

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)

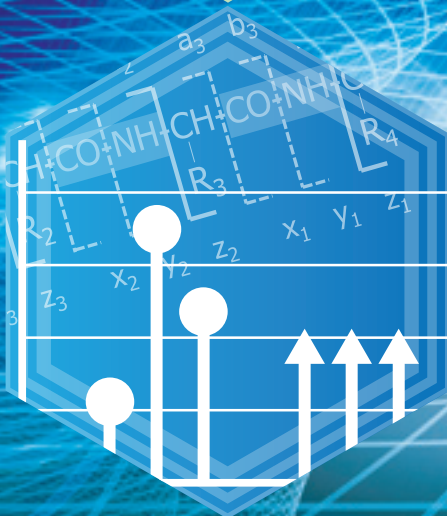
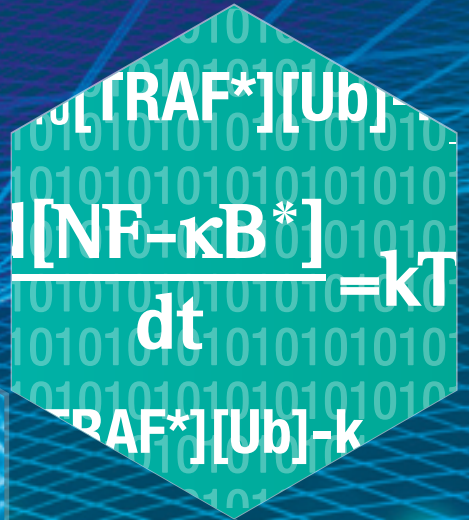
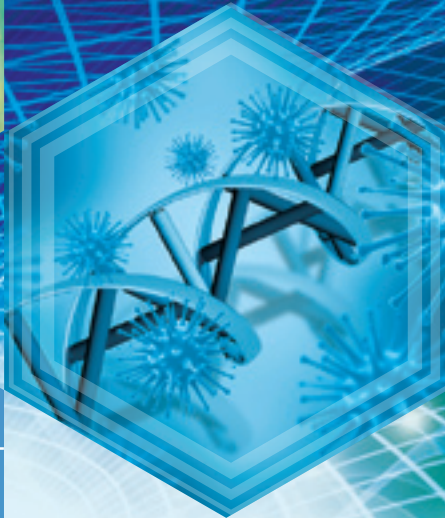
領域番号：4804

研究期間：平成 28 年度～平成 32 年度

領域略称：数理シグナル

数理解析に基づく 生体シグナル伝達システムの 統合的理解

領域代表者 武川 睦寛



Integrative understanding of
biological signaling networks
based on mathematical science

数理解析に基づく 生体シグナル伝達システムの統合的理解

Integrative understanding of biological signaling networks based
on mathematical science

領域代表挨拶



武川睦寛

数理シグナル 領域代表

今年度から発足した新学術領域研究「数理解析に基づく生体シグナル伝達システムの統合的理解」（略称：数理シグナル）のNewsletter第1号をお送り致します。本領域では、生命科学と数理科学を融合することにより、シグナル伝達と生命機能制御の基本原則、およびその破綻がもたらす疾患発症機構の包括的な理解をめざしています。これまでの実験研究によって得られた、生体内シグナル伝達ネットワークに関する膨大かつ多様な情報を統合して生命システムとして理解するには、従来の分子生物学的手法のみでは困難であり、シグナル伝達を数式に変換し、コンピューターを用いてその動的反応様式を統合的に解析する数理科学的手法の導入が必要不可欠です。また、癌や自己免疫疾患をはじめとする難治性疾患に対し、真に有効な治療法を開発する上でも、数理科学を用いて、よりグローバルな視点から生体内の情報フローを整理し、創薬の標的となる重要分子や経路を見つけ出す必要があります。このような実験科学と理論科学の融合は、今後の生命科学研究の発展に重要であると考え、本領域を立ち上げました。生命科学・数理科学研究者間の相互理解と協働をより一般的なものとするには、相当な努力が必要と覚悟しておりますが、本領域の活動を通して、これを実現したいと考えています。その為に本領域では、数理科学、分子細胞生物学、医科学、構造生物学、オミクス解析、ケミカルバイオロジーなど、多彩な研究領域から集結した研究者が、異分野の研究内容や技術・理論を相互に理解し、face to faceのコミュニケーションを図るさまざまな機会を設ける予定です。また実験科学と理論科学の両者に精通した若手研究者の育成にも力を注ぎたいと考えております。どうか今後とも本領域に対しご支援とご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

Contents

1 領域代表挨拶

A01 数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達研究

数理解析に基づく MAPK シグナルと生命機能制御機構の解明

- 3 武川睦寛 東京大学医科学研究所・分子シグナル制御分野 教授
- 4 石谷隆一郎 東京大学大学院理学系研究科・生物科学専攻 准教授
- 5 上野 匡 東京大学大学院薬学系研究科・薬品代謝化学教室 助教

ユビキチン化による炎症・免疫シグナルの時空間制御とその数理シミュレーション

- 6 井上純一郎 東京大学医科学研究所・分子発癌分野 教授
- 7 徳永文稔 大阪市立大学大学院医学研究科・分子病態学 教授

A02 数理モデル構築とシミュレーションによる生命機能制御機構の理解と予測

細胞内信号伝達経路の数理モデリング

- 8 鈴木 貴 大阪大学大学院基礎工学研究科 教授

多階層に跨る生体シグナル伝達システムの数理解析

- 9 久保田浩行 九州大学生体防御医学研究所・統合オミクス分野 教授

A03 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発

分子間相互作用に基づくシグナル伝達網解析のための無細胞プロテオーム技術の開発

- 10 澤崎達也 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 教授
- 高橋宏隆 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 講師

高精度プロテオミクスによるシグナル伝達制御機構の数理システム解析

- 11 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
- 秦 裕子 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 技術専門員

新学術領域「数理シグナル」第1回シンポジウム “「数理シグナル」学術領域の創出” 開催のご報告

- 12 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 助教

- 14 編集後記

MAPKシグナル伝達研究

領域代表者 **武川陸寛** 東京大学医科学研究所・分子シグナル制御分野 教授



大学卒業以来、東京、大阪、名古屋、札幌、ボストンと、様々な研究所を渡り歩きながら、細胞内シグナル伝達機構の研究を行ってきました。医学部を卒業（もう四半世紀以上前）し、内科の大学院生として医科学研究を開始した当初は、チロシン特異的ホスファターゼ（PTP）を対象に研究を行っていましたが、その後、リン酸化・脱リン酸化反応の解析技術を学ぶため、訪問研究員として滞在した大阪大学微生物病研究所で、ERK 経路を題材として実験を行うこととなり、さらに、PTP 研究を継続するつもりで留学した Dana-Farber Cancer Institute では、研究室の方針で出芽酵母およびヒト・ストレス応答 MAPK 経路の研究を開始することとなりました。それ以来、20 年以上に渡って MAPK 情報伝達機構を中心に研究を行っています。振り返ってみると MAPK 経路とは不思議な縁があったように思います。

