

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

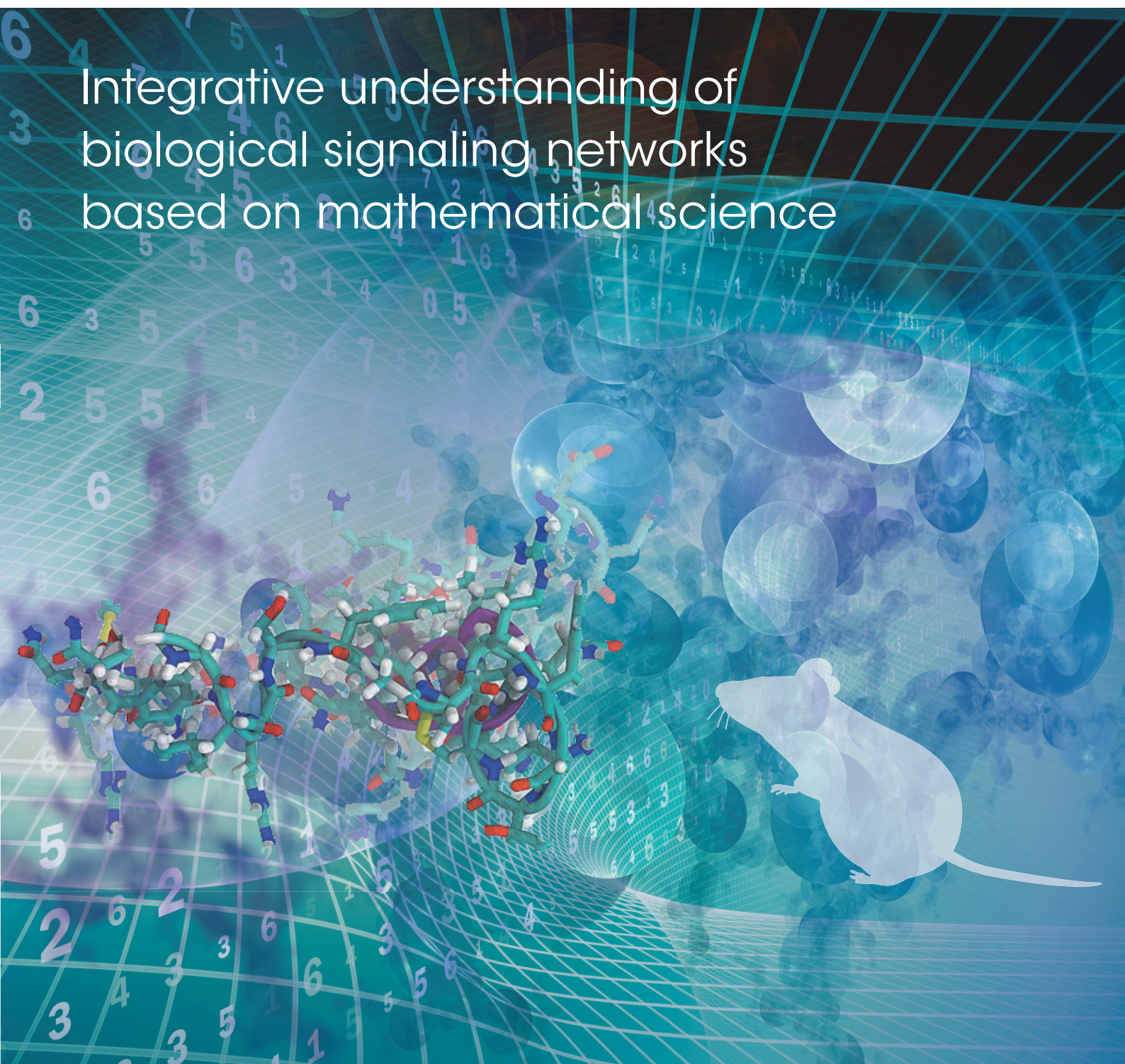
研究期間：平成 28 年度～平成 32 年度

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



# 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

- 2 花房 洋 名古屋大学・理学研究科・准教授
- 2 岡田 雅人 大阪大学・微生物病研究所・教授
- 3 松本 雅記 九州大学・生体防御医学研究所・准教授
- 3 橋本 博 静岡県立大学・薬学部・教授
- 4 仁科 博史 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
- 4 篠原 久明 山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・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

- 5 澤井 哲 東京大学・大学院総合文化研究科・教授
- 5 難波 大輔 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授
- 6 岩楯 好昭 山口大学・大学院創成科学研究科・准教授
- 6 池ノ内 順一 九州大学・理学研究院・教授

### A03 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発

- 7 末次 志郎 奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授
- 7 小柳 光正 大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授
- 8 佐甲 靖志 国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員

## 最新研究成果紹介

- 9 久保田 浩行 九州大学・生体防御医学研究所・教授
- 10 澤崎 達也 愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授
- 11 藤田 宏明 京都大学・医学研究科・助教
- 12 岡田 雅人 大阪大学・微生物病研究所・教授
- 13 池ノ内 順一 九州大学・理学研究院・教授
- 14 堀 雄一郎 大阪大学・工学研究科・准教授

15 計画班員

16 公募班員

17 編集後記

# 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

2016年度からスタートした、本新学術領域研究「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）も、今年で3年目を迎え、研究期間の半分が終了致しました。特に本年度は中間評価ヒアリングがあり、これまでの領域のアクティビティーを取り纏めて報告書を作成しましたが、これは領域運営を自己点検する大変良い機会となりました。計画班員・公募班員、およびご支援頂いた皆様のおかげで、本領域の目標である「生命医科学と数理科学の融合研究」が着実に進展しつつあるのではないかと思います。領域代表としてここに改めて深く感謝いたします。一方で、本領域のさらなる発展に向け、今後一層の努力が必要であるとも感じております。引き続きご支援とご協力の程、何卒よろしくお願いいたします。

さて、前号のNewsletterでは、公募班員の約半数の先生方に研究室のトピックスやユニークな話題などを自由な形式でご紹介して頂きました。今回は、紙面の都合上前回掲載しきれなかった班員の先生方にご執筆をお願いしました。また、本領域の研究活動も中間点にさしかかり、異分野連携を中心に多くの研究成果が出始めておりますので、本領域から最近発表した主要な成果についてもご紹介したいと思います。今回も編集を担当して頂いた尾山大明先生のお陰で、読んで楽しいものにまとまったと自負しております。どうかご一読ください。



## LRRK2よりマイナーだが実は面白いLRRK1の機能解明を目指して

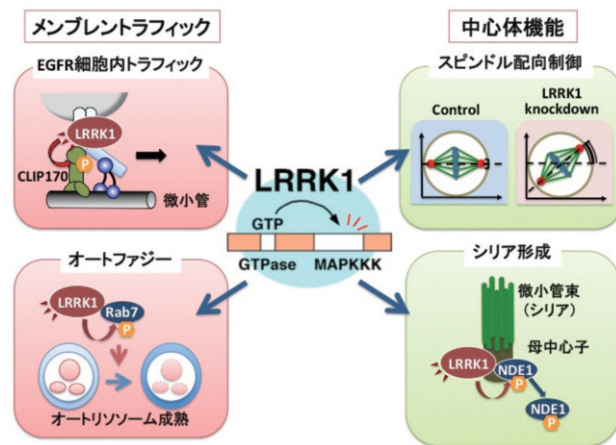
花房 洋

名古屋大学・理学研究科・准教授

私たちのグループでは、『細胞内シグナル伝達の作用メカニズムの解明と、それらが細胞機能のどういった局面で働いているのか明らかにしたい』というモチベーションで、日々研究を行っています。現在は、ROCOファミリーキナーゼの一つLRRK1の機能に注目し解析を進めています。LRRK1は分子量が250kDaもある巨大なタンパク質で、Ras様GTPaseドメインとMAPKKK様キナーゼドメインを持つユニークな分子です。我々は構造的な面白さからLRRK1の研究を始めたのですが、その直後には、ファミリー分子LRRK2が家族性パーキンソン病の原因遺伝子であることが報告され、世界中でLRRK2の研究が精力的に進められました。もしやLRRK1もパーキンソン病発症に関係してる！？と、密かに期待しましたが、その後、LRRK1がパーキンソン病に関係するという報告はほとんどなく、網羅的な解析でもパーキンソン病患者でLRRK1の変異体は見つ

