

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 Newsletter Vol. 1

2010年12月

$$\frac{d[\text{NF-}\kappa\text{B}^*]}{dt} = k_{\text{TF}}[\text{TRAF}^*][\text{Ub}] - k_{\text{TU}}[\text{NF-}\kappa\text{B}^*][\text{Ub}]$$

$$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_4)-\text{COOH}$$

Y<sub>1</sub> X<sub>1</sub> Y<sub>2</sub> X<sub>2</sub> Y<sub>3</sub> X<sub>3</sub>



領域代表者 井上純一郎

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

(略称：修飾シグナル病)

## 「修飾シグナル病」からのNewsletter 第1号です！

今年度から立ち上がりました文科省科研費・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」(略称：修飾シグナル病)のNewsletter 第1号をお送りします。本領域は、細胞内シグナル伝達の駆動力である翻訳後修飾に焦点を絞り、その制御異常と疾患との関係を追求して行きます。一方、この領域推進の駆動力は、分子細胞生物学、医科学、構造生物学、数理科学、プロテオミクスの有機的な異分野連携が生み出すシナジーです。領域ホームページでも述べましたが同じ専門分野の研究者間では共通の実験系、理論、発想が多くお互いの理解は自然に時間とともに深まって行きますが、異分野の研究者間ではそうは行きません。特に私のような分子細胞生物学者と数理科学者との間はほとんど違う言語での会話です。しかしながら、シグナル伝達の研究に関わらず多くの研究においてこの異分野連携がブレークスルーを生む重要な源の一つであることは間違いありません。しかも、一方に任せきりの異分野連携ではなく、連携する両者がお互いの内容をよく理解する必要があります。そう言う意味では、一方の分野では常識であるようなことが他方では全く初耳かもしれないということをよく理解すべきであり、片方にとっては至極初歩的な質問であっても気楽に聞けるような人間関係が必須であると考えています。このNewsletterでは、本領域推進の中心となる総括班の先生方をご紹介しますが、先生方の研究内容のレベルの高さはもちろんのこと、初歩的な質問も許容していただけるという異分野連携における重要なポイントをも備えられた心の広い先生方であるということは、領域代表である私にとって何よりの宝であると考えております。どうかその辺も念頭にこのNewsletterをご覧ください。

本領域もスタートして既に半年が過ぎ、今月(12月)のBMB2010(第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会)では、本領域企画のワークショップも開催され多くの研究者に参加していただきました。また、来年1月には修飾シグナル病第1回公開シンポジウムの開催を予定しております。徐々にですが領域としての活動が本格化して参りました。どうか今後とも本領域に対する率直なご意見とともにご支援いただきますようよろしくお願い致します。

修飾シグナル病 領域代表 井上純一郎  
平成22年12月12日



### 翻訳後修飾によるNF- $\kappa$ B活性化シグナルの制御機構と疾患発症との関連

領域代表者 井上純一郎 東京大学医科学研究所・分子発癌分野 教授  
 ☒ jun-i@ims.u-tokyo.ac.jp



研究分担者 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 准教授  
 ☒ moyama@ims.u-tokyo.ac.jp



### SUMO化及びO-GlcNAc化によるMAPキナーゼ経路の活性制御機構と疾患

研究代表者 武川 睦寛 名古屋大学 環境医学研究所 分子シグナル制御分野 教授  
 ☒ takekawa@riem.nagoya-u.ac.jp

研究分担者 富田太一郎 東京大学医科学研究所・分子細胞情報分野 助教



### 持続的NF- $\kappa$ B活性化メカニズムの解明と疾患

研究代表者 山岡 昇司 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・ウイルス制御学 教授  
 ☒ shojmmb@tmd.ac.jp

研究分担者 齊藤 愛記 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・ウイルス制御学 助教



### 直鎖状ポリユビキチン化修飾による新たなNF- $\kappa$ B活性化機構と病態との関連

研究代表者 徳永 文稔 大阪大学大学院医学系研究科医化学 准教授  
 ☒ ftokunaga@cellbio.med.osaka-u.ac.jp



### Aktキナーゼによるアクチン結合蛋白Girdinのリン酸化修飾と疾患

研究代表者 高橋 雅英 名古屋大学大学院医学系研究科・分子病理 教授  
 ☒ mtakaha@med.nagoya-u.ac.jp

研究分担者 榎本 篤 名古屋大学・高等研究院 講師

A02

構造生物学を基盤とするシグナル研究



翻訳後修飾とシグナル伝達に関連した因子の構造基盤

研究代表者 石谷隆一郎 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 准教授  
✉ nureinfo@nurekilab.net

研究分担者 濡木 理 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 教授

A03

数理科学を基盤とするシグナル研究



翻訳後修飾によるシグナル伝達制御とその破綻に起因する疾患の数理モデル

研究代表者 市川 一寿 東京大学医科学研究所・腫瘍数理分野 特任教授  
✉ kichi@ims.u-tokyo.ac.jp

領域アドバイザー

田中 啓二 東京都臨床医学総合研究所 所長代行  
村松 喬 愛知学院大学 教授、名古屋大学 名誉教授  
吉田 光昭 癌研究会癌化学療法センター 所長、東京大学 名誉教授

## 翻訳後修飾によるNF- $\kappa$ B活性化シグナルの制御機構と疾患発症との関連

領域代表者 井上純一郎 東京大学医科学研究所・分子発癌分野 教授

転写因子NF- $\kappa$ Bは、その抑制因子I $\kappa$ Bと複合体を形成することにより細胞質に係留され不活化されているが、活性化シグナルによりI $\kappa$ Bがリン酸化され、さらに分解されることで、NF- $\kappa$ Bが核移行し活性化される。I $\kappa$ Bのリン酸化には、タンパク質のLys63型ポリユビキチン化と直鎖型ポリユビキチン化が、その後のI $\kappa$ Bの分解にはLys48型ポリユビキチン化が関与していると考えられている。このように3つの異なるユビキチン化反応によって制御されているNF- $\kappa$ B活性化シグナルは、シグナル伝達の翻訳後修飾による制御という観点から、大変興味深く注目を集めている。本研究は、我々が発見したLys63型ユビキチン化を触媒するE3ユビキチン連結酵素TRAF6や白血病毒の発癌タンパク質TaxによるNF- $\kappa$ B活性化の分子機構、特にLys63型ユビキチン鎖の役割を解明し、疾患とユビキチン化との関係を明らかにすることを目指している。さらに本領域の石谷による構造解析情報や市川によるシグナル複合体形成の数値シミュレーションを基盤としてユビキチン化によるシグナル制御モデルを提唱したい。この辺のより詳しい説明は本領域ホームページの私の研究説明(<http://shushoku-signal.com/soshiki/inoue.html>)を参照いただき、ここでは、TRAF6-NF- $\kappa$ B経路と疾患という観点からTRAF6欠損マウスで観察される異常の中でもヒトの疾患に深く関連するものを以下紹介したい。

まず、TRAF6欠損マウスは、図1に示すように髄腔が海綿骨で埋まっているため骨密度が異常に高くなっており、いわゆる骨大理石病を発症している。これはRANKと呼ばれる受容体からのシグナルでTRAF6-NF- $\kappa$ B経路が活性化されることが、骨を分解（骨吸収）する破骨細胞の分化に必須であるため、TRAF6欠損マウスで破骨細胞が形成されないことが原因である。ヒトでも骨吸収異常により骨大理石病が発症する。一方で破骨細胞による必要以上の骨破壊が、リウマチ、骨粗鬆症の悪化や癌の骨転移に関わることから、これらの治療として破骨細胞形成を抑えることが望まれている。このような骨代謝異常による疾患に対する創薬という意味でもRANK-TRAF6-NF- $\kappa$ B経路の詳細な解明とモデル化が急がれる。また、骨は骨格系であると同時に髄腔はリンパ器官でもある。TRAF6-NF- $\kappa$ B経路は、髄腔以外にも、胸腺、リンパ節、脾臓、パイエル板といったリンパ器官の形成に関与しており、特に胸腺では、自己反応性T細胞の除去（負の選択）の為に必要な髄質上皮細胞の形成に関与し、免疫寛容の成立に必須である。さらにTLR/IL-1受容体ファミリーやT細胞受容体のシグナル伝達にTRAF6-NF- $\kappa$ B経路が必須であるため、TRAF6欠損マウスでは、自然免疫系シグナルが遮断されている他、内在性制御性T細胞の形成も欠落している。したがって、TRAF6-NF- $\kappa$ B経路は骨代謝および免疫系のホメオスタシスの根幹とな