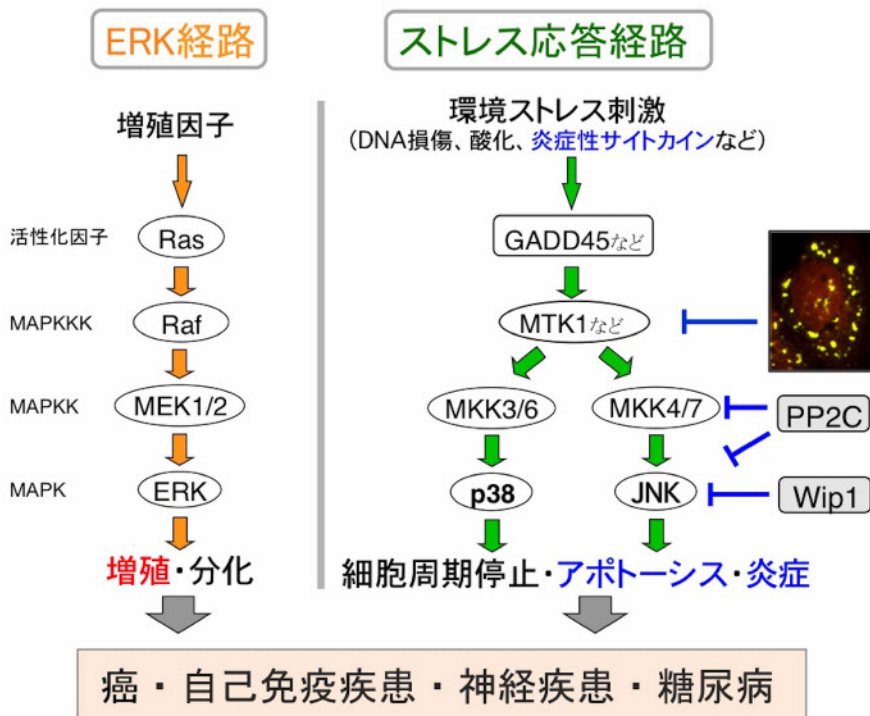
MAPK 経路は、ヒトを代表とする哺乳類細胞内に少なくとも3種類存在することが知られており、それぞれ ERK

経路、p38 経路、JNK 経路と命名されています。ERK 経路が主に増殖因子によって活性化され、細胞増殖に作用するのに対し、p38 経路および JNK 経路は、様々なストレス刺激にตอบสนองして活性化され、アポトーシスによる細胞死などを制御しています。細胞運命を決定して生体の恒常性維持を担うこれら MAPK 経路の異常が、癌、自己免疫疾患、神経変性疾患、2 型糖尿病などの発症や病態に深く関与することが示されていますが、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、未だ不明な点が数多く残されています。私達の研究室では、これら難病の克服を目指して、MAPK 経路の活性制御機構と生理機能、および疾病との関連を分子レベルで解き明かし、さらに得られた知見を利用して疾患の診断や治療に役立てることを目標に研究を推進しています。これまでに、MAPK 経路の活性制御に関わる複数の新規遺伝子（MTK1、GADD45β/γ、PP2C a2、MCRIP1 など）を同定して、その生理機能と疾病と

の関わりを明らかにしてきました。また近年では「ストレス顆粒」と呼ばれる mRNA-蛋白質複合体による細胞死の制御、非コード RNA による増殖・生存の調節など、新たなシグナル伝達制御メカニズムを見出し、研究を進めています。

本新学術領域研究では、これまでの我々の研究成果を基に、数理科学研究者との異分野連携を推進し、MAPK シグナルによる生命機能制御の作動原理を抽出すると共に、生体応答を高精度に予測し、疾患治療の鍵となる重要分子を同定する新たな基盤技術の確立を目指したいと考えています。分子生物学者と数理科学者の協働、即ち、実験科学と理論科学の融合は、生命機能制御の包括的理解や、革新的な診断・治療法の開発に必須であるにも関わらず、我が国では欧米に比べて連携が進んでいない状況にあるのではないかと感じています。本領域の活動を通して両者の相互理解が飛躍的に深化するよう努力して参りたいと思います。

数理解析に基づくMAPKシグナルと生命機能制御機構の解明





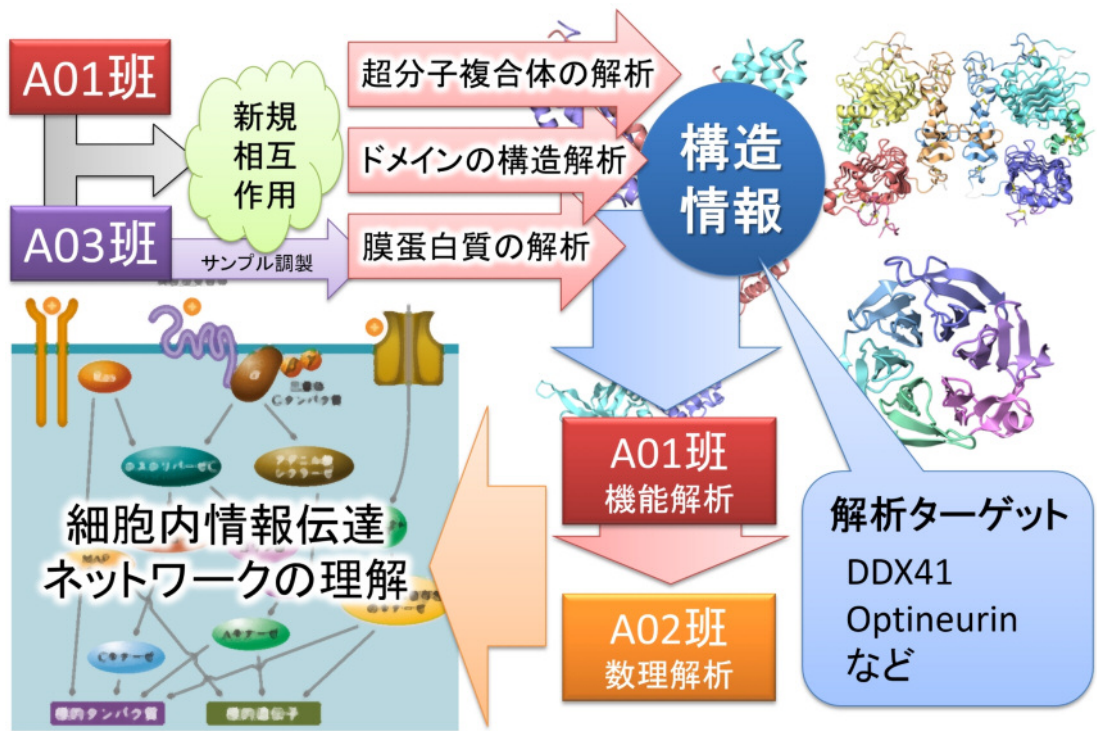
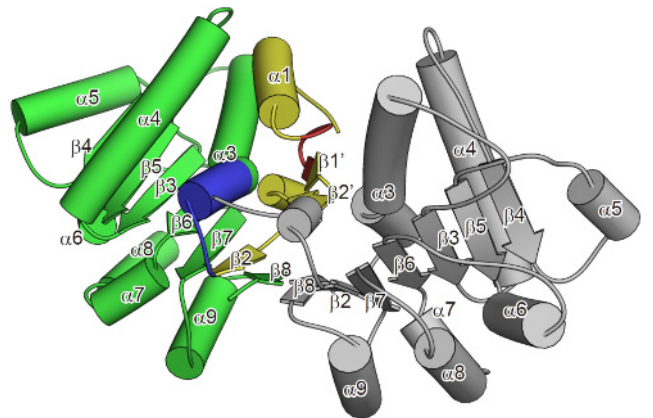
シグナル伝達の構造生物学

