

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06352

研究課題名(和文)細胞夾雑系における蛋白質の異常凝集の原理と制御

研究課題名(英文) Mechanism and regulation of protein aggregation in complicated cellular systems

研究代表者

後藤 祐児 (Goto, Yuji)

大阪大学・国際医工情報センター・特任教授

研究者番号：40153770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 99,400,000円

研究成果の概要(和文)：凝集は蛋白質の基本的な特性であり、中でも規則的な凝集であるアミロイド線維は、透析アミロイドーシスをはじめとするさまざまなアミロイドーシスの原因となる。本研究では、アミロイド線維の形成が、原因蛋白質の溶解度と過飽和によって支配されていることを明らかにした。次に透析アミロイドーシスの発症機構を独自に開発したアミロイド形成促進装置を用いて研究した。その結果、血清アルブミンを中心とする夾雑因子が高濃度に存在することがアミロイド線維形成を抑制していること、透析患者ではそのような抑制効果が低下することによって透析アミロイドーシスの発症にいたることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

透析アミロイドーシスやパーキンソン病などのアミロイドーシスは高齢化社会の深刻な問題であるが、それらの発症原理については不明な点が多い。本研究では、アミロイドーシス発症の原因物質であるアミロイド線維の形成が、溶解度や過飽和といった物理化学の基本原則に基づいて理解できることを明らかにした。さらに、細胞内外の夾雑系がアミロイド線維の形成を阻害し、ひいてはアミロイドーシス発症を抑制していることを示した。

研究成果の概要(英文)：Amyloid fibrils are ordered aggregates of denatured proteins associated with amyloidosis. By studying amyloid formation of various proteins, we showed that amyloid fibrils form above solubility by breaking supersaturation.

To clarify the mechanism of dialysis-related amyloidosis, we studied the effects of sera on beta2-microglobulin amyloid formation. Although sera inhibited amyloid formation, the inhibitory effects were weaker for sera collected from dialysis patients. When sera collected before and after maintenance dialysis treatments were compared, the latter inhibited amyloid formation more than the former. The results indicated that, although the inhibitory were deteriorated in dialysis patients, they were ameliorated by maintenance dialysis treatments. Among serum components, serum albumin prevented amyloid formation based on macromolecular crowding effects. The model constructed assuming accumulative effects of risk factors will be useful for predicting the onset of disease.

研究分野：蛋白質科学

キーワード：蛋白質 生体分子 老化 蛋白質凝集 アミロイド線維 過飽和 溶解度 相転移

1. 研究開始当初の背景

凝集は蛋白質の基本的な特性であり、アミロイド凝集から不定形凝集まで多様である。中でも変性蛋白質が形成する規則的なアミロイド線維は、アルツハイマー病やパーキンソン病、透析アミロイドーシスなどさまざまなアミロイドーシスの原因となる。そこで凝集を物理化学の原理に基づいて理解することは、蛋白質の基本的特性を明らかにするだけでなく、高齢化社会の深刻な問題であるアミロイドーシスの予防や治療の基盤にもなる。代表者は、蛋白質の凝集を、「溶解度」、「過飽和」、「結晶性および不定形凝集の区別」などの物理化学的原理に基づいて理解することを目指した研究を行ってきた。また、超音波照射によって蛋白質の過飽和状態が解消して、アミロイド線維が効率的に形成することを明らかにし、超音波によってアミロイド線維形成を誘導、評価する装置 HANABI を開発してきた。しかしながら、一連の研究は精製された蛋白質を用いて試験管内で行ったものであり、細胞内、あるいは生体内においてさまざまな分子がしばしば高濃度で共存する夾雑系を対象としてはいなかった。

2. 研究の目的

生体におけるアミロイド線維の形成機構やそれを原因とするアミロイドーシスを理解するには、夾雑系におけるアミロイド線維形成を研究し、理解することが重要である。本研究では、試験管内モデルシステムにおけるアミロイド線維の形成機構をさらに研究すると共に、「夾雑系における凝集」を対象とした研究を実施して、その実態と原理、疾患との関係に迫ることを目指した。

