

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02385

研究課題名(和文) 溶解性制御タグを用いたタンパク質の凝集性と免疫原性の関係解明及びその制御法の開発

研究課題名(英文) Systematic mutational analysis of a relationship between a protein's immunogenicity and aggregation tendency using Solubility Controlling Peptide (SCP) tags

研究代表者

黒田 裕 (Kuroda, Yutaka)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10312240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、モデルタンパク質(BPTI及びED3)の末端に溶解性制御ペプチドタグ(SCPタグ)を遺伝子組換え的に付加することで、タンパク質の会合性を再現性高く制御する技術を開発した。例えば、5個のIleから成るSCPタグによって会合させたBPTIの免疫原性を測ったところ、野生型の免疫原性の200倍以上に向上していた。デングウイルス由来のED3においても同様の結果を得た。この結果、抗デングのタンパク質を抗原と用いたサブユニットワクチンへの応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

凝集はタンパク質やペプチドの免疫原性に大きく影響を及ぼす因子であると従来から考えられてきた。しかし、タンパク質が形成する可溶性会合体の大きさや物性を適切に制御することが出来なかったため、凝集と免疫原性の関係を生化学的・物理化学的実験で検証することはなかった。本研究の学術的意義は、わずか5個のIleから成るSCPタグを付加することでモデルタンパク質の溶解性・凝集性を制御し、SCPタグによって会合させたタンパク質の免疫原性が飛躍的に向上するという点である。社会的意義は、SCPタグがタンパク質を抗原とするサブユニットワクチンの可能性を大きく促進させた点である。

研究成果の概要(英文)：We developed a technology to control protein aggregation by adding a short solubility-controlling peptide tag (SCP tag) to the termini of two model proteins, BPTI and ED3, using recombinant DNA technology. We found that an SCP tag consisting of 5 Ile not only oligomerized the proteins into soluble aggregates but also increased immunogenicity by more than 200-fold compared to that of the wild type.

研究分野：生物物理学/タンパク質工学/生物工学/生物情報学

キーワード：生物物理 免疫応答解析 バイオテクノロジー 免疫原性 ウイルスタンパク質 コロナ 溶解性制御タグ 免疫増強

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

凝集はタンパク質やペプチドの免疫原性に大きく影響を及ぼす因子であると従来から考えられてきた(Larrin & Gallimore *J Hyg* 1971)。しかし、タンパク質の溶解性を制御し、意図した性質の可溶性凝集体を可逆的に生成することが出来なかったため、凝集性と免疫原性の関係について直接的実験検証はまだ極めて少ない。さらに、タンパク質やペプチドに対する免疫応答の増強にしばしば用いられているアジュバント、PEG化やキャリアタンパク質においても、その詳細な分子機構はまだ推測の域に留まっている(Ryan et al, *Expert Opin Drug Del* 2008)。以上から、タンパク質凝集及びその物性と免疫応答関係に関する研究はまだ殆ど進められていないと言える。

2. 研究の目的

本研究は、牛膵臓トリプシン阻害タンパク質(BPTI)にわずか5個のIleからなるペプチド系溶解性制御タグ(以下、SCPタグ)を付加することで可溶性会合体が生成される観測と、その会合によって免疫原性が向上するという予備実験の結果に基づく。本研究では、SCPタグによる会合形成をより正確・厳密に制御することを目指し、タンパク質の会合体の大きさをはじめとする種々の物性を系統的かつ定量的に解析した。さらに目的タンパク質の凝集性と免疫原性の関係を解明するため、これらの物性解析の知見に基づいて組換えタンパク質の免疫原性を制御するための新技術の創出を目指した。

3. 研究の方法

本計画では、申請者が先行研究でも用いた牛膵臓トリプシン阻害タンパク質(以下、BPTI;分子量=6.5kDa)、デング3型ウイルス由来の糖エンベロープタンパク質第3ドメイン(以下、ED3;分子量=12.5kDa)及び、コロナウイルス由来のスパイクタンパク質の一部である受容体結合ドメイン(以下、RBD;分子量25kDa)をモデルタンパク質に用い、SCPタグを付加した多変種の変異体(以下、SCPタグ付加BPTI及びED3及びRBD)を用いて、以下の～の実験を実施し、タンパク質の凝集性・会合性と免疫原性の関係を明らかにした。