ていないようです。初期の頃は、(研究費の申請書にも)パーキンソン病関連遺伝子！と盛んにアピールしていたのですが、最近はそんなことも言えない状況です。パーキンソン病はともかく、我々はLRRK1がEGFR細胞内トラフィックなどメンブレントラフィックの制御と、中心体の機能制御という、二つの局面で重要な働きをしているこ

とを明らかにしてきました。最近では、日々発表される膨大なLRRK2論文を見るたび、LRRK1がパーキンソン病原因遺伝子でなくて良かったのかも。。。と思っております。LRRK1の作用機構解明を進める中で、いつかLRRK2と共通の機構が出てこないかな？と少し邪まな期待も持ちつつ研究を進めています。



## SrcからmTORC1シグナルへ

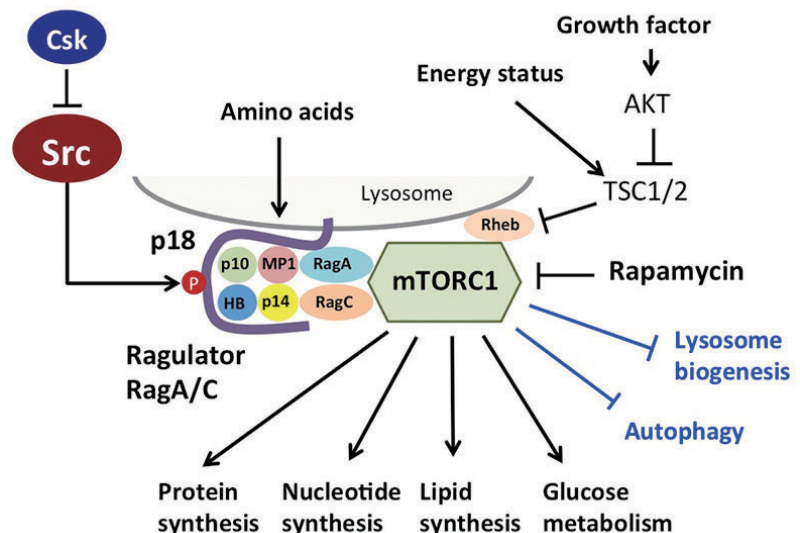
岡田 雅人

大阪大学・微生物病研究所・教授

私達は、Srcチロシンキナーゼという世界で最初に同定されたがん原遺伝子産物の機能と制御機構に関する研究を四半世紀以上にわたり続けています。その過程で、Srcの新しい基質としてリソソームの脂質ラフトに局在する小さなアダプター様分子を同定して、分子量からp18と命名しました。当初は、ノックアウトするとリソソームが変になって胎生初期に死んでしまうことぐらいしか分かっていませんでしたが、その後の解析や外部からの情報により、p18がmTORC1シグナルの制御を担うきわめて重要な足場タンパク質であることが明らかとなりました。自分達で同定した分子は、「ノックアウトマウス作製から構造解析まで責任を持ってやる」ことを信条としていますので、p18が構成するRagulatorとmTORC1と結合するRag GTPaseとの複合体の構造解析を本領域研究として発表させて頂きました。ところが、複数のグループから同じ構造が同時期

に発表され、この分野の競争の激しさ厳しさを思い知らされました。ReviewerやEditorとのやりとりを今思い起こしますとゾッとします。ですが、

本当のことは自分で確かめたいと思います、p18に関する研究を懲りることなく続けています。



SrcからmTORC1シグナルへ



## プロテオーム技術で生命研究を加速したい！

松本 雅記 九州大学・生体防御医学研究所・准教授

私はタンパク質の分析を生業とする生化学者です。もともとは細胞周期などの生命現象に興味を持ち研究をスタートしましたが、その後、その制御に関わる翻訳後修飾であるユビキチン化やタンパク質リン酸化に関する研究を行うために導入した質量分析計に魅了され、今ではすっかりプロテオーム研究の技術や方法論の開発に軸足を移してしまいました。質量分析計は今やあらゆる生物学領域において欠かすことのできない手法で、多くの研究者が利用する身近なものになっています。私が質量分析を始めた頃は、非常に敷居が高い難しい技術であったことは確かですが、今や装置の性能はもちろん、使い勝手や堅牢性も格段に良くなっていて、単なるタンパク質同定やリン酸化の同定であれば、誰でも簡単に結果を得ることができるようになっています。その一方で、質量分析計を利用した新たな手法やインフォマティクスは次々と発表されており、私たちのよう

な質量分析オタクでも最先端の技術や手法をフォローするのに一苦労しています。そんな中で、世界をあととおどろかせるような新たな解析技術、そして誰にでも役に立つ技術を提供できる

ように日々精進しています。幅広い生命科学研究者との交流が新しい技術開発の種になることも多いと思いますのでどうぞよろしくお願いいたします。



質量分析室の風景

定性から定量まで幅広いアプリケーションに対応した質量分析計が稼働しています。



## 先生、Hisタグ切りますか？

橋本 博 静岡県立大学・薬学部・教授

私たちの研究室ではX線結晶構造解析による構造生物学的研究を行っており、結晶が得られないと研究は進まない。構造生物学の技術的な進歩は目覚ましいが、タンパク質の結晶化に関しては未だ王道は無く、たまたま上手くいったということが珍しくない。数年前のことである。私たちは、とあるタンパク質の結晶化を行っていた。当初、GSTタグを利用してタンパク質を調製していたが、結晶化は難航していた（当然GSTタグは除去）。そこで、調製法を変えることで何かが変わることを期待し、タグをHisタグに変更した。タンパク質のN末端側に付加されたHisタグはTEVプロテアーゼによって除去できるが、工程を減らすためにHisタグを残したまま結晶化を試みたところ、複数の条件で良好な結晶を得た。結晶内の相互作用を見てみると、プロテアーゼ認識配列の一部（LYF）が隣の分子と特異的な相互作用をしていた（図1）。以前の調製法では付加残基が

異なるため、このような相互作用は形成できない。また、Hisタグを除去すると上記LYFも失われ、このような相互作用は期待できない。最近、別のタンパク質でもプロテアーゼ認識配列の一

部が結晶内のパッキングに関与していた。以来、「Hisタグ切りますか？」と聞かれたら、「まずは切らずに結晶化してみよう」と答えている。

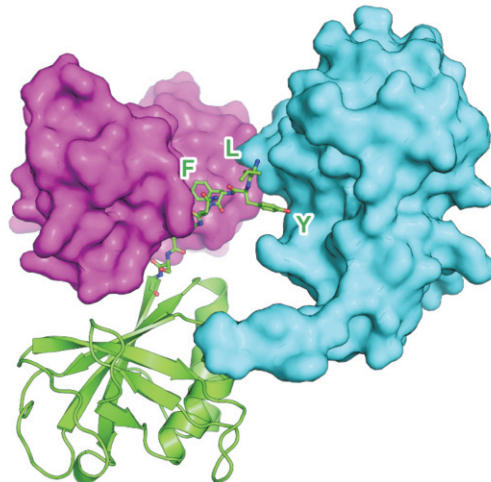


図1 結晶内のパッキング  
緑の分子のN末端が隣の分子（シアンとマゼンタ）と相互作用している



## 七転び八起き

仁科 博史

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

本号はシニア公募班員執筆（若手は前号）ということで、気の利いたメッセージを書こうと思いましたが、七転び八起きの研究人生なので、残念な話を書きます。私はJNKシグナル伝達系とHippo-YAP経路の観点から脊椎動物の3D器官形成機構の解明を行っています。前者は幸い本公募班で論文化でき、今後の数理モデル構築への展開を期待しているところです。一方、後者に関しては、つい最近転んでしまいました。「細胞外からの物理刺激をインテグリンやFAKが認識し、Factor XやYを介してYAPの核内移行が促進されるという」仮説(公募班HP参照)を立て、これらの探索を行っています。Nature誌の8月22日号になんとFactor Xの模範答案が報告されました。私たち

