

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15245

研究課題名（和文）アミロイド凝集核を構成する異常型 シヌクレインの構造特性の物理化学的解明

研究課題名（英文）Analysis of physicochemical features of the amyloid-nuclei forming
alpha-synuclein from fibril formation kinetics

研究代表者

扇田 隆司 (Ohgita, Takashi)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：80737263

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、パーキンソン病などの神経変性疾患において神経の変性・脱落に関わるシヌクレイン凝集核について、これを標的とした治療薬の開発に向けた物性、形成メカニズム解析を実施した。結果として、1)疾患に関わるシヌクレインのN末変異とC末領域断片化が凝集核形成を促進するメカニズムを解明し、2)凝集核形成の制御を担うホットスポット残基としてS87残基を同定し、その制御メカニズムを明らかにした。さらに、3)凝集核の形成量を規定する要因としてタンパク質の疎水性度が重要な役割を果たすことを見出した。これらの知見は、シヌクレインの凝集核形成メカニズムの理解と凝集核形成制御分子の設計に貢献する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シヌクレイン凝集核はパーキンソン病の主要病原因子であるが、不安定な構造体であるために物性解析が難しく、これを標的とした治療分子は設計できていない。本研究で得られたシヌクレインの凝集核形成メカニズムに関する知見は、凝集核の形成を制御する分子の設計基盤となりうる情報であり、凝集核形成阻害を機序とするパーキンソン病根治薬の開発に貢献する。

研究成果の概要（英文）：In this study, the structural feature of amyloid-nuclei of alpha-synuclein (aS), a Parkinson's disease-related intraneuronal protein, was estimated from its fibril formation kinetics. The significant results are 1) unraveling the mechanism of accelerated nucleation of aS by the Parkinson's disease-related N-terminal mutations and the C-terminal truncations, 2) identification of the role of S87 residue of aS as the hotspot residue for regulating fibril formation, and 3) elucidating the correlation between protein hydrophobicity and the amounts of nuclei formed during lag phase. These findings advance the understanding of the nucleation mechanism of aS and provide clues for developing nucleation inhibitors for Parkinson's disease therapy.

研究分野：生物物理化学

キーワード：シヌクレイン アミロイド線維 凝集核 パーキンソン病 シヌクレイノパチー

1. 研究開始当初の背景

シヌクレイノパチーと総称されるパーキンソン病やレビー小体型認知症などの神経変性疾患では、神経内タンパク質であるシヌクレイン(S)が凝集したアミロイド線維が脳病変部位に特異的に沈着する。また、Sの凝集性や分子間相互作用を変化させる変異は、シヌクレイノパチーの発症リスク因子である。これらの臨床的知見から凝集・線維化に伴って毒性を獲得した異常型Sが神経細胞を死滅させることでシヌクレイノパチーが発症する、という病態モデルが広く受け入れられている。

Sは特定の立体構造をもたない天然変性タンパク質であるが、凝集に伴ってシートに富む異常型構造に転移する。凝集の第一段階では、自発的に異常型構造をとったSモノマーが会合して可溶性のアミロイド凝集核が形成される。凝集核は不安定な会合体であるが、周囲のSを自身と同じ異常型構造に転換する構造伝播性を有する。凝集核が一定量を超えて蓄積すると周囲のSモノマーを取り込んで不溶性のアミロイド線維に成長する(図1)。さらに近年では、アミロイド線維の表面が凝集核を増幅させる触媒面として働く二次核形成機構の存在も示唆されている。生物学的にはアミロイド凝集核は強い神経毒性とプリオン様の細胞間伝播能を併せ持つことから、シヌクレイノパチーの主要病原因子として注目されている。しかしながら、不安定な凝集核は単離が難しいために十分な物性情報が得られておらず、これを標的とした神経変性疾患治療薬の設計・開発は進んでいない。

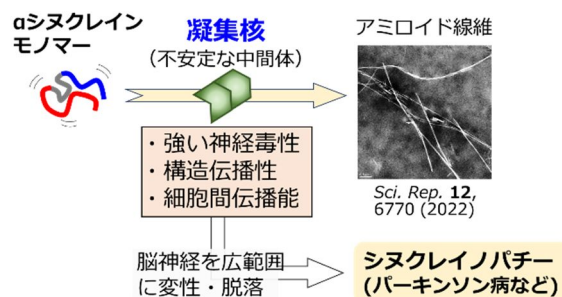


図1. シヌクレイン線維化とシヌクレイノパチー

図1. シヌクレイン線維化とシヌクレイノパチー

2. 研究の目的

本研究は、シヌクレイノパチー主要病原因子であるアミロイド凝集核の形成メカニズムと、凝集核を構成する異常型Sの構造特性を物理化学的に解明することを目的とした。これらの知見は、シヌクレイノパチーの発症機構の解明と診断・治療分子の設計・開発の進展に貢献する。

