

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24570180

研究課題名(和文) 低分子化合物を用いた揺らぎの制御によるプリオン蛋白質の構造変換抑制

研究課題名(英文) Inhibition of a prion conversion by suppressing protein fluctuations using small-molecules

研究代表者

鎌足 雄司 (Kamatari, Yuji O.)

岐阜大学・生命科学総合研究支援センター・助教

研究者番号：70342772

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：プリオン病は、致死性の神経変性疾患であり、まだ有効な治療薬はない。最初に、これまでに報告されている抗プリオン化合物を作用機構により分類し、天然構造を安定化する化合物の存在を示した。また、NMR法により構造変換に重要な揺らぎを同定した。また、新規抗プリオン化合物として、RNAアプタマーおよびタクロリムスを発見した。最後に、これまでの蛋白質の揺らぎに関する研究を俯瞰して、蛋白質内部のキャビティの存在が、蛋白質の揺らぎや蛋白質の機能発現に密接に関連することを総説にまとめた。本研究は、準安定状態を標的とした創薬の新たな可能性を示した。また、広範囲な構造空間の研究の必要性を強く示唆している。

研究成果の概要(英文)：Prion diseases are fatal neurodegenerative diseases, with no effective treatment. In this study, we firstly categories antiprion compounds and showed some compounds stabilized the native conformation. We then identified fluctuations in prion protein important for its conformational conversion using NMR spectroscopy. We also found new anti-prion compounds including RNA aptamer and tacrolimus. We lastly reviewed importance of cavities for protein function and evolution. This study indicated suppression of conformational fluctuations may be a useful strategy for drug development of neurodegenerative diseases. This study also indicated that a wide range of conformational space needed to be explored.

研究分野：生物物理学

キーワード：プリオン蛋白質 プリオン病 抗プリオン化合物 創薬 揺らぎ 高圧 準安定状態 抗体

1. 研究開始当初の背景

プリオン病は、致死性の難病であり、まだ有効な治療薬はない。我々はこれまでに正常型プリオン蛋白質(PrP^C)の構造と揺らぎの情報をもとに抗プリオン化合物の探索を行い、PrP^Cに結合しプリオン構造変換を制御する広範囲な化合物群を発見してきた(Kuwata et al., PNAS, 104, 11921, 2007; Hosokawa-Muto et al., Antimicrob. Agents Chemother., 53, 765, 2009)。また、イギリスの Collinge らのグループは、ヘム類縁体が同様の機構で抗プリオン活性を発揮することを報告した(Nicoll et al., PNAS, 107, 17610, 2010)が、この化合物は分子量が 650 を超えているため血液脳関門通過等に問題があると思われる。即ち、効果の高い低分子化合物の開発、詳細な機構の解明、及びその他の神経変性疾患への応用が望まれている。

一方で、揺らぎにより出現する蛋白質の準安定状態は、プリオン蛋白質(PrP)の構造変換だけではなく、多くの蛋白質の機能発現、安定性、凝集、寿命などに深く関わっており、多くの研究者が注目しているものの、その観測手法や制御手法が限られているため、揺らぎを通じた蛋白質の構造変換を制御する系統的な研究は、国内外ともはまだ例がないのが現状である。

2. 研究の目的

我々は、蛋白質の働く仕組みを理解し、蛋白質の構造変化に起因する病気に対する創薬や治療法の開発を通じて社会に貢献することを目指している。本研究では、これまでに我々が発見してきた広範囲な抗プリオン化合物群を用いて、PrP の構造変換に重要な揺らぎを同定する。そして、これを糸口としてより有効な低分子化合物を創出する。さらに、蛋白質の機能発現、安定性、凝集、寿命などに関わる蛋白質の揺らぎや準安定状態の出現機構を統合的に理解する。

3. 研究の方法

1). PrP 構造変換に重要な揺らぎの同定

構造変換機構の解明には、原子レベルの情報が見られる核磁気共鳴(NMR)法と相互作用を定量的に評価できる表面プラズモン共鳴(SPR)法を用いた。構造変換に重要な揺らぎの同定には、NMR 法および我々が新規に開発したキネティック NMR 法を用いた。

2). 新規抗プリオン化合物の発見

抗プリオン活性は、プリオン持続感染細胞を用いた細胞アッセイ系により評価した。またその作用機構は、NMR および SPR 法を中心とした物理学的な手法により評価した。

