

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24686086

研究課題名(和文) アミロイド形成に学ぶ、タンパク質修復動作を有したバイオインターフェースの設計開発

研究課題名(英文) Desgin of Biointerfaces with Protein Refolding Property, Based on Amyloid Fibril Formation

研究代表者

島内 寿徳 (Shimanouchi, Toshinori)

岡山大学・大学院環境生命科学研究科・准教授

研究者番号：10335383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,900,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、タンパク質の変性現象を包括した“アミロイド形成現象”に対する細胞膜応答を手本として、『タンパク質の損傷修復機能を有する医療デバイス用バイオインターフェースの設計指針の開発』を目標とする。リン脂質、界面活性剤、高分子などの広範囲は界面形成用材料を用いて、界面の動的特性を評価し、アミロイド性タンパク質の吸着・構造変化・アミロイド形成の分子論的機構を検討した。その結果、医療用デバイスのためのバイオインターフェースの設計指針として、流動性が高く、タンパク質の膜界面内部への配向が可能な程度の運動性が構成分子に対して担保される必要があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed the novel and medical bio-interfaces with protein refolding property, based on the amyloid fibril formation. We used the variety of phospholipids, detergents, and polymers to investigate their kinetic interfacial properties such as fluidity and interfacial energy. Furthermore, the kinetic parameters including the nucleation time and elongation rate constant for the fibril formation were evaluated and its mechanistic details was discussed, taking into consideration of influence of the prepared interfaces. Consequently, it was suggested that the constituent of interfaces should require the molecular fluidity within the interface enough to allow the orientation of proteins into the interior of interfaces.

研究分野：生物機能材料設計学

キーワード：バイオインターフェース アミロイド 生体膜 タンパク質 メンブレンチップ 生体膜晶析

1. 研究開始当初の背景

アミロイドは特定のタンパク質が構造異常化に伴い形成する線維性凝集物である。申請者らは、アミロイドを形成しやすいタンパク質が大きな疎水性を有し (Sensors and Materials, 2004)、アミロイド形成の要因の一つ (Solv. Extr. Res. Dev. Japan, 2010) である事を報告している。アミロイド形成により発症すると考えられている疾病として、アルツハイマー病、パーキンソン病、透析アミロイドーシス症などがあるが、いずれも発症メカニズムや根治療法が確立していない。アルツハイマー病では、疾病の原因と考えられている「老人斑」(原因タンパク質 $A\beta$ のアミロイド性球状凝集物) が神経細胞膜の損傷領域で頻繁に見つかる事から、細胞膜がアミロイド形成に本質的に関与していると考えられるようになった。一方、透析治療において、透析モジュールに多量のタンパク質が吸着し、変性する事が問題となっている。それゆえ、血液成分劣化を防ぐ意味もあり、2-メタクリロイル-オキシエチルホスホコリン(MPC)などの生体親和性材料による表面改質技術の開発が進められている。しかし、一部のタンパク質のアミロイド形成により、透析アミロイドーシス症になる可能性もあり、単純にタンパク質の変性の抑制を狙うのでは不十分である。それゆえ、申請者らが取り組んできた変性タンパク質の修復動作 (J.Chromatogra.B, 2000 など多数) や酸化劣化脂質の検出機能 (Desal. Water Treat., 2010) と除去機能を取り入れた、細胞膜界面に学ぶ戦略的な界面設計が必要となる。このような基盤技術の確立は、アルツハイマー病や透析アミロイドーシスの病理的進展を抑制できる新規な医療デバイスへの展開が期待できる。

そこで、本申請では、タンパク質の変性現象を包括した“アミロイド形成現象”に対する細胞膜応答を手本として、『タンパク質の損傷修復機能を有する医療デバイス用バイオフィインターフェースの設計指針の開発』を目標とする。

2. 研究の目的

1. 細胞膜と既往の人工膜の統一的な動的応答の比較がなされていない。人工細胞膜を作製し、その界面特性や秩序構造(相分離)形成のキネティクスを評価し、 $A\beta$ などのアミロイド性タンパク質に対する応答挙動の支配因子を検討する。

2. タンパク質-人工細胞膜間相互作用の連動性の結果として、タンパク質の修復動作やアミロイド形成が誘導するのか、人工細胞膜が修復動作環境を与えているだけかを検討する。

