revealed by the crystal structures of snake venom metalloproteinases", Gordon Research Conference: Matrix Metalloproteinases, Il Ciocco, Barga, Italy, 2007. 6.
73. 武田壮一: "蛇毒高分子量メタロプロテアーゼの結晶構造から見てきたADAMファミリータンパク質の基本構造", BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会), 「ベノミクス・毒生物ゲノムプロジェクト」ワークショップ, 横浜, 2007. 12.
74. 五十嵐智子、荒木聡彦、盛英三、武田壮一: "ヘビ毒メタロプロテアーゼのX線結晶構造解析によるADAMタンパク質の基本構造の解明"第7回日本蛋白質科学会年会、仙台, 2007. 5.
75. Kuroko Y, Yamazaki T, Tokunaga N, Akiyama T, Ishino K, Sano S, Mori H: "ポスター: Cariporide reduces myocardial norepinephrine efflux and myoglobin release evoked by ischemia and reperfusion", 第71回日本循環器学会総会・学術集会, 兵庫・神戸, 2007. 3.
76. Mori H: "Structural biological approach to approach cardiovascular disease (Invited Lecture)", 13th World Congress on Heart Disease, Vancouver, Canada, 2007. 7.
77. Mori H, Nagaya N, Miyahara Y, Fujii T: "Two cell therapies to treat myocardial infarction in rats (一般演題)", World Congress of the ISHR, Bologna, Italy, 2007. 6.
78. Nagaya N, Ohgushi H, Shimizu W, Yamagishi M, Noguchi T, Noda T, Doi K, Ishida Y, Ohnishi S, Kitakaze M, Nakatani T, Mori H, Kamakura S, Kangawa K, Miyatake K, Tomoike H, Kitamura S: "Clinical trial of autologous bone marrow esenchymal stem cell transplantation for severe chronic heart failure", American Heart Association, Orland, Florida, 2007. 11.
79. Nishiura N, Mori H: "ポスター: The modification of the measuring system in small animal isolated papillary muscle (II)", 第84回日本生理学会大会, 大阪, 2007. 3.
80. Yada T, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: "一般演題: Role of endogenous hydrogen peroxide in tachypacing-induced metabolic coronary vasodilatation in canine coronary microcirculation in vivo", 第71回日本循環器学会総会・学術集会, 兵庫・神戸, 2007. 3.
81. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: "Protective role of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion/Reperfuion in native coronary collateral circulation in dogs in vivo", American Heart Association, Orland, Florida, 2007. 11.
82. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: "Crucial role of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo", American Heart Association, Orland, Florida, 2007. 11.
83. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: "一般演題: Role of Cu, Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo", 第71回日本循環器学会総会・学術集会, 兵庫・神戸, 2007. 3.
- F. 知的所有権の取得状況
- 【特許取得】
1. 特願 2007-130239: 目的物質精製用タグおよび精製用

タグを用いた目的物質の精製方法 発明者：若林繁夫

出願日：2007.5.16

2. 特願 2007-123841：血管内皮型一酸化窒素合成酵素活性化剤、及び一酸化窒素欠乏に起因疾病の予防または治療剤 発明者：盛 英三 出願日：2007.5.8

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者	論文タイトル	編集者	書籍名	出版社	出版地	出版年	ページ
Takeda S.	VAP1: snake venom homolog of mammalian ADAMs.	Messerschmidt A.	Handbook of Metalloproteins	John Wiley & Sons, Inc.	Chichester West Sussex UK	2008	1-15

