



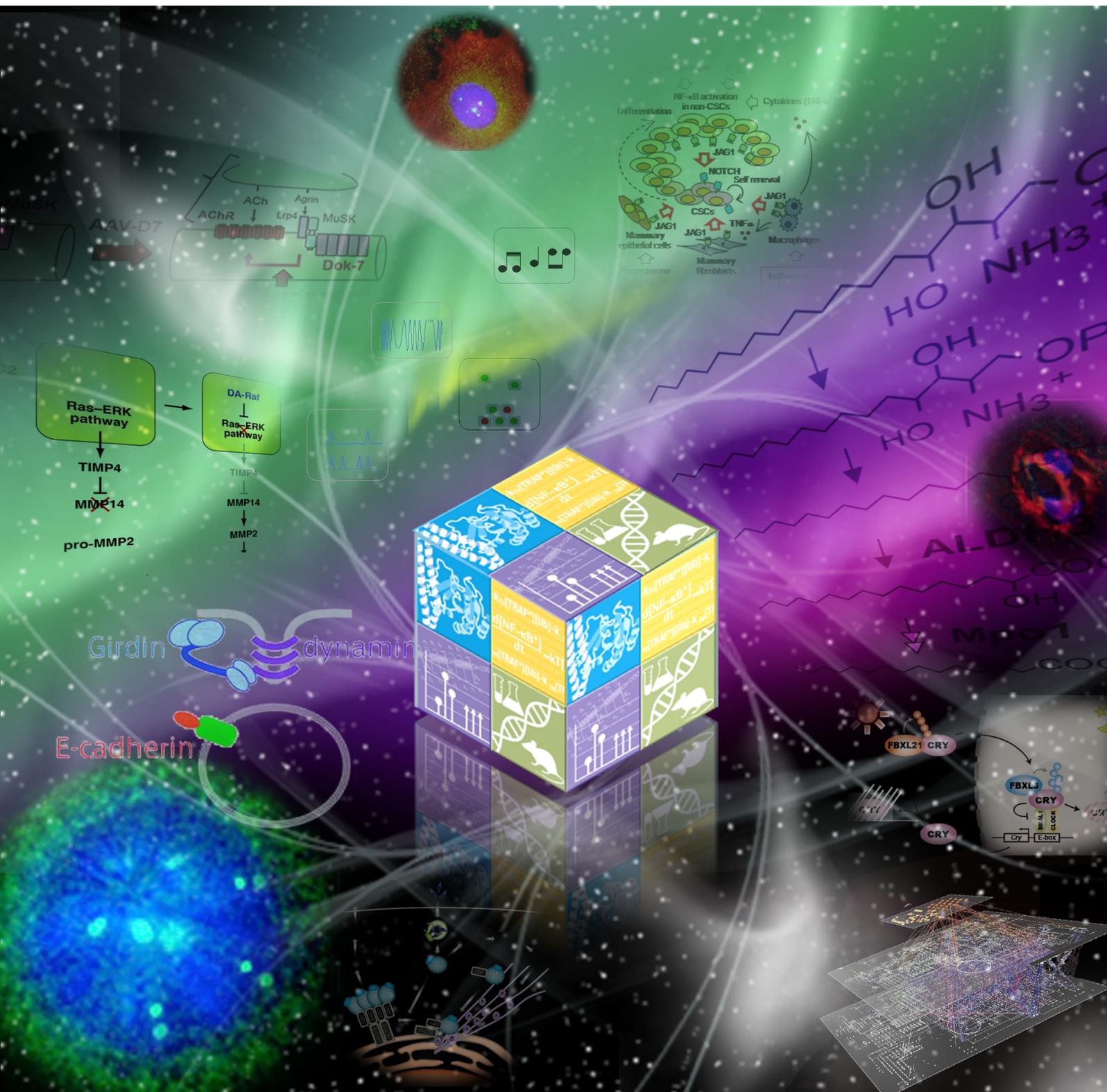
文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究

# 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. 5



## 「修飾シグナル病」の素晴らしい未来

もうあと2ヶ月余りで「修飾シグナル病」の5年間の完了する。Newsletter担当の尾山先生から今回が最終版になるので5年間の感想を書くようにと依頼されたが、いざ書こうとすると自分の反省ばかりが浮かんでくる。あの時こうすれば良かったとか、あれをしなければ良かったとか。でも一番嬉しかったのは、やはり多くの若手研究者がイキイキと自分の研究について語る姿を見たときであろう。特に領域3年目から始めた若手ワークショップは圧巻だ。これは、各班員の研究室の若手1名ないし2名が集まり、2泊3日の合宿生活をするのである。まず、総括班の若手7名で構成される企画委員会で、ワークショップの内容を決めていただく。我々総括班は予算の枠を知らせるだけだ。全員が口頭発表をし、質疑応答をする。総括班員は基本的に質問しない。初めての合宿の前、若手だけに任せて本当に大丈夫だろうか正直不安だった。しかし、始めてみると発表はわかりやすく整理されているし第一シニアの研究者にありがちな変なねじれがない。質疑応答にもねじれがない。3回の合宿を通じて若手研究者の無限な可能性を確信した。いろいろな学内外の会議で若手育成ということが話題になり、その都度過去に若手であった自分は、なぜそんなに若手をサポートするのかとある意味妬んだこともあったが、本領域を運営する中で若手育成は実に重要な課題であるという認識を持つようになった。もし「修飾シグナル病」の若手から将来ブレークスルーを生み出す人材が出現したら、いや必ず出現すると確信しているが、「修飾シグナル病」の活動は自分にとって「誇り」になるであろう。



修飾シグナル病 領域代表 井上純一郎



図の説明：  
立方体の面の4色は、構造生物学（青）、数理科学（黄）、質量分析（紫）、分子細胞生物学・医科学（緑）を表しています。それらが一つの面を構成しさらに立方体を形成することは、高度な異分野連携を示します。多様な異分野連携が多くの成果を生み、やがて立方体の中が成果で充満し、とうとう上の蓋をぶち破り、成果が外に飛びでた瞬間を描いたのが、この絵です。「修飾シグナル病」のこれからの姿だと思っています。この素晴らしい絵は都竹順子さんの作品です。

## 最新研究成果紹介

本領域の先生方が中心となって進めてこられたご研究成果の中から、最近発表された代表的な論文をご紹介します。

### 乳腺腫瘍中における癌幹細胞を維持する機能の解明

山本瑞生、井上純一郎 .....p3  
東京大学医科学研究所 分子発癌分野

### ストレス環境下における中心体数と染色体安定性の保持機構

武川陸寛 .....p3  
東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野

### アクチン結合タンパク Girdin は選択的エンドサイトーシスに關与する

高橋雅英 .....p4  
名古屋大学大学院医学系研究科 分子病理学

### フィトスフィンゴシン代謝による奇数鎖脂脂肪酸産生経路の同定

木原章雄 .....p4  
北海道大学大学院薬学研究院  
生体機能科学分野

### Ras-ERK 経路の拮抗因子 DA-Raf によって誘導される肺胞形成の機構

遠藤 剛 .....p5  
千葉大学大学院理学研究科 生物学  
バイオシグナル研究室

### FBXL21 は時計タンパク質 CRY をユビキチン化修飾して安定化することにより概日時計を制御する

深田吉孝 .....p5  
東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻

### 骨格筋タンパク質 Dok-7 の発現の増強は神経筋接合部の形成不全をともなう神経筋疾患のモデルマウスの病態を改善する

山梨裕司 .....p6  
東京大学医科学研究所 腫瘍抑制分野

### ERK 分子活性化の周波数による細胞増殖の調節機構の解明

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

### 痛風治療薬が炎症を抑えるメカニズムを解明！— 微小管を介した自然免疫の活性化が生活習慣病を引き起こす —

齊藤達哉 .....p7  
大阪大学微生物病研究所 自然免疫学

### インスリン作用のトランスオミクス解析

久保田浩行 .....p7  
九州大学生体防御医学研究所  
トランスオミクス医学研究センター  
統合オミクス分野

## 計画班若手研究者紹介

若手ワークショップの企画・運営にご尽力頂いた計画班若手研究者の先生方に修飾シグナル病に対する思いや、今後の研究に関する抱負など、コラム形式でざっくばらんに寄稿していただきました。

### 若手ワークショップを通じての雑感

田口 祐 .....p8  
東京大学医科学研究所  
分子発癌分野 (井上班)

### 「修飾シグナル病」研究領域での実り多き時間

久保田裕二 .....p9  
東京大学医科学研究所  
分子シグナル制御分野 (武川班)

### 5年間を振り返って

中村貴紀 .....p9  
東京大学医科学研究所  
分子シグナル制御分野 (武川班)

### 修飾シグナル病に育てられ、今なお成長し続ける若手研究者の輪

斉藤愛記 .....p10  
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 (山岡班)

### 本領域に参加して

後藤栄治 .....p10  
群馬大学生体調節研究所  
分子細胞制御分野 (徳永班)

### 若手ワークショップを振り返って

加藤琢哉 .....p11  
名古屋大学大学院医学系研究科  
分子病理学 (高橋班)