3. 上記で得られた知見より、アミロイド形成を抑制する人工細胞膜を血液透析モジュールに修飾し、タンパク質の修復動作が適切に誘導されるかを検討する。模擬血清を用いてアミロイド形成や変性の抑制がモジュール

スケールで可能かどうかを検証する。

3. 研究の方法

1. 試料

バイオフィインターフェースへの応用を目的として、リン脂質や界面活性剤、高分子を用いた。以下にその一例を示す。

リン脂質・・・ホスファチジルコリン、ホスファチジン酸、ホスファチジルグリセロール、コレステロール、など。

界面活性剤・・・Span20, Span40, Span60, Span80 (Tween 20-80 との混合物)、など。

高分子・・・ポリビニルピロリドン(PVP)やポリメタクリル酸(PMMA)、2-メタクリロイル-オキシエチルホスホコリン(MPC)、など。

タンパク質としては、インシュリン、 $A\beta$ 、 β_2 -ミクログロブリン、リゾチウム、 β -ラクトグロブリン、などを用いた。

2. 評価手法

2.1 誘電分散解析(DDA)法による界面の動的状態の評価 電極表面にディップ法などにより固定化した各種平面膜を測定系に装填し、インピーダンスアナライザーやネットワークアナライザーを用いて、それぞれ周波数 1 MHz から 1.8 GHz、もしくは 500 MHz から 50 GHz で交流電場を印加し、複素インピーダンスや複素屈折率を測定した。それぞれから比誘電率や誘電損を算出し、Debye の式に基づき、緩和周波数を見積もった。観測された緩和周波数域により、帰属される運動モードは異なる。我々の既往の成果に基づき、数 10 MHz 付近がリン脂質頭部の回転ブラウン運動、数 100 MHz 付近が水和水、20~30 GHz は自由水として議論した。

2.2 水晶振動子マイクロバランス(QCM)法

BAS 社製の水晶振動子(ALS Model 400)を用いて電極の振動数の変化を測定した。振動子として利用する金電極の共鳴振動数は 7.995MHz であり、微小質量変化のモニタリングが可能である。この金電極に既往の方法により平面膜を固定化した。固定化方法は既往の手法(H.T.Vu et al., J. Coll. Int'f. Sci., 2009, 雑誌論文-9)を用いた。その後、タンパク質を流通させて質量変化を測定し、平面膜へのタンパク質の吸着量を評価した。

2.3 飛行時間型二次イオン質量分析器

(ToF-SIMS) ToF-SIMS に真空乾燥したサンプルを設置し、表面に Ar 源などのイオン源を与え、サンプル表面から放出される二次イオンを抽出した。この二次イオンを質量分析用データとして多変量解析や主成分分析を施し、イメージングを行った(雑誌論文-16)。

2.4 アミロイド形成のモニタリングとその直接観察

アミロイドの特異的に結合し、蛍光を発するプローブであるチオフラビン T

(ThT)を用い、アミロイド形成量を定量化した。ThT 蛍光強度の時間変化から、アミロイド形成の動力学的パラメータとして、核形成時間、伸長速度係数、最大アミロイド形成量を求めた。次に、アミロイドの直接観察のため、透過型電子顕微鏡(TEM)、走査型電子顕微鏡(SEM)、偏光顕微鏡(PM)、全反射蛍光顕微鏡(TIRFM)を併用した。

4. 研究成果

アミロイド形成やそれに類するタンパク質の構造異常化を誘発しないようなバイオインターフェースの設計指針を得るため、2. 研究目的で記述した内容に沿って検討を進めた。

1. タンパク質に対する人工細胞膜界面の動的応答挙動の解析 誘電分散解析(DDA)法を用いたDDA法は、永久双極子モーメントの運動状態の解析のための強力な分析手法である。この方法を用いて人工細胞膜界面の動的状態を定量的に把握できるとともに、 $A\beta$ 導入後の界面の運動状態の時間変化情報を得て、膜界面の運動性の変化を結びつけて議論することが可能になる。ここでは人工細胞膜界面として脂質膜や高分子膜を利用した。