雑誌

発表者	論文タイトル	発表誌	巻号	ページ	出版年
Iwata, Y., Katanosaka, Y., Arai, Y., Shigekawa, M., <u>Wakabayashi, S.</u>	Dominant-negative inhibition of Ca ²⁺ influx via TRPV2 ameliorates muscular dystrophy in animal models	Hum. Mol. Gen.	18(5)	824-834	2009
Cha, C.Y., Oka, C., Earm, Y.E., <u>Wakabayashi S.</u> Noma A.	A Model of Na ⁺ /H ⁺ Exchanger and Its Central Role in Regulation of pH and Na ⁺ in Cardiac Myocytes	Biophys J	97(10)	2674-2683	2009
Zanou, N., Iwata, Y., Schakman, O., Lebacqz, J., <u>Wakabayashi, S.</u> , Gailly, P.	Essential role of TRPV2 ion channel in the sensitivity of dystrophic muscle to eccentric contractions	FEBS Letters	583(22)	3600-3604	2009
T.Kawamura and <u>N.Hirayama</u>	Crystal Structure of Ganciclovir	X-ray Structure Online	25	51-52	2009
F. Anzai, T. Kataishi, T. Nakano, M. Hirayama and <u>N. Hirayama</u>	Crystal Structure of a Novel Diyne, 1,4-Bis(4-((Z)-1-phenyl-2-(trimethylsilyl)vinyl)phenyl)buta-1,3-diyne	X-ray Structure Analysis Online	25	63-64	2009
T. Kataishi, F. Anzai, T. Nakano, M. Hirayama and <u>N. Hirayama</u>	Crystal Structure of 1,4-bis[4-((2Z)-(trimethylsilyl)-1-phenylethenyl)phenylethynyl]benzene	X-ray Structure Analysis Online	25	111-112	2009
Y. Izuhara, N. Yamaoka, H. Kodama, T. Dan, S. Takizawa, <u>N. Hirayama</u> , K. Meguro, C. van Ypersele de Strihou and T. Miyata	A novel inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1 provides antithrombotic benefits devoid of bleeding effect in nonhuman primates	J. Cereb. Blood Flow Metab.	30	1-9	2010

東田欣也、後藤純一、 <u>平山令明</u>	疑似分子プローブと標的分子構造に基づく de novo 医薬分子設計法の開発	SAR News	16	16-20	2009
Nakayama D, Ben Ammar, <u>Takeda S.</u>	Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of the blood coagulation factor V-activating proteinase (RVV-V) from Russell' s viper venom	Acta Cryst	F65	1306-1308	2009
Akiyama, M, <u>Takeda S.</u> , Kokame, K, Takagi, J, Miyata, T	Crystal structures of the non-catalytic domains of ADAMTS13 reveal multiple discontinuous exosites for von Willebrand factor	Proc Natl Acad Sci USA	106	19274-19279	2009
Akiyama, M, <u>Takeda S.</u> , Kokame, K, Takagi, J, Miyata, T	Production, crystallization and preliminary crystallographic analysis of the exosite-containing fragment of human von Willebrand factor-cleaving proteinase, ADAMTS13	Acta Cryst	F65	739-742	2009
K. Yamada, R. Kuroda, H. Toyakawa, H. Ikeura-Sekiguchi, M. Yasumoto, M. Koike, F. Sakai, K. Mori, H. Mori, N. Fukuyama, E. Sato	A trial for fine and low-dose imaging of biological specimens using quasi-monochromatic laser-Compton X-rays	Nuclear Instruments and Methods in Physics Research	A 608	S7-S10	2009
T. Nishikawa, N. Iwakiri, Y. Kaneko, A. Taguchi, K. Fukushima, <u>H. Mori</u> , N. Morone, J. Kadokawa	Nitric Oxide Release in Human Aortic Endothelial Cells Mediated by Delivery of Amphiphilic Polysiloxane Nanoparticles to Caveolae	Biomacromolecules	10	2074-2085	2009
<u>武田壮一</u>	ADAM ファミリー蛋白質の立体構造と作用機構	蛋白質核酸酵素	54(13)	1754-1759	2009
<u>武田壮一</u>	蛇毒メタロプロテアーゼの立体構造とラッセルクサリヘビ毒素による X 因子活性化機構	血栓止血学会誌	20(3)	307-314	2009