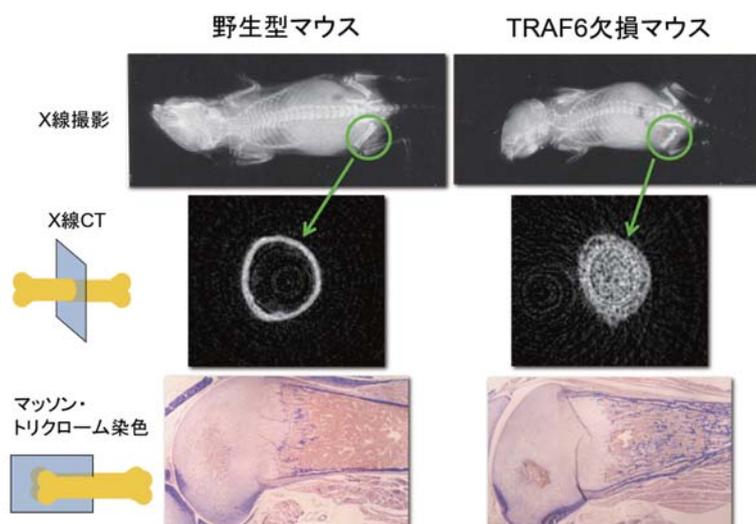


図1：TRAF6欠損マウスにおける骨大理石病  
X線撮影（上段）では、大腿骨（丸印の中）を見るとTRAF6欠損マウスで骨密度が高いのがわかる。また、X線CT（中断）での骨断面像及び組織標本のマッソントリクローム染色（下段：骨が紫色に染まる）からTRAF6欠損マウスでは髄腔が海綿骨で埋まっているのがわかる。



## 井上純一郎 (いのうえ じゅんいちろう)

略歴：1984年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了（薬学博士）、（財）癌研究会癌研究所ウイルス腫瘍部嘱託研究員。1988年 同研究員。1989年 米国ソーク研究所留学。1992年（財）癌研究会癌研究所実験病理部研究員。1993年1月 東京大学医科学研究所・助教授。2000年 慶応義塾大学理工学部応用化学科教授。2002年 東京大学医科学研究所・教授  
メールアドレス：jun-i@ims.u-tokyo.ac.jp

るシグナル伝達経路であると言える。一方、この経路を標的とする創薬においては、同じ TRAF6-NF- $\kappa$ B 経路でも細胞により異なる制御を受けている可能性を追求し、その副作用の回避に努力すべきであるということになる。

以上の疾患に加えて TRAF6-NF- $\kappa$ B 経路は、もう一つ特筆すべき疾患との関連がある。それは、汗腺や毛包の発生異常を伴う無汗性外胚葉形成不全症である。図2では、胎仔齢 15.5 日における最初の毛包形成が TRAF6 欠損マウスでは起こらないことを示している。分子機構は不明であるが、EDAR と呼ばれる受容体あるいはその関連受容体に TRAF6-NF- $\kappa$ B 経路が関与することが原因であると考えられている。この疾患はヒトでは、体温調節が不能である他、歯や爪にも異常がみられ、その QOL は非常に良くない。分子機構の解明はもちろんのこと、TRAF6-NF- $\kappa$ B 経路を利用して毛包や汗腺を人為的に形成する技術の開発は多くのこの疾患に苦しむ方々を救うことになるであろう。

その他にも、本研究では、乳がん幹細胞の形成と NF- $\kappa$ B 活性化との関係についても追求して行く予定であるが、いずれにしても NF- $\kappa$ B 活性化シグナルの詳細な解明から創薬の標的となるシーズを見出し、真に治療法開発に貢献したいと願っている。

## 参考文献

1. Yamazaki K., Gohda J., Kanayama A., Miyamoto Y., Sakurai H., Yamamoto M., Akira S., Hayashi H., Su B., and Inoue J. Two Mechanistically and Temporally Distinct NF- $\kappa$ B Activation Pathways in IL-1 Signaling. *Sci. Signal.*, 2: ra66 (2009).
2. Akiyama T., Shimo Y., Yanai H., Qin J., Ohsima D., Maruyama Y., Asaumi Y., Kitazawa J., Takayanagi H., Penninger J. M., Matsumoto M., Nitta T., Takahama Y., and Inoue J. The Tumor Necrosis Factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance. *Immunity*, 29: 423-437 (2008).
3. Gohda J., Akiyama T., Koga T., Takayanagi H., Tanaka S., and Inoue J. RANK-mediated amplification of TRAF6 signaling leads to NFATc1 induction during osteoclastogenesis. *EMBO J.*, 24: 790-799 (2005).
4. Akiyama T., Maeda S., Yamane S., Ogino K., Kasai M., Kajiura F., Matsumoto M., and Inoue J. Dependence of Self-tolerance on TRAF6-directed Development of Thymic Stroma. *Science*, 308: 248-251 (2005).
5. Kobayashi N., Kadono Y., Naito A., Matsumoto K., Yamamoto T., Tanaka S., and Inoue J. Segregation of TRAF6-mediated signaling pathways clarifies its role in osteoclastogenesis. *EMBO J.*, 20: 1271-1280 (2001).

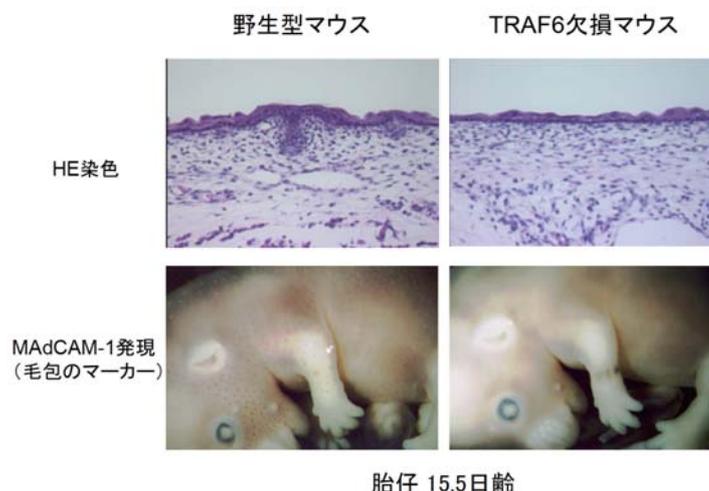


図2：TRAF6欠損マウスにおける毛包形成不全  
胎仔齢15.5日のマウスの皮膚切片のHE染色（上段）及び個体全体の免疫染色（下段：接着因子MAdCAM-1に対する抗体を用いて毛包を染めている）から、野生型マウスにおいてこの時期に形成される毛包がTRAF6欠損マウスで形成されないのがわかる。

## 翻訳後修飾によるNF- $\kappa$ B活性化シグナルの制御機構と疾患発症との関連

研究分担者 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 准教授

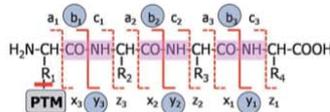
近年、ゲノミクスやプロテオミクスの方法論と共に、大量の情報を統合して知識を抽出するバイオインフォマティクス技術や、それに基づく数理モデル解析が生命現象のシステム的理解に応用されるようになってきた。こうした方法論の革新は、シグナル伝達研究を次の段階に押し進める原動力となりつつある。ゲノム科学に続いて次世代の生命科学における中核の一つとして注目されてきたプロテオミクス研究は、測定機器が発展途上であったこともあり、その進展は比較的緩やかなものであった。しかしながら高感度かつ包括的な解析を可能とするオンラインナノ流速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (nanoLC-MS/MS) システムの登場により、現在では数百から数千のタンパク質の同定・定量を通してシステムレベルでのタンパク質の

動態を俯瞰することが技術的に可能となってきている。東京大学医科学研究所附属疾患プロテオミクスラボラトリーにおいては、高精度のショットガンプロテオーム解析を可能とする次世代型 nanoLC-FT-MS<sup>n</sup> システムをはじめとして計7台の質量分析システムが設置され、従来行われてきたタンパク質の一次構造解析に止まらず、リン酸化、ユビキチン化、SUMO化、グリコシル化、アセチル化、メチル化などのあらゆる翻訳後修飾に関する包括的な構造決定を可能とする解析基盤を現有している。また、近年の定量プロテオミクス技術の進展によって、シグナル伝達ネットワークをはじめとする細胞制御システムに関する時系列動態情報を包括的に計測することも不可能ではなくなってきており、当研究グループにおいても SILAC (Stable Isotope

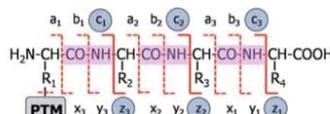
### 高精度質量分析システムを用いたシグナル伝達関連翻訳後修飾に関する包括的分子解析基盤の確立



