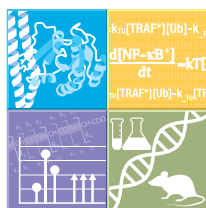
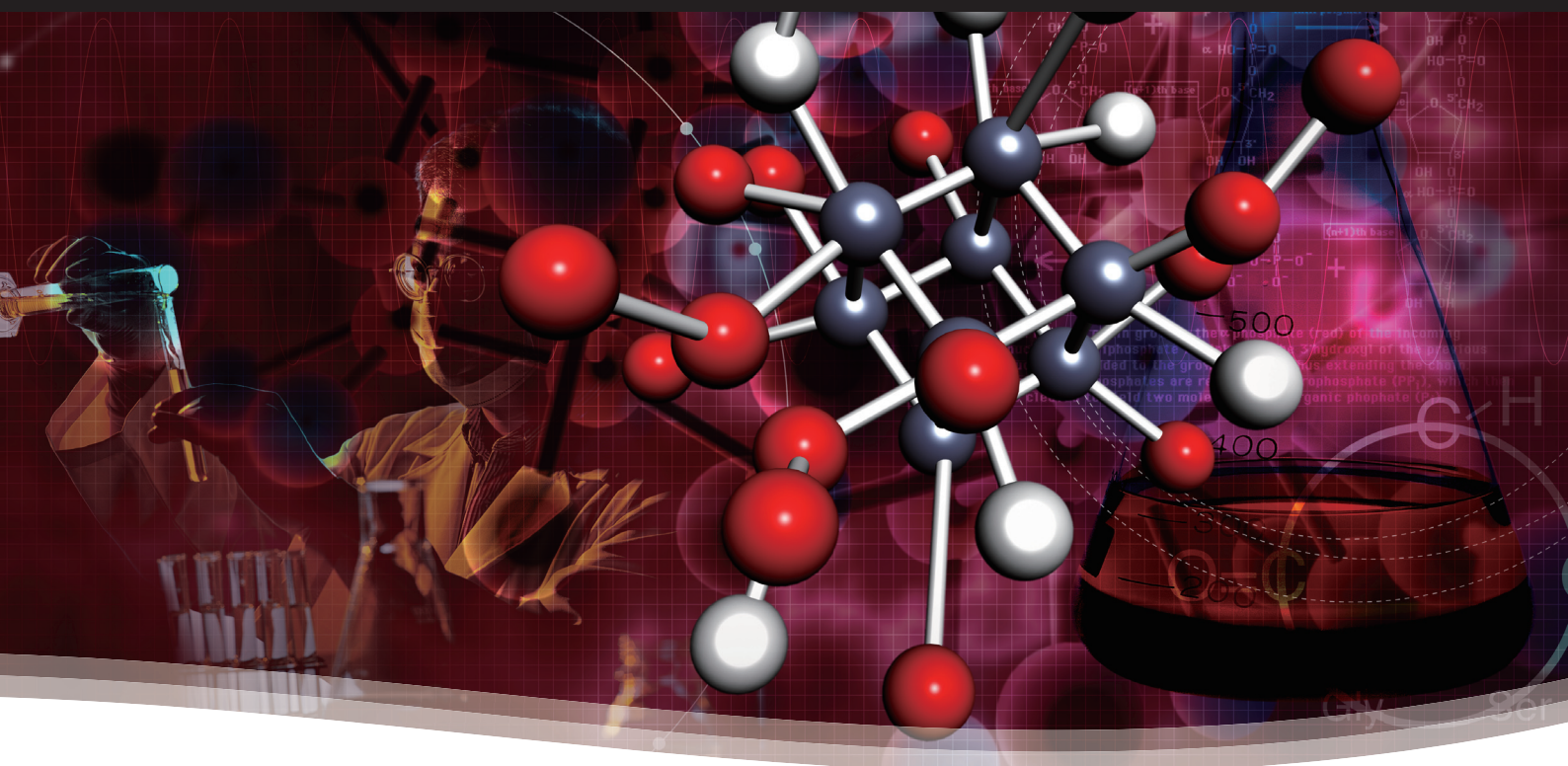


文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究「修飾シグナル病」

第二回公開シンポジウム 「修飾シグナル病」学術領域の新展開

抄録集・プログラム



2012年1月28日(土) 13:00～17:30

東京大学医科学研究所 1号館1F講堂

領域代表者 井上純一郎

文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究
翻訳後修飾によるシグナル伝達制御の分子基盤と疾患発症におけるその破綻