### 湯河原の高台で過ごした3日間

三井伸二 .....p11  
名古屋大学大学院医学系研究科  
分子病理学 (高橋班)

### 修飾シグナル病に参加して

石井亮平 .....p12  
東京大学大学院理学系研究科  
生物科学専攻 (石谷班)

### 修飾シグナル病に寄せて

大島大輔 .....p12  
東京大学医科学研究所  
腫瘍数理分野 (市川班)

## 総括班員の先生方から 修飾シグナル病に向けて

5年間の領域活動を通してのご感想、修飾シグナル病の大事なコンセプトである異分野連携活動やその成果、あるいは若手研究者の育成などに触れて頂く形でご執筆いただきました。

### 「修飾シグナル病」での活動を振り返って

武川陸寛 .....p13

東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野

### 今もベンチを離れられないのは…

山岡昇司 .....p14  
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

### 修飾シグナル病の貢献

徳永文絵 .....p15  
群馬大学生体調節研究所 分子細胞制御分野

### 「修飾シグナル病」の5年を振り返って

高橋雅英 .....p16  
名古屋大学大学院医学系研究科 分子病理学

### 新学術領域「修飾シグナル病」を ふりかえって

石谷隆一郎 .....p17  
東京大学大学院理学系研究科  
生物科学専攻

### さらなる異分野連携への期待： 細胞シミュレーションの立場から

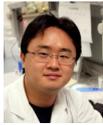
市川一寿 .....p18  
東京大学医科学研究所 腫瘍数理分野

### 修飾シグナル病から次世代の 医科学・生命科学へ向けて

尾山大明 .....p19  
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



# 最新研究成果紹介



## 乳腺腫瘍中における癌幹細胞を維持する機能の解明

山本瑞生、井上純一郎

東京大学医科学研究所 分子発癌分野

Yamamoto M, Taguchi Y, Ito-Kureha T, Semba K, Yamaguchi N, Inoue J.

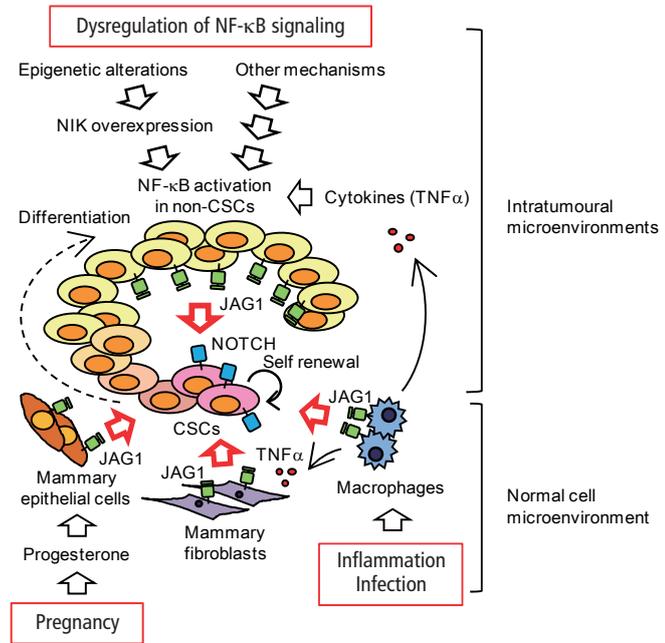
NF-κB non-cell-autonomously regulates cancer stem cell populations in the basal-like breast cancer subtype.

*Nat Commun.* 2013;4:2299 doi: 10.1038/ncomms3299.

乳癌は発現プロファイルから5つのサブタイプに分類されることが知られており、中でも治療標的分子であるESRやPgRといったホルモン受容体やERBB2を発現しないTriple negative乳癌(TNBC)は予後が悪く新規治療法の開発が望まれています。我々はこのTNBCにおいて転写因子NF-κBが強く恒常的に活性化していることに注目して癌悪性化に重要な役割を持つ癌幹細胞(CSC)との関係について解析を行いました。

その結果、TNBCの大半を占めるBasal-like乳癌においてNF-κB活性化によって乳癌幹細胞が維持されていることが分かりました。この作用は癌細胞同士の細胞間相互作用を必要とすることからNF-κB下流で発現誘導されるサイトカインなどのリガンドについて解析を行い、NotchシグナルのリガンドであるJAG1

の誘導がNF-κB依存性の乳癌幹細胞維持機構において重要であることを見出しました。更に、JAG1は乳癌細胞以外にも炎症時や妊娠時において周囲のストローマ細胞やマクロファージ、乳腺上皮細胞に発現することが分かり、癌細胞と正常細胞が作り出す癌微小環境の構築にNF-κB-JAG1-Notchシグナルが重要な役割を持つ可能性が示唆されます。本研究成果は、従来の治療法では完全に除去することが難しかった乳癌幹細胞を標的とした新規乳癌治療法の開発に役立つと考えられます。この成果は、*Nat Commun.* 2013; 4:2299.に発表しました。



## ストレス環境下における中心体数と染色体安定性の保持機構

武川睦寛

東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野

Nakamura T, Saito H, Takekawa M. SAPK pathways and p53 cooperatively regulate PLK4 activity and centrosome integrity under stress.

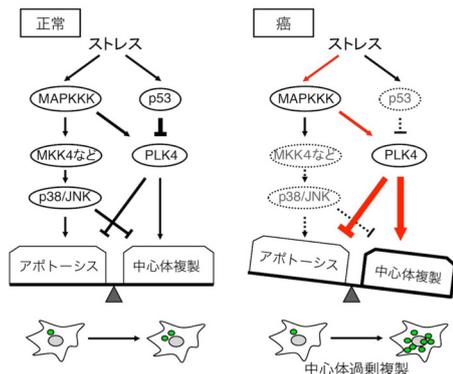
*Nat Commun.* 2013;4:1775. doi: 10.1038/ncomms2752.

微小管重合中心を形成する中心体は、細胞周期のS期に複製されて倍加し、M期には紡錘体を形成する2つの極として機能することで、娘細胞への染色体の均等分配に本質的な役割を果たしている。中心体数の異常は染色体の不均等分配を惹起して発癌の原因となることが示されており、実際に癌細胞では、DNA損傷などの様々なストレス刺激によって中心

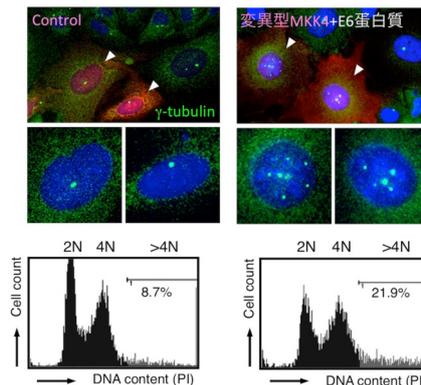
体の過剰複製が起こることが報告されている。また臨床研究から、中心体数の異常を有する癌は有意に予後不良であることも明らかにされている。一方、正常細胞においては、中心体数は厳密に制御されており、ストレス環境下でも複製異常は起こらないが、その分子機構に関しては殆ど知見が無い。

本研究において私達は、ストレス刺激

にตอบสนองして活性化される2つのシグナル伝達システム、即ちストレス応答MAPK(p38/JNK)経路とp53経路が、協調して中心体複製の鍵分子であるPolo-like kinase 4(PLK4)の活性を調節しており、ストレス環境下での中心体複製の停止と染色体安定性保持に重要な役割を果たしていることを見出した。さらに癌細胞で高率に観察されるp53およびMKK4(ストレス応答MAPKK)の遺伝子変異によって中心体複製調節機構が破綻し、ストレス刺激に応じて中心体の過剰複製と染色体の倍数体異常が惹起されることを明らかにした。MKK4の遺伝子変異は、発癌プロセスに重要なdriver mutationであることが報告されているが、その発癌抑制機構の詳細は不明であった。本研究により、MKK4がストレス環境下でp53と協調して機能し、中心体の過剰複製と染色体不安定性を防御する新たなタイプの癌抑制遺伝子であることが明らかになった。



ストレス応答MAPK経路およびp53による、中心体複製の制御(左)と癌におけるその破綻(右)



MKK4およびp53の異常による、中心体の過剰複製(上)と染色体異常化(下)



## アクチン結合タンパク Girdin は選択的エンドサイトーシスに關与する 高橋雅英

名古屋大学大学院医学系研究科 分子病理学

Weng L, Enomoto A, Miyoshi H, Takahashi K, Asai N, Morone N, Jiang P, An J, Kato T, Kuroda K, Watanabe T, Asai M, Ishida-Takagishi M, Murakumo Y, Nakashima H, Kaibuchi K, Takahashi M.

Regulation of cargo-selective endocytosis by dynamin 2 GTPase-activating protein girdin.

EMBO J. 2014 Sep 17;33(18):2098-112. doi: 10.15252/embj.201488289. Epub 2014 Jul 24.