が予想していた以上に多数のシグナル分子の介在が示されました。しっかりした研究です。振り返ってみると、これまでも類似の経験をしてきました。50歳後半のシニア研究者のはずで

すが、「ポーっと生きてんじゃねえよ！」と叱られそうです。自分だけのユニークなアイデアと競争力が必要であると実感しています。だけど、次は頑張るぞと何故か元気です。



## 数理シグナル研究によるシステム免疫学への貢献を目指して

篠原 久明

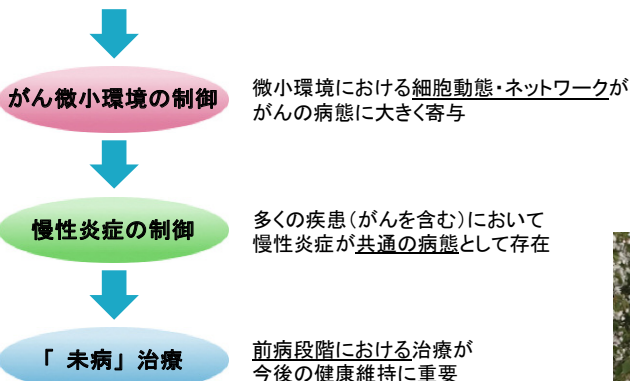
山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・教授

公募班の篠原と申します。今年度より現所属の山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部に着任しました。本学部は山口県内初の薬学部として今年度より設置されたため、まだ学部1年生しか在籍していませんが、「薬学をとおして人の健康を守る」という信念のもと、教育・研究を実施しています。

私はこれまで分子生物学的・遺伝学的知見から免疫細胞シグナルの解析を試み、数理解析も駆使し、B細胞活性化を制御する分子システムの全容解明を目指してきました。こうした経験を活かし、免疫シグナルの解析を研究の柱として分子生物学的実験から数理モデル解析など分野を横断する手法を積極的に用い

て免疫細胞を含めた種々の細胞分化を制御するシステムの解明にも取り組みます。さらには、細胞分化システムの制御機構の機序をもとに、がん微小環境の機能や慢性炎症の制御を可能にする具体的な戦術を確立し、がんや炎症性疾患に至る前の「未病」という状態から実際の病態への遷移を阻止する新たな治療法の開発も構想しています。将来的には、「システム免疫学」への貢献を経て、人の健康に尽力していきたいと考えています。

### 細胞分化を制御するシステムの解明



研究方針



山口東京理科大学（竜王山からの眺め）



## 書籍紹介「定量生物学」

澤井 哲

東京大学・大学院総合文化研究科・教授



定量生物学とは quantitative biology の和訳である。そう聞くと、分子生物学分野の方の中では、かの Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology を思い浮かべる方もいるのではないだろうか。なにやら歴史の彼方に忘れ去られた語感が復活してきたのは、2000年付近からであろうか。いわゆるシステム生物学の広がりの中で、いわゆるオーミクスの研究にとどまらない、物理系、工学系、数理系のフレーバーが濃い研究で特徴づけられる。例年の国際会議 q-bio ならびに winter q-bio はすっかり定着した感があるが、国内でも有志が、定量生物学の会を毎年開催し、かれこ

れ10年を重ねた。本新学術領域の皆様でも、過去に参加された方も多くいらっしゃるだろう。似たような疑問や興味、意見や手法などを交換できる貴重な場となっている。さてこの本、その流れの中で進んできた、日本国内の研究紹介、実験手法、解析手法などの特徴、用いられている数理について、300ページ近くにわたってまとめられている。1章寄稿させていただいている身としては、多少のひいきはあるだろうが、入門者にとっても、現場の研究者にとっても、読み応えのある充実した内容である。ぜひ一冊手にとってみていただきたい。



## 表皮幹細胞コロニー形成の数理を皮膚再生医療へ

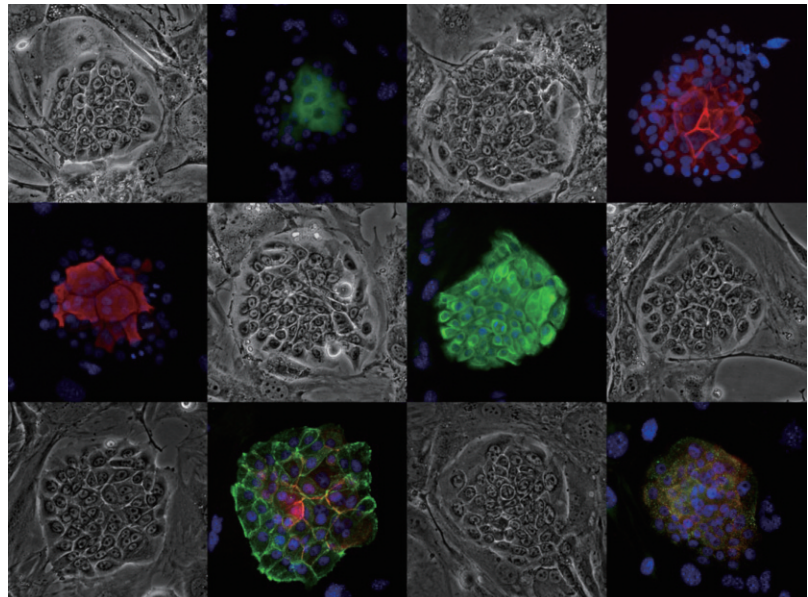
難波 大輔

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授

大学院のときに、皮膚の発生生物学、ポストドク時代には、EGFファミリー分子の機能解析の研究を行ってきた私は、次に皮膚の幹細胞研究を行うため留学することにしました。留学先のラボでは、マウスなどを用いた皮膚幹細胞の基礎研究だけでなく、ヒトの表皮幹細胞から生体外で表皮を再構築し、それを移植することで、重度の火傷や遺伝病の患者さんを救うための研究も行っていました。ラボで研究を開始して間もなく、同僚からマウス線維芽細胞の中に浮かぶヒト表皮幹細胞のコロニーを見せてもらったときに、私はその美しさに感動しました。一個の幹細胞が分裂を繰り返し見事な円形のコロニーを作りながら力強く成長する様、さらに、重層化しながら周囲のコロニーと融合し、最終的に一枚の培養表皮シートとして患者を救うその健気さ。以後、私はこのコロニーの美しさに魅せられて研究を続けてきたと云っても過言ではありません。自然界に存

在する美しいものの背後には、必ずそれを生み出す数理が存在します。我々は、本領域の支援を得て、このヒト表皮幹細胞コロニーの美しさの背後に潜

む数理を明らかにし、それを最終的には表皮幹細胞を用いた皮膚再生医療の更なる発展につなげたいと考えています。





## 自然から学ぶ

岩楯 好昭

山口大学・大学院創成科学研究科・准教授

春は実験どころではありません。なぜなら瀬戸内海中のチヌが大挙して沿岸に押し寄せるからです。私達の研究室では魚の表皮細胞ケラトサイトを実験材料にしております。毎年この時期になると、釣り竿とケラトサイト採集セットを持って山口のとある島までせっせとチヌを釣りに行かねばなりません。