「修飾シグナル病」第2回公開シンポジウム

「修飾シグナル病」学術領域の新展開

2012年1月28日（土）東京大学医科学研究所 講堂

13:00-13:10 領域代表の挨拶

井上純一郎（東京大学）

13:10-15:10 セッション1

座長：武川 睦寛（名古屋大学）、徳永 文穂（群馬大学）

山岡 昇司	東京医科歯科大学医歯学総合研究科ウイルス制御学 IKK 複合体制御因子の癌における役割	2
尾山 大明	東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー 高精度定量プロテオミクスによるシグナル伝達ネットワークのシステム解析	4
遠藤 剛	千葉大学大学院理学研究科 IGF-1 シグナリングによる筋原線維形成の制御とその破綻による筋疾患	6
深田 吉孝	東京大学大学院 理学系研究科 生物化学専攻 一日の時刻を刻む修飾シグナリング	8

休憩（15:10～15:30）

15:30-17:20 セッション2

座長：山岡 昇司（東京医科歯科大学）、高橋 雅英（名古屋大学）

松田 道行	京都大学大学院 生命科学研究科 生体制御学分野 【特別講演1】細胞機能と分子活性の多次元蛍光生体イメージング	10
楠見 明弘	京都大学 物質-細胞統合システム拠点（iCeMS）再生医科学研究所 【特別講演2】動的ラフトを作る基本ユニットとシグナル変換促進機構：1分子イメージングによる研究	12
木下 英司	広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 医薬分子機能科学研究室 Phos-tag を用いたタンパク質リン酸化修飾の高感度検出	14

17:40- ポスター発表による研究交流会（医科研生協（白金ホール））

ポスター演題一覧	16
----------------	----



IKK 複合体制御因子の癌における役割

山岡 昇司

東京医科歯科大学医歯学総合研究科ウイルス制御学

これまで多くの癌細胞において転写因子 NF- κ B の持続的活性化が報告され、その役割については増殖、浸潤、転移、抗癌剤への耐性、細胞死の回避など様々な方面から解析が進められているが、分子標的として重要な持続的 NF- κ B 活性化の根本原因についてはウイルス発癌を除けば明確になっている例は少ない。サイトカイン等による刺激で誘導される I κ B kinase (IKK) 複合体活性化では、特異的 NF- κ B 阻害蛋白質 I κ B のリン酸化と分解の結果、通常は細胞質で I κ B と結合して存在する NF- κ B が核内に移行して、転写を活性化する。正常細胞においてこのシグナル伝達系は、IKK 複合体調節因子、IKK 複合体、I κ B、核内の各レベルで厳密にコントロールされ転写活性化は一過性であるが、その中心に位置するのがシグナルの集積点である IKK 複合体の活性制御である。研究が進んでいるサイトカイン刺激による NF- κ B 活性制御では、アダプター蛋白質、ユビキチン化制御蛋白質、リン酸化酵素などが IKK 複合体制御因子として注目されている。癌細胞で IKK 複合体が持続的に活性化するためには、強力な活性化因子が存在するか、何重にもかけられている負のフィードバック機構が何らかの原因で破綻していることが必要である。たとえばヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 感染細胞の場合、ウイルス発癌蛋白質 Tax は IKK 複合体中の分子 NEMO に直接結合して IKK を活性化するが、Tax を発現しない白血病細胞では IKK をリン酸化する酵素 NIK が過剰発現している。NIK の過剰発現は肺癌、卵巣癌細胞でも見られ、持続的 NF- κ B 活性化の要因となっている。アダプター蛋白質である TRAF6 や RIP1K のユビキチン化修飾に関わる A20 は、一過性刺激では IKK 複合体活性を負に制御することが知られているが、NF- κ B が持続的に活性化している HTLV-I 感染細胞株や他の癌細胞株では発現が亢進しているにもかかわらず IKK 複合体を制御できない。そればかりか、A20 はこれらの癌細胞で生存や増殖に不可欠の役割を果たしている可能性があることを我々は見出している。これは A20 の欠損や変異が B リンパ球系腫瘍発生に深くかかわっているというこれまでの報告とは異なる現象であり、A20 の癌細胞における重要な働きではないかと考えている。本シンポジウムでは、持続的 NF- κ B 活性化を腫瘍細胞と分化誘導モデルを用いて解析した結果を紹介する。

【関連文献】

1. Saitoh, Y. et al., *Lung Cancer*, 70, 263-70, 2010.
2. Saitoh, Y. et al., *Blood*, 111, 5118-5129, 2008.
3. Nonaka, M. et al., *Oncogene*, 24, 3976-3986, 2005
4. Saitoh, T. et al., *J. Immunol.*, 174, 1507-12, 2005.

