

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H04768

研究課題名(和文) 定量的メタロプロテオミクスが明らかにする細胞内金属イオンの恒常性維持メカニズム

研究課題名(英文) Understanding a mechanism regulating intracellular dynamics of metal ions

研究代表者

古川 良明 (Furukawa, Yoshiaki)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授

研究者番号：40415287

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内における金属イオン(特に、銅イオン)の動態を理解するために、最も主要な銅タンパク質SOD1と、SOD1に銅イオンを供給する銅シャペロンCCSに着目し、その作用機序について検討を行った。また、CCSと相互作用する新規タンパク質を網羅的に同定し、新たな細胞内金属イオン輸送経路を明らかにした。さらに、神経変性疾患ALSにおけるSOD1への銅イオン供給の破綻について検証し、金属イオン動態の制御が生命現象を維持するために重要であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体における金属イオンの重要性・危険性は広く認識されている一方で、金属イオンの基本的な細胞内動態・挙動については多くのことが明らかとなっていない。本研究で扱う銅タンパク質SOD1は、活性酸素であるスーパーオキシドを不均化し、酸化ストレスの軽減を担う重要なタンパク質である。よって、SOD1を中心に、細胞内銅イオンの質的・量的恒常性を維持するメカニズムに迫る本研究は、基礎科学のみならず医学的にも意義のある研究で、神経変性疾患や各種の加齢性疾患などに対する分子標的治療薬の開発に貢献できると期待される。

研究成果の概要(英文)：To understand intracellular dynamics of metal ions (copper ions, in particular), I have focused upon Cu/Zn-superoxide dismutase (SOD1), which is one of the most important copper proteins, as well as the copper chaperone protein CCS that supplies copper ions to SOD1. This study has suggested a new mechanistic action of CCS on SOD1 upon the copper supply and also newly identified a protein interacting with CCS. Furthermore, the breakdown of a copper supplying step to SOD1 was evaluated as a possible pathological change occurring in a neurodegenerative disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Misfolded SOD1 that is unable to bind copper ions has been proposed as a pathogenic species causing ALS.

研究分野：生物無機化学

キーワード：銅タンパク質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

鉄や銅といった遷移金属は、生体内には微量にしか含まれないものの、生命現象を維持するためには必須の構成要素である。例えば、タンパク質の補因子として結合した金属イオンは、様々な酵素反応の活性中心として機能したり、電子移動反応のレドックス中心として呼吸や光合成などを行ったりする。一方で、金属イオンは、その高いレドックス能が仇となり、活性酸素を発生させるなどして毒性を発揮することもある。よって、細胞内における金属イオンの質・量を恒常的に維持するメカニズムの存在が提案されている。しかし、生体における金属イオンの重要性・危険性は広く認識されている一方で、金属イオンの基本的な細胞内動態・挙動については多くのことが明らかとなっていない。金属イオンの代謝異常は多くの疾患における病理学的変化として観察されることから、我々自身の生理・病理現象を理解する上で、金属イオンの細胞内所在を突き止めることは極めて重要な意義がある。

細胞内での所在が不明の金属イオンは、その多くが未知タンパク質と結合しているのではないかと考えられている。実際、アミノ酸配列から金属イオンの結合が予想されるタンパク質は数千種類にのぼるとされるが、実験的に金属イオンの結合が確認されているタンパク質はわずかである(1/3に満たない)。また、プロテオミクス的手法により新規の金属タンパク質を同定する試みも始まっているものの、その成果は未だ限定的であり、金属タンパク質の網羅的な同定・解析が多くの生体関連分野から求められている。