研究代表者はアミロイド原性タンパク質の物性解析研究に従事しており、タンパク質改変技術や種々の分光学的、免疫学的、生物物理化学的手法、さらには実験データの数理解析技術を用いてタンパク質の凝集・線維化挙動を明らかにしてきた。これらの手法を応用すれば、アミロイド線維の形成挙動や線維化に伴うSの物性変化から凝集核の形成メカニズムや構造特性を推定できると考え、本研究を実施した。

3. 研究の方法

Sとその改変体のリコンビナントタンパク質は大腸菌発現系を用いて作製した。S溶液にテフロンビーズを加えて振とうすることで凝集・線維化を誘起した。最終産物であるアミロイド線維に特異的な蛍光色素のチオフラビンT(ThT)を反応系に加えておき、蛍光強度を経時的に測定することで線維化を追跡した。得られたThT蛍光曲線データを線維化に関する理論式でフィッティング解析して、凝集核形成と線維成長の速度定数を決定した。解析には、モノマータンパク質が自発的に凝集核に転移する核形成過程と、凝集核が周囲のモノマーの線維化を触媒する線維成長過程の2つの過程を経て線維化が起こると仮定したFinke-Watzkyの2段階凝集モデルを使用した。

線維化速度のモノマータンパク質初濃度に対する依存性から、線維化における二次核形成の寄与を推定した。また、Finke-Watzkyモデル解析で決定した核形成と線維成長の速度定数の温度依存性についてEyringプロット解析を行い、各反応過程の活性化エンタルピー、活性化エントロピー、および活性化自由エネルギーを求めた。これらのデータに基づいて、Sとその改変体の線維形成および凝集核形成メカニズムを推定した。

種々濃度のシード線維存在下でThT蛍光測定を行って得られた線維化曲線をロジスティック関数を用いてフィッティング解析し、線維化のラグタイムを決定した。ラグタイム-シード線維濃度間の直線プロットにおいて、ラグタイムが0になるシード線維濃度を推定し、これを臨界線維核濃度 C_{nuc} とした。

形成された線維の構造を電子顕微鏡を用いて観察した。また、線維化後の試料を超遠心および限外ろ過に供して、モノマー、オリゴマーおよび線維を分画し、各分画中のタンパク質量をLowry法にて定量した。

Sの129番目残基をシステインに置換し、かつ任意の残基をトリプトファンに置換した改変体を設計し、導入したシステインに蛍光色素であるアクリロダンを標識した。トリプトファン-アクリロダン間の蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)効率を指標として、S分子内のドメイン間相互作用を評価した。

4. 研究成果

(1) シヌクレイノパチー関連 N 末変異と C 末領域欠損による S の凝集核形成促進機構の解明

S は正電荷に富む N 末領域(1-60 残基)、疎水性の Non-amyloid component (NAC) 領域(61-95 残基) および負電荷に富む C 末領域(96-140 残基) から成る天然変性タンパク質である(図 2A)。

S 遺伝子変異は若年性シヌクレイノパチーのリスク因子として知られるが、そのほとんどは N 末領域に局在しており、S の凝集を加速して神経毒性を亢進する。また、シヌクレイノパチー脳内で特異的に活性化するかテプシンやアスパラギンエンドペプチダーゼによる切断で生じる C 末領域欠損型 S フラグメントは凝集性が高く、強い神経毒性と脳内伝播性を示す。本研究では、N 末変異のうちで最も頻度が高い A30P および A53T 変異と、シヌクレイノパチー脳内で特異的に亢進する C 末 123-140 および 104-140 残基領域の欠損が S の凝集核形成・線維化に及ぼす影響について、これら S 変異体のリコンビナントタンパク質を用いて物理化学的に解析した。

野生型 S と比較して A30P 変異体の線維化速度は同等であったが、A53T 変異体と 123-140 および 104-140 フラグメントはより短時間で線維化した(図 2B)。ThT 蛍光のプラトー相における線維化率は、野生型の 28.6% に対して A30P 変異体では 47.3%、A53T 変異体は 61.9%、123-140 フラグメントは 58.4%、104-140 フラグメントは 79.7% といずれの変異体でも線維化率が上昇していた。一方、オリゴマーはいずれの S でも 10% 程度の微量しか存在しなかった。野生型、A30P および A53T 変異体は μm オーダーの長い線維を形成したが、123-140 と 104-140 変異体の線維は数百 nm 程度と短く、線維が束になってクラスターを形成していた(図 2C)。これらの結果から、今回調べたシヌクレイノパチー関連 N 末変異と C 末変異はいずれも線維化率は向上させるが、A30P 変異は線維化速度や線維構造への影響が小さく、A53T 変異は線維構造を変化させずに線維化を加速することがわかった。一方、C 末 123-140 残基と 104-140 残基の欠損はともに線維化を著しく加速するとともに、線維構造も大きく変化させることが示唆された。