【略歴】

1982 年 京都大学医学部卒業
 1983 年 新潟県立中央病院外科医員
 1994 年 京都大学ウイルス研究所助手
 1996 年 パリ・パストール研究所客員研究員
 1999 年 東京医科歯科大学医学部助教授
 2007 年 同教授





高精度定量プロテオミクスによる シグナル伝達ネットワークのシステム解析

尾山 大明

東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー

近年のプロテオミクス研究においては、高感度ショットガン解析を可能とするオンラインナノ流速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析システムの登場により、数百から数千のタンパク質の動態を一度に俯瞰することができるようになってきている¹⁾。細胞内タンパク質の全体像（プロテオーム）やそれらの翻訳後修飾の全体像（モディフィコーム）の計測を通して、シグナル伝達をはじめとする細胞制御機構についてシステムレベルで解析を行う新たな技術基盤の構築が現在進められている。

また、SILAC (Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture) 法をはじめとする高精度定量プロテオミクス技術の開発・応用によって、シグナル伝達ネットワークの構成因子群に関する時系列動態情報を包括的に計測することができるようになった。我々の研究グループではチロシンリン酸化シグナル伝達ネットワークに関する時系列動態計測技術を確立し、代表的な癌化シグナルであるEGF受容体情報伝達系においてSrcファミリー阻害剤による包括的な時系列活性変動の観測結果を報告している²⁾。本技術を用いて計測されたリン酸化情報伝達ダイナミクスは、今までの個別の機能解析によって蓄積された“静的な”ネットワーク像からは知ることができなかった“動的な”制御構造に関する様々な知見をシステムレベルで我々に提示してくれる。

さらに、最先端のショットガンプロテオーム解析技術を用いると転写因子の活性化までを包含したグローバルなリン酸化ダイナミクスが計測されることから、シグナル伝達の下流で起きる遺伝子発現の網羅的活性変動情報を統合して解析することにより、シグナル伝達系が織り成す細胞制御機構に関してより包括的なシステム解析を行うことが可能である。我々は代表的なヒト乳癌細胞株であるMCF-7細胞に関して、野生株及び抗癌剤（タモキシフェン）耐性株の双方について時系列リン酸化プロテオームデータを取得し、各細胞株に関する時系列遺伝子発現情報との統合解析を行った結果、薬剤耐性株に特徴的なシグナル・転写制御ネットワークがシステムレベルで浮き彫りとなった³⁾。

本シンポジウムでは、これまでの我々の研究によって得られた知見の紹介を通して、今後の生命システム解析で果たす先端プロテオミクス技術の可能性を議論したい。

【関連文献】

1. Oyama M, Kozuka-Hata H, Suzuki Y, Semba K, Yamamoto T and Sugano S.
Diversity of translation start sites may define increased complexity of the human short ORFeome.
Mol Cell Proteomics, 6: 1000-1006 (2007).
2. Oyama M, Kozuka-Hata H, Tasaki S, Semba K, Hattori S, Sugano S, Inoue J and Yamamoto T.
Temporal perturbation of tyrosine-phosphoproteome dynamics reveals the system-wide regulatory networks.
Mol Cell Proteomics, 8: 226-231 (2009).
3. Oyama M, Nagashima T, Suzuki T, Kozuka-Hata H, Yumoto N, Shiraishi Y, Ikeda K, Kuroki Y, Gotoh N, Ishida T, Inoue S, Kitano H and Okada-Hatakeyama M.
Integrated quantitative analysis of the phosphoproteome and transcriptome in tamoxifen-resistant breast cancer.
J Biol Chem, 286: 818-829 (2011).

【略歴】

2004年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。医学博士。日本学術振興会特別研究員、東京大学産学官連携研究員を経て、東京大学医科学研究所への疾患プロテオミクスラボラトリー設置に伴い、2007年同ラボラトリー特任助教に着任。2010年同准教授。2011年より東京大学大学院新領域創成科学研究科附属ファンクショナルプロテオミクスセンター兼任。





IGF-1 シグナリングによる筋原線維形成の制御とその破綻による筋疾患

遠藤 剛

千葉大学大学院理学研究科

骨格筋や心筋の収縮は呼吸、嚥下や心臓の拍動を担っているため、筋疾患や心筋症は生命に直結する重篤な疾患となりうる。筋収縮を担う筋原線維の形成異常は、これらの筋疾患や心筋症につながる。しかし筋原線維形成の分子機構やシグナル伝達機構はこれまでほとんど不明であった。