これまでに研究代表者は、細胞内において最も主要な銅タンパク質であるCu/Zn-superoxide dismutase (SOD1)に着目し、銅イオンの細胞内輸送メカニズムや、神経変性疾患の発症に関わる銅イオン代謝の異常について研究を進めてきた。SOD1は、銅イオンを活性中心として、活性酸素であるスーパーオキシドを不均化し、酸化ストレスの軽減を担う重要なタンパク質である。実際、SOD1活性の低下は加齢性の黄斑変性や難聴、糖尿病の発症に関与していることが示唆されている。また、SOD1への金属イオン結合の異常は、神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態形成に関与していることも提案されている。つまり、銅イオンは私たちの生命を維持するために必須の微量金属である一方、遊離の(水和した)状態では、反応性の非常に高い有害なヒドロキシラジカルを産生する触媒としても機能するため、生体にとっては諸刃の剣である。そのため、生体内では、銅イオン運搬に特化したタンパク質である「銅シャペロン」を活用することで、銅イオンの潜在的な毒性を回避しつつ、様々なタンパク質へと確実に銅イオンを供給し、酵素活性の発現を厳密に制御している。

SOD1に銅イオンを供給する銅シャペロンCCSは、三つのドメイン(CCS^{dl}, CCS^{dll}, CCS^{dlll})から構成されており、CCS^{dll}でSOD1を特異的に認識し、CCS^{dlll}に結合したCu(I)がSOD1に供給されるというメカニズムが提案されている。一方で、CCS^{dl}の役割は明確でないものの、その立体構造は $\beta_1\alpha_1\beta_2\beta_3\alpha_2\beta_4$ からなるフェレドキシシンフォールドに分類され、 β_1 ストランドと α_1 ヘリックスの間にCys-x-x-Cys(CxxC)配列が存在する。CxxC配列のチオレート基が配位子となってCu⁺などの重金属イオンを結合できることから、HMA(Heavy metal-associated)ドメインとも呼ばれている。実際に、CCS^{dl}は、非常に高い親和性でCu⁺を結合できることが報告されているものの($K_d \sim 5 \times 10^{-17}$)、CxxC配列は生物種間で保存されているわけではなく、CCSの機能に必須であるかは定かでない。

HMAドメインは、CCSとは別の銅シャペロンHAH1や、その銅イオン輸送先であるATP7AやATP7Bにも見られる。HAH1とATP7A/BのHMAドメインの間でヘテロ二量体が形成し、Cu⁺の配位子として機能するチオレート基が、各々のHMAドメインに存在するCxxC配列の間で交換することで、化学平衡を通じてCu⁺が両タンパク質に分配されるというメカニズムが提案されている。また、細胞膜を通じて重金属イオンを排出するエクスポーターには、その細胞質側領域にHMAドメインが存在し、Cu⁺, Zn²⁺, Cd²⁺といった金属イオンを受け取る役割を果たしている。つまり、HMAドメインであるCCS^{dl}には、金属イオンを受け渡す機能があると推察される。

そこで本研究では、(1) CCS^{dl}がSOD1への銅イオン供給に果たす役割を検討するとともに、(2) CCS^{dl}と相互作用するタンパク質を網羅的に探索することで、新たな金属イオン輸送経路の同定を試みた。また、(3) SOD1への銅イオン供給が破綻することによって、神経変性疾患ALSの発症に寄与する病理についても検討を進めた。SOD1を中心に、細胞内銅イオンの質的・量的恒常性を維持するメカニズムに迫る本研究は、基礎科学のみならず医学的にも意義のある研究で、神経変性疾患や各種の加齢性疾患などに対する分子標的治療薬の開発に貢献できると期待される。

2. 研究の目的

本研究では、細胞内における金属イオン(特に、銅イオン)の動態を理解することが目的である。具体的には、最も主要な銅タンパク質SOD1に銅イオンを供給する銅シャペロンCCSに着目し、CCSと相互作用する新規タンパク質を網羅的に同定することで、新たな細胞内金属イオン輸送経路を明らかにする。また、神経変性疾患ALSにおけるSOD1への銅イオン供給の破綻について検証することで、生命現象を維持するために重要となる金属イオン動態の制御メカニズムを理解する。

