

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 4 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：2012～2016

課題番号：24111006

研究課題名(和文)免疫神経インターフェースにおけるシグナル授受の構造的基盤

研究課題名(英文)Structural basis for the cell-cell communication at the neuro-immune interface

研究代表者

高木 淳一(TAKAGI, JUNICHI)

大阪大学・たんぱく質研究所・教授

研究者番号：90212000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 117,400,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、構造生物学的手法を用いて、細胞が免疫器官との間で直接的な接着を介してシグナルを授受するメカニズムを明らかにする研究をおこなった。その結果、基底膜に対する細胞の接着をつかさどる主要な受容体である $\alpha 6 \beta 1$ インテグリンの構造を明らかにし、細胞ナビゲーションに関わるセマフォリンシグナルを受け取るプレキシンについてその作動機序の解明と創薬につながり得る修飾化合物の取得を果たした。さらに、神経や上皮が生体恒常性を発揮するために利用する神経細胞や幹細胞上の重要な鍵分子の発見や構造決定を通して、広い意味での細胞間シグナル授受メカニズムに迫る成果を複数あげた。

研究成果の概要(英文)：In this research I aimed at understanding the molecular mechanism of cellular signal reception from the immune organs via direct cell-cell attachments using structural methods. The major methods include x-ray crystallography and electron microscopy (EM). As a result, we determined for the first time the three dimensional structure of the laminin receptor $\alpha 6 \beta 1$ integrin at atomic resolution. We also deduced the signaling mechanism of plexins, the semaphorin receptors, by using EM imaging technique. Other accomplishments include the isolation of a macrocyclic peptide that modulates plexinB1 signaling via allosteric mechanism, together with the clarification of its mode of action by crystallography. We also discovered multiple key molecules on neuronal cells or stem cells implicated in the homeostasis, and performed biochemical as well as structural analyses to elucidate inter-cellular signaling mechanisms in a broad biological contexts.

研究分野：構造生物学

キーワード：免疫-神経インターフェース X線結晶構造解析 電子顕微鏡イメージング インテグリン セマフォリン

1. 研究開始当初の背景

免疫細胞は「旅する細胞」である。しかもその移動は血流にのった受動的なものではなく、運動能を自ら制御しながらとどまるべきところを知り、そこから脱出するタイミングを知り、環境に影響を受けながら同時に影響を与えられ、それぞれの特定の機能を時空間的に正しく発揮することが出来るものである。この能力を保証するのが免疫器官への細胞の繫留と脱離、それに伴うシグナルの授受である。よって、細胞の物理的接着機構と、接着によるシグナル伝達機構の解明は、広く細胞生物学一般の重要課題であると同時に免疫現象のダイナミックな制御を知る上で極めて重要な要件となっている。しかも、動く細胞の挙動を考える上では長期的な遺伝子発現の変化などではなく、細胞が外部環境（ストローマ細胞やマトリックス）に触れたまさにそのときの素反応が重要であるため、分子間相互作用に還元される接着、接触現象を直接に理解する必要が有る。構造生物学はそれらの素反応の実体を原子、分子レベルで記述することで、個々の素反応の役割について曖昧さのない基盤を与えるものであり、我々はこれまでそのような考えに基づいた研究を続けてきた。本新学術領域において免疫学研究者と緊密な連携をとる機会に恵まれたことで、構造生物学と高次免疫現象研究の融合研究をすすめる条件が整った。