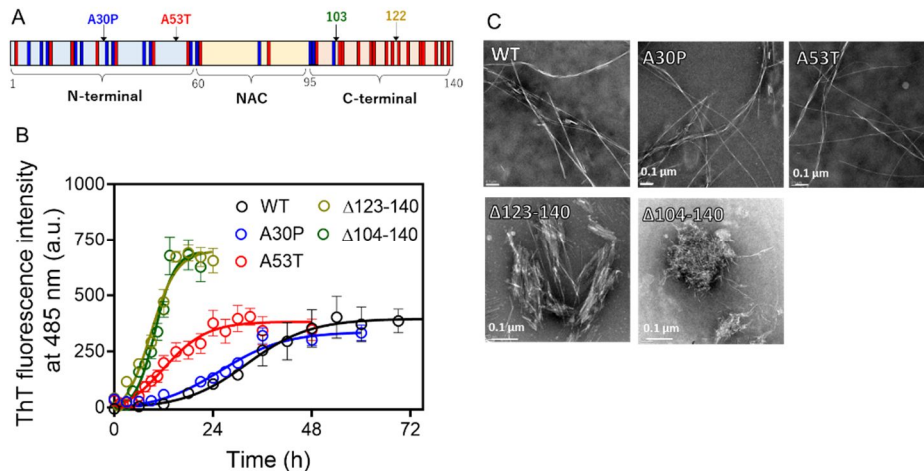


図 2. パーキンソン病関連 N 末変異と C 末領域欠損がシヌクレイン線維化に及ぼす影響。

A) シヌクレインのドメイン構造と電荷分布。青線: 正電荷アミノ酸 (Lys), 赤線: 負電荷アミノ酸 (Asp/Glu)。B) チオフラビン T 蛍光アッセイによるシヌクレインとその変異体の線維化の追跡。C) シヌクレイン線維の電子顕微鏡画像。データは Sci. Rep. 288, 1496, 2021 から引用。

シヌクレイノパチー関連 N 末変異と C 末領域欠損が核形成に及ぼす影響を調べるために ThT 蛍光曲線を Finke-Watzky モデルにて解析したところ、野生型 S では核形成速度定数 k_1 ($=1.9 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$) が線維成長速度定数 k_2 ($=7.7 \times 10^{-3} \mu\text{M}^{-1} \text{ h}^{-1}$) よりも低値であったことから、核形成が線維化の律速過程であることが示唆された。これに対して、A53T 変異体の k_1 は $1.9 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ 、 k_2 は $8.5 \times 10^{-3} \mu\text{M}^{-1} \text{ h}^{-1}$ であり、核形成のみが顕著に加速されていた。一方、123-140 変異体の k_1 は $1.7 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ 、 k_2 は $1.5 \times 10^{-2} \mu\text{M}^{-1} \text{ h}^{-1}$ 、また 104-140 変異体の k_1 は $6.4 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$ 、 k_2 は $2.1 \times 10^{-2} \mu\text{M}^{-1} \text{ h}^{-1}$ であり、2 種類の C 末領域欠損体はともに核形成と線維成長の両過程を加速した。この結果から、A53T 変異と C 末領域欠損では線維化の加速メカニズムが異なることが示唆された。

N 末変異と C 末領域欠損の線維化加速メカニズムを推定するため、Finke-Watzky モデルで決定した核形成と線維成長の速度定数に対して、モノマー初濃度依存性を Half time プロットにて、温度依存性を Eyring プロットにてそれぞれ解析した(図 3)。Half time プロット解析の結果、野生型 S ではモノマー初濃度が $100 \mu\text{M}$ を超えると線維化が急激に加速された(図 3A)。このような高濃度域での線維化の急加速は、線維表面で核形成が触媒されて凝集核が増幅する二次核形成の特徴である。これに対して、A30P および A53T 変異では高濃度域での線維化の加速は認められず、123-140 変異体では野生型と同様に $100 \mu\text{M}$ 付近で線維化が急加速し、104-140 変異体では $10 \mu\text{M}$ を超えると線維化が急加速した。また Eyring プロット解析から、A30P および A53T 変異は S の核形成における活性化エンタルピーを低下させる一方で、123-140 および 104-140 変異体の核形成はエンタルピー駆動で進行することが示唆された(図 3B)。さらに、104-140 変異体では線維成長のエントロピー障壁も消失していた(図 3C)。S では正に帯電した N 末領域と負に帯電した C 末領域の間の分子内相互作用が、中央にある疎水性 NAC 領

