

令和 6 年 4 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06524

研究課題名（和文）核酸とペプチドツールを用いたアルツハイマー病関連複合体の形成原理の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the principles of formation of the Alzheimer's disease-related complex using nucleotide and peptide tools

研究代表者

永田 崇（Nagata, Takashi）

京都大学・エネルギー理工学研究所・准教授

研究者番号：10415250

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：我々が以前取得したプリオン蛋白質（PrPC）に強く結合するRNAアプタマーが、溶解性アミロイド ペプチド（A β ）による長期記憶の減弱を回復できることを示唆する結果を得た。また、より高い性能をもつRNAアプタマーを取得した。本研究成果は、記憶や学習障害の発生メカニズムの解明に結びつくことが期待される。また、RNAアプタマーは抗PrPC抗体とは異なる相互作用様式を示すため、新規の創薬モダリティとなることが強く期待される。他方、本研究で培った試料調製とNMRを使った構造解析及び分子運動解析方法のノウハウを他の系にも適用し、その成果を複数の国際誌及び学会で報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病に関係するアミロイド ペプチド（A β ）と狂牛病に関係するプリオン蛋白質（PrPC）の結合が、記憶や学習の障害を引き起こすと考えられている。本研究では、我々が以前取得したPrPCに強く結合するRNAアプタマーが、A β による長期記憶の減弱を回復できることを示唆する結果を得た。また、より高性能のアプタマーも取得した。本研究成果は、記憶や学習障害の発生メカニズムの解明と、創薬研究の発展に今後展開させることが出来る。

研究成果の概要（英文）：Our results indicate that the RNA aptamer we previously identified, which binds strongly to the prion protein (PrPC), may reverse the reduction in long-term memory caused by the soluble amyloid- β peptide (A β). Additionally, we developed an RNA aptamer with higher performance. We anticipate that these findings will contribute to understanding the mechanisms behind memory and learning impairments. Moreover, because RNA aptamers interact with PrPC differently than anti-PrPC antibodies, they could provide a novel foundation for creating new therapeutic agents. We also utilized our expertise in sample preparation, structural analysis, and analysis of molecular motion by NMR to extend this research to other systems.

研究分野：構造生物学

キーワード：アミロイド プリオン アプタマー 繊維化 NMR

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の患者の脳内では、アミロイドβペプチド(Aβ)が蓄積する。しかし、記憶や学習障害の主要な原因は繊維状ではない溶解性のAβであるとの認識が高まりつつあった。溶解性Aβについては、神経細胞表面に提示されたプリオン蛋白質(PrP)を受容体とし、記憶や学習障害を引き起こすシグナルを細胞内に伝える、ということが報告され、その分子機構の解明が望まれていた。

PrPは狂牛病の原因因子であり、正常型から異常型に構造変化することが知られていた。我々は、正常型(PrPC)に強く結合するRNAアプタマーを取得していた[Nucleic Acids Res., 41, 1355, 2013; Nucleic Acids Res., 42, 6861, 2014]。このRNAアプタマーが、異常型への構造変化を抑制することも明らかにしていた。当初我々は、より高い性能をもつRNAアプタマーを取得するため、このRNAアプタマーを鋳型としたデザインをはじめていた。

また我々は、RNAアプタマーが結合するPrPC部位を断片化したペプチドが、Aβに結合してAβの線維化を阻害することを見出すとともに、RNAアプタマーを加えると阻害が解除され、Aβが線維化することも明らかにしていた[FEBS J. 2019, doi: 10.1111/febs]。当初、この分子系を用いることにより、AβとPrPCの複合体形成機構や、Aβの線維形成機構を調べることができると考えた。また、試験管内の実験で得られた知見を、細胞を使った機能実験により検証できれば、記憶や学習障害の分子機構解明と創薬開発への一助となると考えた。

2. 研究の目的

我々が取得した、Aβに結合するPrPC断片ペプチドと、PrPCに強く結合するRNAアプタマーを利用して、溶解性AβとPrPCとの複合体形成及びAβ繊維形成のメカニズムを立体構造及び分子運動の観点から明らかにすることを目指した。それに向けて本研究では、AβやPrPCのように、相分離や線維化するタンパク質及び核酸を取り扱うノウハウの修得と、NMRを使った構造解析及び分子運動解析の手法を整備、開発し、それらを活用することを目的とした。

