

領域略称名：修飾シグナル病  
領域番号：3208

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「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」

(領域設定期間)  
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 東京大学・医科学研究所・教授・井上 純一郎

## 目次

	ページ
1. 研究領域の目的及び概要	2
2. 研究の進展状況	3
3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策	4
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	5
5. 研究成果の公表の状況	
(1) 主な論文等一覧について	13
(2) ホームページについて	21
(3) 公開発表について	21
(4) 「国民との科学・技術対話」について	24
6. 研究組織と各研究項目の連携状況	26
7. 研究費の使用状況	30
8. 今後の研究領域の推進方策	31
9. 総括班評価者による評価の状況	32

# 1. 研究領域の目的及び概要

研究領域名：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

研究期間：平成22年度～平成26年度

領域代表者：東京大学・教授・井上純一郎

補助金交付額：平成22年度 171,500千円

平成23年度 289,200千円

平成24年度 290,600千円

平成25年度 167,200千円＋公募研究費

平成26年度 159,200千円＋公募研究費

近年、従来から知られているリン酸化に加えて、ユビキチン化、SUMO化、グリコシル化など、多彩な翻訳後修飾の時空間的な変化が、シグナル伝達と細胞機能の制御に極めて重要であり、さらにこの様な翻訳後修飾の制御破綻が、多くの疾患発症に関与することが明らかになりつつある(図1)。しかしながら、疾患予防や治療方法を開発するためには現在の研究成果は十分とは言えず、従来の分子生物学的解析に加えて、構造学的解析や、シグナル伝達という動的反応のモデル化を図る数理科学的解析など、異分野連携必要がある。本領域ではこの様な学際的解析によって翻訳後修飾の観点からシグナル伝達の時空間的制御を理解し、新規治療法開発に貢献することを目的とする。

研究を効率よく遂行するために

**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**

**A02 構造生物学を基盤とするシグナル研究**

**A03 数理科学を基盤とするシグナル研究**

の3つの研究項目を設定し、さらに次世代型高感度高精度質量分析システムによるタンパク質解析部門を総括班に設けることにより、公募研究班も含めた班員間での有機的な異分野連携を推進し、1) 翻訳後修飾解析のための技術基盤の確立、2) 翻訳後修飾によるシグナル伝達制御機構の解明、3) 疾患における翻訳後修飾異常の解明を目的として翻訳後修飾を基盤としたシグナル伝達の時空間的な制御を明らかにする(図2)。

細胞内シグナル伝達の経路数は膨大である。そこで計画研究では、機能的な協調が知られている転写因子NF-κB活性化シグナル(井上純一郎(東大)、山岡昇司(東医歯大)、徳永文稔(群大) A01)、MAPキナーゼ活性化シグナル(武川睦寛(東大) A01) およびAkt活性化シグナル(高橋雅英(名大) A01) に的を絞る。石谷隆一郎(東大A02)は、翻訳後修飾によるシグナル制御をタンパク質構造学的に解明する。尾山大明(東大A01)は次世代型質量分析計を駆使し、シグナル伝達経路における既知翻訳後修飾の新たな機能や調節機構を解析する他、関連するシグナル伝達における未知の翻訳後修飾を探索する。市川一寿(東大A03)は、上記シグナルについて時空間的な視点から数理モデルを提唱し、各研究者にフィードバックする。一方、公募研究では、上記シグナルに限定せず多様なシグナル伝達経路とその制御に関わる翻訳後修飾研究を対象とし、分子イメージング法など、新たな基盤技術開発に関する研究も含まれる。

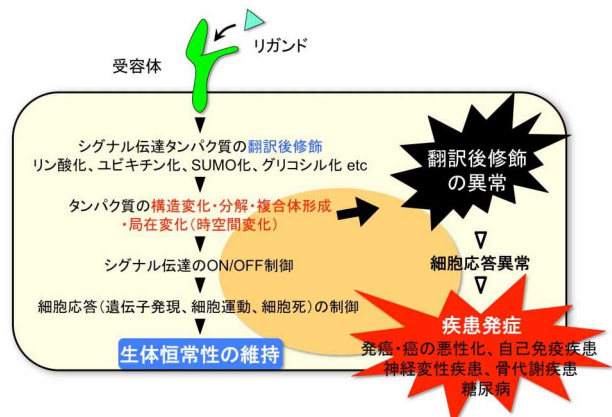


図1 翻訳後修飾による細胞内シグナル伝達の制御と疾患発症

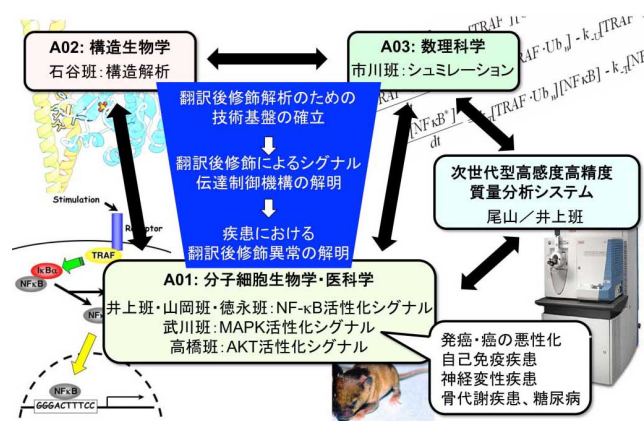


図2 「修飾シグナル病」領域での異分野連携

## 2. 研究の進展状況

### <A01 分子細胞生物学及び医学を基盤とするシグナル研究>

井上班は、NF- $\kappa$ B活性化の際にユビキチン化されるNEMOにユビキチン鎖を介して結合し、NEMOのライソゾームで分解を誘導することでNF- $\kappa$ Bの活性化を負に制御するp47を見出した。徳永班は、直鎖状ユビキチン鎖を生成するユビキチンリガーゼ(LUBAC)の新たな構成因子SHARPINを同定し、LUBACによるNF- $\kappa$ B活性を抑制する脱ユビキチン化酵素A20のzinc finger領域が直鎖状ユビキチンに特異的に結合することを見出した。山岡班はNF- $\kappa$ B inducing kinase (NIK)の過剰発現が成人T細胞白血病、肺癌や卵巣癌などで悪性形質発現に寄与することが明らかにするとともに、NF- $\kappa$ B標的遺伝子産物であり様々な癌細胞で発現が増強しているユビキチン化修飾酵素A20が細胞死を抑制している事を見出した。武川班はMEK (MAPKK) のSUMO化がERK経路の過剰な活性化を防ぎ、細胞増殖の適切な制御に重要であることを示した。また、癌遺伝子RasがMEKのSUMO化を阻害して発癌を促進することを明らかにした。一方で、ERKによってリン酸化される基質分子を網羅的に同定するスクリーニング法を開発するとともに、MAPK活性の時空間変化を生細胞内でモニターする基盤技術として、MAPKの活性化をリアルタイムで検出するFRETプローブの作成に成功した。高橋班は、Aktキナーゼの基質でアクチン結合タンパク質のGirdinのAktによるリン酸化が網膜における血管新生に重要な機能を果たしていることが明らかにし、さらにGirdinが細胞の極性決定に重要な役割を果たすことを示した。一方、領域のタンパク質解析部門を担当する井上班の尾山は、東京大学医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次世代型質量分析計 (LTQ-Orbitrap Velos ETD) を中核とするタンパク質翻訳後修飾・シグナル複合体解析の基盤構築を行った。リン酸化、ユビキチン化、糖鎖修飾をはじめとする翻訳後修飾やシグナル複合体の微量構成因子に関する包括的なプロテオーム解析を可能とする高感度、高精度測定系を確立し、領域内班員からの多様な解析依頼に対してサンプルの調製から測定データの情報学的な解釈に至るまでの一連の流れを的確に行うための解析パイプラインを整備した。現時点で、計画班5件 (井上、武川、徳永、高橋)、公募班6件 (加納、西、深田、浅野、越川、山梨) の研究課題に関してデータの解析が進行中である。従って、A01各班は、目的である1) 翻訳後修飾解析のための技術基盤の確立、2) 翻訳後修飾によるシグナル伝達制御機構の解明、3) 疾患における翻訳後修飾異常の解明において意義ある成果を上げつつあり、かつタンパク質解析部門は本領域の特徴である異分野連携に十分に貢献していると考えられる。

### <A02 構造生物学を基盤とするシグナル研究>

石谷班では、ドミナントネガティブHLH型転写制御因子HHMの結晶構造を2.5 Å分解能で決定し、構造に基づいた機能解析から、HHMが自己阻害型と活性型の動的な平衡状態にあり、それが転写制御に重要であるというメカニズムを明らかにした。また、徳永班との連携で、NF- $\kappa$ B制御因子A20のZF7ドメインと直鎖ユビキチン鎖複合体の結晶構造を1.7Å分解能で決定し、構造に基づいた機能解析から、A20がZF7を介して直鎖型ポリユビキチンに結合することによりLUBAC誘導型NF- $\kappa$ B経路を制御するメカニズムを明らかにした。他に、井上班との連携でp47のUBAドメインとユビキチン鎖複合体、武川班とERKの基質MSP1、有賀班(公募)とDJ1と薬剤の複合体、伊村班(公募)とKlotho、山梨班とDok-7関連タンパク質の結晶構造解析を進めている。従って、A02石谷班は、独自の研究で成果を上げながらも、構造生物学という基盤で異分野連携に大きく貢献していると考えられる。

