

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 10 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293006

研究課題名(和文) アポリポタンパク質によるHDL産生・代謝調節機構の物理化学的基盤解明と創薬展開

研究課題名(英文) Physicochemical mechanism on formation and metabolism of HDL particles by apolipoproteins

研究代表者

齋藤 博幸 (Saito, Hiroyuki)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60300919

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、血中や脳内でのコレステロール代謝平衡を調節しているヘリックス型アポリポタンパク質であるアポA-IとアポEについて、(1) HDL非結合-結合型構造間の動的平衡コンフォメーションに関する蛍光分光学的解析、(2) ABCA1トランスポータータンパク質との相互作用を介したHDL形成反応の物理化学的基盤解明と新たなHDL検出法の開発、(3) 遺伝的変異アポリポタンパク質の高次構造異常が引き起こす機能欠損・疾患発症の物理化学的メカニズム解明などを行うことで、アポリポタンパク質によるHDL産生・代謝調節機構の物理化学的基盤解明を進めた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have focused on the exchangeable helical apolipoproteins such as apoA-I and apoE that regulate cholesterol metabolism in plasma and brain. We mainly performed the following three projects: (1) fluorescence analyses of dynamic conformations of apolipoproteins between lipid-free and HDL-bound forms, (2) development of the novel method to detect HDL formation based on physicochemical studies of ABCA1-mediated formation of HDL particles, and (3) physicochemical mechanism of gene mutation-induced structural disorder and dysfunction of apolipoproteins. Our results provide novel and useful insights to understand structural basis for apolipoprotein-mediated HDL formation and metabolism.

研究分野：生物物理化学

キーワード：アポリポタンパク質 HDL コンフォメーション 抗体 アミロイド 脂質膜 糖鎖

## 1. 研究開始当初の背景

生体内のコレステロールは、肝臓で合成されたコレステロールが低密度リポタンパク質 (LDL) によって末梢組織へ輸送される経路と、逆に末梢組織の余剰コレステロールが高密度リポタンパク質 (HDL) によって肝臓へと転送される経路との動的平衡によって恒常性が保たれている。脂質異常症の薬物療法において、LDL 低下をターゲットとした予防・治療技術の開発が一段落した現在、HDL 代謝改善技術の開発が次の最大の課題となっている。しかしながら、LDL と比較して複雑である HDL 代謝システムに対する科学的理解が不十分であることが、HDL 標的療法開発の障害となっている。

アポリポタンパク質とは、細胞外脂質輸送システムであるリポタンパク質代謝を制御しているタンパク質群である。特に、可逆的脂質結合能を有するヘリックス型アポリポタンパク質であるアポ A-I とアポ E は、それぞれ血中及び脳内で産生される HDL の主要構成タンパク質として、HDL 粒子の産生、成熟、取り込みなどの過程を調節している。例えば血中の HDL 粒子は、脂質非結合型 (lipid-free) アポ A-I のヘリックス領域が、細胞表面に存在する ABC トランスポーター A1 (ABCA1) や高曲率を有する膜領域と相互作用することによって形成されることが示されている。特に、HDL 新生と細胞コレステロール排出の主要因子である ABCA1 とアポ A-I との相互作用は、遺伝的 HDL 欠損症として知られていたタンジール病の原因が ABCA1 遺伝子の変異による細胞とアポ A-I との反応障害であることが示されて以降、血漿 HDL 濃度の制御過程として注目を集め、今日までの多くの細胞生物学的・生化学的研究によって、ABCA1 を含めた ABC トランスポータータンパク質の HDL 形成・細胞コレステロール搬出における役割が明らかにされている。

一方、脳内では、血液脳関門によって体循環系から隔てられた独自のコレステロール代謝系が存在し、その制御を司るのがアポ E-HDL 粒子である。脳内の HDL は、主にアストロサイトやミクログリアによって分泌されたアポ E によって産生され、神経細胞へのコレステロール供給を担うことで神経突起の伸長やシナプス形成に重要な役割を果たしている。このアポ E-HDL 代謝系は、脳内アミロイド ( $A\beta$ ) の分解・除去やパーキンソン病などの神経変性疾患に対する保護作用に関与している可能性も指摘されている。アルツハイマー病発症危険因子であるアポ E4 は、野生型であるアポ E3 の 112 番目のシステインがアルギニンに置換された多型 (アイソフォーム) の一つであるが、申請者らはその HDL コレステロール搬出・供給能力がアポ E3 に比べて著しく劣ることを明らかにしている。しかしながら、このアポ E アイソフォームによる脳内 HDL 代謝調節異常と神経変性疾患病理発現との関連性については、未解明