釣りは魚が食いつくまでは知的な戦略のゲームです。魚が食いついた瞬間に竿をしならせ魚を寄せるスポーツに変わります。そして最後は命のやり取りです。リールで糸を巻き取って海中から見えてくるチヌの様子は、背びれが寝たスーパーの魚とは違うし、分厚いアクリル水槽の向こう側にいて決して手の届かない水族館の魚とも違います。生きた魚でその命を支配しているのは自分なのです。釣りに行くと生物学科にいながら実は生き物を全然知らない学生も、命ってなんなのかを少し感じてくれることでしょ。

残念ながら今年はメバルばかりでした。ケラトサイト採集セットを忘れたせいかもしれません。学会発表のポスターに釣り大会で釣った魚を抱えた

写真を載せるのが私達の研究室の掟です、たとえ八オコゼしか釣れなくても…。



## 動的な細胞膜構造の構築メカニズムの理解を目指して

池ノ内 順一

九州大学・理学研究院・教授

私は2013年に現在の所属であります九州大学理学研究院に着任し、独立した研究室を立ち上げる機会を得ました。着任時は、私と前所属から付いてきてくれた修士2名の3名でのスタートでしたが、現在は私以外に助教1名、技術補佐員1名、博士2名、修士2名、卒研生4名の計11名の研究グループになりました。研究室では、上皮細胞に存在する様々な細胞膜構造の形成メカニズムの解明を中心的な研究テーマとして、日々研究に取り組んでいます。

上皮細胞には外界からの物質の吸収に関わる微絨毛、上皮細胞同士の機械的な結合と情報伝達に関わる細胞間接着装置、細胞運動に関わるブルブなど、特徴的な形態を示す様々な細胞膜構造が存在します。ライブイメージング観察を行いますと、これらはいずれも極めて動的な振る舞いを示します。例えば微絨毛は15分程度の間隔で伸長と退縮を繰り返しますし、ブルブはさらに動的で2分程度で拡大と退縮を繰

返します。

細胞膜構造の研究は、電子顕微鏡による形態観察を端緒として、これまで細胞膜構造を構成するタンパク質の同定に関する研究が主でした。今後は、「動的に振る舞う細胞膜構造の形成メカニズムをどのように理解するか」という視点が重要であると考えます。細

胞膜構造のダイナミクスの特徴を掴むうえで、数理シミュレーションは極めて重要な役割を果たします。本新学術領域で、数理を専門とされる研究者の方々との交流を通して、多くの示唆を得ることができました。今後ともご指導のほど宜しく申し上げます。



2018年6月から8月までタイからの短期インターンシップの学生を受け入れました。その送別会の写真です。(右から二人目:池ノ内)





## 超解像顕微鏡によるシグナル伝達タンパク質の解析

末次 志郎

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

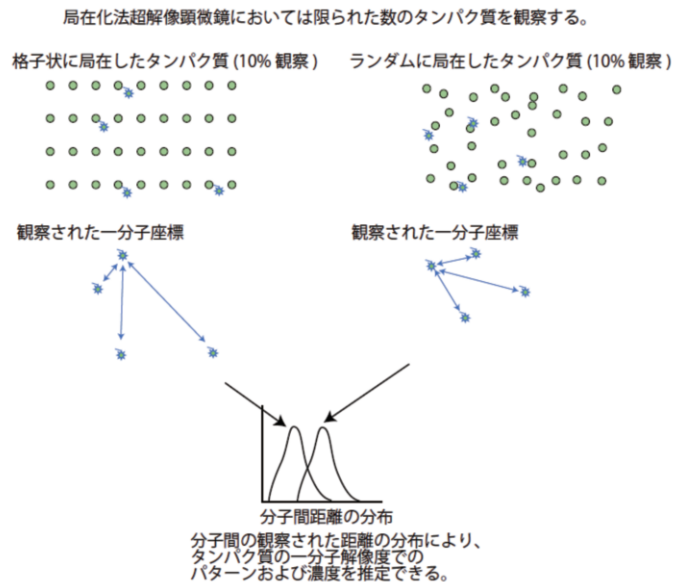
超解像顕微鏡は、確率的に発光する標識をつけたタンパク質などを用いて、1分子イメージングを多数繰り返すことにより、光学顕微鏡を用いつつも、1分子の座標を数十nmの精度で解析することのできる顕微鏡手法である。タンパク質一分子の大きさがおよそ<20nm程度であることを考えると、超解像顕微鏡は、タンパク質を一分子精度でマッピングできる可能性がある。

ところが、超解像顕微鏡においては、標識の揺らぎが問題となる。標識の揺らぎには主に2種類が存在し、一つは、抗体など間接標識を用いた場合、標識自体が確率的に生じることにある。この問題は、ゲノムに直接標識タンパク質を挿入することなどで回避できる。もう一つの問題は、確率的な発光のため、すべての分子が観察されたかどうか確かめることが難しい。

そこで、私たちは、まず、標識をゲノムに挿入し、次に、およそ数10万におよぶ発光したシグナルの総数と、調

べたいタンパク質の細胞平均濃度から求められる細胞の持つタンパク質総数を比較することにより、観察率がおおよそ5-20%であると推定した。さらに、観察されたシグナル間の距離の分布と、想定されたタンパク質の配置モ

デルから仮想的に作成したシグナル間の距離の分布を比較することにより、想定されたタンパク質の配置が細胞内で生じている可能性を示すことができた(理化学研究所 立川正志 博士との共同研究)。



## 生物多様性に学ぶツール開発

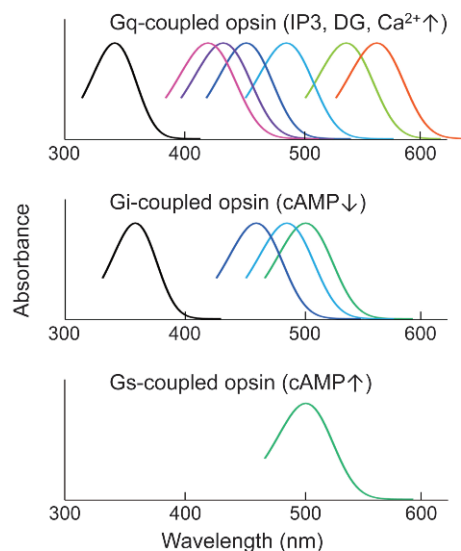
小柳 光正

大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授

シグナル伝達を自由自在にコントロールすることは、シグナル伝達研究者にとって究極の夢の一つですが、Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) が関わるシグナル伝達についてはそれが現実になりつつあります。時空間分解能が高い光刺激を使ってシグナル伝達を制御する「光制御」がそれで、GPCRシグナル伝達の場合、動物の眼で視覚を担う光受容タンパク質 (オプシン) が光作動型のGPCRであるおかげで可能となりました。私たちは現在、このオプシンをベースにした光制御ツールの開発を行っています。開発という物づくりのような印象を与えますが、実際のところ、ツールとして欲しいと思う性質のほとんどは天然 (動物) に存在しており、私たちはそれらを探索・発掘しているという感覚です。特に、光制御にとって重要な要素である光の波長、すなわちツールの波長感受性については、オプシンが色覚を支える分子であることから、いろいろな動物を

探索すれば、紫外光感受性から赤色光感受性まで豊富なカラーバリエーションが見つかります (図)。私たちは、それらを解析することによって得られた知識を使い、天然には存在しない波長感受性ツールの開発を試みるわけ