すべての細胞は、栄養素等や細胞表面の膜分子を積極的に取り込む機能を有しており（エンドサイトーシス）、その分子メカニズムに関する研究が国内外で広く展開されている。

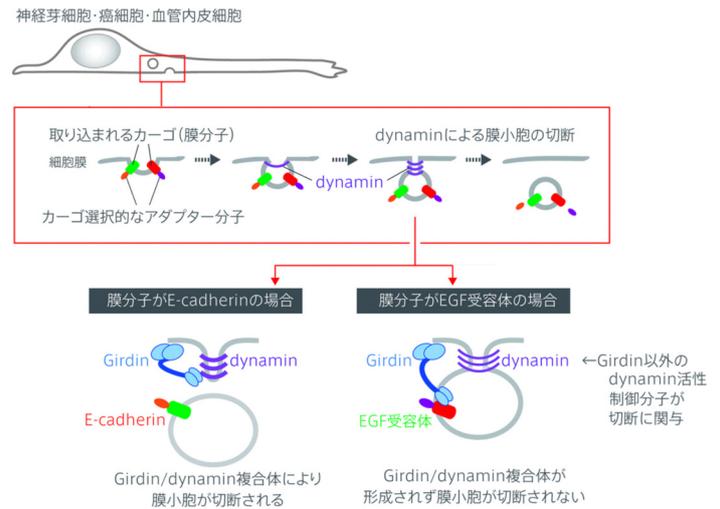
細胞がエンドサイトーシスにおいて分子（以下カーゴ）を取り込むためには、まず細胞膜が内側にくびれ、その後膜小胞として細胞膜と遊離する必要がある（図）。細胞膜の遊離に重要な働きをする分子として dynamin が知られている。われわれは 1)Girdin が dynamin と直接結合し、dynamin の GTPase 活性を上昇させること、2)Girdin の N 末端ドメインを介した dynamin/Girdin 間の結合が膜小胞の切断に重要な働きをすることを明らかにした。

以前の研究により、Girdin は epidermal growth factor receptor (EGFR) と結合することが明らかにされている。Girdin の N 末端ドメインが EGFR と結

合すると dynamin/Girdin の複合体形成が競合的に阻害され、その結果 dynamin の活性が上昇せず、膜小胞の切断が抑制されることを明らかにした（図）。一方、トランスフェリン受容体や E-cadherin 等のカーゴを含む膜小胞の場合、Girdin はこれらのカーゴと結合せず、dynamin/Girdin 複合体が形成されることで膜小胞の切断が促進されることを明らかにした（図）。

本研究は、今まで知られているアダプター分子群による選別とは別の選択的エンドサイトーシスのしくみがあることを示している。Girdin は生後脳の神経芽細胞の移動、がんの

進展、生後の血管新生に重要であることが明らかとなっており、本研究成果は選択的エンドサイトーシスを司る基本的なしくみの解明にとどまらず、精神神経疾患の発症および悪性腫瘍の進展のしくみの解明にも寄与するものと期待される。



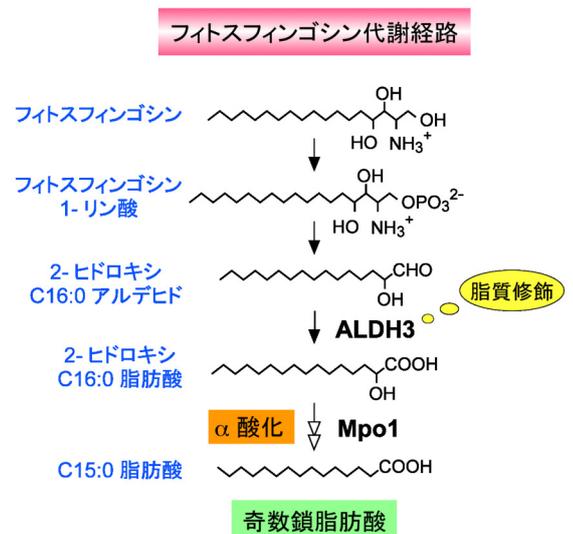
## フィトスフィンゴシン代謝による奇数鎖脂肪酸産生経路の同定 木原章雄

北海道大学大学院薬学研究院 生体機能科学分野

Kondo N, Ohno Y, Yamagata M, Obara T, Seki N, Kitamura T, Naganuma T, Kihara A. Identification of the phytosphingosine metabolic pathway leading to odd-numbered fatty acids. Nat Commun. 2014 Oct 27;5:5338. doi: 10.1038/ncomms6338.

フィトスフィンゴシンは皮膚、小腸などに存在するスフィンゴ脂質構成成分である。これまでフィトスフィンゴシンの分解経路に関しては全く不明であったが、我々はフィトスフィンゴシンがフィトスフィンゴシン 1-リン酸、2-ヒドロキシ脂肪酸を介して奇数鎖脂肪酸へ代謝されることを解明した。以前から生体に奇数鎖脂肪酸が存在することは知られていたが、その由来は殆ど不明であった。そのため、我々の明らかにした 2-ヒドロキシ脂肪酸の  $\alpha$  酸化による奇数鎖脂肪酸産生は新しい知見である。フィトスフィンゴシン代謝経路のうち、2-ヒドロキシ脂肪酸族アルデヒドから 2-ヒドロキシ脂肪酸への変換を触媒する酵素が ALDH3

ファミリーであることも我々は明らかにした。これらの中で主要な活性を示す ALDH3A2 は皮膚神経疾患であるシェーグレン・ラルソン症候群の原因遺伝子である。また、ALDH3B1 はパルミトイル化とプレニル化、ALDH3B2、B3 はプレニル化によって膜へと結合し、これらの脂質修飾が活性と局在に重要であった。我々はさらに、フィトスフィンゴシンの代謝経路が酵母から哺乳類まで保存されていること、この代謝が小胞体で起こること、 $\alpha$  酸化に新規の因子 Mpo1 が関わることも明らかにした。





## Ras-ERK 経路の拮抗因子 DA-Raf によって誘導される肺胞形成の機構

遠藤 剛

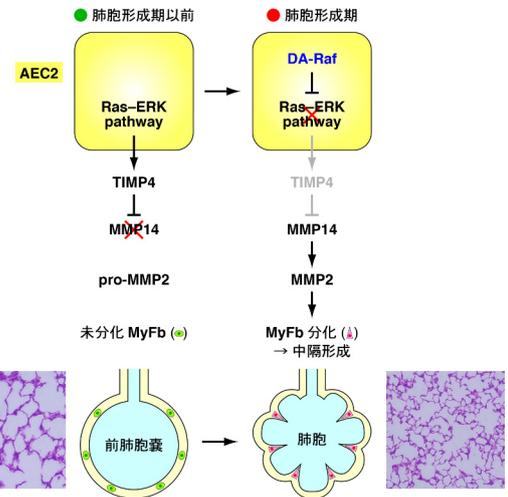
千葉大学大学院理学研究科 生物学 バイオシグナル研究室

Watanabe-Takano H, Takano K, Sakamoto A, Matsumoto K, Tokuhisa T, Endo T\*, Hatano M\*. (\*corresponding authors)  
DA-Raf-dependent inhibition of the Ras-ERK signaling pathway in type 2 alveolar epithelial cells controls alveolar formation.  
*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jun 3;111(22):E2291-300. doi: 10.1073/pnas.1321574111. Epub 2014 May 19.

Rasによって活性化されるERK経路(Raf-MEK-ERK)は多様な細胞機能や生体機能を制御している。しかし生体におけるRas-ERK経路の生理学的な機能とその制御機構についてはまだ解明されていないことも多い。私たちが発見したDA-Rafは、Ras-ERK経路を構成するA-Rafの選択的スプライシング産物で、Ras結合ドメインをもっているが、キナーゼドメインを欠損している。そのためDA-RafはRas-ERK経路のドミナントネガティブ拮抗因子として機能し、発がん性Rasによる細胞のがん化とマウスにおける腫瘍形成を抑制する。またRas-ERK経路は筋細胞分化を抑制するため、DA-RafはRas-ERK経路を阻害することにより、筋細胞分化の誘導因子としても働く。

さらに生体におけるDA-Rafの機能を明らかにするために、DA-RafのKOマウスを作製した。KOマウスでは、生後

に起こる肺胞形成が起こらなかった。このKOマウスを用いて解析した結果、DA-Rafは次のような機構で肺胞形成を誘導することが明らかになった。肺胞形成期以前には、肺胞上皮細胞2型(AEC2)においてRas-ERK経路が働き、MMP阻害因子TIMP4の発現が誘導される。TIMP4はMMP14を阻害することにより、肺胞形成を抑制している。しかし肺胞形成期になると、DA-RafはAEC2に高発現し、Ras-ERK経路の阻害を通してTIMP4の発現を抑制する。そのためMMP14-MMP2カスケードが働き、筋線維芽細胞(MyFb)の分化が誘導される。MyFbの分化は肺胞中隔の形成を介して肺胞形成をもたらす。本研究は、肺胞崩壊を伴う慢性閉塞性肺疾患(COPD)の再生治療につながるも期待される。



DA-RafはAEC2でRas-ERK経路を阻害しMyFbの分化を誘導して肺胞を形成する



## FBXL21は時計タンパク質CRYをユビキチン化修飾して安定化することにより概日時計を制御する

深田吉孝

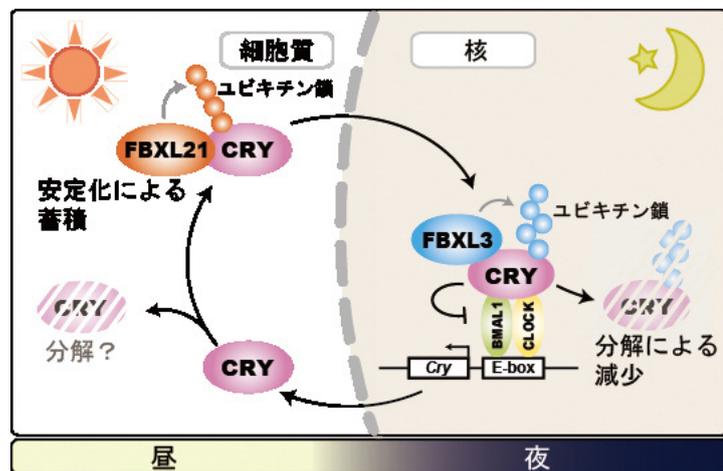
東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻

Hirano A, Yumimoto K, Tsunematsu R, Matsumoto M, Oyama M, Kozuka-Hata H, Nakagawa T, Lanjakornsiripan D, Nakayama KI, Fukaya Y.  
FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of Cryptochromes.  
*Cell.* 2013 Feb 28;152(5):1106-18. doi: 10.1016/j.cell.2013.01.054.