研究分担者 **石谷隆一郎** 東京大学大学院理学系研究科・生物科学専攻 准教授

細胞内シグナル伝達は、蛋白質を含むさまざまな因子間の分子間相互作用により制御されています。そしてそれは、癌、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の、多くの疾病にも関与しています。このシグナル伝達の全貌を解明するには、相互作用をネットワークとして捉え理解することが重要です。我々のグループでは、このネットワークの理解に、主に構造生物学の手法を用いて3つの側面「1. 各因子のドメインレベルの立体構造」、「2. 高次複合体形成による相互作用の構造情報」、「3. 細胞内ネットワークの入口としての膜受容体の構造情報」からアプローチします。まず本グループでは、「1. 各因子のドメインレベルの立体構造」に関して、従来から用いられており非常に強力な手法であるX線結晶構造解析法によりアプローチします。さらに、「2. 高次複合体形成による相互作用の構造情報」については、近年めざましい発展をとげているクライオ電子顕微鏡による単粒子解析法によりアプローチします。

そして、「3. 細胞内ネットワークの入口としての膜受容体の構造情報」について、従来非常に困難であった膜蛋白質の結晶構造を多数解明してきた当研究室のノウハウを生かし、Gタンパク質共役型受容体等の膜受容体の構造解析を目指します。我々のグループではこれまでに、個々のシグナル伝達因子の構造解析を異分野との連携で行ってきましたが、従来の研究は主に「1. ドメインの相互作用」レベルのものでした。この従来の研究をさらに発展させ、本新学術領域ではマルチスケールの相互作用ネットワークを上記1~3の手法から解明することを目指します。特にA01班・A03班が協働し新たに解明した新規相互作用を基軸に構造解析を行い、解明した構造情報をA01班研究者による細胞生物学的実験や、A02班研究者による数理モデルシミュレーションへとフィードバ

ックし、構造・機能の両面から細胞情報ネットワークの解明にアプローチします。まずは既に連携が開始しているターゲット、RANK-TRAF6経路に関わる因子（井上班）、MAPK経路に関わる因子（武川班）やLUBACやDDX41（井上・徳永班）の構造解析を、計画班間との協働で遂行し、他計画班や公募班で新規に同定された因子に関しても同様の戦略にて構造解析を行う予定です。そして、領域内研究者と緊密な連携をはかり領域全体の推進をめざします。



趣味/研究の multi-discipline



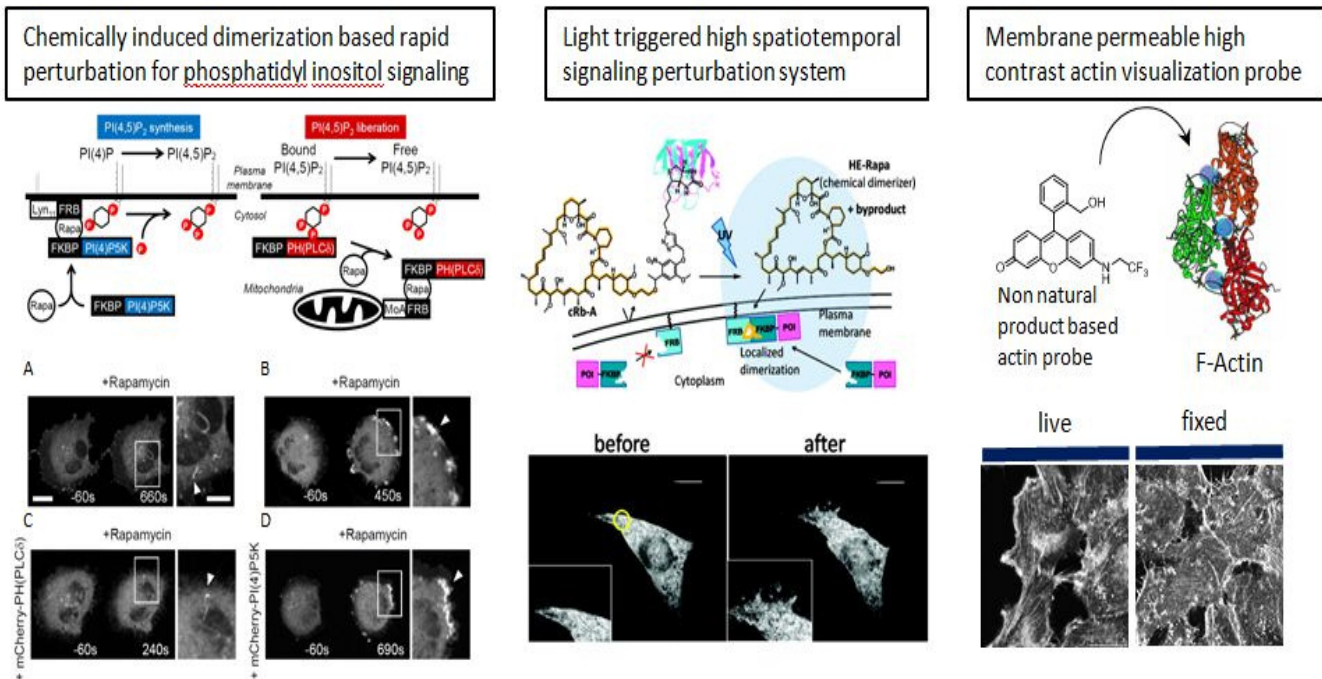
研究分担者 **上野 匡** 東京大学大学院薬学系研究科・薬品代謝化学教室 助教

武川班（研究分担）の上野と申します。薬学系研究科に所属しており、数理シグナルの領域メンバーとしては唯一、生物学でもなく数学でもなく、化学をバックグラウンドとしている研究者です。本領域では、化学に基づく細胞内シグナル伝達の摂動・解析ツールの開発を行い、及ばずながら領域の発展に寄与していきたいと考えています。

数理シグナルの先生方は、研究はもちろんのこと、文武両道ということで、サッカーをはじめとするスポーツも活発だと、うかがっています。私も、所属する研究室で人数合わせとして声がかかる時は、若い学生に混じりながらサッカーを楽しんだりもしていますが、普段はアドベンチャーレースというアウトドア競技を趣味にして、楽しんでいます。長らくこの競技を趣味として楽しんでいます。レースに参加されているアカデミアの先生をお見かけしたことはないの、「数理シ

グナルの領域内で」と限定しなくても、アカデミア全体の中でも、アドベンチャーレースは極めてレアな存在でしょう。アドベンチャーレースは、トレイルランニング、オリエンテーリング、マウンテンバイク、パドリング（カヤックやラフティング）などなどのアクティビティーを3人（ないしは4人）が1チームとなって行う複合競技です。ルートは決められていませんが、自然をフィールドに多種目なアウトドア競技をこなしながらゴールを目指します。山の中でやるトライアスロンというと想像しやすいかもしれませんが、あらゆる自然の中で、自分達でルートを開拓しゴールを目指すレースは肉体的にも精神的にも非常にタフですが、それらをこなす個々の力はもちろん、各競技でチームメンバーの特性や専門性を互いに深く理解しチームが目標にむかって進んでいけるか、という点がレースにおける重要な鍵の1つとなります。