ですが、そう簡単にはいきません。やはり数億年の進化にはかなわないと思うと同時に、進化が作れなかったものを作るという試みは開発の醍醐味でもあります。



GPCR型光制御ツール (Gq共役型、Gi共役型、Gs共役型) の波長感受性



## 理化学研究所 細胞情報研究室

佐甲 靖志

国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員

理化学研究所の佐甲です。「1細胞ダイナミクスと相空間モデルによる情報処理ネットワークの解析法」という課題で参加させていただいています。

私たちの研究室は細胞内1分子計測技術を使って、主にErbB-RAS-MAPKシステムを研究してきたのですが、いろんな経緯でテーマが増殖し、今ではその他に、細胞極性を制御するPAR蛋白質のシステム、転写調節因子NF-kBのダイナミクス、3量体G蛋白質共役型受容体のシグナル伝達なども研究しています。研究内容は是非ホームページを見てください（と胸を張って言うにはもっと頻繁に更新しなければいけませんね）。

研究室は東京の隣の埼玉県和光市にあります。大学ではなく研究所ということで、学生はほとんどおらず（現在は常駐している大学院生は1名、共同研究で出入りしている人2名だけ）、研究

員はたくさんいますが、年々平均年齢が上がっていくのが寂しいところです。この領域の中でも共同研究が始まって、若者でちょっと賑やかになればよいのと思っています。是非よろし

くお願いします。毎年4月の始めに「細胞システムの動態と論理」というシンポジウムを開いています。来年は12回目になります。こちらもお暇があれば覗いてみてください。



### 数理シグナル 第二回・若手ワークショップ

日時：平成30年8月31日（金）～9月2日（日）

場所：滋賀県大津市「アヤハレークサイドホテル」



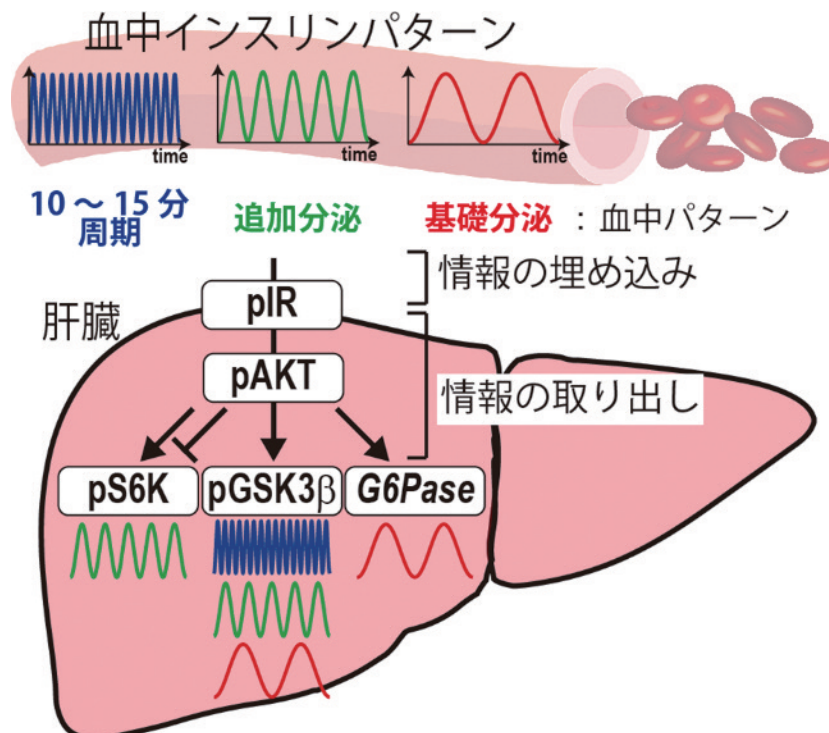


Kubota H, Uda S, Matsuzaki F, Yamauchi Y, Kuroda S.  
*In Vivo* Decoding Mechanisms of the Temporal Patterns of Blood Insulin  
 by the Insulin-AKT Pathway in the Liver.  
**Cell Syst.** 2018 Jul 25;7(1):118-128.e3

## *In Vivo* Decoding Mechanisms of the Temporal Patterns of Blood Insulin by the Insulin-AKT Pathway in the Liver

久保田 浩行 九州大学・生体防御医学研究所・教授

多くの血中ホルモンは特徴的なパターンを示し、その応答に重要であることが報告されている。例えば、インスリンは食後に分泌される追加分泌や平時から微量に分泌されている基礎分泌、そして10～15分程度の周期的分泌からなることが知られている。そして、これらの分泌パターンとインスリン作用や糖尿病の関係性が報告されている。しかし、生体内におけるこれら血中パターンの意義は不明のままであった。我々は、ラットの肝臓を用いた生物学的な実験と微分方程式モデルを用いた数理解析を行い、血中のインスリンパターンが肝臓のシグナル分子を選択的に制御できることを明らかにした(図)。さらに、インスリンの血中パターンに組み込まれた情報がシグナル経路の分岐点であるAKTまで減弱をあまり伴わずに伝達されること、その後、ネットワーク構造やパラメータの違いに依存して下流分子を選択的に制御していることを明らかにした。他の多くのホルモンも特徴的な血中パターンを示すことから、血中パターンによる下流分子の選択的制御は生物における情報伝達の一般的なメカニズムであると考えられる。





Nemoto K, Ramadan A, Arimura GI, Imai K, Tomii K, Shinozaki K, Sawasaki T.  
Tyrosine phosphorylation of the GARU E3 ubiquitin ligase promotes gibberellin signalling by preventing GID1 degradation.  
*Nat Commun.* 2017 Oct 17;8(1):1004.

## GARU E3ユビキチンリガーゼのチロシンリン酸化は、GID1分解を防止することによりジベレリンシグナル伝達を促進する

澤崎 達也 愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授

ジベレリン (GA) は植物の成長、種なしブドウの作出など主要な農業利用植物ホルモンであり、GA受容体タンパク質 (GID1) がGA応答の中心的な役割を果たしている。大豆製品に豊富に含まれるゲニステインは、動物のチロシンリン酸化の触媒酵素を阻害し、植物においてはGA応答を抑制することが知られていた。タンパク質のチロシン残基のリン酸化は、動物では重要な生命現象を制御機構として知られているが、植物におけるチロシンリン酸化の生物学的意義は不明だった。

我々は、独自に開発してきたコムギ無細胞系プロテインアレイを用いて、GID1を分解誘導するGARUタンパク質を見出し、GARUのチロシン残基がTAGK2タンパク質によりリン酸化されることを発見した(図1)。TAGK2によりチロシンリン酸化されたGARUは、GID1と相互作用が抑制され分解誘導できないが、ゲニステインはTAGK2の活性抑制するためGARUのチロシンリン酸化を阻害し、その結果、GID1の分解を促進していた。これが、ゲニステインによるGA応答抑制機構であった。また、植物は海水の様な塩分が高い環境下で発芽すると枯死するため、高塩濃度の環境では発芽しない能力を有しているが、GARUはその発芽抑制機構を担っていることも新たに分かった。

