

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：33702

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06390

研究課題名(和文) 旋毛虫分泌タンパク質による宿主筋肉細胞変異の分子生物学的および構造生物学的解析

研究課題名(英文) Molecular and bio-structural analysis of host muscle cell mutations by *Trichinella* secretory proteins

研究代表者

長野 功 (Nagano, Isao)

岐阜女子大学・その他の研究科・講師

研究者番号：40283296

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：旋毛虫が分泌する43kDaタンパク質(Ts43)は筋肉細胞変異に重要な役割を担っている。今回の研究においてTs43発現筋芽細胞株は形態上に明らかな分化促進が見られ、筋分化遺伝子の発現も高くなっていた。しかし、Ts43は筋細胞のアポトーシスおよび細胞変異関連遺伝子群に対する影響は示さなかった。また、筋細胞の分化が進むにしたがって、NF- $\kappa$ B活性が低くなる傾向が認められ、Ts43はNF $\kappa$ B活性を抑制することによって、細胞の分化を促進すると考えられた。また、Ts43は主に旋毛虫由来の分泌産物由来細胞小胞に含まれ、それらは筋細胞の分化を促進し、旋毛虫による筋肉細胞変異に重要な役割を果たすと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

旋毛虫が分泌する分子量43kDaタンパク質(Ts43)は、筋肉細胞変異に重要と考えられるタンパク質であり、最終分化細胞である筋肉細胞から未分化細胞、そしてナース細胞への分化誘導機構の解析・解明は、旋毛虫を用いた研究以外では得ることが困難で、その意義は極めて大きい。今回の研究ではそのTs43の筋肉細胞変異に関連する詳細な機構を明らかにした。一方、旋毛虫感染により形成される未分化細胞は多能性を有している。かつ、旋毛虫はすべての恒温動物に感染が可能であるため、分化誘導機構が解明され、今後筋肉細胞の変異の再現が実現できれば、容易に多くの動物種から多能性幹細胞の作出が可能である。

研究成果の概要(英文)：A 43 kDa protein secreted by *Trichinella spiralis* (Ts43) has an important role in muscle cell transformation. In this study, the Ts43 expressing myoblast cell line showed a clear differentiation promotion in terms of morphology, and the expression of muscle differentiation genes was also high. However, Ts43 had no effect on myocyte apoptosis and cell mutation related genes. In addition, NF- $\kappa$ B activity tended to decrease as muscle cell differentiation progressed, suggesting that Ts43 promotes cell differentiation by suppressing NF- $\kappa$ B activity. In addition, Ts43 is mainly contained in Extracellular vesicles derived from *Trichinella* derived secretory products, and they are thought to promote muscle cell differentiation and play an important role in *Trichinella* induced muscle cell mutation.

研究分野：獣医学関連

キーワード：旋毛虫 分泌蛋白 筋肉細胞変異 筋肉細胞分化 遺伝子発現 エクソソーム細胞外小胞 NF- B

## 1. 研究開始当初の背景

旋毛虫は宿主の筋肉細胞に寄生した後、筋肉細胞を未分化細胞へ脱分化、また最終的にナース細胞に分化させてシスト(被囊するためのカプセル)を形成し、その中で寄生を続ける。ナース細胞は形態学的にも機能的にも筋肉細胞とは全く異なる細胞である。

今までにわれわれは、この細胞変異機構を解明するため、旋毛虫感染に伴う筋肉細胞の遺伝子動態について検討を行い、筋肉細胞分化に重要な役割を果たす筋分化調整因子のうち、myogenin および MyoD が感染によるシスト形成初期から発現が増加すること、またナース細胞形成にアポトーシス関連遺伝子の発現が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。また、われわれは、感染筋肉細胞では細胞の分化やがんに関与する c-Ski 遺伝子の発現が増加し、この因子は TGF- $\beta$  シグナル経路を制御することによって、感染筋肉細胞の細胞周期を停止させ、細胞変異に関与することを明らかにした。以上のように、筋分化調整因子をはじめアポトーシス関連遺伝子群など多数の遺伝子やシグナル経路が、旋毛虫感染における宿主の筋肉細胞変異に複雑に関与している。

また近年、旋毛虫は種々の特異的な生理活性物質を分泌し、宿主内の環境を変化させ、自身の生存を可能にしていることが徐々に明らかになり、筋肉細胞変異にも旋毛虫が分泌するタンパク質が重要な役割を担っている可能性をわれわれは示唆してきた。また、われわれは筋肉細胞変異に重要と思われる旋毛虫特異的な分泌タンパク質を数種類同定して報告し、特に筋肉細胞変異に重要と思われる Rcd1 と呼ばれる分子をクローニングし、Rcd1 は筋芽細胞株において筋肉細胞変異に重要な転写因子である AP-1 および NF- $\kappa$ B の活性を増強させることにより myogenin および MyoD の発現を制御し、変異に関与していることを明らかにした。