3). 蛋白質の揺らぎ研究の新たな展開

蛋白質の揺らぎが深く関与すると考えられる複数の抗原を特異的に認識する抗体の発見には、ウェスタンブロット等の生化学的

手法を用いた。またその作用機構の解明には、等温滴定熱測定(ITC)や SPR 法を用いた。

4). 蛋白質の揺らぎ研究の統合的な理解

蛋白質-低分子化合物の結合を理論的に扱うために、石川らの量子力学計算と鎌足らの SPR 及び ITC 法による実験量を比較・検証した。

蛋白質の揺らぎ研究の統合的な理解のために、これまでの蛋白質の揺らぎに関する研究を俯瞰し総説にまとめた。

4. 研究成果

1). PrP 構造変換に重要な揺らぎの同定

我々は広範囲な抗プリオン化合物群に対して、PrP^Cとの相互作用機構を調べ、抗プリオン化合物の分類を行った。そして、抗プリオン化合物には 4 種類の作用機構があることを明らかにした(Kamatari et al., Protein Sci., 22, 22, 2013)。本情報は構造変換に重要な揺らぎを同定するための基礎となる情報であり、さらにプリオン病治療薬の最適化の方向性を決める重要な情報となる。

また、NMR 法を用いて原子レベルで、PrP^Cと抗プリオン化合物との結合部位の同定、NMR 法を用いた PrP の構造変換過程の観測等を行うことにより、構造変換に重要な揺らぎを同定した(論文執筆中)。

2). 新規抗プリオン化合物の発見

プリオン構造変換を抑制する RNA アプタマーを発見し、この作用機構と細胞実験での有効性を証明した(Mashima et al., Nucleic Acids Res., 41, 1355, 2013)。

免疫抑制剤の一種である低分子化合物タクロリムス(FK506)が、抗プリオン効果を持つことを発見した。またこの化合物は、直接 PrP^Cと結合して抗プリオン効果を発揮するのではなく、オートファージを活性化することにより抗プリオン効果を発揮することを明らかにした(Nakagaki et al., Autophagy, 9, 1386, 2013)。

3). 蛋白質の揺らぎ研究の新たな展開

PrP^Cに対する抗体を作成する過程で、一般に考えられている「一つの抗体は一つの抗原を認識する」という概念から外れる、「複数の抗原を特異的に認識する」興味深い抗体を発見した(Kamatari et al., Protein Sci., 23, 1050, 2014)。これは本研究のテーマである蛋白質の揺らぎが、異なる二つの準安定状態の存在を可能とし、この異なる二つの準安定状態が異なる二つの抗原に対する認識を可能にしていると考えられる。

4). 蛋白質の揺らぎ研究の統合的な理解

蛋白質-低分子化合物の結合を理論的に扱うための方法論の開発と実験データとの整合性の確認を行った(Ishikawa et al., Phys. Chem. Chem. Phys., 15, 3646, 2013)。

これまでの蛋白質の揺らぎに関する研究を俯瞰して、蛋白質内部のキャピティの存在が、蛋白質の揺らぎ、さらに、蛋白質の機能発現に密接に関連することを総説としてまとめた(Akasaka et al., Arch. Biochem. Biophys., 531, 110, 2013; 赤坂一之, 高圧力の科学と技術, 23, 3, 2013; 鎌足雄司, ファルマシア, 48, 980, 2012; Li & Kamatari, In High Pressure Bioscience, Springer, 印刷中)。

本研究は、準安定状態を標的とした創薬の新たな可能性を示した。また、最安定状態だけではなく広範囲な構造空間の研究の必要性を強く示唆している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 25 件)