リン脂質分子は頭部がトリメチルアンモニウムであり、永久双極子モーメントを有する。それゆえ、DDA法をリン脂質分子からなる脂質膜界面に適用した結果、脂質膜は数10メガヘルツオーダーの脂質頭部の回転ブラウン運動を有するダイナミックな界面である事が示唆された(雑誌論文-4,8,10,15)。この解析手法を、永久双極子モーメントを有しない界面活性剤ベシクルに適用可能であることを実証した(雑誌論文-10)。そこで、種々のリン脂質膜、界面活性剤からなる膜、高分子界面の動的状態を比較検討した。リン脂質が数10メガヘルツオーダー、界面活性剤ベシクルの場合、数100メガヘルツオーダーであり、界面活性剤ベシクル膜は非常に揺らぎの大きな界面であることが示唆された(雑誌論文-10)。この大きな動的ゆらぎ構造は、傾向プローブなどの評価手法からも支持された(雑誌論文-13)。さらに、ポリビニルピロリドン(PVP)やポリメタクリル酸(PMMA)などは、ポリマー骨格のゆらぎがあり、リン脂質膜界面よりも水和水に富む界面構造であることが示唆された。一方、リン脂質頭部であるホスホコリン基を組み込んだ高分子である2-メタクリロイル-オキシエチルホスホコリン(MPC)ポリマーの場合、水和構造が富むにも関わらず、リン脂質膜に比べて硬い界面であることが示唆された(データ未発表)。

2. アミロイド形成(核形成・伸長)の分子論的検討 水晶振動子(QCM)法(既設)によるタンパク質の脂質膜への配向性を検討した。QCM電極上に脂質膜群を表面修飾し、タンパク質を

添加すると、その吸着量から脂質膜へのタンパク質の吸着量を測定可能であった(雑誌論文-3,4,9,14)。さらに、吸着量がタンパク質の分子内水素結合安定性と対応している事が分かり(雑誌論文-3,4,9,14)、不安定なタンパク質ほど脂質膜上における核形成が速くなる傾向がある事が見出された。(雑誌論文-14)さらに、脂質膜の相状態などを蛍光プローブ法により検討した結果、脂質膜の組成や相状態に依存して $A\beta$ の蓄積量が変わる事を見出した。流動状態であれば $A\beta$ は内部に配向しやすく、ゲル状態であれば $A\beta$ は表面に配向しやすい事が示唆された。研究協力者である青柳里果准教授(成蹊大)の協力の下、時間飛行型二次イオン質量分析計を用いて脂質膜表面における $A\beta$ の分布状況の検討を進め、一部は公表した(雑誌論文-16)。その結果、ゲル状態では $A\beta$ は脂質膜表面に、流動状態では内部に配向する傾向を得た。本結果は水晶振動子の結果を支持する事が分かった。しかし、現時点ではToF-SIMSのデータの詳細分析が進めば、 $A\beta$ 分子のいずれのアミノ酸残基が脂質分子との相互作用に關与するかを特定できると期待される。

アミロイド形成の動的特性として、核形成挙動とタンパク質の界面への吸着挙動とを比較した。その結果、膜内部への配向は核形成には不利であるという傾向を得た。一方、表面への配向は核形成に有利である事が示唆された。さらに、 $A\beta$ の核形成時間が短いほどその吸着量が多いという強い相関が見出された(雑誌論文-4)。一方、MPCポリマーの場合、 $A\beta$ の核形成時間が通常の脂質に比べて長時間を要することが分かった(データ未発表)。また、界面活性剤、PVPやPMMAからなる平面膜においても同様であった。ただし、薄膜作製法に依存しており、界面の性質が $A\beta$ の配向性と吸着特性に強く影響することが示唆された(データ未発表)。以上より、脂質膜の表面状態と $A\beta$ の配向性/核形成特性との関係が明確になった。

また、形成されるアミロイドの形態についても詳細を検討した。リン脂質からなる平面膜の場合、線維状、球状、側方凝集などの多様な形態が観察された(雑誌論文-1,2)。特に、脂質が酸化劣化状態にある場合や、アミロイド断片が負電荷脂質膜界面上に存在する場合は、球状のアミロイドが形成された。全反射蛍光顕微鏡、電子顕微鏡、偏光顕微鏡などの直接観察ツールを駆使することにより、アミロイド断片が脂質膜を介して凝集し、多くの成長端を有し、成長した結果として球状アミロイドになるという機構を明らかにできた(雑誌論文-2)。この知見は、アルツハイマー病における老人斑形成の機構の詳細に肉迫する知見として期待される。一方、界面活性剤や高分子からなる平面膜の場合、いずれも線維状や側方凝集の形態であり、老人斑様の球状凝集は見られなかった(データ未発表)。