一方、PrPCに強く結合するRNAアプタマーを既に取得していたが、将来生体内に投与するために、さらに高い性能をもつRNAアプタマーを取得し、立体構造を明らかにすることも目的とした。

また、Aβの記憶と学習に対する影響と、RNAアプタマーを投与したときの効果を調べることも目的とした(京都大学の中尾章人助教と森泰生教授との共同研究)。以前、神経科学の手法が適用された例があり、Aβによって減弱した長期記憶が、PrPCに対する抗体を投与することにより回復することが示されていた。本研究では、このような神経科学の手法を整備、適用することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 相分離や線維化するタンパク質及び核酸を取り扱うノウハウの修得と、NMRを使った構造解析及び分子運動解析の手法の整備と開発

Aβに加え、筋萎縮性側索硬化症に関わるFUS、肝癌に関わるウィルスタンパク質HBx、ヒト染色体の複製に関わるORC1等の天然変性タンパク質の調製方法の検討を行った。溶液組成や温度条件などを詳細に検討した。特に、NMRやAFM等で利用するため、精製度高く、沢山の量が得られる条件を探した。

NMRによるタンパク質：ペプチド複合体の立体構造解析を行うため(国立感染症研究所の楠英樹室長との共同研究)、¹³C、¹⁵N標識タンパク質：非標識ペプチド複合体、または非標識タンパク質：¹³C、¹⁵N標識ペプチド複合体の効率良い調製方法を整備した。また、リンカーでつなぎ、¹³C、¹⁵N標識したタンパク質-リンカー-ペプチドを調製した。

NMRによるタンパク質：ペプチド複合体の立体構造解析では、不均一サンプリング法や超高速測定法(SOFAST, BEST)を適用した。また、シグナルのピークピックは深層学習を用いる方法を採用した。シグナル帰属とカップルした構造決定はFLYA法を利用し、それに伴って、スペクトルの種類を最小限に抑えるように工夫した。構造の精密化はCYANAとAMBER(Generalized Born model)により行った。(理化学研究所の小林直宏上級研究員との共同研究)

(2) より高い性能をもつRNAアプタマーの取得

既に取得したRNAアプタマーについては、単独における立体構造とPrPC断片ペプチドとの複合体の立体構造を明らかにしていた。このRNAアプタマーはホモダイマーを形成するため、まず2つをタンデムに連結した。さらに、5'及び3'末端にいろいろな組み合わせで1-3残基付加したもの、連結箇所1残基挿入したもの、部分的にDNAに置換したものなど計25種類デザインした。これらについて、NMRスペクトルを測定し、性質の良いものを選別した。マウス神経細胞を使ってPrPCの異常型への変換抑制活性を調べた。

(3) A β の記憶と学習に対する影響と、RNA アプタマーを投与したときの効果

海馬初代培養細胞を用いて免疫染色を行った。体外培養日数や、溶解性 A β 、RNA アプタマーの投与量、溶液条件等を検討した。溶解性 A β と内在性 PrPC の検出は抗体を用いた。RNA アプタマーは蛍光標識を施して検出した。

記憶は神経細胞のつなぎ目（シナプス）に蓄えられる。電気信号（学習に相当）により細胞膜内に生じる正電位（興奮性シナプス後電位）を検出し、それが長期に渡って起こりやすくなる現象（長期記憶に相当）を調べた。過去の報告では、マウス海馬薄切片に溶解性 A β を与えると長期記憶が減弱し、抗 PrPC 抗体を投与すると長期記憶の減弱が回復することが示された。本研究ではこの実験系を整備し、RNA アプタマーの効果調べた。