2. 研究の目的

免疫応答とは免疫細胞が免疫器官という「場」あるいは「コンテキスト」を理解して自らの挙動を変えていくプロセスであり、両者の出会うインターフェースで起こるダイナミックな反応がその後のネットワーク形成・制御を左右する。本提案の新学術領域では、血球系細胞という「移動する細胞」が、全身に配置されたストローマ細胞や細胞外マトリックスを主成分とするリンパ器官をめぐりながら旅をすることで精緻な免疫システムを構築していることに注目し、その全体像にせまるべく分子レベルから個体レベルまでの様々な研究を重層的に行う計画を立案した。そのうち本課題では、構造生物学的手法を用いて、細胞が免疫器官との間で直接的な接着を介してシグナルを授受するメカニズムを明らかにする研究を担当する。本研究領域のカバーする幅広い研究スペクトラムの中でも最も下層原理に近い、原子・分子分解能の三次元立体構造について曖昧さのない情報を得ることによって、他の計画研究によって明らかにされる高次の免疫現象に分子基盤を与え、さらにはシステムの総合的理解に不可欠な個別反応についての検証可能な分子メカニズムを提唱する。

3. 研究の方法

1. 接着受容体の解析: 代表者はインテグリンをはじめとする細胞接着分子の動的立体

構造を X 線結晶学および電子顕微鏡イメージングにより解明してきたが、免疫インターフェースで重要な役割を果たす $\beta 1$ インテグリンの立体構造解明に成功した (Nagai et al J. Cell Biol, 2012)。 $\beta 1$ インテグリンは血液細胞がストローマ細胞上の接着分子やマトリックス成分を認識する際に主要な役割を果たすと考えられているが、多くの研究者の試みにもかかわらずこれまでその原子分解能の立体構造は解明できていなかった。我々が初めて明らかにした構造によって、 $\beta 1$ インテグリンがリガンドを認識する際の特異性と親和性を左右する構造上の特徴が明らかになり、特定の機能を変える様な変異体のデザインが可能になった。また、得られた構造は $\beta 1$ インテグリンの蛋白質部分だけではなく、糖鎖部分がその機能に重要な役割を担っている可能性を示唆し、さらにはこれまで鍵と鍵穴のように考えられてきた分子認識機構に分子の「柔軟さ」という概念を入れることの必要性を提起するものであった。そこで本研究では、(1) X 線結晶構造解析という静的な構造情報に加え、(2) 多様な構造アンサンブルを捉えることが可能な単粒子解析と、(3) *in situ* (現場での) 構造情報を得るための細胞・組織電子顕微鏡イメージングを駆使して、インテグリンおよびそれを包含する接着マシナリーのダイナミックな特徴を捉えることをめざした。

2. シグナリング受容体の解析: セマフォリン (Sema)・プレキシン (Plex) 系は免疫系や神経系における細胞移動の key regulator である。代表者らは、膜結合型リガンドである Sema6A と、その受容体 PlexA2 について、それら単独 (つまりシグナル伝達以前) および複合体 (すなわちシグナル伝達時) の結晶構造解明に成功し、その構造に基づいてこれまでの常識に反する全く新しいシグナル伝達メカニズムを提唱している (Nature 2010)。それは、細胞膜上での単純な受容体のクラスターリングではなく、受容体分子の細胞膜に対する相対的な角度 (傾き) が細胞内の G A P 活性を制御するという考え方であり、可溶性因子によるシグナルと違ってセマフォリンシグナルが細胞同士の直接接触によって引き起こされることに呼応するのではないかと予想した。しかしこれはまだ仮説の段階であり、その検証のためにはさらなる構造解析と細胞を用いた変異体の解析が必要である。本研究の期間内に、免疫細胞の運動制御により深く関わるセマフォリンサブクラス、およびその受容体に関する原子分解能構造解析をすすめ、さらには細胞上あるいはリポソーム表面に提示した分子を用いて生化学的手法と電子顕微鏡イメージングを駆使してその構造変化メカニズムを明らかにする。