のままである。

## 2. 研究の目的

以上の背景から本研究では、血中や中枢神経系 (脳内) でのコレステロール代謝平衡を調節しているヘリックス型アポリポタンパク質であるアポ A-I とアポ E について、それらの

(1) HDL 非結合-結合型構造間の動的平衡コンフォメーションに関する物理化学的解析

(2) ABC トランスポータータンパク質との相互作用を介した HDL 形成過程に関する物理化学的・細胞生物学的解析

(3) 遺伝子変異や多型によるタンパク質高次構造変化とコレステロール代謝調節機能異常・欠損との構造作用相関解析

などの横断的・統合的解析を行うことで、アポリポタンパク質による HDL 産生・代謝調節機構の物理化学的基盤を解明するとともに、コレステロール代謝制御システムの破綻によって引き起こされる脂質異常症やアミロイドーシス、神経変性疾患などに対する新たな予防・治療法開発のための科学的基盤構築を目指した。

## 3. 研究の方法

ヒトアポ A-I やアポ E アイソフォーム及びそれらの変異体は、遺伝子工学による変異の導入と大腸菌 BL21(DE3) 株を用いた大量発現系によって作製した。アポ A-I 機能部位フラグメントペプチドは Fmoc 固相合成法によって作製した。

得られたアポリポタンパク質や脂質との複合体化により作製した初期型及び球形人工 HDL について、円偏光二色性 (CD) やフーリエ変換赤外分光による二次構造解析並びに部位特異的蛍光標識法による高次構造解析を行った。また、HDL の抗動脈硬化活性の指標の一つとして、マクロファージ細胞等からのコレステロール除去活性の評価を行った。さらに、HDL 結合アポ A-I コンフォメーションの検出を目的とした抗アポ A-I 抗体は、ヒトアポ A-I を用いたマウス過免疫・B 細胞ハイブリドーマ法により作製し、ELISA やバイオレイヤー干渉法によるスクリーニング評価を行った。

アミロイドーシス変異アポ A-I に関しては、組織沈着領域として知られる N 末 1-83 残基フラグメントを作製し、アミロイド線維形成性の速度論的・熱力学的解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) アポ A-I による HDL 産生反応の物理化学的解析と創薬展開

まず、環境感受性蛍光プローブである NBD で部位特異的に標識したアポ A-I を用い、HDL アポ A-I の動的結合平衡についての詳細な速度論的・熱力学的解析を行った。その結果、HDL 結合アポ A-I 分子は半減期 10 分程度の動的交換反応状態にあり、エンタルピー的には

不利だがエントロピー的には有利な遷移状態を経て結合・解離を繰り返していることが明らかとなった(図1: 発表論文19)。このようなアポA-Iの結合解離特性は、アポA-Iの細胞コレステロール除去活性と密接に関連していると考えられる。

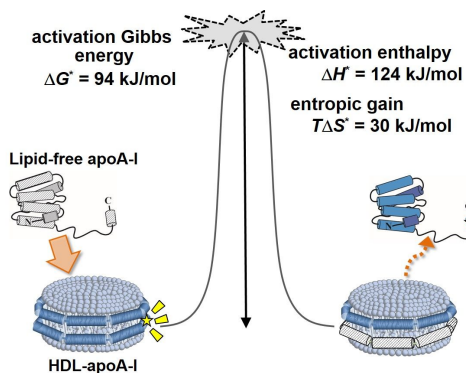


図1. HDL結合アポA-Iと遊離アポA-Iとの交換反応の動的エネルギー状態図

また、HDL粒子の形成や成熟の過程でアポA-I分子の高次構造(コンフォーメーション)が大きく変化することに着目し、蛍光分子で標識したアポA-Iタンパク質を用いた簡便なHDL産生検出法の開発に成功した(発表論文22)。細胞からHDLを産生する際には、アポA-I分子のヘリックスの束が脂質に結合して大きく開くような構造変化を起こすが(図2)、この構造変化を蛍光分子の環境変化として検出できることを見出した。この方法によって、従来の煩雑なコレステロール抽出・定量法に比べて短時間で多サンプルの処理が可能となり、ハイスループット化も容易である。しかしながら、円盤状の初期型HDLと成熟型の球形HDLのような多様な形態のHDL亜分画を識別するには、さらなるブレイクスルーが必要であると考えられる。

