

# 鎌足 雄司

Yuji O. KAMATARI

## 所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・助教  
(創薬科学専攻・生命分子科学研究領域)

岐阜大学糖鎖生命コア研究所・助教  
(糖鎖分子科学研究センター・研究基盤部門)

岐阜大学高等研究院・助教 (科学研究基盤センター・機器分析分野)  
United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information  
Sciences, Gifu University; Assistant Professor (Field of Biological  
Molecular Sciences, Medicinal Sciences Division)  
Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Gifu University;  
Assistant Professor  
Division of Instrumental Analysis, Life Science Research Center,  
Gifu University; Assistant Professor

<p><b>専門</b> Research Area</p>	<p><b>論理的創薬, 生物物理学, 構造生物学, タンパク質科学, 抗体</b> Rational drug discovery, Biophysics, Structural biology, Protein science, Antibody</p>
<p><b>研究課題</b> 代表的な研究</p>	<p>① <b>タンパク質立体構造とその揺らぎに関する研究</b> タンパク質の準安定状態の存在や状態間の揺らぎは、タンパク質の機能発現、安定性、寿命など多くの問題に重要な役割を果たしている。我々は、高圧 NMR 法、NMR 緩和実験を含む様々な物理学的計測手法を用い、それら準安定状態の構造・安定性・出現機構を明らかにしてきた (Kamatari et al., Biophys Chem. 156, 24, 2011; Shida et al., Nat Chem Biol. 16, 756, 2020 など)。</p> <p>② <b>タンパク質の凝集とその制御</b> プリオン病は、プリオンタンパク質の関与する脳のスポンジ状変性を特徴とする致死性の神経変性疾患である。我々は、NMR 緩和法を用いて正常型プリオンタンパク質にも遅い揺らぎがあり、準安定状態が存在することを発見した。そして、この揺らぎを抑える化合物 GN8 等を見出し、さらに最適化した (Kuwata et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 104, 11921, 2007; Yamaguchi et al., Nat Biomed Eng., 3, 206, 2019 など)。また、構造・相互作用情報に基づき抗プリオン化合物の作用機構を明らかにしてきた (Kamatari et al., Protein Sci., 22, 22, 2013 など)。また、オキシインドール化合物である GIF 化合物がプリオンタンパク質を含む複数の神経変性疾患原因タンパク質の凝集を抑制することを発見した (Kimura et al., Biochim Biophys Acta Gen Subj. 1866, 130114, 2022) など。</p> <p>③ <b>タンパク質の立体構造および揺らぎの情報に基づいた創薬</b> 生物物理学的アプローチに基づく論理的創薬を行っている。タンパク質の立体構造に基づき新しい薬を設計し、様々な生物物理学的手法 (DSF, ITC, NMR 等) を用いた分子間相互作用・立体構造解析を通じて、薬剤スクリーニングや作用機構の解明を行い、分子設計にフィードバックする。低分子化合物から抗体まで幅広いモダリティを研究対象にしている。</p> <p>④ <b>抗体の抗原認識機構の解明</b> 我々は、免疫学の教科書の基本概念から外れる「複数の抗原を特異的に認識する」抗体 G2 を発見した (Kamatari et al., Protein Sci. 23, 1050, 2014 など)。そして、この興味深い抗体の抗原認識機構を説明するため、タンパク質の構造揺らぎが異なる二つの準安定構造を可能としそれぞれが異なる抗原を認識するというモデルを提唱した。さらに、たった抗体可変領域上の一つの変異が、複数の抗原を認識可能としたことを明らかにした (Usui et al., Biochem Biophys Res Commun., 490, 1205, 2017)。</p>
<p><b>Main Research Projects</b></p>	<p>① <b>Study on three-dimensional (3D) structures and conformational fluctuations of proteins</b> The presence of low-lying excited states and conformational fluctuations between different states are important for the protein function, stability, and turnover. We elucidated the structures, stabilities, and emergency mechanisms of the low-lying excited states by using various physical techniques such as high-pressure nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and NMR relaxation (Kamatari et al., Biophys Chem. 156, 24, 2011; Shida et al., Nat Chem Biol. 16, 756, 2020, etc.).</p> <p>② <b>Protein aggregation and regulation</b> Prion disease is a fatal neurodegenerative disease involving prion protein. Using the NMR relaxation method, we found that normal prion protein also undergo</p>

slow conformational fluctuations and can exist in the low-lying excited states. We found compounds (e.g., GN8) that suppress such fluctuations, and optimized the compounds (Kuwata et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 104, 11921, 2007; Yamaguchi et al., Nat Biomed Eng., 3, 206, 2019; etc.) Furthermore, we revealed the mechanisms of action of anti-prion compounds from information about their structures and interactions, (Kamatari et al., Protein Sci., 22, 22, 2013 etc.). We also discovered that oxyindole compounds, GIF compound, suppresses the aggregation of multiple amyloidogenic proteins (Kimura et al., Biochim Biophys Acta Gen Subj. 1866, 130114, 2022; etc.).

③ **Drug discovery based on information about the 3D structures and conformational fluctuations of proteins**

We used biophysical approaches to conduct logical drug design. We design new drugs based on the target protein structure, and use various biophysical methods (DSF, ITC, NMR etc.) for drug screening, understanding the mechanism of action, and feeding back to the drug design. Our research targets a wide range of modalities from low molecular weight compounds to antibodies.

④ **Elucidation of the mechanisms of antigen recognition by antibodies**

We discovered antibody G2 (Kamatari et al., Protein Sci. 23, 1050, 2014 etc.), whose ability to “specifically recognize multiple antigens,” deviates from the principle concept of antibody specificity described in immunology textbooks. We therefore proposed that such a unique antigen-recognition mechanism could be explained by a model in which conformational fluctuations of the protein give rise to two metastable structures that recognizes different antigens. We also found that a single mutation in the variable region of the antibody led to its ability to recognize multiple antigens (Usui et al., Biochem Biophys Res Commun., 490, 1205, 2017).

**研究業績**

(過去 5 年)

1. Kudo Y, Endo S, Fujita M, Ota A, Kamatari YO, Tanaka Y, Ishikawa T, Ikeda H, Okada T, Toyooka N, Fujimoto N, Matsunaga T, Ikari A. Discovery and Structure-Based Optimization of Novel Atg4B Inhibitors for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. J Med Chem. 65, 4878-4892 (2022), (IF:7.446, CS:10.6) 査読あり
2. Badr Y, Rahman MM, Ohno Y, Ishijima K, Maeda K, Kohyama K, Kamatari YO, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. A new enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of seal parapoxvirus infection in marine mammals, J Vet Res 66 43-52 (2022), (IF:2.058, CS:3.4) 査読あり
3. Kimura S, Kamishina H, Hirata Y, Furuta K, Furukawa Y, Yamato O, Maeda S, Kamatari YO. Novel oxindole compounds inhibit the aggregation of amyloidogenic proteins associated with neurodegenerative diseases. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 1866, 130114 (2022), (IF:3.77, CS:7.9) 査読あり
4. Oda M, Sano T, Kamatari YO, Abe Y, Ikura T, Ito N. Structural Analysis of Hen Egg Lysozyme Refolded after Denaturation at Acidic pH. Protein J. 41, 71-78 (2022), (IF:2.371, CS:2.6) 査読あり
5. Rahman MM, Takashima S, Kamatari YO, Badr Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Putative Internal Control Genes in Bovine Milk Small Extracellular Vesicles Suitable for Normalization in Quantitative Real Time-Polymerase Chain Reaction. Membranes (Basel). 11, 933 (2021), (IF:4.106, CS:3.7) 査読あり
6. Inden M, Takagi A, Kitai H, Ito T, Kurita H, Honda R, Kamatari YO, Nozaki S, Wen X, Hijioka M, Kitamura Y, Hozumi I. Kaempferol Has Potent Protective and Antifibrillogenic Effects for  $\alpha$ -Synuclein Neurotoxicity In Vitro. Int J Mol Sci. 22, 11484 (2021), (IF:5.924, CS:6.0) 査読あり
7. Hirata Y, Motoyama M, Kimura S, Takashima M, Ikawa T, Oh-Hashi K, Kamatari YO. Artepillin C, a major component of Brazilian green propolis, inhibits endoplasmic reticulum stress and protein aggregation. Eur J Pharmacol. 912, 174572 (2021), (IF:4.432, CS:5.8) 査読あり
8. Rahman MM, Takashima S, Kamatari YO, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Comprehensive Proteomic Analysis Revealed a Large Number of Newly Identified Proteins in the Small Extracellular Vesicles of Milk from Late-Stage Lactating Cows. Animals (Basel). 11, 2506 (2021), (IF:2.752, CS:1.8) 査読あり
9. Hayashi T, Kawasaki M, Kamatari YO, Oda M. Protein structure and analysis single-chain Fv antibody covalently linked to antigen peptides and its structural evaluation. Anal Biochem. 629, 114312, (2021), (IF:3.191,

CS:5.8) 査読あり

10. Tanaka N, Kimura S, Kamatari YO, Nakata K, Kobatake Y, Inden M, Yamato O, Urushitani M, Maeda S, Kamishina H. In vitro evidence of propagation of superoxide dismutase-1 protein aggregation in canine degenerative myelopathy. *Vet J.* 274, 105710, (2021). (IF:2.688, CS:4.3) 査読あり
11. Tange H, Ishibashi D, Nakagaki T, Taguchi Y, Kamatari YO, Ozawa H, Nishida N. Liquid-liquid phase separation of full-length prion protein initiates conformational conversion in vitro. *J Biol Chem.* 296, 100367, (2021). (IF:5.157, CS:7.7) 査読あり
12. Rahman MM, Takashima S, Kamatari YO, Badr Y, Kitamura Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Proteomic profiling of milk small extracellular vesicles from bovine leukemia virus-infected cattle. *Sci Rep.* 11, 2951, (2021). (IF:5.133, CS:7.2) 査読あり
13. Rahman MM, Badr Y, Kamatari YO, Kitamura Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Data on proteomic analysis of milk extracellular vesicles from bovine leukemia virus-infected cattle. *Data Brief.* 33, 106510, (2020). (CS:1.7) 査読あり
14. Amato J, Mashima T, Kamatari YO, Kuwata K, Novellino E, Randazzo A, Giancola C, Katahira M, Pagano B. Improved Anti-Prion Nucleic Acid Aptamers by Incorporation of Chemical Modifications. *Nucleic Acid Ther.* 30, 414-421, (2020). (IF:5.486, CS:9.1) 査読あり
15. Kimura S, Kamatari YO, Kuwahara Y, Hara H, Maeda S, Kamishina H, Honda R. Canine SOD1 harboring E40K or T18S mutations promotes protein aggregation without reducing the global structural stability, *PeerJ*, 8:e9512 (2020). (IF:2.353, CS:2.50) 査読あり
16. Ishikawa H, Rahman MM, Yamauchi M, Takashima S, Wakihara Y, Kamatari YO, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. mRNA profile in milk extracellular vesicles from bovine leukemia virus-infected cattle. *Viruses.* 12, E669, (2020). (IF:3.811, CS:3.88) 査読あり
17. Shida T, Kamatari YO, Yoda T, Yamaguchi Y, Feig M, Ohhashi Y, Sugita Y, Kuwata K, Tanaka M. Short disordered protein segment regulates cross-species transmission of a yeast prion. *Nat Chem Biol.* 16, 756-765, (2020). (IF:12.154, CS:9.33) 査読あり
18. Makau JN, Watanabe K, Otaki H, Mizuta S, Ishikawa T, Kamatari YO, Nishida N. A Quinolinone Compound Inhibiting the Oligomerization of Nucleoprotein of Influenza A Virus Prevents the Selection of Escape Mutants. *Viruses.* 12, 337, (2020). (IF:3.811, CS:3.88) 査読あり
19. Mashima T, Lee JH, Kamatari YO, Hayashi T, Nagata T, Nishikawa F, Nishikawa S, Kinoshita M, Kuwata K, Katahira M. Development and structural determination of an anti-PrPC aptamer that blocks pathological conformational conversion of prion protein. *Sci Rep.* 10, 4934, (2020). (IF: 4.011, CS:4.29) 査読あり
20. Kawasaki M, Hosoe Y, Kamatari YO, Oda M. Naïve balance between structural stability and DNA-binding ability of c-Myb R2R3 under physiological ionic conditions. *Biophys Chem.* 258, 106319, (2020). (IF: 1.995, CS:1.75) 査読あり
21. Yamaoka T, Kamatari YO, Maruno T, Kobayashi Y, Oda M. Structural and functional evaluation of single-chain Fv antibody HyC1 recognizing the residual native structure of hen egg lysozyme. *Biosci Biotechnol Biochem.* 84, 358-364, (2020). (IF: 1.063, CS:1.37) 査読あり
22. S. Endo, M. Uchibori, M. Suyama, M. Fujita, Y. Arai, D. Hu, S. Xia, B. Ma, A. Kabir, Y. O. Kamatari, K. Kuwata, N. Toyooka, T. Matsunaga, A. Ikari, Novel Atg4B inhibitors potentiate cisplatin therapy in lung cancer cells through blockade of autophagy, *Comput Toxicol.* 12. 100095, (2019). (IF:2.11, CS:1.86) 査読あり
23. K. Yamaguchi#, Y. O. Kamatari#, F. Ono#, H. Shibata, T. Fuse, A. E. Elhelaly, M. Fukuoka, T. Kimura, J. Hosokawa-Muto, T. Ishikawa, M. Tobiume, Y. Takeuchi, Y. Matsuyama, D. Ishibashi, N. Nishida, K. Kuwata, A medical chaperone for prion proteins decelerates the progress of transmissible spongiform encephalopathy, *Nat Biomed Eng.* 3, 206-219, (2019). #These authors contributed equally to this work. (IF:17.149) 査読あり
24. Y. Miyazaki, T. Ishikawa, Y. O. Kamatari, T. Nakagaki, H. Takatsuke, D. Ishibashi, K. Kuwata, N. Nishida, R. Atarashi, Identification of alprenolol hydrochloride as an anti-prion compound using surface plasmon resonance imaging, *Mol Neurobiol.* 56, 367-377, (2019). (IF:5.076, CS:4.05) 査読あり
25. Y. Ohhashi, Y. Yamaguchi, H. Kurahashi, Y. O. Kamatari, S. Sugiyama, B. Uluca, T. Piechatzek, Y. Komi, T. Shida, H. Müller, S. Hanashima, H. Heise, K. Kuwata, M. Tanaka, Molecular basis for diversification of yeast prion strain

	<p>conformation. Proc Natl Acad Sci U S A. 115, 2389-2394, (2018). (IF:9.504, CS:8.58) 査読あり</p> <p>26. M. N. Mahmud, M. Oda, D. Usui, Y. Inoshima, N. Ishiguro, Y. O. Kamatari*, A multispecific monoclonal antibody G2 recognizes at least three completely different epitope sequences with high affinity. Protein Sci. 26, 2162-2169, (2017). *責任著者 (IF:2.410, CS:2.40) 査読あり</p> <p>27. Usui, S. Inaba, Y. O. Kamatari, N. Ishiguro, M. Oda, Light-chain residue 95 is critical for antigen binding and multispecificity of monoclonal antibody G2. D. Biochem Biophys Res Commun. 490, 1205-1209, (2017). (IF:2.559, CS:2.69) 査読あり</p> <p><b>総説</b></p> <p>1. 鎌足雄司, 複数の抗原を特異的に認識する抗体の抗原認識機構, 生物物理, 60, 168-170, (2020).</p>
<b>外部資金</b> (過去5年)	<p>1. 2020-2022 年度 基盤研究(C), 旋毛虫分泌タンパク質による宿主筋肉細胞変異の分子生物学的および構造生物学的解析, 研究分担者 (研究代表者: 長野功)</p> <p>2. 2020-2022 年度 基盤研究(C), 犬の変性性脊髄症を起こす変異 SOD1 蛋白質の立体構造解析と治療基盤の構築, 研究分担者 (研究代表者: 神志那弘明)</p> <p>3. 2020-2022 年度 基盤研究(B), ファーマコフォアモデルを決定する計算科学技術の確立と抗プリオン化合物の開発, 研究分担者 (研究代表者: 石川岳志)</p> <p>4. 2017-2019 年度 感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE), 薬剤耐性 RNA ウイルス出現予測法の確立と迅速制御のためのインシリコ創薬, 研究分担者 (研究代表者: 西田教行)</p> <p>5. 2017-2020 年度 基盤研究(C), 凝集誘起発光イメージングで「観る」プリオン蛋白質オリゴマーの形成・伝播機構 研究分担者 (研究代表者: 山本典史)</p> <p>6. 2015-2017 年度 基盤研究(C), 複数の抗原を特異的に認識する抗体の抗原認識機構の解明, 研究代表者</p>
<b>受賞</b>	<p>1. 日本学術振興会特別研究員 (1995.12~1998.12), 研究課題名: タンパク質非天然状態の構造及び安定化機構に関する研究</p> <p>2. Human Frontier Science Program Research Fellowship (1999.4~2001.3), 研究課題名: Structural and dynamical studies of calpastatin and its complex with the target protein.</p> <p>3. 理化学研究所基礎科学特別研究員 (2001.4~2004.3), 研究課題名: 高圧 NMR によるタンパク質構造の揺らぎに関する研究</p> <p>4. Poster Prize: Y. O. Kamatari, C. M. Dobson &amp; T. Konno "Structural dissection of alkaline-denatured pepsin", Second International Conference on Biomedical Spectroscopy, London, UK, Jul. (2003)</p>
<b>特許</b>	<p>1. 発明者: 鎌足雄司, 森田洋子, 神志那弘明, 木村慎太郎, 古田享史, 発明の名称: タンパク質凝集抑制剤, 出願番号: 特願 2021-154937, 出願日: 2021 年 9 月 23 日, 出願人: 東海国立大学機構</p> <p>2. 発明者: 遠藤智史, 松永俊之, 五十里彰, 鎌足雄司, 田中義正, 発明の名称: 新規オートファジー阻害剤としての Atg4B 阻害剤, 出願番号: 特願 2019-54702, 出願日: 2019 年 3 月 22 日, 出願人: 岐阜薬科大, 岐阜大学, 長崎大学</p> <p>3. 発明者: 桑田一夫, 木村公則, 鎌足雄司, 松本友治, 中村寛則, 高田二郎, 西田教行, 片峰茂, 片岡泰文, 児玉耕太, 発明の名称: プリオンタンパク質構造変換抑制剤, 出願番号: 特願 2007-178247, 出願日: 2007 年 7 月 6 日, 出願人: 岐阜大学, 長崎大学, 福岡大学</p>
<b>報道</b> (過去5年)	<p>1. 岐阜大学発の GIF 化合物が複数の神経変性疾患原因タンパク質の凝集を抑制, 岐阜大学 慶應義塾大学 プレスリリース, 2022.03.10</p> <p>2. プリオン感染における「種の壁」を解明 – 短い天然変性領域の揺らぎによる感染制御機構が明らかに –, 理化学研究所プレスリリース, 2020.4.14</p>
<b>略歴</b>	<p>1996 年 神戸大学 自然科学研究科 物質科学専攻 博士課程後期 修了</p> <p>1996 年 日本学術振興会特別研究員 (神戸大学/University of Oxford)</p> <p>1999 年 University of Oxford, Post-doctoral Research Fellow</p> <p>1999 年 Human Frontier Science Program Research Fellow (University of Oxford)</p> <p>2001 年 独立行政法人理化学研究所, 基礎科学特別研究員</p> <p>2004 年 独立行政法人理化学研究所, 研究員</p>

---

2005年	岐阜大学 人獣感染防御研究センター, 助手
2007年	岐阜大学 人獣感染防御研究センター, 助教 (職名変更)
2011年	岐阜大学 生命科学総合研究支援センター, 助教
2018年	岐阜大学 研究推進・社会連携機構 科学研究基盤センター, 助教 (組織変更)
2018年	岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科, 助教 (併任)
2020年	岐阜大学 高等研究院 科学研究基盤センター, 助教 (組織変更)
2021年	岐阜大学 糖鎖生命コア研究所 糖鎖分子科学研究センター, 助教 (組織変更)

---