私の持っている化学というバックグラウンドは、数理シグナルの領域の中では「比較的」と言わずとも特異ではあります。学際的分野の知識が有機的に複合的にむすびつき、生命科学というフィールドに取り組んでいくメンバーの一人として、私自身の持っている技術や知識をうまく活かし、チームの推進力として微力ながら力になれるように頑張っていきたいと思います。



分子発癌 (Bunshi-Hatsu-Gang : BHギャング) 分野の紹介



研究代表者 **井上純一郎** 東京大学医科学研究所・分子発癌分野 教授

我々はギャングである (図1)。我々の研究のキーワードは「TRAF6」「NF-κB」「癌」「免疫」「骨」。TRAF6はサイトカインのシグナルをその受容体から受け取り、細胞内へ伝達し、核でのNF-κBによる転写活性化を誘導する。ヒトには種々の骨代謝異常や免疫不全が原因の重篤な疾患が存在するが、それと酷似した疾患がTRAF6やNF-κBのノックアウトマウスで再現される。このことは、TRAF6/NF-κBシグナルが正常な骨形成と免疫の成立に必須であることを示している。またNF-κBの異常な活性化は白血病を始め多くの癌においてその発症や進展に重要な役割を担っている。我々はノックアウトマウスの作成及び解析や培養細胞への遺伝子導入実験を駆使して癌化、免疫制御、骨代謝におけるTRAF6/NF-κBシグナルの機能を分子レベルで解明するとともに、その成果を疾患の診断治療、創薬に役立てることを目標としている。我々の原点はCD40である。CD40はTNF受容体スーパーファミリーの仲間である

細胞、樹状細胞、マクロファージなどの抗原提示細胞に発現し、これらの細胞がリガンドであるCD40Ligandを発現するヘルパーT細胞によって活性化されるために必須な分子である。そのためCD40は、クローン選択、免疫グロブリンのクラススイッチ、免疫寛容、胚中心の形成、T細胞依存性の抗体産生などに重要な役割を持ち免疫反応の中心的存在である。このような重要な分子のシグナル伝達を分子レベルで解明したいと思いこの研究をスタートした。当時CD40のシグナルを細胞内で伝達するタンパク質は知られていなかったので、まずそれを同定することを考えた。CD40の細胞質領域には特に酵素活性を予期させるような構造を見出せなかったので何か別のタンパク質がその細胞質領域に結合するであろうと考え、その頃はやり始めていたyeast two-hybrid法を用いてスクリーニングをはじめた。我々がスクリーニングの真っ最中、米国のGoeddelのグループがTNF受容体typeIIのシグナル伝達因子である

TRAF1とTRAF2を報告した。すぐにBaltimoreのグループが我々と全く同様の方法でCD40のシグナル伝達因子としてCRAF1(後にTRAF3)を報告、さらに乳癌で強く発現している遺伝子としてフランスのRioらがTRAF4を報告した。その頃我々のスクリーニングも軌道に乗り始め、新規なTRAF様タンパク質を2種類同定し当初、CRAF2、CRAF3と呼んでいた。CRAF2は論文を投稿したところ一応OKだったが、Editorからの情報で同じ分子がTRAF5として同定されていて既に論文がin pressであるということがわかりTRAF5という名前に変更した。またすぐにCRAF3をTRAF6として論文をsubmitしたところ、その直後またしてもGoeddelのグループがESTから探し出しIL-1受容体のシグナル伝達因子として報告した。我々の論文も間もなくacceptされたのだがなんと同様の競争の激しいこと(図2)。すなわち我々BHギャングの原点はTRAFのクローニング競争で始まったのである。



図1 : BH-Gang のロゴ

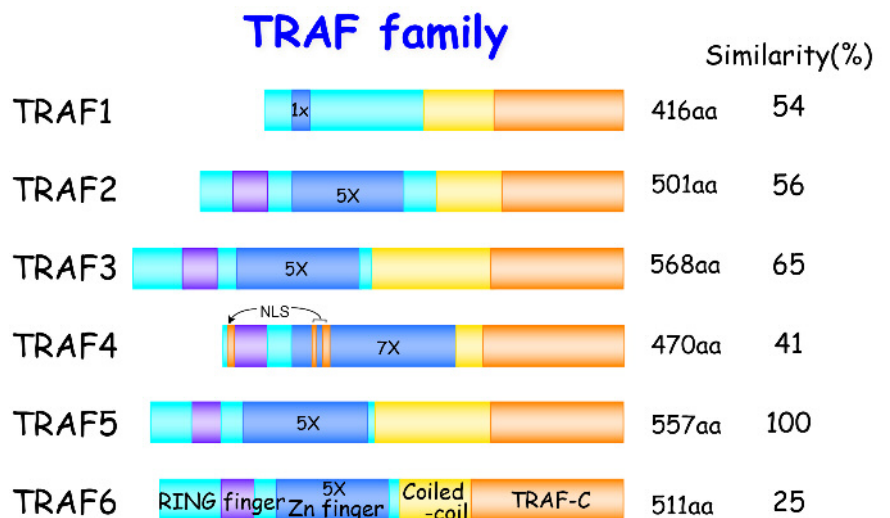


図2 : TRAF family

大阪市大にいらっしゃあーい

研究分担者 **徳永文稔** 大阪市立大学大学院医学研究科・分子病態学 教授



2016年4月から以前勤めていた大阪市立大学大学院医学研究科にて分子病態学（第1生化学）教授に着任しました。全国的な知名度は今一つかもしれませんが、大阪市大は大阪では市大（いちだい）と呼ばれ親しまれています（但し、部内者は市大（しだい）と呼称することが多いです）。大阪市大は、商、経済、法、文、理、工、医、生活科学の8学部からなる大阪市内唯一の総合大学で、大阪市と堺市の境界近くの杉本地区に大きなキャンパスがありますが、医学部は天王寺・阿倍野地区という大変利便性の良い場所にキャンパスがあります（図1）。この近辺は、JRや私鉄、地下鉄が集中しているため大阪市内は元より奈良・和歌山方面からのアクセスもよく、あべのハルカスなど大型商業施設や天王寺動物園、通天閣もあり、最も大阪らしい所にあるキャンパスと言えます。阿倍野区出身の漫才師、ハイヒールモモコさんは「キタ（梅田）はオシャレな街、ミナミ（なんば）はフレンドリーな街、天王寺はベリーベリーフレンドリーな街」と紹介していますが、まあそんな感じです。

私は2002年から2008年まで、本学にて岩井一宏教授（現：京大・院医）研究室の准教授として本学に在籍し、その後、大阪大学医学系研究科准教授、群馬大学生体調節研究所教授を経て戻って参りました（図2）。この間、私達が見出した「直鎖状ユビキチン鎖」という全く新しいタイプのユビキチン連結鎖を生成する唯一のユビキチンリガーゼ（LUBAC）による炎症・免疫応答に重要なNF- κ Bシグナル制御機構について研究を進めています。NF- κ B経路は、発見から30年経ったところですが、リン酸化やユビキチン化など各種翻訳後修飾によって微細に制御され、生体防御系の遺伝子発現調節に必須であるという基礎医学的な面白さに加え、その破綻が癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、生活習慣病、神経変性疾患などの発症に深く連関するという臨床的な重要性を持ちます。最近、私たち