最近、われわれは旋毛虫のモノクローナル抗体の解析から、旋毛虫が分泌するタンパク質の多くはチペロースと呼ばれる特殊な糖鎖をもつ旋毛虫特異糖タンパク質であること報告し、またそれら旋毛虫特異糖タンパク質の中でも、分子量 43kDa のタンパク質(Ts43)が筋肉細胞変異に最も重要な役割を担っている可能性が高いことを明らかにした。しかし、Ts43 の詳細な生理活性の解析や Ts43 を用いて筋肉細胞変異を再現した実験報告はいまだにない。本研究では、旋毛虫による筋肉細胞変異機構を解明するために、Ts43 の生理活性について詳細な検討を行い、かつ筋肉細胞変異の再現を試み、また Ts43 の機能を構造生物学的にも明らかにする。

## 2. 研究の目的

今回検討を行う Ts43 は、筋肉細胞変異に最も重要と考えられるタンパク質であり、最終分化細胞である筋肉細胞から未分化細胞、そしてナース細胞への分化誘導機構の解析・解明は、旋毛虫を用いた研究以外では得ることが困難で、その意義は極めて大きい。

一方、再生医療は獣医学領域でも今や重要な分野となりつつある。先端的な獣医再生医療に関するものとして、他組織を ES 細胞により作出し、他の臓器に分化させることが試みられている。たとえば近年、ブタは臓器が形状や機能等がヒトの臓器と似ていることから一時的な臓器提供動物として期待されている。また、小動物では、免疫強化療法として、体外でリンパ球を活性化して移入する治療法が用いられている。その他では、馬の屈腱炎の治療に幹細胞からサイトカインを産生する細胞を作出し、患部に投与方法が実用化されている。以上の再生獣医学においては、幹細胞の樹立が第一に必要なが、現在、獣医医療で主に用いられている幹細胞は組織幹細胞である。しかし、組織幹細胞は多能性幹細胞(ES 細胞および iPS 細胞)のように全ての細胞への分化が確認されておらず、治療の適応はある程度限られる。一方、iPS 細胞では他個体を用いた場合の免疫学的拒絶反応、またがん化などに問題点が残り、ES 細胞では特に獣医学領域においては経済的な、また供給量に問題がある。多能性幹細胞が容易に確立できれば、目的に見合った形質転換細胞や臓器の作出とともに、これら細胞や臓器の安定した供給も可能となる。われわれの研究では、旋毛虫感染により形成される未分化細胞は多能性を有し、またその細胞の抗原性は驚くほどに低下しており、免疫学的拒絶反応が起きにくいことを確認している。かつ、旋毛虫はすべての恒温動物に感染が可能であるため、分化誘導機構の解明、筋肉細胞の変異の再現が実現できれば、容易に多くの動物種から多能性幹細胞の作出が可能となる。

## 3. 研究の方法

### 1. Ts43 の筋芽細胞に対する遺伝子発現解析

筋芽細胞株(C2C12 細胞)に Ts43 の小麦胚芽組換えタンパク質を核内に *in vitro* で投与した場合、また Ts43 遺伝子をベクターによって C2C12 細胞に導入発現させた場合、それぞれの細胞の形態学的変化および発現タンパク質の観察を免疫染色等により行った。一方、旋毛虫感染筋肉細胞における遺伝子動態の解析において発現に大きな変化が認められた各遺伝子、すなわち筋分化調整因子(myogenin, MyoD)、アポトーシス関連遺伝子群(BAX, Apaf-1, Caspase-9, PKB)、および細胞分化・がん関連遺伝子(c-Ski)の Ts43 導入 C2C12 細胞における発現動態をリアルタイム PCR により検討し、筋肉細胞変異における Ts43 の役割を解明した。

### 2. Ts43 の転写活性に対する影響の検討

筋肉細胞変性時には転写因子 NF- $\kappa$ B の特有な応答配列に対する転写活性が増強または減弱する現象がみられるが、これら転写因子の転写活性に対する Ts43 の作用についての解析をルシフェラーゼアッセイにより行った。すなわち、NF- $\kappa$ B の結合配列を挿入したルシフェラーゼアッセイ用プラスミドベクターを C2C12 細胞に導入し、Ts43 投与後に LPS 等の刺激を行い、NF- $\kappa$ B の転