3. 研究の方法

このために、(1)試験管内夾雑モデル系での凝集の分子機構を、さまざまな物理化学的手法によって調べた。(2)凝集には結晶性のアミロイド線維とアモルファス状態が存在する。これらを区別する方法を開発すると共に、両者が夾雑環境でどのように変化するかを解析した。(3)生体におけるアミロイド線維形成を理解するために、線虫モデル系を構築すると共に、透析患者の血清を用いた生体夾雑系研究を実施した。

4. 研究成果

(1) 試験管内夾雑モデル系と凝集機構

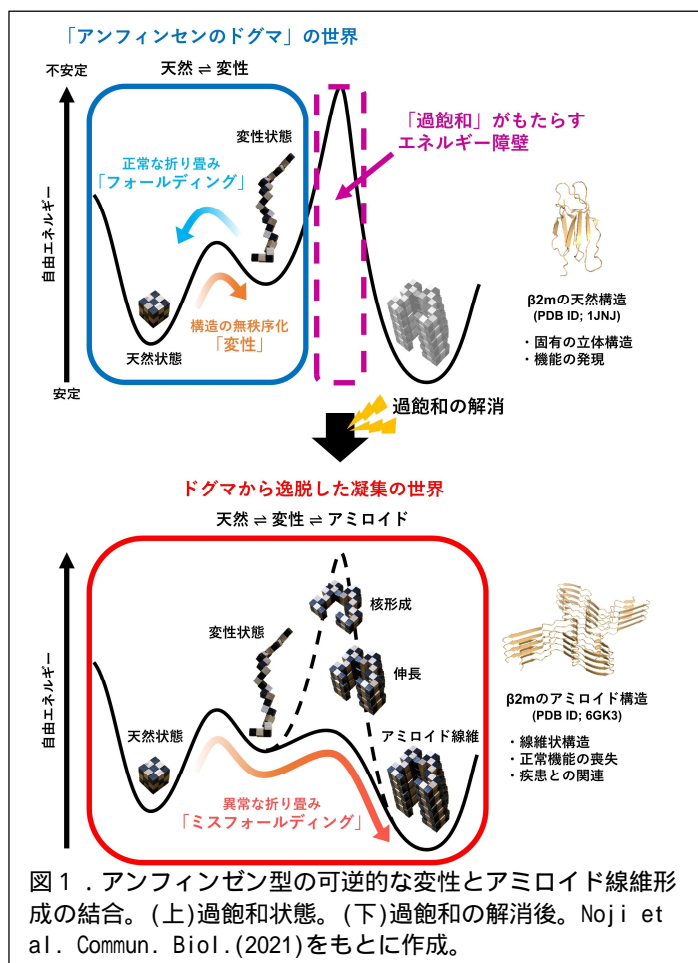
・夾雑系によるアミロイド形成の抑制: 透析アミロイドーシスの原因蛋白質である 2 ミクログロブリンとその酵素分解混合物を用いることにより、細胞内夾雑系を模倣したモデル系を構築した。

アミロイド線維形成を、蛍光、NMR で観測することによって、夾雑系における分子間相互作用が、アミロイド線維形成を抑制することを示した。

・等電点アミロイド形成: シヌクレインが等電点 pH (=4.7)、低イオン強度条件下でアミロイド線維を形成することを見出した。NMR を用いた残基レベルの解析を行い、その分子機構を示した。等電点 pH を含むさまざまな条件において、蛋白質の溶解度が低下することによりアミロイド線維ができることの一般性を示した。

・温度依存性: 中性 pH では 2 ミクログロブリンのアミロイド線維はできにくいと考えられていたが、高温にすることによってアミロイド線維が比較的容易に形成することを明らかにした。温度がこれまで考えられてきた以上にアミロイド形成の重要な誘導因子であることを示した。