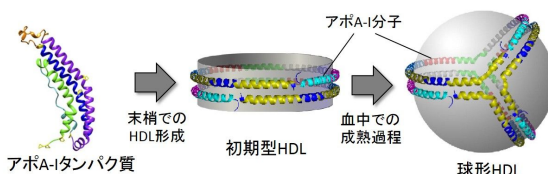


図2. HDL形成に伴うアポA-Iコンフォーメーション変化のモデル図

## (2) アポEアイソフォームの動的HDL結合平衡挙動の解析

アポEアイソフォームの構造情報に基づいた部位特異的システイン残基導入とチオール基反応性/環境感受性蛍光プローブ標識により、アポE分子内のN末及びC末ドメイン各領域の構造特異性や脂質膜結合挙動を独立して評価可能な蛍光分光的手法を世界で初めて確立した(発表論文21)。例えば、N末ドメインヘリックス領域にS94C変異を導入し、さらに蛍光分子であるアクリロダンを

標識することで(図3)、脂質膜結合に伴うN末ヘリックスバンドルの構造変化(opening)を、分子内トリプトファン-アクリロダן間蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)測定からリアルタイムで観測することが可能となった。

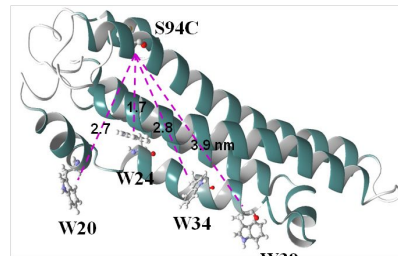


図3. アポE4のN末ドメインヘリックスバンドル構造におけるFRET測定モデル図

本手法を用いて、これまで推定されていたアポEの経時的な二段階脂質膜結合挙動や脂質結合構造の多様性を直接実験的に証明することに初めて成功した。アポEは水溶液中で自己会合によって多量体を形成する傾向が強く、未だNMRやX線結晶構造解析等による詳細構造解明は成功していない。したがって、本研究で確立した領域特異的蛍光分光解析法は、低解像度ながらアポEアイソフォームの高次構造変化をリアルタイムで追跡するには非常に有効であると考えられる。

## (3) HDLの抗動脈硬化活性の迅速定量化を目的とした新規抗HDL抗体の創製

HDLのコレステロール除去活性の指標となる結合アポA-I分子の高次構造(コンフォーメーション)の微小な差異の検出を目的として、マウス過免疫・B細胞ハイブリドーマ法による抗ヒトアポA-I抗体の作製を行った。ELISAあるいはバイオレイヤー干渉法によるスクリーニングの結果、いくつかの領域特異的抗アポA-I抗体が得られ(図4)なかでも44-65残基領域内をエピトープとする抗体は、アポA-Iのランダムコイルからヘリックスへの構造転移を検出できることが明らかとな

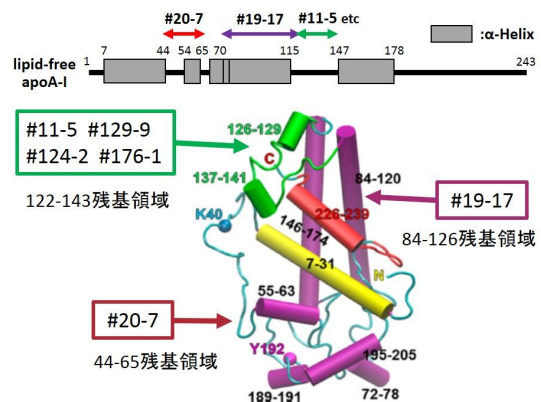


図4. 特異的抗アポA-I抗体候補のエピトープ領域を、アポA-Iの水溶液二次構造(上図、PNAS 106, 19005, 2009)あるいは三次構造モデル(下図、Biochemistry 53, 7625, 2014)上で示した。