インスリン様増殖因子 1 (IGF-1) による筋成熟や筋肥大には、蛋白質合成や筋萎縮抑制だけでなく、筋原線維形成が不可欠である。そこで私たちは IGF-1 による筋原線維形成に着目し、次のような機構で骨格筋筋原線維のアクチン線維が形成されることを解明した。IGF-1 刺激により PI3K-Akt シグナリングが活性化され、GSK-3 β がリン酸化されて不活性化する。すると nebulin (Neb) の C 末端（筋原線維の Z 帯に局在する）では、GSK-3 β によるリン酸化が解除され、Neb の SH3 ドメインに N-WASP の Pro-rich 領域が結合する。こうして N-WASP は Z 帯に局在化する。Neb のアクチン結合モジュールと N-WASP の WH2 ドメインとが共同してアクチン重合核を形成し、アクチンは Z 帯から Neb（長さ 1 μ m）のモジュールに沿って重合して、1 μ m の枝分かれのない直線状のアクチン線維が形成される。このアクチン線維形成が、筋原線維形成、さらに筋再生における筋成熟や筋肥大に必要な。Neb の C 末端側の欠失を引き起こす *NEB* 遺伝子の突然変異は、先天性筋疾患ネマリノミオパチーの原因となる。このような突然変異では Neb-N-WASP 複合体が形成されず、アクチン線維形成に異常をきたすことが、この疾患の病態につながると考えられる。

一方、心筋筋原線維には Neb は存在せず、代わりにわずか 0.15 μ m の長さの nebulette (Nebt) が存在する。それにもかかわらず心筋のアクチン線維も骨格筋のアクチン線維と同様に長さ 1 μ m である。そこでさらに心筋のアクチン線維形成の機構について取り組んだ。N-WASP は Nebt の C 末端に結合して Z 帯に局在化した。Nebt-N-WASP 複合体はアクチン重合核を形成し、さらに Nebt のモジュールに沿ってアクチンが重合して、長さ 0.15 μ m のアクチン線維が形成されると考えられる。Nebt の N 末端には、あるアクチン伸長因子が結合した。これによりアクチン線維がさらに 0.85 μ m 伸長して、全長 1 μ m のアクチン線維が形成されたと推定される。*NEBT* 遺伝子のミスセンス突然変異が拡張型心筋症の原因となることが最近報告された。これらの突然変異により、Nebt とこのアクチン伸長因子の結合が起こらず、アクチン線維が伸長しないことが拡張型心筋症に通ずる可能性が考えられる。

【関連文献】

1. Takano, K. et al. *Science* 330: 1536–1540 (2010).
2. Watanabe-Takano, H. et al. *Exp. Cell Res.* 316: 477–490 (2010).
3. Yokoyama, T. et al. *J. Cell Biol.* 177: 781–793 (2007).
4. Endo, T. *Regen. Med.* 2: 243–265 (2007).
5. Sun, P. et al. *Genes Cells* 11: 1097–1113 (2006).

【略歴】

1984 年 筑波大学大学院博士課程医学研究科修了。ハーバード大学医学部（ボストン小児病院）研究員、千葉大学理学部助手、講師、助教授を経て、2005 年より千葉大学理学部／大学院理学研究科教授。





一日の時刻を刻む修飾シグナリング

深田 吉孝

東京大学大学院 理学系研究科 生物化学専攻

生物は地球上の規則的な環境変化に受動的に応答し続ける中で、下流のシグナリングを遺伝的プログラムとして体内に定着し、ついには自律的に体内環境を変動させて環境に適応する機構を獲得した。これが体内時計であり、翌日のサイクルを予知できるという圧倒的な有利性から、多くの生物の生存戦略として定着した。その基礎となる転写振動は、E-boxなどのDNAシスエレメントを介した時計遺伝子の転写・翻訳フィードバックループから成り、(非常に不思議なことに) 約24時間という非常に長い周期の変動を安定に刻むことができる。このように、非常に長い周期を安定に継続できる体内時計の謎を解くキーが、時計関連タンパク質の修飾シグナリングであると考えられている。

体内時計の転写・翻訳フィードバックループにおいては、CACGTG型のE-boxに依存した転写の活性化と抑制が一日周期で繰り返される。すなわち、bHLH-PAS型の転写因子であるCLOCKとBMAL1(正の因子)のヘテロ二量体がE-boxをもつ多くの遺伝子の転写を活性化し、その中に*Per*や*Cry*遺伝子が含まれる。翻訳されたPER・CRYタンパク質(負の因子)がCLOCK-BMAL1複合体の転写活性を抑制し、サイクリックな転写振動が生み出される。