は、optineurinの直鎖状ユビキチン鎖結合能喪失と筋萎縮性側索硬化症について明らかにしましたが、今後も直鎖状ユビキチン鎖を足場とするNF- κ B活性制御に関して従来の分子細胞生化学的解析に加え、数理シグナル的展開を目指すとともに、ケミカルバイオロジー及び臨床研究室と共同研究を行い、多

角的な解析を進めたいと考えています。今後大阪府大との統合を見据え、さらに都市型総合大学として発展することが確実な本学ですが、医学修士・博士課程など他大学からの進学も可能ですので、研究に参加される若者をお待ちしています。



図1 通天閣展望台からみた大阪市大阿倍野キャンパス
大阪市立大学大学院医学研究科は、学舎棟、附属病院に加え、メディックスビル内に図書館など、あべのハルカス21階に分院をもつ。



図2 2016年の大阪市大分子病態学教室メンバー

闘う、信じる、讚える - 「反骨の数学者」と呼ばれて



研究代表者 **鈴木 貴** 大阪大学大学院基礎工学研究科 教授

新 学術領域「数理シグナル」で数理を担当しています。もともとは純粋数学を学んでいました。数学科の学生であったのは45年位前です。抽象的な現代数学、技術革新と結びついた応用数学、さらにそれらを体系づける様々な学術的な運動が重層的に行われていた時です。「学問に王道なし」という言葉があります。数学はすべてを完璧に明らかにしないとよしとしない学問で、壮大な体系に至るまで緻密な議論を積み上げていきます。息詰まるように苦しく、それでいて平凡で、しかも充実している、何とも奇妙な日々を送っていました。多くの友人が命を縮める一方で、序列を作り、自らを貶めていく人たちも見ています。さしたる実力もなく、型にはまらない問い方と答え方のパフォーマンスで、この業界をたくましく生き抜いてきたといったところが、私の偽らざるところかと思えます。

30歳の前後で「逆問題」という毛色の変わった題材を研究しました。この時は少し進んだところで壁にぶつかり、不思議なことに取り組んだすべての課題がそこに収斂して動きが取れなくなりました。ところが1年くらいしたところで糸口が見つかり、それまで自分にとって未解決であった問題が一気に解決していきました。その糸口は、問題そのものよりも、その背景にある美しい構造に思い至った瞬間にやってきたのです。40歳くらいの時に回想してそれを「対称性」と述べていますが、やがて非線形現象の数学的解明の研究を通して、その感触は「双対性」という言葉に置き換わっていきます。両者がどう違うかは、読者のクイズといたしましょう。

逆問題の後で非線形問題の研究に進んでいけたのは大変幸運でした。私はこれらの研究で発見した原理を「循環的階層(循環するハミルトニアン)」「量子化する爆発機構」「双対変分原理(場と粒子の双対性)」「非線形スペクトル力学(自己組織化のポテンシャル)」「孤立系の均質化」「ネットワークからの創発」といった言葉で表現しています。

私の傍らにはいつも工学、物理や化

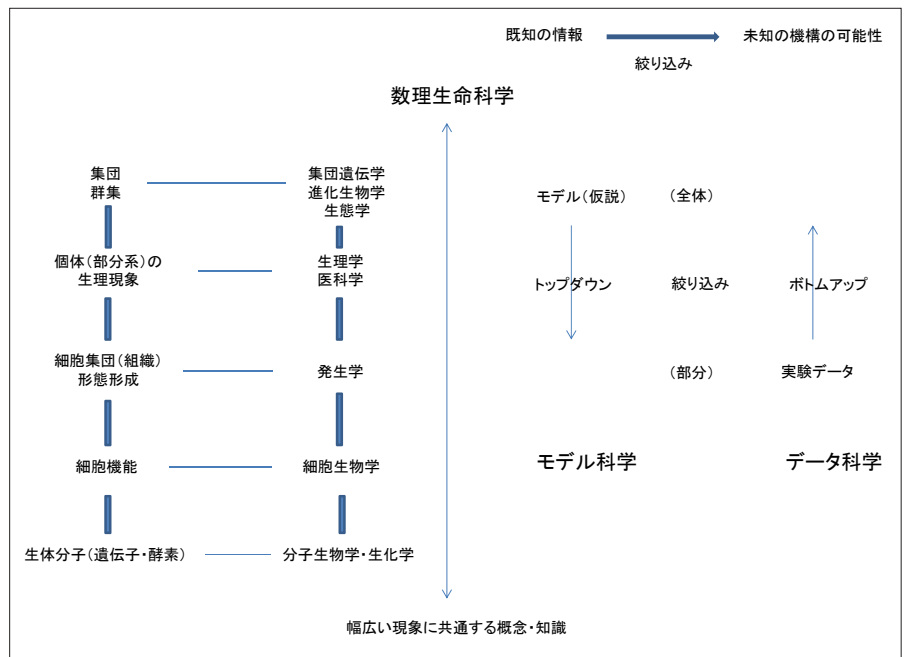
学、生物を研究する方がいました。いろいろなことがつながっているということが、今のゆるぎない確信です。数式や生命に現れているのは共通の源があ

るように思います。その源を求めて、今、領域の方々と共同研究を進めていくことができるのは、冥利と言えましょう。

My Fields



私の関わった純粋数学・応用数学・数理科学・数理工学



数理生命科学 - 数学協働プログラム提言から

生物を数理を使って理解する



研究代表者 **久保田 浩行** 九州大学生体防御医学研究所・統合オミクス分野 教授

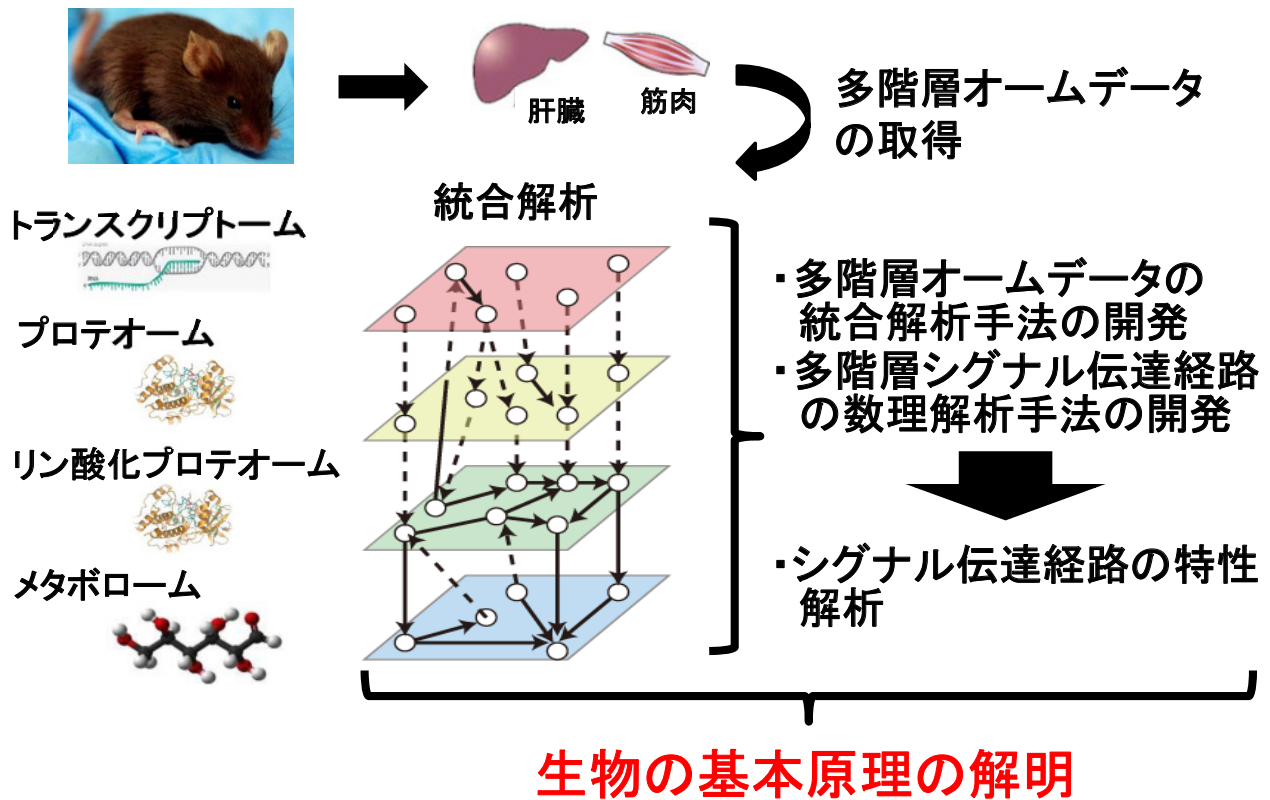
私のバックグラウンドは生物学です。その私がシステム生物学の世界に身を投じておよそ10年の月日が経ちました。私がシステム生物学の研究を始めるきっかけとなったのは、ある先生のシステム生物学の授業を盗み見(?)していたことに遡ります。その授業はいわゆる“普通の”生物学を学んできた私にとって、目から鱗が落ちるものでした。「生物を理解するのにこのような考え方があるのか」と。その時は、その後授業を行っていた先生の下で、私自身が数理解析を用いたシステム生物学を行うとは露程も思っていなかった。