り、HDL 形成に伴うアポ A-I の微小構造変化を識別できる可能性が示された。

さらに、開発した新規抗アポ A-I 抗体を利用した HDL コンフォメーション特異的高感度イムノアッセイ系の構築を行った。今後、HDL 亜分画の細胞コレステロール除去活性等の抗動脈硬化作用との相関解析を行うことで、従来の HDL コレステロール量に代わる新たな指標としての HDL 活性の迅速定量化が可能な測定方法として、血漿 HDL 亜分画測定への適用が期待される。

#### (4) アミロイドーシス変異アポ A-I によるアミロイド線維形成の分子機構解明

アポ A-I は、その可逆的な脂質結合機能ゆえに不安定で柔軟な高次構造を有しており、変異や酸化などの修飾によってアミロイド線維化を起しやすいたことが知られている。ヒトアポ A-I では、家族性アミロイドーシス（アミロイドポリニューロパチー III 型）の原因となる遺伝子変異が 20 種類近く知られており、多くの場合、N 末側約 10-kDa フラグメントの臓器沈着が検出される。

そこで、典型的なアミロイドーシス変異として知られている Iowa (G26R) をターゲットとし、その全長変異体や組織沈着領域である N 末フラグメントのアミロイド線維形成性や線維形態の評価を、線維結合蛍光プローブや透過型電子顕微鏡、原子間力顕微鏡観察などによって行った。その結果、Iowa (G26R) 変異が、アポ A-I の N 末 1-83 残基フラグメントのアミロイド線維化を著しく促進することや、生体脂質膜環境での線維化を調節していることを世界に先駆けて明らかにした（図 5：発表論文 14, 31）。また、アポ A-I アミロイド線維形成が糖鎖環境としてのヘパリン存在下で促進されることが確認された（発表論文 1）。さらに、アポ A-I アミロイド線維による細胞毒性のメカニズムとして、細胞表面ヘパラン硫酸との相互作用やオートファジー/リソソーム系の関与を見出している（発表論文 6, 13）。

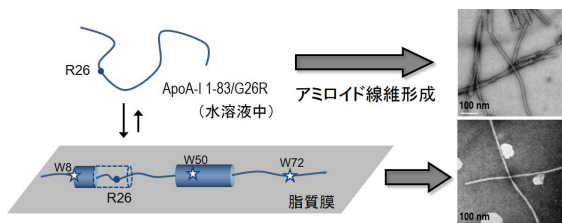


図 5. 水溶液中あるいは脂質膜環境での Iowa (G26R) 変異型アポ A-I によるアミロイド線維形成モデル

#### 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 32 件)

1. Mikawa S., Mizuguchi C., Nishitsuji K., Baba T., Shigenaga A., Shimanouchi T.,

Sakashita N., Otaka A., Akaji K., and Saito H. Heparin Promotes Fibril Formation of the N-Terminal Fragment of Amyloidogenic Apolipoprotein A-I. *FEBS Lett.* 査読有, 590(20), 3492-3500 (2016)  
DOI: 10.1002/1873-3468.12426