### <A03 数理科学を基盤とするシグナル研究>

市川班は、井上班との連携で活性化に伴う転写因子NF- $\kappa$ Bの核移行に関する3次元シミュレーションに成功し、活性化を制御する空間的パラメータとして、核・細胞質比 (N/C比)、タンパク質の拡散定数、NF- $\kappa$ Bの抑制タンパク質I $\kappa$ Bの翻訳の空間位置、核膜輸送速度等を同定した。また、武川班との連携でストレス顆粒形成に関するシミュレーション解析を行い、活性酸素がストレス顆粒の形成を著しく阻害することを見出した。他に井上班との連携で2件の研究課題についてシミュレーション解析が進行中であるとともに、市川自身が開発した3次元シミュレーションソフト「A-Cell」のJava版を一般公開した。本年10月3日～5日に開催予定の本領域若手ワークショップ (合宿形式) では、A-Cellの講習会を予定している。即ち、A03市川班は多くの分子細胞生物学を基盤とする研究課題と異分野連携を遂行し、その数理モデル化に貢献し成果を上げつつある。

### 3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

#### 1) 領域採択時における生物系委員会からの審査所見に関連した対応について

##### ① 多様なシグナル伝達経路を対象とした研究課題の必要性について

NF- $\kappa$ B, MAPK, Aktの3つのシグナル経路に偏ることなくとより多様なシグナル経路を対象とすることの必要性をご指摘いただいた。我々も、その必要性については認識してはいたものの、領域自体が異分野連携を特徴としており、計画班の中で実のある連携をする必要があったため、機能的に相互作用のあるこの3つのシグナルを扱うのが適当であるとの考えの基に、申請に至った。多様な経路の必要性についてはヒアリングの際にもご指摘を受け、公募研究ではより広範なシグナル経路を研究対象とするようヒアリング及び審査所見においてご指示をいただいた。そこで公募研究募集の際の領域説明にその旨記載した。結果的に多様なシグナル経路に関する研究課題が申請され、採択に至った課題においても「6. 研究組織と各研究項目の連携状況」の公募班一覧にあるように様々なシグナルに関する研究課題が採択された。

##### ② 個々の研究の連携の明確化について

領域計画調書に記載した計画班間の連携をより具体的に必要性をご指摘いただいた。そこで計画班間で実際に連携する研究課題を具体化し、さらに総括班で調整して「6. 研究組織と各研究項目の連携状況」の「4」領域内の連携状況」に記載した11件の計画班同士の連携を実施した。さらに、2011年度からは公募班が参加し、計画班-公募班間の連携が15件、公募班同士の連携が15件立ち上がり現在も継続している。

##### ③ 数理モデルの必要性、有用性が明確化について

数理モデル化の意義について具体化することの重要性についてご指摘いただいた。細胞は3次元空間であり、しかもその中に種々のオルガネラが非均一に存在する。そのような空間をシグナルが伝達されるのであるから、単にシグナル伝達をタンパク質とそれを結ぶ矢印とで描くことは明らかに事実と異なっていると思われる。従って、細胞生物学をこれまで以上に理解する方法の一つとしてシグナル伝達を数式で表す数理モデル化は、チャレンジングであるが、取り組むべき課題であろう。そして、この課題は数理科学者が単独で考えるのではなく生物学者とともに考えて行くものであると考えられる。同様の考え方は、平成23年度戦略的創造研究推進事業（CREST）で沖縄科学技術大学院大学の山本雅先生が研究統括を担当される「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」の研究戦略の中にも記載されており、今後多くの生命現象の数理モデル化が検討されるものと考えられる。そこで領域代表井上が3件、副代表武川が1件、数理モデルシミュレーション担当の市川と連携を具体化した。

#### 2) より学際的な領域へ

異分野連携を目標にしている以上、数理シミュレーションを実施する項目A3の公募班員を増やしたいと考えている。現状は、市川班（計画）と行縄班（公募）の2班のみである。当初6班程度の採択を予想しており次回の公募班募集の際には、応募人数を増やす努力をする予定である。具体的な方策については、「8. 今後の研究領域の推進方策」に記載した。

#### 3) シグナルの可視化および定量化を可能にする基盤技術開発の重要性

数理シミュレーションを実施する場合に、シグナルの可視化および定量化が必要な場合が多い。そのためには、シグナルのイメージングを可能にする基盤技術の研究をより一層推進する必要がある。この件も2)と同様に次回の公募班募集の際には、領域ホームページ等でイメージング関連課題の必要性について強調することにより、応募人数を増やす努力をする予定である。

#### 4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）

##### A01 分子細胞生物学及び医学を基盤とするシグナル研究

###### 1) NF-κB活性化シグナル（井上班、徳永班、山岡班）

###### ① ユビキチン鎖を介してNF-κBを負に制御するp47タンパク質の同定（井上班）

NF-κBの異常に高い活性化や持続的な活性化が、癌悪性化など種々の疾患の原因と考えられていることから、その詳細な制御機構の解明は必須である。特に負の制御機構はその不活性化がNF-κBの異常な活性化を誘導するにも関わらず解明が遅れている。井上班では、NF-κBの活性化に必須なIκBキナーゼ(IKK)複合体に結合する分子を領域内の質量分析を担当する尾山との共同研究として探索し、NF-κB活性化シグナル依存的にIKK複合体に結合するタンパク質としてp47を同定した。p47の過剰発現はNF-κB活性化を抑制し、逆にp47のノックダウンはNF-κB活性化を増強し、TNFαやIL-8等のNF-κB標的遺伝子の発現を促進した。IKK複合体の構成因子で、その活性化に必須であるNEMO (NF-κB essential modulator)は刺激依存的にLys63型あるいは直鎖型ユビキチン鎖で翻訳後修飾されるが、p47はユビキチン鎖と結合するUBAドメインを持っており、そのドメインを介してユビキチン化NEMOに結合した。リコンビナントのp47とユビキチン鎖の結合を解析したところ、p47はLys63型や直鎖型ユビキチン鎖に特異的に結合し、Lys48型ユビキチン鎖への結合はかなり弱かった。興味あることにNEMOとp47の共発現はNEMOの分解を誘導し、しかもこの分解はプロテアソーム阻害剤では抑制されず、リソゾーム阻害剤で抑制された。また、免疫染色実験では、刺激依存的にNEMOの一部がリソゾームのマーカーであるLamp1と共局在した。以上の実験結果からp47は刺激依存的にユビキチン化され活性化されたNEMOをライソゾームで分解してNF-κBの活性化を負に制御する分子であると考えられた(図3, 論文revise中)。その他に井上班では、ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)の発癌タンパク質TaxによるNF-κB活性化にユビキチン化が関与すること(*J. Biochem.* 2011, 論文準備中)を明らかにした。

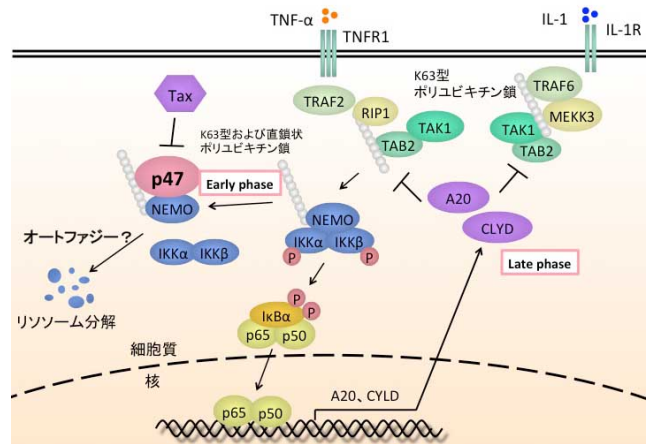


図3 p47によるNF-κB活性化制御機構

その活性化に必須であるNEMO (NF-κB essential modulator)は刺激依存的にLys63型あるいは直鎖型ユビキチン鎖で翻訳後修飾されるが、p47はユビキチン鎖と結合するUBAドメインを持っており、そのドメインを介してユビキチン化NEMOに結合した。リコンビナントのp47とユビキチン鎖の結合を解析したところ、p47はLys63型や直鎖型ユビキチン鎖に特異的に結合し、Lys48型ユビキチン鎖への結合はかなり弱かった。興味あることにNEMOとp47の共発現はNEMOの分解を誘導し、しかもこの分解はプロテアソーム阻害剤では抑制されず、リソゾーム阻害剤で抑制された。また、免疫染色実験では、刺激依存的にNEMOの一部がリソゾームのマーカーであるLamp1と共局在した。以上の実験結果からp47は刺激依存的にユビキチン化され活性化されたNEMOをライソゾームで分解してNF-κBの活性化を負に制御する分子であると考えられた(図3, 論文revise中)。その他に井上班では、ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)の発癌タンパク質TaxによるNF-κB活性化にユビキチン化が関与すること(*J. Biochem.* 2011, 論文準備中)を明らかにした。

###### ② 癌幹細胞の誘導におけるNF-κBの役割解明（井上班）

乳癌には、ホルモン療法や抗ERBB2抗体(Herceptin)による治療が有効であるサブタイプ他にこれらの治療が無効で予後の悪いトリプルネガティブ(TN)型乳癌がある。井上班は、これまでにこのTN型乳癌において、他の乳癌に比べて高いレベルの恒常的NF-κB活性化が観察されること、及びこのNF-κB活性化が癌細胞の増殖等を促進していることを報告した(*Cancer Sci.* 2009)。そこで、恒常的NF-κB活性化が腫瘍形成に重要な乳癌幹細胞の維持にも重要な役割を持つのではと考え、TN型乳癌細胞株について乳癌幹細胞の割合と、恒常的NF-κB活性化の強さとの相関を調べたところ、TN型乳癌の大半を占めるBasal型乳癌において恒常的NF-κB活性化の程度と乳癌幹細胞の割合が正の相関を示すことが分かった。さらに重要な事に、乳癌幹細胞の割合はNF-κB活性化を抑制すると減少し、逆にNF-κB活性化を強めると増加することを見出した。また、共培養実験から幹細胞自体のNF-κB活性化が重要なのではなく、周囲の非幹細胞のNF-κB活性化が重要であることが明らかとなった。乳癌細胞株のmRNA発現マイクロアレイ結果及び

