

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04285

研究課題名(和文) 抗プリオン効果を生み出すファーマコフォアモデルの構築と新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Construction of the pharmacophore model of anti-prion compounds for development of a novel therapeutic agent

研究代表者

石川 岳志 (Ishikawa, Takeshi)

鹿児島大学・理工学域工学系・教授

研究者番号：80505909

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、抗プリオン効果を生み出すファーマコフォアモデルを、計算化学に基づいて決定することである。まず、正常型プリオンタンパク質(PrPC)との結合親和性および抗プリオン活性が実験的に測定されている96個の化合物を用いて、ドッキング計算を実行した。ホットスポットへの結合率を用いてランキングを作成する独自のドッキング計算法は、従来の方法に比べて実験結果の再現性が高いことが確認された。また、標的タンパク質から離れた様々な位置に化合物を配置し高温のMD計算を実行することで、化合物と標的の相互作用を解析するドッキング計算法を開発した。これらの成果はファーマコフォアモデルの構築の役立つと期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

クロイツフェルト・ヤコブ病に代表されるプリオン病は、神経細胞に発現している正常型プリオンタンパク質が、異常型プリオンタンパク質へと構造変換することで発症する致死性の神経変性疾患である。しかし年間の発生率が100万人に1人という非常に希少な疾患であるため、製薬企業が治療薬開発に取り組む可能性は低く、大学といった非営利の研究機関が率先して取り組まなければならない創薬対象である。本研究で得られた計算手法は、抗プリオン効果を生み出すファーマコフォアモデルの構築に役立つと考えられ、プリオン病の低分子薬の開発に繋がると期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aims to determine the pharmacophore model that produces the anti-prion effect based on computational chemistry. First, docking calculations were performed using 96 compounds whose binding affinity to human cellular Prion (PrPC) and anti-prion activity have been experimentally measured. The original docking calculation method, which uses binding rates to the hot spot of PrPC to generate rankings, was found to reproduce experimental results better than conventional methods. In addition, a new docking calculation method was developed to analyze compound-target interactions by placing compounds at various positions away from the target protein and performing molecular dynamics simulations at high temperatures. This method is expected to be helpful for the construction of the pharmacophore model.

研究分野：計算化学

キーワード：プリオン病 ドッキング計算 分子動力学計算 ファーマコフォアモデル

1. 研究開始当初の背景

クロイツフェルト・ヤコブ病に代表されるプリオン病は、神経細胞に発現している正常型プリオンタンパク質 (PrP^C) が、何らかの原因で異常型プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) へと構造変換し、不溶性のアミロイドとして脳内に凝集・沈着することで発症する。いったん発症すると、急速な認知機能の低下を引き起こし、概ね 1 年半程度で死亡する。これまで、PrP^{Sc} の分解機構、細胞内局在、細胞内輸送を標的とした治療薬開発が行われてきたが、一向に有効な薬は開発されていない。このような深刻な状況にもかかわらず、年間の発生率が 100 万人に 1 人という非常に希少な疾患であるため、製薬企業が治療薬開発に取り組む可能性は低い。従って、大学といった非営利の研究機関が率先して取り組まなければならない創薬対象といえる。

申請者が所属していた岐阜大学では、計算科学・構造生物学・有機合成・生物アッセイといった創薬に必要な 4 つの研究部門を有機的に繋げた論理的創薬を展開し、プリオン病の新薬開発に取り組んできた。その結果、PrP^C に結合し PrP^{Sc} への構造変換を抑制する低分子化合物「GN8」を発見するに至った。これらの化合物の重要な特徴は、これまで報告された他の抗プリオン化合物と異なり、作用機序が明らかにされているということである。つまり、GN8 は PrP^C の構造揺らぎが大きい箇所結合し、その揺らぎを押さえることで PrP^C を安定化させ、PrP^{Sc} への構造変換を抑制している。さらに、GN8 と PrP^C の複合体構造も得られており、N159 と E196 との 2 つの水素結合が複合体形成に重要だと考えられている。これらの情報から、論理的根拠に基づいた化合物最適化が可能となり、実際に GN8 をリード化合物とした合成展開から、さらに活性の高い誘導体の開発に成功した。しかし残念ながら、カニクイザルを使った動物実験で有意な効果を確認できず、臨床試験への移行を断念せざるを得ない状況になっている。従って、これらに変わる、新たな治療薬候補の開発が喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本研究では、臨床試験への移行に足る、高い抗プリオン活性を有する新たな治療薬候補の発見を目的とする。そのために、抗プリオン効果を生み出すより本質的なファーマコフォアモデルを決定し、論理的根拠に基づいて化合物を開発する。さらに、計算科学・構造生物学・有機合成・生物アッセイといった創薬に必須の専門家から構成される研究チームにおいて、このようなモデルを効率的に決定するための方法論の確立を目指す。