写活性を測定した。

### 3. 旋毛虫の分泌タンパク質のプロテオーム解析

塩基配列が明らかになっている旋毛虫の DNA 一本鎖をアレイ上に配置した。検体の mRNA から逆転写酵素によって cDNA を作成した。検体の DNA 配列は相補的なアレイに特異的に結合する際に結合位置を蛍光で検出することで検体内に含まれる RNA を定量した。その後、蛍光強度の強さによって、遺伝子発現量を計測した。二群間 (コントロールと標的) の各遺伝子の発現量を比較することで、発現に差がある遺伝子の統計解析を用いて検出を行った。また、筋肉幼虫由来エクソソーム細胞外小胞 (TsML-EV) および成虫由来 (TsAD) EV を mass spectrometry 解析を用い行い、EV 内容物の分泌タンパク質のアミノ酸シーケンス解析を行った

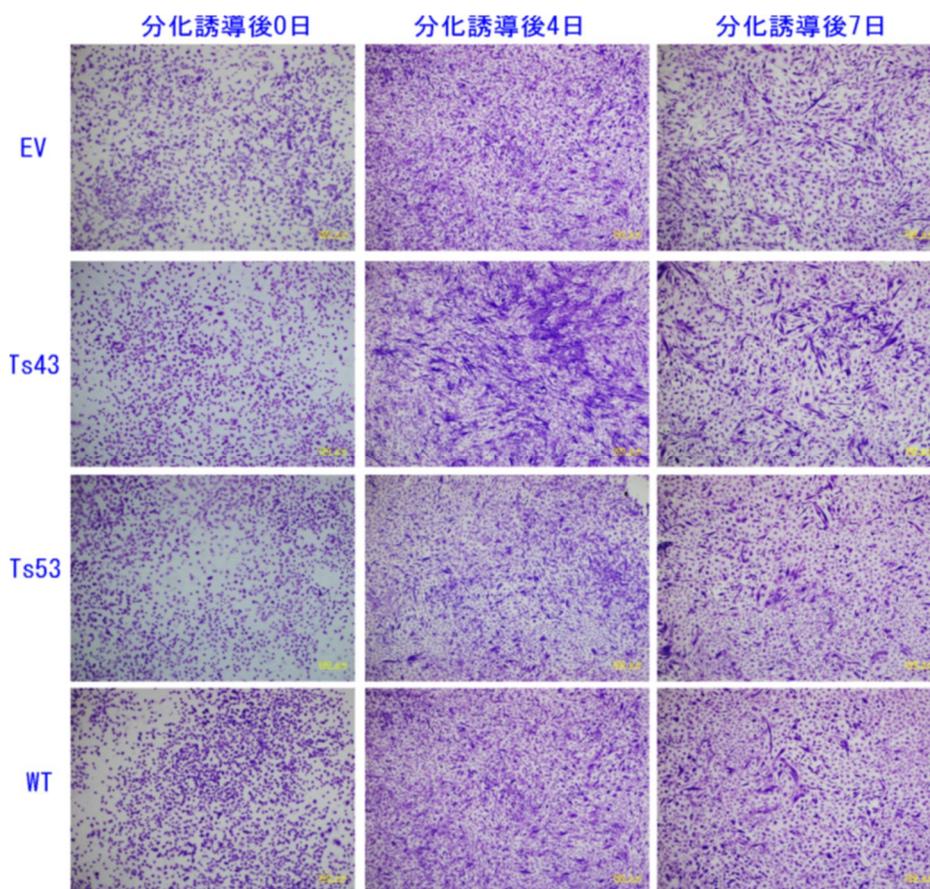
### 4. エクソソーム細胞外小胞 (EV) の検討

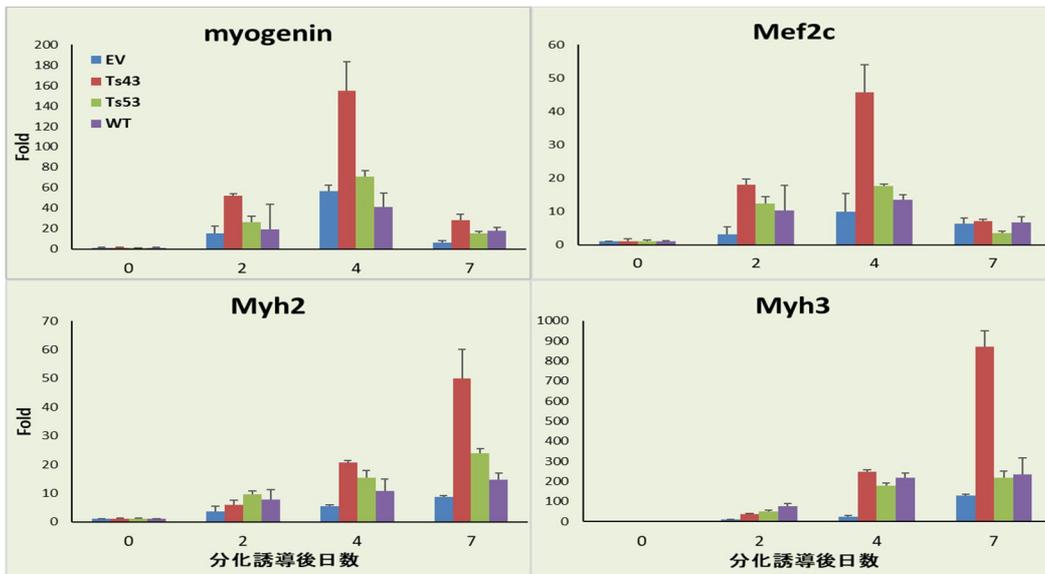