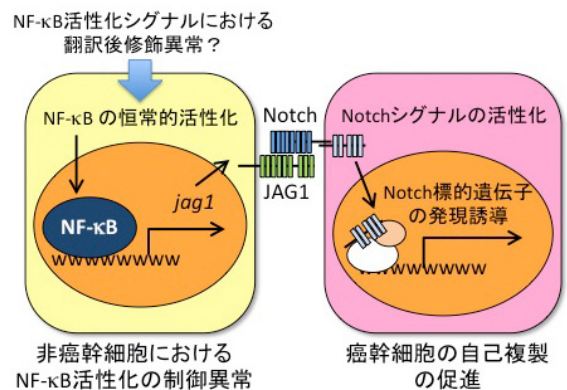


図4 NF-κB活性化による乳癌・癌幹細胞の自己複製促進



他の実験結果から乳癌幹細胞の自己複製に重要と報告されているNotchシグナルのリガンドの1つであるJAG1がNF-κB活性化により非幹細胞で発現誘導され、発現したJAG1が幹細胞のNotchを刺激することで幹細胞の自己複製が促進されていることを見出した(図4, 論文投稿中)。乳癌幹細胞は抗癌剤耐性や転移にも関与すると考えられているため、今回発見したNF-κB活性化を介した乳癌幹細胞維持機構は発癌だけでなく治療を考える上でも重要であると考えられる。また、Basal型乳癌で見られる高いレベルでの恒常的活性化に翻訳後修飾の異常が関与していると考え現在解析中である。一方、癌幹細胞でのNF-κB活性化が幹細胞の維持生存に果たす役割についても明らかにした(*Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 2012)。

### ③ NF-κBの活性化に関わる直鎖状ユビキチン鎖連結構素複合体の構成因子解明 (徳永班)

これまでの多くの研究成果からユビキチンが連結するポリユビキチン鎖形成では、連結する際のユビキチンのLys残基の位置がユビキチン鎖の機能を規定する重要な要因である事が明らかになっている。NF-κB活性化ではこれまでLys63型ユビキチン鎖が重要であると考えられて来たが、徳永班ではユビキチンのN末端を介する新規直鎖状ユビキチン鎖を特異的に形成するユビキチンリガーゼ複合体(LUBAC)を同定し、LUBAC活性がNF-κB経路制御に必須であることを見だして来た。本研究では、LUBACの構成因子として新たにSHARPINを同定し、SHARPIN欠損

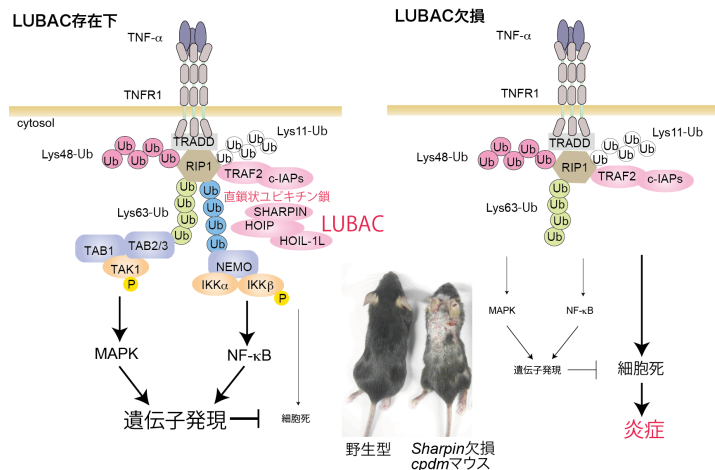


図5 直鎖状ユビキチン鎖によるNF-κB活性化の炎症反応における役割

マウスで見られる慢性皮膚炎などの炎症の原因がLUBAC欠損によるNF-κB活性制御不全に起因することを明らかにした(図5, *Nature* 2011)。さらに、LUBACはインターフェロン産生経路を抑制することでNF-κB活性を特異的に亢進するのみならず(*Mol. Cell* 2011)、癌転移にも重要である(*Int. J. Oncol.* 2012)ことを見出した。興味深いことに、LUBAC複合体形成には、HOIL-1Lのユビキチン様(UBL)ドメインとHOIPのユビキチン結合(UBA)ドメイン間の新規会合様式が関わっていた(*EMBO Rep.* 2012)。また、NEMOのユビキチン結合選択性を詳細に解析し、直鎖状ユビキチンのNF-κB活性化における重要性を示した(*J. Biol. Chem.* in press)。

### ④ 癌悪性を誘導する持続的NF-κB活性化の分子機構解明 (山岡班)

非ウイルス性癌細胞における持続的NF-κB活性化の原因は不明である場合が多い。山岡班はこれまでに肺癌細胞においては、NIKがmRNAおよびタンパク質レベルで過剰に発現し、それが持続的NF-κB活性化と悪性形質発現の原因となっていることを明らかにした。肺癌細胞株では主に非定型的経路が活性化していたが、高発現しているNIKをノックダウンすることでNF-κBの転写活性と標的遺伝子発現が抑制され、アポトーシス関連細胞表面マーカーの出現、軟寒天培地でのコロニー形成率の低下などが惹起された(*Lung Cancer* 2010)。また、卵巣癌臨床検体、同細胞株においてもNIKが過剰発現し、持続的NF-κB活性化と悪性形質発現に寄与する結果が得られている。一方でIKKのATP結合部位に結合するよう分子設計されたIKK阻害剤IMD-0354が、成人T細胞白血病患者末梢血単核球ではcaspase 3/7を活性化しその生存を抑制すること、HTLV-I感染細胞株においても持続的NF-κB活性化を抑制し、細胞死を誘導することを明らかに

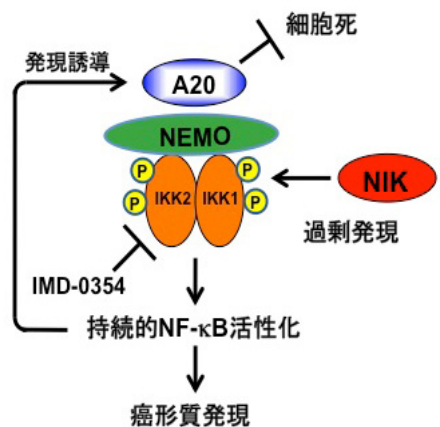


図6 持続的NF-κB活性化におけるNIKとA20の役割

した、HTLV-I感染細胞株においても持続的NF-κB活性化を抑制し、細胞死を誘導することを明らかに

した(図6, *Cancer Sci.* 2012)。即ち、NIKやIKKのリン酸化酵素活性およびそれらの活性化に關する翻訳後修飾の基質タンパク質は、癌治療における分子標的候補として期待される。また、NF-κB標的遺伝子産物であり様々な癌細胞で発現が増強しているユビキチン化修飾酵素A20のノックダウンが癌細胞のアポトーシスを誘導するという結果も得られており、その分子機能の解明を目指している。

## 2) MAPK活性化シグナル (武川班)

### ① SUMO化によるERK経路の活性制御と癌におけるその破綻 (武川班)

#### ERK経路 (Raf-MEK-ERK)

は、細胞増殖を司るシグナル伝達システムであり、この経路の異常な活性化が発癌を惹起する。武川班は、ERK経路の新たな活性調節機構として、この経路のMAPKKであるMEKが、細胞内でSUMO化されること、さらにSUMO化がMEKの機能を阻害して、ERK経路の過剰な活性化を防ぎ、発癌阻止に作用することを見出した (図7)。

また、ヒト癌で高率に遺伝子変異が認められる癌遺伝子Rasが、MEKのSUMO化を抑制する事を見出し、実際にRasに活性型変異を有する様々なヒト癌細胞においてMEKのSUMO化が消失していることを確認した。即ち、癌遺伝子Rasは、Rafを活性化すると同時に、MEKのSUMO化による不活性化を阻止する、という二重の機構によってERK経路を強く、そして効率良く活性化し、発癌を導くことを示した。また、活性型RasによるMEK-SUMO化阻害機構に関しても解析を行い、まずMAPKKKの一種であるMEKK1が、MEKのSUMO化を担うE3リガーゼとして機能することを見出した。さらに癌遺伝子RasがMEKK1に直接結合してその

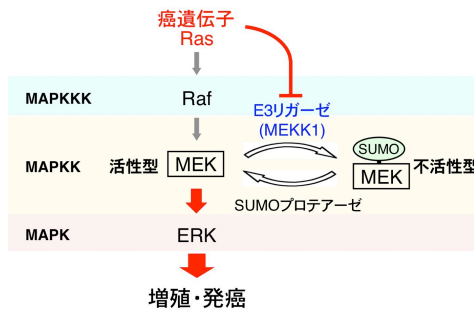


図7 MEK-SUMO化によるERK経路の活性抑制と癌遺伝子Rasによる解除

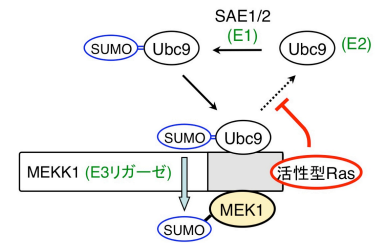


図8 癌遺伝子RasによるMEK-SUMO化の阻害

・翻訳後修飾の可視化  
MAPKシグナルのリアルタイムFRETイメージング

・炎症性サイトカインによるp38の活性化は細胞毎に all-or-none の応答を示す

同一の刺激からでも多様な細胞応答を引き起こす分子機構が存在する

細胞の「運命決定」メカニズムの理解

図10 MAPK経路の生細胞内可視化

SUMO-E3リガーゼ活性を阻害することを明らかにした(図8, *Nat. Cell Biol.* 2011)。これらの成果は*Science Signaling*誌のEditor's choice欄などで紹介されると共に、Faculty of 1000のmust read paperにも選ばれた。