1. J. Hosokawa-Muto, K. Yamaguchi, Y. O. Kamatari, K. Kuwata, Synthesis of double-fluorescent labeled prion protein for FRET analysis. Biosci Biotechnol Biochem. in press, 査読有.
2. H. Noguchi, T. Ikegami, A. Nagadoi, Y. O. Kamatari, S. Y. Park, J. R. H. Tame, S. Unzai, The structure and conformational switching of Rap1B. Biochem Biophys Res Commun. 462, 46-51 (2015), 査読有.
3. F. Hirata, K. Akasaka, Structural fluctuation of proteins induced by thermodynamic perturbation, J. Chem. Phys., 142, in press, 査読有.
4. A. Maeno, D. Sindhikara, F. Hirata, R. Otten, F. W. Dahlquist, S. Yokoyama, K. Akasaka, F. A. Mulder, R. Kitahara, Cavity as a source of conformational fluctuation and high-energy state: High-pressure NMR study of a cavity-enlarged mutant of T4 lysozyme. Biophys. J. 108, 133-145, (2015), 査読有.
5. Y. O. Kamatari, S. Ohta, Y. Inoshima, M. Oda, T. Maruno, Y. Kobayashi, N. Ishiguro. Identification and characterization of a multispecific monoclonal antibody G2 against chicken prion protein. Protein Sci. 23, 1050-1059 (2014), 査読有.
6. K. Akasaka, A. Maeno, T. Murayama, H. Tachibana, Y. Fujita, H. Yamanaka, N. Nishida, R. Atarashi, Pressure-assisted dissociation and degradation of “proteinase K-resistant” fibrils prepared by seeding with scrapie-infected hamster prion protein. Prion, 8, 314-318 (2014), 査読有.
7. K. Akasaka, Pressure and protein dynamism. High Pressure Res., 34, 222-235 (2014), 査読有.
8. K. Yamaguchi, Y. O. Kamatari, M. Fukuoka, R. Miyaji, K. Kuwata. Nearly reversible conformational change of amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments. Biochemistry. 52, 6797-6806 (2013), 査読有.
9. T. Nakagaki, K. Satoh, D. Ishibashi, T. Fuse, K. Sano, Y. O. Kamatari, K. Kuwata, K. Shigematsu, Y. Iwamaru, T. Takenouchi, H. Kitani, N. Nishida, R. Atarashi. FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice. Autophagy. 9, 1386-1394 (2013), 査読有.
10. T. Ishikawa, R. R. Burri, Y. O. Kamatari, S. Sakuraba, N. Matubayasi, A. Kitao, K. Kuwata. A theoretical study of the two binding modes between lysozyme and tri-NAG with an explicit solvent model based on the fragment molecular orbital method. Phys Chem Chem Phys. 15, 3646-3654 (2013), 査読有.
11. K. Akasaka, R. Kitahara, Y. O. Kamatari, Exploring the folding energy landscape with pressure, Arch. biochem. biophys. 531, 110-115 (2013), 査読有.
12. T. Mashima, F. Nishikawa, Y. O. Kamatari, H. Fujiwara, M. Saimura, T. Nagata, T. Kodaki, S. Nishikawa, K. Kuwata, M. Katahira. Anti-prion activity of an RNA aptamer and its structural basis. Nucleic Acids Res. 41, 1355-1362 (2013), 査読有.
13. Y. O. Kamatari, Y. Hayano, K. Yamaguchi, J. Hosokawa-Muto, K. Kuwata. Characterizing anti-prion compounds based on their binding properties to prion proteins: Implications as medical chaperones. Protein Sci. 22, 22-34 (2013), 査読有.
14. T. Kimura, T. Sako, Siqin, J. Hosokawa-Muto, Y. L. Cui, Y. Wada, Y. Kataoka, H. Doi, S. Sakaguchi, M. Suzuki, Y. Watanabe, K. Kuwata. Synthesis of an (11) C-labeled antiprion GN8 derivative and evaluation of its brain uptake by positron emission tomography. ChemMedChem, 8, 1035-1039 (2013), 査読有.