4. 研究成果

【平成 24 年度】

研究 1 (インテグリン受容体系): まずは未

だに構造情報がまったく無いラミニン結合性 $\alpha 6\beta 1$ インテグリンについて、 $\alpha 6$ および $\beta 1$ サブユニットのそれぞれN末端領域からなる「頭部フラグメント」を動物細胞発現系を用いて作成した。CHO-lec3.2.8.1 細胞を用いて安定発現株を取得し、組み替えフラグメントの大量精製を行った結果、微結晶を得るに至った。ただしこの結晶は構造解析に耐えるものでは無かったため、結晶化シャペロンとしての利用を念頭に、 $\alpha 6\beta 1$ インテグリン特異的な結合能をもつ環状ペプチドの探索を行い、7種類のペプチドを単離した。研究2(セマフォリンシグナル系):セマフォリン・プレキシン系を中心とした細胞間シグナル授受メカニズムの解明に関しては、異なるサブタイプや樹状細胞ナビゲーションに関わる分子群に対して構造解析を行った。具体的には、シグナリング機構の解明において重要であるプレキシンの「ストーク領域」の構造を明らかにするため、ヒトおよびマウスプレキシンA1とA2の細胞外ドメイン蛋白質について、HEK細胞を用いての細胞外領域全長を含む断片を発現する細胞を樹立し、同フラグメントを単離精製して負染色電子顕微鏡イメージングに供した。

【平成25年度】

この年度の途中から、サブテーマとしてインテグリン系とセマフォリン系に加え、(3)神経細胞やニッチ細胞の恒常性維持に働く蛋白質の構造機能解析も行った。

研究1(インテグリン受容体系):ラミニン結合性 $\alpha 6\beta 1$ インテグリンについては、結晶化を目指してコンストラクトの改良と、構造安定化のための抗 $\alpha 6$ 抗体フラグメントの作成を行った。また、フィブロネクチン受容体である $\alpha 5\beta 1$ インテグリンをヒト胎盤から精製する方法を確立し、これを脂質二重膜(ナノディスク)に活性のある状態で組み込み、電子顕微鏡イメージングに供することが出来る品質の試料調製に成功した。研究2(セマフォリンシグナル系):Sema受容体のPlexinの2つのサブタイプ(A1およびD1)について、その細胞外領域蛋白質を作成して電顕イメージングによりその全体構造の可視化に世界で初めて成功した。両受容体は予想外にもC字型にカーブした形状をもち(図1)、細胞上に存在する時にはSema結合部位である頭部が下を向いてしまう。この形状が本当に生理的なものを捉えているのか、もしそうならどのようなシグナル伝達メカニズムが想定されるのかという疑問が深まり、次年度以降の研究方針を変更することにした。また、神経系および免疫系で働くSema3Aについて、

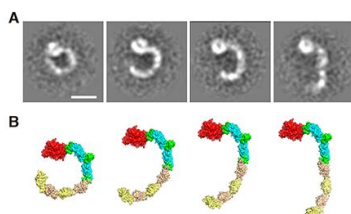


図1 PlexinA1細胞外領域の電顕構造(A)とその構造モデル(B)

その受容体結合に必須の構造モチーフを同定することに成功した。研究3(神経、ニッチ細胞系):ドイツMDC研究所のWilnow博士と共同研究により、ニューロン特異的受容体蛋白質sorLAについて、それがアミロイドペプチドを結合してリソソーム分解系へ運ぶことにより、アルツハイマー病発症から脳を守る働きをしていることを発見した。この成果はScience Translational Medicine誌に掲載され、新聞などメディアで紹介された。

