

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00455

研究課題名（和文）ケミカルバイオロジーツールを利用したWntシグナル伝達機構の構造的解明

研究課題名（英文）Structural elucidation of Wnt signaling mechanism using unique chemical tools

研究代表者

高木 淳一（Takagi, Junichi）

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号：90212000

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、様々な組織幹細胞の分化状態を制御する鍵因子であるWntシグナルパスウェイについて、ケミカルバイオロジーツールを利用してその作用メカニズムの解明を目指した。その過程で、内因性Wnt阻害物質であるUSAG-1の中和抗体という医薬候補を開発するとともに、そのエピトープの同定を行い、またWnt3a結合性の環状ペプチドPD04とその高親和性改変体PD04-W10Pの単離にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Wntシグナルは多細胞動物の発生・形態形成に必須だけでなく、その異常はがんを含む様々な疾患に関わり、さらにはWntが組織幹細胞の生存と増殖に必須な増殖因子であることから再生医療を進めるためにも非常に重要な蛋白質である。本研究では、Wntシグナルを阻害することでがんに対する医薬のリードとなり得る環状ペプチド化合物の性質を詳細に調べるとともに、逆にWntシグナルを促進することで無歯症の治療に役立つ抗体の樹立とその作用原理の解明にも成功した。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the action mechanism of the Wnt signaling pathway, which is a key factor controlling the differentiation state of various tissue stem cells, using chemical biology tools. In the process, we developed a drug candidate, a neutralizing antibody against the endogenous Wnt inhibitor, USAG-1, and identified its epitope. Although we have already discovered a macrocyclic peptide binders to Wnt3a (PD04) that inhibited Wnt signaling, we applied a block-mutagenesis scanning display to identify a mutant inhibitor, WAp-D04-W10P, with 5-fold greater potency. This work represents for the first instance of molecules capable of inhibiting Wnt signaling through direct interaction with a Wnt protein.

研究分野：構造生物学

キーワード：Wntシグナル ケミカルバイオロジー 立体構造解析 環状ペプチド アンタゴニスト

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

Wnt シグナルは多細胞動物の発生・形態形成における最も根源的、本質的シグナリング経路であるが、幹細胞の分化状態を制御する鍵であるために、発生生物学分野はもちろん、再生医療や疾患メカニズム解明、創薬研究の場においても極めて重要な研究対象である。

Wnt シグナルのいわゆるカノニカル経路の分子メカニズムは、教科書的には図 1 の様なものである。すなわち Wnt 蛋白質が細胞膜受容体 (Frizzled (Fz) と LRP6) に結合し、細胞内シグナリング分子の集積からカテニンの安定化につながり、遺伝子発現調節に至る。ところが、後半以降の細胞内での出来事に比べ、この入り口部分 (点線内) の分子論ははなはだ曖昧であった。この問題の大部分は、実は Wnt 蛋白質が長い間「扱いにくく、精製も不可能なタンパク質」であったという事実に起因する。

申請者のグループは 2005 年に Wnt 研究を開始して以来、活性のある Wnt 蛋白質の精製法の確立を試みていたが、その過程で偶然、決して水に溶けない Wnt を水溶性に変えてしまうキャリアタンパク質「アフミン (Afm)」を発見した (Mihara et al. *eLife* 2016)。これにより、Afm と 1 : 1 で結合した Wnt3a 複合体は 4 で数週間保存後もヒト小腸由来幹細胞の増殖支持活性を発揮でき、極めて効率的に各種オルガノイドの培養を可能にすることがわかった (Seino et al. *Cell Stem Cell* 2018)。こうして Wnt 蛋白質の生化学的取り扱いのノウハウを蓄積させていった我々は、ついにヒト由来 Wnt3 を受容体 Fz8 の細胞外領域断片との複合体の形で高品質生産することに成功し、その結晶構造を解明した (Hirai et al. *Nature Struct. Mol. Biol.* 2019)。得られた結晶構造は、Wnt の脂質鎖が 2 組の Wnt-Fz 複合体を 2 : 2 で引き寄せるように働いていることを明確に示したのみならず、補助受容体 LRP6 を巻き込んだ Wnt シグナリング複合体が細胞上で 2 : 2 : 2 のストイキオメリーで形成され、その細胞内領域に下流のシグナル分子が集積することが強く示唆されたのである (図 2)。