3. 研究の方法

(1) CCS^{dl}がSOD1活性化に果たす役割

CCS^{dl}においてCu⁺の結合部位となりうるCxxCモチーフを持たないCCSに着目し、Cu⁺の結合を嫌気条件下での吸収スペクトル測定によって検討した。また、CCS^{dl}を欠損させた変異型CCSなども作製し、Native-PAGEや出芽酵母の栄養要求性を利用したSOD1活性測定を行うことで、CCSからSOD1への銅イオン供給について評価した。

(2) CCS^{dl}と相互作用する新規タンパク質の同定

CCS^{dl}と相互作用する新規タンパク質を網羅的に探索するために、酵母ツーハイブリッド法を利用した。また、タンパク質間相互作用に重要なアミノ酸残基について評価する際にも、酵母ツーハイブリッド法を用いた。同定されたタンパク質については、原子吸光分析や結晶構造解析を行うことで、金属イオンの有無やその結合状態を検討した。

(3) ALSにおけるSOD1への銅イオン供給の破綻

金属イオンの結合・解離がSOD1の構造に及ぼす影響を、円二色性分光法、フーリエ変換型赤外分光法、ならびに、X線小角散乱法により検討した。また、SOD1の構造に影響を及ぼすジスルフィド(S-S)結合の形成については、電気泳動法や質量分析法により評価した。さらに、構造異常を呈したSOD1を選択的に認識できる抗体を作製し、免疫組織化学やELISAなどの免疫化学的手法を駆使することで、ALSのモデルマウスや患者の検体にみられるSOD1への金属イオン結合の異常について検証した。

4. 研究成果

(1) CCS^{dl}がSOD1活性化に果たす役割 (*J Inorg Biochem* 2017 175 208)

HMAドメインであるCCS^{dl}は、Cu⁺を結合できるCxxCモチーフを有することから、SOD1に供給するための銅イオンを確保する役割があると提案されてきた。しかし、ショウジョウバエやハマダラカなどが持つCCSのドメイン1にはCxxCモチーフがなく、SOD1に銅イオンを供給するためにCCS^{dl}が必要なのは明らかとなっていない。本研究では、肝吸虫(*C. sinensis*)が持つCCSのドメイン1にもCxxCモチーフがないことを見出し、CCS^{dl}にCxxCモチーフがなくても、CCSはCu⁺を結合してSOD1に供給できることを実験的に示した。また、CxxCモチーフだけでなく、CCS^{dl}そのものを欠損したCCS (CCS^{Δdl})であっても、ドメイン3のCxCモチーフを介してCu⁺を結合できることもわかった。しかし、CCS^{Δdl}は、結合したCu⁺をSOD1に移動させることはできなかった。よって、CCS^{dl}は、CCSに結合したCu⁺を解離させることで、SOD1への銅イオン移動を促進する役割があることを提案した(図1)。

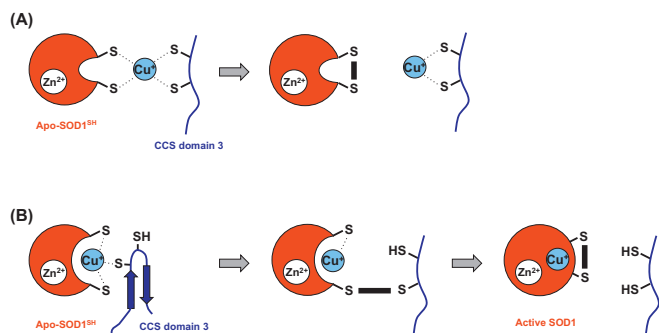


図1 本研究において提案したCCSドメイン1の役割 (A)ドメイン1を欠損したCCS^{Δdl}では、ドメイン3からSOD1にCu⁺が渡らない。(B)ドメイン1がドメイン3に構造的な影響を及ぼすことで、Cu⁺の解離を促進するのではないかと。

(2) CCS^{dl}と相互作用する新規タンパク質の同定 (*PLoS ONE* 2018 13 e0204355)

