

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 8 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K13221

研究課題名(和文) 結合型アスパラギン酸異性化は老化の新たな指標となりうるか？

研究課題名(英文) Isomerization of Aspartate residue as a new indicator of aging

研究代表者

高田 匠 (Takata, Takumi)

京都大学・複合原子力科学研究所・准教授

研究者番号：80379007

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、蛋白質中におけるアスパラギン酸残基の自発的な化学変化(Asp異性化)を、それを含む蛋白質の新しい加齢指標と定義することである。

蛋白質中におけるAspは時間経過に伴い異性化する。それに伴い、異性化Aspは自身を含む蛋白質の構造変化を引き起こし、加齢性疾患(白内障、アルツハイマー病など)発症を惹起する。それゆえ、蛋白質中、異性化Aspの定量解析は疾患の早期発見などにも繋がる可能性がある。

本研究では、蛋白質中に存在する極微量の異性化Aspを見出す手法を開発することに成功するとともに、異性化がみられた部位の重要性を示すことにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

眼の水晶体内部における加齢分子マーカーを確立した。

水晶体内部における『タンパク質分子年齢』の提唱により、年齢や、測定した眼機能評価による組織年齢以外に、組織(水晶体)の状態や機能を蛋白質分子レベルで評価することができる。これまでにない眼機能の多次元評価が可能となり、また該当部位を疾患予想部位と定め、新たな予防法や薬剤の標的部位とすることができる。本研究で得られた成果は、80歳以上ほぼ全ての人類が罹患する、加齢性白内障の早期症状発見や発症抑制につながる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to define the spontaneous chemical alterations (Asp isomerization) of aspartic acid residues in proteins as a new aging index for proteins containing them. Asp residue in protein is isomerized during life. Along with this, isomerized Asp causes structural changes in proteins including itself, and may cause the onset of age-related diseases (cataract, Alzheimer's disease, etc.). Therefore, quantitative analysis of isomerized Asp in proteins may lead to early detection of diseases. In this study, we succeeded in developing a method for finding a very small amount of isomerized Asp present in the protein, and also succeeded in demonstrating the importance of the site where isomerization was observed.

研究分野：生化学

キーワード：クリスタリン 白内障 アスパラギン酸 翻訳後修飾 異性化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

代謝機能の低い加齢後組織を構成する蛋白質内には、異性化アスパラギン酸残基(異性化 Asp)が蓄積する。これは蛋白質中 Asp 特有の異性化機構に由来する。異性化の際、通常の L-Asp がスクシンイミド中間体を經由して L-Asp, D-Asp, D-Asp へとそれぞれ変化することにより、Asp は最終的に計 4 種類の形態をとる。

蛋白質中 Asp の異性化は、それを含む蛋白質の局所的構造変化を引き起こす。加齢性疾患の原因とされる蛋白質凝集体内における異性化 Asp の蓄積を顧みると、おそらく、通常の蛋白質中に異性化 Asp が蓄積することで、蛋白質ミスフォールディングが引き起こされ、その結果として蛋白質の異常凝集体が生じることが予想される。蛋白質異常凝集性の疾患発症年齢と Asp 異性化率は相関する。したがって、より高精度かつ高感度な異性化 Asp 定量解析法を実現することで、Asp 異性化率を加齢性疾患のバイオマーカーとして利用できる可能性がある。

また、蛋白質異常凝集と異性化 Asp との相関性が示唆されている一方、具体的に修飾が蛋白質へと及ぼす影響を示す実験的証拠は乏しい。通常、蛋白質内のアミノ酸残基修飾が、それを含む蛋白質に及ぼす影響を解明するには、修飾が見られた部位に各修飾モデルとして適当なアミノ酸を導入し、その蛋白質の物性を通常のもの(野生型)と比較すればよい。しかし現在、異性化 Asp を蛋白質中へと導入することが技術的に不可能であることから、蛋白質内部異性化 Asp 形成が及ぼす蛋白質への具体的影響は未知である。

2. 研究の目的

本研究では、これまで微量ゆえに検知することができなかった蛋白質内部の異性化 Asp 定量比較を実現するべく、我々が独自に開発した異性化 Asp 分析法の改良に取り組んだ。具体的には、液体クロマトグラフ連結型の四重極型質量分析装置(LC-Q-MS)と、その特徴でもある Multiple Reaction monitoring (MRM) 法を用いた Asp 異性化率測定法の開発を目的とした。