4. 研究成果

(1) 相分離や線維化するタンパク質及び核酸を取り扱うノウハウの修得と、NMR を使った構造解析及び分子運動解析の手法の整備と開発

① FUS は、液相相分離により高濃度の凝縮相を形成するため、取り扱いが困難である。今回、FUS が非コード RNA に結合することにより、コンパクトな閉じた形から伸びた形に構造変化することを見出し、AFM によってその様子を直接観察することに成功した。FUS は CBP/p300 に結合して遺伝子の転写を抑制する。このように FUS と非コード RNA による転写制御の分子メカニズムに関する情報が得られた [Chem. Commun., 56, 9134, 2020]。一方、神経変性疾患の患者では凝集した FUS が見出されている。我々は、ピペッティングによるせん断ストレスが原因で FUS がアモルファスな凝集状態へ変化することを見出した。さらに、非コード RNA が FUS の凝集体への変化を抑制することを明らかにした。このように、神経変性疾患発症の分子機構の理解と治療法開発に向けた有用な知見が得られた [Sci. Rep., 11, 9523, 2021]。

② HBx はウイルス感染による肝細胞がんの発症に関わっているが、特に HBx の C 末端切断変異体が頻りに検出されていた。本研究では、HBx の肝細胞がん責任領域を同定し、結合相手である Bcl-xL との結合実験を行い、結合が弱いことを見出した。そして、複合体の立体構造を決定することにより、結合様式を明らかにし、どのように弱いながらも特異的な複合体形成が達成されているのかを明らかにした [Biochemistry, 63, 632, 2024]。

③ ヒトではゲノムの複製開始点を ORC1 が認識しているが、複製開始点の DNA 配列の保存性は非常に低く、近傍にグアニンに富んだ配列があるのみである。このグアニン配列が四重鎖構造を形成し、そこに ORC1 が結合することが示唆されていた。我々は、ORC1 と四重鎖構造の結合部位を NMR により同定し、結合様式を明らかにした [Int. J. Mol. Sci., 22, 3481, 2021; Biochem. Biophys. Res. Commun., 683, 149112, 2023]。

④ NMR を使った分子運動解析の手法の整備と開発については、ヒト生細胞内に導入した二重鎖核酸及び四重鎖核酸に形成される塩基対の開閉運動の解析を行った。そして、細胞内において、これらの塩基対は開状態の寿命が長いということを定量的に示すことに成功した [Nature Commun., 13, 7143, 2022]。

(2) より高い性能をもつ RNA アプタマーの取得

新たにデザインした 25 種類から、より性能の高いものを 2 つ得ることができた。マウス神経細胞を使った PrPC 正常型→異常型変換の抑制活性は、それぞれ、オリジナルの 20 倍と 100 倍であった。また、PrPC との結合の強さは、どちらも解離定数で 10^{-8} オーダーとなり、オリジナルと同じレベルであった。立体構造は、オリジナルと同様、四重鎖構造であったが、2 回対称軸が互いに 90 度ずれた関係になっていた。PrPC との複合体モデルを構築したところ、結合様式はオリジナルの場合と同じであることが示唆された。以上より、オリジナルの RNA アプタマーをタンデムに連結したことによる構造安定化が、結合の強さと活性の向上の原動力であることがわかった [Sci. Rep., 10, 4943, 2020]。

(3) A β の記憶と学習に対する影響と、RNA アプタマーを投与したときの効果

海馬初代培養細胞を用いた免疫染色により、A β が内在性 PrPC と共局在することを確認した。また、体外培養日数が 2 週間を越えると A β がより強く染色された。過去に報告された結果と一致した。引き続き、RNA アプタマーも内在性 PrPC と共局在することを確認した。