・アンフィンゼンのドグマとアミロイド線維: 2 ミクログロブリンを用いて、従来可逆的に進行す



と思われていた熱変性(アンフィンゼンのドグマ)も、攪拌などのアジテーションによって過飽和を解消することによって不可逆となり、アミロイド線維の形成に至ることを明らかにした。さらにアンフィンゼン型の可逆的な変性とアミロイド線維形成を定式化して結合することができた。次に、18種類の蛋白質やペプチドを用いて、この一般性を検証した。

・**アミロイド形成促進因子**: ポリリン酸が、アミロイド線維形成を著しく促進することを明らかにした。ポリリン酸に依存したアミロイド線維形成は、静電的相互作用と、ホフマイスター塩析効果の2つの異なる機構によって起きることを示した。また、SDSやヘパリン、塩などに依存したアミロイド線維形成反応が、リガンド結合機構、あるいは添加剤による蛋白質の溶解度の変化の両方の機構によって説明できることを示した。

・**ポリフェノール**: シヌクレインのアミロイド線維形成に対するポリフェノールの効果を調べた。水に溶けにくいポリフェノールは、シヌクレインと結合することにより、その溶解度を下げアミロイド形成を促進した。他方、水に溶けやすいポリフェノールはシヌクレインと結合することにより溶解度を上げ、アミロイド形成を阻害した。このような添加物とアミロイド原性蛋白質の相互作用による溶解度の変化によって、アミロイド線維形成が理解できることを示した。

・**強酸**: 強酸がもたらす高い陰イオンによってアミロイド線維が形成することを、2ミクログロブリンを用いて明らかにした。強酸性条件で滅菌が行われる場合があるが、強酸はアミロイド線維形成をむしろ促進する可能性があることがわかった。

(2) アミロイド線維とアモルファス凝集

・**相図**: 結晶性のアミロイド線維とアモルファス凝集が、塩濃度や温度に依存してどのように変化するかを、熱力学的、速度論的に解析した。温度と塩濃度に依存した構造状態の相図を作成して、凝集が「溶解度」、「過飽和」、「結晶性析出とアモルファス凝集」によって一般的な溶質の析出と同様に理解できることを示した。また、相図によってさまざまな蛋白質のアミロイド性の差異が説明できることを示した。

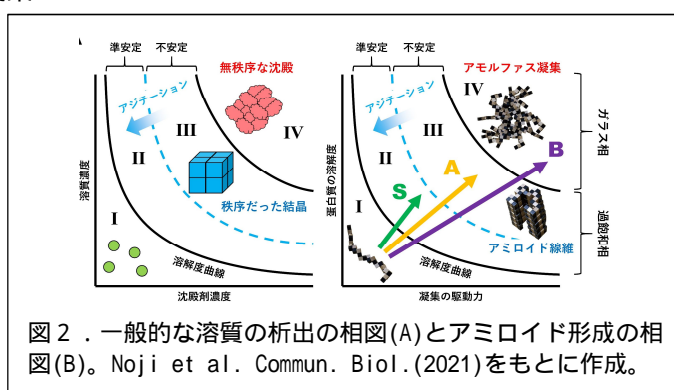


図2. 一般的な溶質の析出の相図(A)とアミロイド形成の相図(B). Noji et al. Commun. Biol. (2021)をもとに作成。

・**アミロイド線維の原子構造**: 大阪

大学蛋白質研究所の固体 NMR の研究グループ、クライオ電顕の研究グループと共同研究を実施して、2ミクログロブリンのアミロイド線維の原子レベルの構造解析を進めた。また、透析アミロイドーシスを起こす変異体 V27M のネイティブ結晶構造(6M1B)を決定した。

(3) 生体夾雑系

・**線虫モデル**: パーキンソン病の原因となるシヌクレインを過剰発現する線虫モデルを構築した。このモデル系でアミロイド線維の形成を確認した。

・**透析患者血清**: 2ミクログロブリンのアミロイド線維形成を、透析患者の血清と、アミロイド形成を加速する装置 HANABI を用いて調べた。血清は夾雑系効果によってアミロイド形成を抑制したが、透析患者においては抑制効果が低下していた。また週3回行われる透析後、抑制効果は回復していた。抑制効果は血清アルブミンの濃度によって決まることがわかった。つまり、透析患者においては血清中のアルブミン濃度が低下して、アミロイド形成が起きやすくなっているが、透析医療によってアルブミン濃度は一時的に高まり、抑制効果は回復する。アルブミン濃度に依存したリスクが長年にわたる透析で蓄積することによって、透析アミロイドーシスの発症に至ることを考察した。本結果は、夾雑系におけるアミロイド線維形成とアミロイドーシスの発症機構を明らかにする特に重要な成果である。