このように、 $A\beta$ が脂質膜に配向し、アミロ

イド形成に有利な構造変化を誘起する事が分かった(雑誌論文 4)それに対して、流動性の高い脂質膜や高分子界面はアミロイド形成過程における核形成過程を抑制しうることが示され、界面の動的状態を高度に制御することにより、アミロイド形成の抑制が原理的には可能であることが期待される。

3. アミロイド形成を抑制する人工細胞膜を血液透析モジュールでのタンパク質の修復動作の誘導 血液中には種々のタンパク質が溶解しており、それぞれ異なる安定性を示す。そこで、リゾチウムや β_2 -ミクログロブリンなどのタンパク質の脂質膜への吸着特性を調べた。その結果、分子内水素結合の安定性は、インシュリン $<$ A β $<$ β_2 -ミクログロブリン $<$ リゾチウム $<$ β -ラクトグロブリン、であった。この順に脂質膜への吸着量が減少することが実証された(雑誌論文-4,9,10,12,14,15)。この知見は、タンパク質の配向に伴う膜の機械的強度の変化と膜の変形挙動とも対応していることが分かった(雑誌論文-11)。膜の変形にはエネルギーが必要ゆえ、基板に固定化されている平面膜の場合、タンパク質分子の構造変化に使用されると推定される。つまり、分子内水素結合安定性が低いインシュリンや A β ほど構造変化が誘導され、アミロイド形成が誘導される可能性が高い。一方、分子内水素結合安定性が高いほど、脂質膜への配向後の構造変化やアミロイドへの移行は抑制されると推測され、実験事実と符合する(未発表データ)。この傾向は、PVP などのゆらぎの大きな界面(たとえば流動性の高い脂質膜界面など)において顕著であり、アミロイド形成の抑制が可能であることを示唆している。加えて、血液は血清タンパク質に富むので、 β -ラクトグロブリンが吸着に不利であり、アミロイド形成が起こりにくいという結果は、本インターフェース材料への応用にとって有利な性質である。以上より、血液透析モジュールに使用可能な PVP や MPC などが A β を内部配向させることにより、アミロイド形成に必要な構造変化を抑制することが可能であることが示された。また、血清タンパク質の吸着抑制に有効であることが示された。

4. 総括

医療用デバイスのためのバイオインターフェースの設計指針として、流動性が高く、タンパク質の膜界面内部への配向が可能な程度の運動性が構成分子に対して担保されたインターフェースの開発が条件の一つとして重要であると考えられる。

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 16 件)

1. Toshinori Shimanouchi, Nachi Kitaura, Ryo Onishi, Hiroshi Umakoshi, Ryoichi Kuboi, Secondary Nucleation of Amyloid Fibrils on Liposome Membranes, *AICHE J.* 57, 3625-3632 (2012)
2. Toshinori Shimanouchi, Naoya Shimauchi, Ryo Ohnishi, Nachi Kitaura, Hiroshi Umakoshi, Ryoichi Kuboi, Formation of Spherulitic Amyloid β Aggregate by Anionic Liposomes, *Biophys. Biochem. Res. Comm.*, 426, 165-171 (2012)
3. 島内寿徳, リポソーム固定化技術によるメンブレノミクス研究, 生物物理, 52, 154-155 (2012)
4. 島内寿徳, 北浦奈知, 馬越大, 久保井亮一, 人工細胞膜上におけるアミロイド形成, 表面科学, 33, 40-46 (2012)
5. 馬越大, 島内寿徳, 菅恵嗣, Membranome を基盤とする Bio-Inspired 膜へのアプローチ, 膜, 37, 264-269 (2012)
6. Toshinori Shimanouchi, Hidenori Kawasaki, Makoto Fuse, Hiroshi Umakoshi, Ryoichi Kuboi, Membrane fusion mediated by phospholipase C under endosomal pH conditions, *Coll. Surf. B*, 103, 75-83 (2013)
7. Keita Hayashi, Tsuyoshi Tatsui, Toshinori Shimanouchi, Hiroshi Umakoshi, Enhanced Cytotoxicity for Colon 26 Cells Using Doxorubicin-Loaded Sorbitan Monooleate (Span 80) Vesicles, *Int'l. J. Biol. Sci.*, 9, 142-148 (2013)
8. Vu Thi Huong, Toshinori Shimanouchi, Daisuke Ishikawa, Tadaharu Matsumoto, Hisashi Yagi, Yuji Goto, Hiroshi Umakoshi, Ryoichi Kuboi, Effect of Liposome Membranes against Disaggregation of Amyloid β Fibrils by Dopamine, *Biochem. Eng. J.*, 71, 118-126 (2013)
9. Toshinori Shimanouchi, Keiichi Nishiyama, Azusa Hiroiwa, Huong Thi Vu, Nachi Kitaura, Hiroshi Umakoshi, Ryoichi Kuboi, Growth Behavior of A β Protofibrils on Liposome Membranes and Their Membrane Perturbation Effect, *Biochem. Eng. J.*, 71, 81-88 (2013)
10. K. Hayashi, T. Tatsui, T. Shimanouchi, H. Umakoshi: "Membrane Interaction between Span 80 Vesicles and Liposomes: Span 80 Vesicles Perturb and Hemifuse