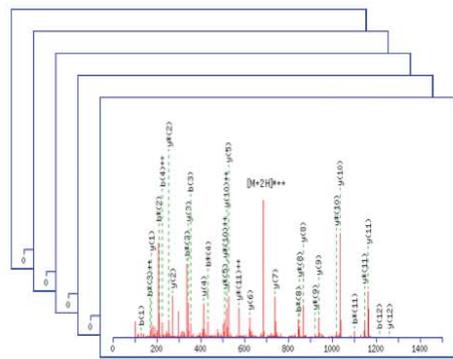
CID法  
(従来法)



ETD法



nanoLC-ESI-MS<sup>n</sup>システムを用いた  
ショットガンプロテオミクス解析



Query	Hit	Acc.	#Peptide/Seq	Score	Seq	Score	Mass	Description
1	1	gi 121431541 ref NM_001001004	3	11.22	12480	1.27	47074	62996-ARHGAP1 nucleoprotein domain [Homo sapiens]
421	1	truncatase	85	11.83	11880	1.34	131819	54.004_2_1_626_7406_52306_2_2191_2111
484	1	truncatase	38	12.28	11760	1.7165	23167	2_1117_1446_7817_4_1056_1056
690	1	truncatase	36	8.47	10800	1.68	17720	59.466_3_1_418_3945_3306_2_2147_2148
7	1	gi 121431541 ref NM_001001004	4	12.88	14030	1.87	117042	69370-villin2 [Homo sapiens]
95	1	truncatase	44	6.88	10514	2.85	10384	22.849_2_1_547_3213_1922_4_1004_1007
130	1	truncatase	48	16.88	17360	1.74	14482	65.56_2_1_282_4833_2004_2_2191_2192
130	1	truncatase	37	14.81	21740	1.435	65.66	2_1_469_7294_3647_5_2191_2192
350	1	truncatase	53	13.44	14770	1.67	18159	58.386_2_1_501_6537_3056_2_2192_2197

高精度測定データに基づくシグナル伝達  
関連翻訳後修飾の包括的同定・定量



## 尾山大明 (おやま まさあき)

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、2007年より東京大学医科学研究所特任助教、2010年同准教授。

メールアドレス：moyama@ims.u-tokyo.ac.jp

Labeling by Amino acids in Cell culture) 法に基づく in vivo タンパク質ラベリング技術と微量リン酸化シグナル因子群の特異的精製法を導入・開発することにより、細胞外部からの刺激の入力によって作動するリン酸化ネットワークに関する精密な活性動態計測技術を確立している。本研究計画においては、上記の先端プロテオミクス技術を用いて、NF- $\kappa$ B 活性化シグナルをはじめとする多様な細胞内情報伝達経路に参与するシグナル複合体の既知あるいは新規の翻訳後修飾ダイナミクスを包括的に計測し、今まで各研究者によって分散的に行われてきた疾患シグナル研究に対して、システムレベルでの制御機構の解明に向けた統合的な解析プラットフォームの構築に貢献する。

## 参考文献

1. 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.*, in press.
2. Tasaki S., Nagasaki M., Kozuka-Hata H., Semba K., Gotoh N., Hattori S., Inoue J., Yamamoto T., Miyano S., Sugano S., and Oyama M. Phosphoproteomics-based modeling defines the regulatory mechanism underlying aberrant EGFR signaling. *PLoS One*, 5: e13926 (2010).
3. 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).
4. 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).
5. Oyama M., Itagaki C., Hata H., Suzuki Y., Izumi T., Natsume T., Isobe T., and Sugano S. Analysis of small human proteins reveals the translation of upstream open reading frames of mRNAs. *Genome Res.*, 14: 2048-2052 (2004).

## SUMO化及びO-GlcNAc化によるMAPキナーゼ経路の活性制御機構と疾患

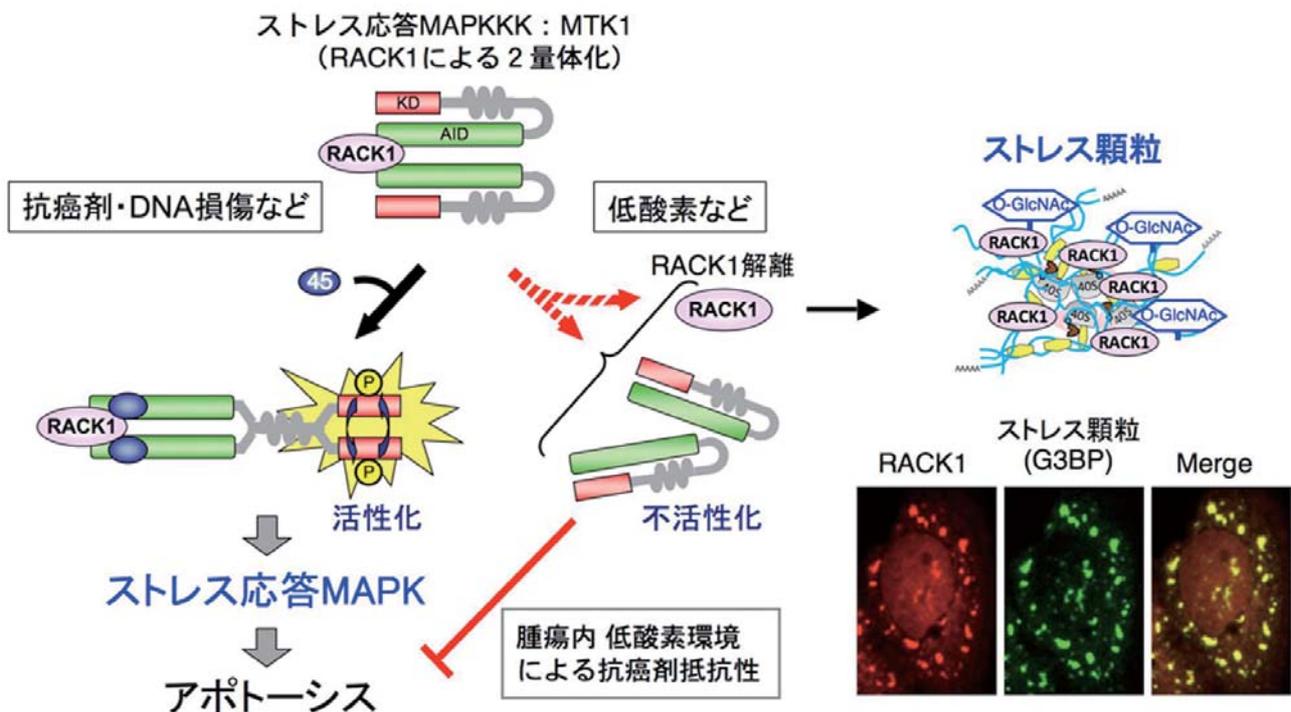
研究代表者 **武川 睦寛** 名古屋大学 環境医学研究所 分子シグナル制御分野 教授

研究分担者 **富田太一郎** 東京大学医科学研究所・分子細胞情報分野 助教

ヒト細胞には、主に増殖因子によって活性化され、細胞増殖や生存に作用するERK経路と、DNA損傷などの様々な環境ストレス刺激に反応して活性化され、細胞死（アポトーシス）や炎症を惹起するストレス応答MAPキナーゼ（p38及びJNK）経路という、複数のMAPKカスケードが存在する。細胞運命（生か死か）を決定して生体の恒常性維持を担うこれらMAPK経路の制御異常が、癌や自己免疫疾患、神経変性疾患、糖尿病などの発症に深く関与することが明らかにされている。しかしながら、MAPK経路の活性調節機構や疾患における制御異常の詳細には、不明な点が数多く残されており、その解明は疾患克服の観点からも重要である。

私達はこれまでにヒト・ストレス応答経路の主要なMAPKKKの一つであるMTK1をクローニングし、その活性制御機構と生理機能を解明すると共に、癌における制御

異常を明らかにしてきた。最近我々は、特定のストレス刺激（低酸素・熱・ウイルス感染など）によって、細胞内に「ストレス顆粒」と呼ばれる構造体が形成されると、p38/JNK経路のシグナル伝達分子（RACK1）が顆粒内に取り込まれてその機能が阻害され、ストレス応答MAPK経路が失活してアポトーシスが抑制されることを見出した（図）。さらに、このようなストレス顆粒形成による細胞死抑制が、固形癌を治療する上で問題となっている「低酸素環境下での癌細胞の抗癌剤抵抗性獲得」の一因であることを示した。本研究では、ストレス顆粒が様々なシグナル伝達分子と相互作用することで、ストレス応答シグナルをダイナミックに制御する「シグナル伝達制御複合体」である可能性を検証する。また、ストレス顆粒形成に蛋白質のO-GlcNAc化修飾が関与する事が示されている。そこで、細胞のストレス応答およびストレス顆粒形成に果たす蛋白質