【平成26年度】

研究1(インテグリン受容体系): $\alpha 6\beta 1$ インテグリンについては、構造安定性に関するこれまでの検討結果を元にデザインした組み換え蛋白質を大量に精製して結晶化を開始したが年度内に良好な結晶は得られなかった。しかし、関口清俊博士と共同でリガンドであるラミニン断片の結晶化を試み、ついにそれに成功した。 $\alpha 5\beta 1$ インテグリンについては脂質二重膜(ナノディスク)に組み込み、ネガティブ染色による電子顕微鏡を用いて一分子イメージングに成功した。研究2(セマフォリンシグナル系):昨年度の成果を受けて、Sema3A受容体のPlexin A1について、企業との共同研究を開始し、アゴニスト活性をもつ抗体の取得に成功するとともに、そのエピトープ同定および複合体の電顕イメージングも達成した。この結果、Plexinは細胞膜上である特定の配向で2量体化したときにのみシグナル伝達を引き起こすことがわかった(図2)。これとは別に、骨形成シグナルに関わるSema4Dシグナルを受容するPlexin B1について、その活性を阻害する能力をもつ環状ペプチドを東京大学の菅裕明教授と共同で探索し、発見した。このペプチドは骨粗鬆症の治療薬の開発につながる可能性を秘めている。その作用メカニズムを探るために、ペプチドとPlexinB1の複合体の構造解析を進め、結晶化に成功した。また、神経系および免疫系で働くSema3Aについて、マウスとヒト両方の蛋白質を認識する活性阻害抗体の開発にも成功した。ネイティブなSema3Aを認識する抗体の樹立は極めて珍しい。

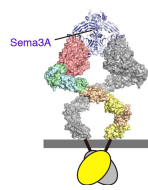


図2 PlexinA1の2量体による活性化モデル

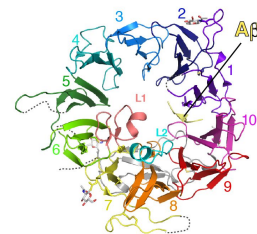


図3 sorLA Vps10pドメインの結晶構造

研究3(神経、ニッチ細胞系):昨年に引き続きニューロン特異的受容体蛋白質sorLAについての構造生物学的研究をおこない、アミロイドペプチドを結合して居る状態で複合体の結晶構造解析に成功し(図3)、その成果が論文(Nature Struct Mol Biol誌)になる

とともに各種メディアにも取り上げられた。また、ニッチ細胞から産生され幹細胞の維持や分化に必須な Wnt 蛋白質について、活性を保ったままの精製に成功した。

【平成 27 年度】

研究 1 (インテグリン受容体系) : $\alpha 6 \beta 1$ インテグリンについては、いわゆる「結晶化シャペロン」法を採用し、複数の抗インテグリン抗体 (抗 $\alpha 6$ 抗体 GoH3、抗 $\beta 1$ 抗体 TS2/16 など) の scFv あるいは Fab 断片を網羅的に生産し始めた。これらは不成功に終わったが、本研究室で最近開発した新規デザイン抗体フラグメントである Fv-clasp に変換したバージョンを試みた結果、TS2/16 において良好な結晶を得ることに初めて成功した。放射光施設において 3.37Å 分解能の回折データ取得も果たし、構造解析の可能性が大きく高まった。 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンのナノディスク再構成とそのイメージングについては、ヒト胎盤からの精製に代えて培養細胞株 (K562) からの精製プロトコルを確立し、より簡便で安全な試料調製を可能にした。**研究 2 (セマフォリンシグナル系) :** Sema3A 受容体の Plexin A1 について、アゴニスト活性をもつ抗体のエピトープ同定と複合体の電顕イメージングの論文を発表した。また、Sema4D シグナルを阻害する環状ペプチドと Plexin B1 の複合体を構造決定した結果、驚いたことにペプチドはリガンドである Sema4D の結合部位とは遠く離れたところに結合しており、阻害モードがアロステリックなものであることがわかった (図 4)。PlexinB1 はもちろん、すべての Plexin ファミリーにおいてこれまで阻害物質は一つも知られて居らず、本環状ペプチドは中分子として極めて有用なリード化合物であるだけでなく、Plexin の作用をアロステリックに阻害することが可能であることを発見したことは意義深い。**研究 3 (神経、ニッチ細胞系) :** ニューロン特異的受容体蛋白質 sorLA については、企業との共同研究により親和性の高い抗体を得、それとの複合体の構造解析を達成した。ニッチ細胞から産生され幹細胞の維持や分化に必須な難水溶性 Wnt 蛋白質について、血液タンパク質であるアフミンがそのキャリアータンパク質として機能することを発見し、幹細胞増殖活性を維持する Wnt タンパク質の大量精製に成功し、これを論文として報告した。水溶性で高活性

