

岩田 想 博士
略歴と研究業績

2024年11月

公益財団法人 武田科学振興財団

いわた そう
岩田 想 博士 略歴

学歴・職歴

- 1986年3月 東京大学農学部卒業
1986年4月 東京大学大学院農学系研究科入学
1991年3月 同上 修了
1991年4月 文部省高エネルギー物理学研究所
日本学術振興会特別研究員-PD
1992年9月 ドイツ、マックスプランク生物物理学研究所
ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム
博士研究員
1996年6月 スウェーデン、ウプサラ大学生化学科 講師
1999年7月 スウェーデン、ウプサラ大学生化学科 教授
2000年3月 インペリアルカレッジロンドン生命科学科 教授（現在に至る）
2004年8月 ダイヤモンド放射光実験施設 ダイヤモンドフェロー 兼任
2005年1月 インペリアルカレッジロンドン 構造生物学センターディレクター
2005年9月 独立行政法人 科学技術振興機構
ERATO 岩田ヒト膜受容体構造プロジェクト 研究統括
2005年9月 独立行政法人 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター 客員主管研究員
2007年3月 京都大学大学院医学研究科分子細胞情報学 教授（現在に至る）
2012年6月 独立行政法人 理化学研究所放射光科学総合研究センター
利用技術開拓研究部門 SACLA 利用技術開拓グループ
グループディレクター 兼任（現在に至る）



受賞歴

- 1998年 Svedberg Award
(Swedish Society for Biochemistry and Molecular Biology)
1999年 Lindbom Prize (Royal Swedish Academy of Sciences)
2007年 日本学術振興会賞（日本学術振興会）
2007年 日本学士院学術奨励賞（日本学士院）
2010年 The Gregori Aminoff prize in crystallography 2010
(Royal Swedish Academy of Sciences)
2012年 文部科学大臣表彰科学技術賞（文部科学省）
2021年 小林賞（小林財団）
2023年 島津賞（島津科学技術振興財団）

岩田 想 博士 研究略歴

(1) 医学・薬学に資する膜蛋白質の三次元構造解析

岩田想博士は 1992 年にフランクフルトのマックスプランク生物物理学研究所に留学して以来、医学・薬学そして初期には基礎生物学に重要な膜蛋白質の構造研究を行ってきた。呼吸鎖など生体エネルギー生産に関係する超分子複合体の構造解析を行い、その分子機構の解明やそれらの蛋白質に起因する遺伝病の原因の解明を行った。呼吸鎖複合体 III の体細胞変異によるミトコンドリア病 Exercise intolerance の原因を解明し、New England J. Med.に報告した。また呼吸鎖複合体 II の変異は褐色細胞腫などの腫瘍を起こすことが知られているが、その原因についても解明している。その過程で構造認識抗体フラグメントを用いて膜蛋白質の結晶化を促進する方法を開発した。抗体フラグメントと膜蛋白質の複合体を作成することは近年のクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析においても有効であることがわかり、分子量が小さい創薬ターゲット膜蛋白質の構造を解析するのに活用されている。この手法を用いて最近アトピー性皮膚炎の治療薬のターゲットであるヒスタミン H₄ 受容体のクライオ電子顕微鏡による構造解析に成功している。その後、結晶化スクリーニングキットの開発やデータ解析プログラムの開発など膜蛋白質構造解析技術開発に取り組み、それを最新の放射光を用いたデータ測定装置と組み合わせたシステム構築を行い、輸送体および受容体膜蛋白質 (GPCR) の構造解析を中心に大きな成果を上げている。輸送体に関しては輸送機構解明のモデルタンパク質である大腸菌ラクトース輸送体 (LacY) やヒトの血球膜にあるアニオン交換体 Band3 などの著名な膜蛋白質や、オリゴペプチドの輸送体、フルクトースの輸送体などの医学的に重要な膜蛋白質の解析に成功している。GPCR 構造で最もインパクトのあったものとしては抗アレルギー薬のターゲット、ヒスタミン H₁ 受容体があげられる。この構造により現在用いられている第二世代の抗ヒスタミン薬の受容体選択性が高く副作用の小さい理由を解明することに成功した。またアルツハイマー病薬のターゲットであるアデノシン A_{2a} 受容体と抗体の複合体、近年ではオレキシン 2 受容体、アンジオテンシン AT₂ 受容体、プロスタグランジン EP₃ および EP₄ 受容体、セロトニン 2A 受容体、ドパミン D₂ 受容体、グレリン受容体、S₁P₃ 受容体の構造解析など創薬の重要なターゲットの構造を次々と解析している。また、最近岩田博士の研究室では電子顕微鏡を用いて B 型肝炎ウイルスのエントリーリセプター NTCP とウイルスペプチドの複合体の解析に成功したり、SARS-Covid19 の膜蛋白質 M タンパク質の解析に成功したり、睡眠薬レンボレキサントとオレキシン受容体の複合体の解析により、その既存薬との作用機序の違いの解明を行うなど、より医学・薬学に直接貢献する研究を行っている。岩田博士の解析した膜蛋白質の構造は 25 種類にも及び、名実ともこの分野における世界的なリーダーの一人である。