これらの時計タンパク質は一日の適切な時間帯にリン酸化されることにより、その分子機能が巧妙に制御されていることが分かってきた。正の因子CLOCKのbHLH領域のリン酸化は、E-boxへの結合抑制と(おそらくbipartite型核局在シグナルの減弱による)核移行の低下を引き起こし、転写活性の抑制を引き起こす(3)。負の因子CRYにおいては、時刻依存的なリン酸化がデグロンとしてプロテアソーム依存的な分解の引き金を引く(2)。このような周期を維持するメカニズムの他に、体内時計は光刺激など環境因子に応答して位相がシフトする特性を持つ。このような局面では、光による転写因子SREBPの時刻依存的な分子内切断・活性化が時計遺伝子*E4bp4*の転写を活性化する(1)。TGF- β による時計リセットにおいては、ALK5受容体キナーゼの活性化によるSMAD2/3のリン酸化・活性化が時計遺伝子*Dec1*の転写を活性化する(4)。このように時計タンパク質の修飾シグナリングは、自律的あるいは環境に応答してダイナミックに変化し、体内時計機構の根幹を支えている。

【関連文献】

1. Hatori et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **108**, 4864-4860 (2011).
2. Kurabayashi, N. et al. *Mol. Cell Biol.* **30**, 1757-1768 (2010)
3. Yoshitane, H. et al. *Mol. Cell Biol.* **29**, 3675-3686 (2009)
4. Kon N. et al. *Nat. Cell Biol.* **10**, 1463-1469 (2008)

【略歴】

1983年 京都大学大学院 理学研究科 博士課程修了。札幌医科大学医学部 助手、京都大学理学部 生物物理学教室 助手、東京大学教養学部 基礎科学科第一 助教授を経て、1995年より現所属、教授。





細胞機能と分子活性の多次元蛍光生体イメージング

松田 道行

京都大学大学院 生命科学研究科 生体制御学分野

生体蛍光イメージング技術の進歩には括目すべきものがある。様々な光学的特性をもつ蛍光タンパク質が出現し、新しい動作原理の蛍光分子プローブが開発され、細胞周期や情報伝達分子の活性状態など、これまで生化学的にしか知ることのできなかった分子や細胞の機能情報が可視化できるようになった。一方、生体蛍光イメージング技術の急速な発展は顕微鏡の進歩に負うところも非常に大きい。たとえば、二光子励起顕微鏡法により、生きた組織を三次元的に観察することも可能となっている。さらに、自動焦点補正や追尾装置を備えた顕微鏡の開発は数日間に渡る観察を可能とし、時間情報が飛躍的に増大した。このように、時間、空間、機能と多次元的に観察することが可能になった蛍光イメージングは、革命期を迎えているといってもよい。

演者らはリン酸化酵素や低分子量 GTP 結合タンパク質、あるいはリン脂質の FRET バイオセンサーを開発してきた。これらは分子活性や濃度を生細胞で可視化できるきわめて優れたツールである。しかし、高感度バイオセンサーの作成が難しいことや細胞に安定に発現させることができないという問題があり、その利用は細胞生物学に限定されることが多かった。最近、演者らは、FRET バイオセンサーを発現する細胞株が容易に作成する方法を確立した。これにより、組織レベルで情報伝達分子の活性を可視化することができるようになった。また、細胞内情報伝達分子の活性による細胞のソーティングが可能となり、分子活性と細胞の機能の相関が容易に研究できるようになった。一方、バイオセンサーの高度化と簡便な作成を目指し、FRET バイオセンサーのプラットフォームの至適化を行い、リンカーおよび蛍光タンパク質を標準化した。これらの技術的進歩がもたらす研究手法や創薬研究の新展開について発表したい。

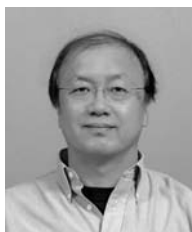
【関連文献】

1. K. Aoki, M. Yamada, K. Kunida, S. Yasuda, and M. Matsuda. Processive phosphorylation of ERK MAP kinase in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:12675-12680, 2011.
2. N. Komatsu, K. Aoki, M. Yamada, H. Yukinaga, Y. Fujita, Y. Kamioka, and M. Matsuda. Development of an optimized backbone of FRET biosensors for kinases and GTPases. *Mol Biol Cell* 22 (23):4647-4656, 2011.
3. E. Hirata, H. Yukinaga, Y. Kamioka, Y. Arakawa, S. Miyamoto, T. Okada, E. Sahai, and M. Matsuda. In vivo fluorescence resonance energy transfer imaging reveals differential activation of Rho-family GTPases in glioblastoma cell invasion. *J Cell Sci*, in Press.