上記の研究によって Wnt シグナル発動の構造メカニズムについて有力な仮説が提唱できたが、それは構造から類推した仮説に過ぎず、いくつもの重要な問題がまだ解明できていない。また、前述の様に、オルガノイドや幹細胞培養の技術革新、対がん治療戦略、などにおいて自在に Wnt シグナルを操ることが望まれており、そのための分子ツールの開発も急務である。とくに、現在の Wnt 研究では Wnt は必ずタグ付加をした変異体を変異導入してその挙動を解析しており、内因性の Wnt 蛋白質を特異的に検出する手段がない。当然ながら、内因性の Wnt に結合してその活性を修飾するような分子も存在しない。

### 2. 研究の目的

上記の未解決問題と申請者がこれまでの研究で取得した技術及びツールに鑑み、本研究では「Wnt-Fz 複合体が補助受容体 LRP6 と作る高次シグナリング複合体の構造とその細胞上での作動機序を、Wnt バインダーペプチドや内因性アンタゴニストを利用した構造生物学的手法で明らかにする」ことを目的とする。具体的には、Wnt3/3a ヘアピンループと LRP6 の複合体の構造解析を通じた相互作用部位の同定、LRP6-USAG-1 相互作用の構造基盤と Wnt シグナル阻害メカニズム、機能修飾ペプチドと Wnt3a の複合体の結晶構造解析と作用メカニズムの解明、を研究項目として設定する。

### 3. 研究の方法

#### Wnt3/3a ヘアピンループと LRP6 の複合体の構造解析を通じた相互作用部位の同定

我々は Wnt3:Fz8 複合体の構造をヒントにヘアピンループ先端の Arg253 (Wnt3a では Arg250) が LRP6 結合部位であると予想し、実際にそのことを変異実験とピアコア実験により証明した (Hirai et al. 2019) が、LRP6 側の相互作用部位は、第 3 プロペラドメイン (PE3) であると言うことまでしかわかって居ない。そこで、すでに LRP6 結合能がピアコアで確認されている Wnt3 由来のループ模倣ペプチド (LP3ss) と LRP6 の複合体の結晶構造取得を試みる。

#### LRP6 : USAG-1 相互作用の構造基盤と Wnt シグナル阻害メカニズム

代表者は京都大学の高橋克博士と共同で、Wnt シグナルを阻害する内在性のアンタゴニスト、USAG-1/Wise の大量生産に成功し、これに対する中和抗体 (つまり Wnt シグナルを強化する作用をもつ) を複数作成することにも成功している。USAG-1 は LRP6 に直接結合して Wnt シグナルを阻害することもすでに見いだしており、生理的な Wnt シグナル伝達とその制御機構の解明のためにはこの分子の関与についても明らかにする必要がある。そこで、LRP6 : USAG-1 の複合体構

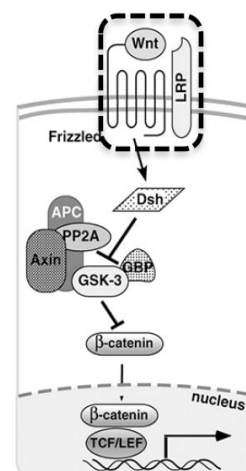


図1 Wntシグナル(カノニカル経路)の模式図

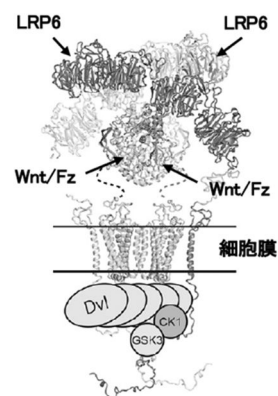


図2 2:2:2シグナリング複合体の予想図

造の解明を試みる。すでに LRP6 の PE1PE2 断片および USAG-1 の組換え蛋白質は発現精製が可能となっているので、両者を使ったピアコア実験と共結晶化により、と同様に相互作用インターフェースの同定を行う。さらに、すでに取得済みの抗 USAG-1 モノクローナル抗体について、USAG-1 との複合体の構造決定を行う。

#### 機能修飾ペプチドと Wnt3a の複合体の結晶構造解析と作用メカニズムの解明

我々は、アファミンと複合体にすることで得た精製 Afm-Wnt3a 複合体を抗原として大規模環状ペプチドライブラリーをスクリーニングした結果、7 種類の Wnt3a 結合性の環状ペプチド (12~16 アミノ酸) を得た。そこで本研究では、これらのペプチドの Wnt 活性に与える影響を評価し、これら「ケミカルバイオロジーツール」の作用機序を生化学的、構造学的に明らかにする。