生物の概日時計は約24時間サイクルで振動し、生物の睡眠・覚醒リズムなどを制御する。この時計機構は、複数の時計タンパク質が一日を通して規則正しく増減を繰り返すことにより駆動される。E3リガーゼの一種のF-boxタンパク質FBXL3は、リズム形成の中核タンパク質CRYをユビキチン化して分解するが、我々はFBXL3と非常に相溶性の高いFBXL21もCRYをユビキチン化することを発見し、CRYタンパク質の増減ダイナミクスを生み出す作用原理を示した。これらのE3リガーゼのノックアウトマウスの行動リズムを解析したところ、野生型マウスでは恒暗条件においても約23.5時間の行動リズムが安定に継続するが、*Fbxl3/21*ダブルノックアウトマウスにおいては行動リズムが消失する個体が出現した。興味深いことに、

FBXL3が核に局在してCRYを分解する一方、細胞質に多く存在するFBXL21によってユビキチン化されたCRYはプロテアソーム分解から免れて安定化した。これらの結果から、昼にCRYは

FBXL21による安定化を受けて蓄積し、その後FBXL3によりCRYは分解されると考えられた(図)。この両者による拮抗作用が概日時計の安定な発振の維持に不可欠であることを明らかにした。





## 骨格筋タンパク質 Dok-7 の発現の増強は神経筋接合部の形成不全をともなう神経筋疾患のモデルマウスの病態を改善する

山梨裕司

東京大学医科学研究所 腫瘍抑制分野

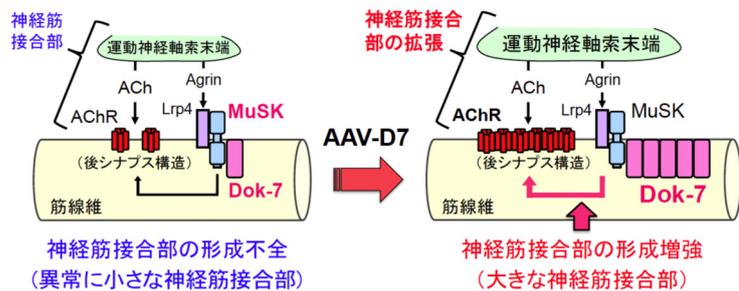
Arimura S, Okada T, Tezuka T, Chiyo T, Kasahara Y, Yoshimura T, Motomura M, Yoshida N, Beeson D, Takeda S, Yamanashi Y. *DOK7* gene therapy benefits mouse models of diseases characterized by defects in the neuromuscular junction. *Science*. 2014 Sep 19;345(6203):1505-8. doi: 10.1126/science.1250744.

私たちの運動機能には、運動神経を介した骨格筋収縮の緻密な制御が必要です。神経筋接合部は運動神経と骨格筋を結ぶ唯一のシナプスであり、その喪失は呼吸を含めた運動機能の喪失を意味します。我々のグループでは、これまでに神経筋接合部の形成に必須のタンパク質として Dok-7 を、また、そのヒト遺伝子 (*DOK7*) の異常による劣性遺伝病として神経筋接合部の形成不全を呈する *DOK7* 型筋無力症を発見しています (*Science*, 312:1802-05; *Science*, 313:1975-78; *Science Signal.*, 2:ra7)。一方、神経筋接合部の形成不全は筋無力症のみならず、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や加齢性筋肉減少症などの多様な神経筋疾患にも関与していますが、その治療標的としての可能性は不明でした。今回、我々はマウスを用いた実験から、*DOK7* 発現ベクターの投与により神経筋接合部を後天的に拡張で

きることを確認し、また、*DOK7* 型筋無力症マウスへの投与によりその運動機能を改善し、生存期間を延長しました。さらに、筋ジストロフィーの一種を発症しているマウスにおいても類似の効果を実

証しました。この発見は、*DOK7* 発現ベクターの投与による「神経筋接合部の形成増強治療 (小さくなってしまった NMJ を大きくする治療)」という全く新しい治療概念の創出を意味します。

### *DOK7* 発現ベクター (AAV-D7) による神経筋接合部の形成増強治療 (模式図)



図の説明: 本研究で開発した *DOK7* 発現ベクター (AAV-D7) は、その出生後の投与によりマウス神経筋接合部の拡張を誘導し、その形成不全を改善しました (ACh: アセチルコリン、AChR: ACh 受容体)。



## ERK 分子活性化の周波数による細胞増殖の調節機構の解明

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

Aoki K, Kumagai Y, Sakurai A, Komatsu N, Fujita Y, Shionyu C, Matsuda M. Stochastic ERK activation induced by noise and cell-to-cell propagation regulates cell density-dependent proliferation. *Mol Cell*. 2013 Nov 21;52(4):529-40. doi: 10.1016/j.molcel.2013.09.015. Epub 2013 Oct 17.

Ras-ERK 情報伝達系は細胞の増殖や分化、さらに癌と深く関連することが知られている。これまでの先行研究の多くは、生化学的手法により何百万個の細胞を使って ERK 分子の活性の平均値を測定してきたが、1つの細胞の中で ERK 分子の活性がどのように変動するのか、またその機能的な役割については解明されていなかった。

私たちは、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) の原理に基づくバイオセンサーを開発し、一つ一つの細胞における ERK 分子の活性の詳細な時間変化を蛍光顕微鏡により測定した。その結果、増殖している細胞においては ERK 分子が1時間から数時間おきに不規則かつ一過性の活性化をすること、そして一つの細胞で ERK 分子が活性化すると数分後に隣の細胞で ERK 分子の活性化が引き起こされる ERK 分子活性の伝搬現象を発見した。さらに、外部から青い光を当てると ERK

分子が活性化する細胞を作製し、ERK 分子の活性を光で制御したときの細胞の増殖速度を調べた。その結果、青い光を常に露光させた細胞では増殖速度が変化しないが、1時間おきに青い光を細胞に当

てると細胞の増殖が速くなることが分かった。このことから、ERK 分子の活性化の頻度、すなわち周波数が高いか低いかによって細胞の増殖の速さが決まることが明らかになった。

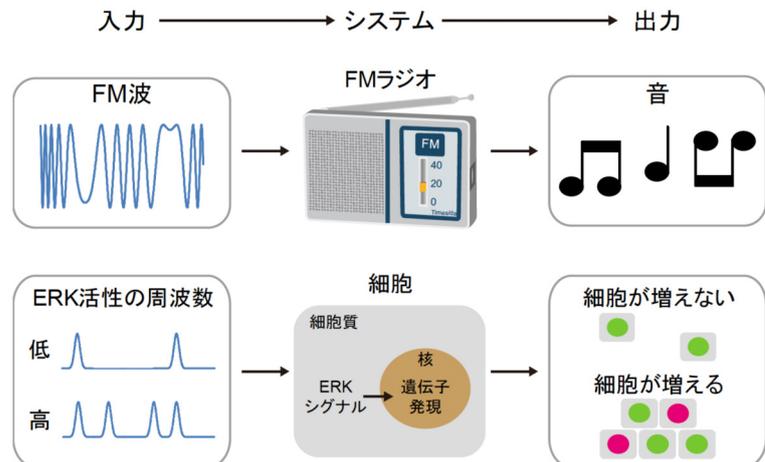


図 細胞は ERK 分子の振幅ではなく周波数情報を用いて細胞増殖を制御している。つまり、細胞は AM (振幅変調) システムではなく FM (周波数変調) システムを利用している。



# 痛風治療薬が炎症を抑えるメカニズムを解明!— 微小管を介した自然免疫の活性化が生活習慣病を引き起こす —

## 齊藤達哉

大阪大学微生物病研究所 自然免疫学

Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T\*, Akira S\* (\*Equal corresponding authors). Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2013 May;14(5):454-60. doi: 10.1038/ni.2550. Epub 2013 Mar 17.