Kawahara A, Nishi T, Hisano Y, Fukui H, Yamaguchi A, and <u>Mochizuki N</u>	The sphingolipid transporter spns2 functions in migration of zebrafish myocardial precursors	Science	323	524-527	2009
Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, Urano T, Zhu HJ, Tsukano H, Tazume H, Kaikita K, Miyashita K, Iwawaki T, Shimabukuro M, Sakaguchi K, Ito T, Nakagata N, Yamada T, Katagiri H, Kasuga M, Ando Y, Ogawa H, <u>Mochizuki N</u> , Itoh H, Suda T, Oike Y	Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance	Cell Metab.	10	178-188	2009
Mori M, Nakagami H, Koibuchi N, Miura K, Takami Y, Koriyama H, Hayashi H, Sabe H, <u>Mochizuki N</u> , Morishita R, Kaneda Y	Zyxin mediates actin fiber reorganization in epithelial-mesenchymal transition and contributes to endocardial morphogenesis	Mol. Biol. Cell	20	3115-3124	2009
Miura K, Nam JM, Kojima C, <u>Mochizuki N</u> , Sabe H	EphA2 Engages Git1 to Suppress Arf6 Activity Modulating Epithelial Cell-Cell Contacts	Mol. Biol. Cell	20	1949-1959	2009
Tsuboi S, Takada H, Hara T, <u>Mochizuki N</u> , Funyu T, Saitoh H, Terayama Y, Yamaya K, Ohyama C, Nonoyama S, Ochs HD	FBP17 mediates a common molecular step in the formation of podosomes and phagocytic cups in macrophages	J. Biol. Chem.	284	8548-8556	2009
Sako K, Fukuhara S, Minami T, Hamakubo T, Song H, Kodama T, Fukamizu A, Gutkind JS, Koh GY, <u>Mochizuki N</u>	Angiopoietin-1 Induces Kruppel-like Factor 2 Expression through a Phosphoinositide 3-Kinase/AKT-dependent Activation of Myocyte Enhancer Factor 2	J. Biol. Chem.	284	5592-5601	2009
Nakamura, T.Y., Iwata, Y., Arai, Y., Komamura, K., <u>Wakabayashi, S.</u>	Activation of Na ⁺ /H ⁺ exchanger 1 is sufficient to generate Ca ²⁺ signals that induce cardiac hypertrophy and heart failure	Circ. Res.	103(8)	891-899	2008

Lu, Y., Pang, T., Wang, J., Xiong, D., Ma, L., Li, B., Li, Q., <u>Wakabayashi, S.</u>	Down-regulation of P-glycoprotein expression by sustained intracellular acidification in K562/DOX cells	Biochem. Biophys. Res. Commun.	377(2)	441-446	2008
Y. Izuhara, S. Takahashi, M. Nangaku, S. Takizawa, H. Ishida, K. Kurokawa, C. v. Y. d. Strihou, <u>N. Hirayama</u> and T. Miyata	Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor-1. Its Mechanism and Effectiveness on Coagulation and Fibrosis	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	28(4)	672-677	2008
T. Akimoto, H. Hara, T. Nakano and <u>N. Hirayama</u>	Crystal Structure of (4SR, 5RS)-5-(4-Cyanophenyl)-4-trimethylsilyl-3-methylisoxazoline	Anal. Sci.	24	x165-x166	2008
S. Soga, H. Shirai, M. Kobori and <u>N. Hirayama</u>	Chemocavity: specific concavity in protein reserved for the binding of biologically functional small molecules	J. Chem. Inf. Model.	48	1679-1685	2008
R. Tanaka and <u>N. Hirayama</u>	Crystal Structure of Benzethonium Chloride Monohydrate	Anal. Sci.	24	x163-x164	2008
R. Tanaka and <u>N. Hirayama</u>	Crystal Structure of Linezolid	Anal. Sci.	24	x43-x44	2008
R. Tanaka and <u>N. Hirayama</u>	Crystal Structure of Guanabenz Acetate	Anal. Sci.	24	x5-x6	2008
R. Ogawa, T. Fujino, <u>N. Hirayama</u> and K. Sakai	Practical resolution of racemic trans-2-benzylaminocyclohexanol with di-p-toluoyl-L-tartaric acid via diastereomeric salt formation based on the Pope and Peachey method	Tetrahedron Asymmetry	19(21)	2458-2461	2008
J. Goto, R. Kataoka, H. Muta and <u>N. Hirayama</u>	ASEDock-Docking Based on Alpha Spheres and Excluded Volumes	J. Chem. Inf. Model.	48	583-590	2008
H. Obata, Y. Sakai, S. Ohnishi, S. Takeshita, <u>H. Mori</u> , M. Kodama, K. Kangawa, Y. Aizawa, N. Nagaya	Single Injection of a Sustained-release Prostacyclin Analog Improves Pulmonary Hypertension in Rats	Am J Respir Crit Care Med.	177	195-201	2008