域の溶媒露出を防ぐことで線維化の抑制に寄与することや、A30P や A53T 変異はこの分子内相互作用を変化させることが示唆されている。したがって、A30P および A53T 変異における活性化エンタルピーの低下は、これらの変異が N 末-C 末領域間相互作用を減弱させてモノマーから凝集核への自発的転移を促進することを反映していると考えられた。一方、123-140 および 104-140 変異体におけるエンタルピー駆動の核形成は、線維表面にモノマーが吸着して不安定な核形成遷移状態が安定化されることを反映していると思われる。さらに、104-140 変異体の線維成長におけるエントロピー的有利性は、二次核形成において線維表面に生じた凝集核が解離して線維伸長の新たな起点となることを反映していると考えられた。これらの結果は、C 末領域欠損体の線維がクラスターを形成するという電子顕微鏡観察結果とも一致する(図 2C)。

以上の結果から、シヌクレイノパチーに関連した N 末変異は S の分子内相互作用を変化させてモノマーから凝集核への転移を促進する一方で、C 末領域の欠損は既存線維による自己触媒的な核形成である二次核形成を促進することが示唆された。

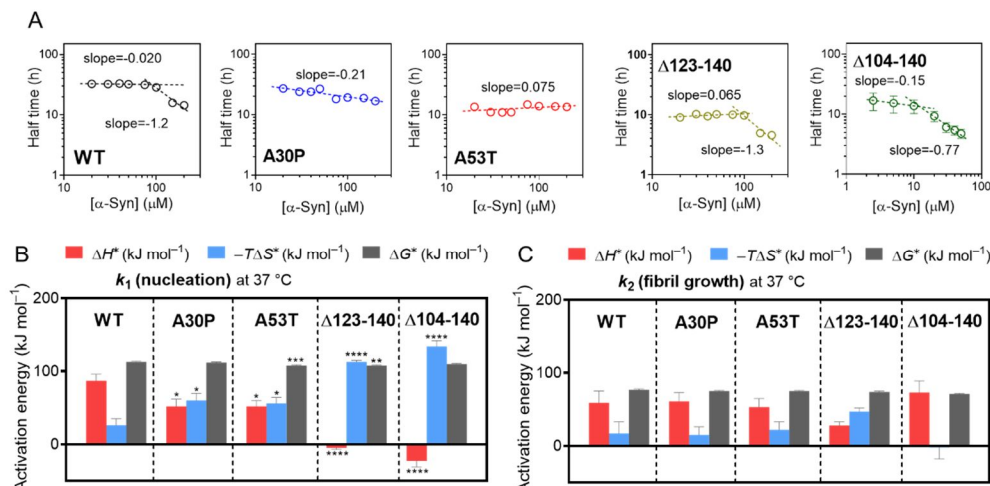


図 3. パーキンソン病関連 N 末変異と C 末領域欠損の線維化加速メカニズムの解析。

A) Half time プロット解析による線維化加速メカニズムの推定、B, C) Finke-Watzky 速度定数の温度依存性から決定した核形成 (B) と線維成長 (C) の活性化エンタルピー (赤)、活性化エントロピー (青) および活性化自由エネルギー (黒)。データは Sci. Rep. 288, 1496, 2021 から引用。

(2) S の凝集核形成を制御するホットスポット残基の同定と制御機構の解明

ヒトとマウスの S のアミノ酸配列は 95% 同一であるが、両者の線維化速度は著しく異なることから、ヒト-マウス間のミスマッチ残基が線維化を制御するホットスポット残基であると予想した(図 4A)。S の線維化制御におけるヒト-マウス間ミスマッチ残基の役割を調べるため、ヒト-マウスキメラ S 改変体を作製して線維化挙動を解析した。

マウス S 線維化の Finke-Watzky モデル解析から、ヒト S に比べてマウス S では核形成と線維成長の両方が促進されていた。さらに、Eyring プロット解析の結果、マウス S では核形成のエンタルピー障壁が消失していることがわかった(図 4B)。これらの結果から、ヒト-マウス間のミスマッチ残基が S の核形成を制御する相互作用を減弱させることが示唆された。

N 末ドメイン内のヒト-マウス残基置換はシヌクレイノパチー関連変異である A53T 変異に相当する。先述のように、この変異はヒト S の線維化を加速するが、マウス S に比べると線維化は遅い。一方、NAC ドメイン内のヒト-マウス残基置換である S87N 変異はヒト S の線維化をマウス S と同等まで加速した(図 4C)。また、ヒト S において線維化を顕著に加速した C 末 104-140 残基の欠損は、マウス S 線維化においてはほとんど影響しなかった。以上の結果より、マウス S では C 末領域の線維化抑制効果が減弱していること、この効果の減弱には S87N 残基置換が関与していることが示唆された。