### ② ストレス応答MAPK (p38/JNK) 経路による中心体複製制御 (武川班)

ストレス応答経路のMAPKKKであるMTK1の生理機能の解析を推進し、DNA損傷などのストレス刺激に反応してMTK1が、PLK4 (G2/M期の進行や中心体複製に必須のキナーゼ) を直接リン酸化して強く活性化することを見出した。またMTK1によるPLK4の活性化が、ストレス誘導アポトーシスを抑制する作用を持つことを見出した。従ってMTK1は、p38/JNK経路を活性化するのみならず、同時にPLK4をも活性化して、ストレスに曝された細胞のアポトーシス制御と染色体安定性保持に直接的な役割を果たしていることを明らかにした。また、癌細胞で認められるMKK4 (ストレス応答MAPKK) の機能喪失変異によって、

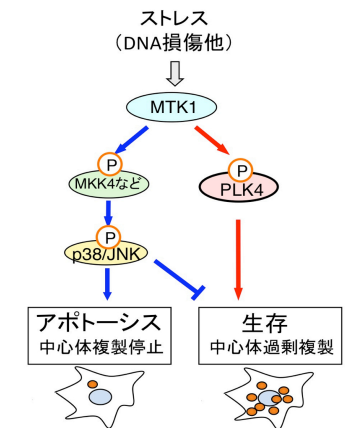


図9 ストレス応答MAPK経路による中心体複製制御



ストレス刺激後のp38/JNK経路とPLK4経路活性化のバランスが破綻し、中心体の過剰複製が惹起されることを見出した(図9, 投稿中)。

### ③ MAPK経路を生細胞内で可視化するFRETプローブの開発(武川班)

代表的な3つのMAPK経路(ERK、p38、JNK)の活性化を、生きた細胞内においてリアルタイムで可視化する3種類のFRETプローブを開発することに成功した。このプローブを用いて、実際に哺乳類培養細胞内の各MAPKシグナルの活性化動態を解析したところ、MAPKの活性化には、細胞レベルで多様な時間パターンが存在することが明らかになった。特に炎症性サイトカイン刺激によるp38の活性化については、刺激直後と数時間後の2峰性の応答が観察されたが、興味深いことに各細胞によってp38の活性化はall-or-noneで出現することを見出した。即ち、p38経路においては、単独の刺激であっても細胞ごとに多様な時間パターンのシグナルを生み出す分子機構が存在することが明らかとなった(図10, 投稿中)。

### 3) Akt活性化シグナル(高橋班)

#### ① AktによるGirdinのリン酸化の生理的意義の解明

高橋班では、Girdinのノックアウトマウスにおける網膜での血管新生の異常(*Nat. Cell Biol.* 2008)と中枢神経系での海馬歯状回の神経前駆細胞の位置異常(*Neuron* 2009)を既に報告しているが、今回新たに嗅球の形成異常(*J. Neurosci.* 2011)を認めた。嗅球の形成異常は脳室下帯で発生する神経前駆細胞が嗅球に向かって移動する過程が遅延することが原因で、その経路であるrostral migratory stream(RMS)の幅が著しく拡大していた(図11)。これらの異常を引き起こすメカニズムをさらに解明する目的で、1) GirdinのAktによるリン酸化部位に変異を導入したノックインマウス(S1416Aマウス)と2) Girdinの脂質結合部位(おそらく膜結合部位)に変異を導入したノックインマウス(Basic-mutマウス)を作製し、解析を行った。興味あることにS1416Aマウスでは中枢神経系に明らかな異常を認めず、Aktのリン酸化が重要な役割を果たしていないことを示唆した。一方、Basic-mutマウスではノックアウトマウスと同様な中枢神経系の異常を生じ、Girdinの細胞膜への局在が海馬歯状回や嗅球の形成に重要であることが明らかになった(*J. Neurosci* 2011)。また、S1416Aマウスでは網膜における血管新生に異常を認め、Aktのリン酸化が血管新生に機能していることが示された(論文投稿中)。さらにラットおよびS1416Aマウスを用いて、血管内膜障害後生じる内膜肥厚部位への平滑筋細胞の遊走にGirdinのAktによるリン酸化が重要であることを明らかにした(*Circ. Res.* 2011, 図12)。

GirdinのN末端と細胞極性分子Par-3が結合することを明らかにし、その複合体形成が神経前駆細胞が嗅球に向かって移動する際の細胞極性に関与していることを示した。また培

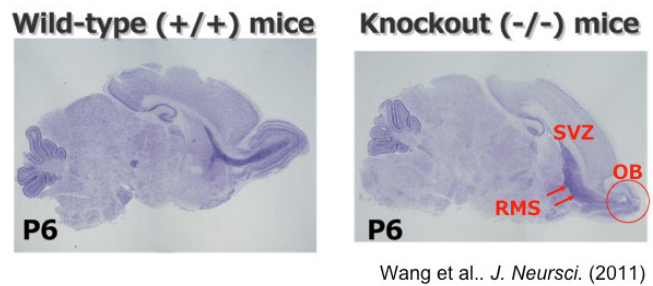


図11 Girdin-KOマウスにおける嗅球の形成異常  
GirdinKOマウスでは脳室下帯(Subventricular zone, SVZ)で発生した神経前駆細胞の運動能が低下するため嗅球(Olfactory Bulb, OB)への移動が障害され、rostral migratory stream (RMS)が拡大し、OBの形成異常が生じる

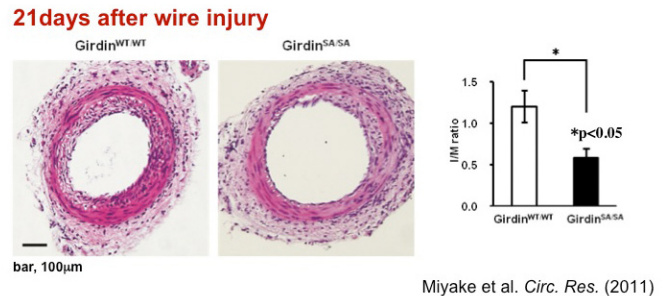


図12 GirdinS1416Aノックインマウスにおける内膜障害による内膜肥厚の低下  
Wireにより大腿動脈の内膜を障害し、21日後の内膜肥厚を比較すると、S1416Aノックインマウスでは内膜肥厚が優位に軽度であり、GirdinのAktによるリン酸化が内膜肥厚を引き起こす平滑筋細胞の遊走能に重要であることを示した。

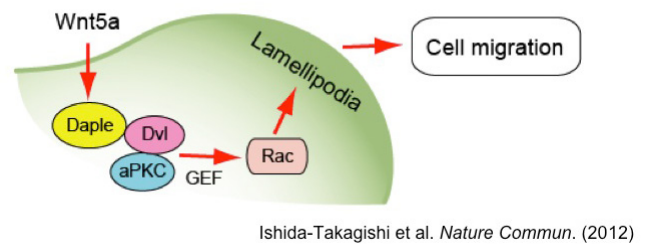


図13 Girdinのファミリー分子DapleのWntシグナルにおける役割  
Dapleは細胞がWnt刺激を受けるとその結合蛋白であるDishevelled (Dvl)とaPKCの結合を増強し、Racの活性化を誘導する。その結果、がん細胞や線維芽細胞の運動能が惹起される。

養乳腺上皮細胞を用いて、その管腔形成にGirdin-Par3複合体が重要な役割を果たしていることが明らかにした。しかし、Par-3との複合体形成にGirdinのAktによるリン酸化は必要でなかった (*PLoS ONE* 2012)。

Girdinのファミリー分子DapleがWntシグナルのnon-canonical経路においてDishevelled(Dvl)とatypicalPKC(aPKC)結合を制御する(増強する)ことにより、Racの活性化を誘導し、細胞運動を引き起こすことを明らかにした。胃がんなどWntシグナルの活性化が関与するがんの浸潤能に寄与している可能性を示唆した (*Nat. Commun.* 2012, 図13)。

#### 4) タンパク質解析部門 (井上班・尾山)

シグナル伝達において代表的な翻訳後修飾の1つであるリン酸化に関して、次世代型質量分析計(LTQ-Orbitrap Velos ETD)による包括的な修飾部位同定システムの確立に向けヒトHeLa細胞抽出液をモデルとしてチタニア(TiO<sub>2</sub>)ビーズを用いたリン酸化ペプチドの精製・濃縮法の検討を行い、抽出液(1 mg)を初期試料として計5時間の測定により2,070種類のリン酸化ペプチドを同定することに成功した。ショットガンプロテオーム解析の結果、リン酸化修飾部位が見い出されたタンパク質群を機能別に分類したところ、DNA、RNAと相互作用をする転写因子等のタンパク質群や細胞内情報伝達を担うシグナル因子群が数多く同定されたほか、機能未知のタンパク質群も多数見い出された。過去に報告された旧世代質量分析計を用いた代表的なリン酸化プロテオミクス解析では、抽出液(8 mg)、計300時間の解析時間で1,715種類のリン酸化ペプチドの同定が報告されていることから、本解析システムの構築によって測定的大幅な高感度化・ハイスループット化が可能になったと言える。上記システムを用いて高橋班、加納班(公)、西班(公)とリン酸化修飾に関する共同研究を行ったほか、ユビキチン化に関しては井上班、糖鎖修飾に関しては武川班の研究課題に関して解析を進めている。シグナル複合体に関する解析については、井上班、徳永班の研究課題に加え、深田班(公)、浅野班(公)、越川班(公)、山梨班(公)と共同研究を行い、微量複合体構成因子のリン酸化、ユビキチン化部位の同定にも成功している。

#### 5) 公募班の研究

吉田班は、正常細胞でDYRK2が転写因子c-Junやc-Mycの分解を促すことで、G1期からS期への移行を制御する一方、進行癌ではDYRK2の発現が低下することで、c-Junやc-Mycの蓄積を誘導し、癌細胞の増殖・浸潤を誘導することを示した(*J. Clin. Invest.* 2012)。石谷(太)班は、哺乳動物の神経前駆細胞様細胞株及び脊椎動物の中脳の神経前駆細胞におけるWnt/ $\beta$ カテニンシグナルの活性化に、タンパク質リン酸化酵素NLKが必須であることを見いだした(*EMBO J.* 2012)。また木下班は、細胞内タンパク質のリン酸化状況を二次元蛍光ディフレンシャル法によって詳細に解析するシステムを構築した(*Proteomics* 2011)。

