



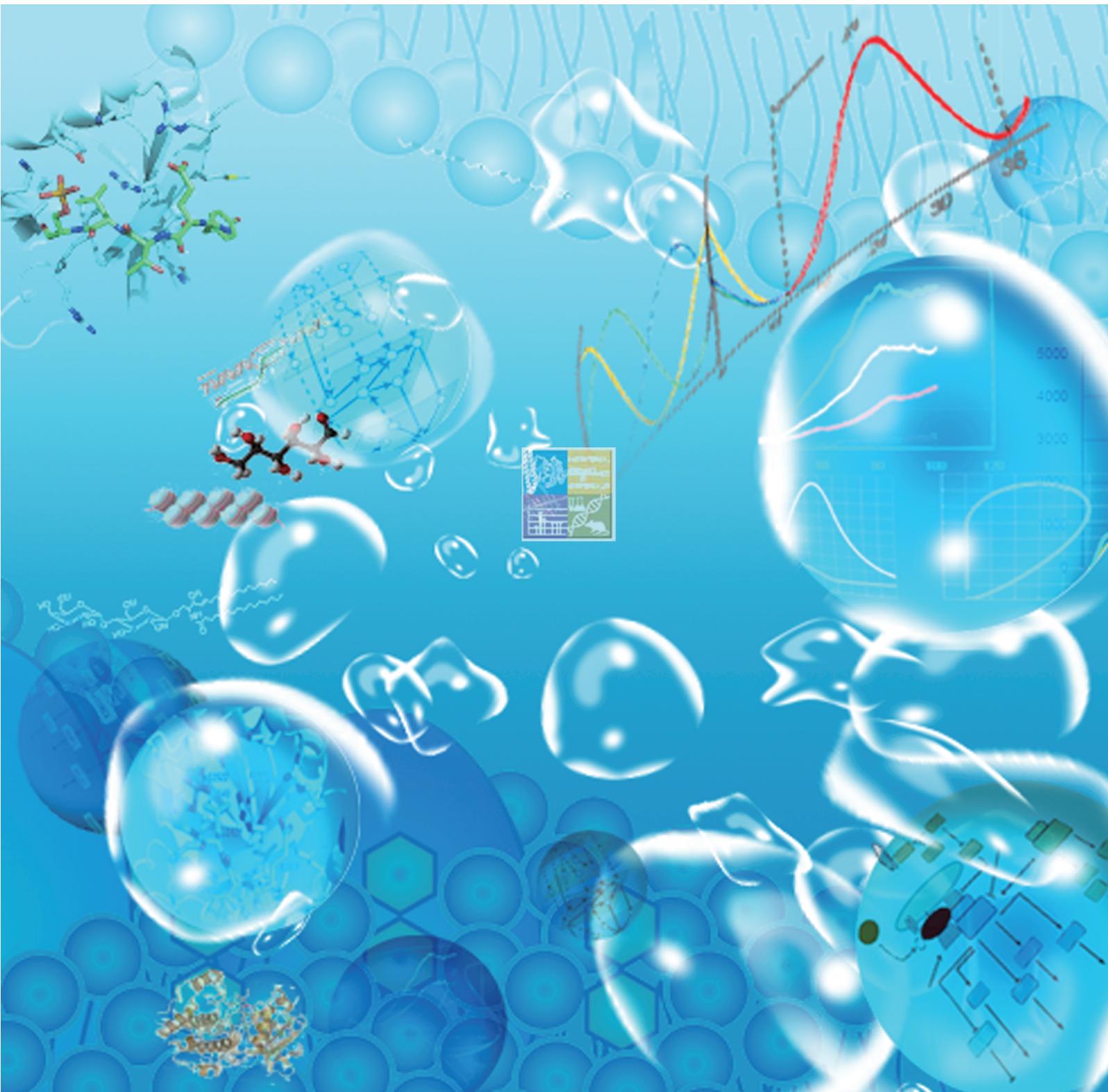
文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究

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

領域代表者

井上純一郎

修飾シグナル病 Newsletter vol. 4



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4弾です！

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)も、2010年度からスタートし既に4年目を終えようとしています。今年度から新たな公募班の先生が15名加わりました。昨年度までの公募班から8名が継続になり、合計23の公募班で最後の2年間を突っ走ります。

今回も、前号のNewsletterに続いて、公募班員の先生方に研究室のトピックス、自慢話、人物紹介、ユニークな話題等を自由な形式でご紹介して頂きました。是非、コーヒーでも飲みながら読んでください。それぞれの先生の雰囲気が出ていて面白いです。また、昨年10月に群馬県の伊香保温泉で開催した若手ワークショップの様子も後半に紹介されています。当領域アドバイザーの田中啓二先生の特別講演、圧巻でした。感動しました。

修飾シグナル病 領域代表 井上純一郎
2014年1月10日



もう四半世紀近く前になりますが、私が米国 San Diego の Salk 研究所に留学した時のボスである Inder Verma 博士が、数年前に私の研究室を訪問したときの写真です。年は取りましたが、気持ちは若いです、二人とも。