【略歴】

1987 年東京大学大学院医学系研究科修了。国立予防衛生研究所病理部研究員、ロックフェラー大学リサーチアソシエイト、国立国際医療センター研究所臨床病理研究部長、大阪大学微生物病研究所腫瘍ウイルス分野教授を経て、2006 年より京都大学大学院医学研究科病態生物医学分野教授、2007 年より京都大学大学院生命科学研究科生体制御学分野教授





動的ラフトを作る基本ユニットとシグナル変換促進機構： 1 分子イメージングによる研究

楠見 明弘

京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) 再生医科学研究所

細胞膜は、2次元液体という構造をもっています。このことを初めて知ったとき、わたしは非常に驚いたものです。液体でできた膜で細胞を包んで、細胞を空間的に定義し、細胞を細胞たるものにしようというのですから。しかし、一方で、液体でないと、膜が膜として機能できないことも、徐々にわかってきました。地球上のすべての細胞膜は2次元液体構造をもっており、この普遍性はDNAの二重らせん構造に匹敵するものです。DNAの機能が二重らせん構造を基にして理解できるように、細胞膜が働く仕組み・・・「膜機構」・・・も、2次元液体という構造を基にした単純ないくつかの原理 (rule of thumb) の組み合わせで理解できるようにしたいというのが、私たちの研究室の「野望?」です。ただ、この原理は、細胞膜が液体性をもつために動的構造に依拠し、さらに、細胞骨格と相互作用するために複雑性を増しているという点で、解明が難しくなっています。

しかし、一方で、このような細胞膜構造それ自体が、そこでは分子が「集合体」として協同的に働く面白い仕組みがあることを示唆しています。進化の過程で細胞が獲得した、「細胞膜の面白い構造を利用することで初めて可能になる機能発現機構」、「細胞膜をはたらかせるための一般戦略」が見つけたいと思っています。

このような研究に資するため、1分子観察と操作の手法 (1分子ナノバイオテクノロジー) を発展させてきました。1分子法のおかげで、一応、「細胞膜がはたらく仕組みの基本は、3つのメソスケール (2-300nm) ドメインの形成と相互作用という観点から考えると、見通しがよい」という考えに到達しました。メソスケールというのは、分子集合体において、熱揺らぎと弱い協同性が丁度よく働くサイズと言い換えることができます。3つのメソドメインというのは、(1) 膜骨格とそれに結合した膜貫通タンパク質によって細胞膜が仕切られてできるコンパートメント (40-300nm)、(2) ラフトドメイン (2-20nm)、(3) タンパク質複合体ドメイン (5-50nm) です。それらが、協同的に働いて、膜機能を可能にしている、と考えると、例えば、細胞膜におけるシグナル変換の「機構」を、法則性をもとに知見が整理できます。膜のような分子が集合体として働く装置では、それが働く機構の理解には、物理的観点が不可欠です。

本講演では、ラフトの動的構造と制御、それらのシグナル変換における役割を中心に話します。この分野は、「初期の」ラフト仮説、即ち、「細胞膜上には大きく安定な1ミクロンサイズのラフトがあり、そこには、さまざまなラフト親和性シグナル分子が予め集合していて、そのためにシグナルが速やかに細胞内に伝わる」という仮説が、非常にわかりやすくパワフルな上に、完全に間違っていたので、いまだに大きな混乱があります。逆に、そのために、動的視点、すなわち時間軸を強く意識した研究が、いかに大らかという素晴らしい例を提供してくれます。その中身は、講演のときに。乞ひ期待！

【参考文献 (総説)】

- A. Kusumi et al. Traffic 5, 213-230 (2004).
- A. Kusumi et al. Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 34, 351-378 (2005).
- A. Kusumi et al. Trends Biochem. Sci. 36, 604-615 (2011).