3. 研究の方法

上で述べたように、本研究では、抗プリオン効果を生み出す本質的なファーマコフォアモデルを決定し、新たなプリオン病治療薬候補を創出することが目的である。この際、申請者の独自技術である「制限付きドッキング計算」を繰り返し実行することで、徐々にドッキングモデルをアップデートすることで、本質的なファーマコフォアモデルへと近づけていく。以下、具体的な方法を説明する。

3.(1) 制限付きドッキング計算によるファーマコフォアモデルの決定

通常のドッキング計算では、標的タンパク質に対して化合物が取り得るありとあらゆる結合構造を探索し、最もエネルギーの低いものを選択する。しかし、我々が開発してきた抗プリオン化合物の場合、N159 と E196 との水素結合がファーマコフォアモデルとして重要な意味を持つと考えられている。(これら 2 つのアミノ酸付近は PrP^C の「ホットスポット」と呼ばれ、医薬品開発においても重要な部位であると考えられている。) そこで、この 2 つの水素結合を必ず形成するという制限条件を満たす結合構造のみを探索するドッキング計算を実行する。もしこのファーマコフォアモデルが正しければ、この制限付きドッキング計算で得られた化合物ランキングは、普通のドッキング計算で得られたランキングより実験結果に近いものなるはずである。また、そのような計算でも、実際の活性は高いが計算のランキングは低いという化合物が複数存在する。そこで今度は、これらの化合物とタンパク質の相互作用を詳細に解析することで、新たな制限条件(つまり新たなファーマコフォアモデル)を検討し、再び制限付きドッキング計算を実行しランキングを作成する。このサイクルを繰り返すことで、より実験結果に近いランキングを与える制限条件を決めることができる。そして、その制限条件こそが、より精度の高い本質的なファーマコフォアモデルと考えられる。

3.(2) 分子動力学計算によるファーマコフォアモデルの決定

本研究の申請時は、上に記載したとおり制限付きドッキング計算を利用してファーマコフォアモデルの構築を行う予定であった。しかし制限付きドッキング計算は、通常のドッキング計算よりも実験結果の再現性が高いことが確認されたものの、医薬品開発に有効なファーマコフォアモデルの構築には不十分であった。この主要な原因として考えられるのは、求める化合物がフォールディング(つまり構造変化)を制御する化学シャペロンだったということである。例えば、比較的単純な酵素活性阻害薬であれば、タンパク質の構造変化を考慮しないドッキング計算からでも有用な情報が得られ、ファーマコフォアモデルの構築にも利用可能である。しかし化学シ

ヤペロンのファーマコフォアモデルの構築には、タンパク質の構造変化を考慮する計算が必要であることが、我々の研究から明らかとなってきた。そこで我々は、分子構造の変化を考慮可能な分子動力学 (MD) 計算に基づいた新たな計算方法の開発を行った。