SCPタグを付加したタンパク質の作製: SCPタグの配列には、BPTIを用いて測定した溶解性及び会合性への影響が大きかったGGK_n、GGD_n、GGV_n、GGI_n(nは3と5; G, K, D, V, Iはアミノ酸の一文字表記; Gはリンカーの役割を果たす)を用いた。また、比較実験にはSCPタグを付加しないタンパク質を用いた。大腸菌を宿主に用いてタンパク質を発現させ、Ni-NTAレジン及び逆相HPLCを用いて精製し、凍結乾燥後、使用まで粉末状態で-30℃で保存した。

会合状態・形状の測定: SCPタグ付加BPTI、ED3及びRBDの会合状態(単量体・多量体)を、動的光散乱(DLS)、静的光散乱(SLS)を用いて測定した。さらに、それらの形態(二次構造含量)を円二色性偏光分光法(CD)を用いて測定した。また、予備実験でIleを付加したBPTI(BPTI-C5I)が10分程度で可溶性会合体を形成することを確認していたため、SCPタグ付加ED3とRBDの会合状態の経時変化も検証した。さらに、マウス投与直前にも会合状態をDLSで測定することで、会合状態を可能な限りリアルタイムで測った。

免疫原性の測定: 本計画では市販のBALBマウス(生後3週間)を用いて、SCPタグ付加モデル

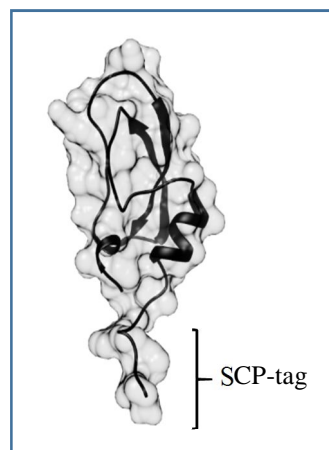


図1:C末端に5個のアミノ酸からなるSCPタグを付加したBPTIの構造(PDB-ID=3AUB;Pymol表示)。SCPタグを図中に示す。

タンパク質を、週1回のペースで5週間マウスに皮下注射し、マウスの尾から血液を採取した。6週目にマウスの心臓からも血液を採取し、血清中のIgM及びIgG抗体のELISA反応を用いて変異体の力価(免疫原性)を測定した。さらに免疫原性の向上及び低下が、付加したSCPタグ自身に由来していないことを確認するために、抗SCPタグ付加タンパク質の血清がSCPタグ無し of タンパク質とELISA反応することを検証した。

4. 研究成果

本研究では、研究代表者が開発したSCPタグ(ペプチド系溶解性制御タグ)を用いて、抗原タンパク質の会合が、その免疫原性に与える影響とその分子機構を物理化学的な視点から系統的に解析した。取り分け、SCPタグの免疫原性への効果が普遍的であることを示すため、以下の3種類のモデルタンパク質を用いた。最初のモデルタンパク質として、研究代表者がタンパク質の折り畳み研究で用いたBPTIを用いた。次に、アジアの広い地域で公衆衛生上の問題となっているデング熱の病原体であるデングウイルス由来のED3、さらに、現在世界的に流行中のコロナウイルス由来のRBDを用いた。

まずは、モデルタンパク質の末端にSCPタグを付加して会合させた会合体

の粒子半径の温度依存性、タンパク質濃度依存性、及びSCPタグ配列の依存性を明らかにした。取り分け、BPTIは5個のIleから成るSCPタグを付加することで8nm程度の半径の粒子を可逆的に形成することをDLSを用いて明らかにした。さらに5個のIleを付加して会合させたBPTIの免疫原性がタグなしのBPTIと比べて飛躍的(200倍)向上していることを明らかにした(図2、C5I)。同様に、ED3においても、DLSで測定した会合体の粒子半径と免疫応答の強度に強い相関があることを明らかにした。さらに、SCPタグ付加による免疫原性の向上は免疫増強剤(アジュバント)存在下及び非存在下においても効果を示した。モデルタンパク質の会合による免疫原性の向上の原因は、複数のタンパク質が集まることで、抗原タンパク質と結合するB細胞受容体(BRC)が密集(Cross-linkage)することによってB細胞が活性化された(T細胞非依存的活性化)と考えられるが、詳細な機構は今後の研究で明らかになると期待している。