これまでの結果を踏まえて、S87N 残基置換が線維化抑制に寄与する N 末-C 末領域間の分子内相互作用を減弱させるという仮説を立て、分子内 FRET 測定実験にてこれを検証した。C 末 S129 残基をシステインに置換し、かつ N 末端の F4 残基、pre-NAC 領域内の A56 残基、あるいは NAC 領域内の A90 残基のいずれかをトリプトファンに置換したヒトおよびマウス S 改変体を作製した。導入したシステイン残基に蛍光色素であるアクリロタンを標識し、アクリロタン-トリプトファン間の FRET 効率を指標として、C 末領域とトリプトファン導入領域との間の分子内相互作用を推定した。その結果、ヒト S で認められた C 末領域と 56 番目および 90 番目残基との間の相互作用がマウス S では減弱していること、ヒト S の S87N 変異はこの相互作用を有意に減弱させることが確認できた(図 4D)。

以上の結果から、NAC 領域内の S87 残基が S の線維化制御を担うホットスポット残基であることを新たに見出し、pre-NAC ~ NAC 領域と C 末領域との間の分子内相互作用が凝集の抑制に寄与することを明らかにした。

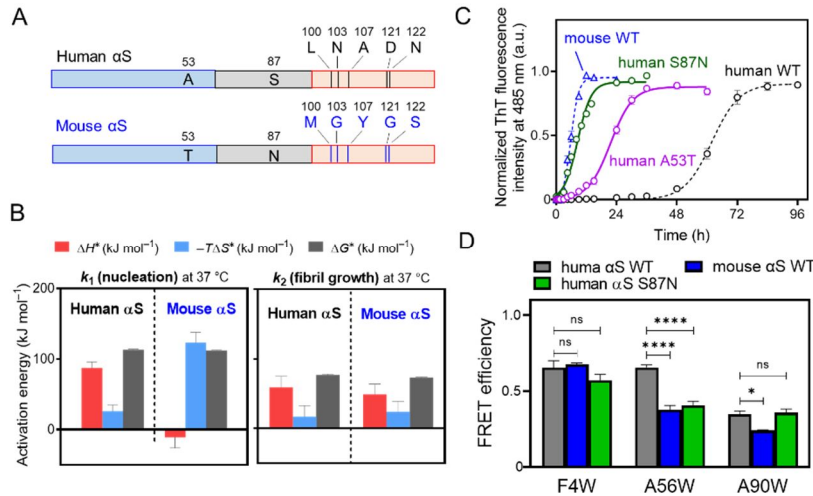


図 4. ヒト-マウス S 改変体を用いた線維化制御のホットスポット残基の同定.

A) ヒト-マウス S のアミノ酸配列の比較. B) ヒト-マウス S の核形成 (左) および線維成長 (右) の活性化エンタルピー (赤)、活性化エントロピー (青) および活性化自由エネルギー (黒). C) ヒト-マウス S キメラ改変体の ThT 蛍光曲線. D) 129 番目残基に標識したアクリロダニンと 4, 56 または 90 番目残基に導入したトリプトファン残基の間の FRET 効率. 図は Biophys. Physicobiol. 21, e210005, 2024 から引用.

(3) タンパク質の疎水性度と凝集核形成挙動の相関関係の解析

凝集核依存性線維成長モデルでは、核形成過程において一定濃度 (臨界線維核濃度 C_{nuc}) 以上の凝集核が蓄積すると線維成長過程に転じて凝集核が線維へと成長する。線維形成曲線のラグタイムは核形成過程に相当し、反応系にシード線維を加えるとラグタイムが短縮される (図 5A)。したがって、ラグタイムが完全に消失するシード線維濃度から C_{nuc} が推定できると考えた。実際に、種々濃度のシード線維存在下での ThT 蛍光曲線のラグタイムをシード線維濃度に対してプロットすると、図 5B に示すような直線性が認められた。

C_{nuc} の決定に寄与するタンパク質の物性を同定するため、S と全身性アミロイドーシスに関わるアポリポタンパク質 A-I (アポ A-I) 1-83 フラグメント、及びそれらの改変体の C_{nuc} と各種物性との相関を調べたところ、 C_{nuc} の対数値がタンパク質の疎水性度の指標である Grand average of hydropathy (GRAVY) スコアと良い相関を示した (図 5C)。古典的核形成理論では C_{nuc} の対数値が凝集核内部でのモノマー間相互作用エネルギーと相関することから、タンパク質の疎水性度が凝集核内での相互作用エネルギーを決定してラグタイム中に形成される凝集核量を規定する主要な要因であることが示唆された。S とアポ A-I 1-83 フラグメントはともに特定の立体構造をもたない天然変性タンパク質であるが、古典的核形成理論は立体構造を形成するタンパク質では成立しないことから、球状タンパク質では他の要因も凝集核形成に関わりうる。