## 武川睦寛（たけかわ むつひろ）

略歴：1990年 公立札幌医科大学医学部卒業、1994年 同大学院医学研究科修了（医学博士）。大阪大学微生物病研究所訪問研究員、Harvard大学医学部 Dana-Farber 癌研究所ポスドク研究員（Human Frontier Science Program 長期フェロー取得）、札幌医科大学内科学第一講座助手、JST さきがけ研究「情報と細胞機能」領域研究者、東京大学医科学研究所助手、准教授を経て、2009年より名古屋大学環境医学研究所 分子シグナル制御分野教授。  
メールアドレス：takekawa@riem.nagoya-u.ac.jp

O-GlcNAc 化の役割とその制御機構の解明を目指す。

一方で私達は、MAPK 経路の活性制御に蛋白質の SUMO 化修飾を介した未知の機構が関与する事も見出している。この様なシグナル伝達分子の SUMO 化が、細胞増殖・分化の制御に重要であり、実際にその破綻が異常な細胞応答を惹起する事を示す知見を得た。本研究では、蛋白質 SUMO 化による MAPK シグナルの制御にも着目し、その分子機構を明らかにすると共に、癌細胞における異常を解明して発癌との関連を検証する。また、構造生物学、数理科学の研究者と連携して O-GlcNAc 化、SUMO 化およびリン酸化による MAPK シグナル伝達ネットワークの時空間制御を解明し、癌などの難治性疾患に対する新たな分子診断法や治療法開発への応用・発展を図る。

## 参考文献

1. Tomida T., Takekawa M., O'Grady P., and Saito H. Stimulus-specific distinctions in spatial and temporal dynamics of stress-activated protein kinase kinases revealed by FRET biosensor. *Mol. Cell. Biol.*, 29: 6117-6127 (2009).
2. Arimoto K., Fukuda H., Imajoh-Ohmi S., Saito H., and Takekawa M. Formation of stress granules inhibits apoptosis by suppressing stress-responsive MAPK pathways. *Nat. Cell. Biol.*, 10: 1324-1332 (2008).
3. Miyake Z., Takekawa M., Ge Q., and Saito H. Activation of MTK1/MEKK4 by GADD45 through induced N-C dissociation and dimerization-mediated trans-autophosphorylation of the MTK1 kinase domain. *Mol. Cell. Biol.*, 27: 2765-2776 (2007).
4. Takekawa M., Tatebayashi K., and Saito H. Conserved docking site is essential for activation of mammalian MAP kinase kinases by specific MAP kinase kinases. *Mol. Cell.*, 18: 295-306 (2005).
5. Chi H., Lu B., Takekawa M., Davis R. J., and Flavell, R. A. GADD45 $\beta$ /GADD45 $\gamma$  and MEKK4 comprise a genetic pathway mediating STAT-independent IFN $\gamma$  production in T cells. *EMBO J.*, 23: 1576-1586 (2004).

## 持続的NF- $\kappa$ B活性化メカニズムの解明と疾患

研究代表者 **山岡 昇司** 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・ウイルス制御学 教授

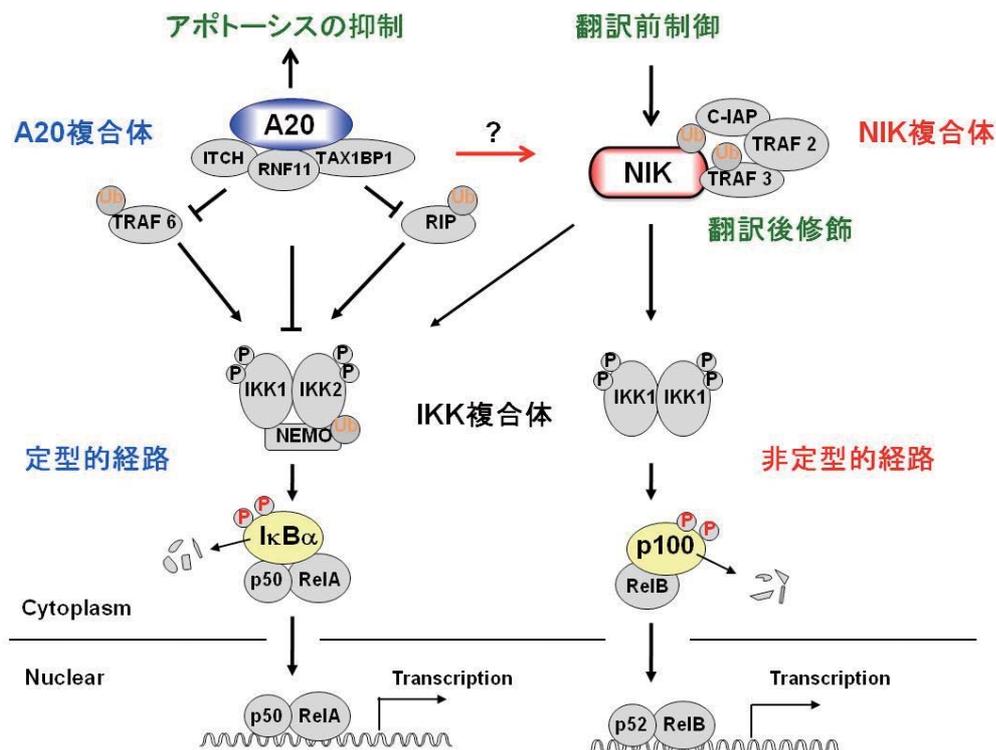
研究分担者 **齊藤 愛記** 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・ウイルス制御学 助教

NF- $\kappa$ B活性化には、主に二つのシグナル伝達経路があることが知られている(図1)。本研究は、癌、炎症において重要な役割を果たす持続的NF- $\kappa$ B活性化の分子メカニズムを、非定型的経路の主要分子であるNF- $\kappa$ B inducing kinase (NIK)とユビキチン修飾酵素の制御に着目して解析し、効果的な分子標的治療法開発に貢献することを目的とする。

NF- $\kappa$ Bは炎症性サイトカインによって一過性に活性化される転写因子であり、シグナル伝達機構とノックアウトマウスの解析から、その制御が発癌、免疫、発生と細胞分化に不可欠であることが明らかになってきた。一方で、癌におけるアポトーシスの回避、浸潤転移、抗癌剤への耐性、あるいは自己免疫疾患や動脈硬化などの慢性炎症に深く関

わると考えられる持続的NF- $\kappa$ B活性化の制御を目的とした研究は、これからの重要な課題である。

NIKはヒトT細胞白血病、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、肺癌、乳癌などで異常発現して持続的NF- $\kappa$ B活性化の要因となっていることが報告されているが、細胞種によって制御機構に相違があるであろうと想定される。リン酸化酵素であるNIKを分子標的とする治療法開発の可能性もあるが、NIKノックアウトマウスでの免疫機構への影響を考慮すれば、癌や炎症病態により特異的なNIKの異常活性化原因を解明する必要があり、本研究でNIKの発現と活性の制御機構をゲノム、転写および翻訳後レベルで明らかにしたい。成体でのNIKの役割を解明するために、遺伝子改変マウスの作製も視野に入れる。





## 山岡昇司 (やまおか しょうじ)

略歴：1982年 京都大学医学部医学科卒業、同外科入局、新潟県立中央病院外科を経て京都大学大学院医学研究科博士課程単位取得退学、1992年医学博士。1994年京都大学ウイルス研究所助手、1996年パリ・パスツール研究所留学、1999年より東京医科歯科大学医学部助教授、2007年同教授。

メールアドレス：shojmmb@tmd.ac.jp

A20は同一分子内に脱ユビキチン化活性およびE3ライゲース活性を担うドメインを有するユニークな蛋白質である。NF- $\kappa$ B活性化に伴って発現し、定型的経路の活性化を効率的に抑制すること、B細胞系悪性リンパ腫で欠損、変異が見られること、およびBリンパ球の正常機能を維持するために必要であることが報告されている。最近になってA20がASK1-JNK系によるアポトーシス誘導シグナルを抑制することが報告されている。NF- $\kappa$ Bが持続的に活性化されている癌細胞ではA20の発現が亢進している場合があるが、両経路の活性化状態は細胞によって異なっている。我々は、持続的NF- $\kappa$ B活性化調節においてもA20がその力を握る分子ではないかと考え、A20の機能的意義をまずは培養細胞レベルで解明したい。