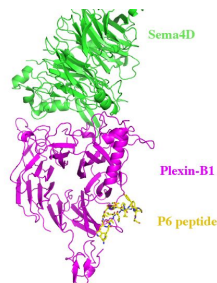


図 4 PlexinB1 とアロステリック阻害ペプチド複合体の結晶構造

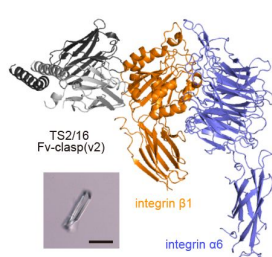


図 5 $\alpha 6 \beta 1$ インテグリンの結晶構造

の Wnt 蛋白質は幹細胞の培養に革新をもたらすため、上記報告の後世界中の幹細胞研究者から共同研究や試料提供の依頼を受けている。

【平成 28 年度】

研究 1 (インテグリン受容体系) : $\alpha 6 \beta 1$ インテグリンについては、抗 $\beta 1$ 抗体 TS2/16 の Fv-clasp との複合体の結晶をもちい、まずは 3.37Å 分解能で、続いて年度末には 2.9Å 分解能での回折データ取得に成功し、ついにその結晶構造決定を果たした (図 5)。本課題で一貫して取り組んできた目標に、最終年度になってやっと到達することができた。現在論文執筆中である。また、これと同時に $\alpha 6 \beta 1$ インテグリンの生理的リガンドであるラミニンについて、その構造解析を関口清俊博士と共同でおこない、こちら 1.9Å 分解能で構造決定に成功し、論文投稿中である。

研究 2 (セマフォリンシグナル系) : 環状ペプチドと Plexin B1 との複合体の構造決定について論文を Cell Chem. Biol. 誌に発表した。当該ペプチドはヒト PlexinB1 に特異的だが、動物実験のためにはマウス Plexin に結合するペプチドを探索する必要がある。そこで上記ペプチドをもとにマウス PlexinB1 にも結合できるように改変したペプチドを探索、その単離に成功した。さらに、別の環状ペプチドが阻害剤ではなくアゴニストとして働くことを見だし、培養細胞を用いたアッセイ系を用いてその構造最適化を進めた。このペプチドは化学架橋によって 2 量体化しており、100nM 以下の濃度で PlexinB1 を高発現する細胞に Sema4D と同様な形態変化を誘導した。これは、製薬企業と共同でおこなった PlexinA1 とそのアゴニスト抗体の例と同じであり、しかもペプチドであることから Plexin 作動薬としての応用が期待できる。**研究 3 (神経、ニッチ細胞系) :** ニューロン特異的受容体蛋白質 sorLA については、抗体の Fv-clasp フラグメントとの共結晶化によりこれまでより高い分解能 (2.9Å) でのペプチドリガンド包接型構造を決定することに成功した。Wnt 蛋白質については、その補助受容体である LRP6 の細胞外ドメインの電子顕微鏡による可視化に成功した。この研究では、電子顕微鏡イメージングによって蛋白質に結合した糖鎖の可視化を初めて達成しただけで無く、糖鎖が結合することで LRP6 の構造が制御され、ひいては Wnt シグナルが影響を受けることを明らかにした点で極めてユニークである。本成果は 2017 年 1 月に Cell Reports 誌に掲載された。

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 35 件)

- 1) Matoba K, Mihara E, Tamura-Kawakami K, Miyazaki N, Maeda S, Hirai H, Thompson