### 本研究で明らかになったジベレリン応答調節機構

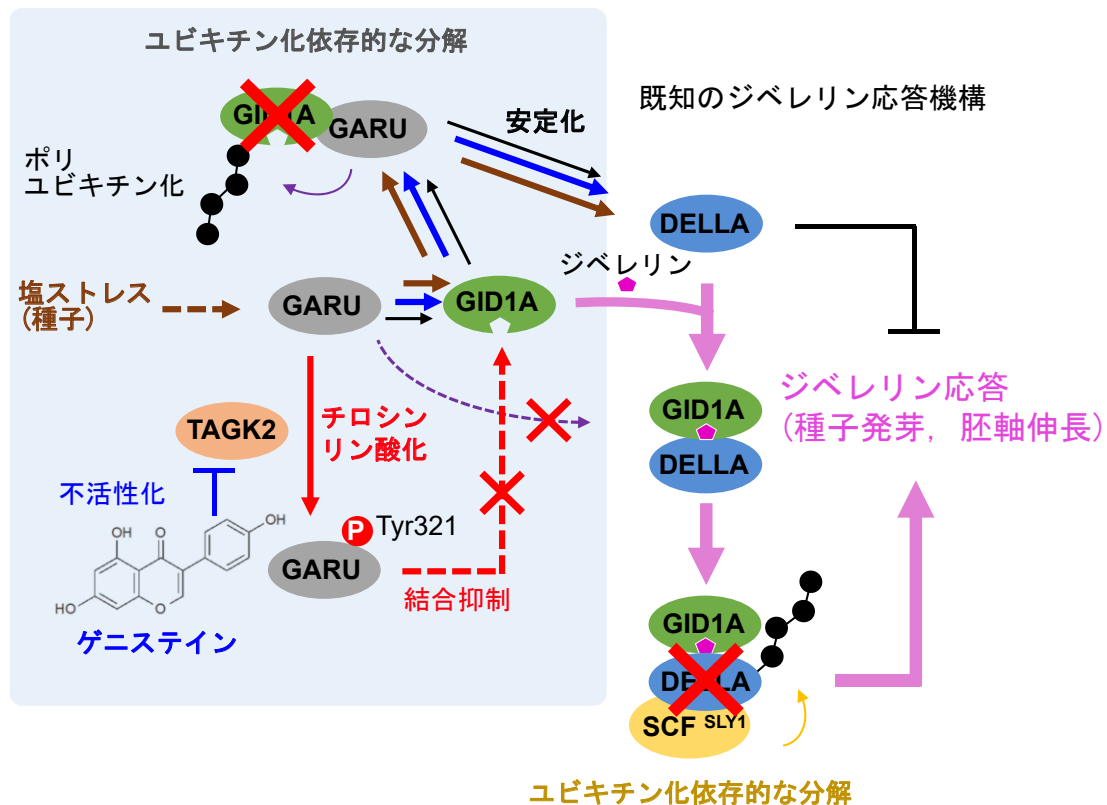


図1. チロシンリン酸化およびユビキチン化によって制御されるジベレリン応答



PubMedはこちら



Fujita H, Tokunaga A, Shimizu S, Whiting AL, Aguilar-Alonso F, Takagi K, Walinda E, Sasaki Y, Shimokawa T, Mizushima T, Ohki I, Ariyoshi M, Tochio H, Bernal F, Shirakawa M, Iwai K.  
 Cooperative Domain Formation by Homologous Motifs in HOIL-1L and SHARPIN Plays A Crucial Role in LUBAC Stabilization.  
**Cell Rep.** 2018 Apr 24;23(4):1192-1204.

## Cooperative Domain Formation by Homologous Motifs in HOIL-1L and SHARPIN Plays A Crucial Role in LUBAC Stabilization

藤田 宏明 京都大学・医学研究科・助教

鎖状ユビキチン鎖を特異的に生成するLUBACは、活性中心を有するHOIP、アクセサリー分子であるHOIL-1L、SHARPINの三者複合体からなり、NF- $\kappa$ B活性化、細胞死の抑制に関与する。相同性の高い両アクセサリー分子は、HOIPと結合することでLUBACを安定化するが、LUBACが三者で初めて安定化するメカニズム、また両アクセサリー分子の機能的差異は不明瞭であった。本研究ではまず、HOIL-1LとSHARPINの機能的差異を解析し、驚いたことにHOIL-1Lは単独でHOIPを安定化できるが、SHARPIN単独ではHOIPを安定化できないこと、また既報のHOIL-1L KOマウスはN末端のみのスプライスバリエントが発現しておりnon-phenotypeであったが、CRISPR/Cas9でHOIL-1LのN末端を欠損させたマウスはHOIP KOマウスと同時期に胎生致死となることを見出した(図1)。次にLUBACが三者で安定化するメカニズムを解析し、LUBACは三者でサブユニットが全く解離しない非常に強固な結合をすることを見出した。そのメカニズムを探索するためにLUBAC三者の共結晶構造解析を行ったところ(図2)、HOIP/HOIL-1L、HOIP/SHARPINの結合に加え、新規にHOIL-1L/SHARPINの結合を見出した。この結合はそれぞれのアクセサリー分子がmotifを出し合って一つのドメインを形成するユニークな結合様式であり、三者の結合に必須の役割を担っていた。最後にHOIL-1L/SHARPINの相互作用を阻害する薬剤を開発し、LUBACを効率よく不安定化できることを見出した。

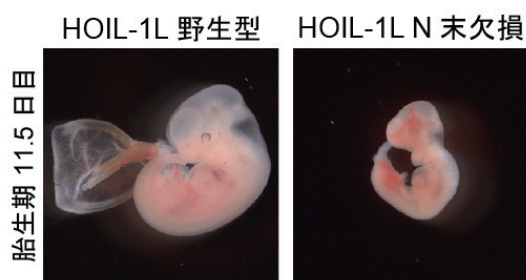


図1 HOIL-1LN末欠損マウスの胎児像

### HOIL-1L/SHARPIN新規相互作用

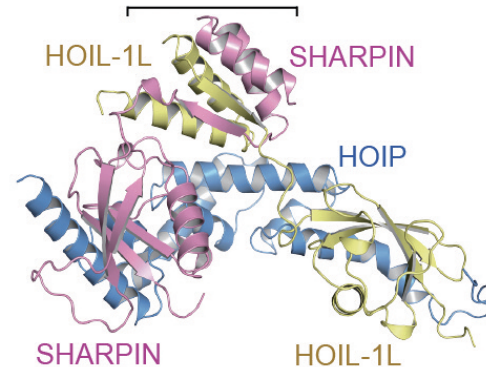


図2 三者複合体結合部位の共結晶構造



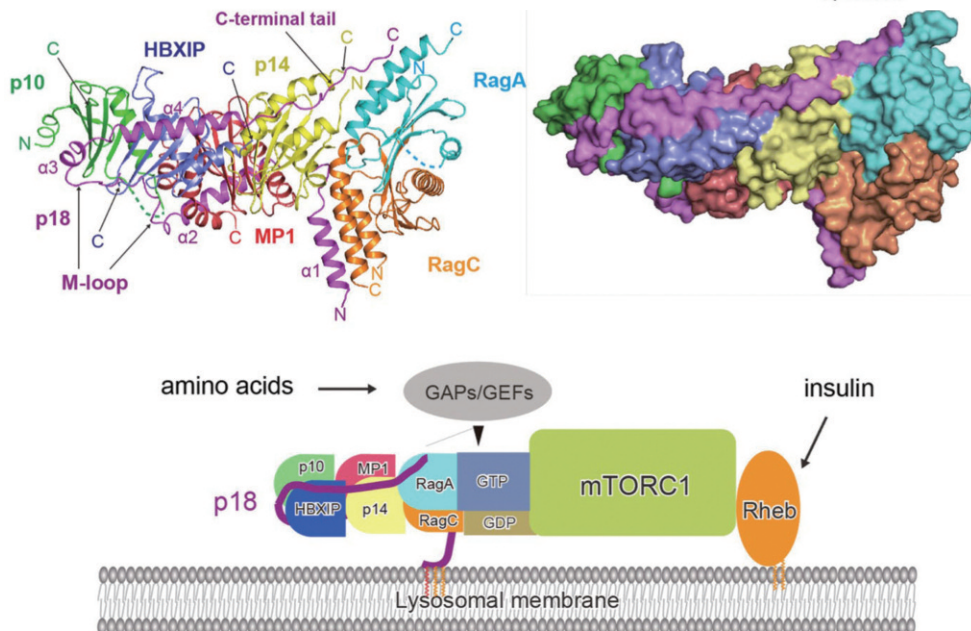
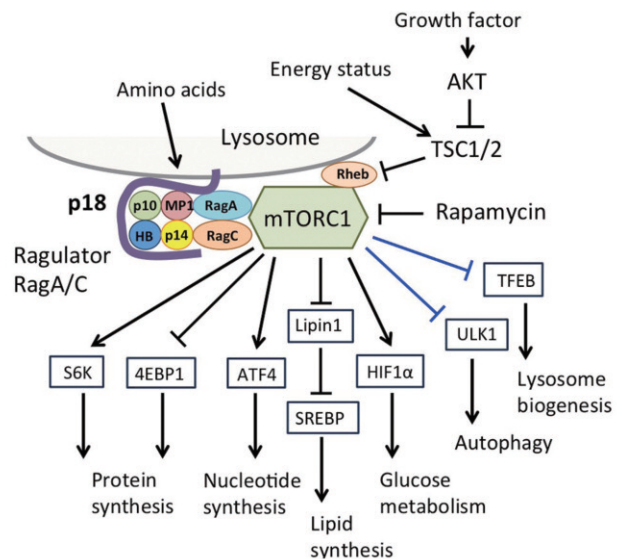
Yonehara R, Nada S, Nakai T, Nakai M, Kitamura A, Ogawa A, Nakatsumi H, Nakayama KI, Li S, Standley DM, Yamashita E, Nakagawa A, Okada M.