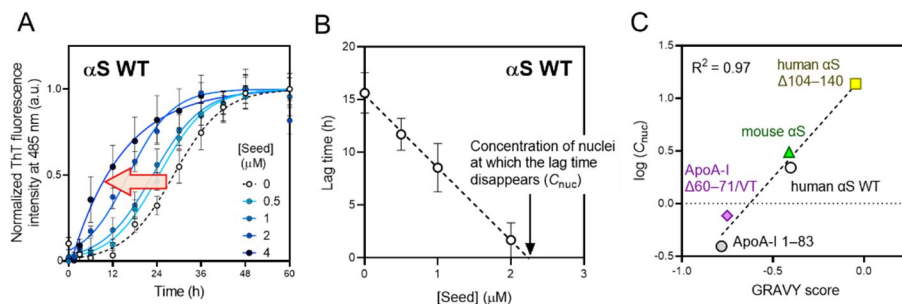


図 5. 臨界線維核濃度の推定とタンパク質疎水性度との相関解析.

A) シード線維存在下でのヒト S の ThT 蛍光曲線. B) 線維化のラグタイムとシード線維濃度の相関. C) S およびアポ A-I 1-83 フラグメントとその改変体の臨界線維核濃度 (C_{nuc}) と GRAVY スコアの相関. 図は Biophys. Physicobiol. 21, e210005, 2024 から引用.

以上、本研究において

- シヌクレイノパチーに関わる N 末変異はモノマーから凝集核への構造転移を促進する一方、C 末領域断片化は凝集核が自己触媒的に増幅する二次核形成を促進すること
- ヒト S の S87 残基が N 末-C 末領域間の分子内相互作用を介して凝集核形成を制御するホットスポット残基であること
- S の凝集核形成量の決定要因として疎水性度が重要な役割を果たすことを見出し、S の凝集核形成メカニズムの理解と制御方法の開発に有益な知見が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Ohgita Takashi, Sakai Koto, Fukui Nodoka, Namba Norihiro, Nakano Miyu, Kiguchi Yuki, Morita Izumi, Oyama Hiroyuki, Yamaki Kouya, Nagao Kohjiro, Kobayashi Norihiro, Saito Hiroyuki	4. 巻 598
2. 論文標題 Generation of novel anti apo<scp>E</scp> monoclonal antibodies that selectively recognize apo<scp>E</scp> isoforms	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 902~914
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.14858	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 Ohgita Takashi, Kono Hiroki, Namba Norihiro, Saito Hiroyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Physicochemical mechanisms of aggregation and fibril formation of -synuclein and apolipoprotein A-I	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 e210004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2142/biophysico.bppb-v21.0005	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 Ohgita Takashi, Kono Hiroki, Morita Izumi, Oyama Hiroyuki, Shimanouchi Toshinori, Kobayashi Norihiro, Saito Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Intramolecular interaction kinetically regulates fibril formation by human and mouse -synuclein	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10885
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-38070-4	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 Ohgita Takashi, Namba Norihiro, Kono Hiroki, Shimanouchi Toshinori, Saito Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Mechanisms of enhanced aggregation and fibril formation of Parkinson's disease-related variants of -synuclein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6770
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-10789-6	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 Gima Serina, Oe Kazuya, Nishimura Kaneyasu, Ohgita Takashi, Ito Haruka, Kimura Hiroyuki, Saito Hiroyuki, Takata Kazuyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Host-to-graft propagation of inoculated α -synuclein into transplanted human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 229 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2023.12.019	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 Takechi-Haraya Yuki, Ohgita Takashi, Usui Akiko, Nishitsuji Kazuchika, Uchimura Kenji, Abe Yasuhiro, Kawano Ryuji, Konaklieva Monika I., Reimund Mart, Remaley Alan T., Sato Yoji, Izutsu Ken-ichi, Saito Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Structural flexibility of apolipoprotein E-derived arginine-rich peptides improves their cell penetration capability	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-46754-0	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 Namba Norihiro, Ohgita Takashi, Tamagaki-Asahina Hiroko, Nishitsuji Kazuchika, Shimanouchi Toshinori, Sato Takeshi, Saito Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Amyloidogenic 60?71 deletion/ValThr insertion mutation of apolipoprotein A-I generates a new aggregation-prone segment that promotes nucleation through entropic effects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-45803-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 Fukuda Aina, Nakashima Souichi, Oda Yoshimi, Nishimura Kaneyasu, Kawashima Hidekazu, Kimura Hiroyuki, Ohgita Takashi, Kawashita Eri, Ishihara Keiichi, Hanaki Aoi, Okazaki Mizuki, Matsuda Erika, Tanaka Yui, Nakamura Seikou, Matsumoto Takahiro, Akiba Satoshi, Saito Hiroyuki, Matsuda Hisashi, Takata Kazuyuki	4. 巻 46
2. 論文標題 Plantainoside B in <i>Bacopa monniera</i> Binds to A β Aggregates Attenuating Neuronal Damage and Memory Deficits Induced by A β	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 320 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00797	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 Nakao Mizuka, Takechi-Haraya Yuki, Ohgita Takashi, Saito Hiroyuki, Demizu Yosuke, Izutsu Ken-ichi, Sakai-Kato Kumiko	4. 巻 218
2. 論文標題 Analysis of the interaction of cyclosporine congeners with cell membrane models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	6. 最初と最後の頁 114874 ~ 114874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpba.2022.114874	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 Takechi-Haraya Yuki, Ohgita Takashi, Demizu Yosuke, Saito Hiroyuki, Izutsu Ken-ichi, Sakai-Kato Kumiko	4. 巻 23
2. 論文標題 Current Status and Challenges of Analytical Methods for Evaluation of Size and Surface Modification of Nanoparticle-Based Drug Formulations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 AAPS PharmSciTech	6. 最初と最後の頁 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1208/s12249-022-02303-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 -