数理解析を用いた研究は客観的かつ定量的な比較や推測が行えます。研究者の思考や直観は非常に優れている一方で、間違った結論を導くことも多々あります。特に、研究対象の分子の種類や得

られるデータ数が爆発的に増大している昨今の生物学において、このような結果を一研究者の頭で処理し、情報を抽出することは非常に難しく時間のかかる作業となります。このような生物学の潮流の中で、数理解析を取り入れる研究は必然の流れだと感じています。しかし、天文学や物理学のような他の分野と同様に、生物学においても、数理解析の結果を用いて解釈し最終的な結論を導くのは研究者であることに変わりはありません。つまり、あくまで数理解析は生物を理解するための「手段」なのです。

生物はDNA・RNA・タンパク質・代謝物など、いわゆる「階層」にまたがる数十万にも及ぶ分子によってその生命現象が制御されています。また、近年の測定技術の進歩により、これらの各階層の網羅的データ(オームデータ)が高

精度かつスループット良く得ることが出来つつあります。つまり、多階層にまたがる「オームデータ」を統合することは、生物の全体像を理解する上で避けて通れない課題となっています。しかし、これらのデータの統合ならびに情報の抽出を一研究者の頭で処理することは不可能です。そこで現在、われわれの研究室では、実験と数理解析の両面からこの問題に取り組んでいます(Cell Rep., 2014, Trends Biotech., 2016)。具体的には、インスリンシグナル伝達経路を中心に、統計的手法を含む数理解析手法を駆使して新規経路の同定や、生物の基本原理の解明に取り組んでいます。そして、この研究が新しい学術領域の創成に繋がることを目的としています。



20,000種ヒトタンパク質アレイで パワープレースクリーニング



研究代表者 **澤崎達也** 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 教授
 研究分担者 **高橋宏隆** 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 講師

細胞内シグナル伝達の多くは、タンパク質同士が相互作用し、翻訳後修飾を介して下流へと情報が伝達される。このシグナル伝達経路を分子レベルで理解するためには、シグナル伝達に関わるタンパク質の相互作用パートナーを見出すことは非常に重要である。これまでの研究において、培養細胞を用いた免疫沈降や質量分析、Y2H解析などにより、多くのシグナル伝達に関わる重要な因子が同定されている。しかし、これら生細胞を用いた解析では、細胞内において発現量が著しく低いタンパク質や、限られた細胞種でのみ発現するタンパク質を同定することは容易ではない。我々は、愛媛大学で開発されたコムギ

無細胞タンパク質合成系を用いて、酵素活性や構造などで分類した数十～数百の組換えタンパク質を96穴プレートや384穴プレートのそれぞれのウェルに配置した、プロテインアレイの構築に成功している。さらに、これら多検体のタンパク質を用いて、ハイスループットかつ高感度な相互作用解析法であるAlphaScreen法を基盤に、リン酸化やユビキチン化、プロテアーゼ切断の標的タンパク質の探索を行い、生理学的に重要な新規相互作用を数多く同定してきた。本領域研究ではこの技術を応用し、ヒトの約2万種類の遺伝子を組換えタンパク質として合成・アレイ化した20K-HUPA (20K-HUPA) を

用いて、ヒトゲノムにコードされるほぼ全てのタンパク質を対象に、標的タンパク質の相互作用パートナーを一網打尽にスクリーニングできる解析技術の開発を進めている。既に我々はNF- κ Bの活性化に重要な役割を担う直鎖型ポリユビキチン鎖(M1-Ub)をベイトに、20K-HUPAスクリーニングを実行した(図1)。その結果、M1-Ubに結合する50種類以上のヒットが得られたが、その中にはNEMOやHOILといった既知のM1-Ub結合タンパク質が複数含まれていた(図2)。さらに新規に見出されたタンパク質もその多くがユビキチン結合ドメインを持っており、現在これらの詳細な機能解析を行っている。今後このアッセイ系を用いて、我々や、領域内の他の班員が解析対象とするタンパク質の相互作用パートナーを網羅的に同定していく予定である。余談だが、20K-HUPAのタンパク質は54枚の384穴プレートに分注されており、このオリジナルプレートからアッセイ用の384穴プレートに0.5 μ Lずつ分注する必要がある(図1参照)。現在の自動分注機の設定では384穴プレート1枚あたりの分注に3分、54枚で約3時間かかり、その間実験者は3分間隔でやってくるプレート交換やシール張り作業を黙々と続けることになり、研究室の多くの学生から恐れられる実験となっている。