(2) 時間分解による四次元構造解析

旧来、生体高分子の立体構造は X 線結晶構造解析、NMR、電子顕微鏡などによって解析されてきたが、いずれもデータの取得に数秒から数時間程度の時間が必要であり、その間の時間平均である静止した構造しか解析することができなかった。膜蛋白質は“モレキュラーマシーン”として大きな構造変化を行いながら機能するものが多い。例えば、GPCR であれば、リガンドが膜の外側に結合することにより、シグナルが膜の内側に伝わり、G タンパクを結合、活性化する構造変化が起こる。この途中で各種の中間状態をとり、パーシャルアゴニストやインバースアゴニストのようなリガンドはアンタゴニストやアゴニストがついた状態とは違う状態を安定化すると考えられている。このような中間状態を安定化するリガンドは単純なアンタゴニストやアゴニストとは違う薬効を示すことも多く、これからの創薬にますます重要になってくると考えられる。これまでの構造解析の手法ではこのような中間構造の情報は得るのが難しかった。近年実用化された X 線自由電子レーザーの技術はこの状況を一変させた。X 線自由電子レーザーは非常に強いパルス光源であり、10fs 程度のパルスの中に X 線回折像を測定するのに十分な数の光子を有しているという画期的な光源である。化学結合の切断に要する時間は数十 fs であり、これより短いパルス光源をストロボのように用いて生体高分子結晶中の蛋白質の動きを実時間観察する可能性が開かれた。岩田博士は日本の X 線自由電子レーザー施設 SACLA において、可視レーザーを用いて結晶中で反応を開始させ、その後の構造変化をタイムラプスイメージとして観察するシステムを構築した。この手法は高速分子動画法と呼ばれている。その究極的な目標は GPCR のような医学・薬学に重要な膜蛋白質の構造変化の可視化である。現在のところ十分な時間分解能で構造変化を見るためには、光感受性蛋白質である必要があり、まず GPCR 関連蛋白質である古細菌の光駆動型プロトンポンプバクテリオロドプシンの時間分割構造解析を行った。光照射後の 20ns から 2 ms に渡る時間領域におけるプロトン移動に伴う広域での蛋白質構造変化の観測に世界ではじめて成功した。さらにこの時の共同研究者である J. Standfuss らとともに fs から ps 領域のより短い時間での動的構造解析に成功し光によるレチナルの異性化の実時間観察に成功している。また同じ共同研究者と光感受性 GPCR である視覚受容体ロドプシンの活性化初期の構造変化の観察に成功している。近年、光感受性でない多くの創薬ターゲット GPCR に本法を適用するために光作動性リガンドの開発を行っており、最近アデノシン A_{2a} 受容体と新しく合成した光作動性リガンドの複合体の構造解析に成功した。

研究業績概要

「医学・薬学に資する膜蛋白質の三次元構造ならびに時間分解を加えた四次元構造解析の研究」

(1) 背景

ヒトの蛋白質のうち、30%程度(7,000種類程度)が膜内在性であることが知られている。これらの膜蛋白質は、細胞膜を隔てた情報伝達・物質の輸送及びエネルギー生産などの非常に多くの生体にとって不可欠な役割を果たしている。医薬の半数以上が膜蛋白質をターゲットとしており、新しい医薬を開発するまた既存の医薬を改良するプロセスにおいて、その立体構造情報は重要な手がかりとなる。しかしながら膜蛋白質の立体構造解析は難しく、岩田博士が研究を始めた1992年には2種類の構造しか知られておらず、現在でも1,700種類程度(全座標は7,500個程度)しかプロテインデータベースに登録されていない。これは主に数々の技術的なボトルネックが理由である。とくに、医学、薬学研究に重要であるヒト及びほ乳類由来の膜蛋白質の構造は現在でも250種類程度しか解析されていない。これらの膜蛋白質の構造を効率的に解析し、いかに医学・薬学に資するかが岩田博士の一貫した研究テーマである。

(2) 特色・意義

医学・薬学に資する膜蛋白質の三次元構造解析

岩田博士は1992年にフランクフルトのマックスプランク生物物理学研究所に留学して以来、医学・薬学そして初期には基礎生物学に重要な膜蛋白質の構造研究を行ってきた。呼吸鎖など生体エネルギー生産に関係する超分子複合体の構造解析を行い(文献1-5)、その分子機構の解明やそれらの蛋白質に起

因する遺伝病の原因の解明を行った。呼吸鎖複合体IIIの体細胞変異によるミトコンドリア病Exercise intoleranceの原因を解明し、New England J. Med.に報告した(文献6)。また呼吸鎖複合体IIの変異は褐色細胞腫などの腫瘍を起こすことが知られているが、その原因についても解明している(文献4)。その過程で構造認識抗体フラグメントを用いて膜蛋白質の結晶化を促進する方法を開発した(文献1)。抗体フラグメントと膜蛋白質の複合体を作成することは近年のクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析においても有効であることがわかり、分子量が小さい創薬ターゲット膜蛋白質の構造を解析するのに活用されている。この手法を用いて最近アトピー性皮膚炎の治療薬のターゲットであるヒスタミンH₄受容体のクライオ電子顕微鏡による構造解析に成功している(文献9)。その後、結晶化スクリーニングキットの開発(文献7-8)やデータ解析プログラムの開発(文献10)など膜蛋白質構造解析技術開発に取り組み、それを最新の放射光を用いたデータ測定装置と組み合わせたシステム構築を行い、輸送体および受容体膜蛋白質(GPCR)の構造解析を中心に大きな成果を上げている。輸送体に関しては輸送機構解明のモデルタンパク質である大腸菌ラクトース輸送体(LacY)(文献11)やヒトの血球膜にあるアニオン交換体Band3(文献12)などの著名な膜蛋白質や、オリゴペプチドの輸送体(文献13)、フルクトースの輸送体(文献14)などの医学的に重要な膜蛋白質の解析に成功している(文献15-17)。GPCR構造で最もインパ

クトのあったものとしては抗アレルギー薬のターゲット、ヒスタミンH₁受容体(文献18、PDF、図1)があげられる。この構造により現在用いられている第二世代の抗ヒスタミン薬の受容体選択性が高く副作用の小さい理由を解明することに成功した。またアルツハイマー病薬のターゲットであるアデノシンA_{2a}受容体と抗体の複合体(文献19)、近年ではオレキシン2受容体(文献20)、アンジオテンシンAT₂受容体(文献21)、プロスタグランジンEP₃(文献22)およびEP₄受容体(文献23)、セロトニン2A受容体(文献24)、ドパミンD₂受容体(文献25)、グレリン受容体(文献26)、S₁P₃受容体(文献27)の構造解析など創薬の重要なターゲットの構造を次々と解析している(図2)。

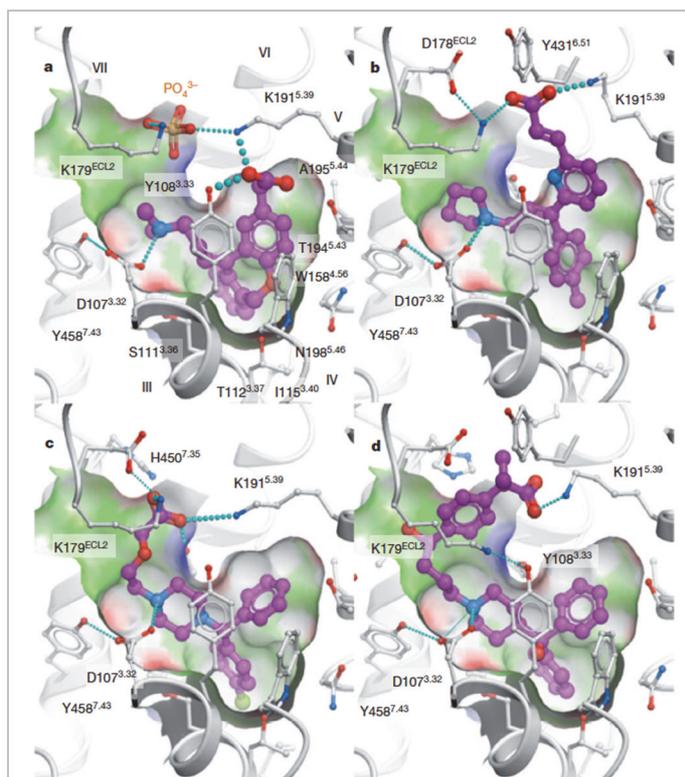


図1 ヒスタミン H₁ 受容体に結合する各種第二世代抗ヒスタミン薬はその分子内の負電荷がリン酸(パネル a 左上)結合ポケットを形成する正電荷を認識またはリン酸を置き換えて結合することにより特異性を獲得する(Shimamura *et al.*, *Nature* 2011)

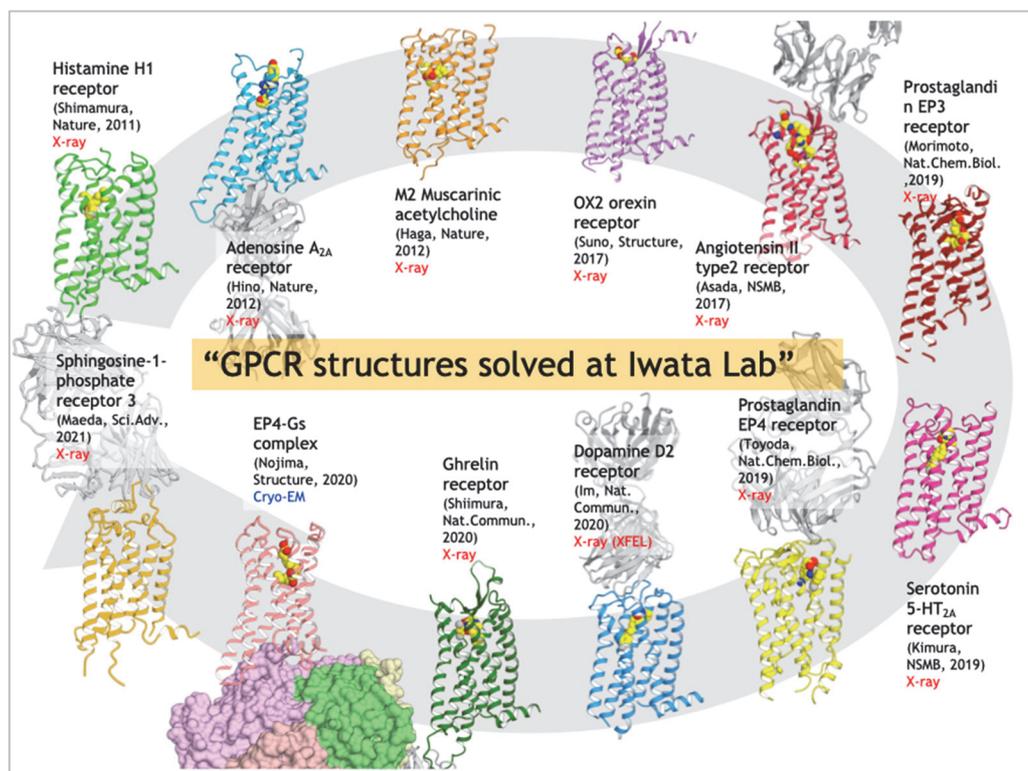


図2 岩田博士の研究室で解いた GPCR の構造

また、最近我々の研究室では電子顕微鏡を用いてB型肝炎ウイルスのエントリーリセプター NTCPとウイルスペプチドの複合体の解析に成功したり(文献 28)、SARS-Covid19の膜蛋白質Mタンパク質の解析に成功したり(文献29)、睡眠薬レンボレキサントとオレキシン受容体の複合体の解析により、その既存薬との作用機序の違いの解明を行う(文献 30) など、より医学・薬学に直接貢献する研究を行っている。岩田博士の解析した膜蛋白質の構造は25種類にも及び、名実ともこの分野における世界的なリーダーの一人である。

時間分解による四次元構造解析

旧来、生体高分子の立体構造はX線結晶構造解析、NMR、電子顕微鏡などによって解析されてきたが、いずれもデータの取得に数秒から数時間程度の時間が必要であり、その間の時間平均である静止した構造しか解析することができなかった。膜蛋白質は“モレキュラーマシン”として大きな構造変化を行いながら機能するものが多い。例えば、GPCRであれば、リガンドが膜の外側に結合することにより、シグナルが膜の内側に伝わり、Gタンパクを結合、活性化する構造変化が起こる。この途中で各種の中間状態をとり、パーシャルアゴニストやインバースアゴニストのようなリガンドはアンタゴニストやアゴニストがついた状態とは違う状態を安定化している。このような中間状態を安定化するリガンドは単純なアンタゴニストやアゴニスト

とは違う薬効を示すことも多く、これからの創薬にますます重要になってくると考えられる。これまでの構造解析の手法ではこのような中間構造の情報は得るのが難しかった。近年実用化されたX線自由電子レーザーの技術はこの状況を一変させた(図3)。X線自由電子レーザーは非常に強いパルス光源であり、10fs程度のパルスの中にX線回折像を測定するのに十分な数の光子を有しているという画期的な光源である。化学結合の切断に要する時間は数十fsであり、これより短いパルス光源をストロボのように用いて生体高分子結晶中の蛋白質の動きを実時間観察する可能性が開かれた。岩田博士は日本のX線自由電子レーザー施設 SACLAにおいて、可視レーザーを用いて結晶中で反応を開始させ、その後の構造変化をタイムラプスイメージとして観察するシステムを構築した。この手法は高速分子動画法と呼ばれている。その究極的な目標はGPCRのような医学・薬学に重要な膜蛋白質の構造変化の可視化である。現在のところ十分な時間分解能で構造変化を見るためには、光感受性蛋白質である必

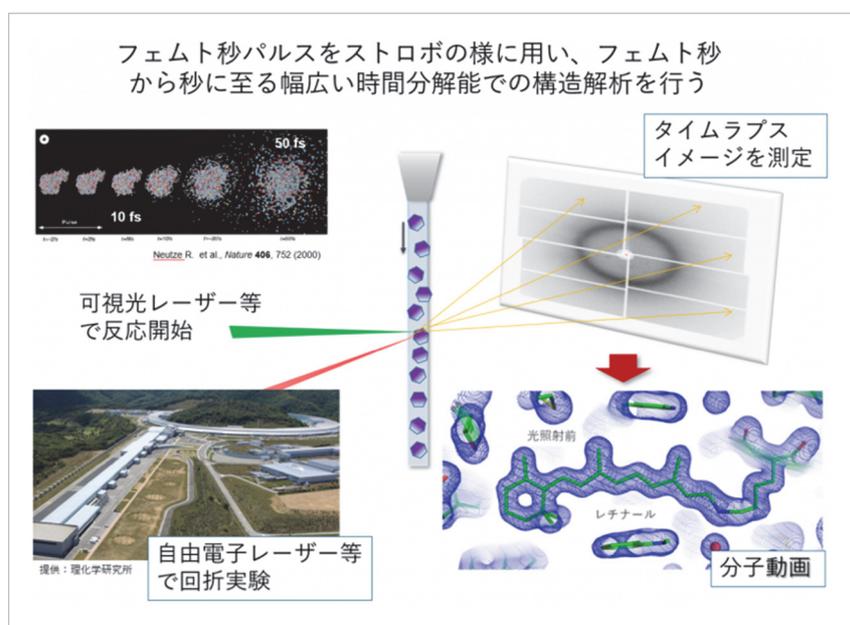


図3 高速分子動画法の概念図

要があり、まずGPCR関連蛋白質である古細菌の光駆動型プロトンポンプバクテリオロドプシンの時間分割構造解析を行った。岩田博士らは光照射後の20nsから2msに渡る時間領域におけるプロトン移動に伴う広域での蛋白質構造変化の観測に世界ではじめて成功した(文献31、PDF、図4上)。さらにこの時の共同研究者であるJ. Standfussらとともにfsからps領域のより短い時間での動的構造解析に成功し光によるレチナールの異性化の実時間観察に成

功している(文献32、図4下)。また同じ共同研究者と光感受性GPCRである視覚受容体ロドプシンの活性化初期の構造変化の観察に成功している(文献33)。近年は光感受性でない多くの創薬ターゲットGPCRに本法を適用するために光作動性リガンドの開発を行っており、最近アデノシンA_{2a}受容体と新しく合成した光作動性リガンドの複合体の構造解析に成功した(文献34)。

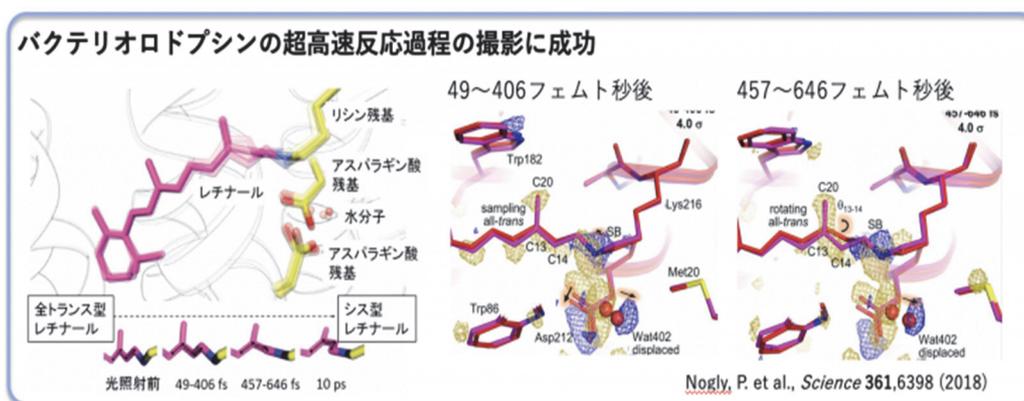
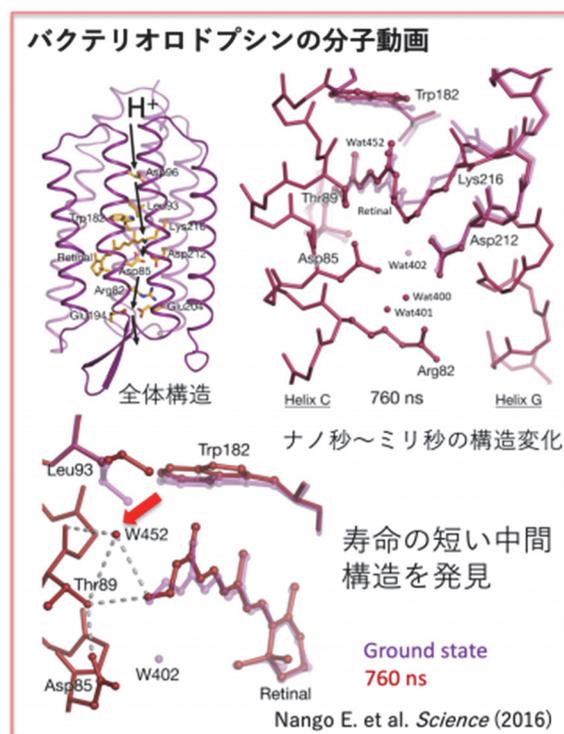


図4 バクテリオロドプシンの高速分子動画
(Nango *et al.*, *Science* 2016 and Nogly *et al.*, *Science* 2018)

(3) 革新性と当該ならびに関連分野への波及効果

この測定に用いられたシステムを光合成の光化学系IIに応用し岡山大学の沈建仁教授との共同研究により、水分子が酸素分子に変換される反応の中間体を観測することに成功している(文献35、図5)。光化学系IIの研究は直接医学・薬学に貢献するものではない。しかし酸素の発生反応は非常に重要な生物学的プロセスである。酸素の発生機構を理解し、人工触媒による人工光合成法が開発されれば、QOLが改善されることにより間接的ではあるが人類の健康の増進に貢献できると考えられる。高速分子動画は基礎的な生命現象の理解に役に立つだけでなく、今後の新しい創薬の可能性を示すものと言える。これまでの多くの創薬はタンパク質中にあるポケットに対して結合できるような化合物を探していくのが主流であった。しかしこのような“ドラッグブル”なサイトを持たないターゲットに対する創薬が重要になってきており、抗体医薬等が注目を浴びている。GPCRの活性化機構を理解することにより、異なった状態間の遷移を阻害するような化合物・抗体などをデザインすることが可能になると考えられる。博士らが開発したシステムは、膜タンパク質の動的構造を観測できる、世界でも有数の装置であり、開発したシステムは世界中から測定を行うためにSACLAに集まってくる研究者に使用されている。これらの結果に基づき、文部科学省化学研究費のサポートのもと学術領域研究「高速分子動画」を立ち上げ、研究総括を行なった。

(<http://www.molmovies.med.kyoto-u.ac.jp/>)
高速分子動画法は現在、主に光で反応を開始できるタンパク質をターゲットとしているが、その他の同期方法やケミカルバイオロジーおよびプロテインエンジニアリングを用い

て光不感受性のタンパク質を光感受性に変換する研究を通じてより多くのタンパク質に開発したシステムを応用できるように研究を進めている。またその結果を新しい生体高分子の制御法の開発に生かしていくことを目指している。実際に観察された「高速分子動画」を計算科学や分光学の手法を用いて定量的、理論的に理解し、これをもとに新しい機能性タンパク質や生体高分子を制御できる新規化合物などを創生することにより、イメージング、光遺伝学、光薬理学といった幅広い医学・薬学関連分野に貢献することが期待されている。

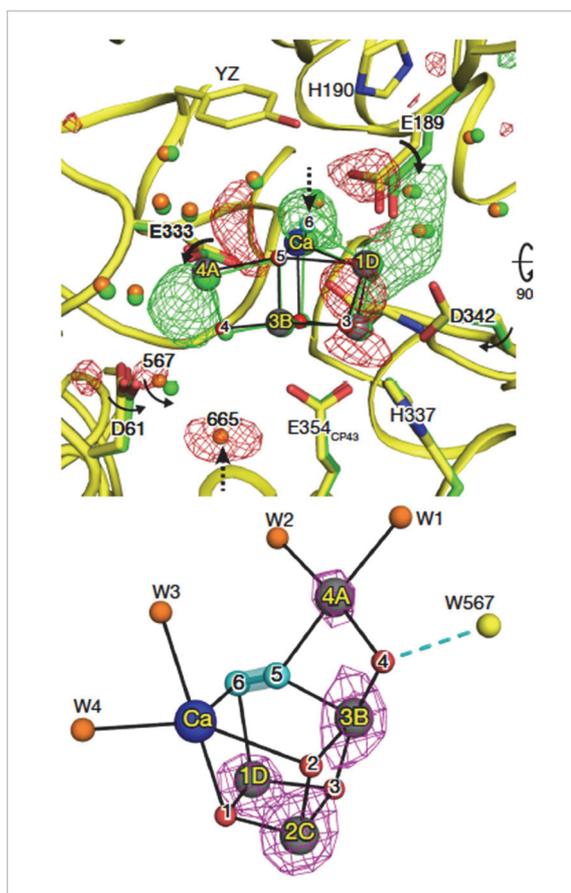


図5 光化学系 II における酸素発生反応の中間体の観測 (Suga *et al.*, *Nature* 2017)