細胞が放出するタンパク質や miRNA を含んだ EV は、多くの細胞種 (免疫、腫瘍、神経細胞) において、細胞間のコミュニケーション に関与していると考えられている。旋毛虫もそのような EV を放出しており、Ts43 タンパク質も EV 中に存在することを質量分析により証明した。旋毛虫から採集した EV を C2C12 に摂取し、筋分化調整因子 (myogenin, Mef2, Mhy2, Myh3) の発現を qPCR で測定した。

## 4. 研究成果

### 1. 旋毛虫の 43kDa 分泌タンパク質 (Ts43) は筋細胞の分化を促進した。

Ts43 遺伝子を C2C12 細胞に導入発現させ、低血清培養による C2C12 分化を誘導して経時的 (誘導前、誘導後 4 日目と 7 日目) に、細胞の形態変化及び筋分化調節因子 (myogenin, Mef2c, Mhy2, Mhy3) の発現を検討した。何も導入していない Empty ベクター (EV) 旋毛虫 53 kDa 分泌タンパク質を発現するベクター (Ts53) およびネガティブコントロール (WT) 各導入サンプルと比べて、Ts43 を発現したベクターを導入した C2C12 細胞は、分化誘導 4 日目に形態上に明らかな分化の促進が見られ、さらに、4 日目に筋分化調節因子 (myogenin, Mef2c) の発現、7 日目に分化した筋細胞マーカー (Myh2, Myh3) の発現も高くなっていった。