#### 4. 研究成果

(項目 1) Wnt3/3a ヘアピンループと LRP6 の複合体の構造解析を通じた相互作用部位の同定: LRP6 の PE3 を含む断片 (PE3PE4) の生産と結晶化に成功し (図 3 左)、LP3ss をこの結晶にソーキングしたところ、図 3 右の様な過剰電子密度が見えてきた。さらに条件を最適化してデータを取得することをこころみ、およそ 3.0Å の分解能でその構造解析に成功したが、最終的にペプチドの構造モデルを置くことはできなかった。残念ではあるが目標とした構造解析には成功したので本項目は達成したと考える。

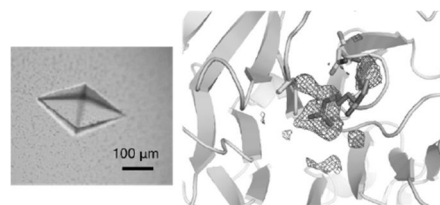


図3 LRP6断片の結晶(左)とPE3付近の過剰電子密度(右)

#### (項目 2) LRP6 : USAG-1 相互作用の構造基盤と Wnt シグナル阻害メカニズム:

強い Wnt シグナル阻害活性をもつ USAG-1 の大量発現および精製条件を確立し、プルダウン実験において USAG-1 が LRP6 の PE1-PE2 領域に結合することも明らかにした。このことから USAG-1 は Wnt と LRP6 の結合を直接競合阻害するわけではない (Wnt は LRP6 の PE3 領域に結合するため) と判明したが、細胞上では図 2 の様な複合体形成を立体的に阻害する可能性はある。あるいは、Wnt : Fz : LRP : USAG-1 という 4 者複合体が形成され、これが 3 者複合体と違ってそれ以上の高次集積体を形成できないためにシグナル伝達が抑制される可能性もある。そこで USAG-1 と LRP6 の複合体の結晶化を試みたが、良好な結晶が得られ始めた矢先、USAG-1 と同様な構造と活性をもつ SOST 蛋白質と LRP6 の複合体の結晶構造が 2020 年に報告されてしまった。USAG-1 についてもほぼ同様の構造であることが予想されるため、この構造解析は断念し、別の方法を模索した。具体的には、USAG-1 の中和抗体を京都大学の高橋克博士と共同で作製し、そのいくつかについて、中和活性が LRP6 と USAG-1 の相互作用を阻害することを明らかにし (図 4, 16-2D や 48-7C の存在下、LRP6 のバンドが消失する) この結果を論文発表した。

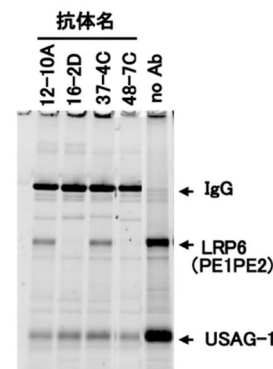


図4 USAG-1抗体による LRP6への結合阻害

さらにこれらの中和抗体について、そのエピトープの同定を進めた。樹立した 10 数クローンの抗体のうちから 5 種類に絞り、すでにエピトープ同定に成功した E57 以外の 4 つについて USAG-1 の欠失変異体を使ったエピトープマッピングを進めると同時に組み換え生産をおこなった。まず 5 種類の抗体の遺伝子配列を元に発現コンストラクトを作製し、すべてについて動物細胞発現系で組換え抗体を入手することに成功した。このうち抗体 E37 については結晶化に適した小型抗体フォーマット Fv-clasp の形に変換して結晶化を行い、2022 年度末までに微結晶を得た。これらに平行して、抗原である USAG-1 タンパク質も結晶化に最適な発現コンストラクトの作製とそれを用いた精製条件の確立まで終了した。

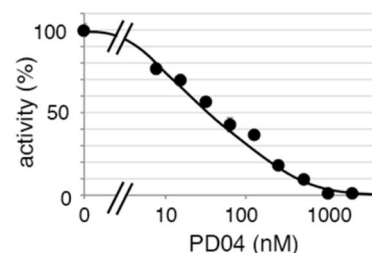


図5 PD04ペプチドによるWnt3a活性の阻害

(項目 3)機能修飾ペプチドと Wnt3a の複合体の結晶構造解析と作用メカニズムの解明: 研究開始前に得られていた Wnt3a 結合ペプチドのうち、PD04 と名付けたペプチドは、細胞系での Wnt3a シグナル伝達 (TCF レポーターアッセイ) を濃度依存的に阻害した (図 5)。これまでに Wnt 経路を阻害もしくは増強する化合物はいくつか知られているが、それらはすべて下流の細胞内因子 (たとえば GSK3 や Tankylase など) を標的にしており、細胞外で働き、しかも Wnt 蛋白質自体を標的にした化合物は申請者の知る限り、世界で初めてである。しかし PD04 の親和性は約 170nM と低く、Wnt シグナル阻害活性も IC50 値で 290nM と満足いくものでなかったため、PD04