- S, Iwasaki K, and *Takagi J. (2017) Conformational freedom of the LRP6 ectodomain is regulated by N-glycosylation and the binding of the Wnt antagonist Dkk1. *Cell Reports* 18, 32-40. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.017. (査読有り)
- 2) Matsunaga Y, Bashiruddin NK, Kitago Y, *Takagi J, and *Suga H. (2016) Allosteric inhibition of a semaphorin 4D receptor plexin B1 by a high-affinity macrocyclic peptide. *Cell Chem. Biol.* 23, 1341-1350. doi: 10.1016/j.chembiol.2016.09.015. (査読有り)
- 3) Umitsu M, Sakai K, Ogasawara S, Kaneko M, Asaki R, Tamura-Kawakami K, Kato Y, Matsumoto K, and *Takagi J. (2016) Probing conformational and functional states of human hepatocyte growth factor by a panel of monoclonal antibodies. *Scientific Rep.* 9 (6), 33149. doi: 10.1038/srep33149. (査読有り)
- 4) Suzuki K, Tsunoda H, Omiya R, Matoba K, Baba T, Suzuki S, Segawa H, Kumanogoh A, Iwasaki K, Hattori K, *Takagi J. (2016) Structure of the plexin ectodomain bound by semaphorin-mimicking antibodies. *PLoS One*, 11 (6): e0156719. doi:10.1371/journal.pone.0156719. (査読有り)
- 5) Fujii Y, Matsunaga Y, Arimori T, Kitago Y, Ogasawara S, Kaneko M, Kato Y, and *Takagi J. (2016) Tailored placement of a turn-forming PA tag into the structured domain of a protein to probe its conformational state. *J. Cell Science*, 129:1512-1522. doi:10.1242/jcs.176685 (査読有り)
- 6) Mihara E, Hirai H, Yamamoto H, Tamura-Kawakami K, Matano M, Kikuchi A, Sato T, and *Takagi J. (2016) Active and water-soluble form of lipidated Wnt protein is maintained by a serum glycoprotein afamin/ -albumin. *eLife*;5:e11621. doi:10.7554/eLife.11621. (査読有り)
【代表論文、引用7回】
- 7) Kitago Y, Nagae M, Nakata Z, Yagi-Utsumi M, Takagi-Niidome S, Mihara E, Nogi T, Kato K, *Takagi J. (2015) Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. *Nature Struct. Mol. Biol.* 22, 199-206. doi: 10.1038/nsmb.2954. (査読有り)
- 8) Fujii, Y., Kaneko, M., Neyazaki, M., Nogi, T., Kato, Y. and *Takagi, J. (2014) PA tag: a versatile protein tagging system using a super high affinity antibody against a dodecapeptide derived from human podoplanin. *Protein Exp. Purif.* 95, 240-247. doi: 10.1016/j.pep.2014.01.009.(査読有り)
- 9) Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, Carlo A-S, Schmidt V, Burgert T, Kitago Y, Füchtbauer E-M, Füchtbauer A, Holtzman DM, *Takagi J, and *Wilnow TE. (2014) Lysosomal sorting of amyloid by the SORLA receptor is impaired by a familial Alzheimer's disease mutation. *Science Transl. Med.*, 6, 223ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3007747.(査読有り)
- 10) Tanaka, H., Miyazaki, N., Matoba, K., Nogi, T., Iwasaki, K., and *Takagi, J. (2012) Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neuexin and neuroligin. *Cell Reports*, 2(1), 101-110. doi: 10.1016/j.celrep.2012.06.009.(査読有り)
- [学会発表](計 119 件)
- 高木淳一、Understanding the signal transduction mechanism of single-pass membrane receptors via structural analysis、第 89 回日本生化学会大会シンポジウム、2016 年 9 月 27 日、仙台国際会議場、招待講演
 - Junichi Takagi、The "PA-tag toolbox": Purification, detection, and biophysical manipulation of high-value target proteins.、The Bioprocessing Summit "Advances in Purification Technologies"、2016 年 8 月 17 日、Westin Boston Waterfront, Boston, USA、招待講演
 - 高木淳一、Revisiting the structure-activity relationship of semaphorin 3A、第 89 回日本薬理学会年会シンポジウム「創薬ターゲットとしてのセマフォリン」、2016 年 3 月 9 日、パシフィコ横浜、招待講演
 - Junichi Takagi、A versatile protein tagging system for recombinant protein production, isolation, and detection in mammalian cells.、HUPO 2015 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Industry Seminar、2015 年 9 月 29 日、Vancouver, Canada、招待講演
 - 高木淳一、Immunological tools to aid recombinant protein production and