2. Daimon Y., Kamei N., Kawakami K., Takeda-Morishita M., Izawa H., Takechi-Haraya Y., Saito H., Sakai H., and Ariga K. Dependence of Intestinal Absorption Profile of Insulin on Carrier Morphology Composed of  $\beta$ -Cyclodextrin-grafted Chitosan. *Mol. Pharm.* 13(12), 4034-4042 (2016)  
DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00561
3. Hasan M., Tarashima N., Fujikawa K., Ohgita T., Hama S., Tanaka T., Saito H., Minakawa N., and Kogure K. The Novel Functional Nucleic Acid iRed Effectively Regulates Target Genes Following Cytoplasmic Delivery by Faint eElectric Treatment. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 査読有, 17(1), 554-562 (2016)  
DOI: 10.1080/14686996.2016.1221726
4. Sakane A., Yoshizawa S., Nishimura M., Tsuchiya Y., Matsushita N., Miyake K., Horikawa K., Imoto I., Mizuguchi C., Saito H., Ueno T., Matsushita S., Haga H., Deguchi S., Mizuguchi K., Yokota H., and Sasaki T. Conformational Plasticity of JRAB/MICAL-L2 Provides 'Law and Order' in Collective Cell Migration. *Mol. Biol. Cell* 査読有, 27(20), 3095-3108 (2016)  
DOI: 10.1091/mbc.E16-05-0332
5. Girysh M., Gorbenco G., Maliyov I., Trusova V., Mizuguchi C., Saito H., and Kinnunen, P. Combined Thioflavin T - Congo Red Fluorescence Assay for Amyloid Fibril Detection. *Methods Appl. Fluoresc.* 査読有, 4(3), 034010 (2016)  
DOI: 10.1088/2050-6120/4/3/034010
6. Kameyama H., Nakajima H., Nishitsuji K., Mikawa S., Uchimura K., Kobayashi N., Okuhira K., Saito H., and Sakashita N. Iowa Mutant Apolipoprotein A-I (ApoA-I<sub>Iowa</sub>) Fibrils Target Lysosomes. *Sci. Rep.* 査読有, 6, 30391 (2016)  
DOI: 10.1038/srep30391
7. Nishitsuji K., Saito H., and Uchimura K. Enzymatic Remodeling of Heparan Sulfate: A Therapeutic Strategy for Systemic and Localized Amyloidoses? *Neur. Regener. Res.* 査読有, 11(3), 408-409 (2016)  
DOI: 10.4103/1673-5374.179043
8. Takechi-Haraya Y., Nadai R., Kimura H., Nishitsuji K., Uchimura K., Sakai-Kato K., Kawakami K., Shigenaga A., Kawakami T., Otaka A., Hojo H., Sakashita N., and Saito H. Enthalpy-driven Interactions with Sulfated Glycosaminoglycans Promote Cell Membrane Penetration of Arginine Peptides. *BBA - Biomembranes* 査読有, 1858(6), 1339-1349 (2016)  
DOI: 10.1016/j.bbamem.2016.03.02
9. Kariyazono H., Nadai R., Miyajima R., Takechi-Haraya Y., Baba T., Shigenaga A.,