パターン認識受容体 NLRP3 はアダプター因子 ASC およびプロテアーゼ Caspase-1 と共に NLRP3 インフラマソームと呼ばれる複合体を形成し、炎症性サイトカイン IL-1β・IL-18 の産生を介して自然免疫応答を誘導する。NLRP3 インフラマソームは細菌によるファゴソーム・リソソームの損傷を認識して炎症を介した細菌の除去を誘導する役割を果たしているが、尿酸塩結晶などの刺激性粒子によるファゴソーム・リソソームの損傷を病原体感染と誤認識して炎症を誘導した際には痛風などの生活習慣病の発症要因となる。我々は、化合物スクリーニングから痛風治療薬であるコルヒチンが NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制することを発見し、さらにこの治療薬の作用機序を明らかにした。尿酸塩結晶で刺激したマクロファージでは、アセチル化された微小管を介して小胞体上の NLRP3 とミトコンドリア上の ASC が高頻度で近接し、NLRP3 インフラマソームの

会合が亢進する。コルヒチンは、アセチル化微小管を介した NLRP3 インフラマソームの会合を阻害することにより、尿酸塩結晶による痛風の惹起を抑制する。こ

れらの解析結果は、NLRP3 インフラマソームの会合を行う場を形成するステップが、炎症に起因する生活習慣病に対する有力な創薬標的であることを示している。

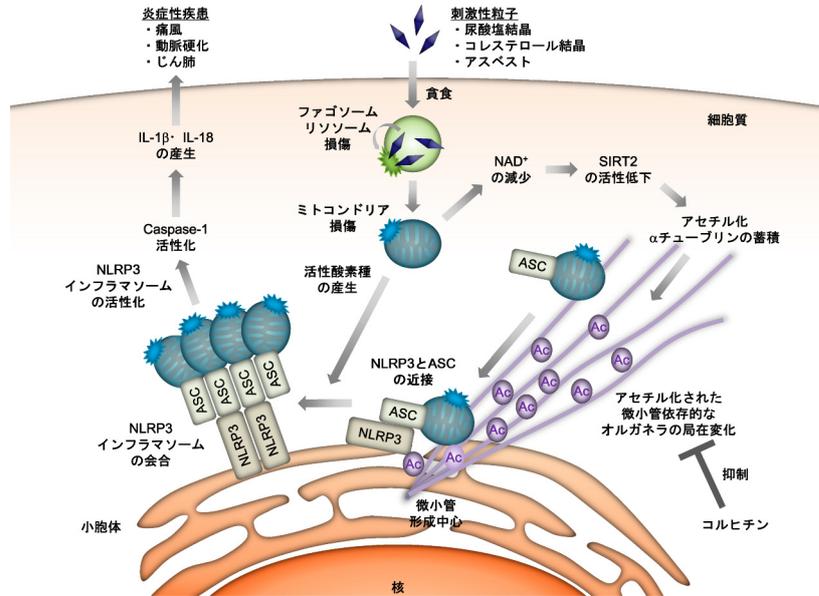


図 1. NLRP3 インフラマソームの活性化経路



# インスリン作用のトランスオミクス解析

## 久保田浩行

九州大学生体防御医学研究所 トランスオミクス医学研究センター 統合オミクス分野

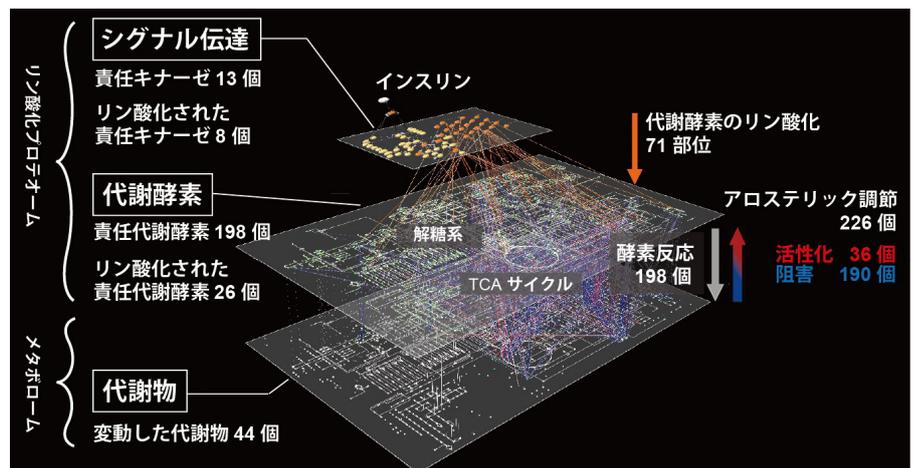
Yugi K<sup>1</sup>, Kubota H<sup>1</sup>, Toyoshima Y, Noguchi R, Kawata K, Komori Y, Uda S, Kunida K, Tomizawa Y, Funato Y, Miki H, Matsumoto M, Nakayama KI, Kashikura K, Endo K, Ikeda K, Soga T, Kuroda S (!: equal contribution) Reconstruction of insulin signal flow from phosphoproteome and metabolome data. *Cell Rep.* 2014 Aug 21;8(4):1171-83. doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.021. Epub 2014 Aug 14.

生物の応答は全て、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなど、いわゆる「多階層」にまたがるネットワークによって制御されていると言っても過言ではありません。しかし、多階層にまたがるネットワークを同定する有効な手法は、未だ報告されていません。疾病がシグナル伝達を要した生物応答の破綻であることを考えると、複数階層のオミクスデータから多階層にまたがるネットワークを同定する手法の開発は、疾病の病因・病態などの包括的な理解のための有効なアプローチの一つになりうるかと期待できます。

我々は、多階層にまたがる 1 時間以内のインスリン応答に注目して、リン酸化プロテオーム（九州大学中山・松本先生との共同研究）とメタボローム（慶応大学曾我先生との共同研究）の時系列データと KEGG などの複数のデータベース

を用いることで、この 2 つの階層にまたがるネットワークを推定する手法を開発しました。この結果、インスリンによる代謝制御ネットワークの全体像が初めて明らかになりました。さらに、本手法に

より同定された新規調節経路の 1 つについては、実験と数理モデルを用いることで、制御に重要な新規のリン酸化やアロステリック分子を同定、または推定することに成功しました。



# 計画班若手研究者紹介



第1回若手ワークショップ  
2012年10月3日(水)～5日(金) 湯河原温泉「ホテルあかね」



第2回若手ワークショップ  
2013年10月21日(月)～23日(水) 伊香保温泉「森秋旅館」



第3回若手ワークショップ  
2014年9月30日(火)～10月2日(木) 湯河原温泉「ホテルあかね」



## 若手ワークショップを通じての雑感

田口 祐

東京大学医科学研究所 分子発癌分野 (井上班)

「ポジコンとネガコンが立てられれば、誰でも研究者になれる。それに個性を加えられれば、立派な一流の研究者である」と書かれたエッセイを読んだ記憶があります。コントロールの立て方はトレーニングで身に付くとしても、個性を加える方法は難しく、そもそも自分の個性とは?・・・と哲学的な悩みに発展します。

裏方として貴重な経験をさせて頂いた若手WS(その苦労話は他の実行委員のコラムに譲ります)を含め、修飾シグナル病関連で3回ほどフットサルを企画させて頂き、多くの個性に触れることができました。果敢に中央突破を図る強気な方もいれば、全体を見渡して細かい点にまで気を配る方もいました。また、鉄壁のディフェンスでゴールを死守する責任感の塊のような方もいました。ただ、全員に共通していたのは、負けず嫌いなのか、とにかく真剣プレー。そして、参加者達の研究発表をフットサル後に思い返すと、各人の個性が内から滲み出ている

ように思います。青臭い、と総ツッコミを受けそうですが、ただただ真剣に向き合うことで研究にも自然に個性が発揮できるのではないかと、研究発表とフットサルの両方があった若手WSで感じました。参加された皆様それぞれにおいても、

若手WSで得るものが有りましたら裏方として嬉しい限りです。若手WSで得た貴重な人脈から発展した共同研究を大事に進め、御援助頂きました諸先生方への御礼となるよう頑張りたいと思います。



個性溢れる(伝説の)第一回目のフットサルメンバー



## 「修飾シグナル病」研究領域での実り多き時間

### 久保田裕二

東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野（武川班）

東京大学医科学研究所、分子シグナル制御分野（武川研究室）の久保田裕二です。初年度より各種イベントに参加させて頂き、異分野連携を促進する最先端の知識・技術を識る大変恵まれた機会を数多く頂きました。また、翻訳後修飾・シグナル伝達研究にて第一線でご活躍されている先生方と共有した時間は、私にとって真に掛け替えの無い財産となりました。更に、3年連続で参加させて頂きました「修飾シグナル病」若手ワークショップでは、開催業務の一端を担うという大変得難い機会を経験させて頂きました。企画・運営という初の業務を、兎にも角にも遂行できたのは、ひとえに本領域の先生皆様方のお力添えのお陰だと確信しております。本領域を通じ、異分野連携による知の集結が、複雑多様に展開するシグナル伝達ネットワークを解明に導く鍵となる事を実感すると共に、翻訳後修飾が織り成すシグナル伝達の緻密な制御機序に更なる興味と研究意義を感じ