(4) 共同研究者および候補者の果たした役割

文献 31 のバクテリオロドプシン研究に関しては、申請者が装置および実験のデザインを行い、第一著者の南後恵理子研究員（当時）が実施した。バクテリオロドプシン及び動的構造解析の専門家の、スウェーデン、ヨーテボリ大学の Neutze 博士のアドバイスをもらって開発・実験を遂行している。文献 35 の光化学系 II の研究に関しては、文献 5 の研究によって候補者が光化学系 II の仕事を行っ

ていたことを知っていた沈教授から我々の開発した装置を使って一緒にその酸素発生機構を解明したいという申し出があり共同研究を行ったものである。文献 32 及び文献 33 の研究に関しては、文献 31 のバクテリオロドプシンのレチナルの異性化の研究に参加した Swiss Light Source の Standfuss 博士に技術移転をおこない、それをベースに Standfuss 博士が中心となって研究を進めたものである。

文献

1. Iwata, S., Ostermeier, C., Ludwig, B. and Michel, H. “Structure at 2.8Å resolution of cytochrome *c* oxidase from *Paracoccus denitrificans*” *Nature* 376(6542); 660-669 (1995). doi:10.1038/376660a0
2. Iwata, S., Lee, J.W., Okada, K., Lee, J.K., Iwata, M., Rasmussen, B., Link, T.A., Ramaswamy, S. and Jap, B.K. “Complete Structure of the 11-subunit Bovine Mitochondrial Cytochrome *bc*₁ Complex” *Science* 281(5373); 64-71 (1998). doi: 10.1126/science.281.5373.64
3. Jormakka, M., Törnroth, S., Byrne, B. and Iwata, S. “Molecular Basis of Proton Motive Force Generation: Structure of Formate Dehydrogenase-N” *Science* 295(5561); 1863-1868 (2002). doi: 10.1126/science.1068186
4. Yankovskaya, V., Horsefield, R., Törnroth, S., Luna-Chavez, C., Miyoshi, H., Leger, C., Byrne, B., Cecchini, G. and Iwata, S. “Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation” *Science* 299(5607); 700-704 (2003). doi: 10.1126/science.1079605
5. Ferreira, K.N., Iverson, T.M., Maghlaoui, K., Barber, J. and Iwata, S. “Architecture of the photosynthetic oxygen-evolving center” *Science* 303(5665); 1831-1838 (2004). doi: 10.1126/science.1093087
6. Andreu, A.L., Hanna, M.G, Reichmann, H., Bruno, C., Penn, A.S., Tanji, K., Pallotti, F., Iwata, S., Bonilla, E., Lach, B., Morgan-Hughes, J., and DiMauro, S. “Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome *b* gene of mitochondrial DNA” *N. Engl. J. Med.* 341(14); 1037-1044 (1999). doi: 10.1056/NEJM199909303411404
7. Newstead, S., Ferrandon, S. and Iwata, S. “Rationalizing α -helical membrane protein crystallization” *Protein Sci.* 17(3); 466-472 (2008). doi: 10.1110/ps.073263108
8. Newstead, S., Hobbs, Jordan, D. Carpenter, E.P. and Iwata, S. “Insights into outer membrane protein crystallization” *Mol. Membr. Biol.* 25(8); 631-638 (2008). doi: 10.1080/09687680802526574
9. Im, D., Kishikawa, J.I., Shiimura, Y., Hisano, H., Ito, A., Fujita-Fujiharu, Y., Sugita, Y., Noda, T., Kato, T., Asada, H., and Iwata, S. “Structural insights into the agonists binding and receptor selectivity of human histamine H4 receptor” *Nat. Commun.* 14(1):6538 (2023). doi: 10.1038/s41467-023-42260-z
10. Foadi, J., Aller, P., Alguel, Y., Cameron, A., Axford, D., Owen, R.L., Armour, W., Waterman, D.G., Iwata, S. and Evans, G. “Clustering procedures for the optimal selection of data sets from multiple crystals in macromolecular crystallography” *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 69(8); 1617–1632 (2013).
11. Abramson, J., Smirnova, I., Kasho, V., Verner, G., Kaback, H.R. and Iwata, S. “Structure and mechanism of the lactose permease of *Escherichia coli*” *Science* 301(5633); 610-615 (2003). doi: 10.1126/science.1088196

