

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：82118

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12483

研究課題名（和文）アミロイド線維に対するテラヘルツ自由電子レーザーの照射効果に関する研究

研究課題名（英文）Study on irradiation effect of terahertz free electron laser on amyloid fibrils

研究代表者

川崎 平康（Kawasaki, Takayasu）

大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構・加速器研究施設・特別技術専門職

研究者番号：00363268

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）：本研究は赤外線波長域で高出力発振する電磁波のアミロイド線維に対する照射効果を明らかにすることが目的である。2020～2021年度までの研究では、波長56マイクロメートルのTHz-FELの照射によりリゾチームと2ミクログロブリン共にシート構造が減り、ヘリックスが増大したことが判明した。2022年度では、波長720マイクロメートルのジャイロトロンをアミロイド線維に照射すると線維化反応が促進されるという興味深い現象を明らかにした。テラヘルツ波の波長を組み合わせることで照射すれば生体高分子の凝集構造を解離させたり再会合させたりできるリサイクル技術の開発が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は高出力の赤外線を用いればアミロイド線維の構造を波長選択的に制御できることを世界で初めて示した。通常はケミカルな薬剤を用いてタンパク質の構造を制御するが、本研究では物理工学的手法を用いるため、環境に優しい技術である。波長の短いレーザーを用いれば線維構造を壊すため治療に応用できる。一方波長の長い遠赤外線を用いれば線維化を促進するので、微量なアミロイド線維の早期発見に有用である。将来、このような高出力赤外線が難病のアミロイドーシス疾患の治療と予防に役に立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to clarify the effects of infrared electromagnetic waves on amyloid fibrils. In 2020 and 2021, we found that THz-FEL tuned to 56 um can decrease beta-sheets and increase alpha-helices of lysozyme and beta2-microglobulin peptide. In 2022, it was appeared that a submillimeter wave at 720 um from gyrotron can promote the fibril formation of amyloid peptide. From this study, it can be expected that a combination of terahertz waves can produce a recycle system of biopolymers such as amyloid fibrils.

研究分野：生体物質科学、量子ビーム応用

キーワード：アミロイド線維 自由電子レーザー テラヘルツ シート ヘリックス アミロイドーシス ジャイロトロン サブミリ波

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

赤外自由電子レーザーは加速器をベースとして高出力発振するピコ秒パルスレーザーである。これまで気相分子を扱う化学分野やレーザー治療を目的とした外科分野で利用されていた。また日本では発振施設の数が少ないため、バイオや医学分野での応用研究に乏しいのが現状である。一方、アミロイド線維はアルツハイマー病等の難病の原因となるタンパク質であり、病気の治療法は確立していない。代表者の川崎らは、波長 70-80 μm のテラヘルツ自由電子レーザー (THz-FEL) を用いて甲状腺ホルモンの一種カルシトニンペプチドのアミロイド線維を解離することを既に明らかにしていた。しかし、他のタンパク質由来のアミロイド線維に対する照射効果とペプチド内のアミノ酸レベルでの構造変化については不明であった。

2. 研究の目的

THz-FEL が他のアミロイド線維の構造に対してアミノ酸レベルでどのような構造変化を与えるのかについて明らかにすることを目的とした。また波長の長いサブミリ波の高出力電磁波とタンパク質凝集構造との相互作用についても不明であったため、アミロイド線維に対するジャイロトロン照射効果についても明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

THz-FEL の発振は共同研究者の入澤明典准教授が行い、アミロイドーシス疾患の一種である手根管症候群の原因ペプチドの $\beta 2$ ミクログロブリンを共同研究者の中村和裕教授から調整して頂き、代表者の川崎が照射実験を実施した。ジャイロトロンについては福井大学遠赤外領域開発研究センターに設置されてある 420 GHz (波長 720 μm) 発振装置を用いた。各種電磁波を照射後、走査型電子顕微鏡 (SEM)、放射光顕微赤外分光法、平衡理論に基づく分子シミュレーションを用いてアミロイド線維の解析を行った。

4. 研究成果

顕微赤外分光法による解析の結果、ペプチド構造のシートが減少しヘリックスが増大したことがアミド I バンド ($1600\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$) の吸収強度変化から明らかとなった。SEM の観察により、照射前の布状の線維構造が照射後には小さな粒子に変化したことが判明した。即ち、FEL 照射によって線維からモノマーへと変化したと考えられる。平衡理論に基づく分子シミュレーションを実施した結果、シートからヘリックスへの変換反応にはペプチド構造内部のアスパラギン残基が関与する水素結合の極端な減少が予測された。これによりアミロイド線維の形成にはアスパラギン残基が重要であることが示された (図 1)。