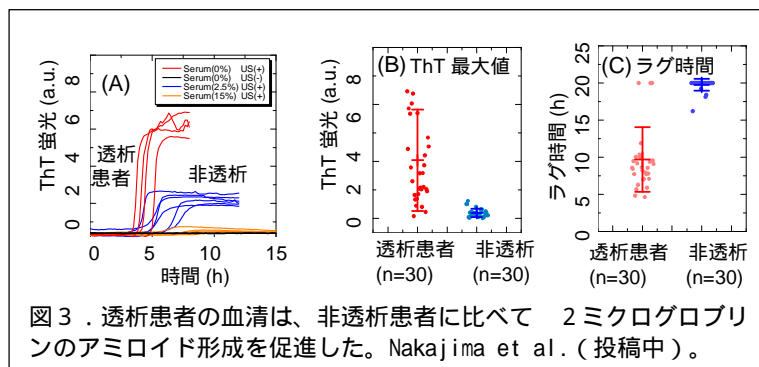


図3. 透析患者の血清は、非透析患者に比べて2ミクログロブリンのアミロイド形成を促進した。Nakajima et al. (投稿中)。

(4) まとめ:

以上により溶解度と過飽和によって決まるアミロイド線維形成が、生体内の夾雑系を更なる因子として生命現象を制御している実態の物理化学的理解を大きく広げることができた。これを発展させることにより、アミロイドーシスの予防や治療にも貢献することが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 33件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Goto Yuji, Nakajima Kichitaro, Yamaguchi Keiichi, So Masatomo, Ikenaka Kensuke, Mochizuki Hideki, Ogi Hirotsugu	4. 巻 153
2. 論文標題 Development of HANABI, an ultrasonication-forced amyloid fibril inducer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105270 ~ 105270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2021.105270	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 Bulyaki Eva, Kun Judit, Molnar Tamas, Papp Alexandra, Micsonai Andras, Vadaszi Henrietta, Marialigeti Borbala, Kovacs Attila, Gellen Gabriella, Yamaguchi Keiichi, Lin Yuxi, So Masatomo, Jazsi Mihaly, Schlosser Gitta, Lee Young-Ho, Liliom Karoly, Goto Yuji, Kardos Jozsef	4. 巻 10
2. 論文標題 Pathogenic D76N Variant of α 2-Microglobulin: Synergy of Diverse Effects in Both the Native and Amyloid States	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 1197 ~ 1197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology10111197	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 Yamaguchi Keiichi, Hasuo Kenshiro, So Masatomo, Ikenaka Kensuke, Mochizuki Hideki, Goto Yuji	4. 巻 297
2. 論文標題 Strong acids induce amyloid fibril formation of α 2-microglobulin via an anion-binding mechanism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101286 ~ 101286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.101286	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 Noi Kentaro, Ikenaka Kensuke, Mochizuki Hideki, Goto Yuji, Ogi Hirotsugu	4. 巻 93
2. 論文標題 Disaggregation Behavior of Amyloid Fibrils by Anthocyanins Studied by Total-Internal-Reflection-Fluorescence Microscopy Coupled with a Wireless Quartz-Crystal Microbalance Biosensor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 11176 ~ 11183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.1c01720	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 So Masatomo, Kimura Yuto, Yamaguchi Keiichi, Sugiki Toshihiko, Fujiwara Toshimichi, Aguirre Cesar, Ikenaka Kensuke, Mochizuki Hideki, Kawata Yasushi, Goto Yuji	4. 巻 30
2. 論文標題 Polyphenol solubility alters amyloid fibril formation of synuclein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Protein Science	6. 最初と最後の頁 1701 ~ 1713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pro.4130	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 Yamaguchi Keiichi, So Masatomo, Aguirre Cesar, Ikenaka Kensuke, Mochizuki Hideki, Kawata Yasushi, Goto Yuji	4. 巻 296
2. 論文標題 Polyphosphates induce amyloid fibril formation of -synuclein in concentration-dependent distinct manners	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100510 ~ 100510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100510	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 Nakajima Kichitaro, Noi Kentaro, Yamaguchi Keiichi, So Masatomo, Ikenaka Kensuke, Mochizuki Hideki, Ogi Hirotsugu, Goto Yuji	4. 巻 73