研究紹介

研究室のトピックス、自慢話、人物紹介、ユニークな話題などをご紹介します。



脂肪酸の多彩な代謝

木原章雄 p4
北海道大学薬学研究院
生化学研究室



朝7時半からラボ稼働

甲斐広文 p8
熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）
遺伝子機能応用学分野



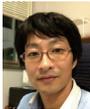
研究室紹介

佐々木純子 p4
秋田大学大学院医学系研究科
微生物学講座



医科研の想ひで

後藤 聡 p8
立教大学理学部
生命理学科



シグナル活性状態は刻々と変化する

伊藤素行 p5
千葉大学大学院薬学研究院
生化学研究室



出前講義に行って

山本一夫 p9
東京大学大学院新領域創成科学研究科
医薬デザイン工学分野



医学部で酵母を教える？

神吉智丈 p5
新潟大学大学院医歯学総合研究科
バイオシグナリング研究室



研究紹介

中村照也 p9
熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）
機能分子構造解析学分野



概日リズムの外環境周期への同調における 時計蛋白質の翻訳後修飾の役割

平山 順 p6
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
発生再生生物学分野



使ってみませんか？システム生物学

久保田浩行 p10
東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻



研究のスタイルと個性

青木一洋 p6
京都大学大学院医学研究科
時空間情報イメージング拠点



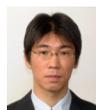
CK2によるリン酸化が 分子スイッチとして機能する構造基盤

三島正規 p10
首都大学東京大学院理工学研究科
有機構造生物化学



Src シグナルから mTOR シグナルへ

岡田雅人 p7
大阪大学微生物病研究所
発癌制御研究分野



研究紹介

野村真樹 p11
京都大学 iPS 細胞研究所
ゲノム・エピゲノム解析コアファシリティ



今、求められているシグナル伝達研究を

齊藤達哉 p7
大阪大学免疫学フロンティア研究センター
自然免疫学分野

第2回修飾シグナル病 若手ワークショップ

～若手企画による若手のための合宿～

修飾シグナル病領域では若手研究者育成と情報交換を目的として
合宿型のワークショップを行いました。



開催報告

野口拓也 p12
群馬大学生体調節研究所
分子細胞制御分野



最優秀発表賞

三澤拓馬 p14
大阪大学免疫学フロンティア
研究センター 自然免疫学分野



最優秀討論賞

中村貴紀 p15
東京大学医科学研究所
分子シグナル制御分野



優秀発表賞

加藤琢哉 p14
名古屋大学大学院医学系研究科
腫瘍病理学



優秀討論賞

成島悠太 p15
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

新学術領域研究「修飾シグナル病」H25-26年度公募班員

A01 分子細胞生物学及び医科学を基盤とするシグナル研究

パルミトイル化によるタンパク質機能調節と病態の分子機構	木原 章雄	北海道大学・薬学研・教授
肝疾患における転写因子 Nrf2 の機能変化	田口 恵子	東北大・加齢研・助教
イノシトールリン脂質代謝酵素の翻訳後修飾による活性変化と生理機能	佐々木 純子	秋田大学・医学系研・講師
翻訳後修飾による Notch シグナル活性調節機構の解明	伊藤 素行	千葉大学・薬学研・教授
筋原線維形成のシグナル伝達機構の包括的解明とその破綻による筋疾患・心筋症	遠藤 剛	千葉大学・理学系・教授
転写振動を駆動する時計タンパク質の修飾シグナルとその破綻による行動リズム異常	深田 吉孝	東京大学・理学系・教授
翻訳後修飾による Lrp4 シグナル制御機構とその破綻	山梨 裕司	東京大学・医科学研究所・教授
概日リズムの外環境への応答における時計蛋白質の翻訳後修飾の役割	平山 順	東京医科歯科大学・難治研・准教授
ミトコンドリアオートファジー制御機構とその破綻による病態解明	神吉 智丈	新潟大学・医歯学系・教授
ERK 経路の多細胞動態と細胞増殖制御の解明	青木 一洋	京都大学大学院医学研究科 時空間情報イメージング拠点・特定准教授
リソソームの制御における mTORC1 の機能解析	岡田 雅人	大阪大学・微生物病研究所・教授
リソソーム障害により誘導される自然免疫の制御における翻訳後修飾系の役割	齊藤 達哉	大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任准教授
トップダウンリン酸化プロテオミクスを指向したアフィニティー磁気ビーズの創出	木下 英司	広島大学・准教授
無細胞蛋白質アレイによるポリユビキチン鎖依存シグナル伝達経路の網羅的同定と解析	澤崎 達也	愛媛大学・教授
組織の維持・破綻における Wnt シグナルの状況依存的な翻訳後修飾制御	石谷 太	九州大学・生体研・准教授
慢性腎臓病における p53 の翻訳後修飾の関与	甲斐 広文	熊本大学・教授
GPI 修飾の新規メカニズムとその破綻によるシグナル伝達異常の解明	後藤 聡	立教大学・理学部・教授

A02 構造生物学を基盤とするシグナル研究

新規質量イメージングを用いた N-アセチルグルコサミン修飾タンパク質の時空間的解析	山本 一夫	東京大学・新領域研・教授
CYLD による K63 結合型および直鎖型ポリユビキチン鎖選択的切断機構の詳細な解析	佐藤 裕介	東京大学・助教
TRAF6 複合体によるシグナル伝達の構造学的解明	中村 照也	熊本大学・助教
チューブリンチロシンリガーゼとチューブリン複合体の構造解析	三島 正規	首都大学東京・理工学研・准教授

A03 数理科学を基盤とするシグナル研究

数理モデルを用いた入力刺激パターンからの修飾シグナル病の理解	久保田 浩行	東京大学・理学系・助教
薬剤投与により変化する細胞内ダイナミクスの解析	野村 真樹	京大・CiRA・特定研究員

研究紹介



脂肪酸の多彩な代謝 木原章雄

北海道大学薬学研究院 生化学研究室

私達は今回タンパク質のパルミトイル化に関する研究でこの新学術の班員として参加させて頂いているが、私達の研究室ではパルミトイル化だけでなく脂質の代謝に関する幅広い研究を行なっている。殆どの脂質の構成成分である脂肪酸はグリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、コレステロールエステル、エイコサノイド等多彩な脂質に代謝される。そのため脂肪酸の一種であるパルミチン酸がタンパク質のパルミトイル化に使用されるのは極僅かである。タンパク質のパルミトイル化を検出するために、以前は³H]パルミチン酸で細胞をラベルし、免疫沈降後、SDS-PAGEで分離、オートラジオグラフィーという方法が一般的であった。しかし、この方法では殆どの³H]パルミチン酸が脂質へと代謝されてしまうため、大量の³H]パルミチン酸が必要であり、また1ヶ月以上X線フィルムに

感光させなくてはいけないという大変感度の悪いものであった。最近ではパルミトイル基をビオチンに置換後、アビジンを利用して検出するという方法が確立されて随分と楽になった。ちなみに我々の

研究室の脂質研究課題はパルミトイル化以外にスフィンゴ脂質、極長鎖脂肪酸、脂質非対称を対象とするものである(図1)。もし、脂質解析等でお困りの場合は是非ご相談頂きたい。

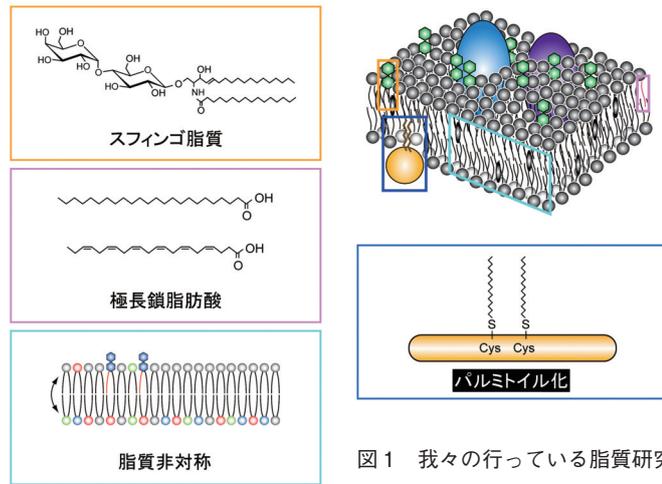


図1 我々の行っている脂質研究



研究室紹介 佐々木純子

秋田大学大学院医学系研究科 微生物学講座

我々の研究グループは、細胞膜リン脂質の一種であるホスホイノシタイド(PIPs)の生理機能と制御について研究しています。ホスファチジルイノシトールのイノシトール環の3,4,5位水酸基が可逆的なリン酸化を受ける結果、7種類のリン酸化派生体が生成されます。これまでに、PIPs代謝酵素の遺伝子欠損マウスやPIPsの細胞内動態を可視化できるトランスジェニックマウスの開発・解析を通して、各PIPs分子種の生理的意義を明らかにしてきました。しかしながらPIPsには、まだ多くの疑問が残されています。例えば、なぜ生体には多数のPIPs代謝酵素が備わっているのか(哺乳動物では19のキナーゼと28のホスファターゼが、7種のPIPsの産生と分解に関与することが知られています)、少なくとも試験管内で同じ脱リン酸化反応を触媒

