

	(氏名)	島 扶美	公募 班員
	(所属・職名)	神戸大学大学院医学研究科分子生物学分野・助教	
	(電話) 078-382-5383	(FAX) 078-382-5385	
	(E-mail) sfumi@med.kobe-u.ac.jp	(URL) http://www.med.kobe-u.ac.jp/gs/field/basic/mol_bio.html http://www.med.kobe-u.ac.jp/molbiol/top.htm	
(研究テーマ) 低分子量 G 蛋白質の高次構造多型性のシグナル伝達における意義			
(メッセージ) GDP/GTP 交換反応とそれに伴う構造変化は、細胞内シグナル伝達系における G 蛋白質の、分子スイッチとしての機能の基盤を担うと長年考えられてきた。しかしながら、この基盤的概念からは通常活性型とされる GTP 結合型においても、実は、シグナル伝達を OFF にする構造(state 1)と ON にする構造(state 2)の 2 種類が混在していることが、NMR 研究者によって数年前から指摘されはじめ、最近特に GTP 結合型ながらシグナル伝達が OFF である state 1 の高次構造が徐々に明らかにされつつある。低分子量 G 蛋白質の中では、最も発癌と関連が深い Ras ファミリー蛋白質において、state 1 では分子表面に <i>in silico</i> 創薬上極めて重要と考えられているポケット構造が存在することを我々はこれまでの研究で明らかにしてきた。現在、様々な低分子量 G 蛋白質の state を網羅的に解析し、state 遷移のシグナル伝達系での意義を明らかにするとともに、state 1 のポケットにエネルギー的に安定に結合することにより、Ras の機能を阻害する低分子量有機化合物の探索を精力的に行っている。これら一連の研究を通じて、最も普遍的な癌遺伝子産物である Ras の機能阻害剤の開発を目指したい。			
(最近の研究発表)			
<ol style="list-style-type: none"> Liao J, <u>Shima F</u>, Araki M, Ye M, Muraoka S, Sugimoto T, Kawamura M, Yamamoto N, Tamura A, Kataoka T. Two conformational states of Ras GTPase exhibit differential GTP-binding kinetics. <i>Biochem Biophys Res Commun</i>. 2008 May 2;369(2):327-32. Epub 2008 Feb 20. Ye M, <u>Shima F</u>, Muraoka S, Liao J, Okamoto H, Yamamoto M, Tamura A, Yagi N, Ueki T, Kataoka T. Crystal structure of M-Ras reveals a GTP-bound "off" state conformation of Ras family small GTPases. <i>J Biol Chem</i>. 2005 Sep 2;280(35):31267-75. Epub 2005 Jun 30. Ogihara H, <u>Shima F</u>, Naito K, Asato T, Kariya K, Kataoka T. Direct activation of fission yeast adenylyl cyclase by heterotrimeric G protein gpa2. <i>Kobe J Med Sci</i>. 2004;50(3-4):111-21. Kido M, <u>Shima F</u>, Satoh T, Asato T, Kariya K, Kataoka T. Critical function of the Ras-associating domain as a primary Ras-binding site for regulation of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> adenylyl cyclase. <i>J Biol Chem</i>. 2002 Feb 1;277(5):3117-23. Epub 2001 Nov 26. <u>Shima F</u>, Okada T, Kido M, Sen H, Tanaka Y, Tamada M, Hu CD, Yamawaki-Kataoka Y, Kariya K, Kataoka T. Association of yeast adenylyl cyclase with cyclase-associated protein CAP forms a second Ras-binding site which mediates its Ras-dependent activation. <i>Mol Cell Biol</i>. 2000 Jan;20(1):26-33. 			
(研究室で有する実験技術・リソース)			
<ol style="list-style-type: none"> 蛋白質の結晶化に関する一般的な技術：種々のクロマトグラフィーを利用した蛋白質の高純度精製技術、動的光散乱法(DynaPro)を利用した分子径測定 放射光 (SPring-8) を利用した X 線回折実験と蛋白質の高次構造決定 (X 線結晶構造解析) ³¹P-NMR 及び多次元 NMR 法 (神戸大学大学院理学系研究科との共同) BIACORE3000 を利用した蛋白質間あるいは蛋白質・化合物結合解析 			