### A02 構造生物学を基盤とするシグナル研究

#### 1) ドミナントネガティブHLH型転写制御因子HHMの構造と機能 (石谷班)

HHM (Cyclin-D1-binding protein 1, CCNDBP1/DIP1/GCIP)は360残基からなり、Cyclin D1のリン酸化を制御することから翻訳後修飾を介して細胞増殖の制御に関わる核内タンパク質である。HHMの一次構造はHelix-loop-helix (HLH)モチーフとLeu ジッパーモチーフを持つが、DNA結合に関わる塩基性領域を持たないため、Id タンパク質等に代表されるドミナントネガティブHLH (dnHLH)ファミリーに属すると考えられている。また、HHMはOlig1等のクラスB-HLH転写因子と結合して、TGF- $\beta$ シグナルを抑制することが、近年の研究により明らかになった。本研究では、HHMの結晶構造解析、構造に基づいた機能解析を行うことで、HHMによる細胞増殖の制御機構を解明することを目指した。その結果、HHMは2つのヘリックスバンドルがV字型に配向した新規の構造を取ることが明らかになった(図14)。HLHモチーフは、このV字構造の内側に埋め込まれるように存在しており、従来解明されているDNA結合複合体のHLHモチーフとは全く異なった構造を取っていた。従って、HHMがOlig1等のHLH転写因子と結合するためには、大きな構造変化を起こ

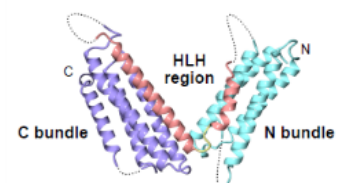


図14 HHM全体構造

し、このHLH領域が露出することが必要であると推察された。生化学的解析および分析超遠心法により、HHMは溶液中でHLH領域がV字構造の内側に埋め込まれた"自己阻害型"とHLH領域と2つのバンドル間の相互作用が失われ、HLH領域が露出した構造をもつ"リラックス型"の平衡状態で存在することが明らかになった(図15)。さらに、このHLH領域と2つのバンドルの相互作用を破壊するような変異体を用いた*in vivo*での機能解析の結果、変異体HHMはターゲットに対する特異性が低下し、Olig1以外の本来結合しないような転写因子にまで結合するようになり、細胞分化に影響することが明らかになった。以上から、今回明らかになったHHM単独の構造はHHMと転写因子の非特異的な会合を防ぐ自己阻害状態であり、HHMは"自己阻害型"と"リラックス型"の平衡状態を変えるとこで、そのDNA転写活性を調節するというモデルを提唱した(*EMBO J* 2011, 図2)。

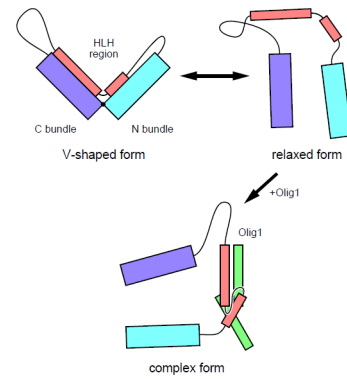


図15 HHMの平衡状態とOlig1との結合解離モデル

## 2) A20-ZF7・直鎖ポリユビキチン複合体の構造解析(石谷班:徳永班との連携)

LUBACはNEMOやRIP1を直鎖ポリユビキチン化することによりNF- $\kappa$ B経路を活性化する。A20は790残基のタンパク質で、脱ユビキチン化酵素ドメインOTUと7つのジンクフィンガー(ZF1-7)からなる。A20はNF- $\kappa$ B経路を負に制御し、A20遺伝子の変異は自己免疫疾患やB細胞リンパ腫と関連するが、A20がNF- $\kappa$ B経路を抑制するメカニズムは不明な点が多く残されている。本研究では、A20がC末端のZF7を介して直鎖ユビキチン鎖に結合することにより、LUBAC誘導型NF- $\kappa$ Bの抑制に関与することを明らかにした。A20 ZF7と直鎖ユビキチン鎖複合体の結晶構造を決定し、A20 ZF7は直鎖ユビキチン鎖中の隣り合う2つのUb分子を同時に認識することにより直鎖ユビキチン鎖に特異的に結合することが明らかとなった(図16)。実際に、プルダウン実験やITC実験により、A20 ZF7は直鎖ユビキチン鎖に選択的に結合することが示された。構造に基づく変異体解析から、A20 ZF7-直鎖ユビキチン間の相互作用に重要なアミノ酸が明らかとなった。注目すべきことに、これまでにB細胞リンパ腫との関連が報告されていたいくつかのアミノ酸残基はユビキチン結合に関与しており、この変異体A20 ZF7は直鎖ユビキチンと結合しないことが明らかとなった。さらに、ルシフェラーゼアッセイにより、直鎖ユビキチン結合能を失ったA20 ZF7変異体はNF- $\kappa$ Bを抑制できないことが明らかとなった。これらの結果から、A20はZF7を介して直鎖ユビキチン鎖と結合することでNF- $\kappa$ B経路を抑制するモデルを提唱した。現在、論文を投稿し、改稿中である。

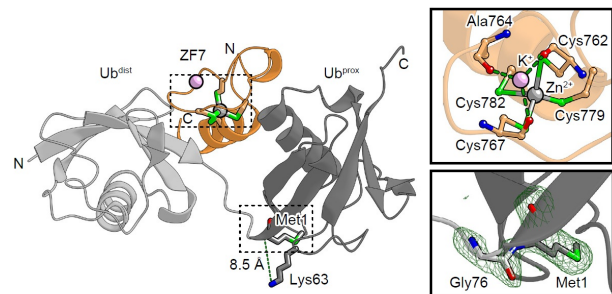


図16 A20 ZF7と直鎖Ub複合体構造

## 3) p47 UBAドメインと直鎖状ユビキチンとの複合体構造(石谷班:井上班との連携)

p47はN末端にユビキチン鎖結合ドメイン(UBAドメイン)を有しており、このドメインを介してLys63結合型ポリユビキチン鎖や直鎖ユビキチン鎖に結合するが、Lys48結合型ポリユビキチン鎖には結合しない。p47 UBAドメインはTNF- $\alpha$ やIL-1刺激によりユビキチン化されたNEMOに結合することで、IKKの活性を負に制御している。本研究ではp47 UBAとユビキチン複合体の構造解析を行い、p47によるユビキチン化NEMOの認識機構を解明することを目指した。その結果、p47 UBAは伸びた構造をとる直鎖型ユビキチンの疎水性パッチにヘリックス $\alpha$ 2で結合していた。この相互作用は新規の結合様式であった。この疎水性パッチはLys48結合型ポリユビキチン鎖でユビキチン間の結合に関与しているが、Lys63結合型および直鎖型ユビキチン鎖では溶媒に露出しているため、p47 UBAはLys63結合型および直鎖型ユビキチン特異的に結合すると考えられる。

## 4) 公募班の研究

佐藤班は、直鎖状ユビキチンリガーゼ複合体(LUBAC)の構成因子であるHOIL-1LのNpl4 zinc finger



(NZF)ドメインが直鎖状ユビキチン鎖と特異的に結合することを明らかにし、NZFドメインと直鎖状ユビキチン2量体の複合体の結晶構造を1.7Å分解能で決定した。また、結晶構造情報をもとにした変異体解析の結果から、HOIL-1Lによる直鎖状ユビキチン鎖の認識がNF-κBシグナル伝達経路において重要な役割を果たすことが明らかにした(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011)。

### A03 数理科学を基盤とするシグナル研究 (市川班)

#### 1) 核内NF-κB振動の3Dシミュレーション (井上班との連携)

活性化された転写因子NF-κBは核移行するがIκBにより再び核から細胞質へ放出される。これを繰り返す事で核内のNF-κBの濃度は振動することが知られており、興味あることにこの振動パターンの変化が遺伝子の発現誘導を制御することが報告されている。この振動に関してこれまでに40近い数理モデル研究が報告されており、モデルのパラメータが振動にどのように影響を与えるかが報告されてきた。ところが3次元(3D)細胞を意識した数理モデルの報告はなく、従って核・細胞質比 (N/C比) やタンパク質の拡散定数、またNF-κBの抑制タンパク質IκB翻訳の空間位置など、細胞の空間的パラメータの検討が行われて来なかった。一方がん細胞ではN/C比が大きくなっていることや核膜孔の数が増加していることが指摘されていることから、疾患発症を理解する上で、3Dシミュレーションが必須であると考えられた。そこで市川班は、自身が開発した3Dシミュレーションソフト”A-Cell”によって3D細胞モデルを構築し、空間パラメータが核内NF-κBの振動パターンに与える影響を調べた。細胞の空間パラメータと核内NF-κBの振動の関係を調べるために直径50μmの球形細胞を考え、その内部を同じ大きさの直方体コンパートメントに分割し、反応拡散シミュレーションを行った。これまでに3D細胞空間における核内NF-κB振動のシミュレーションが報告されていないため、まず、従来の点モデルで使われていた反応速度定数をそのまま用いて3Dシミュレーションを行った。ところが3D細胞空間における振動パターンは、点モデルとも、また観測結果とも大きくかけ離れ、振動周波数が非常に低くなった。そのうえ、考えられる空間パラメータの変化の範囲内では点モデルや観測結果と一致させることはできなかつた。すなわち、従来の点モデルで使われていた速度定数は修正されるべきであることが明らかとなった。そこで次にパラメータを様々に変化させることにより、3Dモデルにおいて点モデルや観測結果と一致する速度定数を求めることを試み、最終的にパラメータセットを得ることができた (図17)。これを基準条件とし、この中からN/C比、拡散定数、IκB翻訳の空間位置、核膜輸送の4つのパラメータを選択し、がん細胞との関連が深い、あるいは関連が想定される空間パラメータの変化が、振動パターンにどのような影響がするかを調べた。基準条件における空間パラメータはN/C比: 8.3%、タンパク質の拡散定数:  $10^{-11}$  m<sup>2</sup>/s、mRNAの拡散定数:  $10^{-13}$  m<sup>2</sup>/s、であり、いずれもこれまでに報告されている通常の値である。シミュレーションの結果、上記4つの空間パラメータすべてが