するイソザイムが同じ細胞内に存在する場合でも、特定の酵素の欠損が顕著な病態に結び付くのは何故なのか、などで

す。PIPs解析技術の開発やPIPsの新機能の探索を進めていくことで、これらの問いに答えたいと考えています。



秋田大学大学院医学系研究科病態制御医学系
微生物学講座 & 生体情報シグナル研究部門のメンバー



シグナル活性状態は刻々と変化する 伊藤素行

千葉大学大学院薬学研究院 生化学研究室

行く河の流れは絶えずして、しかも、もとの水にあらず。

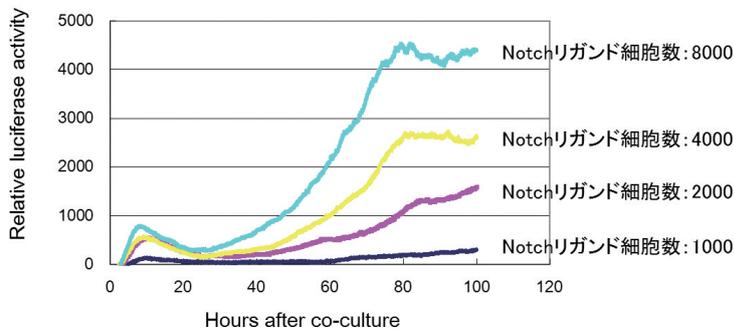
私達をとりまく世界が毎日変化するのと同じで、体のなかの個々の細胞も変化しているのである。どんな風に？我々の研究対象の Notch シグナル伝達の動的変化はどのようなだろう？

Notch シグナルはリガンド、受容体とも膜タンパク質であり、細胞間で伝達されるシグナルである。そのため、シグナ

ル活性の動的解析は他のシグナル伝達経路に比べて解析が進んでいない。そう思い立って、進めてきたのが、Notch シグナルの経時的活性解析である。

まずは In vitro co-culture 系で、Notch シグナル活性の経時変化を見ようと、植物の概日リズム解析で使用されていた発光測定システムを導入した。しかしながら、安定したデータが出ない。CO₂ インキュベータ内に測定装置を入

れ、様々な試行錯誤を経て、安定したデータが取れるようになった（図）。測定結果はどうだったか？リガンド発現細胞を多く加えるほど、共培養後 40 時間以降での Notch 活性は増える：リーズナブルである。ん？刺激後 10 時間で活性の山が見える！新たなクエスチョンが誕生した瞬間であった。翻訳後修飾解析の出番である。



Notch シグナル経時的活性変化と測定装置 CL96 (中立電機)



医学部で酵母を教える？ 神吉智丈

新潟大学大学院医歯学総合研究科 バイオシグナリング研究室

私たちの研究室では、酵母、線虫、ヒトやマウスの培養細胞など、いろいろな生物種でミトコンドリアオートファジーの研究を行っています。少し前に行われた酵母遺伝学フォーラムという研究会で、オートファジーの研究を精力的に進めてこられた東京工業大学の大隅良典先生の特別講演を聞く機会に恵まれました。出芽酵母を用いてオートファジーの研究を始めた初期のエピソードから現在に至るまで、様々な研究成果を解説されていましたが、時折、酵母を用いた研究の重要性を力説されていました。印象に残ったのが、欧米の医学部では学生に酵母の遺伝学などをしっかり教育して、医学生もよく酵母のことを理解しているのに、日本の医学部はそうした教育が行われていないとの指摘です。医学・生命科学の発展に酵母が果たしてきた役割は非常に大きかったはずですが、私の（不真面目な）学生時代を思い起こしても、酵

母の話聞いた記憶はありません。真核生物でありながら、増殖も早く、遺伝子操作も可能な酵母は、今でも優れたモデル生物であることは間違いありません。私の研究室では酵母を重宝していますが、その成果も医学部では受け入れられにくいようです。そこで、これから講義や実習の機会があるたびに、医学部の学生にも酵母のことを少し教えてみようと思

います。手始めに、先月から始まった基礎配属実習で、学部 4 年生 2 名に Yeast Two-Hybrid をやってもらいました。僅か 2 ヶ月間の実習ですが、面白いように新しい遺伝子を釣り上げてくれて、私の研究も少し進みました。酵母を用いた実験は、再現性も取りやすく、費用もかからないため、学生教育には最適な気がします。



基礎配属の風景

左から学部 4 年の佐藤くん、筆者、学部 4 年の大坪くん

研究紹介



概日リズムの外環境周期への同調における時計蛋白質の翻訳後修飾の役割

平山 順

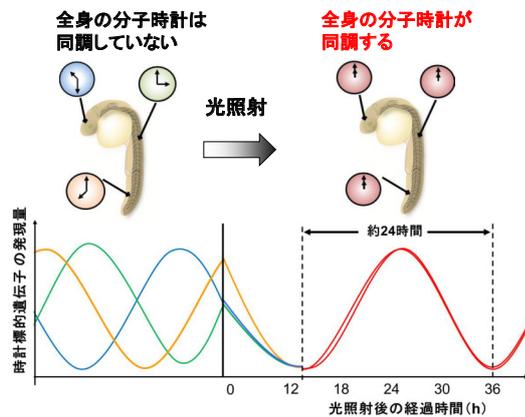
東京医科歯科大学難治疾患研究所 発生再生生物学分野

ヒトを含む多くの生物は、主に光シグナルを利用して、睡眠/覚醒やホルモン分泌といった生理機能の日周期を外環境周期に同調させることで恒常性を維持しています。この生理機能の日周期的な変動は概日リズムと呼ばれ生物に内在する日周期性を有する細胞自律的な機構である分子時計により形成されます。