CCS^{dl}をbaitタンパク質とした酵母ツーハイブリッド法により、標準化されたヒトcDNAライブラリーからpreyタンパク質を探索したところ、新規タンパク質C1orf123(現在、我々の成果を元にCZIBと命名された)が同定された。C1orf123には2つのCxxCモチーフが存在しており、片方のCxxCモチーフが欠損している場合にはCCS^{dl}と相互作用するものの、両方のCxxCモチーフが欠損していると、CCS^{dl}との相互作用はみられなくなった。よって、両タンパク質は、互いのCxxCモチーフにあるCysを配位子とした金属イオン結合によって相互作用していることが考えられた。そこで、C1orf123の結晶構造解析を行ったところ、新たなフォールドを有したタンパク質で、2つのCxxCモチーフでZn²⁺を結合した構造であることがわかった(図2左)。

2つのCxxCを保持した野生型のC1orf123はCCS^{dl}とは相互作用しなかったことから、CCS^{dl}はC1orf123にZn²⁺を供給する機能を有している可能性が考えられた(図2上)。C1orf123の生理機能に関しては明らかとなっていないが、Zn²⁺を解離させたアポ

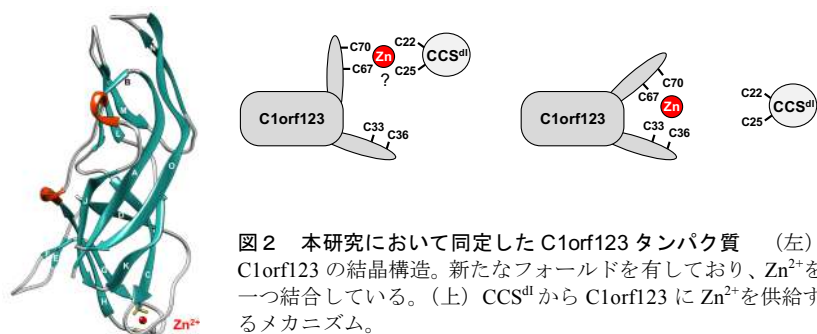


図2 本研究において同定したC1orf123タンパク質 (左)C1orf123の結晶構造。新たなフォールドを有しており、Zn²⁺を一つ結合している。(上)CCS^{dl}からC1orf123にZn²⁺を供給するメカニズム。

型の C1orf123 は非常に不安定で凝集することから、機能を発揮するためには Zn^{2+} を結合することが必須であることが推察される。よって、CCS は SOD1 に対する銅シャペロンとしての機能だけでなく、C1orf123 に Zn^{2+} を供給して活性化させる役割があることが示唆された。

(3) ALS における SOD1 への銅イオン供給の破綻 (*Free Radic Biol Med* **2020** 147 187; *Mol Neurodegener* **2019** 14 42; *Biochim Biophys Acta* **2018** 1864 2119; *Mol Neurodegener* **2017** 12 2; *Protein Sci* **2017** 26 484)

SOD1 変異を原因とする家族性 ALS (SOD1-ALS) の病理として、変異型 SOD1 への銅イオン供給の破綻が提案されているものの、モデル動物や患者の検体を用いたさらなる検証が求められている。そこで、銅イオンを結合していない SOD1 を選択的に認識できる抗体 (apoSOD 抗体) を作製し、変異型 SOD1 を発現する ALS モデルマウスの脊髄を免疫染色したところ、発症前の運動ニューロンに強い染色性が確認され、apoSOD 抗体で検出される SOD1 は加齢に伴い減少することがわかった。一方で、分子間 S-S 結合でクロスリンクされた異常な SOD1 オリゴマー (S-S オリゴマー) を認識する抗体 (SOD1^{olig} 抗体) を作製し、モデルマウスの脊髄では、SOD1^{olig} 抗体で検出される SOD1 が発症とともに増加することがわかった。また、SOD1-ALS 患者の脊髄運動ニューロンも SOD1^{olig} 抗体で染色されることを見出した。以上の結果は、銅イオンを結合していない SOD1 が S-S オリゴマーの前駆体として発症前に形成していることを示唆している。