1. 著者名 Uchimura Kenji, Nishitsuji Kazuchika, Chiu Li Ting, Ohgita Takashi, Saito Hiroyuki, Allain Fabrice, Gannedi Veeranjanyulu, Wong Chi Huey, Hung Shang Cheng	4. 巻 23
2. 論文標題 Design and Synthesis of 6-O-Phosphorylated Heparan Sulfate Oligosaccharides to Inhibit Amyloid Aggregation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 e202200191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202200191	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 MIZUGUCHI-FUKASE Chiharu, OHGITA Takashi, SAITO Hiroyuki	4. 巻 62
2. 論文標題 Kinetic and Thermodynamic Analyses of Aggregation and Fibril Formation of Amyloidogenic Proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Seibutsu Butsuri	6. 最初と最後の頁 224 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.62.224	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 Ohgita Takashi, Furutani Yuki, Nakano Miyu, Hattori Megumi, Suzuki Ayane, Nakagawa Miho, Naniwa Sera, Morita Izumi, Oyama Hiroyuki, Nishitsuji Kazuchika, Kobayashi Norihiro, Saito Hiroyuki	4. 巻 288
2. 論文標題 Novel conformation selective monoclonal antibodies against apoA I amyloid fibrils	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 1496 ~ 1513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15487	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 Mizuguchi Chiharu, Ohgita Takashi, Saito Hiroyuki	4. 巻 46
2. 論文標題 Mechanisms of Aggregation and Amyloid Fibril Formation of Apolipoproteins on Lipid Membranes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MEMBRANE	6. 最初と最後の頁 25 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5360/membrane.46.25	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26件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 河野弘樹、南波憲宏、扇田隆司、長尾耕治郎、斎藤博幸
2. 発表標題 パーキンソン病 シヌクレインの凝集・線維化に対する脂質膜組成の影響
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 南波憲宏、段上時子、北川裕一郎、扇田隆司、島内寿徳、斎藤博幸
2. 発表標題 カイロミクロンタンパク質apoA-IVのアミロイド線維形成の物理化学的メカニズム
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 原矢佑樹、扇田隆司、臼井明子、西辻和親、内村健治、阿部康弘、川野竜司、Monika I. Konaklieva , Mart Reimund , Alan T. Remaley , 佐藤陽治、伊豆津健一、斎藤博幸
2. 発表標題 アポリボタンパク質E由来両親媒性ペプチドの脂質膜相互作用および細胞通過へ及ぼすコンフォメーション制限の影響
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 南波憲宏、上野美羽、朝比奈裕子、扇田隆司、島内寿徳、佐藤毅、斎藤博幸
2. 発表標題 ApoA-Iの構造安定性とアミロイド線維形成性に及ぼすアミロイドーシス変異の影響
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 扇田隆司、南波憲宏、河野弘樹、斎藤博幸
2. 発表標題 アミロイド形成タンパク質の凝集核形成特性の速度論的解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂井瑚都、福井和華、南波憲宏、扇田隆司、木口裕貴、森田いずみ、大山浩之、長尾耕治郎、小林典裕、斎藤博幸
2. 発表標題 新規抗アポEモノクローナル抗体のアポEアイソフォーム反応特性の物理化学的評価
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤禎人、南波憲宏、扇田隆司、斎藤博幸
2. 発表標題 アミロイド共存タンパク質apoA-IVの物性とアミロイド線維形成促進効果
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田愛菜、中嶋聡一、尾田好美、西村周泰、河嶋秀和、木村寛之、扇田隆司、河下映里、石原慶一、花木葵、岡崎瑞紀、松田英里香、田中雪衣、中村誠宏、松本崇宏、秋葉聡、斎藤博幸、松田久司、高田和幸
2. 発表標題 Bacopa monnieraに含有されるA 結合物質plantainoside BによるA 凝集体の検出と神経保護作用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宗野虎滋、西村周泰、扇田隆司、伊東春香、斎藤博幸、高田和幸