私は、分子時計の光応答に注目しています。哺乳動物の場合は、分子時計を同調させる光シグナルを感知できるのは目のみです。一方でゼブラフィッシュにおいて、末梢組織の個々の細胞の分子時計が光に直接応答したその構成因子は哺乳動物と共通です。最近、TALENやCRISPRといった新規のゲノム編集技術が開発され、ゼブラフィッシュを含む多様なモデル生物において遺伝子改変個体の作出が可能になりました。私は、これ

らのゲノム編集技術を用いて分子時計の光応答制御に関わる候補因子のノックアウトゼブラフィッシュを作出しています。また、ゼブラフィッシュの行動リズムの解析システムを準備し、そのシステムを用いて作出したノックアウトゼブラ

フィッシュの概日リズムの光応答の解析を進めています。これらの解析により、ゼブラフィッシュ末梢細胞に存在する分子時計の光応答を制御するシグナル経路ならびにその生物学的意義の解明を目指しています。



図：ゼブラフィッシュ末梢細胞の分子時計の光応答



研究のスタイルと個性

青木一洋

京都大学大学院医学研究科 時空間情報イメージング拠点

生まれは香川、育ちは滋賀です。大学は名古屋大学の理学部に入り、2年の学科振り分けの時に生命理学科に入ろうと思っていました。しかし、葉っぱの裏側を見たら木の種類をすべて言い当てる友人をみて、「こいつには生物では勝てねえ」と悟り、高校物理を選択していないのになぜか物理学科に進みました。大学の物理学もやってみるとなかなか楽しくて、相対論を研究しようと思いましたが、将棋の羽生さんにそっくりで恐ろしく頭がよい友人をみて、「こいつには物理どころかキャラも勝てねえ」と悟り、名古屋大学から逃げるように大阪大学の医科学修士に進みました。大阪大学の医科学修士では、入学してから研究室を決めてよいという制度があり、いろいろ研究室を回った結果、現在のボスである松田道行教授の研究室にたどり着きました。毎日楽しく実験していましたが、あるとき、ものまね上手で実験も上手な

友人を見て、「こいつには実験どころかものまねも勝てねえ」と悟り、最終的に今のような研究スタイル（定量生物+数理モデル・シミュレーション+新しい技術をいち早くパクリ）に行き着きました。

どれも中途半端な知識、技術ばかりですが、中途半端なものをたくさん寄せ集めればそれはそれで個性が出ると自分に言い聞かせて日夜研究しています。



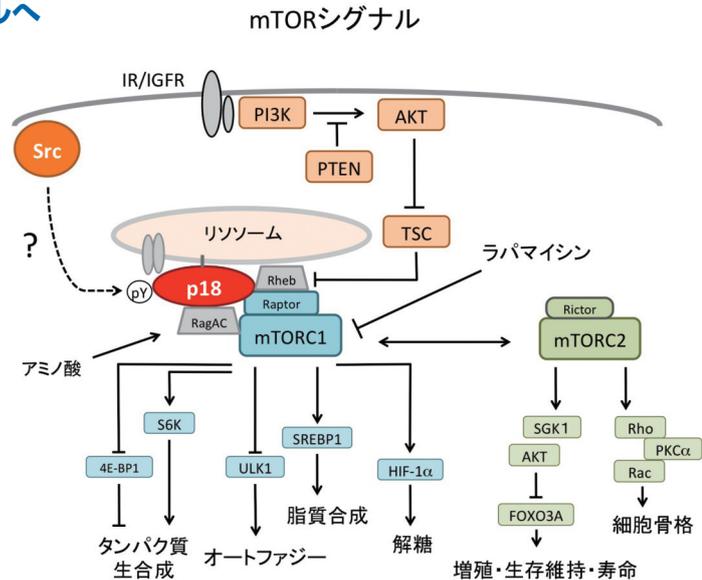
研究室のお花見での集合写真。



Src シグナルから mTOR シグナルへ 岡田雅人

大阪大学微生物病研究所 発癌制御研究分野

私たちは、この四半世紀にわたって最も古いがん遺伝子産物である Src チロシンキナーゼの機能と制御機構に関する研究を進めてきました。近年(?)、Src とともに向き合う研究者は減る一方ですが、まだまだ不思議なことが残されているため、Src と心中する覚悟で(既に何度か心中しかかっていますが)取り組んできました。Src は様々な現象に顔を出すのが特徴ですが、EGF 受容体のエンドサイトーシスの制御においても、その活性が重要なことを当時の大学院生笠井さんが見つめました。ではその標的分子は何かということで同定を試みたところ、分子量 18K の小さな分子 (p18 と命名) が候補分子として挙がってきました。発見当初はその機能は全く不明でしたが、KO マウスの解析や相互作用分子の同定、さらに、Dr. Sabatini という mTOR シグナルの大御所との共同研究により、mTORC1 がリソソーム膜上で



活性化するために必須の足場として p18 が機能することが明らかとなりました。mTOR シグナルは細胞の成長やエネルギー代謝、オートファジー、さらには寿命やがん増殖などの制御に関わるきわめて重要かつ魅力的なシグナルであるため、しばしの浮気を余儀なくされ、本領

域において p18 を介する mTORC1 シグナルの機能解析を進めることに致しました。しかしながら、当初の課題である Src が p18 をリン酸化する意義は未だに解決していないこともあり、いずれは Src シグナルとよりを戻さねばと思っています。



今、求められているシグナル伝達研究を 齊藤達哉

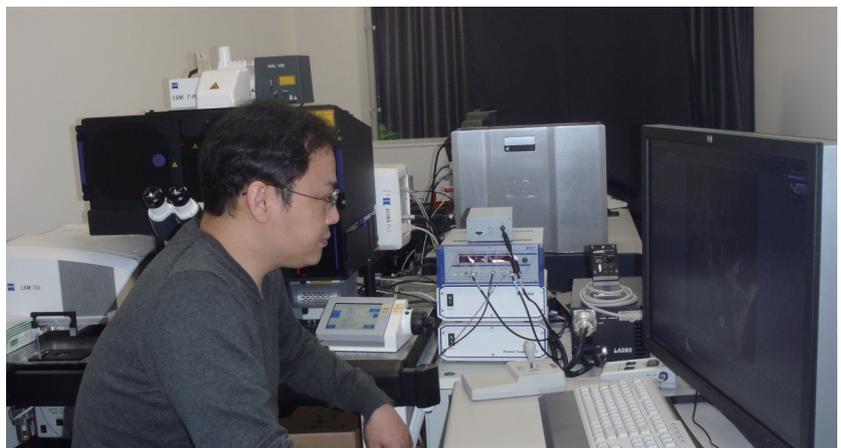
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学分野

過日行われた領域会議において、代表の井上先生から「勢いをなくした感のあるシグナル伝達研究分野で頑張っている井上博士と紹介された経験がある」との話聞いた際、私もほぼ同じコメントを過去に言われた経験があることを思い出していました。