T. Yada, H. Shimokawa, K. Morikawa, A. Takaki, Y. Shinozaki, <u>H. Mori</u> , M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya	Role of Cu, Zn-SOD in the Synthesis of Endogenous Vasodilator Hydrogen Peroxide during Reactive Hyperemia in Mouse Mesenteric Microcirculation in Vivo	Am J Physiol Heart Circ Physiol	294	H441-H448	2008
E. Sato, H. Obara, T. Enomoto, E. Tanaka, <u>H. Mori</u> , T. Kawai, T. Ichimaru, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa	X-ray Spectra from a Brass-target Plasma Triode	Jpn. J. Med. Phys.	27(4)	163-171	2008
Y. Sato, E. Sato, S. Ehara, T. Enomoto, E. Tanaka, <u>H. Mori</u> , T. Kawai, A. Ogawa, S. Sato, J. Onagawa	Magnification K-Edge Angiography Utilizing 100- μ m-Focus Tungsten Tube and Gadolinium-Based Contrast Media	Jpn. J. Appl. Phys.	47(6)	4772-4776	2008
H. Matsukiyo, M. Watanabe, E. Sato, A. Osawa, T. Enomoto, J. Nagao, P. Abderyim, K. Aizawa, E. Tanaka, <u>H. Mori</u> , T. Kawai, S. Ehara, S. Sato, A. Ogawa, J. Onagawa	X-ray fluorescence camera for imaging of iodine media in vivo	Radiol Phys Technol.	2	46-53	2009
A. Osawa, M. Watanabe, E. Sato, H. Matsukiyo, T. Enomoto, J. Nagao, P. Abderyim, K. Aizawa, E. Tanaka, <u>H. Mori</u> , T. Kawai, S. Ehara, S. Sato, A. Ogawa, J. Onagawa	Embossed radiography utilizing energy subtraction	Radiol Phys Technol.	2	77-86	2009
Komi Y, Suzuki Y, Shimamura M, Kajimoto S, Nakajo S, <u>Masuda M</u> , Shibuya M, Itabe H, Shimokado K, Oettegen P, Nakaya K, Kojima S	Mechanism of inhibition of tumor angiogenesis by beta-hydroxyisovalerylshikonin	Cancer Sci.	100(2)	269-277	2009
Fukuhara S, Sako K, Minami T, Noda K, Kim HK3, KodamT, Shibuya M, Takakura N, Koh GY, and <u>Mochizuki N.</u>	Differential function of Tie2 at cell-cell contacts and cell-substratum contacts regulated by angiotensin-1	Nat. Cell Biol.	10	513-526	2008