## 参考文献

1. Saitoh Y., Martínez Bruyn V.J., Uota S., Hasegawa A., Yamamoto N., Imoto I., Inazawa J., and Yamaoka S. Overexpression of NF- $\kappa$ B inducing kinase underlies constitutive NF- $\kappa$ B activation in lung cancer cells. *Lung Cancer*, 70: 263-270 (2010).
2. Nonaka M., Uota S., Saitoh Y., Takahashi M., Sugimoto H., Amet T., Arai A., Miura O., Yamamoto N., and Yamaoka S. Role for protein geranylgeranylation in adult T-cell leukemia cell survival. *Exp Cell Res.*, 315: 141-150 (2009).
3. Saitoh, Y., Yamamoto N., Dewan M. Z., Sugimoto H., Martínez Bruyn V. J., Iwasaki Y., Matsubara K., Qi X., Saitoh T., Imoto I., Inazawa J., Utsunomiya A., Watanabe T., Masuda T., and Yamaoka S. Overexpressed NF- $\kappa$ B-inducing kinase contributes to the tumorigenesis of adult T-cell leukemia and Hodgkin Reed-Sternberg cells. *Blood*, 111: 5118-5129 (2008).
4. Saitoh T., Tun-Kyi A., Ryo A., Yamamoto M., Finn G., Fujita T., Akira S., Yamamoto N., Lu K. P., and Yamaoka S. Negative regulation of interferon-regulatory factor 3-dependent innate antiviral response by the prolyl isomerase Pin1. *Nat. Immunol.*, 7: 598-605 (2006).
5. Nonaka M., Horie R., Itoh K., Watanabe T., Yamamoto N., and Yamaoka S. Aberrant NF- $\kappa$ B2/p52 expression in Hodgkin/Reed-Sternberg cells and CD30-transformed rat fibroblasts. *Oncogene*, 24: 3976-3986 (2005)
6. Saitoh T., Yamamoto M., Miyagishi M., Taira K., Nakanishi M., Fujita T., Akira S., Yamamoto N., and Yamaoka S. A20 Is a Negative Regulator of Interferon Regulatory Factor 3 Signaling. *J. Immunol.*, 174: 1507-1512 (2005).

## 直鎖状ポリユビキチン化修飾による新たなNF- $\kappa$ B活性化機構と病態との関連

研究代表者 徳永 文稔 大阪大学大学院医学系研究科医化学 准教授

ユビキチン修飾系は76残基(8.6 kDa)の小球状タンパク質であるユビキチンを、E1 (ユビキチン活性化酵素)、E2 (ユビキチン結合酵素)、E3 (ユビキチンリガーゼ)の活性を介して、E3によって時空間特異的に認識された標的タンパク質に付加する翻訳後修飾システムである。発見の当初、ユビキチン修飾は標的タンパク質をプロテアソーム分解に導くシグナルとして認識されていたが、その後の研究から単にタンパク質分解のみならず、シグナル伝達、エンドサイトーシス、細胞内局在、DNA修復など多彩な生理機能制御に関与することが明らかになった。ユビキチン系がこの様に生理的多様性を可能にした分子基盤は、リン酸化など低分子の翻訳後修飾と異なり、ユビキチンが標的タンパク質に対して多様な分子数や連結様式で付加されることに起因する。つまり、ユビキチンはC末端Glyが標的タンパク質内のLys残基にイソペプチド結合で導入されるが、さらにユビキチン内の7分子のLys残基を介してポリユビキチン鎖を形成することで、タンパク質分解シグナル(主にLys48ポリユビキチン鎖)や非タンパク質分解シグナル(主にLys63ポリユビキチン鎖)として働く(図1)。

我々は、HOIL-1LとHOIPからなるRING型ユビキチンリガーゼ複合体(LUBAC)が、これまでの概念を超越するユビキチンのN末端 $\alpha$ -アミノ基を介する直鎖状ポリユビキチン鎖を生成することを見いだした(図1)。さらに、直鎖状ポリユビキチン鎖の生理機能解析を行い、LUBACがNF- $\kappa$ B活性制御に関わることを明らかにした。NF- $\kappa$ Bは、免疫制

御、炎症、抗アポトーシスに関与する遺伝子発現に重要な転写因子であり、その制御不全は癌、リウマチ・アレルギーなど各種病態に連関することから臨床的にも高く注目されている。我々は、LUBACがTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカイン刺激に応答して迅速に(2分以内に)I $\kappa$ Bキナーゼの制御サブユニットであるNEMOに直鎖状ポリユビキチン鎖を付加することで、古典的NF- $\kappa$ Bシグナル伝達系を活性化することを明らかにした(図2)。これまで、NF- $\kappa$ BシグナルではLys63ポリユビキチン鎖の寄与が示されているが、Lys63鎖がNF- $\kappa$ Bシグナル以外にもMAPキナーゼ活性化やDNA修復にも関与することに対して、直鎖状ポリユビキチン鎖はNF- $\kappa$ B経路特異的に機能する。

直鎖状ポリユビキチン鎖形成を介したNF- $\kappa$ B活性化経路では、NEMO以外にもLUBACによって直鎖状ポリユビキチン化修飾を受けるタンパク質が存在する可能性は高く、また直鎖状ポリユビキチン鎖特異的な結合タンパク質や脱ユビキチン化によって制御を受けると考えられるが、これらの分子は未だ不明である。さらに、LUBACの構成因子であるHOIL-1LはB型肝炎ウイルスの病源性発現を担うHBxの結合タンパク質として同定されており、B型肝炎における慢性炎症や肝細胞癌発癌にLUBACを介した恒常的NF- $\kappa$ B活性化が寄与する可能性が示唆される。本研究は、これらの分子機構を解析することで、直鎖状ポリユビキチン鎖の生理機能解明を目指す。

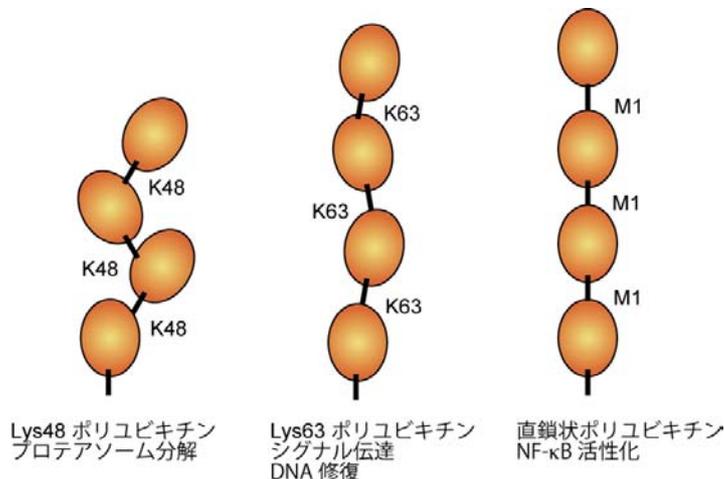


図1 各種ポリユビキチン鎖の生理機能



徳永文稔 (とくなが ふみのり)

略歴：1990年九州大学大学院医学系研究科修了。姫路工業大学理学部、アルバート・アインシュタイン医科大学、大阪市立大学大学院医学研究科を経て2008年より現所属、准教授。

メールアドレス：ftokunaga@cellbio.med.osaka-u.ac.jp

参考文献

1. Tokunaga F., Sakata S., Saeki Y., Satomi Y., Kirisako T., Kamei K., Nakagawa T., Kato M., Murata S., Yamaoka S., Yamamoto M., Akira S., Takao T., Tanaka K., and Iwai K. Involvement of linear polyubiquitylation of NEMO in NF- $\kappa$ B activation. *Nat. Cell Biol.*, 11: 123-132 (2009).
2. Iwai K. and Tokunaga F. Linear polyubiquitination: a new regulator of NF- $\kappa$ B activation. *EMBO Rep.*, 10: 706-713 (2009).
3. Kirisako T., Kamei K., Murata S., Kato M., Fukumoto H., Kanie M., Sano S., Tokunaga F., Tanaka K., and Iwai K. A ubiquitin ligase complex assembles linear polyubiquitin chain. *EMBO J.*, 25: 4877-4887 (2006).

4. Ishikawa H., Kato M., Hori H., Ishimori K., Kirisako T., Tokunaga F., and Iwai K. Involvement of heme regulatory motif in heme-mediated ubiquitination and degradation of IRP2. *Mol. Cell*, 19: 171-181 (2005).
5. Yamanaka K., Ishikawa H., Megumi Y., Tokunaga F., Kanie M., Rouault T. A., Morishima I., Minato N., Ishimori K., and Iwai K. Identification of the ubiquitin-protein ligase that recognizes oxidized IRP2. *Nat. Cell Biol.*, 5: 336-340 (2003).