私のシグナル伝達研究歴はもうすぐ 15 年になります。北大の修士課程では神経細胞死に関わる MAPK のシグナル伝達研究を、東京医歯大の博士課程では(本領域計画班員でもある山岡先生のご指導のもと)癌や感染症に関わる IKK ファミリーのシグナル伝達研究を、現所属の阪大では自然免疫全般に関わるシグナル伝達研究を行ってきました。そのような筋金入りのシグナル伝達研究者としては、冒頭のトピックに関して「シグナル伝達は今もホットな研究分野である」と強く主張したい。

確かに、関連分子を同定して「A → B → C」と羅列するシグナル伝達研究は十分に成熟したのかもしれませんが、しかしながら、「A → B → C」のシグナル伝達が行われる生理・病理的な意義を解明する、「A → B → C」のシグナル伝達を時空間制御の観点から解明する、A

が B を活性化する機序を創薬まで視野に入れて多角的に解明するなど、多くの重要な研究課題がシグナル伝達研究分野には残されています。今後も、本領域に参加されている先生方と共に、これらの「今、求められているシグナル伝達研究」を推進してゆきたいと考えています。



実験風景 - 超解像蛍光顕微鏡を用いたシグナル伝達の時空間制御に関する解析

研究紹介



朝7時半からラボ稼働 甲斐広文

熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）遺伝子機能応用学分野

遺伝子機能応用学分野の教官スタッフは、甲斐の他、首藤 剛准教授、Mary Ann Suico 助教と秘書の野口和子さんです。平成25年度は、11月1日時点で、博士後期課程6名（内1名は海外派遣中）（内2名が学振研究員、1名が来年度の学振内定、1名がリーディング大学院奨学生）、博士前期課程8名、学部生11名、とともに、難病の新規治療手段の開発のために頑張っています。私たちの研究室は、まず、治療薬がなく、患者さんが少ない病気（遺伝病など）をターゲットにした創薬研究（いわゆるオープンドラッグ）を行いつつ、将来的には、その成果をもとに、その他の一般的な複合疾患（生活習慣病など）の治療薬の開発への糸口を探索するという戦略をとっています。研究室員全員が毎朝7:30からスタートしています（研究室の様子は730ブログに紹介しています <http://softsync.typepad.jp/molmed730/>）。約

10年間で20名の博士後期課程の学生を、在学中に、長期間、海外ラボに派遣してきました。最近の自慢は、Molecular Cell の表紙を飾ったことです。表紙デザインの解説に、我々の思いを書き連ねましたが、編集側から一部リジェクトされました。ここに、その全文を示します（下線部がリジェクト部分です）。



On the cover: The Tōhoku earthquake and tsunami of March 11, 2011, resulted in unprecedented radioactivity releases from the Fukushima Dai-ichi nuclear power plants to the land and the ocean. If there were multiple backup systems

to keep homeostasis in the nuclear power plants, this additional disaster would have been prevented. In the human body, multiple surveillance and triage-salvage systems exist to maintain homeostasis. In this issue, Sato et al. (pp. 99–110) demonstrate that STT3B-dependent posttranslational N-glycosylation is part of a triage-salvage system recognizing cryptic N-glycosylation sites of a secretory protein. The artwork illustrates that in addition to the major N-glycan-independent surveillance system (red and green lens), a distinct N-glycan-dependent surveillance system (survey meter) exists as part of the endoplasmic reticulum quality control (ERQC) of a nonglycosylated protein to preserve protein homeostasis.



医科研の想ひで 後藤 聡

立教大学理学部 生命理学科

今回、新たに公募班員に加えていただいた後藤聡と申します。よろしくお願ひいたします。さて、何でもいいという言葉に甘えて、医科研にまつわる私の想ひでを述べさせていただきます。そう、あれは私がまだ学部4年生だった頃、医科研で竹市先生や御子柴先生ら錚々たる先生方のお話を伺う大学院講義シリーズがありました。毎週月曜午前の講義だったので眠いよ〜と思ひながらも、一番楽しみにしていた講義だったと思います。これから研究の道に入ろうとする私達は、本郷キャンパスから広尾まで地下鉄で来て、そこから歩いて医科研まで来ていました。このあたりに聖心女子大があるのだな〜という淡い想ひを心の糧にし

て長い道を歩いたものでした。実は広尾駅から医科研と聖心女子大は真逆の方向にあるのを知ったのは最近のことです。さて、講義の場所はおそらく一号館の講堂であったと思います。当時の発表はスライドで行われていたので動画など面白い見世物は一切ありませんでした。ある日、M先生が、あの有名なシバラマウスのスライドを見せながら、「スライドではわかりませんが、このマウスはぶるぶる震えます!!!」と興奮しながら説明をされました。あまりの興奮に自らぶるぶる震えはじめ、さらに、ばしばしとスライドをたたくものですから、スライドのマウスまでもが震えていたのを鮮明に思い出します。初めての動画に感銘

を受けたのか、先生の熱い想ひに感動したのか、そこだけははっきりと覚えています。当時は国内にポストドク制度などほとんどなく、博士課程をとても無給のオーバードクターになるかもしれないという時代でしたが、個性豊かな先生方のかく熱い想ひが、当時の若者らを研究者への夢に走らせたのかもしれない。この医科研の講堂は知的興奮溢れる場所だったと懐かしく思い出しました。ちなみに、帰りに聖心女子大を見つけ、近道（寄り道？）しようとしたら怒られました。こちらは中高等科だったようです。お後がよろしいようで。



出前講義に行つて 山本一夫

東京大学大学院新領域創成科学研究科 医薬デザイン工学分野

某高等学校へ出前講義に行つてきた。今月はこれで3回目である。この時期は進路指導会なる行事が恒例になっているようで、大学の講義に触れることを通して大学進学へのモチベーションを高めることが趣旨とのこと。対象とする生徒数もさまざまであるが、無垢な高校生の強いまなざしが何よりも新鮮で印象的である。そして、彼らの背中を押してあげようという先生の切実な思いもひしひしと

伝わってくる。そんな中でこちらも身の引き締まる思いで、生徒たちの反応を見ながらの手探りの講義である。90分程度の短い時間ではあるが、顔色を見ながら緊張の連続であった。そして講義の最後に、生徒からの質問を聞いてどの程度理解して貰えたかの審判が下る。

私事になるが、高校生の頃、P大学にいた伯父がサバティカルで帰国し、しばらく自宅に同居していた。たくさん本を

買い込んで、この本は面白いから……と渡された中に、Nobert Wienerのサイバネティクスの本があった。わからないながらも大学は何かすごいことを研究しているのだなあ、勝手に想像し憧れたものである。些細なことではあるが、多感な高校生にとって、この接点が新たな契機になってくれることを期待しつつ、次の機会はもっと面白い講義にしなければと反省する今日この頃である。