with Liposomal Membrane" Coll. Surf. B 108. 258-264 (2013)

11. T. Shimanouchi, H. Umakoshi, R. Kuboi: "Growth Behavior of Giant Vesicles with Electroformation Method: Effect of Proteins on Swelling and Deformation" J. Coll. Int'f. Sci. 394. 269-276 (2013)
12. H. Nagami, H. Umakoshi, T. Kitaura, G. L. Thompson III, T. Shimanouchi, R. Kuboi: "Development of Metal Affinity-Immobilized Liposome Chromatography and Its Basic Characteristics" Biochem. Eng. J 84. 66-73 (2014)
13. Keita Hayashi, Hiroshi Umakoshi, and Toshinori Shimanouchi: "Comparison of Interfacial Property of Span 80 Vesicle, W/O Emulsion and Liposome" Solvent Extraction Research and Development, Japan 21. 103-110 (2014)
14. Toshinori Shimanouchi, Houn Thi Vu, Hiroshi Umakoshi, Yukitaka Kimura, Relationship of Fibril Growth Behavior of Amyloidogenic Proteins with Their Intra-Molecular Hydrogen Bonding Stability, Proc. 2nd Int'l. Symp. Asian Pacific Chem. Life Sci. Eng., 115-120 (2014)
15. T. Shimanouchi, N. Yoshimoto, A. Hiroiwa, K. Nishiyama, K. Hayashi, H. Umakoshi, Relationship between the mobility of phosphocholine headgroup and the protein-liposome interaction: a dielectric spectroscopic study, Coll. Surf. B 116. 343-350 (2015)
16. Satoka Aoyagi, Toshinori Shimanouchi, Tomoko Kawashima, Hideo Iwai, ToF-SIMS observation for evaluating the interaction between amyloid β and lipid membranes, Anal. Bioanal.Chem., 407(10), 2859-2863 (2015)

[学会発表](計 29 件)

主なものだけ以下に挙げる。

1. 島内 寿徳, 高谷 勇輝, 馬越 大: "不均一膜組成を有する巨大ベシクルを用いたアミロイド形成現象の直接観察" 化学工学会年会. (20130317-20130319). 大阪大学(豊中キャンパス)
2. 島内 寿徳: "異相界面におけるタンパク質の秩序構造制御~アミロイド形成を例に" 第 2 回化学生命工学専攻談話会.

(20130202). 東京大学(本郷キャンパス)(招待講演)

3. 島内 寿徳, 北浦 奈知, 馬越 大: "リポソーム膜によるアミロイドの微視的構造への影響" 膜シンポジウム. (20121106-20121107). 神戸大学
4. 島内 寿徳, 北浦 奈知, 嶋内 直哉, 馬越 大, 久保井 亮一: "リポソームによるアミロイドの微視的構造の評価と制御" 化学工学会秋季大会. (20120919-20120921). 東北大学(川内キャンパス)
5. 島内 寿徳, 北浦 奈知, 大西 諒, 馬越 大, 久保井亮一: "アミロイド形成に及ぼすリポソーム/銅(II)の影響" 分離技術会年会. (20120601-20120602). 関西大学
6. 島内寿徳: "分離・分析場としての脂質膜の基礎工学 ~タンパク質の秩序構造形成制御を目指して~" 化学工学懇話会(招待講演). (20130516-20140516). 岡山メルパルクホテル
7. 島内寿徳, 木村幸敬: "アミロイド形成に及ぼすヒドロキシメチルフルフラールの影響" 日本膜学会第 35 年会. (20130520-20130521). 京都府立医科大学
8. 島内寿徳, 高谷勇輝, 馬越大: "アミロイド性タンパク質 A β 分子の識別分離のためのリポソーム膜界面の設計" 分離技術会年会. (20130524-20130525). 日本大学
9. 島内 寿徳: "界面を利用するタンパク質のアミロイド形成" 高分子懇話会(招待講演). (20130712-20130712). 岡山大学
10. 島内 寿徳: "脂質膜の動的構造を利用するアミロイド形成制御とその工学的応用" 界面材料セミナー(招待講演). (20130903-20130904). 宮城県松島
11. Toshinori Shimanouchi, Wei Yang, Yukitaka Kimura: "Amyloid fibril formation on ordered interfaces and use of biomass-related library" NEXT Symposium on Membranome for Bio-Inspired Chemical Engineering. (20130913-20130913). 大阪大学
12. 島内寿徳, 高島康平, ウェイ ヨウ, 木村幸敬: "アミロイド線維の伸長挙動に対するバイオマス由来フルフラール誘導体の影響" 化学工学会学生大会. (20140301-20140301). 大阪府立大学
13. 島内寿徳, 岩村美樹, 木村幸敬: "脂質平