一方、任意の Asp 部位に対する異性化 Asp 導入が技術的に困難であることを踏まえ、その代替手法として、異性化 Asp 含有部位に対して、その Asp を種々の異なる性質を有する他アミノ酸へと置換した蛋白質群の作製に着手した。これらの多種アミノ酸導入蛋白質群を用いた一連の生化学的解析の結果より、Asp 異性化が、それを含む蛋白質へと及ぼす影響を考察することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 四重極型の質量分析装置を用いた MRM 法ベースの高精度異性化 Asp 定量手法開発
年齢別のヒト水晶体をホモジェナイズし、遠心分離によって可溶性画分を抽出した。可溶性画分を in solution で還元、アルキル化した後、トリプシン消化し、生じた消化断片を LC-Q-MS へと導入した。Washington University (U.S.A) より提供されている Skyline ソフトウェアを用い、水晶体の主要構成蛋白質であるクリスタリンのトリプシン消化後ペプチドおよび予測フラグメントーションリストを作製し、LC-Q-MS を用いて各ペプチドに対する MRM 条件を最適化した。最適化した条件を年齢別のヒト水晶体へと用い、各 Asp 異性化率をクロマトグラム上面積率から算出した。

(2) Asp 部位を他アミノ酸と置換したクリスタリンの作出および解析
上記の取り組みの中で、顕著な異性化を見出した A-クリスタリン中の Asp 異性化部位(Asp58、Asp151)を、様々な他アミノ酸と置換し、大腸菌を用いてリコンビナントヒト A-クリスタリン(変異体)として作製した。作製した A-クリスタリン変異体と野生型(通常のリコンビナントヒト A-クリスタリン)の構造および機能解析より、該当 Asp 部位の重要性を評価した。構造の評価としては超遠心分析、ゲル濾過、CD、内部蛍光解析を行い、機能に関しては、A-クリスタリンの有する分子シャペロン機能(他分子の凝集を抑制する機能)を評価した。

4. 研究成果

(1) 高精度異性化 Asp 定量手法の開発

従来の異性化 Asp 分析手法は、液体クロマトグラフ連結型質量分析装置の Selected ion monitoring (SIM) 法の原理を用いるものであった。そのため、選択した分子量有する物質を全検出することによるバックグラウンド上昇、S/N 比の低下などが障害となっていた。一方、MRM 法では、複数の条件で物質を検出するため、夾雑成分の多い分析においてバックグラウンドを取り除くことが可能となり定量性の面で優れる。実際に、加齢後水晶体の可溶性画分を用いて作製した各ペプチド同定条件を図 1 に示す。

図1 各ペプチドのMRM 検出条件 (左) と 86 歳ヒト水晶体内のクロマトグラム (右)

ペプチド配列	MRM transition
TVLDSGISEVR	588.32>490.26 for y4 ion, 588.32>660.37 for y6 ion, 588.32>747.40 for y7 ion,
VQDDFVEHGK	429.55>341.19 for y3 ion 429.55>415.23 for y7 ion, 429.55> 454.28 for y4 ion, 429.55>583.32 for y5 ion, 429.55>682.39 for y6 ion
QDDHGYISR	364.17>595.32 for the y5 ion, 364.17>538.3 for the y4 ion, 364.17>375.24 for the y3 ion, 545.7>595.32 for the y5 ion
IQTGLDATHAER	437.89 > 400.20 for the y7 ion, 437.89 > 512.26 for y4, and 437.89 > 375.2 for y3 ion

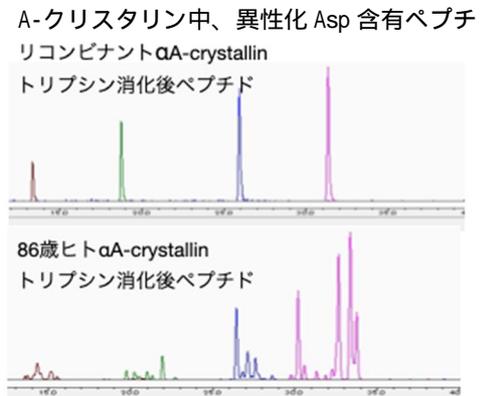
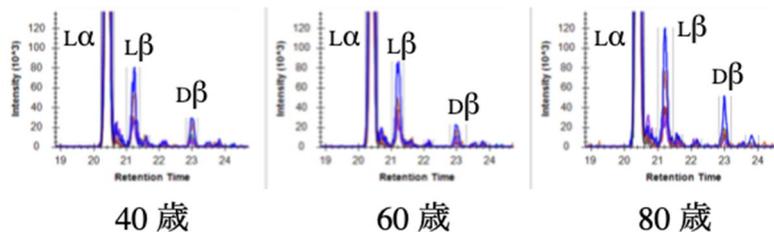


図1 (左) に示した条件を用いて、加齢後 (86 歳) のヒト水晶体を分析すると、図1 (右) に示すようなバックグラウンドのないクロマトグラムを得ることができ、これまでよりも精度良く異性化 Asp を定量することに成功した。

(2) 年代別水晶体内 B2-クリスタリン中 Asp 異性化率の増加

上述の手法は極めて高精度かつ高感度である。それゆえ、従来では探知できなかったクリスタリン中の新しい異性化 Asp 部位を同定することも可能である (図2)。本手法を用いて各年代 (40 歳 ~ 80 歳) の加齢後ヒト水晶体可溶性画分を本手法により分析し、B2-クリスタリン中の Asp83 部位が異性化していることを明らかにした (図2)。

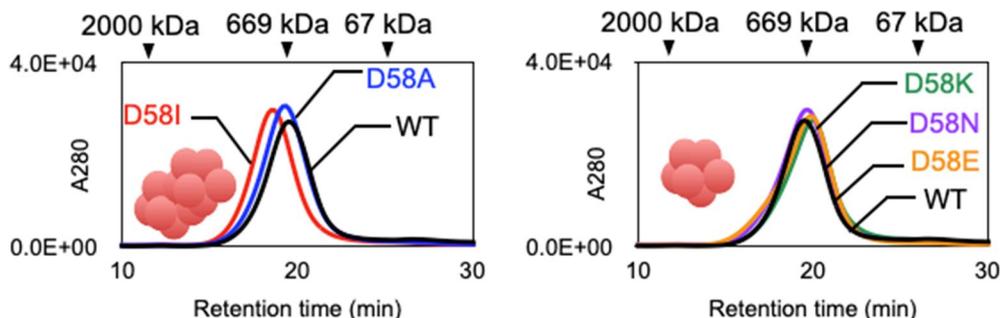
図2. 加齢後ヒト水晶体中 B2-クリスタリン中 Asp83 含有ペプチドのクロマトグラム



(3) Asp58、Asp151 部位他アミノ酸導入クリスタリンの解析

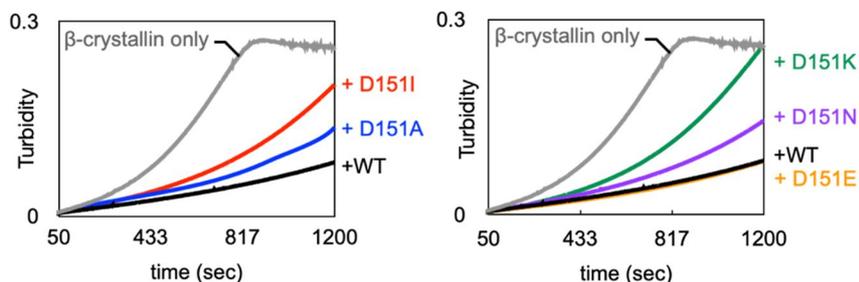
ヒト水晶体中で多量に異性化している A-クリスタリン中の Asp58 部位および Asp151 部位に着目し、それぞれの Asp を種々の他アミノ酸へと置換し、生化学的解析へと用いた。その結果、Asp58 部位を疎水性の高いアミノ酸に置換した場合に、A-クリスタリンが大きな凝集体を形成することが明らかとなった。(図3)。

図3. A-クリスタリン各変異体のゲル濾過クロマトグラム



一方、Asp151 部位の他アミノ酸残基への置換は A-クリスタリン凝集サイズには影響しなかった。しかしながら、Asp151 各変異体の中で、該当部位の負電荷を消失させた変異体においてはシャペロン機能の低下が生じることが明らかとなった (図4)。