15. S. Endo, D. Hu, M. Suyama, T. Matsunaga, K. Sugimoto, Y. Matsuya, O. El-Kabbani, K. Kuwata, A. Hara, Y. Kitade, N. Toyooka. Synthesis and structure-activity relationship of 2-phenyliminochrome derivatives as inhibitors for aldo-keto reductase (AKR) 1B10. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 6378-6384, (2013), 査読有.
16. K. Kuwata, Logical design of medical chaperone for prion diseases. *Curr. Top. Med. Chem.*, 13, 2432-2440 (2013), 査読有.
17. A. Maeno, H. Matsuo, K. Akasaka, Tyrosine/tyrosinate fluorescence at 700MPa: A pressure unfolding study of chicken ovomucoid at pH12. *Biophys. Chem.*, 183, 57-63 (2013), 査読有.
18. R. Kitahara, K. Hata, H. Li, M. P. Williamson, K. Akasaka, Pressure-induced chemical shifts as probes for conformational fluctuations in proteins. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.*, 71, 35-58 (2013), 査読有.
19. 赤坂一之, 高圧 NMR で探る蛋白質のダイナミズム, 高圧力の科学と技術, 23, 3-12, (2013).
20. 鎌足雄司, T4 リゾチーム変異体の準安定状態の溶液構造, *ファルマシア*, 48, 980 (2012), 査読有.
21. E. Yanase, K. Nishimoto, Y. O. Kamatari, S. Nakatsuka. Isolation of a New Xanthylum-Related Pigment from Adzuki Beans *Vigna angularis*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1571-1572 (2012), 査読有.
22. M. Nada, H. Ohnishi, H. Tochio, Z. Kato, T. Kimura, K. Kubota, T. Yamamoto, Y. O. Kamatari, N. Tsutsumi, M. Shirakawa, N. Kondo. Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling. *Molecular Immunology*, 52, 108-116 (2012), 査読有.
23. M. Fukuoka, M. Minakuchi, A. Kawaguchi, K. Nagata, Y. O. Kamatari, K. Kuwata. Structure-based discovery of anti-influenza virus A compounds among medicines. *Biochim Biophys Acta.* 査読有, 1820, 90-95 (2012), 査読有.
24. 赤坂一之, 高圧蛋白質 NMR, *NMR (Bulletin of the Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan)*, 3, 38-45 (2012), 査読有.
25. T. Kubota, Y. Hamazoe, S. Hashiguchi, D. Ishibashi, K. Akasaka, N. Nishida, S. Katamine, S. Sakaguchi, R. Kuroki, T. Nakashima, K. Sugimura. Direct evidence of generation and accumulation of β -sheet-rich prion protein in scrapie-infected neuroblastoma cells with human IgG1 antibody specific for β -form prion protein. *J Biol Chem.*, 287, 14023-14039 (2012), 査読有.
- [学会発表](計 29 件)
- 鎌足雄司, 構造生物学・医学・論理的創薬拠点の維持と発展のために, 第四回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム, 2015年3月5日, 岐阜薬科大, 岐阜県岐阜市.
 - 鎌足雄司, 蛋白質の構造揺らぎと機能発現, 第25回 鴨叡会・生命分子化学科セミナー, 2014年12月19日, 京都府立大, 京都府京都市.
 - 鎌足雄司, 抗プリオン化合物の作用機構による分類, 岐阜長崎プリオンミーティング, 2014年12月5日, 長崎大, 長崎県長崎市.
 - 大橋祐美子, 山口芳樹, 鎌足雄司, 花島慎弥, 桑田一夫, 田中元雅, Sup35天然変性領域のアミロイド構造多形形成機構の解明/Local compact structure in an intrinsically disordered protein Sup35-NM determines amyloid conformation, 第53回NMR討論会, 2014年11月6日, 大阪大, 大阪府大阪市.
 - 鎌足雄司, 桑田一夫, プリオンの制御方法を学ぶ, 第87回日本生化学会大会, 2014年10月17日, 国立京都国際会館, 京都府京都市.
 - Y. O. Kamatari, M. Oda, T. Maruno, S. Shimizu, Y. Kobayashi, N. Ishiguro, 抗体 G2 の複数の抗原を特異的に認識する機構/Mechanism of multispecific recognition of monoclonal antibody G2, 第52回日本生物物理学会年会(BSJ2014), 2014年9月25日, 札幌コンベンションセンター, 北海道札幌市.
 - T. Mashima, F. Nishikawa, Y. O. Kamatari, T. Nagata, S. Nishikawa, K. Kuwata, M. Katahira, 新規プリオンアプタマーの探索とその構造研究/Search for novel aptamer against prion protein and its structural study, 第52回日本生物物理学会年会(BSJ2014), 2014年9月25日, 札幌コンベンションセンター, 北海道札幌市.
 - S. Shimizu, Y. Abe, Y. O. Kamatari, T. Ueda, T. Azuma, M. Oda, 抗体を用いた抗原蛋白質の揺らぎの検出/Detection of conformational dynamics of protein antigen by antibody, 第52回日本生物物理学会年会(BSJ2014), 2014年9月26日, 札幌コンベンションセンター, 北海道札幌市.