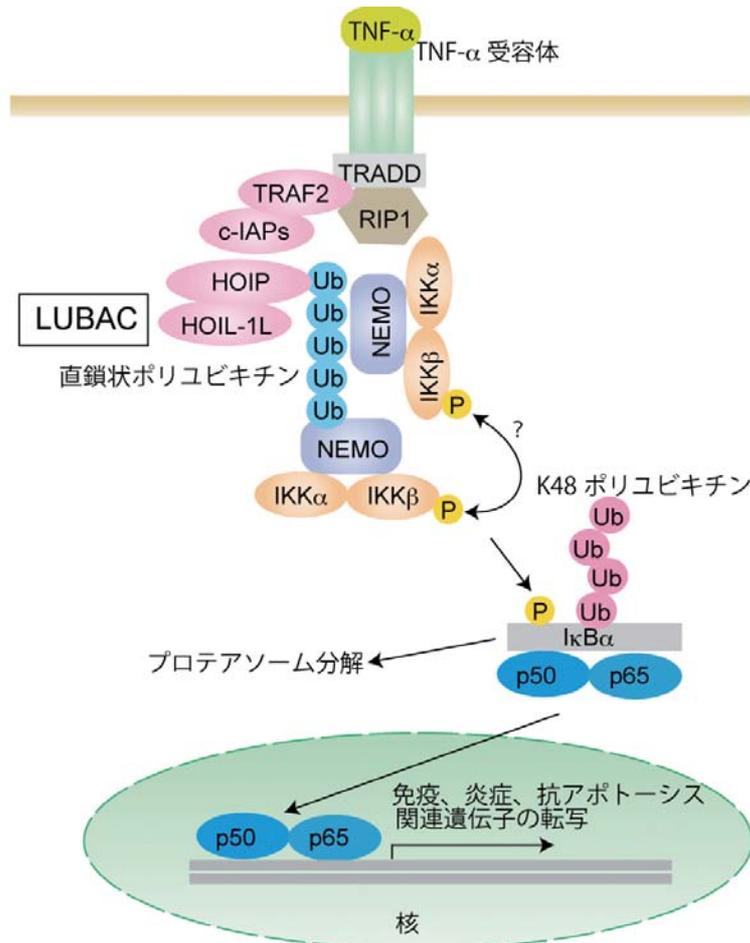


図2 LUBACによる直鎖状ポリユビキチン化を介した古典的NF- $\kappa$ B経路の制御

## Akt キナーゼによるアクチン結合蛋白 Girdin のリン酸化修飾と疾患

研究代表者 **高橋 雅英** 名古屋大学大学院医学系研究科・分子病理 教授

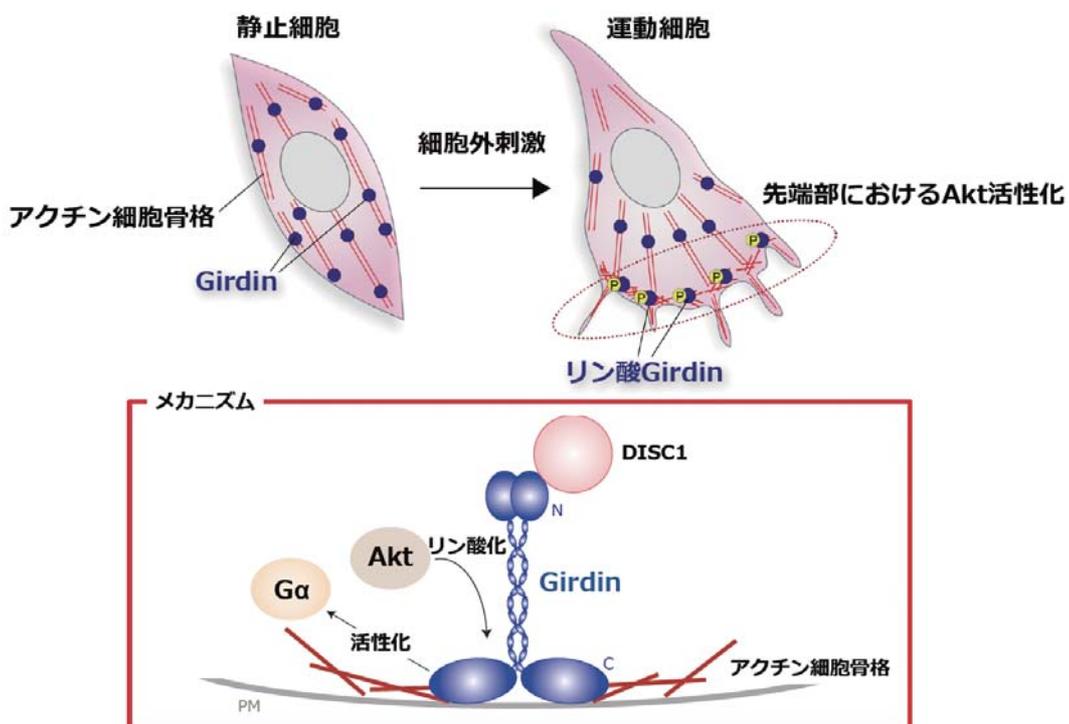
研究分担者 **榎本 篤** 名古屋大学・高等研究院 講師

セリン・スレオニンキナーゼであるAktは増殖因子など様々な細胞外からの刺激により活性化され、細胞増殖、生存、代謝など細胞機能に重要な役割を果たすことが知られている。また近年Aktが、白血球、線維芽細胞、血管内皮細胞、がん細胞の運動に重要であることが示され、特にAktの発現の高い癌では悪性度が高く、予後が悪いと報告されるようになった。しかしながら、Aktの活性化がどのようなメカニズムで細胞運動を促進するかについては長年不明であった。われわれは、酵母two-hybrid法を用いたスクリーニングにより、Aktの新規基質であるGirdin (Girders of actin filamentの略)を発見し、GirdinがAktの下流で細胞運動に重要な役割を果たしていることを明らかにした(Enomoto et al., *Dev. Cell* 2005)。機能解析によりGirdinが新規アクチン結合蛋白であり、Aktによってリン酸化を受けるとアクチン線維の再構成を生じ、細胞運動に重要な役割を果たす細胞先端部のラメリポディアの形成に関与していることを証明した(図1)。Girdinの発現をノックダウンしたり、Aktによるリン酸化部位に変異を

導入したGirdinを発現させたりすると、形態異常と著明な細胞運動能の低下を生じ、Akt-Girdinシグナル系の細胞運動における重要性が明らかになった。さらにGirdinが一部のがん細胞において高い発現を示し、がん細胞株でGirdinの発現をノックダウンするとがん細胞の転移能を著しく低下させることが判明した(Jiang et al., *Cancer Res.* 2008)。

また、Girdinは生体内では未熟な血管内皮細胞、周皮細胞や海馬の神経細胞、嗅球の形成に重要な脳室下帯やrostrol migratory stream(以下RMS)を構成する神経細胞で強く発現していた。Girdinのノックアウトマウスを作製し、生体内における役割を解析した結果、生後の血管新生と神経発生(postnatal angiogenesis and neurogenesis)において重要な役割を果たす分子であることを示した(図2)。血管新生にはVEGFによるAkt活性化と、それに引き続くAktによるGirdinのリン酸化が重要であった(Kitamura et al., *Nature Cell Biol.* 2008)。一方、神経細胞ではGirdinが統合失調症や双極性障害(躁うつ病)の脆弱因子

### Girdinによる細胞運動の制御モデル





### 高橋雅英 (たかはし まさひで)

略歴 1979年名古屋大学医学部卒業。Dana-Farber 癌研究所 Research Fellow, 愛知県がんセンター研究所研究員などを経て1996年より名古屋大学医学部教授。2000年より名古屋大学大学院医学系研究科教授

メールアドレス: mtakaha@med.nagoya-u.ac.jp

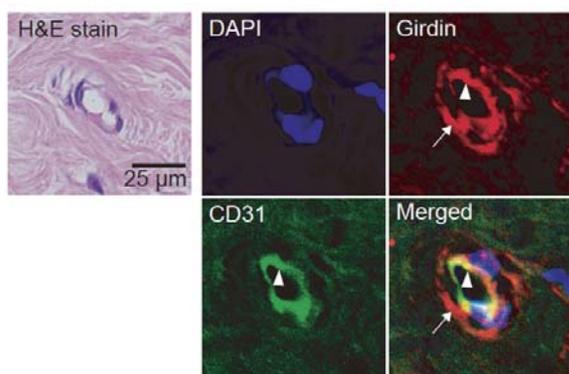
として最近注目されている DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) と分子複合体を形成し、海馬における新生ニューロンの移動と分化を制御していることを示す結果を得た (Enomoto et al., *Neuron* 2009)。