さらに、SCPタグによる免疫原性向上法の汎用性を示すため、BPTI以外にもデング由来ED3とコロナ由来RBDを用いてBPTIと同様の実験を実施した。その結果によって、凝集性と免疫原性の関係の普遍性を示すと同時に、SCPタグの免疫原性向上法の汎用性を確認した。また、取り分け、本技術をRBDに応用した実験では抗RBD免疫応答が長期に渡る(長期免疫記憶)うえ、抗RBD血清が動物細胞で発現された市販の全長スパイクタンパク質を強く認識することを示した。以上のことから本研究で開発したSCPタグ付加RBDが抗コロナのサブユニットワクチン(タンパク質を抗原に用いたワクチン)への応用の可能性を強く示唆したことは特筆すべき成果といえる。

以上、本研究全体を通じてSCPタグによって会合状態を比較的精密に制御できることを示し、タンパク質を会合させることで免疫原性を向上させることが可能であることを明らかにした。今後の研究では、SCPによる免疫増強の全貌を明らかにし、タンパク質の免疫原性の制御技術を確認したいと考える。

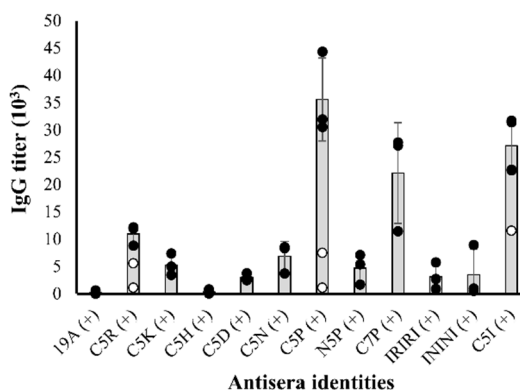


図2: SCPタグ付加したBPTIに対する免疫反応。力価(Titer)は4回目投与後のIgG力価をELISA法を用いて測定した。平均IgG力価(灰色の棒)は高応答性マウス(●)の値を用いて計算した。外れ値(○)は除去した[19A(+), n=4, C5P/R/I(+), n=5, C5K/D/N/H/IRI/INI(+), n=3, N5P/C7P(+), n=3; 「n」はマウス数である]