12. Arakawa, T., Kobayashi-Yurugi, T., Alguel, Y., Iwanari, H., Hatae, H., Iwata, M., Abe, Y., Hino, T., Ikeda-Suno, C., Kuma, H., Kang, D., Murata, T., Hamakubo, T., Cameron, A.D., Kobayashi, T., Hamasaki, N. and Iwata, S. “Crystal structure of the anion exchanger domain of human erythrocyte band 3.” *Science* 350(6261); 680-684 (2015). doi: 10.1126/science.aaa4335.
13. Newstead, S., Drew, D., Cameron, A.D., Postis, V.L., Xia, X., Fowler, P.W., Ingram, J.C., Carpenter, E.P., Sansom, M.S., McPherson, M.J., Baldwin, S.A. and Iwata, S. “Crystal structure of a prokaryotic homologue of the mammalian oligopeptide-proton symporters, PepT1 and PepT2” *EMBO J.* 30; 417-426 (2011). doi: 10.1038/emboj.2010.309
14. *Nomura, N., Verdon, G., Kang, H.J., Shimamura, T., Nomura, Y., Sonoda, Y., Hussien, S.A., Qureshi, A.A., Coincon, M., Sato, Y., Abe, H., Nakada-Nakura, Y., Hino, T., Arakawa, T., Kusano-Arai, O., Iwanari, H., Murata, T., Kobayashi, T., Hamakubo, T., Kasahara, M., *Iwata, S. and *Drew, D. “Structure and mechanism of the mammalian fructose transporter GLUT5.” *Nature* 526; 397-401 (2015). doi: 10.1038/nature14909.
15. Lee, C., Kang, H.J., von Ballmoos, C., Newstead, S., Uzdavinyis, P., Dotson, D.L., Iwata, S., Beckstein, O., Cameron, A.D. and Drew, D. “A two-domain elevator mechanism for sodium/proton antiport.” *Nature* 501(7468); 573-577 (2013). doi: 10.1038/nature12484
16. Shimamura, T., Weyand, S., Beckstein, O., Rutherford, N.G., Hadden, J.M., Sharples, D., Sansom, M.S., Iwata, S., Henderson P.J.F. and Cameron, A.D. “Molecular Basis of Alternating Access Membrane Transport by the Sodium-Hydantoin Transporter Mhp1” *Science* 328(5977); 470-473 (2010). doi: 10.1126/science.1186303
17. Weyand, S., Shimamura, T., Yajima, S., Suzuki, S., Mirza O., Krusong, K., Carpenter, E.P., Rutherford, N.G., Hadden, J.M., O’Reilly, J., Ma, P., Saidijam, M., Patching, S.G., Hope, R.J., Norbertczak, H.T., Roach, P.C.J., Iwata, S., Henderson, P.J. F. and Cameron, A.D. “Structure and molecular mechanism of a nucleobase-cation-symport-1 family transporter ” *Science* 322(5902); 709-713 (2008). doi: 10.1126/science.1164440
18. Shimamura, T., Shiroishi, M., Weyand, S., Tsujimoto, H., Winter, G., Katritch, V., Abagyan, R., Cherezov, V., Liu, W., Han, G.W, *Kobayashi, T., *Stevens, R.C. and *Iwata, S. “Structure of the human histamine H₁ receptor complex with doxepin” *Nature* 475(7354); 65-70 (2011). doi: 10.1038/nature10236
19. Hino, T., Arakawa, T., Iwanari, H., Yurugi-kobayashi, T., Ikeda-Suno, C., Nakada-Nakura, Y., Kusano-Arai, O., Weyand, S., Shimamura, T., Nomura, N., Cameron, A.D., Kobayashi, T., Hamakubo, T., Iwata, S. and Murata, T. “ G-protein-coupled receptor inactivation by an allosteric inverse-agonist antibody ” *Nature* 482(7384); 237-240 (2012). doi: 10.1038/nature10750
20. Suno, R., Terakado-Kimura, K., Nakane, T., Yamashita, K., Wang, J., Fujiwara, T., Yamanaka, Y., Im, D., Horita, S., Tsujimoto, H., Tawaramoto-Sasanuma, M., Hirokawa, T., Nango, E., Tono, K., Kameshima, T., Hatsui, T., Joti, Y., Yabashi, M., Shimamoto, K., Yamamoto, M., Rosenbaum, D.M., Iwata, S., Shimamura, T. and Kobayashi, T. “Crystal Structures of Human Orexin 2 Receptor Bound to the Subtype-Selective Antagonist EMPA” *Structure* 26, 1–13 (2018). doi: 10.1016/j.str.2017.11.005

21. Asada H, Horita S, Hirata K, Shiroishi M, Shiimura Y, Iwanari H, Hamakubo T, Shimamura T, Nomura N, Kusano-Arai O, Uemura T, Suno C, Kobayashi T and Iwata S. “Crystal structure of the human angiotensin II type 2 receptor bound to an angiotensin II analog” *Nat. Struct. Mol. Biol.* 25(7): 570-576 (2018). doi: <https://doi.org/10.1038/s41594-018-0079-8>
22. Morimoto K, Suno R, Hotta Y, Yamashita K, Hirata K, Yamamoto M, Narumiya S, Iwata S and Kobayashi T. “Crystal structure of the endogenous agonist-bound prostanoid receptor EP3” *Nat. Chem. Biol.* 15: 8-10 (2019). doi: [10.1038/s41589-018-0171-8](https://doi.org/10.1038/s41589-018-0171-8)
23. Toyoda Y, Morimoto K, Suno R, Horita S, Yamashita K, Hirata K, Sekiguchi Y, Yasuda S, Shiroishi M, Shimizu T, Urushibata Y, Kajiwara Y, Inazumi T, Hotta Y, Asada H, Nakane T, Shiimura Y, Nakagita T, Tsuge K, Yoshida S, Kuribara T, Hosoya T, Sugimoto Y, Nomura N, Sato M, Hirokawa T, Kinoshita M, Murata T, Takayama K, Yamamoto Y, Narumiya S, Iwata S and Kobayashi T. “Ligand binding to human prostaglandin E receptor EP4 at the lipid-bilayer interface” *Nat. Chem. Biol.* 15: 18-26 (2019). doi: [10.1038/s41589-018-0131-3](https://doi.org/10.1038/s41589-018-0131-3)
24. Kimura KT, Asada H, Inoue A, Kadji FMN, Im D, Mori C, Arakawa T, Hirata K, Nomura Y, Nomura N, Aoki J, Iwata S and Shimamura T. “Structures of the 5-HT2A receptor in complex with the antipsychotics risperidone and zotepine” *Nat. Struct. Mol. Biol.* 26: 121-128 (2019). doi: [10.1038/s41594-018-0180-z](https://doi.org/10.1038/s41594-018-0180-z)
25. Im D, Inoue A, Fujiwara T, Nakane T, Yamanaka Y, Uemura T, Mori C, Shiimura Y, Kimura KT, Asada H, Nomura N, Tanaka T, Yamashita A, Nango E, Tono K, Kadji FMN, Aoki J, Iwata S and Shimamura T. "Structure of the dopamine D2 receptor in complex with the antipsychotic drug spiperone" *Nat. Commun.* 11(1):6442 (2020). doi: [10.1038/s41467-020-20221-0](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20221-0)
26. Shiimura Y, Horita S, Hamamoto A, Asada H, Hirata K, Tanaka M, Mori K, Uemura T, Kobayashi T, Iwata S, Kojima M. “Structure of an antagonist-bound ghrelin receptor reveals possible ghrelin recognition mode” *Nat. Commun.* 11(1):4160 (2020). doi: [10.1038/s41467-020-17554-1](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17554-1)
27. Maeda S, Shiimura Y, Asada H, Hirata K, Luo F, Nango E, Tanaka N, Toyomoto M, Inoue A, Aoki J, Iwata S and Hagiwara M. “Endogenous agonist-bound S1PR3 structure reveals determinants of G protein-subtype bias” *Science Adv.* 7, eabf5325 (2021). doi: [10.1126/sciadv.abf5325](https://doi.org/10.1126/sciadv.abf5325)
28. Asami J, Terakado-Kimura K, Fujita-Fujiharu Y, Ishida H, Zhang Z, Nomura Y, Liu K, Uemura T, Sato Y, Ono M, Yamamoto M, Noda T, Shigematsu H, Drew D, Iwata S, Shimizu T, Nomura N and Ohto U. “Structure of bile acid transporter NTCP crucial for hepatitis B virus entry” *Nature* 606(7916):1021-1026 (2022). doi: [10.1038/s41586-022-04845-4](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04845-4)
29. Zhang Z, Nomura N, Muramoto Y, Ekimoto T, Uemura T, Liu K, Yui M, Kono N, Aoki J, Ikeguchi M, Noda T, Iwata S, Ohto U, Shimizu T. “Structure of SARS-CoV-2 membrane protein essential for virus assembly.” *Nat. Commun.* 13(1):4399 (2022). doi: [10.1038/s41467-022-32019-3](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32019-3).
30. Asada H, Im D, Hotta Y, Yasuda S, Murata T, Suno R and Iwata S. “Molecular basis for anti-insomnia drug design from structure of lemborexant-bound orexin 2 receptor” *Structure* 30(12):1582-1589.e4, (2022). doi: <https://doi.org/10.1016/j.str.2022.11.001>