2. 論文標題 Optimized sonoreactor for accelerative amyloid-fibril assays through enhancement of primary nucleation and fragmentation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ultrasonics Sonochemistry	6. 最初と最後の頁 105508 ~ 105508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultsonch.2021.105508	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 Sawada Maya, Yamaguchi Keiichi, Hirano Miki, Noji Masahiro, So Masatomo, Otzen Daniel, Kawata Yasushi, Goto Yuji	4. 巻 36
2. 論文標題 Amyloid Formation of -Synuclein Based on the Solubility- and Supersaturation-Dependent Mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 4671 ~ 4681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.0c00426	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 Mizuno Hiroki, Hoshino Junichi, So Masatomo, Kogure Yuta, Fujii Takeshi, Ubara Yoshifumi, Takaichi Kenmei, Nakaniwa Tetsuko, Tanaka Hideaki, Kurisu Genji, Kametani Fuyuki, Nakagawa Mayuko, Yoshinaga Tsuneaki, Sekijima Yoshiki, Higuchi Keiichi, Goto Yuji, Yazaki Masahide	4. 巻 28
2. 論文標題 Dialysis-related amyloidosis associated with a novel 2-microglobulin variant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 42 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2020.1813097	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 Okuwaki Rina, Shinmura Iori, Morita Shiki, Matsugami Akimasa, Hayashi Fumiaki, Goto Yuji, Nishimura Chiaki	4. 巻 1868
2. 論文標題 Distinct residual and disordered structures of alpha-synuclein analyzed by amide-proton exchange and NMR signal intensity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics	6. 最初と最後の頁 140464 ~ 140464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2020.140464	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 Nakajima Kichitaro, Yamazaki Tomoya, Kimura Yuki, So Masatomo, Goto Yuji, Ogi Hirotsugu	4. 巻 11
2. 論文標題 Time-Resolved Observation of Evolution of Amyloid- Oligomer with Temporary Salt Crystals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 6176 ~ 6184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.0c01487	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 Yuzu Keisuke, Yamamoto Naoki, Noji Masahiro, So Masatomo, Goto Yuji, Iwasaki Tetsushi, Tsubaki Motonari, Chatani Eri	4. 巻 120
2. 論文標題 Multistep Changes in Amyloid Structure Induced by Cross-Seeding on a Rugged Energy Landscape	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 284 ~ 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2020.12.005	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 Noji Masahiro, Samejima Tatsushi, Yamaguchi Keiichi, So Masatomo, Yuzu Keisuke, Chatani Eri, Akazawa-Ogawa Yoko, Hagihara Yoshihisa, Kawata Yasushi, Ikenaka Kensuke, Mochizuki Hideki, Kardos Jozsef, Otzen Daniel E., Bellotti Vittorio, Buchner Johannes, Goto Yuji	4. 巻 4
2. 論文標題 Breakdown of supersaturation barrier links protein folding to amyloid formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01641-6	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 該当する