ました。本領域で得た知識・繋がり全てを糧とし、本研究分野を推進する駆動力の一部となり得るよう、精進したく存じ

ます。最後にこの場をお借りして、本研究領域で出会った皆様への深謝と共に、ご活躍を祈念したく存じます。



第一回若手ワークショップ（湯河原）にて。本人は中段左から二列目



## 5年間を振り返って

### 中村貴紀

東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野（武川班）

今年も気がつくくと寒さ厳しい年の暮れが近づいており、時間が経過する速さを感じながら本文を作成しております。

新学術領域「修飾シグナル病」発足から今年が集大成の最終年度となり、振り返ると時の速さを実感すると共に私自身収穫の多い5年間だった様に思います。

まず修飾シグナル病の領域活動を通して、多くの先生方と交流することができました。数理解析、結晶構造解析、質量分析と多岐に渡る専門分野の先生方がおられたため、先生方との交流を通して異分野への知識が身につきました。また、上記した解析または分析を今後の自身への研究に反映させる礎を築く事ができました点も領域活動に参加した利点であったと思います。

次に若手ワークショップまたはシンポジウムなどで発表した折には多くの活発な意見を頂き、その後の自らの研究を進めていく上で大いに参考になりました。

更に世界のトップを走る田中啓二先生の発表や他の若手研究者の活発な発表を拝見させて頂いた折には私自身良い刺激を受けたと同時に研究のモチベーションを高める良い契機になりました。

このように「修飾シグナル病」の領域活動を通して得られた人脈や知識・技術を基に、自らの研究がより良い成果が得られる様に今後も研究生活に日々邁進していきたいと思っております。



府下の医科学研究所：私の所属する研究室は矢印の建物に入っています。

# 計画班若手研究者紹介



## 修飾シグナル病に育てられ、今なお成長し続ける若手研究者の輪 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（山岡班）

修飾シグナル病の分担研究員に加えていただいていた際は、与えていただいた大役に対する意気込みを感じると共に、当時（今も？）“ひよこ”であった私なりに“自分にできるのか？”という不安もありました。若手ワークショップでは実行委員というとてもやり甲斐のある仕事をお任せいただき、これも非常に良い経験となりました。実際は他の実行委員がまとめてくれたものを私が形にしていただけかもしれませんが、実力で昇り詰めている研究者のレベルの高さに圧倒されつつも、そんな自分にも親しく接していただき、無名に等しく人脈の乏しかった私でしたが気が付けば研究について語り合える仲間が増えていました。シンポジウムや若手ワークショップでは、班員の元で研究を行っていただければ直接領域に所属しない場合でも出席が許されていますが、私と同じように感じている大学院生や若手研究者も多いのではないのでしょうか？初年度の若手ワークショップで、特

別講演を行ってくださった平岡先生から「若い方が積極的に質問し合い、情報を交換しあって、とても熱気のある領域」という印象をお伝えいただいたことが心に残っています。修飾シグナル病で芽生

え育んできた基盤を有効に活用し、いかに今後の研究の発展に役立てるか、今は実践する楽しみを味わっている日々です。



徳永先生の研究室主催の第2回若手ワークショップ「伊香保温泉石段街にて」  
右から吉種先生、加藤先生、久保田先生、齊藤



## 本領域に参加して 後藤栄治

群馬大学生体調節研究所 分子細胞制御分野（徳永班）

新学術領域研究「修飾シグナル病」では、班員の先生方の最新の研究成果の発表を聞くことが出来、さらに、若手ワークショップの企画・運営という形でも参画させて頂き、大変勉強になりました。特に、私自身、これまでワークショップ等の企画・運営の経験がありませんでしたが、他の計画班の若手の先生方と共に協力しながら、若手ワークショップを開催できたことは、本当に良い経験をさせて頂いたと思っております。また、これを機に同世代の若手研究者の人達との新たな交流も始まり、改めて感謝を申し上げたいと思います。

私自身の研究としましては、現在、直鎖状ユビキチン鎖を介したNF- $\kappa$ B活性制御のメカニズムの解明に取り組んでいます。直鎖状ユビキチン鎖は、良く知られているリシン残基ではなく、ユビキチンのN末端のメチオニンとC末端のグリシンを介した新しいタイプのポリユビキチン鎖であり、近年、ヒトにおいてB

細胞リンパ腫や、免疫不全症などの疾患原因に関与している可能性も報告されてきています。そのため今後も、自分の研

究がそうした病気の原因解明、さらには治療薬等の開発に繋がることを夢見て日々努力していきたいと思っています。



ラボのメンバーと桜の木の下で



## 若手ワークショップを振り返って 加藤琢哉

名古屋大学大学院医学系研究科 分子病理学（高橋班）

上司である高橋先生から「新学術で若手ワークショップをやるから、企画をよろしくね」との（優しい？）お言葉をいただいたのはちょうど3年ほど前のことでした。それまでにそのような企画をした経験がなかったため、不安を感じながらの参加となりましたが、他の企画担当の皆さんや参加者の方々のご尽力により、活発な討論が飛び交う非常に良い会になったのではないかと感じております。私自身にとっては、より密に他の参加者の方々と交流することができ、ただ参加していたときと比べてより多くの知り合いができたように感じています。この会での交流を通じて「みんなととても頑張っている！このままではまずいぞ！」という危機感からその後の研究のモチベーションにつながられたのが最も大きな収穫かもしれません。

現在私はイギリスに研究留学に来ておりますが、こちらのラボでは頻りに研究所内外の研究者とのディスカッションの

機会があり、そのディスカッションからヒントを得て次につなげようという雰囲気があります。ぜひ若手ワークショップでの経験を活かして積極的にコミュニケーションをとりながら研究を進めていきたいと思っております（それ以上に英語

の勉強が必要ですが・・・）。

最後にこの場をお借りして、このような機会をいただけたことに修飾シグナル病の関係者の皆様に感謝申し上げます。本当にありがとうございました。



ロンドンのクリスマスマーケットにて  
(いつも遊んでいる訳ではありません。念のため。)



## 湯河原の高台で過ごした3日間 三井伸二

名古屋大学大学院医学系研究科 分子病理学（高橋班）

この度、2014年9月30日から10月2日まで湯河原で行われた若手ワークショップに(名ばかりの)実行委員として初めて参加させて頂きました。普段、マウスの表現型解析やマウス組織を使った免疫染色を中心に研究を行っており、「修飾シグナル病のワークショップ」というと雲の上の会合といったようなイメージであり、とにかく運営上で足手纏いにならないことを心がけようと思ったのを覚えています。

結局のところ、最後まで齊藤先生をはじめ他の実行委員の先生方に頼りきりの状態で、足手纏いにしかなかったのですが、ワークショップ全体としてはディスカッションが盛り上がったのももちろんのこと、レクリエーション(フットサル、万葉公園の散策[写真])も楽しく開催され、宴会も含めて事故が起きることなく無事終了したという点において、とても良かったと思っています。

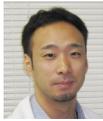
現在、私自身は骨芽細胞系の細胞株や骨肉腫組織といった材料を用いて研究を行っていますが、ワークショップ内でもご紹介させて頂いたように *in vitro* と *in*

*vivo* の乖離に苦しんでおり(骨形成の研究ではよくあることらしいのですが)、今後はなんとかそのすりあわせができるように頑張っていきたいと考えています。



レクリエーションで訪れた万葉公園。緑の中で足湯が楽しめます。

# 計画班若手研究者紹介



修飾シグナル病に参加して

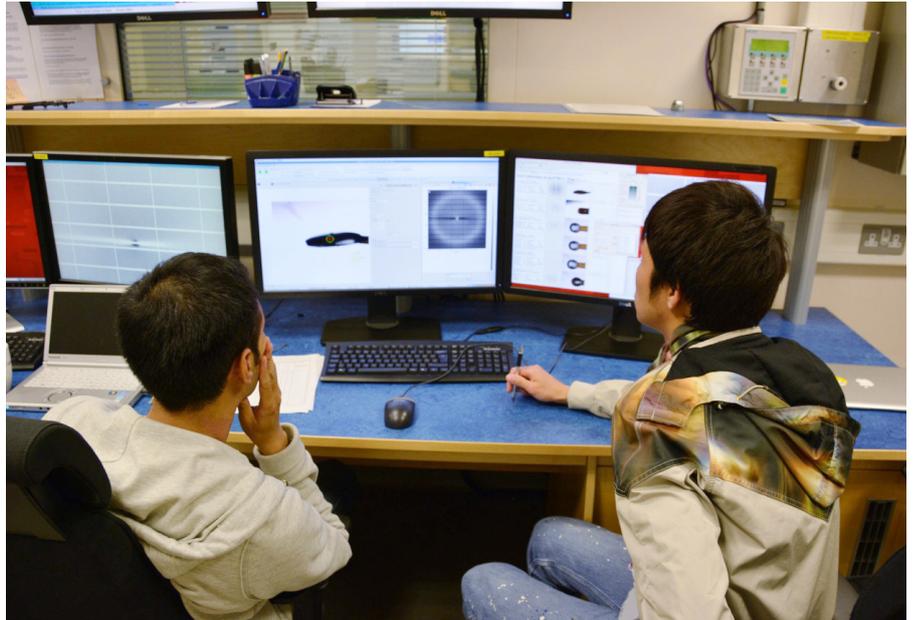
**石井亮平**

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻（石谷班）

普段はタンパク精製とコンピュータ上での解析に明け暮れていますが、当領域での若手ワークショップやシンポジウムを通じてノックアウトマウスや細胞を用いた実験系、数理モデルなど新鮮なトピックや手法について勉強することができました。3回の若手ワークショップは実行委員として企画・運営を行いました。初回は勝手がわからず戸惑うこともありましたが、回を重ねるうちにノウハウを習得できたと思います。バックグラウンドが異なった同年代の研究者と、最先端の研究について討論することは非常に刺激的であり、今後の研究方針を考える上で有益な経験となりました。シグナル伝達に関与するタンパク質は安定な複合体を形成するのではなく、弱い相互作用がその機能に重要な場合が多いと思います。構造生物学的な観点では、このような因子を如何に安定に調製するかが成功の鍵となります。構造生物学領域でも電子顕微鏡の台頭など技術進歩は目覚ま

しいものがあり、新規技術や手法を積極的に取り入れていく必要性を実感しています。今後もこの領域を通じて得られた

繋がりを活かし、創薬や疾患メカニズムの理解に繋がる研究に貢献していきたいと思っています。



放射光施設での実験風景



修飾シグナル病に寄せて

**大島大輔**

東京大学医科学研究所 腫瘍数理分野（市川班）

修飾シグナル病の核として、コラボレーションというキーワードがあると思います。お互いの専門性を持ち寄って研究をすることで高い相乗効果が期待できるということで、ワクワクしながら参加しております。そんな中で、全3回の若手ワークショップで実行委員を務めさせていただきました。多様な専門分野を持つ若手研究者の交流を深めようという意図で実施されましたが、毎回の盛況な様子を見て、微力ながら目的に貢献できたことを嬉しく思います。同じ若手研究者が「どんな興味をもっているのか?」、「どういう視点をもっているのか?」など議論の中で大いに刺激を受ける貴重な機会でした。また第1回目では、「シミュレーションソフトウェア A-Cell の使い方」というタイトルで講師役をさせていただきましたが、一時的な集まりだけで一足飛びにはいかないという高い壁も肌で感じております。高い親和性があるだろう若手同士にも継続的な協力関係が必要

であると考えております。今後は、シグナル伝達と数理モデルの研究でコラボレーションのロールモデルになるような仕事を目指していきたいと思っています。

最後に、修飾シグナル病のサポートの下、市川一寿先生の研究室で4年間ポスドクとして有意義な時間を過ごせたことに感謝申し上げます。



2012年応用数学会（北海道稚内）にて計画班の先生方と



# 総括班員の先生方から 修飾シグナル病に向けて



## 「修飾シグナル病」での活動を振り返って

武川 睦寛

東京大学医科学研究所  
分子シグナル制御分野



「修飾シグナル病」領域がスタートして、早いもので5年が過ぎようとしています。領域発足当時、私は独立したばかりの新米教授であり、研究室立ち上げの真っ最中でした。従って、私の研究室主宰者としてのキャリアは、本領域と共に始まったと言っても過言ではなく、領域での研究活動は、研究室の学術的方向性に大きな影響を与える重要なものとなっています。特に、数理科学、構造生物学など、異分野の先生方との共同研究を通して、研究者としての視野が大きく広がる貴重な経験をさせていただきました。シグナル伝達の本質は、その時空間的に動的な反応様式にあり、定量的かつシステムの解析が生命機能の制御機構を理解する上で必須であることを改めて認識した次第です。また、本領域が無ければお会いすることが無かったかも知れない計画班・公募班の先生方と交流し、ディ

スカッションする機会が持てたのも、私にとっては極めて大きなことです。本領域では井上先生のご指導の下、領域推進会議のみならず、若手研究交流会や若手ワークショップを積極的に開催し、若手研究者の育成にも力を入れてきました。特に若手研究者が自ら企画し、合宿形式で行った若手ワークショップは、もはや若手ではない私にとっても研究者マインドを大いに刺激される体験でした。参加した若手研究者が、次世代のシグナル伝達研究を担うリーダーに成長してくれることを強く期待しています。この他、本領域のアウトリーチ活動として開催した市民公開講座や、高校での出張授業など、様々な貴重な経験をさせていただきました。本領域の研究期間はまだまだ少々残っておりますが、この場を借りて、井上先生をはじめ本領域の諸先生方に厚く御礼申し上げます。





## 今もベンチを離れられないのは…

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



今から25年も前のことですが私は30歳を過ぎて外科臨床の世界から大学院に入り、ウイルス研究所でたった一つの白血病ウイルス癌遺伝子産物が細胞を癌化するという現象を目の当たりにして、こんな面白い世界があるのかと驚き魅了されました。異分野連携という言葉さえない時代の事であり、大学院時代はいきなり別領域に引越したようなものでしたから、自分なりの研究の仕方を確立するのに試行錯誤しずいぶん時間がかかっています。そのぶん他の研究者にあって私にないものがあり、逆に異分野出身ゆえの研究アプローチも可能だったのではと思います。今は研究のスピードが速くなって競争が激化

したため、専門領域のスペシャリストとしてわき目も振らずに研究しなければ一流の成果を上げにくくなっているように感じますが、修飾シグナル病で異分野の若手研究者同士が活発に討論する機会に恵まれていることは、新しい視点を見つけて他の人になくユニークな経験を重ねる貴重なチャンスと私は思います。井上先生のリーダーシップのもと市川先生と石谷先生が推進された数理解析学と構造生物学は知れば知るほど深い学問分野で、若い研究者たちが柔らかい頭でその本質を吸収して、新しいサイエンスを切り開いていってくださることを願っています。





# 修飾シグナル病の貢献

徳永文稔

群馬大学生体調節研究所  
分子細胞制御分野



**重**点、特定領域、新学術と名称は変遷したが、個人研究とともにグループ研究を車の両輪として推進する日本の科研費システムは、欧米には類を見ない特徴的な学術研究体制である。これは単に個々の研究を結晶すれば良いというものではなく、有機的に連結することで新しい研究を創出することを目指している。修飾シグナル病研究班に参加させていただいたことは、当時准教授であった私にとって大変有り難いことであり、群馬大への異動・研究室立ち上げのみならず、総括班・公募班研究者と知り合えたことが大きな財産になっている。

実は、私が最初に井上先生とお話ししたのは2003年9月に大阪・千里にて「免疫制御と免疫疾患研究の最先端」というシンポジウムがあり、井上先生が「TRAFファミリーによる

シグナル伝達と免疫制御」というタイトルで講演された際である。当時、私は大阪市大におり、おぼろげながら新しいユビキチン修飾とNF-κBシグナルが関連しそうだと考えていた時期で、その道の大家のお話を伺いたく参加した訳である。井上先生の講演時に幾つか質問をして満足した私は、あとの講演は聞かず（かなりの著名人が発表していたのだが...）、大学へ戻るべく地下鉄に座っていたところ、井上先生も早々に東京へ戻るため乗ってこられ、新大阪駅まで10分程度だがお話しさせていただいた。おそらく「さっき質問してた変なヤツ」というご認識だったと思うが、人の出会いとは不思議なものと思う。本研究班に参加された研究者の方々に新しい出会いがあり、新しい研究が生み出されるのなら、それが本研究班最大の貢献かもしれない。





## 「修飾シグナル病」の5年を振り返って

高橋雅英

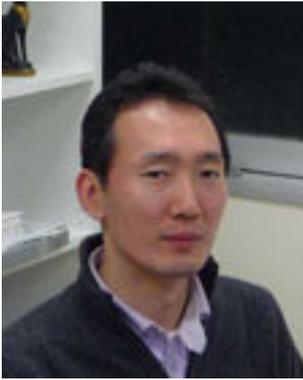
名古屋大学大学院医学系研究科  
分子病理学



**本**領域のメンバーとして5年間参加して、異分野とりわけ数理学というそれまで話を聞く機会がなかった分野の研究に接することができたことは大きな収穫でした。また構造生物学やプロテオミクスの分野についても、わたしの所属する研究科には専門家はおらず、本領域のシンポジウムにおいて日本各地で活躍している研究者の興味深い話も聞くことができ、有意義な期間でした。わたし自身も異分野連携を意識はしていましたが、正直いってなかなか良いプロジェクトがなく、十分貢献できず申し訳なく思っています。細胞における分子の挙動が、さまざまな修飾によってどのように制御されるのか、その異常

が疾患発症にどうつながるのかを解明する研究はまだ奥深く、研究が進めば進むほど疑問が大きくなっていく研究領域だと思いません。研究班としての本領域は終了しますが、わたしも今後さらに新たな知見を発見すべく、引き続き頑張るつもりです。本領域に参加した若手研究者がこの領域での学びを通じて、新たな学問領域を創生する研究者に育ってほしいことが、われわれにとってこの上ない喜びであり、大いに期待するところです。最後に、研究代表としてリーダーシップを発揮された井上先生のご尽力に心より感謝いたします。