マウス海馬薄切片を用いて興奮性シナプス後電位を測定したところ、溶解性 A β を与えると長期記憶が減弱した。過去の報告を再現する結果を得た。実験を行う過程で、使用する A β のロットや調製方法等について、細心の注意を払う必要があることが判明した。引き続き、溶解性 A β により長期記憶の減弱が見られたところに、RNA アプタマーを投与した。すると、長期記憶の減弱が回復するという結果を得た。この結果は、以前報告されていた抗 PrPC 抗体と似た傾向であった。RNA アプタマーは抗 PrPC 抗体とは PrPC との相互作用様式が異なる。したがって、新規の創薬モダリティとなることが強く期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kusunoki Hideki, Sakamoto Taiichi, Kobayashi Naohiro, Kohno Toshiyuki, Wakamatsu Kaori, Nagata Takashi	4. 巻 63
2. 論文標題 Structural Insights into the Interaction between the C-Terminal-Deleted BH3-like Motif Peptide of Hepatitis B Virus X Protein and Bcl-x_L	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 632 ~ 643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.3c00709	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 Kamba Keisuke, Wan Li, Unzai Satoru, Morishita Ryo, Takaori-Kondo Akifumi, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 123
2. 論文標題 Direct inhibition of human APOBEC3 deaminases by HIV-1 Vif independent of the proteolysis pathway	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 294 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2023.12.015	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 Eladl Afaf, Yamaoki Yudai, Kamba Keisuke, Hoshina Shoko, Horinouchi Haruka, Kondo Keiko, Waga Shou, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 683
2. 論文標題 NMR characterization of the structure of the intrinsically disordered region of human origin recognition complex subunit 1, hORC1, and of its interaction with G-quadruplex DNAs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 149112 ~ 149112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.10.044	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 Eladl Omar, Yamaoki Yudai, Kondo Keiko, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 24
2. 論文標題 Complex Formation of an RNA Aptamer with a Part of HIV-1 Tat through Induction of Base Triples in Living Human Cells Proven by In-Cell NMR	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9069 ~ 9069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24109069	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 Eladi Omar, Yamaoki Yudai, Kondo Keiko, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 59
2. 論文標題 Detection of interaction between an RNA aptamer and its target compound in living human cells using 2D in-cell NMR	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 102 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CC05576G	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 Yamaoki Yudai, Nagata Takashi, Kondo Keiko, Sakamoto Tomoki, Takami Shohei, Katahira Masato	4. 巻 13
2. 論文標題 Shedding light on the base-pair opening dynamics of nucleic acids in living human cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34822-4	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 Kusunoki Hideki, Hamaguchi Isao, Kobayashi Naohiro, Nagata Takashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Chemical shift assignments of a fusion protein comprising the C-terminal-deleted hepatitis B virus X protein BH3-like motif peptide and Bcl-xL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecular NMR Assignments	6. 最初と最後の頁 357 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12104-022-10104-4	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 Hamad Nesreen, Yoneda Ryoma, So Masatomo, Kurokawa Riki, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 Non-coding RNA suppresses FUS aggregation caused by mechanistic shear stress on pipetting in a sequence-dependent manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89075-w	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 Sakamoto Tomoki, Yamaoki Yudai, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 57
2. 論文標題 Detection of parallel and antiparallel DNA triplex structures in living human cells using in-cell NMR	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6364-6367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc01761f	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 Eladl Afaf, Yamaoki Yudai, Hoshina Shoko, Horinouchi Haruka, Kondo Keiko, Waga Shou, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 22
2. 論文標題 Investigation of the Interaction of Human Origin Recognition Complex Subunit 1 with G-Quadruplex DNAs of Human c-myc Promoter and Telomere Regions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3481 ~ 3481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073481	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 Hamad N, Yoneda R, So M, Kurokawa R, Nagata T, Katahira M	4. 巻 -
2. 論文標題 Non-coding RNA suppresses FUS aggregation caused by mechanistic shear stress on pipetting in a sequence-dependent manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Report, in press	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 -