研究紹介 中村照也

熊本大学大学院生命科学研究所（薬学系）機能分子構造解析学分野

私は、同研究室の山縣ゆり子教授と共に、本領域課題である細胞シグナル伝達に働くタンパク質の他に、核酸に働くタンパク質の構造生物学的研究を行っています。最近の私の研究トピックとしましては、時分割X線結晶構造解析により、DNAポリメラーゼが行うヌクレオチド転移反応の開始から終了までの反応過程を追跡し、DNAポリメラーゼの新規反応機構を明らかにしました（NIHのWei Yang博士との共同研究）。本研究結果をNature誌（2012年）に報告し、日本生物物理学会若手奨励賞（2012年）、日本結晶学会進歩賞（2013年）、熊本大学研究業績表彰（2013年）を受賞しました。今後もこのような研究成果を発信し続けるべく、研究室メンバーと共に日々精進しています。その他、当研究室の詳細については、Webページ（<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/sb/>）でご覧になれますので、ご興味がある方は是非アクセスして下さい。



研究室集合写真

研究紹介



使ってみませんか？システム生物学 久保田浩行

東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻

システム生物学も分子生物学や構造生物学、プロテオミクスと同様に生物現象を明らかにするための「手法」です。ご存知のように、AKTは多くの分子と相互作用し、代謝や増殖など複数の応答を制御する重要な分子であることがわかっています。これらの応答はAKTが活性化されれば同時に誘導されるのでしょうか？それとも使い分けているのでしょうか？使い分けているとしたら（個人的には、同時に全てが誘導されるとは思えません）、どのようなメカニズムで使い分けているのでしょうか？刺激の組み合わせ（どんな量比）ででしょうか？細胞種に応じて（発現している分子が異なる）ででしょうか？それとも（今、我々が興味あるように）入力刺激のパターンによってでしょうか？システム生物学はこのような問題にアドレスできる手法です。また、最近では大量のデータからデータに含

れる情報（知見）を抜き出す「データドリブンモデル」というものも使われ始めています。現在ではほとんどの研究室において分子生物学的手法を用いていると思います。システム生物学も同じように

「当たり前の手法」として多くの研究室で用いられることを期待しています（システム生物学が十分にその期待に応えられればですが…）。みなさんもシステム生物学を使ってみませんか？

システム生物学的手法(黒田研で使用している手法を中心に)

インフォマティクス

海外ではシステム生物学に分類
バイオインフォマティクスを用いて
情報を引き出す

epigenome
transcriptome
proteome
metabolome

例: トランスオミクス解析
(in preparation)

モデルを構築する手法

モデルを作成し、応答を予測する

- ・微分方程式モデル(要事前知識)
例: Kubota et. al., Mol. Cell, 2012
Noguchi et. al., Mol. Syst. Biol. 2013 など
- ・ARXモデル: 時間パターンから上下関係, ネットワーク特性を推定
例: Saito et. al., PLoS One, 2013
- ・PLSモデル: 多入力多出力のデータ間の線形回帰モデル
例: Akimoto et. al., PLoS One, 2013



CK2によるリン酸化が分子スイッチとして機能する構造基盤 三島正規

首都大学東京大学院理工学研究科 有機構造生物化学

私達は、翻訳後修飾によるタンパク質の構造変化を明敏に捉えることのできる核磁気共鳴 (NMR) 法を主に用いて構造生物学研究を行っています。ヒト転写抑制補助因子 SHARP(SMRT/ HDAC1-associated repressor protein)は、ステロイドホルモン応答において、機能性RNAのひとつSRAと結合し、遺伝子発現を抑制的に制御します。N末端領域にRNA結合ドメイン、C末端領域にはSPOC (Spen paralogue and orthologue C-terminal)ドメインをもち、このSPOCドメインが、ヒストン脱アセチル化酵素複合体と結合することによってクロマチン構造レベルでの転写を抑制すると考えられています。最近私達は、ヒストン脱アセチル化酵素複合体を構成するSMRTの2522番目のセリンがカゼインキナーゼ2 (CK2) によってリン酸化されることで、SPOCドメインが約100倍の強さで結合することを発見しました。さらにSPOCドメインとSMRT

との複合体の立体構造をNMRを用いて決定しました(図)。CK2が様々な場面で制御に関わっていることは知られていましたが、CK2によるリン酸化が分子ス

イッチとしてSMRTとSHARPの相互作用を制御することを、私たちは立体構造に基づいて明確に示すことが出来ました (Mikami S, et al, Structure in press)。

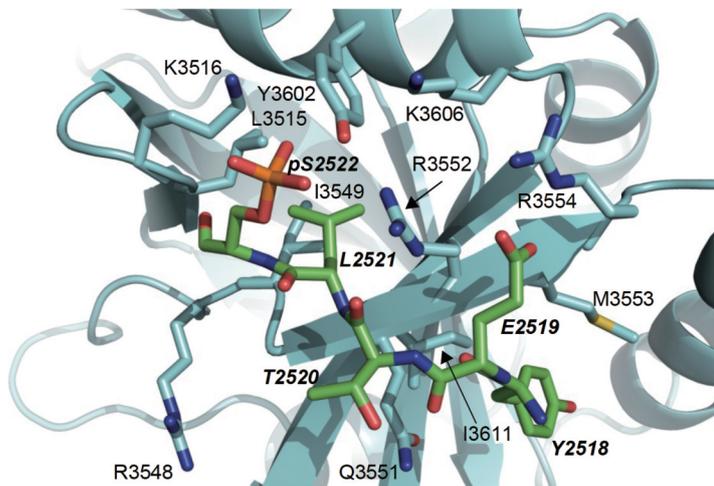


図 リン酸化 SMRT と SPOC ドメイン 複合体構造
SMRT の pS2522 のリン酸基の特異的な認識に、
SPOC ドメインの K3516、R3552 が関わる。



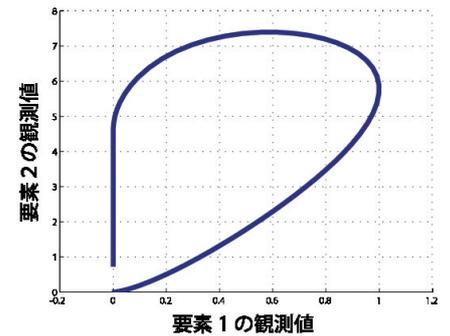
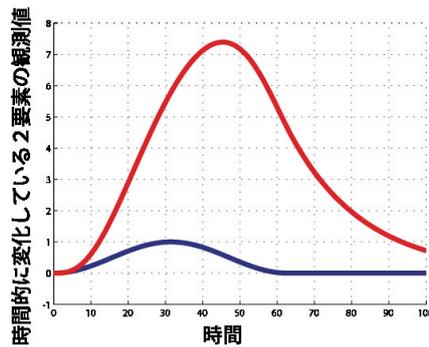
研究紹介 野村真樹