- 面膜上におけるアミロイド性タンパク質の核形成挙動" 化学工学会年会 (20140318-20140320). 岐阜大学
14. 島内寿徳, 岩村美樹, 木村幸敬, 青柳里果「異常集積の抑制を目指したタンパク質の脂質膜界面への蓄積挙動の評価」, S7-2, 名古屋(2014) 分離技術会年会 2014@名古屋大学東山キャンパス(2014年5月30-31日)
 15. 島内寿徳, 人工細胞膜上におけるアミロイド性タンパク質の蓄積と線維形成, iTEX 兼創薬実践同上講演会, 2014年6月6日(徳島大学)(招待講演)
 16. Toshinori Shimanouchi, Yukitaka Kimura."Engineering Science of Molecular Assemblies for Eco-Friendly Molecular Conversion and Separation Systems", p.12, Hiroshima(2014), Symposium on Development of Liposome Engineering@Hiroshima Japan, Hiroshima International Hotel (July 12, 2014) (招待講演)
 17. Toshinori Shimanouchi, Miki Iwamura, Yukitaka Kimura."Nucleation of Amyloid Fibrils on Lipid Planar Membranes", PA-19, Nara(2014), Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11@Nara Japan, Nara Kokaido (July 17-20, 2014)
 18. Toshinori SHIMANOUCI, Kohei TAKASHIMA, Miki IWAMURA, Yukitaka KIMURA "Impurity Effect of Furfural Derivatives on Amyloid Fibril Formation of Protein from Alzheimer's Disease", Oral Session CO-01, Nara(2014), 分離技術国際会議 ICSST14 @奈良県新公会堂(2014年10月30日-11月1日)
 19. Toshinori SHIMANOUCI, Miki IWAMURA, Yukitaka KIMURA "Accumulation Behavior of Amyloid Protein on Lipid Planar Membrane", Poster Session HP-06, Nara(2014), 分離技術国際会議 ICSST14 @奈良県新公会堂(2014年10月30日-11月1日)
 20. Toshinori Shimanouchi, Houg Thi Vu, Hiroshi Umakoshi, Yukitaka Kimura"Relationship of Fibril Growth Behavior of Amyloidogenic Proteins with Their Intra-molecular Hydrogen Bonding Stability", Oral Session, Taipei(2014), 2014 The 2nd Asia-Pacific Conference on Life Science and Engineering@Taipei, Taiwan (Nov 21-23, 2014)
 21. 島内寿徳, 佐野泰洋, 岩村美樹, 秋山央子, 平林義雄, 木村幸敬「アミロイド形成に及ぼすコレステロールの糖修飾効果」, P-46S, 神戸(2014), 膜シンポジウム 2014@神戸大学百年記念館(2014年11月26-27日)
 22. 島内寿徳, 白髭勇季, 木村幸敬「タンパク質リゾチウムにおける結晶化条件とアミロイド形成条件の比較」, F313, 東京(2015), 化学工学会第80年会@芝浦工業大学豊洲キャンパス(2015年3月19-21日)
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)
- 名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:
- 取得状況(計 0 件)
- 名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://www.process.ecm.okayama-u.ac.jp/index.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
島内寿徳 (SHIMANOUCI TOSHINORI)
岡山大学・大学院環境生命科学研究所・准教授
研究者番号: 10335383
- (2) 研究分担者 ()
研究者番号:
- (3) 連携研究者 ()
研究者番号: