

## 加藤 晃一 (教授) (2008年4月1日着任)

A-1) 専門領域：構造生物学，タンパク質科学，糖鎖生物学，NMR 分光学

A-2) 研究課題：

- a) NMR 分光法をはじめとする物理化学的手法による複合糖質およびタンパク質の構造・ダイナミクス・相互作用の解析
- b) 生化学・分子生物学的アプローチによる複合糖質およびタンパク質の機能解析
- c) ナノテクノロジーと構造生物学の融合による生命分子科学研究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) コピキチンが Lys48 を介して連結された重合体は、プロテアソームによるタンパク質分解の目印として機能している。これまで、Lys48 連結型のコピキチン 2 量体については、分子表面の疎水性領域がドメイン間相互作用により遮蔽された閉構造が主に形成されているものと報告されてきた。本研究では、試験管内酵素反応を工夫することによって調製した野生型コピキチン 2 量体と、2 つのイソペプチド結合を介して環状構造を形成したコピキチン 2 量体の立体構造解析を行った。コピキチンの単量体と環状 2 量体をそれぞれ開構造と閉構造のモデルとして、野生型 2 量体との NMR 化学シフトを比較した結果、Lys48 を介して連結された野生型コピキチン 2 量体の 75% は、pH7.0 において開構造を形成していることが示された。さらに、溶液 pH を下げるにつれて開構造の占める割合は増大し、pH4.5 では専ら開構造のみとなった。すなわち、Lys48 を介して連結されたコピキチン 2 量体は、従来考えられていたのとは異なり、水溶液中で疎水表面を露出した開構造を専ら呈していることが明らかとなった。
- b) 免疫グロブリン G (IgG) の Fc 領域には N 型糖鎖が結合している。この糖鎖上の  $\alpha$ 1,6 フコース残基を欠損させると、Fc $\gamma$  レセプター IIIa (Fc $\gamma$ RIIIa) に対する IgG-Fc の親和性が有意に増大し、その結果、NK 細胞を介した抗体依存性細胞障害活性 ADCC が劇的に向上することが示されている。我々は細胞外領域のみからなる可溶性 Fc $\gamma$ RIIIa (sFc $\gamma$ RIIIa) と Fc の非フコシル体の複合体の結晶構造を 2.2 Å 分解能で決定することに成功した。これにより、Fc と sFc $\gamma$ RIIIa の複合体は、タンパク質間相互作用のみならず、糖鎖とタンパク質の間の相互作用、さらには糖鎖同士の相互作用により安定化されていることが明らかとなった。しかしながら、Fc の糖鎖がフコシル化されると sFc $\gamma$ RIIIa の Asn162 糖鎖に対して立体障害を生じることが示された。このことが、フコースの除去に伴って IgG の Fc $\gamma$ RIIIa への親和性が増大し、ADCC 活性が向上することの理由の 1 つである。また、これまで我々は NMR 解析により、Fc 非フコシル体の Tyr296 はレセプター非存在下では複数のコンフォメーションをとっていることを示していたが、本研究で明らかにした複合体中では、Tyr296 の側鎖芳香環が sFc $\gamma$ RIIIa の糖鎖と Lys128 に挟まれるかたちで複合体の安定化に寄与していた。これに対して、フコシル化された Fc では、フコースが Tyr296 と分子内で相互作用してその動きを拘束しており、Fc と sFc $\gamma$ RIIIa との相互作用に対して抑制的にはたらくている。このこともフコースの除去に伴って Fc $\gamma$ RIIIa との親和性が向上する要因であると考えられる。本研究により、IgG の Fc 上のフコース残基は、糖鎖間の相互作用およびアミノ酸残基の運動性を制御することによって、ADCC 活性に劇的な影響を与えていることが示された。
- c) タンパク質の 4 次構造の動態を解明することは、その機能発現機構やサブユニット会合機構を理解するうえで重要である。我々は、タンパク質の重水素標識を利用した中性子小角散乱 (SANS) 法により、ホモオリゴマータンパク質のサブユニット交換の速度論解析を行う方法を開発した。具体的には、重水素標識を施したプロテアソーム  $\alpha$ 7 サブユニットのホモ 14 量体を調製し、これを非標識 14 量体と混合した後の SANS プロファイルの経時変化を追跡した。速度論解析の結果、交換可能なサブユニットはホモ 14 量体中で 2 つのみに限られ、それらのサブユニット交換は 2 段階の過程からなっ

ていることが示された。これまではプロテアソームの  $\alpha 7$  サブユニットは、ホモ 14 量体中で等価な構造をしているとみなされていたが、サブユニット交換の速度論解析からその 4 次構造の非対称性が浮かび上がってきた。本方法は今後様々なオリゴマータンパク質に応用可能であり、4 次構造の揺らぎに関する有用な知見をもたらすことが期待される。また、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) がガングリオシド GM1 のクラスター上で  $\alpha$  ヘリックス構造から  $\beta$  構造へと転移する過程に関する構造的知見を得るため、NMR 法と真空紫外円二色法による構造解析を行った。これにより、 $A\beta$  が GM1 ミセル上に高密度に存在している条件下では、C 末端部での分子間相互作用を介した  $\beta$  構造形成が促されることが示された。

#### B-1) 学術論文

**M. YAGI-UTSUMI, K. MATSUO, K. YANAGISAWA, K. GEKKO and K. KATO**, “Spectroscopic Characterization of Intermolecular Interaction of  $A\beta$  Molecules Promoted on GM1 Micelles,” *Int. J. Alzheimer’s Dis.* **2011**, e925073 (8 pages) (2011).

**M. KANAGAWA, T. SATOH, A. IKEDA, Y. NAKANO, H. YAGI, K. KATO, K. KOJIMA-AIKAWA and Y. YAMAGUCHI**, “Crystal Structures of Human Secretory Proteins ZG16p and ZG16b Reveal a Jacalin-Related  $\beta$ -Prism Fold,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **404**, 201–205 (2011).

**N. SRIWILAIJAROEN, S. KONDO, H. YAGI, N. TAKEMAE, T. SAITO, H. HIRAMATSU, K. KATO and Y. SUZUKI**, “N-Glycans from Porcine Trachea and Lung: Predominant NeuAc $\alpha$ 2-6Gal Could Be a Selective Pressure for Influenza Variants in Favor of Human-Type Receptor,” *PLoS ONE* **6**, e16302 (8 pages) (2011).

**K. ASAMITSU, Y. HIBI, K. IMAI, A. F. B. VICTORIANO, E. KURIMOTO, K. KATO and T. OKAMOTO**, “Functional Characterization of Human Cyclin T1 N-Terminal Region for Human Immunodeficiency Virus-1 Tat Transcriptional Activation,” *J. Mol. Biol.* **410**, 887–895 (2011).

**Y. KAMIYA, S. YAMAMOTO, Y. CHIBA, Y. JIGAMI and K. KATO**, “Overexpression of a Homogeneous Oligosaccharide with  $^{13}\text{C}$  Labeling by Genetically Engineered Yeast Strain,” *J. Biomol. NMR* **50**, 397–401 (2011).

**S. YAMAMOTO, T. YAMAGUCHI, M. ERDÉLYI, C. GRIESINGER and K. KATO**, “Paramagnetic Lanthanide Tagging for NMR Conformational Analyses of N-Linked Oligosaccharides,” *Chem. –Eur. J.* **17**, 9280–9282 (2011).

**S. HANASHIMA, K. KATO and Y. YAMAGUCHI**, “ $^{13}\text{C}$ -NMR Quantification of Proton Exchange at LewisX Hydroxyl Groups in Water,” *Chem. Commun.* **47**, 10800–10802 (2011).

**M. SUGIYAMA, E. KURIMOTO, H. YAGI, K. MORI, T. FUKUNAGA, M. HIRAI, G. ZACCAI and K. KATO**, “Kinetic Asymmetry of Subunit Exchange of Homooligomeric Protein as Revealed by Deuteration-Assisted Small-Angle Neutron Scattering,” *Biophys. J.* **101**, 2037–2042 (2011).

**T. HIRANO, O. SERVE, M. YAGI-UTSUMI, E. TAKEMOTO, T. HIROMOTO, T. SATOH, T. MIZUSHIMA and K. KATO**, “Conformational Dynamics of Wild-Type Lys-48-Linked Diubiquitin in Solution,” *J. Biol. Chem.* **286**, 37496–37502 (2011).

**T. MIZUSHIMA, H. YAGI, E. TAKEMOTO, M. SHIBATA-KOYAMA, Y. ISODA, S. IIDA, K. MASUDA, M. SATOH and K. KATO**, “Structural Basis for Improved Efficacy of Therapeutic Antibodies on Defucosylation of Their Fc Glycans,” *Genes Cells* **16**, 1071–1080 (2011).

**H. YAGI, E. OHNO, S. KONDO, A. YOSHIDA and K. KATO**, “Development and Application of Multidimensional HPLC Mapping Method for O-Linked Oligosaccharides,” *Biomolecules* **1**, 48–62 (2011).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

**Y. UEKUSA, M. KAMIHARA-ISHIJIMA, O. SUGIMOTO, T. ISHII, S. KUMAZAWA, K. NAKAMURA, K. TANJI, K. KATO, A. NAITO and T. NAKAYAMA**, “The study of catechin-phospholipid membranes interaction by solution and solid-state NMR spectroscopy,” *Proceedings of The 4th International Conference on O-CHA (Tea) Culture and Science (ICOS 2010)*, HB-P-28 (2011).

B-3) 総説, 著書

**K. KATO**, “Systematic structural analyses of glycoconjugates: NMR and sugar library approaches,” *高分子* **60**, 116 (2011).  
**O. SERVE, Y. KAMIYA and K. KATO**, “Redox-dependent chaperoning, following PDI footsteps,” in *Protein Folding*, E. C. Walters, Ed., NOVA Science Publishers, 489–500 (2011).

加藤晃一, 「920MHz超高磁場NMR装置を用いた神経変性疾患関連タンパク質の構造解析」*Nanotech Japan Bulletin*, **Vol. 4**, No. 2 (2011).

**Y. KAMIYA, M. YAGI-UTSUMI, H. YAGI and K. KATO**, “Structural and molecular basis of carbohydrate–protein interaction systems as potential therapeutic targets,” *Curr. Pharm. Des.* **17**, 1672–1684 (2011).

高橋禮子, 近藤幸子, 加藤晃一, 「多次元糖鎖マップ法とウェブアプリケーション“ GALAXY ”」*生物薬科学実験講座 第4巻 糖質 II ]糖タンパク質実験法* 川寄敏祐編, 廣川書店, 64–76 (2011).

矢木宏和, 加藤晃一, 「多次元HPLC マッピングによる糖タンパク質糖鎖の定量的プロファイリング」*バイオ医薬品開発における糖鎖技術* 早川堯夫, 掛樋一晃, 平林淳監修, シーエムシー出版, 242–252 (2011).

B-4) 招待講演

**K. KATO**, “Sugar–protein interaction systems as potential therapeutic targets,” 98<sup>th</sup> Indian Science Congress, Chennai (India), January 2011.

**H. YAGI, N. TAKAHASHI and K. KATO**, “Development of multi-dimensional HPLC mapping for N-glycans and its application for functional glycomics,” 98<sup>th</sup> Indian Science Congress, Chennai (India), January 2011.

**T. YAMAGUCHI, S. YAMAMOTO, M. ERDÉLYI, C. GRIESINGER and K. KATO**, “NMR conformational analysis of N-linked oligosaccharides by paramagnetic tagging,” 98<sup>th</sup> Indian Science Congress, Chennai (India), January 2011.

加藤晃一, 「抗体医薬の開発に向けた多次元HPLC法およびNMR法による糖鎖解析技術」*技術情報協会セミナー「バイオ / 抗体医薬品における特性解析技術と免疫原性評価法*」東京, 2011年1月.

**K. KATO**, “Structural Glycomic Approaches to Molecular Recognition Events on Cell Surfaces,” IX<sup>th</sup> International Symposium on “Biochemical Roles of Eukaryotic Cell Surface Macromolecules,” Trivandrum (India), January 2011.

**K. KATO, H. YAGI, Y. KAMIYA, M. NISHIO, T. YAMAGUCHI, S. YAMAMOTO, M. YAGI-UTSUMI and T. MIZUSHIMA**, “A systematic approach to structural glycobiology,” Third Korea-Japan Seminar on Biomolecular Sciences-Experiments and Simulations, Jeju (Korea), February 2011.

加藤晃一, 「複合糖質の構造生物学」*岡崎統合バイオサイエンスセンター10周年記念シンポジウム*, 岡崎, 2011年2月.

矢木真穂, 「ガングリオシドクラスターに結合したアミロイドβペプチドのNMR構造解析」*立命館グローバル・イノベーション研究機構「蛋白質のフォールディングおよびフォールディング病発症機構の解明のための統合研究」*セミナー, 草津, 2011年3月.

加藤晃一,「天然及び非天然変性状態にあるタンパク質のNMR 研究の実際」新学術領域研究「天然変性タンパク質の分子認識と機能発現」第二回若手育成講習会,大阪,2011年4月.

加藤晃一,「糖鎖によるタンパク質の運命と機能の制御」第27回日本DDS学会,東京,2011年6月.

加藤晃一,「Molecular mechanisms underlying neurodegenerative disorders as studied by NMR spectroscopy(NMR で探る神経変性疾患の分子メカニズム)」第8回原子・分子・光科学(AMO)討論会,東京,2011年6月.

加藤晃一,「NMR を利用したタンパク質・複合糖質の揺らぎの検出とその機能関連の探査」新学術領域「揺らぎと生体機能」平成23年度合同班会議,夕張,2011年6月.

矢木真穂,加藤晃一,「ガングリオシドクラスターを舞台とするアミロイドβの構造転移と分子間相互作用」第11回日本蛋白質科学会年会,大阪,2011年6月.

矢木真穂,「GM1 クラスターを舞台とするアミロイドβの重合開始機構」第12回若手NMR研究会,滋賀,2011年6月.

神谷由紀子,「糖タンパク質の細胞内運命決定機構の構造基盤」生化学若い研究者の会第3回名古屋支部セミナー,名古屋,2011年8月.

加藤晃一,「糖鎖が広げるタンパク質の世界」科学技術振興機構研究開発戦略センター俯瞰ワークショップ「構造生命科学」東京,2011年9月.

**K. KATO**, “Structural and molecular basis of carbohydrate-protein interaction systems as potential therapeutic targets,” The 31<sup>st</sup> Naito Conference: Glycan Expression and Regulation [II] Metabolites, Stress Response, Microdomains, and Beyond, Sapporo, September 2011.

**K. KATO**, “Conformational fluctuations of oligomeric proteins involved in the ubiquitin-proteasome system,” The 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Himeji, September 2011.

**K. KATO**, “Structural and dynamics views of the ubiquitin-proteasome system,” The 11<sup>th</sup> KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), October 2011.

**K. KATO**, “A Systematic Approach for Structural Glycoproteomics,” The 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology, Seoul (Korea), October 2011.

**K. KATO, H. YAGI, T. YAMAGUCHI, S. YAMAMOTO, Y. KAMIYA and M. YAGI-UTSUMI**, “NMR analyses of carbohydrate-protein interaction systems as potential therapeutic targets,” Glycobiology Japan-Netherlands Joint Seminar 2011, Nagoya, October 2011.

**K. KATO**, “Structural views of functional and pathological roles of sugar chains,” The 71<sup>st</sup> Okazaki Conference on “New perspectives on molecular science of glycoconjugates,” Okazaki, October 2011.

**K. KATO**, “Structural views of biological functions of sugar chains,” Shenyang Pharmaceutical University Special Seminar, Shenyang (China), October 2011.

**M. YAGI-UTSUMI**, “Conformational transition and intermolecular interaction of amyloid β molecules promoted on GM1 clusters,” Shenyang Pharmaceutical University Special Seminar, Shenyang (China), October 2011.

西尾美穂,神谷由紀子,佐藤匡史,内海真穂,加藤晃一,「レクチンとカルシウム結合タンパク質の協働的相互作用による血液凝固因子の細胞内輸送の構造基盤」糖鎖科学名古屋拠点第9回若手のカフォーラム,岐阜,2011年10月.

**Y. KAMIYA**, “Molecular basis of glycoprotein-fate determination through interactions with intracellular lectins,” Global COE Mini-Symposium: Toward Systems Glycobiology “Biosynthesis and catabolism of glycoproteins,” Nagoya, November 2011.

加藤晃一,「多次元HPLC法およびNMR法による糖鎖解析技術」技術情報協会セミナー「抗体/バイオ医薬品における各種分析手法とバリデーション」東京, 2011年11月.

加藤晃一,「IgGとFc $\gamma$ レセプターIIIの相互作用における糖鎖の役割」第9回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 名古屋, 2011年11月.

加藤晃一,「第3の生命鎖=糖鎖の分子科学」計算分子科学研究拠点第1回実験化学との交流シンポジウム, 京都, 2011年11月.

神谷由紀子,「糖鎖認識を介したタンパク質社会の秩序維持機構の構造基盤の解明」2011年度特定領域「タンパク質の社会」全体班会議, 大分, 2011年11月.

#### B-6) 受賞, 表彰

加藤晃一, 日本薬学会奨励賞 (2000).

神谷由紀子, 特定領域研究「タンパク質の社会」全体班会議ポスター優秀賞 (2008).

西尾美穂, 第73回日本生化学会中部支部例会奨励賞 (2009).

神谷由紀子, 糖鎖科学名古屋拠点若手研究者奨励賞 (2009).

矢木真穂, 第74回日本生化学会中部支部例会奨励賞 (2010).

西尾美穂, 糖鎖科学名古屋拠点第8回「若手のカフォーラム」奨励賞 (2010).

加藤晃一, 日本薬学会学術振興賞 (2011).

矢木真穂, 第11回蛋白質科学会年会若手奨励賞 (2011).

山本さよこ, The International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance 2011 (ISNMR 2011) 若手ポスター賞 (2011).

加藤晃一, 第48回ベルツ賞 (2011).

#### B-7) 学会および社会的活動

##### 学協会役員等

日本バイオイメージング学会評議員 (1995-).

日本生化学会評議員 (2002-).

日本糖質学会評議員 (2003-).

日本核磁気共鳴学会評議員 (2006-), 理事 (2008-2009).

NPO バイオものづくり中部理事 (2008-).

日本蛋白質科学会理事 (2010-).

##### 学会の組織委員等

The 71st Okazaki Conference "New perspectives on molecular science of glycoconjugates" 組織委員 (2011).

##### 文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員 (2009-).

日本学術振興会先端科学シンポジウム事業委員会 プランニング・グループ・メンバー (2009-).

生物系特定産業技術研究支援センターイノベーション創出基礎的研究推進事業書類審査専門委員 (2009-).

##### 学会誌編集委員

*Open Glycoscience*, Editorial board member (2008-).

*Glycoconjugate Journal*, Editorial board member (2009–).

*World Journal of Biological Chemistry*, Editorial board member (2010–).

*Journal of Glycomics & Lipidomics*, Editorial board member (2010–).

*Glycobiology*, Editorial board member (2011–).

#### その他

(株)グライエンス 科学技術顧問 (2004–2005).

(株)グライエンス 取締役 (2005–).

#### B-8) 大学での講義，客員

お茶の水女子大学，客員教授，2006年6月–.

名古屋市立大学薬学部，大学院薬学研究科，特任教授，2008年4月–.

名古屋市立大学薬学部，「構造生物学」「薬学物理化学Ⅱ」「生命薬科学入門」「薬学概論」「テーマ科目 薬と生命」「免疫学」「バイオインフォマティクス」「創薬科学・知的財産活用論」2011年.

名古屋市立大学大学院薬学研究科，「創薬生命科学基礎Ⅱ」「生命分子構造学特論」2011年.

理化学研究所，客員研究員，2009年4月–.

総合研究大学院大学統合生命科学教育プログラム，「生体分子科学」2011年.

国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター，客員研究員，2011年4月–.

#### B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B)，「免疫系で機能する複合糖質の立体構造形成と分子認識機構に関する構造生物学的研究」加藤晃一 (2001年–2002年).

(財)水谷糖質科学振興財団研究助成金，「NMRを利用した糖タンパク質の機能発現メカニズムの解析」加藤晃一 (2002年).

科研費特定領域研究「タンパク質の一生」，「タンパク質社会における糖鎖の機能解明を目指したNMR 構造生物学」加藤晃一 (2003年–2004年).

科研費特定領域研究「ゲノム情報科学」，「糖タンパク質の構造グライコミクスを展開するためのデータベース構築」加藤晃一 (2003年–2004年).

(財)科学技術交流財団，「糖鎖科学名古屋拠点研究会」加藤晃一 (2003年–2004年).

科学技術振興機構プラザ育成研究調査，「糖鎖ライブラリーを活用したグライコミクス解析システムの開発」加藤晃一 (2004年).

経済産業省中部経済産業局地域新生コンソーシアム研究開発事業，「糖鎖ライブラリーを活用した新規マイクロアレーの開発」加藤晃一 (2004年–2005年)

特定非営利活動法人バイオものづくり中部，「糖鎖分科会」加藤晃一 (2005年–2006年).

科研費特定領域研究「グライコミクス」，「NMRを利用した構造グライコミクス」加藤晃一 (2005年–2006年).

科研費萌芽研究，「味覚修飾タンパク質クルクリンの機能発現メカニズムの解明と応用」加藤晃一 (2005年–2006年).

ノバルティス研究奨励金，「NMR 構造生物学によるパーキンソン病発症メカニズムの解明」加藤晃一 (2006年).

科研費基盤研究(B)，「タンパク質分解における糖鎖修飾系とユビキチン修飾系のクロストークの構造的基盤」加藤晃一 (2006年–2007年).

科研費新学術領域研究「揺らぎが機能を定める生命分子の科学」 「NMRを利用したタンパク質および複合糖質の揺らぎの検出とその機能連関の探査」 加藤晃一 (2008年-).

科研費基盤研究(B) 「ポスト小胞体品質管理における細胞内レクチンの分子認識と超分子形成の構造基盤の解明」 加藤晃一 (2009年-).

科研費若手研究(スタートアップ) 「細胞内レクチンとCa結合タンパク質との連携による生体機能発現の分子基盤の探究」 神谷由紀子 (2009年-2010年).

科研費若手研究(研究活動スタート支援) 「オリゴ糖鎖ナノクラスターの精密構築と生体分子認識機構の解明」 山口拓実 (2009年-2010年).

科研費特定領域研究「タンパク質社会」(公募研究) 「糖鎖認識を介したタンパク質社会の秩序維持機構の構造基盤の解明」 神谷由紀子 (2010年-).

科研費研究活動スタート支援 「アミロイド線維末端の特異構造の解明に基づく線維伸長メカニズムの理解」 矢木真穂 (2011年-).

#### B-11) 産学連携

協和発酵キリン(株)抗体研究所 「ヒトIgG1とヒトFc受容体IIIaとの結合状態の構造解析」 加藤晃一 (2011年).

味の素(株)ライフサイエンス研究所 「味覚変調蛋白質の立体構造形成と機能発現に関する研究」 加藤晃一 (2011年).

(株)豊田中央研究所 「耐熱性カピプロテインジスルフィドイソメラーゼのNMRによる高次構造解析」 加藤晃一 (2011年).

大陽日酸(株) 「タンパク質の安定同位体標識技術の開発」 加藤晃一 (2011年).

(株)グライエンス, 取締役兼科学技術顧問として研究開発連携, 加藤晃一 (2011年).

#### C) 研究活動の課題と展望

生命システムを構成する分子集団の原子レベルでのミクロな振る舞いが, 一定の秩序のもとに自己組織化して細胞の活動を制御し, 精神活動をはじめとする高次生体機能を発動する仕組みを統合的に理解することを模索する。そのために, 生体高分子の局所的なダイナミクスへの摂動が, 巨視的な構造・機能の変化へと展開する仕組みを解明するための, 適切なモデル系の構築とアプローチ法の開発に力を注ぐ。特に, 糖鎖が担う生命情報を解読するために, その分子動態を精密に解析するための分光学的実験手法を理論的アプローチと統合し, より複雑な糖鎖認識システムへと研究対象を拡張することを目指す。一方, 生体分子の自己組織化のメカニズムを理解するために, アミロイド形成やプロテアソームの4次構造形成を対象として, 新たな実験手法の開発を行いつつ, 秩序ある分子集合体の構築原理を理解することを目指した研究を展開する。さらに, 神経変性疾患のように, 生命システムの秩序の破綻がもたらす病気のメカニズムの解明を目指した研究も一層推進する。