京都大学 iPS 細胞研究所 ゲノム・エピゲノム解析コアファシリティ

私が細胞内シグナル伝達の分野で研究をはじめたのは最近の事で2年半が経ちました。それまでは神経科学の分野で振動現象を中心に非線形力学の手法を用いて研究を行ってきました。振動する要素が互いに相互作用する事で生じる巨視的なパターンは脳波、心拍、体節形成など重要な機能をもっています。振動現象は細胞内シグナル伝達においても活発に研究が進められており、私がこの分野に比較的スムーズに入れたのは振動をキーワードにしていたからかもしれません。振動に関しては数理科学の分野では微分方程式を用いた理論的な研究が進んでいますが、実際に観察される振動現象を説明する微分方程式の導出は難しい問題です。その困難さの一つは振動を作り出している要素が不明である事に起因しています(最も、不明な要素を数理モデルか

ら予想することは研究の大きな醍醐味ですが)。また、観測された振動を周期的な振動とみるか、一過性のパルス的な振動とみるか判定が難しい場合もあります。どちらにせよ、現象の基盤をなす要

素を特定する事は数理モデル構築の第一歩です。最近はそのような視点で計測データの一歩の解析を行っています。



左図の様に時間変化している2要素は、右図の様に輪を描く軌道として特定出来る場合があります！

第2回修飾シグナル病

若手ワークショップ開催報告

～若手企画による若手のための合宿～

日時：10月21日(月)午後～10月23日(水)午前

場所：群馬県 渋川市 伊香保温泉 森秋旅館

委員長：野口拓也（徳永班）

委員：田口 祐（井上班）、中村貴紀（武川班）、齊藤愛記（山岡班）

加藤琢哉（高橋班）、石井亮平（石谷班）、大島大輔（市川班）



領域代表 井上純一郎先生より開会のお言葉

平成25年10月21日（月）～23日（水）に伊香保温泉にある「森秋旅館」において第2回 修飾シグナル病・若手ワークショップを開催しました。昨年開催された第1回若手ワークショップは大盛況のうちに終了しましたが、「若手育成」は当領域の大きな柱であることから、若手研究者間での情報交換とより一層の親睦を図るために第2回若手ワークショップを開催する運びとなりました。

伊香保は万葉集にもその名が登場し、戦国時代に温泉街として発展してきた非常に歴史のある街です。こ

の風情溢れる伊香保の地にてお互いを切磋琢磨するのみならず、3日間「同じ釜の飯を食う」ことでさらなる人的ネットワークの形成を目指して、計画班の若手研究者7名で企画・運営を行ってきました。

実行委員の間で活発な議論を行いプログラムの作成を行ってきました。昨年は質疑応答が活発であったために、質疑応答の時間を長くすることにし、若手研究者33名は、口頭10分間+質疑応答3分で進行しました。しかし、質疑応答が昨年以上に活発で、座長を担当した実行委員は定時進行に苦慮することになり

ました。同時に各発表者の研究の進展が早いことに驚かされ、当領域若手研究者の勢いを強く感じました。非常にレベルの高い発表ばかりでしたので甲乙つけがたくもありましたが、全員の発表が終了した後、投票を行い優秀発表賞および討論賞の選出を行いました。

最優秀発表賞：三澤 拓馬 先生

優秀発表賞：加藤 琢哉 先生

最優秀討論賞：中村 貴紀 先生

優秀討論賞：成島 悠太 先生

受賞者のコメントは14～15ページ



第2回ワークショップの特別講演は、実行委員間で議論を行った結果、東京都医学総合研究所の田中啓二先生にお願いすることにしました。田中先生はプロテアソームの発見・解析において素晴らしい実績を残されてきた先生ですが、今回は「私のプロテアソーム研究 ～成功と失敗の狭間で・・・」というタイトルでご講演して頂き、輝かしい業績の陰に隠れている試行錯誤の経緯、あるいは失敗談まで織り交ぜてお話し頂きました。普段のご講演ではなかなか聞かす事のできない貴重なお話が伺えたこともあり、若手参加者はみな、深い感銘を受けていた様子でした。今後の研究進展に大きな刺激となるご講演だったのではないかと思います。お忙しい折に特別講演の演者を引き受けて頂きましたことをこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

さらに、当領域の計画班の先生方にテクニカルセミナーと題した講演をお願いしました。若手参加者にとってより有意義な時間となるように、あらかじめ若手参加者に聞きたい内容や要望等を寄せてもらい、各先生方にはその内容を鑑みて講演して頂きました。市川一寿先生には「がん浸潤初期過程の研究におけるシミュレーションと実験の相互作用」という演題でお話し頂き、細胞生物学におけるモデリング・シミュレーションの現状について具体例を挙げてご紹介頂きました。尾山大明先生には「ショットガンプロテオミクスが解き明かす修飾シグナル」と

いう演題で、シグナル複合体中に含まれる微量シグナル因子群やそれらの翻訳後修飾に関する包括的な解析技術についてお話し頂きました。石谷隆一郎先生には「修飾シグナルと構造生物学」という演題で、構造生物学のデータの読み解き方や活用の仕方など、基本的な事象を丁寧に教えていただきました。いずれの講演も異なる分野への親しみが湧くように工夫された内容で、将来における若手研究者間の異分野連携の機運を高めるに十分な講演でした。若手参加者の要望に応じて下さった、市川、尾山、石谷、各先生方にこの場を借りて御礼申し上げます。

若手研究者間の活発な交流は、会議室のみならず、夕食後のフリースタッシュンやレクリエーションにまで波及し、閉会式の際にはもはや帰宅するだけの体力しか残っていないくらいにアクティブな3日間でした。若手研究者間の親睦を図り、将来にわたって切磋琢磨し合える仲間を得るという目標は大いに達成できたワークショップであったと考えております。

最後になりますが、本ワークショップ開催においてご支援・ご協力を頂いた井上純一郎先生を始めとする計画班の先生方に深く感謝申し上げます。また、不慣れな運営にも関わらず、素晴らしいワークショップにして頂いた若手参加者のみなさまにも深く感謝いたします。