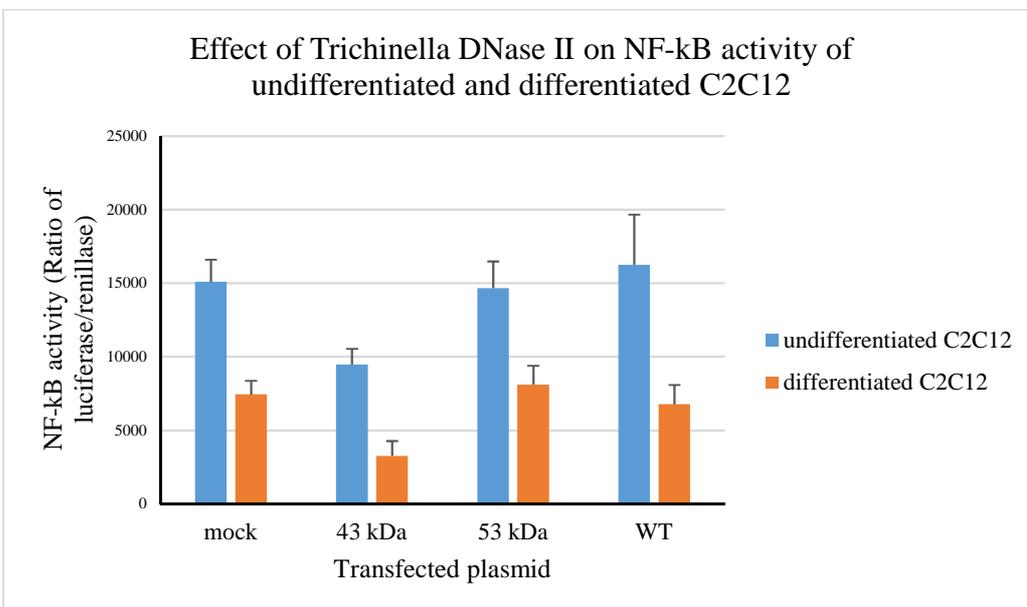




2. Ts43 および DNase II は筋細胞のアポトーシスおよび細胞変異関連遺伝子群に対する影響を示さなかった。

Ts43 遺伝子を C2C12 細胞に導入発現させ、低血清培養による C2C12 分化を誘導する過程で、経時的（誘導前、誘導後 4 日目、7 日目）に、細胞の形態変化及び筋細胞アポトーシス関連遺伝子（Cas3, Cas9, Tradd, Traf2, Bax, Bcl2, Apaf1）細胞分化・変異関連遺伝子（c-Ski, Tgfb, Smad2）細胞周期関連遺伝子（Cnnd1, Cnnd2, p21, Gadd45）の発現量を調べた。Empty ベクター、旋毛虫 53kDa 分泌タンパク質を発現するベクターおよびネガティブコントロールと比べて、Ts43 を発現するベクターを導入した C2C12 細胞において、発現量に差が認められなかった。（図なし）

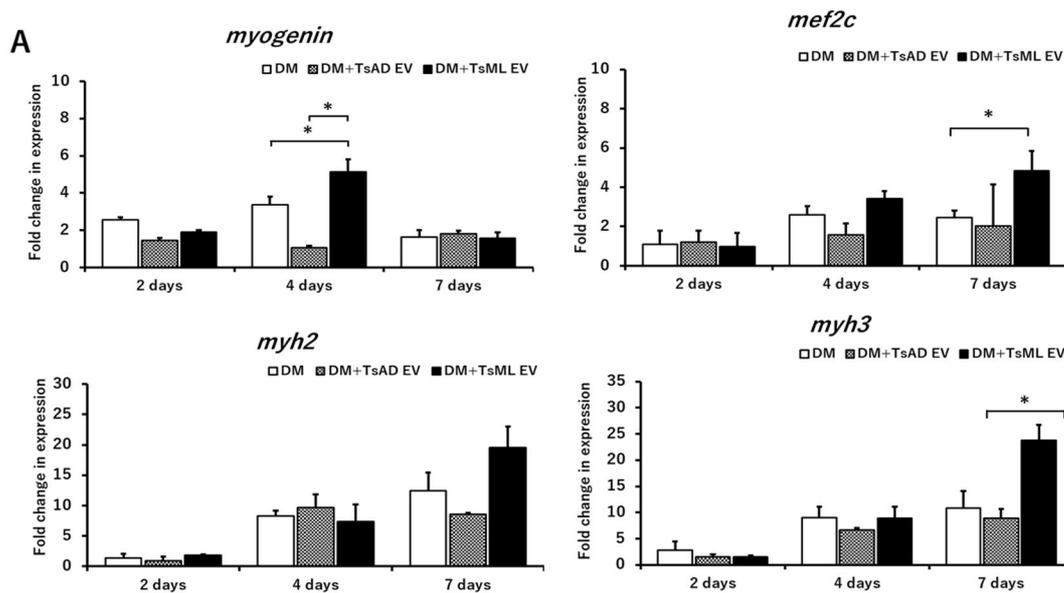
3. Ts43 および DNase II は NF- $\kappa$ B 活性を抑制することによって、C2C12 細胞の分化を促進した。C2C12 細胞に Empty vector (mock), Ts43 および DNase II を発現する vector (43 kDa), またコントロールとして Ts53 を発現する vector (53 kDa) を導入して、分化誘導前（undifferentiated C2C12）と分化誘導後 5 日目（differentiated C2C12）の NF- $\kappa$ B 活性を測定した。どの導入条件でも C2C12 の分化が進むにしたがって、NF- $\kappa$ B 活性が低くなる傾向が認められた。しかし、Ts43 vector でトランスフェクションした細胞の NF- $\kappa$ B 活性は、未分化時においても分化時においても、他の導入サンプルと比べると低かった。



4. 旋毛虫の筋肉幼虫の分泌産物由来細胞小胞は大量の DNaseII を保有していた。筋肉幼虫由来 TsML-EV および成虫由来 TsAD-EV をプロテオーム解析、Mass spectrometry 解析して、分泌された細胞小胞が持つタンパク質成分を同定した。その結果、旋毛虫の成虫および筋肉幼虫は DNaseII ドメインを持つ 43kDa のタンパク質を大量に分泌し、成虫、新生幼虫および筋肉幼虫それぞれに特異的な DNaseII 分泌タンパク質が存在していた。また、分泌タンパク質のアミノ酸シーケンス解析では、成虫、新生幼虫および筋肉幼虫それぞれに特異的な DNaseII 分泌タンパク質が存在し、それらはそれぞれの発育段階に固有な役割を担っていると考えられた。

Identified Proteins	Accession Number	Molecular Weight	Quantitative Value
putative sulfite oxidase, mitochondrial [Trichinella spiralis]	KRY39331.1	52 kDa	57.55
Deoxyribonuclease-2-alpha [Trichinella spiralis]	KRY32739.1 (+1)	139 kDa	52.59
deoxyribonuclease II family protein [Trichinella spiralis]	XP_003378689.1	39 kDa	30.76
adult-specific DNase II-4 [Trichinella spiralis]	AAV32319.1	38 kDa	29.77
newborn larvae-specific serine protease SS2 [Trichinella spiralis]	AAK16520.1 (+3)	51 kDa	24.81
newborn larvae-specific DNase II-3 [Trichinella spiralis]	AAX22743.1	37 kDa	20.84
Sperm-specific class P protein 34, partial [Trichinella spiralis]	KRY41733.1	30 kDa	16.87
Cysteine-rich venom protein 1 [Trichinella spiralis]	KRY37794.1	43 kDa	15.88
hypothetical protein T01_14740, partial [Trichinella spiralis]	KRY42736.1 (+1)	16 kDa	24.81
Nucleolar GTP-binding protein 1 [Trichinella spiralis]	XP_003375956.1	86 kDa	8.93
serine protease inhibitor [Trichinella spiralis]	XP_003377380.1	40 kDa	8.93
Cuticlin-1 [Trichinella spiralis]	KRY31690.1 (+1)	47 kDa	6.95
Protein HIRA [Trichinella spiralis]	KRY27155.1 (+4)	197 kDa	24.81
hypothetical protein T01_6155 [Trichinella spiralis]	KRY40995.1 (+1)	15 kDa	23.81
Cytohesin-3 [Trichinella spiralis]	KRY37373.1	70 kDa	30.76
Transthyretin-like protein 46 [Trichinella spiralis]	KRY39241.1	32 kDa	18.85
excretory/secretory protein [Trichinella spiralis]	AKJ85689.1	20 kDa	51.60
putative myoglobin [Trichinella spiralis]	XP_003374421.1	18 kDa	42.67
ATP-dependent RNA helicase SUPV3L1, mitochondrial, partial [Trichinella spiralis]	KRY37544.1	173 kDa	16.87
ADP-ribose pyrophosphatase, mitochondrial [Trichinella spiralis]	KRY28834.1	93 kDa	86.33

5. 旋毛虫の筋肉幼虫の分泌産物由来細胞小胞 (TsML-EV)は筋細胞の分化を促進した。C2C12 筋芽細胞を細胞小胞 (筋肉幼虫由来: TsML-EV, 成虫由来: TsAD-EV) と共培養して、低血清培養による分化を誘導した。TsML-EV と共培養した C2C12 の筋分化調節因子(myogenin, Mef2c, Mhy2, Mhy3)の発現量は高くなっていた。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Hiraoka M, Takashima S, Wakihara Y, Kamatari YO, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Identification of Potential mRNA Biomarkers in Milk Small Extracellular Vesicles of Enzootic Bovine Leukosis Cattle.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses.	6. 最初と最後の頁 1022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14051022	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 Tsuchiya A, Kobayashi M, Kamatari YO, Mitsunaga T, Yamauchi K	4. 巻 68
2. 論文標題 Development of flavonoid probes and the binding mode of the target protein and quercetin derivatives.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem	6. 最初と最後の頁 116854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.116854	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 Tsukada F, Takashima S, Wakihara Y, Kamatari YO, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y	4. 巻 23
2. 論文標題 Characterization of miRNAs in Milk Small Extracellular Vesicles from Enzootic Bovine Leukosis Cattle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 10782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231810782	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 Hayashi T, Kamatari YO, Oda M.	4. 巻 290
2. 論文標題 Evaluation of multi-specificity of antibody G2 using its single-chain Fv and its covalently linked antigen peptides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biophys Chem	6. 最初と最後の頁 106893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpc.2022.106893	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 Wakayama K, Kimura S, Kobatake Y, Kamishina H, Nishii N, Takashima S, Honda R, Kamatari YO	4. 巻 28
2. 論文標題 Molecular Mechanisms of Aggregation of Canine SOD1 E40K Amyloidogenic Mutant Protein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28010156	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 MM, Nakanishi R, Tsukada F, Takashima S, Wakihara Y, Kamatari YO, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of Suitable Internal Control miRNAs in Bovine Milk Small Extracellular Vesicles for Normalization in Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Membranes (Basel)	6. 最初と最後の頁 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/membranes13020185	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 Yamauchi K, Soyano M, Kobayashi M, Kamatari YO, Mitsunaga T	4. 巻 416
2. 論文標題 Protein aggregation model to explain the bioactivity of condensed tannins	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Food Chem	6. 最初と最後の頁 135870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.foodchem.2023.135870	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 Piyarat Srinontong, Juthamane Kathanya, Poonthariga Juijaitong, Kanchanok Soontonrote, Worapol Aengwanich, Jaroon Wandee, Methavee Peanparkdee4 and Zhiliang Wu	4. 巻 20
2. 論文標題 Morus alba L. Leaf Extract Exerts Anti-Inflammatory Effect on Paraquat-Exposed Macrophages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 TRENDS IN SCIENCES	6. 最初と最後の頁 6206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.48048/tis.2023.6206	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 Khueangchiangkhwang S, Wu Z, Nagano I, Maekawa Y	4. 巻 33
2. 論文標題 Trichinella pseudospiralis-secreted 53 kDa protein ameliorates imiquimod-induced psoriasis by inhibiting the IL-23/IL-17 axis in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 101415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2022.101415. eCollection 2023	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 Atchara Artchayasawat, Parichart Boueroy, Thidarut Boonmars, Benjamabhorn Pumhirunroj, Pranee Sriraj, Ratchadawan Aukkanimart, Sirintip Boonjaraspinyo, Opal Pitaksakulrat, Panaratana Ratanasuwan, Apiporn Suwannatrai, Chatanun Eamudomkarn, Porntip Laummaunwai, Wu Zhiliang	4. 巻 14
2. 論文標題 Efficacy of Dipterocarpus alatus oil combination with Rhinacanthus nasutus leaf and Garcinia mangostana pericarps against canine demodicosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vet World	6. 最初と最後の頁 2919-2928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14202/vetworld.2021.2919-2928	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 Qingming Kong, Xunhui Zhuo, Xiaodi Yang, Haojie Ding, Jianzu Ding, Di Lou, Qunbo Tong, Zhiliang Wu, Shaohong Lu	4. 巻 107
2. 論文標題 Early Detection of Trichinella spiralis DNA in Rat Feces Based on Tracing Phosphate Ions Generated During Loop-Mediated Isothermal Amplification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Parasitol	6. 最初と最後の頁 141-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1645/19-137	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 Rahman MM, Takashima S, Kamatari YO, Badr Y, Kitamura Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Proteomic profiling of milk small extracellular vesicles from bovine leukemia virus-infected cattle.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82598-2	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 H, Ishibashi D, Nakagaki T, Taguchi Y, Kamatari YO, Ozawa H, Nishida N.	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 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 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 Tanaka N, Kimura S, Kamatari YO, Nakata K, Kobatake Y, Inden M, Yamato O, Urushitani M, Maeda S, Kamishina H	4. 巻 274
2. 論文標題 In vitro evidence of propagation of superoxide dismutase-1 protein aggregation in canine degenerative myelopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vet J	6. 最初と最後の頁 105710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tvjl.2021.105710	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 Hayashi T, Kawasaki M, Kamatari YO, Oda M	4. 巻 629
2. 論文標題 Protein structure and analysis single-chain Fv antibody covalently linked to antigen peptides and its structural evaluation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anal Biochem	6. 最初と最後の頁 114312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2021.114312	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 Hirata Y, Motoyama M, Kimura S, Takashima M, Ikawa T, Oh-Hashi K, Kamatari YO.	4. 巻 912