【略歴】

1980年 京大院理 (生物物理・大西俊一教授の御指導) 終了、理博。米国ウィスコンシン医大・研究員、プリンストン大・研究員、京大理 (生物物理)・助手、東大院 (教養基礎科・物理)・助教授、ウィスコンシン医大・客員教授 (兼任)、名大院理 (生命)・教授、京大再生研・教授を経て、2007年 京大 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)・教授 (再生研・兼任)





Phos-tag を用いたタンパク質リン酸化修飾の高感度検出

木下 英司

広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 医薬分子機能科学研究室

ヒトには2万数千個の遺伝子が存在し、そこから生み出されるタンパク質はスプライシングや翻訳後修飾を受け、何十万種にもなる。それらの機能を明らかにし、複雑な生命現象を制御するタンパク質ネットワークの全体像を解き明かすことは、重要な課題であり、プロテオミクスという研究分野として急展開してきた。なかでも、リン酸化修飾を受けたタンパク質の機能解析（リン酸化プロテオミクス）は、癌や神経変性疾患等の原因究明、治療薬の開発、個別化診断・治療にとって極めて重要である。

近年めざましい発展を遂げる質量分析を基盤とした種々の技術、また従来からリン酸化タンパク質の研究に用いられてきた放射性同位元素の ^{32}P や抗リン酸化抗体などを用いた研究技術は、タンパク質リン酸化に関する数々のデータを生み出している。しかし、時間的および空間的に変化する極めて動的で複雑なタンパク質リン酸化／脱リン酸化反応を理解するためには、さらに複数の研究法から得た多くの知見をもとに全体像を理解する必要がある。実際に、最新の質量分析装置を用いたショットガン分析でも、あるタンパク質の生体内における種々のリン酸化状態の存在比や時間的変化を追跡することは難しいのである。したがって、既存の技術に加えて、それらとは異なる視点でタンパク質リン酸化に関する情報が得られる画期的な技術が必要である。

私が所属する研究室の成果の一つに「亜鉛二核錯体構造が、アルカリフォスファターゼの基質である二価のリン酸モノエステルアニオンを特異的に捕捉するために必須である」という発見がある。この亜鉛酵素のモデル研究の成果を基盤に、近年、私たちは、生理条件下（中性pH）でナノモル濃度のリン酸モノエステルジアニオンを認識する機能性分子、Phos-tag の創製に成功した。Phos-tag が亜鉛錯体の場合、リン酸ジアニオンの親和性は、一価のカルボン酸アニオンとの親和性よりも1万倍以上大きくなる。本シンポジウムではPhos-tag を用いることで創出することのできたリン酸化タンパク質やリン酸化ペプチドに関する「分離」と「検出」の技術を取り上げ、より高精度・高感度な解析のための最新の改良法を応用事例とともに紹介する。

【関連文献】

Kinoshita, E. et al. *Mol. Cell. Proteomics* 5, 749–757 (2006)

Kinoshita, E. and Kinoshita-Kikuta, E. *Proteomics* 11, 319–323 (2011)

Kinoshita, E. et al. *Proteomics* (in press) [doi: 10.1002/pmic.201100524]

【略歴】

1997年広島大学大学院医学系研究科博士課程後期修了 博士（薬学）取得、ラホヤ・アレルギー免疫研究所（米国サンディエゴ市）ポスドク研究員、広島大学医学部助手・講師を経て、2003年より現所属、准教授