1. 著者名 Hamad Nesreen, Watanabe Hiroki, Uchihashi Takayuki, Kurokawa Riki, Nagata Takashi, Katahira Masato	4. 巻 56
2. 論文標題 Direct visualization of the conformational change of FUS/TLS upon binding to promoter-associated non-coding RNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9134 ~ 9137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC03776A	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 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 4943
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44件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 遠藤朱梨, 関口真裕, 阪本智樹, 堀内正隆, 石川岳志, 片平正人, 永田崇, 山岸賢司, 坂本泰一
2. 発表標題 抗体に結合するaptamerの改変体の結合能の解析
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川 拓矢, 阪本智樹, 関口真裕, 石川岳志, 片平正人, 永田崇, 山岸賢司, 坂本泰一
2. 発表標題 IgGに対するRNA aptamerとChimera aptamerの構造特性の比較
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阪本 知樹, 山置 佑大, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 分子込み合い環境における三重鎖構造DNAの塩基対開閉ダイナミクスのNMR法による解析
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 増永 泰成, 山置 佑大, 中山 千尋, 近藤 敬子, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 NMR法によるDNA-RNA;ハイブリッドグアニン四重鎖構造と特異性が予想される化合物との相互作用解析
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 兔澤 賢太郎, 神庭 圭佑, 岩岡 諒, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 HIV-1 Vif-ヒトE3ユビキチンリガーゼ複合体が APOBEC3A 及び APOBEC3C の脱アミノ化に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomoki Sakamoto, Yudai Yamaoki, Takashi Nagata, Masato, Katahira
2. 発表標題 Unveiling Atomic-Level Insights into the Influence of Molecular Crowding Environments on Base-Pair Opening/Closing Dynamics in Parallel DNA Triplex Structures
3. 学会等名 ISNAC 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山置佑大, Eladi Omar, 近藤敬子, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 In-cell NMR法によるヒト細胞内におけるHIV Tat捕捉RNAアプタマーと標的分子との相互作用の解析
3. 学会等名 第62回NMR討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阪本知樹, 山置佑大, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 分子込み合い環境がDNA三重鎖構造の塩基対の開閉ダイナミクスに及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第62回NMR討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永田崇, 山置佑大, 川上愛加, 近藤敬子, 阪本知樹, 片平正人
2. 発表標題 DNA液滴の内部環境をNMRで調べる試み
3. 学会等名 第62回NMR討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Omar Eladl, Yudai Yamaoki, Keiko Kondo, Takashi Nagata, Masato Katahira
2. 発表標題 In-cell NMR study of the structure and interaction of an RNA aptamer targeting HIV-1 Tat within living human cells
3. 学会等名 ISNAC 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 増永 泰成, 山置 佑大, 中山 千尋, 近藤 敬子, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 NMR法によるDNA-RNA ハイブリッドグアニン四重鎖構造とペプチドの相互作用解析
3. 学会等名 第61回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤本和久, 山口朋也, 永田 崇, 片平正人, 深澤海斗, 大吉崇文
2. 発表標題 RGGYX から成る環状ペプチドの構造解析
3. 学会等名 第17回バイオ関連化学シンポジウム, 第38回生体機能関連化学シンポジウム, 第26回バイオテクノロジー部会シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山置 佑大, 永田 崇, 近藤 敬子, 阪本 知樹, Eladl Omar, 片平 正人
2. 発表標題 ヒト生細胞内核酸の構造ダイナミクスの in-cell NMR法による解析
3. 学会等名 第17回バイオ関連化学シンポジウム, 第38回生体機能関連化学シンポジウム, 第26回バイオテクノロジー部会シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keisuke Kamba, Li Wan, Satoru Unzai, Ryo Morishita, Akifumi, Takaori-Kondo, Takashi Nagata, Masato Katahira
2. 発表標題 HIV-1 Vif Directly Inhibits Human APOBEC3G Deaminase Independent of the Ubiquitin-Proteasome Pathway
3. 学会等名 ISMAR 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomoki Sakamoto, Yudai Yamaoki, Takashi Nagata, Masato Katahira
2. 発表標題 Analyzing Dynamics of Base-Pair Opening in DNA Triplex Structures under Molecular Crowding Environment