- Okuhira K., Otaka A., and Saito H. Formation of Stable Nanodiscs by Bihelical Apolipoprotein A-I Mimetic Peptide. *J. Peptide Sci.* 査読有, 22(2), 116-122 (2016)  
DOI: 10.1002/psc2847
10. Nakajima H., Nishitsuji K., Kawashima H., Kuwabara K., Mikawa S., Uchimura K., Akaji K., Kashiwada Y., Saito H., and Sakashita N. The Polyphenol (-)-Epigallocatechin 3-Gallate Prevents Amyloidosis of ApoA-I<sub>Iowa</sub> In Vitro and Protects Human Embryonic Kidney 293 Cells from the Amyloid Cytotoxicity. *Amyloid* 査読有, 23(1), 17-25 (2016)  
DOI: 10.3109/13506129.2015.1113167
  11. 新村 航, 假屋園大和, 木村 仁, 齋藤博幸 ナノディスクのサイズ制御と安定性におけるアポ A-I ヘリックス構造の役割. *膜 (Membrane)* 査読有, 41 巻 (2), 74-80 (2016)  
[https://www.jstage.jst.go.jp/browse/membrane/41/2/\\_contents/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/browse/membrane/41/2/_contents/-char/ja/)
  12. 齋藤博幸 アポリポタンパク質によるアミロイド線維形成の分子機構. *生化学* 88 巻 (4 号), 492-496 (2016)  
DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2016.880492
  13. Kuwabara K., Nishitsuji K., Uchimura K., Hung S-C, Mizuguchi M., Nakajima H., Mikawa S., Kobayashi N., Saito H., and Sakashita N. Cellular Interaction and Cytotoxicity of the Iowa Mutation of Apolipoprotein A-I (ApoA-I<sub>Iowa</sub>) Amyloid Mediated by Sulfate Moieties of Heparan Sulfate. *J. Biol. Chem.* 査読有, 290, 24210-24221 (2015)  
DOI: 101074/jbc.M115.652545
  14. Mizuguchi C., Ogata F., Mikawa S., Tsuji K., Baba T., Shigenaga A., Shimanouchi T., Okuhira K., Otaka A., and Saito H. Amyloidogenic Mutation Promotes Fibril Formation of the N-terminal Apolipoprotein A-I on Lipid Membranes. *J. Biol. Chem.* 査読有, 290, 20947-20959 (2015)  
DOI: 10.1074/jbcM115.664227
  15. Ohmoto T., Nishitsuji K., Yoshitani N., Mizuguchi M., Yanagisawa Y., Saito H., and Sakashita N. A specific acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitor, K604, suppresses proliferation of U251-MG glioblastoma cells. *Mol. Med. Rep.* 査読有, 12, 6037-6042 (2015)  
DOI: 103892/mmr.2015.4200.
  16. Gorbenko G., Trusova V., Girysh M., Adachi E., Mizuguchi C., Akaji K., and Saito H. FRET Evidence for Untwisting of Amyloid Fibrils on the Surface of Model Membranes. *Soft Matter* 査読有, 11, 6223-6234 (2015)  
DOI: 10.1039/c5sm00183h
  17. Trusova, V., Gorbenko, G., Girysh, M., Adachi E., Mizuguchi C., Sood R., Kinnunen P., and Saito H. Membrane Effects of N-Terminal Fragment of Apolipoprotein A-I: A Fluorescent Probe Study. *J. Fluoresc.* 査読有, 25, 253-261 (2015)  
DOI: 10.1007/s10895-015-1501-9
  18. Takechi-Haraya Y., Tanaka K., Tsuji K., Asami Y., Izawa H., Shigenaga A., Otaka A., Saito H., and Kawakami K. Molecular Complex Composed of  $\beta$ -Cyclodextrin-grafted Chitosan and pH-Sensitive Amphipathic Peptide for Enhancing Cellular Cholesterol Efflux under Acidic pH. *Bioconjug. Chem.* 査読有, 26, 572-581 (2015)  
DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00037
  19. Handa D., Kimura H., Oka T., Takechi Y., Okuhira K., Phillips M. C., and Saito H. Kinetic and Thermodynamic Analyses of Spontaneous Exchange between High Density Lipoprotein-Bound and Lipid-Free Apolipoprotein A-I. *Biochemistry* 査読有, 54, 1123-1131 (2015)  
DOI: 10.1021/bi501345j
  20. Gorbenko G., Trusova V., Girysh M., Adachi E., Mizuguchi C., and Saito H. Interactions of Lipid Membranes with Fibrillar Protein Aggregates. *Adv. Exp. Med. Biol.* 総説, 855, 135-55 (2015)
  21. Mizuguchi C., Hata M., Dhanasekaran P., Nickel M., Phillips M. C., Lund-Katz S., and Saito H. Fluorescence Study of Domain Structure and Lipid Interaction of Human Apolipoproteins E3 and E4. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids* 査読有, 1841, 1716-1724 (2014)  
DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.09.019
  22. Omura R., Nagao K., Kobayashi N., Ueda K., and Saito H. Direct Detection of ABCA1-dependent HDL Formation Based on Lipidation-induced Hydrophobicity Change in ApoA-I. *J. Lipid Res.* 査読有, 55, 2423-2431 (2014)  
DOI: 10.1194/jlr.D049445
  23. Nguyen D., Dhanasekaran P., Nickel M., Mizuguchi C., Watanabe M., Saito H., Phillips M. C., and Lund-Katz S. Influence of Domain Stability on the Properties of Human Apolipoprotein E3 and E4 and Mouse Apolipoprotein E. *Biochemistry* 査読有, 53, 4025-4033 (2014)  
DOI: 10.1021/bi500340z
  24. Adachi E., Kosaka A., Tsuji K., Mizuguchi C., Kawashima H., Shigenaga A., Nagao K., Akaji K., Otaka A., and Saito H. The Extreme N-terminal Region of Human Apolipoprotein A-I Has a Strong Propensity to Form Amyloid Fibrils. *FEBS Lett.* 査読有, 588, 389-394 (2014)  
DOI: 10.1016/j.febslet.2013.11.031.
  25. Girysh M., Gorbenko G., Trusova V., Adachi E., Mizuguchi C., Nagao K., Kawashima H., Akaji K., Lund-Katz S., Phillips M. C., and Saito H. Interaction of Thioflavin T with Amyloid Fibrils of Apolipoprotein A-I N-terminal Fragment: Resonance Energy Transfer Study. *J. Struct. Biol.* 査読有, 185, 116-124 (2014)  
DOI: 10.1016/j.sbs.2013.10.017.
  26. Kitayama H., Takechi Y., Tamai N., Matsuki H., Yomota C., and Saito H. Thermotropic Phase Behavior of Hydrogenated Soybean