- | | |
|--|--|
| <p>1 太田 聡 九州大学生体防御医学研究所 個体機能制御学部門
細胞統御システム分野
神経前駆細胞において NLK は Lef1 をリン酸化することにより Wnt/β カテニンシグナルを正に制御する
NLK positively regulates Wnt/beta-catenin signaling by phosphorylating Lef1 in neural progenitor cells</p> <p>2 浅井真人 名古屋大学腫瘍病理学
The Nestin cell lineage is responsible for the lethal phenotypes of Girdin straight knockout mice.</p> <p>3 平 直江 難治疾患研究所 分子遺伝
DYRK2 による c-Jun/c-Myc のリン酸化は細胞周期 G1/S 期の進行を制御する</p> <p>4 大島大輔 東京大学医科学研究所腫瘍数理分野
<i>In silico</i> Spatio-temporal Simulation of NF-κB Oscillation</p> <p>5 関 崇生 東大医科研・分子発癌分野
Oscillation of non-canonical NF-κB pathway</p> <p>6 大迫美穂 東京医科歯科大・ウイルス制御学分野
Kinetic analysis of persistent NF-κB activation during PMA-induced differentiation of human monocytic THP-1 cells</p> <p>7 深澤麻純 東京医科歯科大・ウイルス制御学分野
Ubiquitin-editing enzyme A20 contributes to the survival of cancer cells</p> <p>8 笠原広介 愛知県がんセンター研究所／発がん制御研究部
Akt/PKB を介した新規 Plk1 制御機構</p> <p>9 木下英司 広島大学大学院医歯薬学総合研究科
中性 pH 条件下での改良型 Phos-tag SDS-PAGE システム</p> <p>10 村松由起子 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子
生物治療研究部
テロメア動態のネットワーク解析と薬剤反応性研究への応用</p> <p>11 徳永文稔 群馬大学 生体調節研究所 分子細胞制御分野
A20 zinc finger7 は LUBAC による NF-κB 活性化の制御に重要である</p> <p>12 高野和儀 千葉大学大学院理学研究科
心筋における筋原線維アクチンフィラメントの形成機構</p> <p>13 相馬友和 東北大学大学院医学系研究科 医化学分野
腎内微小環境がエリスロポイエチン産生細胞の細胞運命を決定する。</p> <p>14 関根史織 東京大学 大学院薬学系研究科 細胞情報学教室
ミトコンドリア膜電位低下によるミトコンドリア局在型プロテインホスファターゼ PGAM5 の膜内切断</p> <p>15 西増弘志 東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻
A20 zinc finger7 と直鎖型ポリユビキチン複合体の結晶構造</p> <p>16 迫田秀之、中津祐介、浅野知一郎 東京大学医学部附属病院、
広島大学医歯薬学総合研究科
非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 発症における Pin1 の役割</p> <p>17 山本屋武、中津祐介、迫田秀之、浅野知一郎 東京大学医学部附属病院、
広島大学医歯薬学総合研究科
PAR14 のインスリンシグナルへの作用と結合タンパクの探索</p> | <p>18 大竹史明 東京大学分子細胞生物学研究所
ユビキチンのアセチル化修飾は転写因子の蛋白分解を制御する</p> <p>19 佐藤裕介 東京大学放射光連携研究機構
HOIL-1L による直鎖ユビキチン鎖特異的な認識機構の構造的基盤</p> <p>20 木村洋子 (財) 東京都医学総合研究所 蛋白質代謝研究室
ミトコンドリアストレスにおける正常型及び疾患型 VCP の動態解析</p> <p>21 加藤いづみ 北海道大学大学院生命科学院
DJ-1 の酸化修飾に依存した p53、MAPK 経路の活性制御</p> <p>22 諸岡信克 群馬大学生体調節研究所
脂肪組織慢性炎症病態における男性ホルモンの新規作用メカニズムの探索</p> <p>23 松戸真理子 東京大学大学院総合文化研究科
セミンタクト細胞を用いた Rab6A のゴルジ体ターゲティングの再構成およびそのターゲティング制御因子の機能解析</p> <p>24 清水康平 愛媛大学無細胞生命科学工学研究センター
Stress-inducible caspase substrate TRB3 promotes nuclear translocation of pro-caspase-3</p> <p>25 後藤栄治 理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター
エンドサイトーシスを誘導する新たなポリユビキチン鎖</p> <p>26 紺野 在 浜松医科大学
脱ポリグルタミン酸化酵素 CCP1 欠損マウス網膜における過剰ポリグルタミン酸化と網膜変性</p> <p>27 周 越 富山大学・大学院医学薬学教育部・がん細胞生物学
炎症シグナルによる EGFR の Ser/Thr リン酸化とエンドサイトーシスの分子機構</p> <p>28 中村貴紀 名古屋大学 環境医学研究所 分子シグナル制御分野
ストレス応答 MAPKKK による中心体複製制御</p> <p>29 梁 明秀 横浜市立大学医学研究科
A role of Pin1 in neural differentiation</p> <p>30 池上浩司 浜松医科大学
α チュープリン C 末端の複合翻訳後修飾のイメージングに向けて</p> <p>31 遠藤弘史 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター・
東京大学医学部附属病院抗加齢医学講座
TRIM ファミリー蛋白質 Terf の結合蛋白質の同定とその細胞増殖への影響</p> <p>32 手塚 徹 東京大学・医科学研究所・腫瘍抑制分野
Dok-7 の機能発現におけるリン酸化修飾の意義</p> <p>33 平岡義範 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
Critical roles of a metalloendopeptidase nardilysin in cold-induced adaptive thermogenesis</p> <p>34 山尾将隆 奈良先端科学技術大学院大学
シグナル活性を用いた細胞形態予測</p> <p>35 平野有沙、倉林伸博、深田吉孝 東京大学大学院 理学系研究科 生物化学専攻
時計タンパク質 CRY2 のリン酸化依存的な分解の制御機構と生理的役割</p> <p>36 植松桂司 名古屋大学理学研究科 生命理学専攻 分子修飾制御学
グループ
Activation of PKR by ubiquitin-like molecule ISG15 modification (ISGylation).</p> <p>37 前田良太 先端医療振興財団 先端医療センター
クロトールは修飾糖鎖を認識することで FGF シグナルを伝える</p> |
|--|--|