3. 学会等名 ISMAR 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阪本 知樹, 山置 佑大, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 ヒト生細胞内におけるDNA三重鎖構造形成の初観測および分子込み合い環境下におけるDNA三重鎖構造の塩基対開閉ダイナミクスの解析
3. 学会等名 第103回日本化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川上 愛加, 山置 佑大, 近藤 敬子, 阪本 知樹, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 核酸から成る液滴のNMR法を用いた物理化学的解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会日本生物物理学会共催, 幕張メッセ
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山置佑大, 永田崇, 阪本知樹, Eladi Omar, 川上愛加, 近藤敬子, 片平正人
2. 発表標題 In-cell NMR法によるヒト生細胞内における核酸構造の塩基対開閉ダイナミクスの解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会日本生物物理学会共催, 幕張メッセ
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yudai Yamaoki, Omar Eladi, Keiko Kondo, Tomoki Sakamoto, Takashi Nagata, Masato Katahira
2. 発表標題 Base-pair opening dynamics and interactions with ligands of nucleic acids in living human cells studied by in-cell NMR
3. 学会等名 ISNAC 2022, Tokyo Univ. Sci. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阪本 知樹, 山置 佑大, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 分子込み合い環境下におけるDNA三重鎖構造の塩基対の開閉ダイナミクスの緩和分散法を用いた解析
3. 学会等名 第61回NMR討論会(2022), 高知県立県民文化ホール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 楠英樹, 坂本泰一, 河野俊之, 若松馨, 浜口功, 永田崇
2. 発表標題 B型肝炎ウイルスX蛋白質(HBx)のC末側欠変異体ペプチドと抗アポトーシス蛋白質Bcl-xLの相互作用のNMR解析
3. 学会等名 第61回NMR討論会(2022), 高知県立県民文化ホール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山置佑大, 永田崇, 近藤敬子, 阪本知樹, Eladl Omar, 片平正人
2. 発表標題 In-cell NMR法によるヒト生細胞内における核酸の塩基対開閉ダイナミクスの解析
3. 学会等名 第61回NMR討論会(2022), 高知県立県民文化ホール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阪本 知樹, 山置 佑大, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 ヒト生細胞内環境における三重鎖DNA分子の構造及びダイナミクスの解析
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会, 2022.9.28-30, 函館アリーナ・函館市民会館、ハイブリッド
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎 凌司, 伊藤 愛純, 阪本 知樹, 古峰 真樹, 石川 岳志, 片平 正人, 永田 崇, 坂本 泰一, 山岸 賢司
2. 発表標題 In silicoアプローチによるアプタマー-IgG結合の熱力学的プロファイルの解析
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会, 2022.9.28-30, 函館アリーナ・函館市民会館、ハイブリッド
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Vif複合体に結合するRNAアプタマーの開発
2. 発表標題 熊谷紀志, 鈴木拓也, 関川湧斗, 神庭圭佑, 万里, 永田佳代子, 高折晃史, 片平正人, 永田崇, 坂本泰一
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第7回年会, 御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神庭圭佑, 雲財悟, 森下了, 高折晃史, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 HIV-1 Vifと宿主タンパク質の五者複合体による抗ウイルス因子APOBEC3Gの脱アミノ化活性阻害の分子機構の解明
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会, 2022.06.07-09, つくば国際会議場 22nd (Web)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神庭圭佑, WAN Li, WAN Li, 雲財悟, 森下了, 高折晃史, 永田崇, 永田崇, 片平正人, 片平正人
2. 発表標題 HIV-1-Vif:E3ユビキチンリガーゼ複合体を構成するタンパク質とヒトAPOBEC3Gタンパク質の相互作用の加算効果が, 脱アミノ化阻害をもたらし得る
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会日本生物物理学会共催, 幕張メッセ
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永田 崇
2. 発表標題 タンパク質のNMRシグナルの帰属・構造解析の基礎 ~自動化の時代~
3. 学会等名 第22回若手NMR研究会 NMRによる多彩な生体試料へのアプローチ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yudai Yamaoki, Takashi Nagata, Tomoki Sakamoto, Shohei Takami, Masato Katahira
2. 発表標題 The structure and dynamics of DNA and RNA in living human cells studied by in-cell NMR
3. 学会等名 Pacifichem 2021, on-line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Nagata, Tsukasa Mashima, Joon-Hwa Lee, Yuji O. Kamatari, Tomohiko Hayashi, Masahiro Kinoshita, Kazuo Kuwata, Masato Katahira
2. 発表標題 Structural and physical basis for anti-prion activity and destruction of the Alzheimer ' s disease-related complex of an RNA-aptamer
3. 学会等名 Pacifichem 2021, on-line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関上裕太, 熊谷紀志, 鈴木拓也, 関川湧斗, 神庭圭介, 万里, 永田佳代子, 高折晃史, 片平正人, 永田崇, 坂本泰一