また、原因遺伝子が明らかでない孤発性の ALS においても、患者の脳脊髄液には、apoSOD 抗体で検出される異常な野生型 SOD1 が含まれていることを明らかにした。ALS 患者の脳脊髄液は、運動ニューロン様の培養細胞に対して高い毒性を発揮し、異常な SOD1 を除去することで、その毒性を大幅に軽減することができた。よって、変異のない野生型 SOD1 であっても、金属イオンの結合異常などに起因するミスフォールディングが進行すると、ALS 病態の形成につながる可能性が考えられる。実際、ALS 全症例のうちの 9 割ほどには SOD1 変異が認められないことから、本研究は ALS の病理を考える上で極めて重要な成果である。

分子レベルにおいても、金属イオンの解離による SOD1 の構造異常化メカニズムを新たに提案することができた。まず、銅・亜鉛イオンが解離したアポ型 SOD1 (ホモ二量体) の熱変性過程を追跡し、体温 (37°C) 付近では、二量体構造を保持しているものの、二次構造が崩壊している「変性二量体」として存在していることを明らかにした。変性二量体では、S-S 結合のシャッフルが分子内・間で容易に進行し、異常なオリゴマーを形成することがわかった (図 3 左)。また、酸化ストレスの亢進により、SOD1 の Cys 残基がスルフェニル化されることも見出した。スルフェニル化された SOD1 では、金属イオンの解離が引き金となって、異常な分子内 S-S 結合が導入され、不溶性の凝集体が形成するといった構造異常化のメカニズムを提案することができた (図 3 右)。

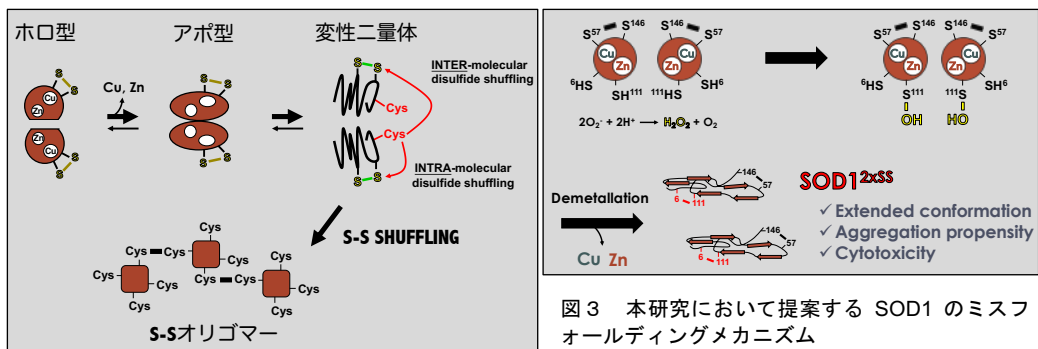


図 3 本研究において提案する SOD1 のミスフォールディングメカニズム

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Anzai Itsuki, Tokuda Eiichi, Handa Sumika, Misawa Hidemi, Akiyama Shuji, Furukawa Yoshiaki	4. 巻 147
2. 論文標題 Oxidative misfolding of Cu/Zn-superoxide dismutase triggered by non-canonical intramolecular disulfide formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 187 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.017	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 Tokuda Eiichi, Takei Yo-ichi, Ohara Shinji, Fujiwara Noriko, Hozumi Isao, Furukawa Yoshiaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Wild-type Cu/Zn-superoxide dismutase is misfolded in cerebrospinal fluid of sporadic amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13024-019-0341-5	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 Fujiwara Noriko, Wagatsuma Michiru, Oba Naoto, Yoshihara Daisaku, Tokuda Eiichi, Sakiyama Haruhiko, Eguchi Hironobu, Ichihashi Motoko, Furukawa Yoshiaki, Inoue Tadashi, Suzuki Keiichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Cu/Zn-superoxide dismutase forms fibrillar hydrogels in a pH-dependent manner via a water-rich extended intermediate state	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0205090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205090	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 Furukawa Yoshiaki, Lim Carolyn, Tosha Takehiko, Yoshida Koki, Hagai Tomoaki, Akiyama Shuji, Watanabe Shoji, Nakagome Kenta, Shiro Yoshitsugu	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of a novel zinc-binding protein, C1orf123, as an interactor with a heavy metal-associated domain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0204355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0204355	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 古川良明	4. 巻 90
2. 論文標題 生体内銅イオン動態に着目した筋萎縮性側索硬化症の病理解明	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 311 ~ 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900311	査読の有無 無
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 Tokuda Eiichi, Nomura Takao, Ohara Shinji, Watanabe Seiji, Yamanaka Koji, Morisaki Yuta, Misawa Hidemi, Furukawa Yoshiaki	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A copper-deficient form of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase as an early pathological species in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2018.03.015	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 Fukuoka Mami, Tokuda Eiichi, Nakagome Kenta, Wu Zhiliang, Nagano Isao, Furukawa Yoshiaki	4. 巻 175
2. 論文標題 An essential role of N-terminal domain of copper chaperone in the enzymatic activation of Cu/Zn-superoxide dismutase	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Inorganic Biochemistry	6. 最初と最後の頁 208 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinorgbio.2017.07.036	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 Tokuda Eiichi, Furukawa Yoshiaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Abnormal protein oligomers for neurodegeneration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 39943 ~ 39944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.18030	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 Yoshiaki, Tokuda Eiichi	4. 巻 925
2. 論文標題 Aggregation of FET Proteins as a Pathological Change in Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/5584_2016_32	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 Eiichi Tokuda, Itsuki Anzai, Takao Nomura, Keisuke Toichi, Masahiko Watanabe, Shinji Ohara, Seiji Watanabe, Koji Yamanaka, Yuta Morisaki, Hidemi Misawa, and Yoshiaki Furukawa	4. 巻 12
2. 論文標題 Immunochemical characterization on pathological oligomers of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13024-016-0145-9	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 Itsuki Anzai, Eiichi Tokuda, Atsushi Mukaiyama, Shuji Akiyama, Fumito Endo, Koji Yamanaka, Hidemi Misawa, and Yoshiaki Furukawa	4. 巻 26
2. 論文標題 A misfolded dimer of Cu/Zn-superoxide dismutase leading to pathological oligomerization in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Protein Science	6. 最初と最後の頁 484-496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pro.3094	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 Itsuki Anzai, Keisuke Toichi, Eiichi Tokuda, Atsushi Mukaiyama, Shuji Akiyama, and Yoshiaki Furukawa	4. 巻 3
2. 論文標題 Screening of Drugs Inhibiting In vitro Oligomerization of Cu/Zn-Superoxide Dismutase with a Mutation Causing Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2016.00040	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 Eiichi Tokuda and Yoshiaki Furukawa	4. 巻 17
2. 論文標題 Copper homeostasis as a therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms17050636	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27件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 Demetallated Cu/Zn-superoxide dismutase as a pathogenic entity causing neurodegeneration
3. 学会等名 Towards 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 Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 Misfolded SOD1 as a pathological species in sporadic forms of amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 The 4th Joint Conference between KMU and Keio University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川 良明