第2回若手ワークショップ実行委員長
野口拓也



田中啓二先生による特別講演



市川一寿先生によるテクニカルセミナー



尾山大明先生によるテクニカルセミナー



石谷隆一郎先生によるテクニカルセミナー



マイクの前はいつも列ができました



最優秀発表者選ばれた三澤拓馬先生



レクリエーション時のプッチハイキングの様子

最優秀発表賞

三澤拓馬 先生

大阪大学免疫学フロンティア研究センター
自然免疫学分野

2013年10月21日から三日間に渡って群馬県伊香保温泉で開かれた第2回修飾シグナル病若手ワークショップに参加させて頂きました。本ワークショップは「若手」と題されているだけあって、すべてのプレゼン並びに質疑応答は若手主導で行われました。参加された方々は皆年齢も近く、普段参加する学会とは一風変わった、とても親しみやすい会でした。光栄なことに最終日には最優秀発表賞に選出して頂き、非常に実りのある会にすることができました。余談ですが、ワークショップに行く前に上司である齊藤准教授から「最優秀をとってこい！」というお達しがあり、授賞式で名前を呼ばれたときは嬉しいという感情以上に「無事任務を遂行できた・・・」という安

堵の方が強かった、というのが正直な感想です。夜は毎晩フリーディスカッションという名の宴会が行われ、大いに飲みニケーションを楽しませて頂きました（もちろん研究の話がメインでした！）。三日間を通して最も印象的だったのは、やはり田中啓二先生の特別講演です。データ量、業績は然ることながら、研究

に対する止めどない情熱が全身にバシバシ伝わってきて刺激的でした。三日間という短い時間でしたが、慣れ親しんだ「免疫」から離れ、馴染みのない研究領域の方々と交流できたことは私にとって大きな財産になりました。本ワークショップで得たつながりや刺激を大切に、これからの糧にしていきたいと思います。



優秀発表賞

加藤琢哉 先生

名古屋大学大学院医学系研究科
腫瘍病理学

今回の若手ワークショップは小雨の降る中、伊香保温泉にて開催されました。旅館が「雨情の湯」と謳うだけあり、雨の伊香保温泉はこれぞ温泉街、という風情を満喫出来ました。もちろん、水沢うどんや伊香保温泉が発祥といわれる温泉饅頭など、伊香保の食もちゃんと堪能してきました。

若手ワークショップには二度目の参加ということもあり、それほど緊張することもなく顔馴染みはもちろん初めてお会いする方とも楽しく議論することができたように思います。今回も細胞レベルから個体レベル、生化学から数理モデルまでと非常に幅広い分野でのハイレベルな発表と議論が飛び交い、とても白熱したワ

ークショップになったと思います。中でも、特別講演をしていただいた田中啓二先生の「私じゃない、プロテアソームが凄かったから、みんなが集まってきたんだ」というお言葉からは、テーマ設定が研究者としてやっていく上でどれほど重要かということを端的に教えていただいたと思っています。今後はこの場ででき

たつながりを活かし、皆さんに「おっ」と思ってもらえるような研究を展開できるよう精進していきたくと思います。

最後に、企画・運営を共にして下さった先生方、皆様に御礼申し上げます。今回のワークショップも大変楽しむことができました。



娘からの表彰式・・・ではなく、略奪されてしまいました

最優秀討論賞

中村貴紀 先生

東京大学医科学研究所
分子シグナル制御分野

紅葉が色づき始めた10月下旬に伊香保温泉のホテル森秋において第2回修飾シグナル病 若手ワークショップが開催されました。

ワークショップに参加してみると、レベルの高い研究成果発表と建設的かつ活発な議論が多く見受けられ非常に勉強になりました。更に若手の研究者の方々と個別に研究の話をする事ができたことは、人脈が広がっただけではなく今後の研究を進めていく上でのヒントを多数得ることができました。また、市川先生の数理解析、尾山先生のプロテオミクス解析、石谷先生の構造解析に関しても、懇切丁寧にお話して頂き私自身の異分野に関する知識が深まったと同時に、積極的に今後の自分の研究に取り入れていきたいと思いました。

更に特別講演としてお越し頂いたプロテアソーム研究の第一人者である田中啓二先生の発表はデータの量・質共に圧倒されるものでした。また夕飯後の懇親会でも田中先生は研究に対する信念からこれまでの研究成果にまつわる裏話に至るまで幅広く、若手の私どもに気さくに話して

頂き色々勉強になりました。今回の若手ワークショップでは心身共にリフレッシュできたと共に、今後の研究へのモチベーションが高まる良い契機となりました。

写真は懇親会で田中先生を囲んでの一枚です。



田中先生を囲んでの一枚
後列：(左から)野口先生、高橋先生 前列：(左から)柴田先生、田中啓二先生、私

優秀討論賞

成島悠太 先生

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

この度は優秀討論賞という過分な賞をいただき、誠にありがとうございました。ワークショップでは朝から深夜まで最先端の研究について議論を交わすことができ、非常に貴重な経験となりました。

この場を借りて私の研究であるプロテオーム解析(プロテオミクス)について少しご紹介します。プロテオームはゲノムに比べ認知度が低い状況にありましたが、近年細胞や組織のタンパク質を網羅的に解析できるようになり、急速に注目されています。最近米国でベストセラーとなった『The End of Illness』という書籍の中でもプロテオームが話題となっていました。その中で、著者であり故スティーブ・ジョブズ氏の担当

医であったデイビッド・B・エイガス氏は「プロテオミクスは間違いなく未来の健康を変え、未来の医学を変えるだろう。」と述べています。しかしながらプロテオミクスの技術も発展途上であり、大量のデータから生命を理解する方法もまだ模索されているところです。私自身もリン

酸化プロテオームデータから細胞内シグナルネットワークを解析する方法を研究することで、プロテオミクスと医学の未来に貢献したいと考えております。



今年9月の第12回ヒトプロテオーム機構国際会議におけるトレーニングコースにて。右から2番目が筆者です。

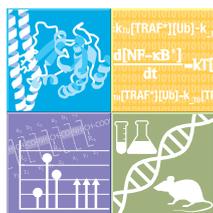
編集後記

本研究領域も4年目に入り、領域活動も充実期を迎え大変活気づいてきております。今回のニュースレター第4号では、新たに本領域に加わられた15名の公募班の先生方に、それぞれの視点でざっくばらんに自己紹介をして頂きました。また、昨年10月に徳永班の野口拓也先生を中心に企画・開催されました第2回若手ワークショップでは、若手研究者の皆さんのとどまることを知らないエネルギーな議論が交わされました。本ニュースレターの後半では、発表賞・討論賞を受賞した4名の若手の先生方にワークショップ参加の感想や今後の研究に関する抱負を寄稿して頂きましたので、是非ご覧下さい。来年度はいよいよ5年目、結実の年とするべく領域活動も更に勢いを増していくことと思いますので、引き続き変わらぬご支援の程、どうぞ宜しくお願い致します。

(尾山 大明)

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26年1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



<http://shushoku-signal.com/>