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Brindha Subbaian, Kuroda Yutaka	4. 巻 23
2. 論文標題 A Multi-Disulfide Receptor-Binding Domain (RBD) of the SARS-CoV-2 Spike Protein Expressed in E. coli Using a SEP-Tag Produces Antisera Interacting with the Mammalian Cell Expressed Spike (S1) Protein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1703 ~ 1703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031703	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Huang Yuanpeng Janet, Zhang Ning, Bersch Beate, Fidelis Krzysztof, Inouye Masayori, Ishida Yojiro, Kryshatfovych Andriy, Kobayashi Naohiro, Kuroda Yutaka, Liu Gaohua, LiWang Andy, Swapna G.V.T, Wu Nan, Yamazaki Toshio, Montelione Gaetano T.	4. 巻 89
2. 論文標題 Assessment of prediction methods for protein structures determined by NMR in CASP14: Impact of Alpha Fold2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 1959 ~ 1976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prot.26246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Rahman Nafsoon, Miura Shiho, Okawa Mami, Kibria Md. Golam, Islam Mohammad Monirul, Kuroda Yutaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Solubility Controlling Peptide Tags of Opposite Charges Generate a Bivalent Immune Response Against Dengue ED3 Serotypes 3 and 4	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 671590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.671590	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Golam Kibria Md., Akazawa-Ogawa Yoko, Hagihara Yoshihisa, Kuroda Yutaka	4. 巻 165
2. 論文標題 Immune response with long-term memory triggered by amorphous aggregates of misfolded anti-EGFR VHH-7D12 is directed against the native VHH-7D12 as well as the framework of the analogous VHH-9G8	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	6. 最初と最後の頁 13 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejpb.2021.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kibria Md. Golam, Fukutani Akari, Akazawa-Ogawa Yoko, Hagihara Yoshihisa, Kuroda Yutaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Anti-EGFR VHH Antibody under Thermal Stress Is Better Solubilized with a Lysine than with an Arginine SEP Tag	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 810 ~ 810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11060810	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Rahman Nafsoon, Islam Mohammad Monirul, Kibria Md. Golam, Unzai Satoru, Kuroda Yutaka	4. 巻 10
2. 論文標題 A systematic mutational analysis identifies a 5 residue proline tag that enhances the in vivo immunogenicity of a non immunogenic model protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 1947 ~ 1956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12941	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kibria Md. Golam, Akazawa-Ogawa Yoko, Rahman Nafsoon, Hagihara Yoshihisa, Kuroda Yutaka	4. 巻 152
2. 論文標題 The immunogenicity of an anti-EGFR single domain antibody (VHH) is enhanced by misfolded amorphous aggregation but not by heat-induced aggregation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	6. 最初と最後の頁 164 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejpb.2020.05.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rahman Nafsoon, Islam Mohammad Monirul, Unzai Satoru, Miura Shiho, Kuroda Yutaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Nanometer-Sized Aggregates Generated Using Short Solubility Controlling Peptide Tags Do Increase the In Vivo Immunogenicity of a Nonimmunogenic Protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1629 ~ 1637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00071	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Islam Mohammad M., Miura Shiho, Hasan Mohammad N., Rahman Nafsoon, Kuroda Yutaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Anti-Dengue ED3 Long-Term Immune Response With T-Cell Memory Generated Using Solubility Controlling Peptide Tags	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.00333	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Saotome Tomonori, Doret Maxime, Kulkarni R Manjiri, Yang Yin-Shan, Barthe Philippe, Kuroda Yutaka, Roumestand Christian	4. 巻 9(8)
2. 論文標題 Folding of the Ig-like domain of the envelope protein from dengue virus analyzed by high hydrostatic pressure NMR at a residue-level resolution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 309 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom9080309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計51件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Md. Golam Kibria, Yoko Akazawa-Ogawa, Yoshihisa Hagihara, Yutaka kuroda
2. 発表標題 In vivo immunogenicity of amorphous aggregates made of misfolded anti-EGFR single domain antibody (VHH)
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大川 真実、Nafsoon Rahman、三浦 史帆、Md. Kibria、Mohammad Islam、黒田 裕
2. 発表標題 静電相互作用により凝集した Dengue ウイルス由来エンベロープタンパク質の物性及び多価免疫に対する評価
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福谷 星、Kibria Md.Golam、赤澤 陽子、萩原 義久、黒田 裕
2. 発表標題 アルギニンまたはリジンで構成される溶解性向上ペプチドタグの蛋白質熱凝集抑制能評価
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒田 裕、Rahman Nafsoon、Kabir M. Golam、Islam M, Mohammad
2. 発表標題 溶解性制御ペプチド (SCP) タグによって会合させた BPTI 蛋白質の物性と免疫原性の解析
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tosho Yamazaki、Naohiro Kobayashi、Nan Wu、Tomonori Saotome、Kyoko Takatsu、 Satoru Unzai、Yutaka Kuroda
2. 発表標題 Flashing Luciferase: its new structure and various level of dynamics
3. 学会等名 ISMAR (international NMR conference), 22nd International Society of Magnetic Resonance Conference 9th Asia-pacific NMR symposium (APNMR9) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福谷 星、福沢 世傑、黒田 裕
2. 発表標題 Pictet-Spengler 反応を用いた抗EGFR-VHHのN末端特異的蛍光標識
3. 学会等名 第9回日本生物物理学会関東支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大川 真実、Rahman Nafsoon、三浦 史帆、黒田 裕
2. 発表標題 静電相互作用により会合した Dengue ED3 タンパク質凝集体の物性と免疫原性の評価
3. 学会等名 第9回日本生物物理学会関東支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kuroda Yutaka
2. 発表標題 Biophysical analysis of protein solubility and aggregation
3. 学会等名 International Powder and Nanotechnology Forum(IPNF) 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yutaka Kuroda, Tomonori Saotome
2. 発表標題 Biophysical studies of protein misfolding, solubility, and aggregation
3. 学会等名 The 19th KIAS (Korea Institute for Advanced Study) Conference on Protein Structure and Function (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rahman Nafsoon, Islam M Mohammad, Unzai Satoru, Kuroda Yutaka
2. 発表標題 Nanometer scale sub-visible aggregates can enhance a protein's immunogenicity
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kibria Md Golam, Akazawa-Ogawab Yoko, Hagihara Yoshihisa, Kuroda Yutaka
2. 発表標題 Biophysical and immunological study of natively folded and low soluble precipitate species of anti-EGFR single domain antibody (VHH)
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuroda Yutaka
2. 発表標題 Biophysical studies of a protein's amorphous aggregation and its effect on immune response
3. 学会等名 BSBMB (Bangladesh Society for Biochemistry and Molecular Biology) Conference 2019 "Life Sciences in Achieving Sustainable Development Goals" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩飽 祐佳里、三浦 史帆、黒田 裕
2. 発表標題 疎水性の短いペプチドタグを付加した Dengue ウイルス由来エンベロープタンパク質第3ドメインの免疫原性及び物性の解析
3. 学会等名 第8回日本生物物理学会関東支部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rahman Nafsoon, Islam M Mohammad, Kuroda Yutaka
2. 発表標題 Nanometer scale sub-visible aggregates can enhance a protein's immunogenicity
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 史帆、Islam M Mohammad、黒田 裕
2. 発表標題 短いペプチドタグを付加した Dengue ウイルス由来エンベロープタンパク質第3ドメインにおける会合状態および免疫原性の評価
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kibria Md Golam, Nautiyal Kalpana, Akazawa-Ogawa Yoko, Hagihara Yoshihisa, Kuroda Yutaka
2. 発表標題 Design and development of a soluble single-chain variable fragment (ScFv biological activity)
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松沢 佑紀、河村 直樹、黒田 裕
2. 発表標題 深層学習を用いたドメインリンカー予測
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小原 真、河村 直樹、黒田 裕
2. 発表標題 格子モデルを用いたタンパク質凝集のシミュレーション
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒田 裕 (座長：渡辺元)
2. 発表標題 生物情報科学的手法を用いた蛋白質の構造・物性解析とその実験的検証
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒田 裕 (オーガナイザー：城所 俊一)
2. 発表標題 蛋白質立体構造解析のフロンティア
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒田 裕 (オーガナイザー：永井 義隆)
2. 発表標題 蛋白質・ペプチドの凝集と膜のないオルガネラ
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒田 裕
2. 発表標題 蛋白質のアモルファス凝集の生物物理学的研究
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦 史帆、Islam M Mohammad、黒田 裕
2. 発表標題 短いペプチドタグを付加した Dengue ウイルス由来エンベロープ蛋白質ドメイン3における会合状態および免疫原性の評価
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nautiyal Kalpana, Kibria Md.Golam, Akazawa-Ogawa Yoko, Hagihara Yoshihisa, Kuroda Yutaka
2. 発表標題 Enhancing Solubility of Anti-EGFR Single chain Antibody Fragment (ScFV) via Solubility Enhancing Peptides (SEP) Tags
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 黒田 裕	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 4
3. 書名 「溶解性制御ペプチドタグを用いた蛋白質のアモルファス凝集の物理化学的解析とその免疫原性増強効果」月刊「細胞」8月号	

1. 著者名 小原 真、黒田 裕	4. 発行年 2019年
2. 出版社 化学工業社	5. 総ページ数 -
3. 書名 化学工業「タンパク質表面電荷が溶解性に及ぼす影響の格子モデル解析」	

1. 著者名 黒田 裕、有坂 文雄（監修）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 283
3. 書名 タンパク質のアモルファス凝集と溶解性 基礎研究からバイオ産業・創薬研究への応用まで	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>～ロックダウンによるコロナウイルス感染拡大抑制効果の相対的な予測に向けて～ https://www.tuat.ac.jp/outline/disclosure/pressrelease/2020/20200818_01.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	イスラム モハマド (ISLAM Mohammad)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
バングラデシュ	チッタゴン大学・理学部			
フランス	モンペリエ大学・構造生化学研究センター			
スペイン	グラナダ大学・理学部			
米国	ニューヨーク州・レンセラー工科大学			
フランス	フランス国立科学研究センター (CNRS)			