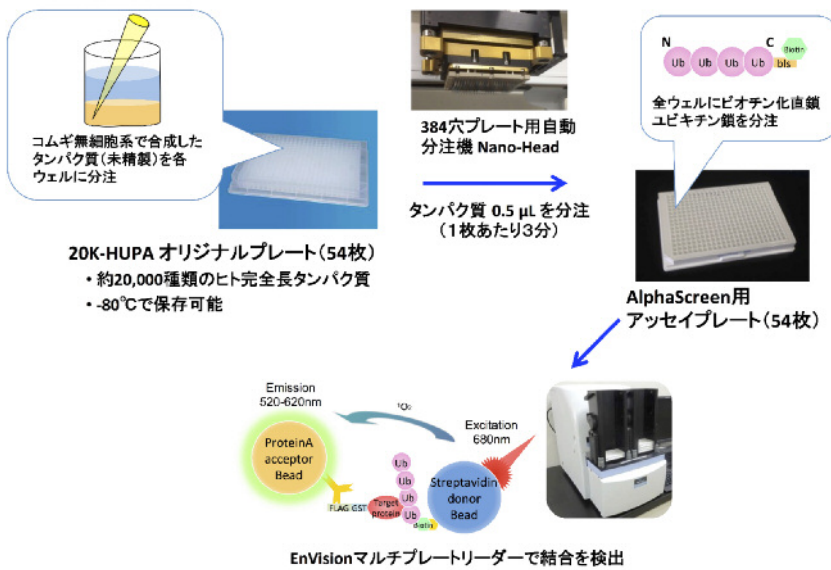


図1. 直鎖ポリユビキチン鎖をベイトとした20Kスクリーニングの概要

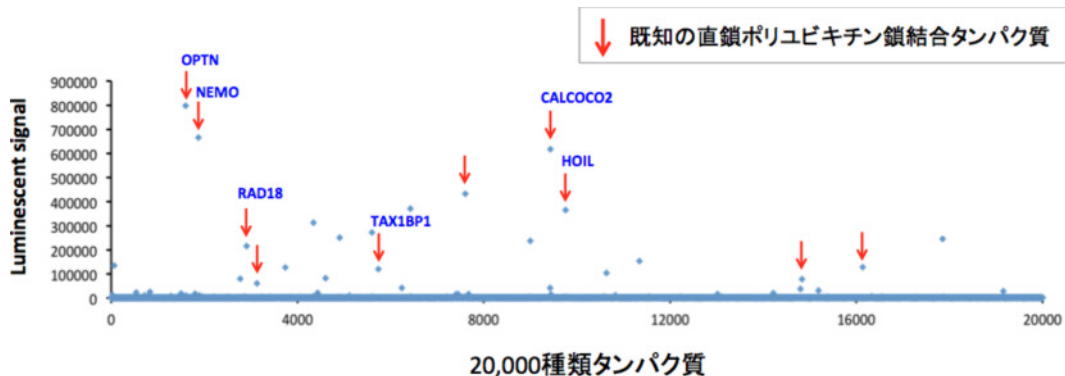


図2. 20K-HUPAを用いた直鎖ポリユビキチン鎖結合タンパク質スクリーニングの結果

分析科学と情報科学の融合が生み出す プロテオミクス医学の最前線

研究代表者 **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
 研究分担者 **秦 裕子** 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 技術専門員



21世紀の生命科学研究における中核の一端を担うオミクス研究においては、超高感度ショットガン解析を可能とする nanoLC-MS/MS 型質量分析システムの急速な技術進展により、数千から一万種類に及ぶ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ます。私たちの研究室では、最先端の nanoLC-MS/MS 測定技術を基盤として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)を包括的に計測・定量し、シグナル伝達をはじめとする複雑な生命システムを規定する制御理論の解明に向けて、主にがん化シグナルを対象とした医科学研究を推進しています。現在までに、安定同位体によるタンパク質ラベル化技術を活用した高精度かつ網羅的な定量計測技術基盤を確立すると共に、大規模な定量プロテオーム情報に基づくネットワーク解析を行うための数理科学・統計科学技術の開発を並行して進めてきました。研究所内外の各種疾患解析をリードするグル

ープとの共同研究を通して、乳がん・脳腫瘍など疾患ごとのシグナル伝達ネットワークの特性をシステムレベルで記述し、刺激や摂動によって活性が変動するシグナル因子群に着目した数理モデルの構築や多角的なパスウェイ解析を通して細胞運命制御を担う鍵因子の体系的な同定に成功しています。今後、リン酸化、ユビキチン化、アセチル化などの翻訳後修飾による複合的なタンパク質相互作用ネットワーク制御機構の解析に向けて、分析科学・情報科学双方の技術基盤をさらに深化させ、シグナル因子が織り成す複雑な生命システムの定量的な摂動による細胞制御を可能にする方法論の開発を進めていきたいと考えています(図1)。

最近、本研究所では最先端の医科学研究を支える分析技術に興味を持ち、見学に訪れる中学生・高校生の数が年々増加しつつあります。次世代を担う若い皆さんの溢れる好奇心に応えるべく、私たちの研究室では最先端の質量分析技術を紹介するアウトリーチ活動を積極的

に行っています(図2)。高精度の計測技術によって取得される膨大なプロテオーム情報には、機能未知の相互作用因子や今まで全く想定されていなかった翻訳後修飾に関するデータが大量に含まれています。これらの情報を起点として分子細胞生物学、構造生物学、ケミカルバイオロジー、数理生物学、システム生物学との有機的なシナジーを生み出すことが、本新学術領域研究における私たちのミッションであると考えています。5年間の領域活動に対するご支援の程、どうか宜しくお願い致します。



図2. 研究室見学の様子

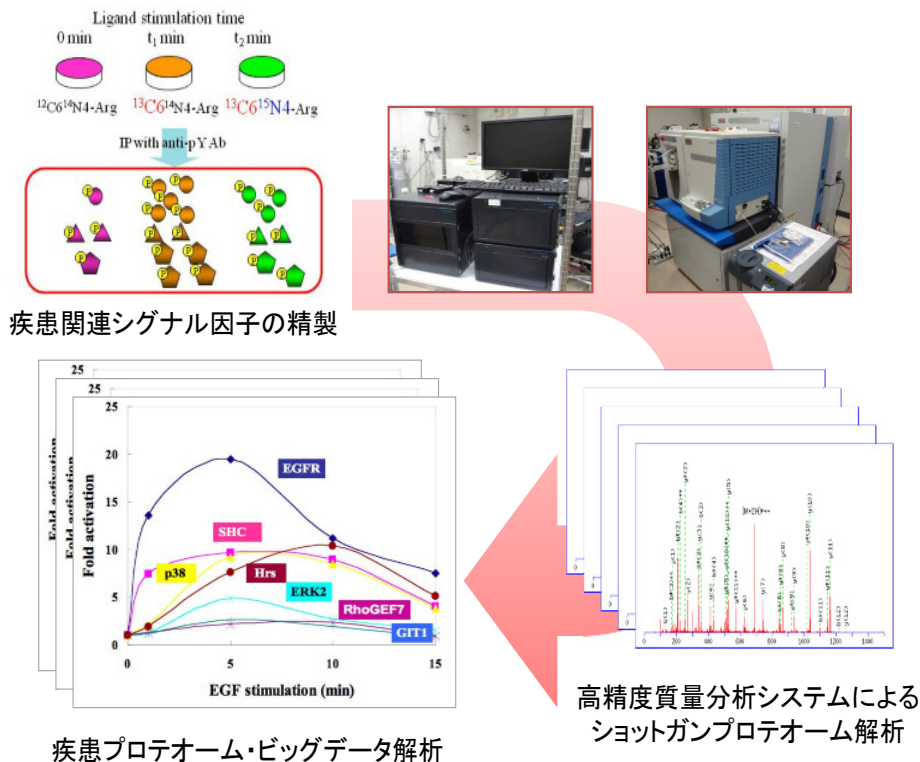


図1. ショットガンプロテオミクスに基づく統合的ネットワーク解析の流れ



井上 純一郎 先生



武川 睦寛 先生



鈴木 貴 先生



岩見 真吾 先生



倉田 博之 先生



尾山 大明 先生

新学術領域「数理シグナル」第1回シンポジウム “「数理シグナル」学術領域の創出” 開催のご報告

(平成29年2月11日 東京大学医科学研究所にて)