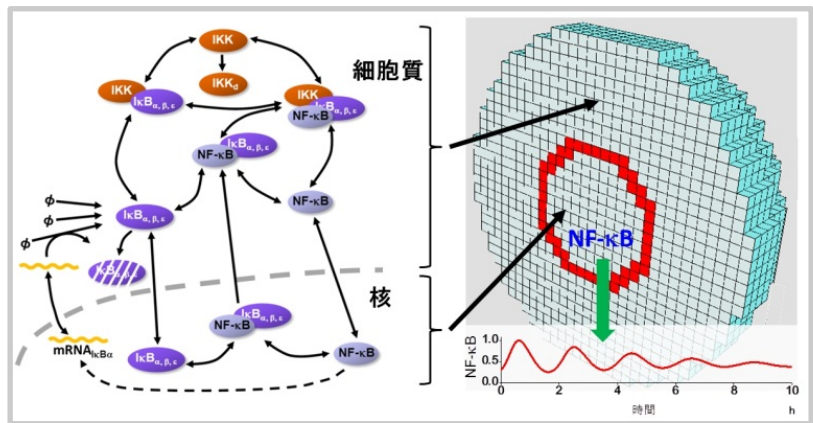


図17 NF-κB活性化の従来モデル (点モデル) から 3Dモデルへの展開

核内NF-κBの振動パターンに影響することが分かった (図18)。しかし各空間パラメータの変化に対する振動パターンの変化は一様ではなかつた。まずN/C比の変化では、振動周波数に変化はなかつたが、第一ピークの高さと振動の継続性には大きな変化があり、N/C比が大きいほど第一ピークが低くなり、振動が継続するようになった (図18左上)。拡散定数はオルガネラの密度や体積・表面積が変化すれば実効的な値が変化すると考えられ、従って検討すべきパラメータである。その結果、拡散定数の低下によって振動周波数が上昇すること、しかし振動は急激に減衰することが分かった (図18右上)。核膜輸送の変化も大きな影響を与え、その増加によって振動周波数が増加し、かつ振動の減

衰が速くなった（図18左下）。I $\kappa$ Bの翻訳位置は基準条件では核膜付近として設定されているコンパートメントであるが、それを外側（細胞膜近く）に移していった。この時、総翻訳量に変化がないように設定した。これも大きな影響を与え、核から遠くなると周波数の減少と第一ピークの増大を招いた。しかも第二ピークが第一ピークより高くなり、振動パターンがこれまでとは質的に異なっていた（図18右下）。一方、これら以外の空間パラメータ、すなわちNF- $\kappa$ B活性化の空間的位置、核内でのI $\kappa$ B転写の空間的位置は振動パターンに影響を与えなかった。このようにすべての空間パラメータが振動に影響するわけではなく、大きく影響するものと影響しないもの、さらには大きく影響するものでも振動を特徴付けるパラメータ（周波数や減衰時定数など）に対する影響は多様であった。以上のように空間パラメータが核内NF- $\kappa$ Bの振動に影響を与えることを明らかにした。しかもその影響の大きさは我々の予想を超えるものであった。がん細胞ではN/C比が大きくなっていることが報告されている。さらに核膜孔の数が増加していることも示唆されており、核膜輸送も増加していると考えられる。このようにがん細胞では複数の空間パラメータが変化していると考えられ、これによってNF- $\kappa$ Bの振動パターンが通常から大きくずれており、この結果として遺伝子発現も通常とは異なる可能性が明らかとなった（論文投稿中）。

## 2) MT1-MMP依存性細胞外マトリクスプロセシングの動的シミュレーション（越川班との連携）

膜結合型マトリクスメタロプロテアーゼMT1-MMPは、細胞外マトリクスをプロセシングや分解し、癌細胞の転移浸潤に重要な役割を果たす。これまでの市川班自身の数理モデルシミュレーションから、MT1-MMPの一過性の発現では細胞外マトリクスがほとんど分解されず、効率よく分解するためには繰り返し発現が必要であることを見出していた。実際に実験を行ったところ、MT1-MMPの素早いターンオーバーを発見した。しかも、このカイネティクスを数理モデルに組み込んでシミュレーションしたところ、実験と一致する細胞外マトリクスの効率よい分解が起こることが明らかとなった。このように数理モデルを出発点にMT1-MMPの発現制御を予想し、実際の実験においてその予想を証明することに成功した（*PLoS Comp. Biol.* 2012）。

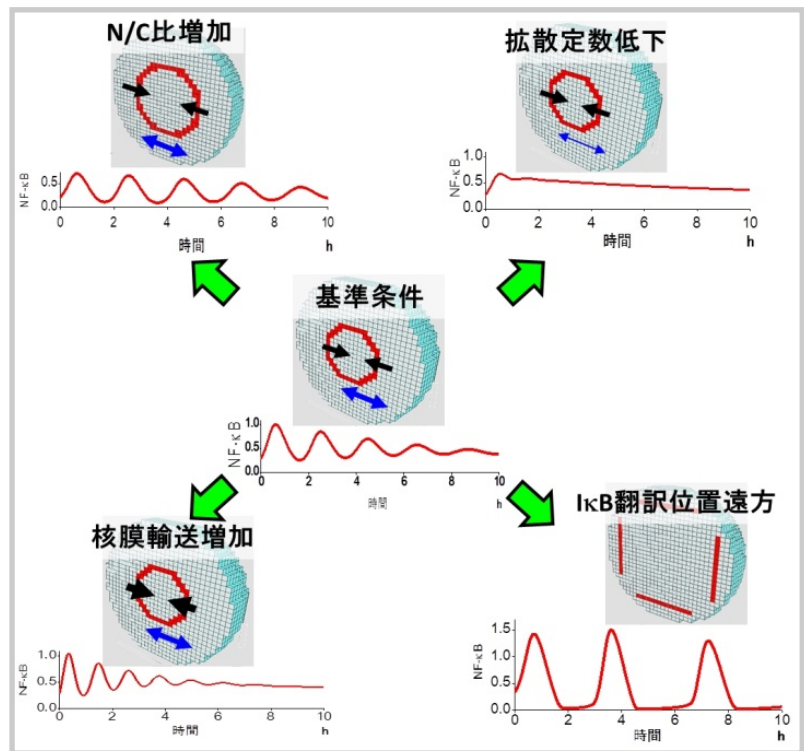


図18 NF- $\kappa$ B活性化の3Dモデルにおける空間パラメータの重要性



5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）

(1) 主な論文等一覧について（一覧は主要論文のみ掲載）

① 原著論文（領域全体：212 報，計画研究：90 報，公募研究：122 報）

Impact factor 10～20:11 報，20～30:1 報，30 以上:8 報

<2010年度> 計画研究

1. Yamamoto, M., Ito, T., Shimizu, T., Ishida, T., Semba, K., Watanabe, S., Yamaguchi, N., and \*Inoue, J. Epigenetic alteration of the NF- $\kappa$ B inducing kinase (NIK) gene is involved in enhanced NIK expression in basal-like breast cancer. *Cancer Sci.* 101, 2391-2397 (2010). 査読有,
2. Matsumura, T., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Ishikawa, K., Inoue, T., Muta, T., Semba, K., and \*Inoue, J. Identification of BCAP-L as a negative regulator of the TLR signaling-induced production of IL-6 and IL-10 in macrophages by tyrosine phosphoproteomics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 400, 265-270 (2010). 査読有
3. Motegi, H., Shimo, Y., Akiyama, T., and \*Inoue, J. TRAF6 negatively regulates the Jak1-Erk pathway in interleukin-2 signaling. *Genes Cells* 16, 179-189 (2010). 査読有
4. Tasaki, S., Nagasaki, M., Kozuka-Hata, H., Semba, K., Gotoh, N., Hattori, S., Inoue, J., Yamamoto, T., Miyano, S., Sugano, S., and \*Oyama, M. Phosphoproteomics-Based Modeling Defines the Regulatory Mechanism Underlying Aberrant EGFR Signaling. *PLoS One* 5, e13926 (2010). 査読有
5. Arii, J., Goto, H., Suenaga, T., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Imai, T., Minowa, A., Akashi, H., Arase, H., Kawaoka, Y., and \*Kawaguchi, Y. Non-muscle myosin IIA is a functional entry receptor for herpes simplex virus 1. *Nature*, 467, 859-862(2010). 査読有
6. Masuda, M., Maruyama, T., Ohta, T., Ito, A., Hayashi, T., Tsukasaki, K., Kamihira, S., Yamaoka, S., Hoshino, H., Yoshida, T., Watanabe T, Stanbridge, E.J. and \*Murakami, Y. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) transformed cells and adult T-cell leukemia (ATL) cells: possible involvement of CADM1 in pathogenesis of ATL. *J.Biol. Chem.*, 285, 15511-15522 (2010). 査読有
7. Saitoh, Y., Martínez Bruyn, V.J., Uota, S., Hasegawa, A., Yamamoto, N., Imoto, I., Inazawa, J. and \*Yamaoka, S. Overexpression of NF- $\kappa$ B Inducing Kinase Underlies Constitutive NF- $\kappa$ B Activation in Lung Cancer Cells. *Lung Cancer*, 70, 263-270 (2010). 査読有
8. Suzuki, S., Zhou, Y., Refaat, A., Takasaki, I., Koizumi, K., Yamaoka, S., Tabuchi, Y., Saiki, I., and \*Sakurai, H. Human T cell lymphotropic virus 1 manipulates interferon regulatory signals by controlling the TAK1-IRF3 and IRF4 pathways. *J Biol Chem.*, 285, 4441-4446, (2010). 査読有
9. Kumanomidou, T., Nakagawa, T., Mizushima, T., Suzuki, A., Tokunaga, F., Iwai, K., Yoshida, Y., Tanaka, K., and \*Yamane, T. Crystallization and preliminary X-ray characterization of the Skp1-Fbg3 complex. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* 66, 95-98 (2010). 査読有
10. Hagiwara, S., Murakumo, Y., Mii, S., Shigetomi, T., Yamamoto, N., Furue, H., Ueda, M. and \*Takahashi, M. Processing of CD109 by furin and its role in the regulation of TGF- $\beta$  signaling. *Oncogene* 29, 2181-2191 (2010). 査読有
11. Kurotsuchi, A., Murakumo, Y., Jijiwa, M., Kurokawa, K., Itoh, Y., Kodama, Y., Kato, T., Enomoto, A., Asai, N., Terasaki, H. and \*Takahashi, M. Analysis of DOK-6 function in downstream signaling of RET in human neuroblastoma cells. *Cancer Sci.* 101, 1147-1155 (2010). 査読有
12. Ohgami, N., Ida-Eto, M., Shimotake, T., Sakashita, N., Sone, M., Nakashima, T., Tabuchi, K., Hoshino, T., Shimada, A., Tsuzuki, T., Yamamoto, M., Sobue, G., Jijiwa, M., Asai, N., Hara, A., Takahashi, M. and \* Kato, M. c-Ret-mediated hearing loss in mice with Hirschsprung disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 13051-13056 (2010). 査読有
13. Saito, K., Kobayashi, K., Wada, M., Kikuno, I., Takusagawa, A., Mochizuki, M., Uchiumi, T., Ishitani, R., \*Nureki, O., and \*Ito, K. Omnipotent role of archaeal elongation factor 1 alpha (EF1 $\alpha$ ) in translational elongation and termination, and quality control of protein synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107,