Structural basis for the assembly of the Ragulator-Rag GTPase complex. **Nat Commun.** 2017 Nov 20;8(1):1625.

## mTORC1シグナルの制御を担うRagulator-Rag複合体の構造解析

岡田 雅人 大阪大学・微生物病研究所・教授

mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1) は、細胞の栄養状態（アミノ酸やエネルギー）や成長因子（インスリンなど）によって活性が制御され、細胞内の代謝（同化作用と異化作用）のバランス調節において中心的な役割を担う極めて重要なシグナル分子である。本論文では、主にアミノ酸によるmTORC1の活性制御において重要な役割を担うリソソーム膜上の制御因子複合体（Ragulator-RagA/C複合体）のcore構造をX線結晶構造解析により決定した。Ragulator-RagA/C複合体は、我々が見出したp18という膜アンカータンパク質によってリソソーム膜上に局在するが、構造解析によりp18が他の6種のcomponentをラッピングテープのように束ねていることが明らかになった。また、各componentが共通して持つRoadblock domainを一定方向に整理させることにより、ユニークな制御プラットフォームを形成することも明らかとなった。この成果により、mTORC1制御の分子基盤の一端が明らかとなった。尚、タンパク質の発現と精製および細胞レベルでの機能解析は当研究室で行い、結晶化とSPRING8での構造解析は大阪大学蛋白質研究所中川敦史研究室と共同で行った。



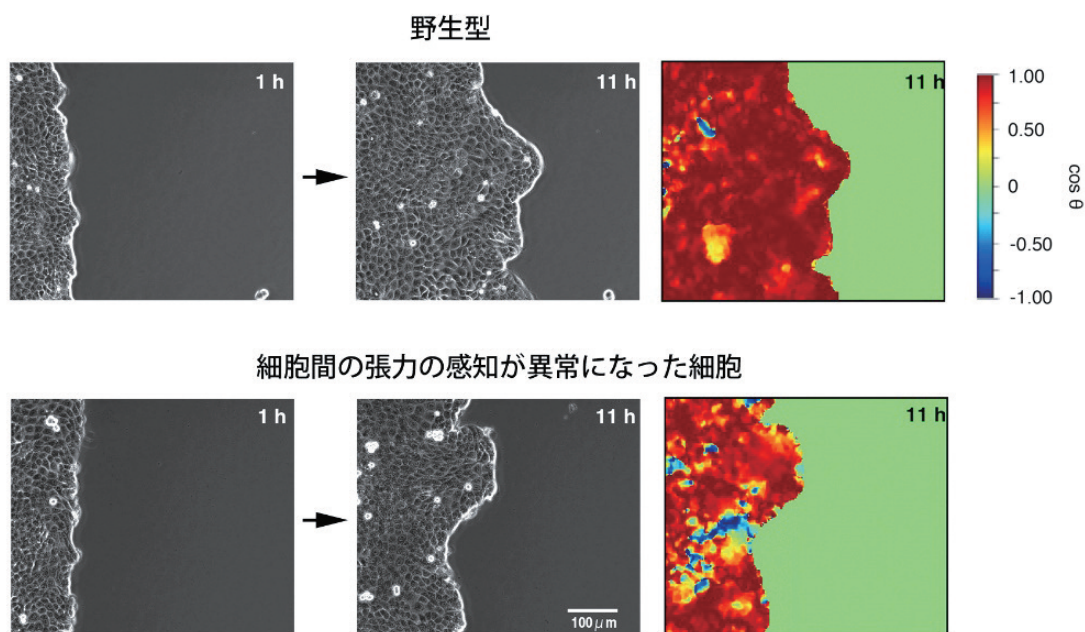


Matsuzawa K, Himoto T, Mochizuki Y, Ikenouchi J.  
 $\alpha$ -Catenin Controls the Anisotropy of Force Distribution at Cell-Cell  
 Junctions during Collective Cell Migration.  
*Cell Rep.* 2018 Jun 19;23(12):3447-3456.

## 上皮細胞の細胞集団が協調して運動するメカニズムの解明

池ノ内 順一 九州大学・理学研究院・教授

上皮細胞は細胞同士が密に接着し、体の表面を覆うことによって、体の外にある細菌やウイルスなど異物が体内に侵入することを防ぎます。この上皮細胞のシートに傷口ができると、傷に近接した細胞が運動を開始して傷の部分を速やかに修復します。この際、細胞がそれぞれ勝手なスピードや方向に運動すると、細胞シート全体としての運動の効率が低下し傷口の修復が遅くなってしまいますことから、細胞集団が全体として協調性を獲得することで、効率よく運動するための仕組み（集団細胞運動を可能にする仕組み）が存在すると考えられています。先導端に位置する細胞が傷口をふさぐように運動する際に後続の細胞を牽引しますが、この際に生じる張力の情報をどのように細胞が利用しているかは明らかになっていませんでした。今回、私たちは細胞接着装置を構成する $\alpha$ カテニンというタンパク質が細胞間に働く張力によって構造を変化させる性質に着目して研究を行いました。研究の結果、細胞間に働く張力は、 $\alpha$ カテニンの構造変化を介してアクチン骨格のリモデリングを引き起こすことや、このような張力に対する細胞応答が細胞シート全体の運動方向やスピードの協調性の獲得に必須であることを明らかにしました。また実験結果に基づいて集団細胞運動の新たな数値シミュレーションを構築し、張力の感知や張力に対する応答が集団細胞運動において重要な要素であることを確かめました。集団細胞運動は創傷治療のみならず発生過程や癌の浸潤過程にもみられる現象であり、本研究成果はこれらの生命現象の理解に役立つものと考えられます。



上皮細胞のシートを構成する細胞は接着を維持しながら自由端の方へ向かって運動し、傷口を速やかに修復します。自由端に向かって進む細胞を赤色、反対側に向かって進む細胞を青色で表示しています。細胞同士の間に働く細胞間の張力の感知が異常になった細胞集団では、反対方向に運動する細胞が現れて、創傷の治療が遅延することがわかります。



Hori Y, Otomura N, Nishida A, Nishiura M, Umeno M, Suetake I, Kikuchi K. Synthetic-Molecule/Protein Hybrid Probe with Fluorogenic Switch for Live-Cell Imaging of DNA Methylation  
*J. Am. Chem. Soc.* 2018 Feb 7;140(5):1686-1690