図 4. ウシ β -クリスタリン熱凝集に対して、各 A-クリスタリン Asp151 変異体が発揮するシャペロン機能の比較



まとめ

本研究では高精度かつ高感度の異性化 Asp 定量法を開発することに成功し、これを用いて、加齢後ヒト水晶体内蛋白質中、新しい異性化 Asp 部位を同定した。加えて、ヒト水晶体構成蛋白質である A-クリスタリン中、加齢に応じて増加する Asp58 や Asp151 部位の異性化が、A-クリスタリンの構造や機能に影響することを示した。蛋白質中での Asp 異性化に応じた当該 Asp 側鎖の負電荷配置の変化や、疎水性の増加が原因と考えられる。

Asp 異性化の促進因子や抑制因子などの報告は少ないが、今後、それらを明らかにするために本研究で開発した手法が生かされたいと考える。Asp 異性化反応は生体内での非酵素的な化学反応であるため、その抑制は老化現象自体の抑制へもつながると予想する。修飾が生じる部位特異性の原因や、完全に不溶化してしまった後の組織の分析、それぞれの異性化 Asp に作用する生体内酵素のスクリーニングなど、解明・解決すべき点は残っているが、それらの遂行により、新しい老化現象の抑制法を提唱することができると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yamamoto Naoki, Takeda Shun, Hatsusaka Natsuko, Hiramatsu Noriko, Nagai Noriaki, Deguchi Saori, Nakazawa Yosuke, Takata Takata, Kodera Sachiko, Hirata Akimasa, Kubo Eri, Sasaki Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of a Lens Protein in Low-Temperature Culture of Novel Immortalized Human Lens Epithelial Cells (iHLEC-NY2)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9122670	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 Takata Takumi, Ha Seongmin, Koide Tamaki, Fujii Noriko	4. 巻 29
2. 論文標題 Site specific rapid deamidation and isomerization in human lens A crystallin in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Protein Science	6. 最初と最後の頁 941 ~ 951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pro.3821	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 Fujii Noriko, Takata Takumi, Kim Ingu, Morishima Ken, Inoue Rintaro, Magami Kousuke, Matsubara Toshiya, Sugiyama Masaaki, Koide Tamaki	4. 巻 1868
2. 論文標題 Asp isomerization increases aggregation of -crystallin and decreases its chaperone activity in human lens of various ages	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 140446 ~ 140446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2020.140446	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 Fujii Noriko, Takata Takumi, Kim Ingu, Matsubara Toshiya	4. 巻 5
2. 論文標題 Simultaneous and Rapid Detection of Multiple Epimers and Isomers of Aspartyl Residues in Lens Proteins Using an LC-MS-MRM Method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 27626 ~ 27632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c04197	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 Yamamoto Naoki, Takeda Shun, Hatsusaka Natsuko, Hiramatsu Noriko, Nagai Noriaki, Deguchi Saori, Nakazawa Yosuke, Takata Takumi, Kodera Sachiko, Hirata Akimasa, Kubo Eri, Sasaki Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of a Lens Protein in Low-Temperature Culture of Novel Immortalized Human Lens Epithelial Cells (iHLEC-NY2)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2670 ~ 2670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9122670	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 Takata T, Matsubara T, Nakamura-Hirota T, Fujii N.	4. 巻 5
2. 論文標題 Negative charge at aspartate 151 is important for human lens A-crystallin stability and chaperone function.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental eye research.	6. 最初と最後の頁 10-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2019.02.023.	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 Sakaue Hiroaki, Kinouchi Tadatoshi, Fujii Norihiko, Takata Takumi, Fujii Noriko	4. 巻 2
2. 論文標題 Isomeric Replacement of a Single Aspartic Acid Induces a Marked Change in Protein Function: The Example of Ribonuclease A	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 260 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.6b00346	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 Nagai Noriaki, Kotani Sachiyo, Mano Yu, Ueno Akina, Ito Yoshimasa, Kitaba Toshio, Takata Takumi, Fujii Noriko	4. 巻 2017
2. 論文標題 Ferulic Acid Suppresses Amyloid Production in the Human Lens Epithelial Cell Stimulated with Hydrogen Peroxide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/5343010	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 Ha Seongmin, Kim Ingu, Takata Takumi, Kinouchi Tadatoshi, Ioyama Masaharu, Suzuki Minoru, Fujii Noriko	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of γ -amino acid-containing peptides in human serum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0189972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0189972	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 Fujii Noriko, Takata Takumi, Fujii Norihiko, Aki Kenzo, Sakaue Hiroaki	4. 巻 in press
2. 論文標題 D-Amino acids in protein: The mirror of life as a molecular index of aging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2018.03.001	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 Takata Takumi, Murakami Kento, Toyama Atsuhiko, Fujii Noriko	4. 巻 in press
2. 論文標題 Identification of Isomeric Aspartate residues in B2-crystallin from Aged Human Lens	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2018.04.002	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 Takata Takumi, Nakamura-Hirota Tooru, Inoue Rintaro, Morishima Ken, Sato Nobuhiro, Sugiyama Masaaki, Fujii Noriko	4. 巻 in press
2. 論文標題 Asp 58 modulates lens A-crystallin oligomer formation and chaperone function	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.14475	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31件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 13件）