4. 研究成果

4.(1) 制限付きドッキング計算によるファーマコフォアモデル構築の試み

4.(1) PrP^Cの立体構造情報の解析

プリオン病は、ヒトを含む多くの哺乳類に見られる人獣共通の疾患であるため、これまで様々な種の PrP^C の立体構造が実験的に解析され報告されてきた。またドッキング計算の結果は、使用する標的タンパク質の構造情報に大きく依存する。そこで本研究ではまず、これまで報告されている PrP^C の立体構造を Protein Data Bank (PDB) から取得し、配列アライメントや、三次元構造の重ね合わせなどにより、これらの情報を精査した。タンパク質構造のデータベースである PDB には、2020 年 6 月の段階で 97 のプリオンタンパク質のエントリーが存在し、それらは 17 の生物種に及んでいた。次にこれらの構造情報を全てダウンロードし、配列をアライメントしたところ、89 の構造情報に 127~222 番のアミノ酸が共通に含まれていた。さらに共通部分のアミノ酸の主鎖が最も重なるように三次元構造を重ね合わせたところ、3 つの構造情報を除き RMSD 値が 5.0 以内に収まった。このような解析から、既存の立体構造のうち 86 個の構造をドッキング計算に利用可能な構造として選択した。このうちヒトの PrP^C は 32 個であった。

4.(1) ドッキング計算の準備

本研究では、PrP^C との結合親和性および抗プリオン活性が実験的に測定されている 96 個の化合物 (NPR01~96) を解析対象とした。これらの化合物の立体構造情報は、低分子のデータベースとして広く利用されている ZINC ライブラリから取得した。ドッキング計算ではタンパク質全体が含まれるように探索範囲を設定した (45×45×45 の立方体)。計算には AutoDock Vina を使用した。さらに、得られた結果から、特定の計算モデルに従って化合物のランキングを導出するプログラムを独自に作成した。

4.(1) ドッキング計算の結果

まず単一の構造 (PDB-ID:2LSB) を用いて計算したエネルギーのみで化合物のランキングを作成すると、実験で結合親和性が最も高かった NPR56 は 32 位であった。また、細胞アッセイで最も高い抗プリオン効果を示した NPR53 は 10 位であった。次に 86 個の構造情報によるドッキング計算の平均順位を用いて化合物のランキングを作成した。その結果、NPR56 の順位は 15 位に改善したが、NPR53 は 25 位になった。さらにドッキング計算の結合構造からホットスポットへの結合率を算出しそれを用いて化合物のランキングを作成した。その結果、NPR56 は 16 位と順位が改善し、NPR53 は 12 位で大きく順位を下げることは無かった。最後に、32 個のヒト PrP^C 構造に限定して順位を算出したところ NPR56 も NPR53 も 12 位となった。以上のことから、ホットスポットへの結合率を考慮して作成されたランキングの方が、エネルギーのみを考慮して作成された通常のランキングよりも、実験結果の再現性が高いという結果が得られた。

		順位
ドッキング 単一構造のみでエネルギー を利用	NPR56	31 位
	NPR53	10 位
ドッキング 86 構造でエネルギーを利用	NPR56	15 位
	NPR53	25 位
ドッキング 86 構造でホットスポットへ の結合率を利用	NPR56	16 位
	NPR53	12 位
ドッキング ヒト PrP ^C に限定しホットス ポットへの結合率を利用	NPR56	12 位
	NPR53	12 位

表 1 : ドッキング計算の結果

4.(2) 分子動力学計算を用いたドッキング法の開発と検証

4.(2) 分子動力学計算を用いたドッキング法の開発

上に示したように、ホットスポットへの結合率を考慮したドッキング計算は、実験結果の再現性が高いという結果が得られた。しかし、96 化合物中最も結合親和性が高い NPR56 は全体で 12 位であり、ファーマコフォアモデルの構築という本研究の目的を考えると、まだ有用なレベルには達しているとはいえなかった。我々はその主要な原因を、ドッキング計算ではタンパク質の構造変化が考慮されないためであると考えた。そこでタンパク質の構造変化を考慮できる分子動力学 (MD) 計算を用いて、結合の強さと結合位置を予測する新たなドッキングモデルの開発を進めることとした。我々が提案する計算方法では、適切な構造サンプリングを実現するために「高温条件下での計算」と「複数の初期構造での計算」といった 2 つの工夫を導入する。

高温条件下での計算：一般的に、タンパク質と化合物の相互作用を観察するには十分長い時間のシミュレーションが必要になる。しかし、このような長時間のシミュレーションは、膨大な計算時間を要するため実行不可能である。そこで、系内の分子の動きを速め、短いシミュレーション時間でタンパク質と化合物の相互作用を観察するために、通常よりも高い温度で計算を行うことにした。この際、高温によりタンパク質の3次構造が崩れることを防ぐため、主鎖の原子のみを固定した。

複数の初期構造での計算：タンパク質と化合物が複合体を形成する場合、化合物はタンパク質に対して様々な方向から接近する。このような状況を再現するために、タンパク質から離れた様々な位置に化合物を配置した複数の構造を準備した。そして、それらを初期構造として複数のMD計算を実行し、得られた全トラジェクトリーから、タンパク質と化合物の相互作用を解析する方法を採用した。

以上の工夫を導入したMD計算を、一般的なMD計算のソフトウェアであるGROMACSを用いて実行するためのプログラムを完成させた。

次にどの程度まで温度を上昇させれば良いかを検討するため、300K～500Kの間で50K刻みに温度を変化させた5つの計算を実行した。また、どの程度の数の初期構造を準備すれば良いかを検討するため、26および52個の構造を初期構造として用いた2つの計算を実行した。この際、12の溶媒とボックスを用い、力場にはFF14SB(タンパク)、GAFF(化合物)、TIP3P(水分子)を用いた。タンパク質の初期構造には、ヒトのPrP^CのX線結晶構造(PDB-ID: 2lsb)を使用し、100nsの計算を実行した。得られたトラジェクトリーからタンパク質と化合物の相互作用を解析するために、各アミノ酸と化合物とのコンタクト数をカウントした。その際、最近接の原子間距離が2.3以内である状況が、1ns以上連続した場合をコンタクトしていると見なし、カウントの対象とした。

4.(2) 方法の検証

温度と初期構造の数の検討は、抗プリオン効果が確認されているGN8を用いて行った。温度を変えた5つの計算結果を解析したところ450K以上では化合物がタンパク質とほとんど結合せず、水中を動き回っていた。従って、タンパク質との相互作用を解析できる適切な設定温度は400Kであると判断した。次に、400Kで26個および52個の初期構造を用いた結果において、タンパク質の各アミノ酸とのコンタクト数を確認した。その結果、両方で同様の傾向がみられたため、26個の初期構造で十分であると判断した。図1に、GN8を用いて400Kで26個の初期構造を用いた各アミノ酸のコンタクト数を示す。N159、K185、Q186、E196、E211、I215が高い値を示したが、これはPrP^CとGN8の複合体のNMRの結果と矛盾しないものであった。従って本研究では、400Kで26個の初期構造という設定を採用した。

次にGN8を含めた9種の化合物(GN8、NPR53、56、75、138、152、アルプレノロール、アステミゾール、キナクリン)に関して計算を実行した。9個の化合物に関するコンタクト数(表2)を算出した結果、GN8が最も大きな値を示した。これは、GN8がPrP^Cに結合して抗プリオン効果を有する化合物であり、非臨床試験まで進んだ最も有望な化合物であるという事実と一致しているといえる。

4.(3) 今後の展望

本研究で開発したMD計算を用いたドッキング計算法は、標的タンパク質の構造変化を考慮した計算となっているので、より信頼のおけるファーマコフォアモデルの構築に役立つと考えられる。今後はこの方法を利用して、臨床試験への移行に足る、高い抗プリオン活性を有する新たな治療薬候補の発見を目指す。(令和5年度科研費基盤研究(B)「化学シャペロンに有効なファーマコフォアモデルの構築法の開発と抗プリオン薬への応用」に採用されている。)

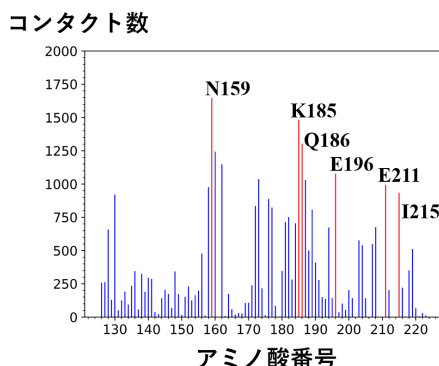


図1：各アミノ酸のコンタクト数

化合物	コンタクト数
GN8	33817
NPR53	14024
NPR56	21780
NPR75	20135
NPR138	27508
NPR152	8233
アルプレノロール	7849
アステミゾール	20936
キナクリン	20625

表2：9化合物のコンタクト数

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Mizuta Satoshi, Kitamura Kanami, Kitagawa Ayako, Yamaguchi Tomoko, Ishikawa Takeshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Silver Promoted Fluorination Reactions of Bromoamides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 5930 ~ 5935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202004769	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 Ishikawa Takeshi	4. 巻 761
2. 論文標題 A novel method for analysis of the electrostatic complementarity of protein-protein interaction based on fragment molecular orbital method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 138103 ~ 138103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cpllett.2020.138103	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 Sumiyoshi Makoto, Miyazaki Taiga, Makau Juliann Nzemi, Mizuta Satoshi, Tanaka Yoshimasa, Ishikawa Takeshi, Makimura Koichi, Hirayama Tatsuro, Takazono Takahiro, Saijo Tomomi, Yamaguchi Hiroyuki, Shimamura Shintaro, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Sakamoto Noriho, Obase Yasushi, Izumikawa Koichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel and potent antimicrobial effects of caspofungin on drug-resistant Candida and bacteria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-74749-8	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 -

1. 著者名 Ishibashi Daisuke, Ishikawa Takeshi, Mizuta Satoshi, Tange Hiroya, Nakagaki Takehiro, Hamada Tsuyoshi, Nishida Noriyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Novel Compounds Identified by Structure-Based Prion Disease Drug Discovery Using In Silico Screening Delay the Progression of an Illness in Prion-Infected Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurotherapeutics	6. 最初と最後の頁 1836 ~ 1849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13311-020-00903-9	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 Matsubara Takehiro, Satoh Katsuya, Homma Takujiro, Nakagaki Takehiro, Yamaguchi Naohiro, Atarashi Ryuichiro, Sudo Yuka, Uezono Yasuhito, Ishibashi Daisuke, Nishida Noriyuki	4. 巻 525
2. 論文標題 Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca ²⁺ signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 447 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.102	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 Altieri Andrea, Spiridonov Evgeny A., Sivtzev Semen I., Ishibashi Daisuke, Biggi Silvia, Nishida Noriyuki, Biasini Emiliano, Kurkin Alexander V.	4. 巻 28
2. 論文標題 Generation, optimization and characterization of novel anti-prion compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115717 ~ 115717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115717	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 Nakagaki Takehiro, Ishibashi Daisuke, Mori Tsuyoshi, Miyazaki Yukiko, Takatsuki Hanae, Tange Hiroya, Taguchi Yuzuru, Satoh Katsuya, Atarashi Ryuichiro, Nishida Noriyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Administration of FK506 from Late Stage of Disease Prolongs Survival of Human Prion-Inoculated Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurotherapeutics	6. 最初と最後の頁 1850 ~ 1860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13311-020-00870-1	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 Tange Hiroya, Ishibashi Daisuke, Nakagaki Takehiro, Taguchi Yuzuru, Kamatari Yuji O., Ozawa Hiroki, Nishida Noriyuki	4. 巻 296
2. 論文標題 Liquid-liquid phase separation of full-length prion protein initiates conformational conversion in vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100367 ~ 100367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100367	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 Mizutani Tatsuaki, Ohba Yusuke, Mizuta Satoshi, Yasuda Jiro, Urata Shuzo	4. 巻 45
2. 論文標題 An Antiviral Drug Screening Platform with a FRET Biosensor for Measurement of Arenavirus Z Assembly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 155 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.20030	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 Makau Juliann Nzemi, Kitagawa Ayako, Kitamura Kanami, Yamaguchi Tomoko, Mizuta Satoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Design and Development of an HBT-Based Ratiometric Fluorescent Probe to Monitor Stress-Induced Premature Senescence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 11299 ~ 11307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.9b04208	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 Nakada Motokawa Nana, Miyazaki Taiga, Mizuta Satoshi, Tanaka Yoshimasa, Hirayama Tatsuro, Takazono Takahiro, Saijo Tomomi, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Izumikawa Koichi, Yanagihara Katsunori, Makimura Koichi, Takeda Kohsuke, Kohno Shigeru, Mukae Hiroshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Design and Synthesis of a Class of Compounds That Inhibit the Growth of Fungi Which Cause Invasive Infections	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 1140 ~ 1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.201904380	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 Md. Matiur, Badr Yassien, Kamatari Yuji O., Kitamura Yuko, Shimizu Kaori, Okada Ayaka, Inoshima Yasuo	4. 巻 33
2. 論文標題 Data on proteomic analysis of milk extracellular vesicles from bovine leukemia virus-infected cattle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 106510 ~ 106510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2020.106510	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 Amato Jussara, Mashima Tsukasa, Kamatari Yuji O., Kuwata Kazuo, Novellino Ettore, Randazzo Antonio, Giancola Concetta, Katahira Masato, Pagano Bruno	4. 巻 30
2. 論文標題 Improved Anti-Prion Nucleic Acid Aptamers by Incorporation of Chemical Modifications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acid Therapeutics	6. 最初と最後の頁 414 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/nat.2020.0899	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 Kimura Shintaro, Kamatari Yuji O., Kuwahara Yukina, Hara Hideaki, Yamato Osamu, Maeda Sadatoshi, Kamishina Hiroaki, Honda Ryo	4. 巻 8
2. 論文標題 Canine SOD1 harboring E40K or T18S mutations promotes protein aggregation without reducing the global structural stability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e9512 ~ e9512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.9512	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 Ishikawa Hinata, Rahman Md. Matiur, Yamauchi Marika, Takashima Shigeo, Wakihara Yoshiko, Kamatari Yuji O., Shimizu Kaori, Okada Ayaka, Inoshima Yasuo	4. 巻 12
2. 論文標題 mRNA Profile in Milk Extracellular Vesicles from Bovine Leukemia Virus-Infected Cattle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 669 ~ 669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12060669	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 Shida Toshinobu, Kamatari Yuji O., Yoda Takao, Yamaguchi Yoshiki, Feig Michael, Ohhashi Yumiko, Sugita Yuji, Kuwata Kazuo, Tanaka Motomasa	4. 巻 16
2. 論文標題 Short disordered protein segment regulates cross-species transmission of a yeast prion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 756 ~ 765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-020-0516-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 Mashima Tsukasa, Lee Joon-Hwa, Kamatari Yuji O., Hayashi Tomohiko, Nagata Takashi, Nishikawa Fumiko, Nishikawa Satoshi, Kinoshita Masahiro, Kuwata Kazuo, Katahira Masato	4. 巻 10
2. 論文標題 Development and structural determination of an anti-PrPC aptamer that blocks pathological conformational conversion of prion protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-61966-4	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 KAMATARI Yuji O.	4. 巻 60