## 蛍光スイッチ機能を持つ合成分子/タンパク質ハイブリッドプローブの開発とメチル化DNAの可視化

堀 雄一郎 大阪大学・工学研究科・准教授

DNAのメチル化は、遺伝子発現を制御する役割を担っており、その異常は種々の疾患の原因となる。これまでに、DNAメチル化を解析するために、細胞破碎を伴う多くの手法が開発されてきた。一方、生細胞におけるDNAメチル化の解析技術は、メチル化DNA結合ドメイン (MBD) に蛍光蛋白質を融合させ、その局在を可視化する方法に限られていた。しかしながら、この手法では、遊離の融合蛋白質からも蛍光が観測されるため、メチル化DNAの局在を厳密に同定することができない。そこで、本研究では、我々が開発したPYPタグ蛋白質ラベル化法を応用して、この問題の解決に取り組んだ。まず、そのラベル化法を利用して、PYPタグとMBDの融合蛋白質をDNA結合色素でラベル化することで、合成分子と蛋白質からなるハイブリッドからなるプローブを開発した (図1)。このハイブリッドプローブは、遊離状態では蛍光が抑制され、メチル化DNAに結合すると蛍光強度を上昇させた。更に、生細胞内でハイブリッドプローブを構築し、メチル化DNAを可視化することに成功した。また、ハイブリッドプローブを用いて、細胞分裂時におけるメチル化DNAの局在変化を観察できることが分かった。

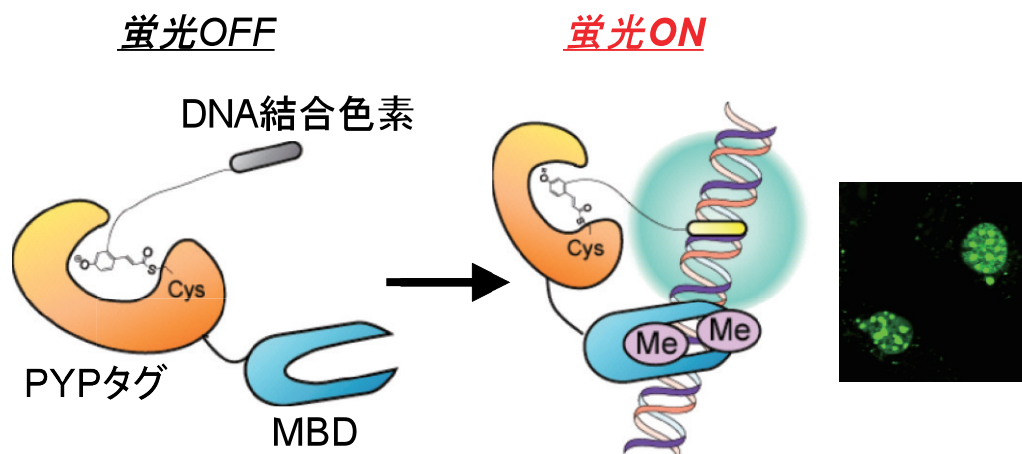


図1 ハイブリッドプローブによるメチル化DNAのイメージング





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	領域代表者	<b>武川 陸寛</b>	東京大学・医科学研究所・教授
	研究分担者	<b>石谷 隆一郎</b>	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・准教授
	研究分担者	<b>上野 匡</b>	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・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	研究代表者	<b>井上 純一郎</b>	東京大学・医科学研究所・教授
	研究分担者	<b>徳永 文稔</b>	大阪市立大学・大学院医学研究科・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	研究代表者	<b>鈴木 貴</b>	大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任教授(常勤)
多階層に跨る生体シグナル伝達システムの数理解析	研究代表者	<b>久保田 浩行</b>	九州大学・生体防御医学研究所・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	研究代表者	<b>澤崎 達也</b>	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授
	研究分担者	<b>高橋 宏隆</b>	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	研究代表者	<b>尾山 大明</b>	東京大学・医科学研究所・准教授
	研究分担者	<b>秦 裕子</b>	東京大学・医科学研究所・技術専門員



A01 数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達研究		
一回膜貫通型受容体のシグナル伝達の構造基盤	大戸 梅治	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・准教授
山火事の熱と煙で目覚めるアカパンカビ子嚢胞子のシグナル伝達経路網	本田 信治	福井大学・学術研究院医学系部門・助教
エンドソームを起点とするシグナル発信機構の解明	花房 洋	名古屋大学・理学研究科・准教授
細胞の生存と死を決定する制御システムの数理モデル化	藤田 宏明	京都大学・医学研究科・助教
mTORC1栄養シグナル制御の分子基盤解析	岡田 雅人	大阪大学・微生物病研究所・教授
精密定量プロテオミクスを用いたシグナル伝達の包括的解析	松本 雅記	九州大学・生体防御医学研究所・准教授
キナーゼ間クロストークの解明へ向けたキナーゼドメイン間相互作用の構造基盤の解明	小橋川 敬博	熊本大学・大学院生命科学研究所(薬)・准教授
損傷チェックポイントにおけるシグナル回路の構造生物学	橋本 博	静岡県立大学・薬学部・教授
数理解析に基づく mRNA 分解を介した概日リズム制御機構の解明	高橋 明格	沖縄科学技術大学院大学・細胞シグナルユニット・研究員
細胞外の多様な環境硬度に応じた細胞分化を制御するHippo-YAPシグナルの解析	仁科 博史	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
B細胞分化誘導を特異的にエンコードするシグナル動態の制御機構	篠原 久明	山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・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		
細胞のターニング応答に関する数理動態解析から網羅的解析へのアプローチ	澤井 哲	東京大学・大学院総合文化研究科・教授
肺腺がんのゲフィチニブ耐性機構における細胞接着分子CADM1の役割の数理的解明	伊東 剛	東京大学・医科学研究所・助教
細胞システム動態の分岐解析と疾患制御への応用	田中 剛平	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・特任准教授
PI3Kシグナルと幹細胞動態の階層的数理解析による自己組織化機構の解明	難波 大輔	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授
細胞マルチポラリティのパターン形成の数理モデリング解析	中村 直俊	京都大学・医学研究科・特定研究員
アメーバのかたちを決めるメカノシグナル伝達	岩楯 好昭	山口大学・大学院創成科学研究科・准教授
細胞膜ブレブの形成退縮に関わるシグナル伝達機構の解明	池ノ内 順一	九州大学・理学研究院・教授
がん細胞の遺伝子変異不均一性に関する数理モデル解析	岩本 一成	大阪大学・たんぱく質研究所・助教
A03 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発		
自然免疫シグナルにおけるユビキチン化基質の網羅的同定と解析	渡部 昌	北海道大学・医学研究院・助教
ケミカルバイオロジーを基盤としたシグナル伝達可視化・制御技術の開発	堀 雄一郎	大阪大学・工学研究科・准教授
数理解析を目指した超解像顕微鏡によるシグナル伝達タンパク質の実濃度測定	末次 志郎	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授
光刺激を用いたシグナル伝達の時空間的に精密な制御	小柳 光正	大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授
1細胞キナーゼ活性イメージングと数理解析により明らかになる骨格筋幹細胞の増殖制御	富田 太一郎	東邦大学・医学部・講師
1細胞ダイナミクスと相空間モデルによる情報処理ネットワーク解析法の開発	佐甲 靖志	国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員

## 編集後記

今回のNewsletter第3号では、前回の第2号に引き続き公募班のシニアの先生方を中心に多数の原稿をお寄せ頂きましたので、是非共ご覧頂けると幸いです。また、本新学術領域も3年目の中間点に差し掛かり、多くの研究成果が出始めておりますので、代表的な論文成果発表について併せてご紹介させて頂きました。本年度は領域代表の武川睦寛先生を中心とする総括班のイニシアティブの下、国内外で活躍する研究者が一堂に会し、第一回国際シンポジウムの開催を予定しております。「数理シグナル」が目指す生命科学と数理科学の有機的融合による学際的研究が今後、飛躍的に発展する良いきっかけになることを心から祈念している次第です。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「数理シグナル」ニュースレター

---

発行日 平成30年12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 featuring a grid of glowing blue and purple lines that create a perspective effect, receding towards the center.

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