Koyama T, Nakaoka Y, Fujio Y, Hirota H, Nishida K, Sugiyama S, Okamoto K, Yamauchi-Takahara K, Yoshimura M, Mochizuki S, Hori M, Hirano T, <u>Mochizuki N.</u>	Interaction of scaffolding adaptor protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 negatively regulates IGF-I-dependent myogenic differentiation via the ERK1/2 signaling pathway	J. Biol. Chem.	283	24234-24244	2008
Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, <u>Mochizuki N</u> , Nakata M, Yano T, Fujii R, Takakura N.	Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis	EMBO J.	27	522-534	2008
Yasuda N, Miura S, Akazawa H, Tanaka T, Qin Y, Kiya Y, Imaizumi S, Fujino M, Ito K, Zou Y, Fukuhara S, Kunimoto S, Fukuzaki K, Sato T, Ge J, <u>Mochizuki N</u> , Nakaya H, Saku K, Komuro I.	Conformational switch of angiotensin II type 1 receptor underlying mechanical stress-induced activation	EMBO Rep	9	179-186	2008
中村(西谷)友重、古林創史、久光 隆、岩田裕子、若林繁夫	Na ⁺ /H ⁺ 交換輸送体：機能調節と薬物標的としての意義	遺伝子医学	MOOK12	255-260	2009
<u>Takeda S.</u>	Three-dimensional domain architecture of the ADAM family proteinase	Semin Cell Dev Biol	20	146-152	2009
荒木聡彦、五十嵐智子、 <u>武田壮一</u>	血管内被細胞の破壊毒素：明らかになった ADAM 型細胞表面プロテアーゼの構造	表面	46(4)	24-33	2008
Hisamitsu T, Yamada K, Nakamura TY, <u>Wakabayashi S</u>	Functional importance of charged residues within the putative intracellular loops in pH regulation by Na ⁺ / H ⁺ exchanger NHE1	FEBS J.	274	4326-4335	2007
Iwata Y, Katanosaka Y, Hisamitsu T, <u>Wakabayashi S</u>	Enhanced Na ⁺ /H ⁺ exchange activity contributes to the pathogenesis of muscular dystrophy via involvement of P2 receptors	Am J Pathol	171 (5)	1576-1587	2007

Mishima M, <u>Wakabayashi S</u> , Kojima C	Solution structure of the cytoplasmic region of Na ⁺ /H ⁺ exchanger 1 complexed with essential cofactor calcineurin B homologous protein 1	J Biol Chem	282 (4)	2741-2751	2007
Horio K, Muta H, Goto J, <u>Hirayama N</u>	A Simple Method to Improve the Odds in Finding 'Lead-Like' Compounds from Chemical Libraries	Chem. Pharm. Bull.	55	980-984	2007
Miyata T, Li M, Yu X, <u>Hirayama N</u>	Megsin Gene: Its Genomic Analysis, Pathobiological Functions, and Therapeutic Perspectives	Current Genomics.	8(3)	203-208	2007
Nangaku M, Izuhara Y, Takizawa S, Yamashita T, Fujii-Kuriyama Y, Ohneda O, Yamamoto M, van Ypersele de Strihou C, <u>Hirayama N</u> , Miyata T	A novel class of prolyl hydroxylase inhibitors induces angiogenesis and exerts organ protection against ischemia	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	27(12)	2548-2554	2007
Soga S, Shirai H, Kobori M, <u>Hirayama N</u>	Use of Amino Acid Composition to Predict Ligand-Binding Sites	J. Chem. Inf. Model 2007	47	400-406	2007
Soga S, Shirai H, Kobori M, <u>Hirayama N</u>	Identification of the Druggable Concavity in Homology Models Using the PLB Index	J Chem Inf Model.	47(6)	2287-2292	2007
Tanaka R, <u>Hirayama N</u>	Structure of Etoposide	Analytical Sciences	23(2)	x29-x30	2007
Tanaka R, Kawamura T, <u>Hirayama N</u>	Structure of Tiaramide	Analytical Sciences	23(6)	x105-x106	2007
Tanaka R, <u>Hirayama N</u>	Crystal Structure of Meticrane	Analytical Sciences.	23(7)	x119-x120	2007
若林繁夫, 久光隆, ユセフ ベンアマー, 中村(西谷)友重, 岩田裕子	動物細胞 Na ⁺ /H ⁺ 交換輸送体: 分子から疾患まで	生化学	79 (6)	579-587	2007
若林繁夫, 岩田裕子, 中村(西谷)友重, 久光隆, ベンアマー・ヨセフ	Na ⁺ /H ⁺ 交換輸送体の構造・機能と病態的意義	循環器病研究の進歩(通巻47号)	XXVIII (1)	73-82	2007