2. 論文標題 Antigen Recognition Mechanism of Antibodies that Specifically Recognize Multiple Antigens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seibutsu Butsuri	6. 最初と最後の頁 168 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.60.168	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 Hirose Sayumi, Kamatari Yuji O., Yanase Emiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Mechanism of oolongtheanin formation via three intermediates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151601 ~ 151601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.151601	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 Kawasaki Maki, Hosoe Yuhi, Kamatari Yuji O., Oda Masayuki	4. 巻 258
2. 論文標題 Na ⁺ ve balance between structural stability and DNA-binding ability of c-Myb R2R3 under physiological ionic conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Chemistry	6. 最初と最後の頁 106319 ~ 106319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpc.2019.106319	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 Yamaoka Takanori, Kamatari Yuji O, Maruno Takahiro, Kobayashi Yuji, Oda Masayuki	4. 巻 84
2. 論文標題 Structural and functional evaluation of single-chain Fv antibody HyC1 recognizing the residual native structure of hen egg lysozyme	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 358 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1683441	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17件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 佐藤啓子, 納屋昌実, 近藤好夫, 武部克希, 内藤真理子, 鈴木守, 今田勝巳, 石川岳志, 佐藤主税
2. 発表標題 歯周病細菌叢の病原性を抑える試み
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川岳志, 大園紘貴, 小原弘樹, 秋澤和輝, 畑田峻, 奥脇弘次, 望月祐志
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法に基づく静電相互作用解析法の開発とSARS-CoV-2スパイクタンパク質への応用
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大園紘貴, 石川岳志
2. 発表標題 抗体医薬品開発をめざしたFM0法に基づくタンパク質間相互作用解析法の開発と応用
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大園紘貴, 石川岳志
2. 発表標題 FMO法を用いたタンパク質間相互作用解析法の開発と免疫チェックポイント阻害剤への応用
3. 学会等名 2020年日本化学会九州支部秋期研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川岳志
2. 発表標題 生命科学を指向した量子化学計算プログラム「PAICS」の開発と応用
3. 学会等名 日本コンピュータ化学会2020年秋季年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 染川賢一, 上田岳彦, 吉留俊史, 石川岳志, 錦織寿, 岡村浩昭
2. 発表標題 塩基触媒による不斉Diels-Alder(DA)反応のMO法シミュレーションによる定量的解析と展開
3. 学会等名 日本コンピュータ化学会2020年秋季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 志田俊信, 鎌足雄司, 依田隆夫, 山口芳樹, Michael Feig, 大橋祐美子, 杉田有治, 桑田一夫, 田中元雅
2. 発表標題 プリオン感染における「種の壁」を解明
3. 学会等名 第59回NMR討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Kimura, Y. O. Kamatari, Y. Hirata, K. Furuta, H. Hara, S. Maeda, H. Kamishina
2. 発表標題 Novel chemical chaperon inhibitors for aggregation of mutant Canine Superoxide Dismutase 1 protein
3. 学会等名 The 2020 ACVIM Forum (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 N. Tanaka, S. Kimura, Y. O. Kamatari, M. Inden, S. Maeda, H. Kamishina
2. 発表標題 Prion-like Propagation of Mutant Superoxide Dismutase-1 in Canine Degenerative Myelopathy
3. 学会等名 The 2020 ACVIM Forum
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西中川拓也、櫛川舞、石橋大輔
2. 発表標題 がん細胞株培養上清に含まれる細胞傷害性因子の同定
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石橋大輔
2. 発表標題 プリオン病治療のための蛋白構造を安定化させる低分子化合物の開発
3. 学会等名 第8回TR推進合同フォーラム・ライフサイエンス技術交流会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石橋大輔
2. 発表標題 プリオン病治療のための蛋白構造を安定化させる低分子化合物の開発
3. 学会等名 国立研究開発法人日本医療研究開発機構新的医療技術創出拠点令和2年度成果報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西中川拓也、櫛川舞、石橋大輔
2. 発表標題 がん細胞株培養上清中に含まれる細胞傷害性因子
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫛川舞、森健、吉田都、西中川拓也、内田享弘、石橋大輔
2. 発表標題 抗菌ペプチドフラグメント誘導体およびその生分解性ミセルの抗がん活性に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫛川舞、森健、吉田都、西中川拓也、内田享弘、石橋大輔
2. 発表標題 抗がんペプチド含有生分解性ミセルの抗がん活性に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森健、吉田都、小島穂菜美、樫川舞、石橋大輔、小関稔、川崎郁勇、山下沢、西川淳一、畠中芳郎、永尾寿浩、懸橋理枝、内田享弘
2. 発表標題 抗菌ペプチドフラグメント誘導体およびPLGAとのコンジュゲートによる抗菌活性
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水田賢志、大滝大樹、渡邊健
2. 発表標題 インフルエンザRNAポリメラーゼを阻害するキノリノン誘導体の開発研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
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
研究分担者	石橋 大輔 (Ishibashi Daisuke) (10432973)	福岡大学・薬学部・教授 (37111)	
研究分担者	水田 賢志 (Mizuta Satoshi) (50717618)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教 (17301)	
研究分担者	鎌足 雄司 (Kamatari Yuji) (70342772)	岐阜大学・糖鎖生命コア研究所・助教 (13701)	

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