東京大学医科学研究所・分子シグナル制御分野 助教 久保田裕二

去る2月11日、東京大学医科学研究所にて、文部科学省新学術領域研究「数理シグナル」研究班による第一回公開シンポジウムが開催されました。本シンポジウムでは、領域内から武川睦寛先生、井上純一郎先生、鈴木貴先生、尾山大明先生の4名が講演者として参加し、本学術領域の特色である「生命」と「数理」の異分野連携の重要性について、最新の研究トピックを交えながら講演されました。加えて、特別講演として領域外から岩見真吾先生(九州大学)、倉田博之先生(九州工業大学)がご参加され、数理科学

的手法を用いた生命現象の解析研究についてご紹介頂きました。

領域代表である武川先生の挨拶の後、まずは計画班員(井上先生、武川先生、鈴木先生)による講演が行われました。コーヒープレイクを挟み、後半は岩見先生、倉田先生、尾山先生による発表が行われました。最後にポスター発表による若手研究交流会が開催され、研究分野の垣根を越えた意見交換が大に行われました。本領域が発足して一回目の公開シンポジウムでしたが、当日は予想を超える100名以上の参加者が集まり、大盛況のうちにシンポジウムの幕を閉じることとなりました。

子 RelB は、部分分解を経て核移行することにより標的遺伝子の発現を誘導しますが、今回井上先生らは蛍光蛋白質を融合した RelB 発現細胞株を樹立することで、RelB の細胞質—核局在の周期的な振動を観察すると共に、その動的挙動が NF- κ B 経路による生理機能の制御に重要であることを示されました。

武川 睦寛 先生 (東京大学) 「MAPKシグナルおよび ストレス顆粒形成による 細胞機能の制御と疾患」

武川先生は MAPK 経路による生体機能制御機構の全容解明に取り組み、特に癌遺伝子による ERK-MAPK 経路の異常活性化に伴って発現量が増加する、発癌関連シグニチャー遺伝子の同定と機能についてご発表されました。また、ストレス顆粒と呼ばれる細胞内構造体がストレス応答 MAPK (p38/JNK) 経路を抑制的に制御することを示すと共に、ストレス顆粒形成機構の分子動態について数理シミュレーションを用いた解説をされました。

井上 純一郎 先生 (東京大学) 「1細胞イメージングによる 非古典的NF- κ B活性化経路 のダイナミクス」

井上先生は生体機能の調節に重要な NF- κ B 経路を中心とした研究を展開されており、同経路の下流で機能する転写因子の分子動態についてご発表されました。非古典的 NF- κ B 経路で活性化される転写因



シンポジウム会場となった
東京大学医科学研究所・附属病院棟

シンポジウム風景。各講演後には
多数の質疑応答が行われました。





コーヒーブレイク中でも活発なディスカッションが行われました。

鈴木 貴 先生 (大阪大学) 「シグナル伝達の数理モデリング - 減衰振動とリン酸化」

鈴木先生は細胞内シグナル伝達を介した生命動態の本質を、数理モデリングを通して定性的かつ定量的に理解、予測することに取り組まれておられます。本シンポジウムでは、今回新たに構築されたNF- κ Bのリン酸化による転写活性制御モデルを紹介され、その減衰振動がHoffmannモデルの数値シミュレーション解析を用いることで数学的に説明できることを、最新のデータを交えながら示されました。

岩見 真吾 先生 (九州大学) 「数理科学的手法を駆使したウイルス学研究」

岩見先生は数理科学的手法を駆使した臨床、実験データの定量的解析を専門とされております。本シンポジウムの特別講演では、宿主（細胞）とウイルス感染に関する様々な数的データを基に数理モデル構築やコンピュータシミュレーション、統計的手法による定量的な解析を行うことで、生体内でのウイルス感

染動態を包括的に理解、予測する“ウイルスダイナミクス”の方法論を解説して下さいました。

倉田 博之 先生 (九州工業大学) 「設計原理に基づく大規模生体分子ネットワークの動力学モデルの開発」

倉田先生は、細胞の生存や代謝など重要な生理機能を司る、生体分子の大規模ネットワークに着目されており、今回のご講演では、反応メカニズムに基づいたコンピューターシミュレーションについてご紹介頂きました。また、生体分子のネットワークシステムを詳細に解析することで、刺激に対する細胞応答の様々な動態（増幅や振動など）の分子メカニズムが説明できることを解説されました。

尾山 大明 先生 (東京大学) 「高精度プロテオミクスによるシグナル伝達制御機構の数理ネットワーク解析」

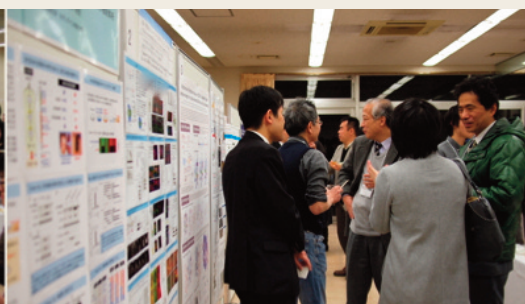
尾山先生は細胞内シグナル伝達複合体の構成分子群や、その翻訳後修飾の包括的、定量的な動態解析を

通して、生体機能の作業原理の分子的理解に取り組まれておられます。今回、最新型の高感度質量分析技術により細胞内情報伝達のダイナミクスを計測する方法論に加え、蛋白質リン酸化の大規模定量データを用いたネットワーク解析の最新の成果についてご講演されました。

最後に、武川先生からシンポジウム全体のまとめをしていただき、場所を白金ホールに移してポスター発表による若手研究会を開催しました。今回は計画班の若手研究者や大学院生を中心にポスター16演題が掲示され、活発な意見交換が行われました。

ポスター会場では大勢の参加者が、分野の隔てなく真剣かつ活発な議論を交わす光景を目の当たりにして、今後は本領域が様々な異分野間の連携を促進し、新たな研究領域を生み出す場となることを強く感じました。

ポスター会場の様子。異分野間での活発な議論が行われました。



編集後記

平成28年度に新たに立ち上がった新学術領域研究「数理シグナル」は、6つの計画班で初年度のスタートを切りました。今回のNewsletter第1号では、計画班員の先生方にご執筆をお願いし、研究テーマから研究室独自のトピックスに至るまでざっくばらんにご紹介頂きました。また、平成29年2月に行われた第1回公開シンポジウムに關しまして、武川班の久保田裕二先生からホットな開催報告をお寄せ頂きましたので、是非併せてご覧下さい。本領域が目標としている生命科学と数理科学の融合に向けた息吹を感じ取ってもらえると幸いです。来年度からは公募班も加わり、領域活動は一気に加速することと思われまますので引き続きご支援の程、どうか宜しくお願い致します。

(尾山 大明)

新学術領域研究「数理シグナル」ニュースレター

発行日 平成29年3月
発行 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)
数理解析に基づく生体シグナル伝達システムの統合的理解
領域代表者 武川睦寛
東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野
〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
TEL:03-6409-2156 FAX:03-6409-2157
E-mail: <info@math-signal.com>
<http://math-signal.umin.jp/>
編集 尾山 大明

A decorative horizontal band at the bottom of the page features a blue grid pattern that recedes into the distance, creating a perspective effect. The grid lines are thin and light blue, set against a darker blue background.

<http://math-signal.umin.jp/>