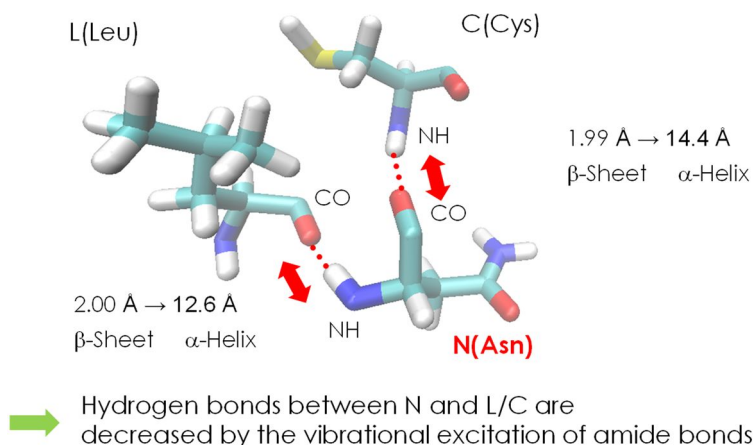


図 1 FEL 照射前後におけるアスパラギン残基が関与する水素結合の変化

一方、波長 $720\ \mu\text{m}$ のサブミリ波を出すことのできるジャイロトロンをアミロイド線維に照射した結果、線維化反応が促進されるという興味深い現象を明らかにした。これはテラヘルツ自由電子レーザーによる解離反応とは真逆の反応である(図2)。本研究成果により、テラヘルツ波の波長を組み合わせると照射すれば生体高分子の凝集構造を解離させたり再会合させたりできる新奇なリサイクル技術の開発が期待される。