analysis、第43回日本免疫学会学術集会 テクニカルセミナー、2014年12月10日、京都国際会館、招待講演

6. Junichi Takagi、Use of custom-made epitope tagging system to facilitate receptor structural biology.、Cold Spring Harbor Asia Conference (Mechanism of Transmembrane Signaling)、2014年10月28日、Suzhou, China、招待講演
7. Junichi Takagi、Resolution, dynamics, and heterogeneity -In what detail do we need to know protein structures for answering biological questions?、Gordon Research Conference (X-ray Science)、2013年8月7日、Stonehill Colledge, USA、招待講演
8. Junichi Takagi、Analyzing higher-order architecture of synaptic adhesion machinery: Correlation technologies to fill the gap between different imaging methods、11th International Conference on Biology and Synchrotron Radiation、2013年9月11日、Humberg, Germany、招待講演
9. 高木淳一、アミロイドクリアランス受容体 sorLA の構造、千里ライフサイエンスセミナー、2013年10月16日、千里ライフサイエンスセンター、招待講演
10. 高木淳一、“構造神経科学”のすすめ-立体構造情報を使いこなすクールなニューロサイエンティストになろう-、第35回日本神経科学学会大会 教育講演、2012年9月21日、名古屋国際会議場、招待講演
11. Junichi Takagi、Higher-order Architecture of Cell Adhesion Mediated by Polymorphic Synaptic Adhesion Molecules Neurexin and Neuroligin、第35回日本分子生物学会大会 シンポジウム、2012年12月13日、福岡国際会議場、招待講演
12. Junichi Takagi、Multi-faceted approach to analyze structure and function of integrins.、Gordon Research Conference (Fibronectin, Integrins, & Related molecules)、2013年2月14日、Ventura, USA、招待講演

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 4 件)

名称：プレキシンの結合調節剤
発明者：菅裕明、バシルディン・ナセル、高木淳一、松永幸子
権利者：大阪大学、東京大学
種類：特許

番号：特願2016-120226
出願年月日：平成28年6月16日
国内外の別：国内

取得状況(計 3 件)

名称：タグペプチド及びその利用
発明者：高木淳一
権利者：大阪大学
種類：特許
番号：05257997号
取得年月日：平成25年5月2日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ：
<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsf/syntesis/>

メディア報道

1. 「アルツハイマー病の原因物質「掃除」するタンパク質の立体構造を解明」NHK ニュース、日本経済新聞、読売新聞、日刊工業新聞、神戸新聞、2015年2月3日、sorLA とアミロイド ペプチド複合体の立体構造決定について紹介
2. 「アルツハイマー病から脳を守るタンパク質を発見」NHK ニュース。朝日新聞、読売新聞、毎日新聞、産経新聞、日本経済新聞、2014年2月13日、sorLA によるアミロイド ペプチドの除去効果について紹介
3. 光学・電子顕微鏡を連動」北海道新聞、2012年10月1日、CLEM 法を用いた神経シナプスの相関構造解析の紹介

アウトリーチ活動

第31回西宮市ライフサイエンスセミナー「脳をめぐるライフサイエンス：タンパク質の立体構造からその機能を知る -アルツハイマー病関連因子を中心に-」、2015.10.30、西宮市
受賞、等

6. 研究組織

(1)研究代表者

高木 淳一 (TAKAGI, Junichi)
大阪大学・蛋白質研究所・教授
研究者番号：90212000

(2)研究分担者

北郷 悠 (KITAGO, Yu)
大阪大学・蛋白質研究所・助教
研究者番号：60507185

(3)連携研究者

岩崎 憲治 (IWASAKI, Kenji)
大阪大学・蛋白質研究所・准教授
研究者番号：20342751