19242-19247 (2010). 査読有

14. Kobayashi, K., Kikuno, I., Kuroha, K., Saito, K., Ito, K., \*Ishitani, R., Inada, T., and \*Nureki, O. Structural basis for mRNA surveillance by archaeal Pelota and GTP-bound EF1a complex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 107, 17575-17579 (2010). 査読有
15. \*Nureki, O., O'Donoghue, P., Watanabe, N., Ohmori, A., Oshikane, H., Arais, Y., Sheppard, K., \*Soll, D., and Ishitani, R. Structure of an archaeal non-discriminating glutamyl-tRNA synthetase: a missing link in the evolution of Gln-tRNA<sup>Gln</sup> formation. *Nucleic Acids Res.* 38, 7286-7297 (2010). 査読有
16. \*Ichikawa, K., Suzuki, T., and Murata, T. Stochastic simulation of biological reactions, and its applications for studying actin polymerization. *Physical Biol.* 7, 046010 (2010). 査読有

#### <2011年度>計画研究

17. Shimo, Y., Yanai, H., Ohshima, D., Qin, J., Motegi, H., Maruyama, Y., Hori, S., Inoue, J., and \*Akiyama, T. TRAF6 directs commitment to regulatory T cells in thymocytes *Genes Cells* 16, 437-447 (2011). 査読有
18. Ohshima, D., Qin, J., Konno, H., Hirose, A., Shiraiishi, T., Yanai, H., Shimo, Y., Akiyama, N., Yamashita, T., Nakai, K., Akiyama, T., and \*Inoue, J. RANK signaling induces interferon-stimulated genes in the fetal thymic stroma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 408, 530-536 (2011). 査読有
19. Shibata, Y., Tanaka, Y., Gohda, J., and \*Inoue, J. Activation of the I $\kappa$ B kinase complex by HTLV-1 Tax requires cytosolic factors involved in Tax-induced polyubiquitination. *J. Biochem.* 150, 679-686 (2011). 査読有
20. Shinzawa, M., Maruyama, T., Qin, J., Akiyama, N., Miyauchi, M., Yanai, H., Takami, M., Inoue, J., and \*Akiyama, T. Splenic extramedullary hemopoiesis caused by a dysfunctional mutation in the NF- $\kappa$ B inducing kinase gene *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 414, 773-778 (2011). 査読有
21. \*Oyama, M.<sup>#</sup>, Nagashima, T.<sup>#</sup>, Suzuki, T., Kozuka-Hata, H., Yumoto, N., Shiraiishi, Y., Ikeda, K., Kuroki, Y., Gotoh, N., Ishida, T., Inoue, S., Kitano, H., and \*Okada-Hatakeyama, M. (<sup>#</sup>; equal contribution) Integrated quantitative analysis of the phosphoproteome and transcriptome in tamoxifen-resistant breast cancer. *J Biol Chem.* 286, 818-829 (2011). 査読有
22. Abe, S., Nagasaka, K., Hirayama, Y., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Aoyagi, Y., Obuse, C., and \*Hirota, T. The initial phase of chromosome condensation requires Cdk1-mediated phosphorylation of the CAP-D3 subunit of condensin II. *Genes Dev.* 25, 863-874 (2011). 査読有
23. \*Katsumata, Y., Kawaguchi, Y., Baba, S., Hattori, S., Tahara, K., Ito, K., Iwasaki, T., Yamaguchi, N., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Hattori, H., Nagata, K., Yamanaka, H., and Hara, M. Identification of three new autoantibodies associated with systemic lupus erythematosus using two proteomic approaches. *Mol. Cell. Proteomics* 10, M110.005330 (2011). 査読有
24. Suzuki M, Kiga K, Kersulyte D, Cok J, Hooper CC, Mimuro H, Sanada T, Suzuki S, Oyama M, Kozuka-Hata H, Kamiya S, Zou QM, Gilman RH, \*Berg DE, and \*Sasakawa C. Attenuated CagA oncoprotein in Helicobacter pylori from Amerindians in Peruvian Amazon. *J. Biol Chem.* 286, 29964-29972 (2011). 査読有
25. Iwasa, A., Halfmann, P., Noda, T., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Watanabe, S., Shimojima, M., Watanabe, T., and \*Kawaoka, Y. Contribution of Sec61a to the life cycle of Ebola virus. *J. Infect. Dis.* 204, S919-S926 (2011). 査読有
26. \*Otsuka, M., Takata, A., Yoshikawa, T., Kojima, K., Kishikawa, T., Shibata, C., Takekawa, M., Yoshida, H., Omata, M., and Koike, K. Receptor for activated protein kinase C: Requirement for efficient microRNA function and reduced expression in hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE.* 6, e24359 (2011). 査読有
27. Kubota, Y., O'Grady, P., Saito, H., and \*Takekawa, M. Oncogenic Ras abrogates MEK SUMOylation that suppresses the ERK pathway and cell transformation. *Nat. Cell Biol.* 13, 282-291 (2011). 査読有
28. Kondo, S., Wakisaka, N., Muramatsu, M., Zen, Y., Endo, K., Muro, S., Sugimoto, H., Yamaoka, S., Pagano, J.S., and \*Yoshizaki, T. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces cancer stem/progenitor-like cells in nasopharyngeal epithelial cell lines. *J. Virol.* 85, 11255-11264 (2011). 査読有
29. Zhang, J., Yamada, O., Kida, S., Matsushita, Y., Yamaoka, S., Chagan-Yasutan, H., and \*Hattori, T.