以上の知見に基づき、本研究では Girdin とそのリン酸化修飾の役割について、がん細胞の浸潤・転移、血管新生の制御 (腫瘍血管、網膜疾患との関連性) などに注目して、細胞レベル、個体レベルの解析を進める。また、本新学術領域に参加する他のグループとの共同研究により、新たなリン酸化修飾部位の同定とその意義、構造解析なども進めていきたいと考えている。

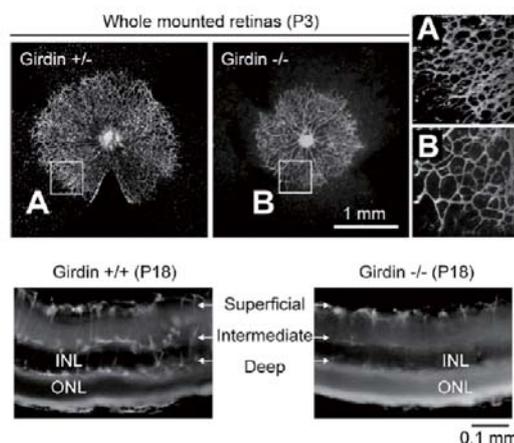
### 参考文献

1. Enomoto A., Asai N., Namba T., Wang Y., Kato T., Tanaka M., Tatsumi H., Taya S., Tsuboi D., Kuroda K., Kaneko N., Sawamoto K., Miyamoto R., Jijiwa M., Murakumo Y., Sokabe M., Seki T., Kaibuchi K., and Takahashi M. Roles of Disrupted-in-Schizophrenia 1-interacting protein Girdin in postnatal development of the dentate gyrus. *Neuron*, 63: 774-787 (2009).
2. Kitamura T., Asai N., Enomoto A., Maeda K., Kato T., Ishida M., Jiang P., Watanabe T., Usukura J., Kondo T., Costantini F., Murohara T., and Takahashi M. Regulation of VEGF-mediated angiogenesis by the Akt/PKB substrate Girdin. *Nat. Cell Biol.*, 10: 329-337 (2008).
3. Jiang P., Enomoto A., Jijiwa M., Kato T., Hasegawa T., Ishida M., Sato T., Asai N., Murakumo Y., and Takahashi M. An actin-binding protein Girdin regulates the motility of breast cancer cells. *Cancer Res.*, 68: 1310-1318 (2008).
4. Enomoto A., Murakami H., Asai N., Morone N., Watanabe T., Kawai K., Murakumo Y., Usukura J., Kaibuchi K., and Takahashi M. Akt/PKB regulates actin organization and cell motility via Girdin/APE. *Dev. Cell*, 9: 389-402 (2005).

## Girdinは未熟な血管内皮細胞あるいは平滑筋細胞に発現し、生後の血管新生を制御する



未熟な血管内皮細胞におけるGirdinの発現



Girdinノックアウトマウスにおける網膜血管の発達障害

## Girdin: 微小血管の内皮細胞の運動、血管新生の制御

## 翻訳後修飾とシグナル伝達に関連した因子の構造基盤

研究代表者 石谷隆一郎 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 准教授

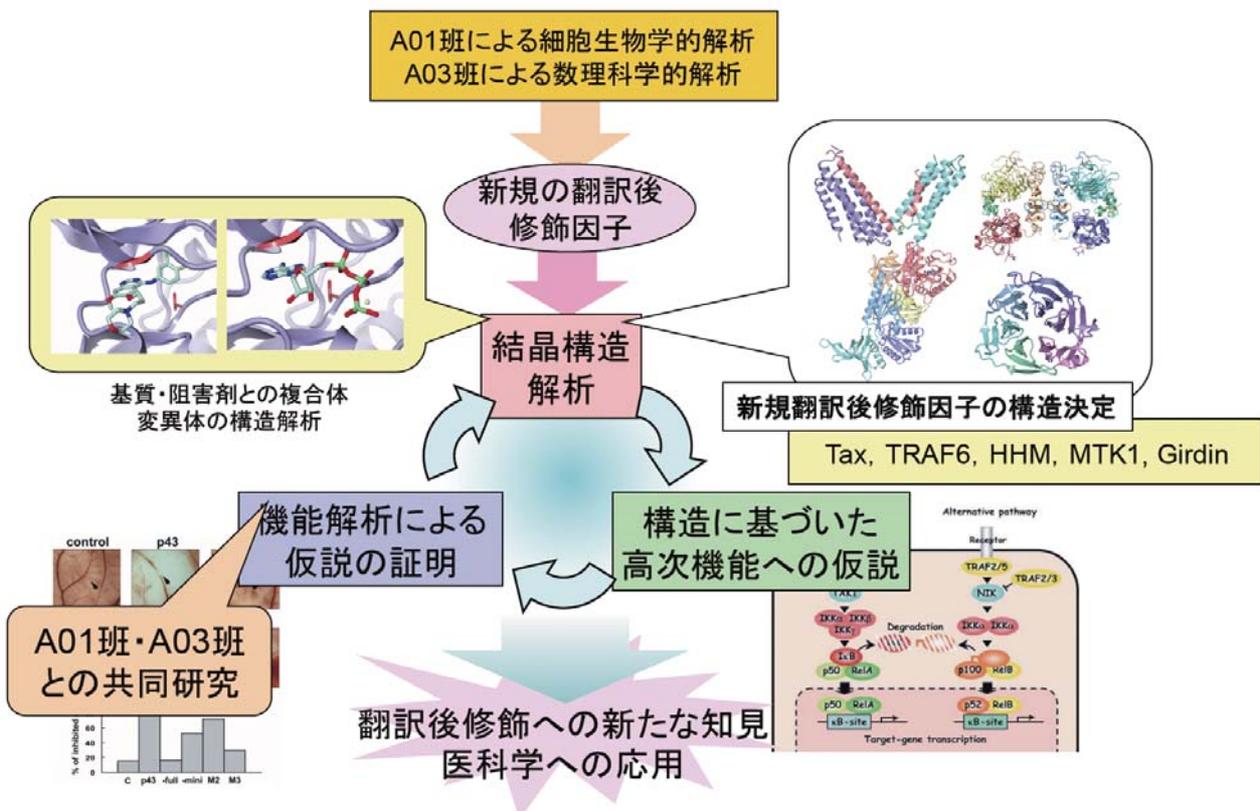
研究分担者 濡木 理 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 教授

近年の研究により、細胞内シグナル伝達ネットワークは蛋白質のさまざまな「翻訳後修飾」によって制御されていることがわかってきた。そしてさらに、これら様々な翻訳後修飾は、がん、心血管疾患、神経変性疾患、自己免疫疾患から感染症に至るまで、多くの病因・病態に関与していることが解明されてきた。これらのシグナル伝達ネットワークを理解するためには、その構築基盤となっている因子の相互作用を立体構造情報に基づいて解明することが必須である。

細胞内シグナル伝達ネットワークの理解に構造情報が必須であることは、従来から強く認識されており、今日まで、古典的な翻訳後修飾であるリン酸化を介した経路等については、我々のグループを含めて、世界中の研究者によって構造解析が精力的に行われてきた。その一方で、それ以外

の多様な翻訳後修飾に関する新たな知見も年々蓄積されており、依然として未解明な部分が多く、更なる構造的知見が必要とされている。

本研究では、そのような分野の中から、特に重要であると考えられる、翻訳後修飾に基づいた細胞内シグナル伝達機構を攪乱し、ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV)の増殖を助ける役割を持つ「HTLV-Tax蛋白質」、ポリユビキチン化、リン酸化などの翻訳後修飾を介した、自然、獲得免疫、炎症反応、骨細胞分化など多様なシグナル伝達のハブ的な役割を果たす「TRAF6」、遺伝暗号翻訳に関わる基本的な酵素であるにも関わらず、炎症反応に関連した細胞内シグナル伝達機構を活性化しサイトカインの分泌を上昇させる「hAspRS」、TGF- $\beta$ シグナルを組織依存的に抑制して癌の抑制に働く「GCIP/HHM」、以上の4課題を主としてプロ





## 石谷隆一郎 (いしたに りゅういちろう)

略歴：2003年、東京大学 大学院理学系研究科 生物化学専攻 博士課程修了、東京工業大学 生命理工学研究科 助教、東京大学 医科学研究所 准教授を経て、2010年より東京大学大学院 理学系研究科 准教授