1. 著者名 Yamamoto Suguru, Sasahara Kenichi, Domon Mio, Yamaguchi Keiichi, Ito Toru, Goto Shin, Goto Yuji, Narita Ichiei	4. 巻 13
2. 論文標題 pH-Dependent Protein Binding Properties of Uremic Toxins In Vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 116 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins13020116	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 Zhang Chun-ming, Yamaguchi Keiichi, So Masatomo, Sasahara Kenji, Ito Toru, Yamamoto Suguru, Narita Ichiei, Kardos Jozsef, Naiki Hironobu, Goto Yuji	4. 巻 116
2. 論文標題 Possible mechanisms of polyphosphate-induced amyloid fibril formation of 2-microglobulin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 12833 ~ 12838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1819813116	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 Araki Katsuya, Yagi Naoto, Aoyama Koki, Choong Chi-Jing, Hayakawa Hideki, Fujimura Harutoshi, Nagai Yoshitaka, Goto Yuji, Mochizuki Hideki	4. 巻 116
2. 論文標題 Parkinson's disease is a type of amyloidosis featuring accumulation of amyloid fibrils of synuclein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 17963 ~ 17969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1906124116	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 Sasahara Kenji, Yamaguchi Keiichi, So Masatomo, Goto Yuji	4. 巻 294
2. 論文標題 Polyphosphates diminish solubility of a globular protein and thereby promote amyloid aggregation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 15318 ~ 15329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008662	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 Noji Masahiro, Sasahara Kenji, Yamaguchi Keiichi, So Masatomo, Sakurai Kazumasa, Kardos Jazsef, Naiki Hironobu, Goto Yuji	4. 巻 294
2. 論文標題 Heating during agitation of 2-microglobulin reveals that supersaturation breakdown is required for amyloid fibril formation at neutral pH	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 15826 ~ 15835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.009971	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 Muta Hiroya, So Masatomo, Sakurai Kazumasa, Kardos Jozsef, Naiki Hironobu, Goto Yuji	4. 巻 58
2. 論文標題 Amyloid Formation under Complicated Conditions in Which 2-Microglobulin Coexists with Its Proteolytic Fragments	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 4925 ~ 4934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.9b00917	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 Taricska Nora, Horvath Daniel, Menyhard Dora K., Akontz Kiss Hanna, Noji Masahiro, So Masatomo, Goto Yuji, Fujiwara Toshimichi, Perczel Andras	4. 巻 26
2. 論文標題 The Route from the Folded to the Amyloid State: Exploring the Potential Energy Surface of a Drug Like Miniprotein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 1968 ~ 1978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201903826	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 Furukawa Koki, Aguirre Cesar, So Masatomo, Sasahara Kenji, Miyanoiri Yohei, Sakurai Kazumasa, Yamaguchi Keiichi, Ikenaka Kensuke, Mochizuki Hideki, Kardos Jozsef, Kawata Yasushi, Goto Yuji	4. 巻 2
2. 論文標題 Isoelectric point-amyloid formation of α -synuclein extends the generality of the solubility and supersaturation-limited mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Research in Structural Biology	6. 最初と最後の頁 35 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crstbi.2020.03.001	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 Ito Toru, Yamamoto Suguru, Yamaguchi Keiichi, Sato Mami, Kaneko Yoshikatsu, Goto Shin, Goto Yuji, Narita Ichiei	4. 巻 295
2. 論文標題 Inorganic polyphosphate potentiates lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory response	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 4014 ~ 4023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.011763	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 Yamamoto Naoki, Akai Taiki, Inoue Rintaro, Sugiyama Masaaki, Tamura Atsuo, Chatani Eri	4. 巻 58
2. 論文標題 Structural Insights into the Inhibition of Amyloid Fibril Formation by Fibrinogen via Interaction with Prefibrillar Intermediates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2769 ~ 2781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.9b00439	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 茶谷絵理; 後藤祐児	4. 巻 578