# 新学術領域「修飾シグナル病」を ふりかえって

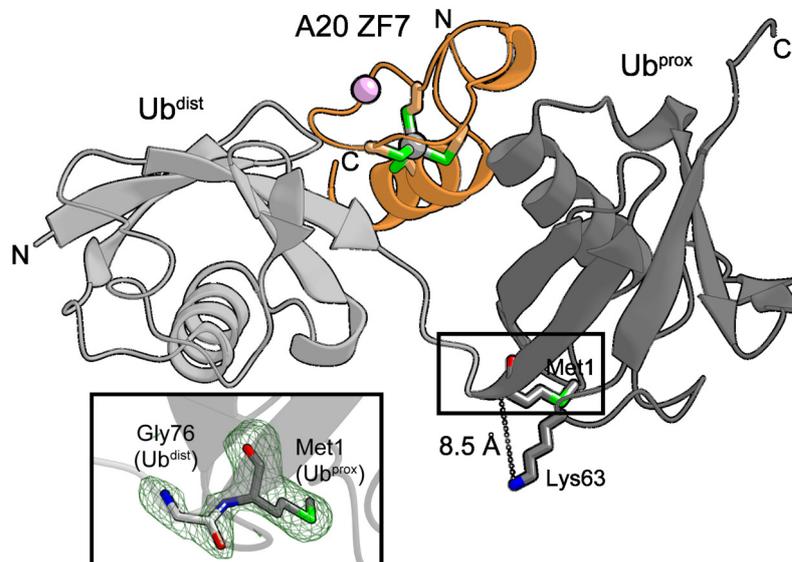
石谷隆一郎

東京大学大学院理学系研究科  
生物科学専攻



**本**新学術領域は、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、そのメカニズム、特にその破綻による疾病の惹起メカニズムの解明を目指すものですが、当研究室では計画班・公募班の先生方との異分野連携により、メカニズムを蛋白質の立体構造に基づいて解明すべく、計画に参画させていただきました。そして、特に、計画班の徳永先生との共同研究により、脱ユビキチン化酵素 A20 が C 末端の zincfinger 7 (ZF7) を介して直鎖状ポリユビキチンに結合することで NF- $\kappa$ B 活性化を抑制することを、生化学的な解析、および、細胞生物学的な解析により明らかにしました。そして A20 ZF7-直鎖状ユビキチン複合体の X 線結晶構造を決定し、その直鎖状ジユビキチン認識機構を明らかにしました (図)。さらに構造情報に基づいて機能解析を行い、A20 が ZF7 を介して直鎖状ポリ

ユビキチンと結合し TNF 受容体へと集積することで NF- $\kappa$ B 経路を制御するという新たな分子機構を提唱しました。また、A20 ZF7 と直鎖状ポリユビキチンとのあいだの結合の不全が、B 細胞リンパ腫惹起と関連していることを突き止めました。その他、うまくいったプロジェクト、いかなかったプロジェクトも様々でしたが、先生方との共同研究を通じて異なる分野の研究の視点に触れることもでき、非常に有益であったと感じています。また、本領域では、合宿形式の交流会などを通じて若手研究者間が盛んに行われましたが、異なる分野の若手研究者と交流できる機会ができたことは、当研究室の若手にとっても非常に有益であったと思います。本領域で培った研究のシードを今後さらに発展させることで、さらに研究を展開していければと考えています。





## さらなる異分野連携への期待： 細胞シミュレーションの立場から

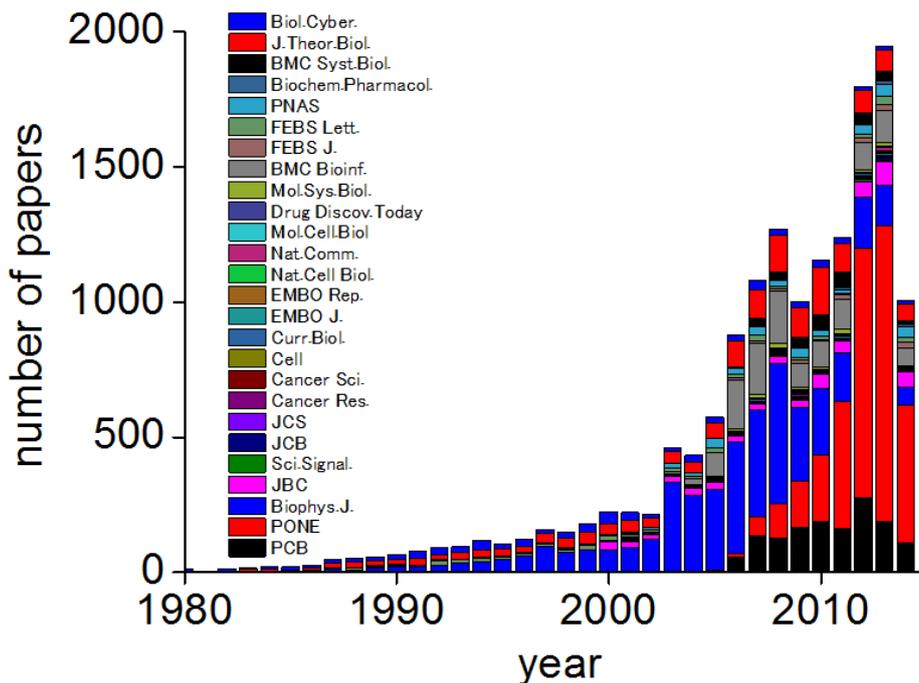
市川一寿

東京大学医科学研究所  
腫瘍数理分野



**修**飾シグナル病の大きな特徴は異分野連携である。我々は数理・シミュレーションによる細胞の理解を目指して研究を行ってきた。生物系の新学術領域に限って調べると、これまで採択された74課題の内、19課題が何らかの形で実験と数理の異分野連携を掲げている。一方JSTのCRESTにおいても、私が関係した「数学と諸分野の協働」の中では数学・数理と生物実験系の連携を掲げているのは全13課題の内6課題である。同じくCRSETの「生命動態」では、15課題すべてが数理と実験の連携である。米国ではがん学会を中心に10年前に実験・数理連携の巨大プロジェクトが始まり、現在も続いている。2000年以降、生物数理シミュレーションの論文数

も爆発的に増加した（図、2014年は途中結果）。これはPubMedから「論文誌名 AND “simulation”」で論文誌毎に検索したものである。PNASなどでは検索キーワードに”cell biology”も加えた。NatureとScienceでは同じ期間でそれぞれ28と37本である。細胞生物学における数理・シミュレーションの比重はまだまだ低いが、上記のような動向や他分野の研究がたどった歴史を振り返ると、今後ますますその比重が上がるものと推定できる。修飾シグナル病は異分野連携のお手本であり、この経験をもとに若手研究者の皆さんがシミュレーション分野に果敢に挑戦されることを期待して止まない。





# 修飾シグナル病から次世代の 医科学・生命科学へ向けて

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



今から5年前、「修飾シグナル病」の立ち上げに際し、領域代表の井上先生から声をかけて頂き、総括班として質量分析によるプロテオミクス研究支援を担当させて頂く大変貴重な機会に恵まれました。領域発足とほぼ時を同じくして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導入されたLTQ-Orbitrap Velos ETD質量分析システムは、シグナル複合体の構成因子群をくまなく同定することができるのみならず、非常に微量な翻訳後修飾についても極めて精度よく検出を行うことが可能な大変優れた装置で、本領域における共同研究の推進にも大いに貢献してくれたように感じております。また、領域会議やシンポジウムにおける班員の

先生方とのディスカッションやワークショップでの若手の方々からの相談・質問を通して、プロテオミクス研究者に求められるニーズや方向性に関して率直なご意見を多数拝聴する機会に恵まれ、大変密度の濃い5年間を過ごさせて頂くことができました。最先端のプロテオミクス解析技術に基づく次世代の医科学・生命科学の発展に貢献するべく、意を新たにさらに前進していきたいと考えております。最後になりますが、本領域における共同研究でお世話になりました全ての先生方にこの場を借りて厚く御礼を申し上げますと共に、今後の益々のご活躍を心より祈念しております。



## 編集後記

本研究領域も最終年度に入り、総決算の時期を迎えつつあります。今回のニュースレター第5号では、領域活動の集大成として最近の代表的な研究成果を紹介すると共に、若手ワークショップの企画・運営にご尽力頂いた計画班の若手研究者の先生方から「修飾シグナル病」に対する思いや今後の研究に関する抱負など、コラム形式で寄稿して頂きました。さらに、総括班の先生方に5年間の領域活動に対する総括をして頂きましたので、併せてご覧頂けると幸いです。ニュースレターの作成におきましては、領域代表の井上純一郎先生をはじめ、計画班や公募班の先生方に多くの貴重なアドバイスを頂きながら無事、最終号の発行を迎えることができましたことに、この場を借りて厚く御礼を申し上げます。また、ニュースレターの「顔」である表紙のデザインにおいて多大なご協力を頂いた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の後藤友美さんに深く感謝致します。最後になりますが、「修飾シグナル病」ニュースレターにおいてご執筆頂いた全ての先生方に心から御礼を申し上げたいと思います。ご協力、誠に有難うございました。

(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 27 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

---