- Phosphatidylcholine-Cholesterol Binary Liposome Membrane. *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, 62, 58-63 (2014)  
DOI: <http://doi.org/10.1248/cpb.c13-00587>
27. Nagao K., Hata M., Tanaka K., Takechi Y., Nguyen D., Dhanasekaran P., Lund-Katz S., Phillips M. C., and Saito H. The Roles of C-Terminal Helices of Human Apolipoprotein A-I in Formation of High-Density Lipoprotein Particles. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids* 査読有, 1841, 80-87 (2014)  
DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.10.005.
28. Takechi Y., Saito H., and Okamura E. Slow Tumbling but Large Protrusion of Phospholipids in the Cell Sized Giant Vesicle. *Chem. Phys. Lett.* 査読有, 570, 136-140 (2013)  
DOI: 10.1016/j.cplett.2013.03.048
29. Nguyen D., Nickel M., Mizuguchi C., Saito H., Lund-Katz S., and Phillips M. C. Interactions of Apolipoprotein A-I with High Density Lipoprotein Particles. *Biochemistry* 査読有, 52, 1963-1972 (2013)  
DOI: 10.1021/bi400032y.
30. Tanaka, M., Takamura, Y., Kawakami, T., Aimoto, S., Saito H., and Mukai T. Effect of Amino Acid Distribution of Amphipathic Helical Peptide Derived from Human Apolipoprotein A-I on Membrane Curvature Sensing. *FEBS Lett.* 査読有, 587, 510-515 (2013)  
DOI: 10.1016/j.febslet.2013.01.026.
31. Adachi E., Nakajima H., Mizuguchi C., Dhanasekaran P., Kawashima H., Nagao K., Akaji K., Lund-Katz S., Phillips M. C., and Saito H. Dual Role of an N-terminal Amyloidogenic Mutation in Apolipoprotein A-I: Destabilization of Helix Bundle and Enhancement of Fibril Formation. *J. Biol. Chem.* 査読有, 288, 2848-2856 (2013)  
DOI: 10.1074/jbc.M112.428052.
32. 齋藤博幸 アポA-I変異によるアミロイド線維形成. *医学のあゆみ* 247 巻(11号), 1175-1176 (2013)  
<http://www.ishiyaku.co.jp/magazines/ayumi/AyumiBookDetail.aspx?BC=924711>

〔学会発表〕(計 66 件)

1. 灘井亮, 原矢佑樹, 西辻和親, 内村健治, 加藤くみ子, 重永章, 川上徹, 大高章, 北條裕信, 坂下直実, 齋藤博幸、アルギニンペプチドのグリコサミノグリカン糖鎖を介した細胞膜透過機構に関する物理化学的解析、日本薬学会第 137 年会、2017.3.25-27、仙台国際センター(宮城県仙台市)
2. 三河志穂, 木村仁, 扇田隆司, 森田いずみ, 大山浩之, 小林典裕, 齋藤博幸、ApoA-I 構造特異抗体の開発に向けた抗体評価系の確立、日本薬学会第 137 年会、2017.3.25-27、仙台国際センター(宮城県仙台市)

他 64 件

〔図書〕(計 1 件)

1. Saito H., *et. al*, Springer Inc., Lipids in Protein Misfolding, *Adv. Exp. Med. Biol.* 855, pp.135-55 (2015)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

研究室ホームページ:

<http://labo.kyoto-phu.ac.jp/bukka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 博幸 (SAITO, Hiroyuki)  
京都薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 60300919

(2) 研究分担者

笠原 二郎 (KASAHARA, Jiro)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授  
研究者番号: 10295131

(3) 連携研究者

赤路 健一 (AKAJI, Kenichi)  
京都薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 60142296

大高 章 (OTAKA, Akira)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授  
研究者番号: 20201973

岡村 恵美子 (OKAMURA, Emiko)  
姫路獨協大学・薬学部・教授  
研究者番号: 00160705

小林 典裕 (KOBAYASHI, Norihiro)  
神戸薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 90205477

北河 修治 (KITAGAWA, Shuji)  
神戸薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 00108911

道川 誠 (MICHIKAWA, Makoto)  
名古屋市立大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 40270912

(4) 研究協力者  
なし