1. 発表者名 T. Takata, H. Sakaue, and N. Fujii.
2. 発表標題 CREATION OF ASP-ISOMER-CONTAINING LENS alphaA-CRYSTALLIN USING THE EXPRESSED PROTEIN LIGATION
3. 学会等名 The 4th International Conference of D-amino acid Research. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 N. Fujii, T. Takata, I. Kim, R. Inoue, K. Morishima, K. Magami, and M. Sugiyama.
2. 発表標題 ISOMERIZATION OF ASP INCREASES THE AGGREGATION OF CRYSTALLIN AND DECREASES THE CHAPERONE FUNCTION OF CRYSTALLIN
3. 学会等名 The 4th International Conference of D-amino acid Research. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Magami, T. Kinouchi, I. Kim, T. Takata, and N. Fujii.
2. 発表標題 A SINGLE ASP-ISOMER SUBSTITUTION IN AN ALPHA A-CRYSTALLIN-DERIVED PEPTIDE INDUCES A LARGE CHANGE IN PEPTIDE PROPERTIES
3. 学会等名 The 4th International Conference of D-amino acid Research. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井紀子, 高田匠, 金仁求, 松原稔哉
2. 発表標題 多重反応モニタリング(MRM)法を用いた老化蛋白質中のD-アミノ酸分析
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2019年大会 第70回日本電気泳動学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田匠, 藤井紀子
2. 発表標題 Asp151部位へAsp異性体を導入した A-クリスタリンの作出
3. 学会等名 第58回日本白内障学会総会・第45回水晶体研究会合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井紀子, 高田匠, 金仁求, 松原稔哉
2. 発表標題 クリスタリン中の複数箇所で見られるAsp異性体の一斉分析
3. 学会等名 第58回日本白内障学会総会・第45回水晶体研究会合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. J. Lampi, M. Donor, T. Takata, C. Vetter, L. L. David, and J. Prell.
2. 発表標題 Lens α -crystallins preferentially form hetero-oligomers
3. 学会等名 The Association For Research in Vision and Ophthalmology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田匠
2. 発表標題 D-アミノ酸で語る新しい老化サイエンス
3. 学会等名 第14回 京都大学附置研究・センターシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Takata, Ken Morishima, Rintaro Inoue, Masaaki Sugiyama and Noriko Fujii
2. 発表標題 Creation and analysis of isomers-containing lens A-crystallin
3. 学会等名 The 6th International Conference on the Lens. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Takata and Noriko Fujii
2. 発表標題 The Mutation Studies for Isomerization Hot spots of Aspartate Residues in Lens A-Crystallin
3. 学会等名 ISER 2018 XXIII Biennial Meeting of the International Society for Eye Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田 匠, 藤井 紀子
2. 発表標題 ヒト水晶体内 A- クリスタリン中における Asp151 部位の重要性
3. 学会等名 第57回日本白内障学会総会・第44回水晶体研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金 仁求, 高田 匠, 加治 優一, 藤井 紀子
2. 発表標題 -クリスタリン中のアスパラギン酸残基の異性化
3. 学会等名 第57回日本白内障学会総会・第44回水晶体研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takumi Takata and Noriko Fujii
2. 発表標題 Isomerization and racemization hotspots in lens A-crystallin
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 Takumi Takata, Rintaro Inoue, Ken Morishima, Nobuhiro Sato, Masaaki Sugiyama, and Noriko Fujii
2. 発表標題 The Site-specific Impact of Modifications of Aspartate Residues on Lens A-Crystallin
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井 紀子, 高田 匠, 金 仁求, 守島 健, 井上 倫太郎, 眞上 晃輔, 杉山 正明
2. 発表標題 クリスタリンの凝集とアスパラギン酸の異性化
3. 学会等名 第14回 D-アミノ酸学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田 匠, 藤井 紀子
2. 発表標題 ヒト水晶体内 A-クリスタリン中のAsp151残基異性化について