メールアドレス：nureinfo@nurekilab.net

プロジェクトを推進する。特にTax、TRAF6に関しては計画班間 (A01 井上班) の共同研究として行う。またさらに、計画班間と共同して、MTK1 (A01 武川班)、girdin (A01 高橋班) の構造解析、さらには、他班で新規に同定された因子についても構造解析を目指す。

構造情報を得るだけでなく、分子細胞生物学の研究者による実験へと構造情報をフィードバックし、構造・機能の両面からネットワークの解明にアプローチする事が重要である。このような研究ストラテジーから、「翻訳後修飾ネットワーク」と生体の高次機能や疾患との関連がより具体的に明確になり、最終的には疾患の治療法開発に結びつく可能性がある。

## 参考文献

1. Seto A., Ikushima H., Suzuki T., Sato Y., Fukai S., Yuki K., Miyazawa K., Miyazono K., Ishitani R., and Nureki O. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of GCIP/HHM transcriptional regulator. *Acta Crystallogr.*, F65: 21-24 (2009).
2. Sato Y., Yoshikawa A., Yamagata A., Mimura H., Yamashita M., Ookata K., Nureki O., Iwai K., Komada M., and Fukai S. Structural basis for specific cleavage of Lys 63-linked polyubiquitin chains. *Nature*, 455: 358-362 (2008).
3. Sato Y., Fukai S., Ishitani R., and Nureki O. Crystal structure of the Sec4p:Sec2p complex in the nucleotide exchanging intermediate state. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 104: 8305-8310 (2007).
4. Ogiso H., Ishitani R., Nureki O., Fukai S., Yamanaka M., Kim J. H., Saito K., Sakamoto A., Inoue M., Shirouzu M., and Yokoyama S. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. *Cell*, 110: 775-787 (2002).

## 翻訳後修飾によるシグナル伝達制御とその破綻に起因する疾患の数理モデル

研究代表者 市川 一寿 東京大学医科学研究所・腫瘍数理分野 特任教授

細胞内のタンパク質はその機能に応じた局在が制御され、その局所化空間において活性制御が行われる。たとえばNF- $\kappa$ BやMAPKが細胞質で機能修飾を受けて核移行し、そこで遺伝子発現を制御したり、あるいは細胞膜ラフトにおいてタンパク質が会合して活性制御や機能修飾が行われることなどは典型的な例である。ところが局在化より更に微視的構造がタンパク質の機能修飾に重要である。それは種々のタンパク質が集合した複合体であり、そこで活性制御・機能修飾・機能発現が行われるという描像が確立しつつある。たとえば、NF- $\kappa$ Bの活性制御ではTRAF6・IRAK1・TAB2/3・TAK1・MEKK3・NEMO・IKKなどの多種タンパクが複合体を形成し、この複合体の中でIKKが機能修飾を受け、NF- $\kappa$ Bの活性を制御することが報告されている(Yamazaki, K., et al., Sci.Signal., 2, 2009, ra66.)。

またがん細胞はその浸潤初期過程においてcortactin・Nck1・N-WASP・Arp2/3・cofilinが複合体を形成し、cofilinの活性制御が行われることによってinvadopodiaと呼ばれる突起を形成することが報告されている(Oser, M. et al., J.Cell Biol., 186, 2009, 571-587.)。さらに細胞ストレス依存的に形成されるストレス顆粒やmRNAの制御に関わるP-bodyでも数多くのタンパク質が複合体を形成して機能発現・機能制御されている(図1)。

これまでも多くの細胞シミュレーション研究が行われてきたが、このような複合体におけるタンパク質間相互作用をシミュレーションするためには、多数の分子の平均的な挙動を扱う質量作用の法則を用いた手法は不適切・不十分であり、タンパク質の一分子毎の座標と状態を確率的に扱うStochasticな手法が必要となる。近年、様々な

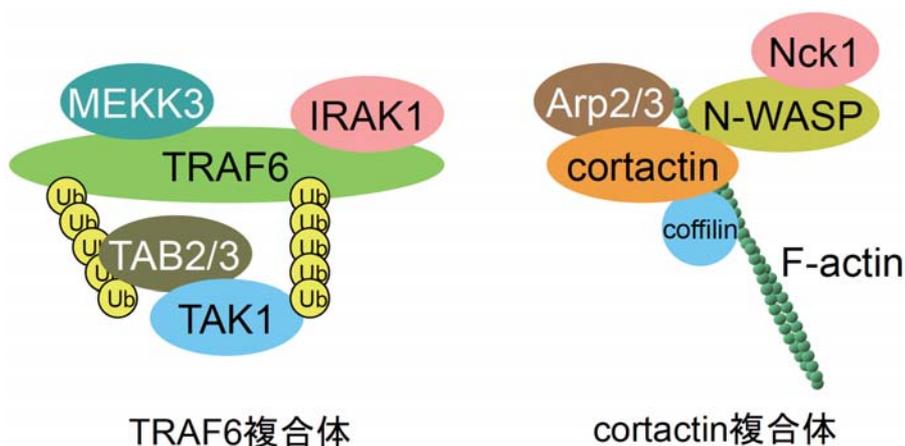


図1 タンパク複合体



### 市川一寿 (いちかわ かずひさ)

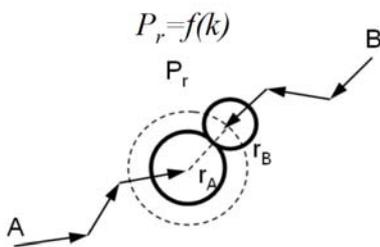
略歴：1974年早稲田大学理工学部卒業、日本アイ・ビー・エム(株)入社。1991年富士ゼロックス(株)入社、脳情報科学研究室室長を経て、2004年金沢工業大学教授。2009年より大阪大学基礎工学研究科特任教授、2010年東京大学医科学研究所特任教授。

メールアドレス：kichi@ims.u-tokyo.ac.jp

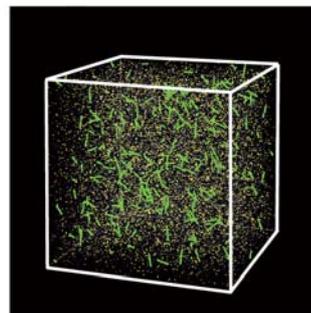
Stochasticシミュレーション手法が開発されてきたが、我々が開発した新しい手法は分子スケールの空間解像度と反応を扱えるだけでなく、分子数無限大の極限において質量作用の法則に一致し、かつ質量作用の法則における速度定数から一分子レベルの反応率を求めることができ、しかも計算効率の良い手法である(図2、Ichikawa, K., et al., Physical Biol. Accepted.)。これをA-Cellと組み合わせることにより(Ichikawa, K., Bioinformatics, 17, 2001, 483-484.)、タンパク質間相互作用を反応式として記述するだけで一分子レベルの相互作用をシミュレーションすることができる。本研究ではこの新しい手法を用い、タンパク複合体における活性制御のシミュレーションを行い、NF-κBをはじめとするタンパク質機能修飾の制御機構をシステム論的に明らかにする。

### 参考文献

1. Ichikawa K., Suzuki T., and Murata T. Stochastic simulation of biological reactions, and its applications for studying actin polymerization. *Phys. Biol.*, in press.
2. Ichikawa K. Localized activation of proteins in a free intracellular space: dependence of cellular morphologies and reaction schemes. *Biosystems*, in press.
3. Ichikawa K., Hoshino A., and Kato K. Induction of Synaptic Depression by High Frequency Stimulation in Area CA1 of the Rat Hippocampus: Modeling and Experimental Studies. *Neurocomputing*, 70: 2055-2059 (2007).
4. Imai H., Kefalov V., Sakurai K., Chisaka O., Ueda Y., Onishi A., Morizumi T., Fu Y., Ichikawa K., Nakatani K., Honda Y., Chen J., Yau K. W., and Shichida Y. Molecular Properties of Rhodopsin and Rod Function. *J. Biol. Chem.*, 282: 6677-6684 (2007).
5. Ichikawa K. A-Cell: graphical user interface for the construction of biochemical reaction models. *Bioinformatics*, 17: 483-484 (2001).



A分子とB分子の確率的反応



F-actin(緑色の棒状分子)形成の stochasticシミュレーション

図2 stochasticシミュレーション

## 新学術領域研究「修飾シグナル病」ニュースレター

---

発行日 平成22年12月

発行 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  
領域代表者 井上純一郎

東京大学医科学研究所 癌・細胞増殖部門 分子発癌分野

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

TEL: 03-5449-5275 FAX: 03-5449-5421

E-mail: <info@shushoku-signal.com>

編集 尾山 大明

---