2. 論文標題 分子夾雑の生命化学(5) 分子夾雑のタンパク質物理化学 - 蛋白質凝集研究の進展とこれから	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 現代化学(化学同人)	6. 最初と最後の頁 26-30
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 Adachi, M., Noji, M., So, M., Sasahara, K., Kardos, J., Naiki, H., and Goto	4. 巻 293(38)
2. 論文標題 Aggregation-phase diagrams of 2-microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 14775-14785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.004683	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 Noji, M., So, M., Yamaguchi, K., Hojo, H., Onda, M., Akazawa-Ogawa, Y., Hagihara, Y. and Goto, Y.	4. 巻 57(37)
2. 論文標題 Heat-induced aggregation of hen ovalbumin suggests a key factor responsible for serpin polymerization.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 5415-5426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.8b00619	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 Kakuda, K., Ikenaka, K., Araki, K., So, M., Aguirre, C., Kajiyama, Y., Konaka, K., Noi, K., Baba, K., Tsuda, H., Nagano, S., Ohmichi, T., Nagai, Y., Tokuda, T., El-Agnaf, O., Ogi, H., Goto, Y. and Mochizuki, H.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Ultrasonication-based rapid amplification of α -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42399-0	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 Chatani, E., Yamamoto, N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Recent progress on understanding the mechanisms of amyloid nucleation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 527-534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12551-017-0353-8	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 Sakurai Kazumasa, Yagi Masanori, Konuma Tsuyoshi, Takahashi Satoshi, Nishimura Chiaki, Goto Yuji	4. 巻 56
2. 論文標題 Non-Native α -Helices in the Initial Folding Intermediate Facilitate the Ordered Assembly of the α -Barrel in α -Lactoglobulin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 4799 ~ 4807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.7b00458	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 Matsushita Y., Sekiguchi H., Wong C. Jae, Nishijima M., Ikezaki K., Hamada D., Goto Y., Sasaki Y. C.	4. 巻 7
2. 論文標題 Nanoscale Dynamics of Protein Assembly Networks in Supersaturated Solutions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14022-7	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 Hall Damien, Kinjo Akira R., Goto Yuji	4. 巻 542
2. 論文標題 A new look at an old view of denaturant induced protein unfolding	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 40 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2017.11.011	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 Nitani Ayame, Muta Hiroya, Adachi Masayuki, So Masatomo, Sasahara Kenji, Sakurai Kazumasa, Chatani Eri, Naoe Kazumitsu, Ogi Hirotsugu, Hall Damien, Goto Yuji	4. 巻 292
2. 論文標題 Heparin-dependent aggregation of hen egg white lysozyme reveals two distinct mechanisms of amyloid fibrillation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 21219 ~ 21230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.813097	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 Goto Yuji, Adachi Masayuki, Muta Hiroya, So Masatomo	4. 巻 10
2. 論文標題 Salt-induced formations of partially folded intermediates and amyloid fibrils suggests a common underlying mechanism	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 493 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12551-017-0370-7	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22件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Yuji GOTO
2. 発表標題 Linking protein folding and amyloid formation by breaking the supersaturation barrier
3. 学会等名 Amyloid School Budapest (Web Seminar), Budapest, Hungary (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuji GOTO
2. 発表標題 Linking protein folding and amyloid formation by breaking the supersaturation barrier
3. 学会等名 5th Ulm Meeting; Biophysics of Amyloid Formation. (Virtual meeting), Ulm University, Germany (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuji GOTO
2. 発表標題 Linking protein folding and amyloid formation by breaking the supersaturation barrier
3. 学会等名 ZOOMinar on "Molecular Bases of Proteinopathies", University of Michigan, USA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuji Goto
2. 発表標題 Amyloid fibril formation of proteins limited by supersaturation.