2. 論文標題 Artepillin C, a major component of Brazilian green propolis, inhibits endoplasmic reticulum stress and protein aggregation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 174572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2021.174572.	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 Inden M, Takagi A, Kitai H, Ito T, Kurita H, Honda R, Kamatari YO, Nozaki S, Wen X, Hijioka M, Kitamura Y, Hozumi I	4. 巻 22
2. 論文標題 Kaempferol Has Potent Protective and Antifibrillogenic Effects for $\alpha$ -Synuclein Neurotoxicity In Vitro.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci. 22, 11484	6. 最初と最後の頁 11484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111484.	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 Oda M, Sano T, Kamatari YO, Abe Y, Ikura T, Ito N	4. 巻 41
2. 論文標題 Structural Analysis of Hen Egg Lysozyme Refolded after Denaturation at Acidic pH	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Protein J. 41, 71-78	6. 最初と最後の頁 71-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10930-021-10036-3.	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 S, Kamishina H, Hirata Y, Furuta K, Furukawa Y, Yamato O, Maeda S, Kamatari YO	4. 巻 1866
2. 論文標題 Novel oxindole compounds inhibit the aggregation of amyloidogenic proteins associated with neurodegenerative diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Gen Subj.	6. 最初と最後の頁 130114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2022.130114	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 Hasegawa Y, Motoyama M, Hamamoto A, Kimura S, Kamatari YO, Kamishina H, Oh-Hashi K, Furuta K, Hirata Y	4. 巻 Apr 6;13(7)
2. 論文標題 Identification of Novel Oxindole Compounds That Suppress ER Stress-Induced Cell Death as Chemical Chaperones.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Chem Neurosci.	6. 最初と最後の頁 1055-1064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acchemneuro.2c00064.	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 Kong Q, Zhuo X, Yang X, Ding H, Ding J, Lou D, Tong Q, Wu Z, Lu S.	4. 巻 107
2. 論文標題 Early Detection of <i>Trichinella spiralis</i> DNA in Rat Feces Based on Tracing Phosphate Ions Generated During Loop-Mediated Isothermal Amplification.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Parasitol	6. 最初と最後の頁 141-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1645/19-137	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 MM, Takashima S, Kamatari YO, Badr Y, Kitamura Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Proteomic profiling of milk small extracellular vesicles from bovine leukemia virus-infected cattle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2951-2951
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 Miyai M, Kanayama T, Hyodo F, Kinoshita T, Ishihara T, Okada H, Suzuki H, Takashima S, Wu Z, Hatano Y, Egashira Y, Enomoto Y, Nakayama N, Soeda A, Yano H, Hirata A, Niwa M, Sugie S, Mori T, Maekawa Y, Iwama T, Matsuo M, Hara A, Tomita H	4. 巻 30
2. 論文標題 Glucose transporter Glut1 controls diffuse invasion phenotype with perineuronal satellitosis in diffuse glioma microenvironment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurooncol Adv.	6. 最初と最後の頁 06198-06198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/naajnl/vdaa150. eCollection	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 Tange H, Ishibashi D, Nakagaki T, Taguchi Y, Kamatari YO, Ozawa H, Nishida N.	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 J Biol Chem	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 Amato J, Mashima T, Kamatari YO, Kuwata K, Novellino E, Randazzo A, Giancola C, Katahira M, Pagano B	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 Ther	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 Kimura S, Kamatari YO, Kuwahara Y, Hara H, Maeda S, Kamishina H, Honda R.	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 H, Rahman MM, Yamauchi M, Takashima S, Wakihara Y, Kamatari YO, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y.	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 E669-E669
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 Shida T, Kamatari YO, Yoda T, Yamaguchi Y, Feig M, Ohhashi Y, Sugita Y, Kuwata K, Tanaka M.	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 Nat Chem Biol	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Khueangchiangkhwang Sukhonthip, 吳 志良, 前川 洋一
2. 発表標題 寄生性線虫旋毛虫由来の細胞外小胞 (extracellular vesicles) の役割
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 美咲, 吳 志良, Khueangchiangkhwang Sukhonthip, 前川 洋一
2. 発表標題 宿主免疫環境の変化に対する旋毛虫の対応
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吳 志良, Khueangchiangkhwang Sukhonthip, 鎌足 雄司, 前川 洋一, 長野 功
2. 発表標題 旋毛虫の 43 kDa DNase II 分泌タンパク質による宿主筋肉細胞変異の分子生物学的解析
3. 学会等名 91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 一穂, 中島 伶, 吳 志良, 前川 洋一
2. 発表標題 Plasmodium yoelii 感染における抗体の役割
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sukhonthip Khueangchiangkhwang、Wu Zhiliang、Yoichi Maekawa
2. 発表標題 Early Diagnosis of Trichinella Infection by Detecting MicroRNAs in Extracellular Vesicles Secreted by Trichinella
3. 学会等名 92回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kamatari YO
2. 発表標題 Novel oxindole compounds inhibit the aggregation of amyloidogenic proteins associated with neurodegenerative diseases
3. 学会等名 Asian Pacific Prostate Society 2022 (APPS2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山内恒生, 菅原由喜, 征矢野真由, 小林美穂, 鎌足雄司, 光永徹
2. 発表標題 NMRを用いたタンニンのタンパク質凝集メカニズムの解明,
3. 学会等名 日本木材学会中部支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若山賢人, 小畠結, 木村慎太郎, 神志那弘明, 高島諭, 西飯直仁, 鎌足雄司
2. 発表標題 イヌの変性性脊髄症発症に関与する変異型SOD1タンパク質の構造安定性評価
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022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	前川 洋一  (Maekawa Youichi)  (10294670)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授   (13701)	
研究分担者	鎌足 雄司  (Kamatari Yuuji)  (70342772)	岐阜大学・高等研究院・助教   (13701)	
研究分担者	呉 志良  (Wu Zhliang)  (90313874)	岐阜大学・大学院医学系研究科・講師   (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
---------	---------