の配列の一部を再びランダム化したライブラリー (focused library) をつくり、再セレクションにかけたところ、10 番目の Trp が Pro に置き換わった W10P 変異体で親和性が 8 倍、阻害活性も 5 倍増大することがわかり (図 6) これについて論文発表した。さらに、PD04 のビオチン化体を調製し、それが細胞中のインタクトの Wnt3a に結合できること、そして PD04 はマウス Wnt3a だけでなくヒト Wnt3a をも認識できることを明らかにした。

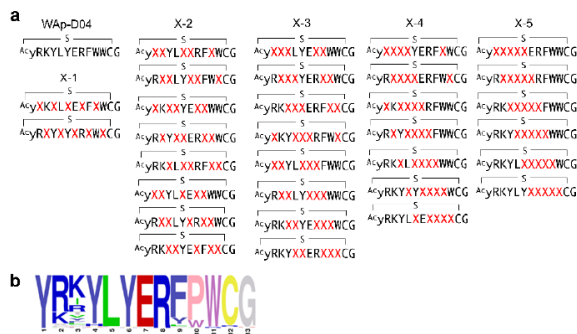


図6 PD04ペプチドのfocused random library(a)とエンリッチされたアミノ酸配列

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Hasegawa K, et al	4. 巻 14(632)
2. 論文標題 Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Transl. Med.	6. 最初と最後の頁 eaax7706
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scitranslmed.aax7706	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 Yamashita Chigusa, Arase Noriko, Higuchi Shuhei, Arase Hisashi, Takagi Junichi, Nojima Satoshi, Tanemura Atsushi, Fujimoto Manabu	4. 巻 20
2. 論文標題 Serum autoantibodies against the extracellular region of $\alpha 6 \beta 4$ integrin in a patient with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced bullous pemphigoid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAAD Case Reports	6. 最初と最後の頁 65 ~ 68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdcr.2021.12.021	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 Komatsu Yamato, Terasaka Naohiro, Sakai Katsuya, Mihara Emiko, Wakabayashi Risa, Matsumoto Kunio, Hilvert Donald, Takagi Junichi, Suga Hiroaki	4. 巻 24
2. 論文標題 De novo peptide grafting to a self-assembling nanocapsule yields a hepatocyte growth factor receptor agonist	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103302 ~ 103302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2021.103302	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 菅野(中村) 希、高木 淳一	4. 巻 57
2. 論文標題 環状ペプチドとタンパク質の融合による新しいバイオ医薬品モダリティの創成	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 820 ~ 824
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14894/faruawpsj.57.9_820	査読の有無 無
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 Arimori Takao, Miyazaki Naoyuki, Mihara Emiko, Takizawa Mamoru, Taniguchi Yukimasa, Cabañas Carlos, Sekiguchi Kiyotoshi, Takagi Junichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Structural mechanism of laminin recognition by integrin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24184-8	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 Higuchi Yusuke, Suzuki Tatsuya, Arimori Takao, Ikemura Nariko, Mihara Emiko, Kirita Yuhei, Ohgitani Eriko, Mazda Osam, Motooka Daisuke, Nakamura Shota, Sakai Yusuke, Itoh Yumi, Sugihara Fuminori, Matsuura Yoshiharu, Matoba Satoaki, Okamoto Toru, Takagi Junichi, Hoshino Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Engineered ACE2 receptor therapy overcomes mutational escape of SARS-CoV-2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24013-y	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 Schumacher Stephanie, Dedden Dirk, Nunez Roberto Vazquez, Matoba Kyoko, Takagi Junichi, Biertzmpfel Christian, Mizuno Naoko	4. 巻 7
2. 論文標題 Structural insights into integrin $\alpha 5 \beta 1$ opening by fibronectin ligand	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabe9716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abe9716	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 Kobashigawa Yoshihiro et al.	4. 巻 170
2. 論文標題 Molecular recognition of a single-chain Fv antibody specific for GA-pyridine, an advanced glycation end-product (AGE), elucidated using biophysical techniques and synthetic antigen analogues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 379 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab056	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 Schumacher S, Dedden D, Nunez RV, Matoba K, Takagi J, Biertumpfel C, Mizuno N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Structural insights into the integrin $\alpha 5 \beta 1$ opening by fibronectin ligand.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Murashima-Suginami A, Kiso H, Tokita Y, Mihara E, Nambu Y, Uozumi R, Tabata Y, Bessho K, Takagi J, Sugai M, and Takahashi K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Anti-USAG-1 therapy for tooth regeneration through enhanced BMP signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabf1798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abf1798	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 Mihara E, Watanabe S, Bashiruddin N, Nakamura N, Matoba K, Maini R, Yin Y, Sakai K, Arimori T, Matsumoto K, Suga H, and Takagi J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21875-0	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 Sato N, Yogo R, Yanaka S, Marte AI, Porcar L, Morishima K, Inoue R, Tominaga T, Arimori T, Takagi J, Sugiyama M, and Kato K.	4. 巻 -
2. 論文標題 A feasibility study of inverse contrast-matching small-angle neutron scattering method combined with size exclusion chromatography using antibody interactions as model systems.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab012	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 Nagae M, Suzuki K, Yasui N, Nogi T, Kohno T, Hattori M and Takagi J.	4. 巻 -
2. 論文標題 Structural studies of reelin N-terminal region provides insights into a unique structural arrangement and functional multimerization.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 mvaa144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa144	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 Higuchi Y, Suzuki T, Arimori T, Ikemura N, Kirita Y, Ohgitani E, Mazda O, Motooka D, Nakamura S, Matsuura Y, Matoba S, Okamoto T, Takagi J, and Hoshino A.	4. 巻 -
2. 論文標題 High affinity modified ACE2 receptors protect from SARS-CoV-2 infection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.09.16.299891	査読の有無 無
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 Bashiruddin NK, Hayashi M, Nagano M, Wu Y, Matsunaga Y, Takagi J, Nakashima T, Suga H.	4. 巻 117
2. 論文標題 Development of cyclic peptides with potent in vivo osteogenic activity through RaPID-based affinity maturation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 31070-31077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2012266117	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 Sato T, Ishihara S, Marui R, Takagi J, Katagiri K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Dissection of $\alpha 7$ integrin regulation by Rap1 using novel conformation-specific monoclonal anti- $\alpha 7$ antibodies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70111-0	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 Iwagishi R, Tanaka R, Seto M, Takagi T, Norioka N, Ueyama T, Kawamura T, Takagi J, Ogawa Y, Shirakabe K.	4. 巻 295
2. 論文標題 Negatively charged amino acids in the stalk region of membrane proteins reduce ectodomain shedding.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12343-12352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013758	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 Wakasa A, Kaneko MK, Kato Y, Takagi J, and Arimori T.	4. 巻 168
2. 論文標題 Site-specific epitope insertion into recombinant proteins using the MAP tag system.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 375-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa054	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 Otero-Ramirez ME, Matoba K, Mihara E, Passioura T, Takagi J, and Suga H.	4. 巻 1
2. 論文標題 Macrocyclic peptides that inhibit Wnt signaling via interaction with Wnt3a.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 26-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cb00016g	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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 高木 淳一
2. 発表標題 受容体の構造生物学研究から新しいバイオ医薬の創製へ
3. 学会等名 2021年度 中性子構造生物学研究会 「タンパク質科学・構造生物学と創薬への展開」 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木 淳一
2. 発表標題 受容体の構造生物学研究から新しいバイオ医薬の創製へ
3. 学会等名 新適塾「未来創薬への誘い」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木 淳一
2. 発表標題 BINDS支援と高度化で進んだ「日本発のバイオ医薬」創出
3. 学会等名 2021年度AMED/BINDSセミナー(構造解析ユニット) 成果と今後の展望 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 淳一
2. 発表標題 Structural Mechanism of Laminin Recognition by Integrins
3. 学会等名 American Society for Matrix Biology Biennial Meeting(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 淳一
2. 発表標題 LassoGraft Technology allows rapid and simple generation of engineered AAV vectors with defined receptor dependency
3. 学会等名 第27回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 プレナリーセッション(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 淳一
2. 発表標題 "Neobiologics" - New modality of multi-functional protein biologics with simple design concept -
3. 学会等名 蛋白研セミナー「Antibody engineering with AI towards next generation drug discovery」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 淳一
2. 発表標題 LassoGraft Technology による新規バイオ医薬品モダリティの創成
3. 学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会 シンポジウムS「蛋白質科学が社会へ与えるインパクト -AMED-BINDSから次のステージへ-」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 淳一
2. 発表標題 LassoGraft Technology による新規バイオ医薬品モダリティの創成
3. 学会等名 第114回未来医療セミナー(招待講演)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junichi Takagi
2. 発表標題 Instant formulation of multispecific binders using LassoGraft Technology,
3. 学会等名 PepTalk2021( Characterization of Biotherapeutics)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------