31. Nango, E., Royant, A., Kubo, M., Nakane, T., Wickstrand, C., Kimura, T., Tanaka, T., Tono, K., Song, C., Tanaka, R., Arima, T., Yamashita, A., Kobayashi, J., Hosaka, T., Mizohata, E., Nogly, P., Sugahara, M., Nam, D., Nomura, T., Shimamura, T., Im, D., Fujiwara, T., Yamanaka, Y., Jeon, B., Nishizawa, T., Oda, K., Fukuda, M., Andersson, R., Båth, P., Dods, R., Davidsson, J., Matsuoka, S., Kawatake, S., Murata, M., Nureki, O., Owada, S., Kameshima, T., Hatsui, T., Joti, Y., Schertler, G., Yabashi, M., Bondar, AN., Standfuss, J., Neutze, R. and Iwata, S. “A three-dimensional movie of structural changes in bacteriorhodopsin.” *Science*. 354(6319):1552-1557(2016). doi: 10.1126/science.aah3497.
32. Nogly P, Weinert T, James D, Carbajo S, Ozerov D, Furrer A, Gashi D, Borin V, Skopintsev P, Jaeger K, Nass K, Båth P, Bosman R, Koglin J, Seaberg M, Lane T, Kekilli D, Brünle S, Tanaka T, Wu W, Milne C, White T, Barty A, Weierstall U, Panneels V, Nango E, Iwata S, Hunter M, Schapiro I, Schertler G, Neutze R and Standfuss J. “Retinal isomerization in bacteriorhodopsin captured by a femtosecond x-ray laser” *Science* 361(6398): eaat0094 (2018). doi: 10.1126/science.aat0094
33. Gruhl, T., Weinert, T., Rodrigues, M.J., Milne, C.J., Ortolani, G., Nass, K., Nango, E., Sen, S., Johnson, P.J.M., Cirelli, C., Furrer, A., Mous, S., Skopintsev, P., James, D., Dworkowski, F., Båth, P., Kekilli, D., Ozerov, D., Tanaka, R., Glover, H., Bacellar, C., Brünle, S., Casadei, C.M., Diethelm, A.D., Gashi, D., Gotthard, G., Guixà-González, R., Joti, Y., Kabanova, V., Knopp, G., Lesca, E., Ma, P., Martiel, I., Mühle, J., Owada, S., Pamula, F., Sarabi, D., Tejero, O., Tsai, C.J., Varma, N., Wach, A., Boutet, S., Tono, K., Nogly, P., Deupi, X., Iwata, S., Neutze, R., Standfuss, J., Schertler, G., and Panneels, V. “Ultrafast structural changes direct the first molecular events of vision” *Nature* 615:939-944 (2023) doi: 10.1038/s41586-023-05863-6
34. Araya, T., Matsuba, Y., Suzuki, H., Doura, T., Nipawan, N., Nango, E., Yamamoto, M., Im, D., Kiyonaka, S. and Iwata, S. “Crystal structure reveals the binding mode and selectivity of a photoswitchable ligand for the adenosine A_{2a} receptor” *Biochem. Biophys. Res. Commun.* in press
35. Suga, M., Akita, F., Sugahara, M., Kubo, M., Nakajima, Y., Nakane, T., Yamashita, K., Umena, Y., Nakabayashi, M., Yamane, T., Nakano, T., Suzuki, M., Masuda, T., Inoue, S., Kimura, T., Nomura, T., Yonekura, S., Yu, L.J., Sakamoto, T., Motomura, T., Chen, JH., Kato, Y., Noguchi, T., Tono, K., Joti, Y., Kameshima, T., Hatsui, T., Nango, E., Tanaka, R., Naitow, H., Matsuura, Y., Yamashita, A., Yamamoto, M., Nureki, O., Yabashi, M., Ishikawa, T., Iwata, S. and Shen, JR. “Light-induced structural changes and the site of O=O bond formation in PSII caught by XFEL” *Nature* 543:131-135 (2017). doi:10.1038/nature21400