2. 発表標題 Vif複合体に結合するRNAアプタマーのNMR解析
3. 学会等名 第 44 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山千尋, 山置佑大, 近藤敬子, 永田崇, 片平正人
2. 発表標題 NMR法によるDNA-RNAハイブリッドグアニン四重鎖とアルギニン-グリシンリッチペプチドの相互作用解析
3. 学会等名 第 44 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 陽一郎, 永田 崇, 杉本 千佳, 荻野 俊郎
2. 発表標題 原子間力顕微鏡による機械学習を使用した簡便な四重鎖DNA判別法の開発
3. 学会等名 第 44 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神庭 圭佑, 万 里, 雲財 悟, 森下 了, 永田 崇, 片平 正人
2. 発表標題 HIV-1 VifによるAPOBEC3Gの阻害における荷電アミノ酸残基の影響
3. 学会等名 第 44 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tu WH, Kamba K, Imai T, Kobayashi N, Guntert P, Nagata T, Katahira M
2. 発表標題 Musashi-1による標的RNA認識の構造基盤
3. 学会等名 第 44 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakamoto T, Nagata T, Koji R, Maeda T, Takeda Y, Kobayashi N, Guntert P, Katahira M, Smith CA, Harada K
2. 発表標題 NMR Analysis of Interaction between Artificial Peptides and RNAs Derived from HIV-1 Rev and RRE RNA
3. 学会等名 Joint Conference of ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, on-line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tu WH, Kamba K, Imai T, Kobayashi N, Guntert P, Nagata T, Katahira M
2. 発表標題 Structural basis for Musashi-1-RNA complex formation
3. 学会等名 Joint Conference of ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, on-line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakamoto T, Yamaoki Y, Nagata T, Katahira M
2. 発表標題 In-cell NMR analysis of the DNA triplex structures inside the living human cells
3. 学会等名 Joint Conference of ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, on-line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamaoki Y, Nagata T, Kondo K, Sakamoto T, Takami S, Katahira M
2. 発表標題 In-cell NMR Analysis of the Structure and Dynamics of Hairpin and G-quadruplex Structures in the Living Human Cells
3. 学会等名 Joint Conference of ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, on-line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kamba K, Wan L, Unzai S, Morishita R, Nagata T, Katahira M
2. 発表標題 Catalytic analysis demonstrates that the inhibition of deamination reaction of A3G by Vif complex can be independent of A3G's ubiquitination
3. 学会等名 Joint Conference of ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, on-line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Afaf Eladl, Yudai Yamaoki, Shoko Hoshina, Haruka Horinouchi, Keiko Kondo, Takashi Nagata, Shou Waga, Masato Katahira
2. 発表標題 Study of the Interaction Between Human Origin Recognition Complex Subunit 1 and G-quadruplex Forming Nucleic Acids
3. 学会等名 Joint Conference of ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, on-line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Nagata
2. 発表標題 Analysis of Structure and Dynamics of Oligonucleotides in Living Human Cells
3. 学会等名 Joint Conference of ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, on-line (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 A. Eladl, Y. Yamaoki, S. Hoshina, H. Horinouchi, K. Kondo, O. Eladl, T. Nagata, S. Waga, M. Katahira
2. 発表標題 Investigation of the interaction between human origin recognition complex subunit 1 and G-rich DNAs
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会 (オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊谷紀志, 鈴木拓也, 関川湧斗, 神庭圭佑, 万里, 永田佳代子, 高折晃史, 片平正人, 永田崇, 坂本泰一
2. 発表標題 Vif-CBF -CUL5-EL0B-EL0C複合体に結合するアプタマーのNMR解析
3. 学会等名 第59回NMR討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

生細胞中の核酸のダイナミクスに光を当てる 生細胞中における挙動は試験管中とは異なる
<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2022-11-30>

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