9. **鎌足雄司**, タンパク質の構造揺らぎと機能発現、論理的創薬, 第15回若手NMR研究会, 2014年7月13日, 生命の森リゾート, 千葉県長柄町
10. **鎌足雄司**, **赤坂一之**, **李華**, タンパク質機能発現におけるキャビティの重要性/Importance of cavities for protein function, 第14回日本蛋白質科学会年会, 2014年6月27日, ワークピア横浜, 神奈川県横浜市.
11. **清水翔平**, **鎌足雄司**, **丸野孝浩**, **小林祐次**, **石黒直隆**, **織田昌幸**, 異なるペプチドを認識する抗体G2の一本鎖Fv抗体の創製/Generation of single-chain Fv antibody G2 recognizing different peptides, 第14回日本蛋白質科学会年会, 2014年6月26日, ワークピア横浜, 神奈川県横浜市.
12. **鎌足雄司**, 構造生物学・医学・論理的創薬拠点の必要性, 第三回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム, 2014年3月, 岐阜大学, 岐阜県岐阜市.
13. **Y. O. Kamatari**, **M. Oda**, **T. Maruno**, **S. Shimizu**, **Y. Kobayashi**, **N. Ishiguro**, Characterization of multi specific monoclonal antibody G2 directed against chicken prion protein, The 2nd International Symposium of Dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions, 2014年1月, キャンパスプラザ京都, 京都府京都市.
14. **Y. Kamatari**, **M. Oda**, **T. Maruno**, **Y. Kobayashi**, **N. Ishiguro**, トリプリオンタンパク質に対する抗体 G2 の複数の抗原を特異的に認識する性質の特徴付け, Characterization of multispecific monoclonal antibody G2 directed against chicken prion protein. 第51回日本生物物理学会年会, 2013年10月, 国立京都国際会館, 京都府京都市.
15. **M. Katahira**, **T. Mashima**, **Y. Yamaoki**, **T. Nagata**, **F. Nishikawa**, **S. Nishikawa**, **Y. Kamatari**, **K. Kuwata**, 抗プリオン活性を示すアプタマー及びカリウムイオンに感応して活性がスイッチングするインテリジェントリボザイム, Aptamer that exerts anti-prion activity and intelligent ribozyme whose activity switches in response to K+. 第51回日本生物物理学会年会, 2013年10月, 国立京都国際会館, 京都府京都市.
16. **T. Mashima**, **F. Nishikawa**, **Y. O. Kamatari**, **M. Saimura**, **T. Nagata**, **S. Nishikawa**, **K. Kuwata**, **M. Katahira**, 抗プリオンアプタマーの構造学的基盤とその活性, Structural basis of anti-prion aptamer and its activity. 第51回日本生物物理学会年会, 2013年10月, 国立京都国際会館, 京都府京都市.
17. **鎌足雄司**, **李華**, **赤坂一之**, タンパク質の揺らぎの源としてのキャビティと水和, 第18回 生物関連高圧研究会 シンポジウム, 2013年9月, 岐阜大学, 岐阜県岐阜市.
18. **Y. O. Kamatari**, **S. Ohta**, **Y. Inoshima**, **M. Oda**, **T. Maruno**, **Y. Kobayashi**, **N. Ishiguro**, Identification and characterization of multispecific monoclonal antibody G2 directed against chicken prion protein, Asian Pacific Prion Symposium 2013 in Nagasaki, July 2013, タワーシティプラザ, 長崎県佐世保市.
19. **T. Nakagaki**, **K. Satoh**, **D. Ishibashi**, **T. Fuse**, **K. Sano**, **Y. O. Kamatari**, **K. Kuwata**, **K. Shigematsu**, **Y. Iwamaru**, **T. Takenouchi**, **H. Kitani**, **N. Nishida**, **R. Atarashi**, FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice, Asian Pacific Prion Symposium 2013 in Nagasaki, July 2013, タワーシティプラザ, 長崎県佐世保市.
20. **M. Tanaka**, **Y. Ohhashi**, **Y. Yamaguchi**, **Y. Kamatari**, **S. Hanashima**, **K. Kuwata**, Structural basis for conformational plasticity of yeast prion amyloid, Asian Pacific Prion Symposium 2013 in Nagasaki, July 2013, タワーシティプラザ, 長崎県佐世保市.
21. **K. Yamaguchi**, **Y. O. Kamatari**, **M. Fukuoka**, **R. Miyaji**, **K. Kuwata**, Nearly reversible conformational change of H2 amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments, Asian Pacific Prion Symposium 2013 in Nagasaki, July 2013, タワーシティプラザ, 長崎県佐世保市.
22. **鎌足雄司**, Characterization of anti-prion compounds according to the binding properties to the prion protein, 第15回若手NMR研究会, 2013年6月, 京都トラベラース・イン, 京都府京都市.
23. **真嶋司**, **西川富美子**, **鎌足雄司**, **藤原弘道**, **遠藤美紗**, **永田崇**, **小瀧努**, **西川諭**, **桑田一夫**, **片平正人**, プリオン蛋白質を標的とするRNA アプタマーの認識メカニズムとその抗プリオン活性, Mechanism of recognition of RNA aptamer as to prion protein and its anti-prion activity, 第13回日本蛋白質科学会年会, 2013年6月, とりぎん文化会館, 鳥取県鳥取市.
24. **大橋祐美子**, **山口芳樹**, **鎌足雄司**, **花島慎弥**, **桑田一夫**, **田中元**, 酵母プリオンSup35を用いたアミロイド構造多形形成メカニズムの解明, Mechanisms of amyloid conformational polymorphism in yeast prion Sup35, 第13回日本蛋白質科

- 学会年会, 2013年6月, とりぎん文化会館, 鳥取県鳥取市.
25. **鎌足雄司**, 構造生物学・医学・論理的創薬の拠点としての役割・成果・展望, 第二回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム, 2013年3月, 岐阜大学, 岐阜県岐阜市.
 26. **鎌足雄司**, Characterizing anti-prion compounds based on their binding properties to prion proteins: Implications as medical chaperones. 第6回BKCバイオインフォマティクスシンポジウム「生命進化と水」, 2013年1月, 立命館大学, 滋賀県草津市.
 27. **Y. O. Kamatari**, Y. Hayano, K. Yamaguchi, J. Hosokawa-Muto, **K. Kuwata**. 抗プリオン化合物のプリオンタンパク質への結合特性による分類. Characterization of anti-prion compounds according to the binding properties to the prion protein. 第50回日本生物物理学会年会, 2012年9月, 名古屋大, 愛知県名古屋市.
 28. **Y. O. Kamatari**, Y. Hayano, K. Yamaguchi, J. Hosokawa-Muto, **K. Kuwata**, Characterization of anti-prion compounds according to the binding properties to the prion protein, The 26th Annual Symposium of the Protein Society, 2012年8月, San Diego, U.S.A.
 29. **鎌足雄司**, 石川岳志, **桑田一夫**. ITC および SPR 法から得られた蛋白質-リガンド結合の熱力学的パラメータの比較, Comparison of thermodynamic parameters of protein-ligand binding obtained from ITC and SPR, 第12回日本蛋白質科学学会年会, 2012年6月, 名古屋国際会議場, 愛知県名古屋市.

〔図書〕(計 4 件)

1. H. Li, **Y. O. Kamatari**, Cavities and excited states in proteins, In High Pressure Bioscience (K. Akasaka, H. Matsuki eds.), Springer, in press.
2. 北原亮, **赤坂一之**, 9章 高圧力NMR」(寺島正秀編:揺らぎ・ダイナミクスと生体機能, 化学同人), 147-158, 2013
3. **赤坂一之**, 前野覚大, 第2節タンパク質(進化する食品高圧加工技術~基礎から最新の応用事例まで~), エヌ・ティエー・エス社, 2013.
4. **赤坂一之**, 前野覚大, 第13章 揺らぐ蛋白質構造を捉える-高圧NMR」(CSJ カレントレビュー 第17号『極限環境の生命科学』, 化学同人), 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 抗プリオン化合物のマレイン酸塩及び

その製造方法、並びにその医薬組成物
 発明者: **桑田一夫**
 権利者: 国立大学法人岐阜大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2014-23838
 出願年月日: 2014年02月10日
 国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 取得年月日:
 国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
鎌足雄司:
<http://www1.gifu-u.ac.jp/~kamatari/>
鎌足雄司:
<https://aris2.gifu-u.ac.jp/profile/ja.141u26.html>
 Yuji O Kamatari:
https://www.researchgate.net/profile/Yuji_Kamatari
鎌足雄司:
<http://researchmap.jp/kamatari/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鎌足雄司 (Kamatari, Yuji O.)

岐阜大学・生命科学総合研究支援センター・助教

研究者番号: 70342772

(2) 研究分担者

桑田一夫 (Kuwata, Kazuo)

岐阜大学・連合創薬医療情報研究科・教授
 研究者番号: 00170142

赤坂一之 (Akasaka, Kazuyuki)

近畿大学・先端技術総合研究所・教授
 研究者番号: 50025368

織田昌幸 (Oda, Masayuki)

京都府立大学・生命環境科学研究科(系)・准教授
 研究者番号: 20318231

(3) 連携研究者

石川岳志 (Ishikawa, Takeshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・准教授
 研究者番号: 80505909