3. 学会等名 第14回 D-アミノ酸学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金 仁求, 高田 匠, 加治 優一, 藤井 紀子
2. 発表標題 -クリスタリン中のアスパラギン酸残基の異性化
3. 学会等名 第14回 D-アミノ酸学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 眞上 晃輔, 木野内 忠稔, 金 仁求, 高田 匠, 藤井 紀子
2. 発表標題 Asp76異性化による A-crystallin由来ペプチド A66-80の機能変化
3. 学会等名 第14回 D-アミノ酸学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takumi Takata, Noriko Fujii
2. 発表標題 Age-related abnormal Asp 58 isomers distribution in lens A-crystallin
3. 学会等名 The 3rd International Conference of D-Amino Acid Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Noriko Fujii, Takumi Takata, Norihiko Fujii, Kenzo Aki, Hiroaki Sakaue
2. 発表標題 The mechanism of D-amino acid formation in proteins and new method of protein-bound D-amino acid detection
3. 学会等名 The 3rd International Conference of D-Amino Acid Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Hiroaki Sakaue, Tadatoshi Kinouchi, Takumi Takata, Noriko Fujii
2. 発表標題 A single aspartyl isomer at a specific site induces a change in protein function
3. 学会等名 The 3rd International Conference of D-Amino Acid Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Ingu Kim, Takumi Takata, Noriko Fujii
2. 発表標題 Analysis of the post-translational modifications of the individual amino acids in lens proteins which were induced by irradiation and aging
3. 学会等名 The 3rd International Conference of D-Amino Acid Research (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 高田匠
2. 発表標題 水晶体構成タンパク質中のアミノ酸の翻訳後修飾が引き起こす白内障発症の機構解明に関する研究
3. 学会等名 第56回日本白内障学会総会・第43回水晶体研究会 合同大会 受賞講演(招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 高田匠, 金仁求, 藤井紀子
2. 発表標題 alphaA-クリスタリン相互作用能に関するAsp異性化
3. 学会等名 第56回日本白内障学会総会・第43回水晶体研究会 合同大会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 金仁求, 高田匠, 加治優一, 藤井紀子
2. 発表標題 LC-MS/MSによる白内障クリスタリンの翻訳後修飾の一斉分析
3. 学会等名 第56回日本白内障学会総会・第43回水晶体研究会 合同大会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Takumi Takata, Noriko Fujii
2. 発表標題 Age-related modification of Asp58 and Asp151 in lens A-crystallin contributes to cataract formation
3. 学会等名 International Conference on the Lens 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Kosuke Magami, Takumi Takata, Iugu Kim, Noriko Fujii
2. 発表標題 The loss of chaperone activity of human lens A-crystallin-derived peptide 66-80 is dramatically recovered by the replacement of L isomer at Asp76
3. 学会等名 International Conference on the Lens 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 高田匠, 藤井紀子
2. 発表標題 加齢に応じた水晶体機能の低下に關与するアスパラギン酸の異性化修飾
3. 学会等名 第90回 日本生化学会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 眞上晃輔, 高田匠, 金仁求, 木野内忠稔, 藤井紀子
2. 発表標題 A-クリスタリン66-80ペプチド中でのAsp76の異性化によるペプチドの機能変化
3. 学会等名 第90回 日本生化学会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年~2018年

1. 発表者名 石原和樹, 金仁求, 高田匠, 藤井紀子
2. 発表標題 A-クリスタリンの部分ペプチドを用いたAsp58の異性化速度に関するpHの影響
3. 学会等名 第90回 日本生化学会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年~2018年

1. 発表者名 Seongmin H, Ingu Kim, 高田匠, 藤井紀子
2. 発表標題 ヒト血清中のD-アミノ酸含有ペプチド同定
3. 学会等名 第90回 日本生化学会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年~2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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