3. 学会等名 University College London-Osaka University Strategic Partnership Kick-off Event (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Goto
2. 発表標題 Aggregation phase diagram shows a competitive mechanism for supersaturation-limited and -unlimited transition.
3. 学会等名 The 10th Toyota RIKEN International Workshop on Science of Life Phenomena Woven by Water and Biomolecules (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Goto
2. 発表標題 Comprehensive understanding of supersaturation-limited protein aggregation.
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program Seminar: Toward a cure for amyloid diseases: a successful example of precision and translational medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村 美里;山本 直樹;山口 圭一;宗 正智;後藤 祐児;茶谷 絵理
2. 発表標題 トランスサイレチンのアミロイド線維形成に対するプロテアーゼの効果
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eri Chatani
2. 発表標題 Observation of phospholipid membrane disruption associated with the fibrillation of amyloid beta peptide.
3. 学会等名 One-Day Discussion Meeting on Dynamics of Chemical and Biological Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eri Chatani;Takato Hiramatsu;Ha Seongmin;Yuki Masuda;Mitsuru Yasuda;Mika Ishigaki;Keisuke Yuzu;Yukihiro Ozaki
2. 発表標題 Use of iodine staining as a sensitive probe to distinguish diverse structures of insulin amyloid fibrils.
3. 学会等名 UIm Meeting-Biophysics of Amyloid Formation (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Goto, Yuji
2. 発表標題 Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation.
3. 学会等名 The Astbury Conversation: Allostery in Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Goto, Yuji
2. 発表標題 Supersaturation-limited phase transition of denatured proteins and its role in amyloidosis.
3. 学会等名 60th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Goto, Yuji
2. 発表標題 Toward Understanding the Comprehensive Mechanism of Protein Aggregation
3. 学会等名 International Symposium on Molecular Mechanism of Progression and Therapeutics of Amyloidosis in Shinshu (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤 祐児
2. 発表標題 蛋白質凝集研究の歴史とアミロイドーシスの原理解明への展望
3. 学会等名 第91回日本生化学会シンポジウム「アミロイドーシス発症の原理に基づく予測と予防の新展開」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Goto, Yuji
2. 発表標題 Aggregation phase diagram shows a competitive mechanism for supersaturation-limited and -unlimited transition
3. 学会等名 Ulm Meeting: Biophysics of Amyloid Formation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茶谷 絵理、後藤 祐児
2. 発表標題 分子夾雑環境での蛋白質凝集反応-アミロイド線維形成にもたらす他分子の共存効果
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会 ワークショップ「分子夾雑の蛋白質科学」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 茶谷 絵理
2. 発表標題 アミロイド線維の核形成に見られるタンパク質分子の集合挙動
3. 学会等名 新学術領域「中分子戦略」「分子夾雑化学」ジョイントシンポジウム 第21回生命化学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chatani, Eri
2. 発表標題 Exploring multi-step nucleation mechanisms of amyloid fibrils
3. 学会等名 Ulm Meeting: Biophysics of Amyloid Formation（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Goto
2. 発表標題 Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation.
3. 学会等名 The 2nd Joint Symposium of IPR, Osaka University, and RSC, ANU: Protein Structure and Function（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 後藤祐児
2. 発表標題 細胞夾雑系における蛋白質凝集の原理解明と制御を目指して
3. 学会等名 分子夾雑系の生命化学 第1回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuji Goto
2. 発表標題 Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation.
3. 学会等名 The 3rd Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 後藤祐児
2. 発表標題 蛋白質の凝集と過飽和と生命科学の開拓
3. 学会等名 長岡技術科学大学特別講演会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 後藤祐児
2. 発表標題 蛋白質研究の歴史における凝集の位置づけと展望
3. 学会等名 蛋白研セミナー：産業応用を志向するタンパク質溶液研究 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 野地真広・後藤祐児、「相転移、相分離と溶解度、過飽和」、pp 19-25、	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 416
3. 書名 現代化学増刊46「相分離生物学の全貌」、白木賢太郎編	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 超音波発生部材、超音波照射装置および超音波変性観察装置	発明者 後藤祐児、荻博次 他	権利者 大阪大学、コ ナ電気
産業財産権の種類、番号 特許、6958876	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

大阪大学・国際医工情報センター、蛋白質凝集制御デバイス寄附研究部門 https://supersaturation.sakura.ne.jp/
--

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	茶谷 絵理 (Chatani Eri) (00432493)	神戸大学・理学研究科・准教授 (14501)	削除：2020年2月12日

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			
ハンガリー	エトパッシュローランド大学			
オーストラリア	オーストラリア国立大学			
英国	ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン			
イタリア	ウディネ大学			
ドイツ	ミュンヘン工科大学			
デンマーク	オーフス大学			
ポーランド	ワルシャワ大学			