2. 発表標題 ライトシート顕微鏡を用いた -シヌクレインの脳内伝播の空間的可視化法の解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北川裕一朗、内藤禎人、南波憲宏、扇田隆司、斎藤博幸
2. 発表標題 カイロミクロンタンパク質apoA-IV のN 末フラグメントは強いアミロイド凝集特性を有する
3. 学会等名 第73回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Norihiko Namba , Takashi Ohgita , Hiroko Tamagaki-Asahina , Toshinori Shimanouchi , Takeshi Sato , Hiroyuki Saito
2. 発表標題 Amyloidogenic mutation of the N-terminal fragment of apolipoprotein A-I generates a new aggregation-prone segment that acts as an entropic driver of aggregation
3. 学会等名 第60回ペプチド討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 南波憲宏、扇田隆司、島内寿徳、斎藤博幸
2. 発表標題 アミロイドーシス変異apoA-Iの凝集・線維化過程の速度論的・熱力学的解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂井瑚都、中野未悠、扇田隆司、森田いずみ、大山浩之、小林典裕、斎藤博幸
2. 発表標題 新規抗アポEモノクローナル抗体を用いたアポEアイソフォーム特異的検出系の構築
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野弘樹、鎌田真央、扇田隆司、斎藤博幸
2. 発表標題 ヒト及びマウス シヌクレインの凝集・線維形成性に対するN末側変異の影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原矢佑樹、扇田隆司、小谷真菜、河野弘樹、斉藤千尋、朝比奈裕子、西辻和親、内村健治、佐藤毅、川野竜司、加藤くみ子、伊豆津健一、齋藤博幸
2. 発表標題 両親媒性アルギニンペプチドの脂質膜相互作用および細胞膜透過に及ぼす疎水性モーメントの影響
3. 学会等名 日本膜学会第44年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中尾瑞佳、原矢佑樹、扇田隆司、齋藤博幸、出水庸介、伊豆津健一、加藤くみ子
2. 発表標題 シクロスポリン類縁体と細胞膜モデルとの相互作用に関する研究
3. 学会等名 第29回クロマトグラフィーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南波憲宏、扇田隆司、島内寿徳、齋藤博幸
2. 発表標題 ApoA-1 アミロイド線維形成過程の速度論的並びに熱力学的解析
3. 学会等名 第19回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 扇田隆司、河野弘樹、森田いずみ、大山浩之、島内寿徳、小林典裕、齋藤博幸
2. 発表標題 ヒトとマウス間の比較による シヌクレイン線維化制御機構の解析
3. 学会等名 第43回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南波憲宏、扇田隆司、島内寿徳、斎藤博幸
2. 発表標題 アミロイドーシス変異によるapoA-Iの凝集・線維化促進機構の解明
3. 学会等名 第43回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野弘樹、鎌田真央、南波憲宏、扇田隆司、森田いずみ、大山浩之、長尾耕治郎、小林典裕、斎藤博幸
2. 発表標題 シヌクレインの線維化及び細胞毒性に対する高凝集性領域の寄与
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南波憲宏、扇田隆司、島内寿徳、斎藤博幸
2. 発表標題 アミロイドーシス変異apoA-Iの線維核形成はエントロピー駆動的に促進される
3. 学会等名 第9回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 扇田隆司、河野弘樹、島内寿徳、斎藤博幸
2. 発表標題 脂質膜環境におけるヒト及びマウス シヌクレインの凝集・線維化挙動
3. 学会等名 膜シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ohgita T., Namba N., Kono H., Saito H
2. 発表標題 Effects of Parkinson's Disease-Related Familial Mutation and C-terminal Truncation on Nucleation and Fibril Elongation of α -Synuclein
3. 学会等名 Biophysical Society 65th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 扇田隆司、河野弘樹、木村仁美、南波憲宏、島内寿徳、斎藤博幸
2. 発表標題 シヌクレインの 構造転移・線維化に対するホスファチジルセリンの影響
3. 学会等名 日本膜学会第43年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 扇田隆司、南波憲宏、河野弘樹、島内寿徳、斎藤博幸
2. 発表標題 パーキンソン病関連変異とC末欠損による シヌクレインのアミロイド線維化促進機構の速度論的解析
3. 学会等名 第18回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 扇田隆司、南波憲宏、河野弘樹、島内寿徳、斎藤博幸
2. 発表標題 シヌクレインのアミロイド線維形成に対するパーキンソン病関連変異とC末欠損の影響
3. 学会等名 第42回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
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
---------	---------