2. 発表標題 タンパク質のミスフォールディングがもたらす神経変性疾患
3. 学会等名 医工連携シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 Demetallated Cu/Zn-superoxide dismutase as a pathogenic entity causing neurodegeneration
3. 学会等名 Biometal Science 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 Metal-deficiency in Cu/Zn-superoxide dismutase: a potential cause of motor neuron disease, ALS
3. 学会等名 9th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Itsuki Anzai, Eiichi Tokuda, Atsushi Mukaiyama, Shuji Akiyama, and Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 A misfolding mechanism of Cu/Zn-superoxide dismutase under oxidative conditions of amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 9th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koki Yoshida and Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 Factors controlling expression levels of periplasmic Cu/Zn-superoxide dismutase in Escherichia coli
3. 学会等名 9th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayano Toba, Eiichi Tokuda, and Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 Conformation-dependent toxicity of Cu/Zn-superoxide dismutase in <i>Caenorhabditis elegans</i>
3. 学会等名 9th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kyoka Matsumoto, Kenta Nakagome, and Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 A network for intracellular copper distribution controlled by interactions between copper chaperones
3. 学会等名 9th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiaki Furukawa, Eiichi Tokuda, Shinji Ohara, Noriko Fujiwara
2. 発表標題 Wild-type SOD1 is misfolded in cerebrospinal fluid of sporadic ALS
3. 学会等名 22nd International Symposium on ALS/MND (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川良明
2. 発表標題 神経変性疾患に見られる生体内銅イオン動態の異常
3. 学会等名 第6回メタロミクス研究フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川良明
2. 発表標題 A mechanism on copper acquisition of bacterial Cu/Zn-superoxide dismutase
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川良明
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症における銅・亜鉛結合タンパク質SOD1のミスフォールディングメカニズム
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川良明
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症に見られる銅・亜鉛結合タンパク質SOD1のミスフォールディングメカニズム
3. 学会等名 第5回メタロミクス研究フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川良明
2. 発表標題 生体内の銅イオン動態と神経変性疾患
3. 学会等名 分子研研究会「生体金属動態」（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川良明
2. 発表標題 Roles of metallochaperone in the activation of Cu/Zn-superoxide dismutase
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinji Ohara, Yo-ichi Takei, Akinori Nakamura, Kenya Oguchi, Hidemi Misawa, and Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 SOD1-linked familial ALS with marked intrafamilial phenotypic variation. How clinical features relate to pathology?
3. 学会等名 International Conference on Neurology and Brain Disorders（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Eiichi Tokuda, Kenichi Nagasawa, Takao Nomura, Hidemi Misawa, Shinji Ohara, Koji Yamanaka, and Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 Development of peptides that specifically recognize misfolded SOD1 proteins in amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 28th International Symposium on ALS/MND（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川良明、徳田栄一、大原慎司、山中宏二、三澤日出巳
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症にみられる変異型SOD1への金属イオン結合の異常
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiaki Furukawa and Mami Fukuoka
2. 発表標題 A mechanism of enzymatic activation of Cu/Zn-superoxide dismutase by its copper chaperone
3. 学会等名 日本生物物理学会第55回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳田栄一、長澤健一、野村尚生、三澤日出巳、山中宏二、古川良明
2. 発表標題 Development of peptides that specifically recognize misfolded SOD1 proteins in amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 第40回日本神経科学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川良明、徳田栄一、長澤健一、野村尚生、山中宏二、三澤日出巳、大原慎司
2. 発表標題 タンパク質の構造異常を検出できるファージの開発と神経変性疾患の病理解明への応用
3. 学会等名 第44回生体分子科学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 A chaperone-independent maturation mechanism of Cu/Zn-superoxide dismutase
3. 学会等名 5th Symposium on Advanced Biological Inorganic Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 A dual role of cysteine residues in the activation of Escherichia coli Cu/Zn-superoxide dismutase
3. 学会等名 8th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mami Fukuoka and Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 A mechanism on the allosteric activation of Cu/Zn-superoxide dismutase
3. 学会等名 8th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshiaki Furukawa
2. 発表標題 A quest for metallochaperone supplying a Zn ion to Cu/Zn-superoxide dismutase
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 古川 良明、小久保 鉄平、櫻井 靖之
2. 発表標題 A dual role of cysteine residues in the activation of Escherichia coli Cu,Zn-superoxide dismutase
3. 学会等名 第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 「食と医療」事務局	4. 発行年 2018年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 116
3. 書名 食と医療 2018 FALL - WINTER Vol. 7	

1. 著者名 古川 良明	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 156
3. 書名 脳内環境辞典	

〔産業財産権〕

〔その他〕

慶應理工のタンパク質科学（生命機構化学・古川研究室） https://furukawa-lab.org

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
---------------------------	-----------------------	----