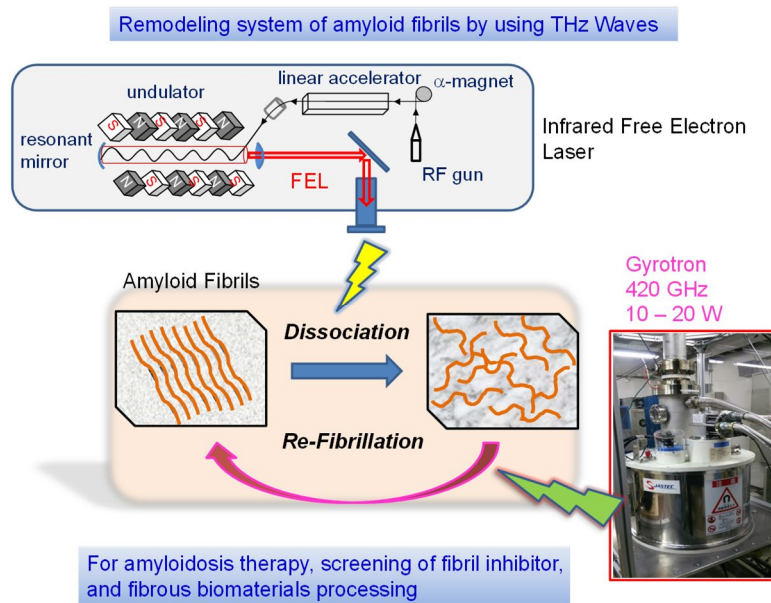


図2 テラヘルツ波によるアミロイド線維の構造制御

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 川崎平康、山口裕資、北原英明、入澤明典、谷正彦	4. 巻 31
2. 論文標題 高強度テラヘルツ電磁波によるアミロイド線維の構造制御	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本赤外線学会誌	6. 最初と最後の頁 52-59
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 Takayasu, Tsukiyama Koichi, Nguyen Phuong H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Disassembly of Amyloid Fibril with Infrared Free Electron Laser	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3686 ~ 3686
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms24043686	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 Kawasaki Takayasu, Yamaguchi Yuusuke, Kitahara Hideaki, Irizawa Akinori, Tani Masahiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Exploring Biomolecular Self-Assembly with Far-Infrared Radiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1326 ~ 1326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom12091326	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 Jindo Mikiko, Nakamura Kazuhiro, Okumura Hisashi, Tsukiyama Koichi, Kawasaki Takayasu	4. 巻 29
2. 論文標題 Application study of infrared free-electron lasers towards the development of amyloidosis therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Synchrotron Radiation	6. 最初と最後の頁 1133 ~ 1140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1107/S1600577522007330	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 Kawasaki Takayasu, Yamaguchi Yuusuke, Ueda Tomomi, Ishikawa Yuya, Yaji Toyonari, Ohta Toshiaki, Tsukiyama Koichi, Idehara Toshitaka, Saiki Masatoshi, Tani Masahiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Irradiation effect of a submillimeter wave from 420 GHz gyrotron on amyloid peptides in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 5341 ~ 5341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.395218	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16件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Takayasu Kawasaki, Yuusuke Yamaguchi, Hideaki Kitahara, Akinori Irizawa, and Masahiko Tani
2. 発表標題 Regulation of Amyloid Fibrillation by High-power Terahertz Waves
3. 学会等名 The 58th Japanese Peptide Symposium
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川崎平康、中村和裕、入澤明典
2. 発表標題 テラヘルツ自由電子レーザーによるアミロイド線維の凝集解離
3. 学会等名 第8回日本アミロイドーシス学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川崎 平康
2. 発表標題 生体物質研究において赤外自由電子レーザーを如何にして用いるか?
3. 学会等名 第35回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川崎平康
2. 発表標題 赤外自由電子レーザーによるアミロイドーシス 治療法の開発に向けた基礎検討
3. 学会等名 第28回FELとHigh-Power Radiation研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川崎平康、山口裕資、北原英明、入澤明典、谷正彦
2. 発表標題 テラヘルツ光によるアミロイド線維の構造制御
3. 学会等名 第 30 回 (2021 年度) 日本赤外線学会研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayasu Kawasaki, Yuusuke Yamaguchi, Hideaki Kitahara, Akinori Irizawa, and Masahiko Tani
2. 発表標題 Use of Intense Terahertz Waves for Regulation of Amyloid Fibrillation
3. 学会等名 The 8th International Workshop on Far-Infrared Technologies (IW-FIRT 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川崎 平康
2. 発表標題 赤外自由電子レーザーの医療・産業応用へ向けた基礎研究
3. 学会等名 第34回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川崎 平康, 山口 裕資, 石川 裕也, 出原 敏孝, 築山 光一, 入澤 明典, 谷 正彦
2. 発表標題 テラヘルツ波照射による水溶液中のアミロイド線維の構造制御
3. 学会等名 2020年度日本分光学会年次講演会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎 平康
2. 発表標題 高出力赤外線電磁波による生体物質の構造制御
3. 学会等名 第27回FELとHigh-Power Radiation 研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayasu Kawasaki
2. 発表標題 Terahertz radiation to amyloid fibrils
3. 学会等名 Quantum Beam Application for Sciences and Industries 2023 (Q-BASIS 2023) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takayasu Kawasaki
2. 発表標題 Application of Infrared Free Electron Laser to Biomolecular Engineering
3. 学会等名 11th International Workshop on Infrared Microscopy and Spectroscopy with Accelerator Based Sources (WIRMS2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川崎 平康
2. 発表標題 高強度赤外線を用いて生体高分子の凝集構造を制御する
3. 学会等名 第4回広帯域極限電磁波生命理工連携研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川崎平康、山口裕資、北原英明、入澤明典、谷正彦
2. 発表標題 Exploring biomolecular self-assembly with intense far-infrared radiation
3. 学会等名 第36回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川崎平康、神藤美貴子、築山光一
2. 発表標題 赤外線自由電子レーザーを用いたアミロイドーシス疾患 治療技術の開発
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川崎 平康, 神藤 美貴子, 奥村 久士, 中村 和裕, 築山 光一
2. 発表標題 分子振動励起によるアミロイド線維の シートから ヘリックスへの構造変換
3. 学会等名 第9回日本アミロイドーシス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mikiko Jindo, Kazuhiro Nakamura, Hisashi Okumura, Koichi Tsukiyama, and Takayasu Kawasaki
2. 発表標題 Dissociation of 2-microglobulin peptide fibril by infrared free electron laser: theoretical and experimental evidences
3. 学会等名 The 59th Japanese Peptide Symposium
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	中村 和裕 (Nakamura Kazuhiro) (10327835)	群馬大学・大学院保健学研究科・教授 (12301)	
研究分担者	入澤 明典 (Irizawa Akinori) (90362756)	立命館大学・総合科学技術研究機構・准教授 (34315)	

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