- Identification of CD44 as a downstream target of noncanonical NF- $\kappa$ B pathway activated by human T-cell leukemia virus type I-encoded Tax protein. *Virology* 413, 244-252 (2011). 査読有
30. Inn, K.S., Gack, M.U., Tokunaga, F., Shi, M., Wong, L.Y., Iwai, K., and \*Jung, J.U. Linear ubiquitin assembly complex negatively regulates RIG-I- and TRIM25-mediated type I interferon induction. *Mol. Cell* 41, 354-365 (2011). 査読有
  31. Tokunaga, F., Nakagawa, T., Nakahara, M., Saeki, Y., Taniguchi, M., Sakata, S.-i., Tanaka, K., Nakano, H., and \*Iwai, K. SHARPIN is a component of the NF- $\kappa$ B activating linear ubiquitin assembly complex. *Nature* 471, 633-636 (2011). 査読有
  32. Ikeda, F., Deribe, Y.L., Skånland, S.S., Stieglitz, B., Grabbe C., van Wijk, S., Franz-Wachtel, M., Goswami, P., Nagy, V., Terzic, J., Tokunaga, F., Androulidaki, A., Nakagawa, T., Pasparakis, M., Iwai, K., Sundberg, J.P., Schaefer, L., Macek, B., Rittinger, K., and \*Dikic, I. SHARPIN forms a linear ubiquitin ligase complex regulating NF- $\kappa$ B activity and apoptosis. *Nature* 471, 637-641 (2011). 査読有
  33. Matsushita, E., Asai, N., Enomoto, A., Kawamoto, Y., Kato, T., Mii, S., Maeda, K., Shibata, R., Hattori, S., Hagikura, M., Takahashi, k., Sokabe, M., Murakumo, Y., Murohara, T., and \*Takahashi, M. Protective role of Girdin, a Girdin family protein, in endoplasmic reticulum stress responses in endothelial cells. *Mol. Biol. Cell* 22, 736-747 (2011). 査読有
  34. Miyake, H., Maeda, K., Asai, N., Shibata, R., Ichimiya, H., Isotani-Sakakibara, M., Yamamura, Y., Kato, K., Enomoto, A., Takahashi, M., and Murohara, T. The actin-binding protein Girdin and its Akt-mediated phosphorylation regulate neointima formation after vascular injury. *Circ. Res.* 108, 1170-1179 (2011). 査読有
  35. Wang, Y., Kaneko, N., Asai, N., Enomoto, A., Isotani-Sakakibara, M., Kato, T., Asai, M., Murakumo, Y., Ota, H., Hikita, T., Namba, T., Kuroda, K., Kaibuchi, K., Ming, G., Song, H., Sawamoto, K., and \*Takahashi, M. Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory stream of the postnatal brain. *J. Neurosci.* 31, 8109-8122 (2011). 査読有
  36. Echizen, Y., Tsukazaki, T., Dohmae, N., Ishitani, R., and \*Nureki, O. Crystallization and preliminary X-ray diffraction of the first periplasmic domain of SecDF, a translocon-associated membrane protein, from *Thermus thermophilus*. *Acta. Crystallogr.* F67, 1367-1370 (2011). 査読有
  37. Tsukazaki, T., Mori, H., Echizen, Y., Ishitani, R., Fukai, S., Tanaka, T., Perederina, A., Vassylyev, D., Kohno, T., Maturana, A., \*Ito, K., and \*Nureki, O. Structure and function of a membrane component SecDF that enhances protein export. *Nature* 474, 235-238 (2011). 査読有
  38. Nishimasu, H., Okudaira, S., Hama, K., Mihara, E., Domae, N., Inoue, A., Ishitani, R., \*Takagi, J., \*Aoki, J., and \*Nureki, O. Crystal structure of autotaxin and insight into GPCR activation by lipid mediators. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 18, 205-212 (2011). 査読有
  39. Bonnefond, L., Arai, T., Sakaguchi, Y., Suzuki, K., Ishitani, R., and \*Nureki, O. Structural basis for nonribosomal peptide synthesis by an aminoacyl-tRNA synthetase paralog. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 108, 3912-3917 (2011). 査読有
  40. \*Ichikawa, K. Localized activation of proteins in a free intracellular space: dependence of cellular morphologies and reaction schemes. *BioSys*. 105, 173-180 (2011). 査読有
- <2011 年度> 公募研究
41. Miyazawa, M., Tashiro, E., Kitaura, H., Maita, H., Suto, H., Iguchi-Ariga, S.M.M., and \*Ariga, H. Prefoldin subunits are protected from ubiquitin-proteasome system-mediated degradation by forming complex with other constituent subunits. *J. Biol. Chem.* 286, 19191-19203 (2011). 査読有
  42. Mayer, S.I., Müller, I., Mannebach, S., Endo, T., and \*Thiel, G.: Signal transduction of pregnenolone sulfate in nsulinoma cells: activation of Egr-1 expression involving TRPM3, voltage-gated calcium channels, ERK, and ternary complex factors. *J. Biol. Chem.* 286, 10084-10096 (2011). 査読有
  43. Koshikawa, N., Mizushima, H., Minegishi, T., Eguchi, F., Yotsumoto, F., Nabeshima, K., Miyamoto, S., Mekada, E., and \*Seiki, M. Proteolytic activation of heparin-binding EGF-like growth factor by

- membrane-type matrix metalloproteinase-1 in ovarian carcinoma cells. *Cancer Sci.* 102, 111-116 (2011). 査読有
44. Kano, E., Arai, T., Matsuto, M., Hayashi, H., Sato, M., and \*Murata, M. Hydrogen peroxide depletes phosphatidylinositol-3-phosphate from endosomes in a p38 MAPK-dependent manner and perturbs endocytosis. *Biochim. Biophys. Acta.* (Molecular Cell Research), 1813, 784-801 (2011). 査読有
  45. Sekine, Y., Takagahara, S., Hatanaka, R., Watanabe, T., Oguchi, H., Noguchi, T., Naguro, I., Kobayashi, K., Tsunoda, M., Funatsu, T., Nomura, H., Toyoda, T., Matsuki, N., Kuranaga, E., Miura, M., \*Takeda, K. and Ichijo, H. p38 MAP kinase regulates the expression of genes in the dopamine synthesis pathway through phosphorylation of NR4A nuclear receptors. *J. Cell Sci.* 124, 3006-3016 (2011). 査読有
  46. Kawamata, A., Inoue, A., Miyajima, D., Hemmi, H., Mashima, R., Hayata, T., Ezura, Y., Amagasa, T., \*Yamanashi, Y., and \*Noda, M. Dok-1 and Dok-2 deficiency induces osteopenia via activation of osteoclasts. *J. Cell. Physiol.* 226, 3087-3093 (2011). 査読有
  47. Fujiki, R., Hashiba, W., Sekine, H., Yokoyama, A., Chikanishi, T., Ito, S., Imai, Y., Kim, J., He, H.H., Igarashi, K., Kanno, J., Ohtake, F., Kitagawa, H., Roeder, R.G., Brown, M., and \*Kato, S. GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination. *Nature.* 480, 557-560 (2011) 査読有
  48. Baba, A., Ohtake, F., Okuno, Y., Yokota, K., Okada, M., Imai, Y., Ni, M., Meyer, C.A., Igarashi, K., Kanno, J., Brown, M., and \*Kato, S. PKA-dependent regulation of the histone lysine demethylase complex PHF2-ARID5B. *Nat. Cell Biol.* 13, 669-676. (2011). 査読有
  49. Vogalis, F., Shiraki, T., Kojima, D., Wada, Y., Nishiwaki, Y., Jarvinen, J.L., Sugiyama, J., Kawakami, K., Masai, I., Kawamura, S., \*Fukada, Y., and \*Lamb, T.D. Ectopic expression of the cone-specific G protein-coupled receptor kinase GRK7 in zebrafish rods leads to decreased photosensitivity and compromised visual performance. *J. Physiol.* (London), 589, 2321-2348 (2011). 査読有
  50. Kimura, J., Kudoh, T., Miki, Y., and \*Yoshida, K. Identification of dihydropyrimidinase-related protein 4 as a novel target of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Int. J. Cancer.* 128, 1524-1531 (2011) 査読有
  51. Refaat, A., Zhou, Y., Suzuki, S., Takasaki, I., Koizumi, K., Yamaoka, S., Tabuchi, Y., Saiki, I., and \*Sakurai, H. Distinct roles of transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1 (TAK1)-c-Rel and interferon regulatory factor 4 (IRF4) pathways in human T cell lymphotropic virus 1-transformed T helper 17 cells producing interleukin-9. *J. Biol. Chem.* 286, 21092-21099 (2011). 査読有
  52. Asakawa, H., Ikegami, K., Setou, M., Watanabe, N., Tsukada, M., and \*Fukuma, T. Submolecular-scale imaging of  $\alpha$ -helices and C-terminal domains of tubulins by frequency modulation atomic force microscopy in liquid. *Biophys. J.* 101, 1270-1276 (2011). 査読有
  53. Okumura, F., Yoshida, K., Liang, F., and \*Hatakeyama, S. MDA-9/syntenin interacts with ubiquitin via a novel ubiquitin-binding motif. *Mol. Cell Biochem.* 352(1-2):163-172 (2011). 査読有
  54. Nakatsu, Y., Sakoda, H., Kushiyama, A., Zhang, J., Ono, H., Fujishiro, M., Kikuchi, T., Fukushima, T., Yoneda, M., Ohno, H., Horike, N., Kanna, M., Tsuchiya, Y., Kamata, H., Nishimura, F., Isobe, T., Ogihara, T., Katagiri, H., Oka, Y., Takahashi, S., Kurihara, H., Kurihara, H., Uchida, T., and \*Asano, T. Peptidyl-prolyl Cis/Trans Isomerase NIMA-interacting 1 Associates with Insulin Receptor Substrate-1 and Enhances Insulin Actions and Adipogenesis. *J. Biol. Chem.* 286, 20812-20822 (2011). 査読有
  55. Nishi, M., Akutsu, H., Masui, S., Kondo, A., Nagashima, Y., Kimura, H., Perrem, K., Shigeri, Y., Toyoda, M., Okayama, A., Hirano, H., Umezawa, A., Yamamoto, N., Lee, S.W., and \*Ryo, A. A distinct role for Pin1 in the induction and maintenance of pluripotency. *J. Biol. Chem.* 286, 11593-603 (2011). 査読有
  56. Mashima, T., Okabe, S., and \*Seimiya, H. Molecular pharmacological approach reveals potential new strategies to suppress androgen receptor signaling in prostate cancer. *Mol. Cell. Pharmacol.* 3, 7-12 (2011). 査読有
  57. Baravalle, G., Park, H., McSweeney, M., Ohmura-Hoshino, M., Matsuki, Y., Ishido, S. and \*Shin, J.S. Ubiquitination of CD86 Is a Key Mechanism in Regulating Antigen Presentation by Dendritic Cells. *J.*

*Immunol.* 187, 2966-2973 (2011).

58. Matsuyama, M.<sup>#</sup>, Goto, H.<sup>#</sup>, Kasahara, K.<sup>#</sup>, Kawakami, Y., Nakanishi, M., Kiyono, T., Goshima, N., and \*Inagaki, M. Nuclear Chk1 prevents premature mitotic entry. *J. Cell Sci.* 124, 2113-2119 (2011) 査読有<sup>#</sup>  
Equal Contribution
59. \*Igarashi, J., Sasaki, T., Kobayashi, N., Yoshioka, S., Matsushita, M., and Shimizu, T. Autophosphorylation of heme-regulated eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$  kinase, HRI, and the role of the modification in catalysis *FEBS J.* 278, 918-928 (2011) 査読有
60. Sato, Y., Fujita, H., Yoshikawa, A., Yamashita, M., Yamagata, A., Kaiser, S.E., Iwai, K., and \*Fukai, S. “Specific Recognition of Linear Ubiquitin Chains by the HOIL-1L NZF domain”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 20520-20525 (2011). 査読有

#### <2012年度>計画研究

61. Sanada, T., Kim, M., Mimuro, H., Suzuki, M., Ogawa, M., Oyama, A., Ashida, H., Kobayashi, T., Koyama, T., Nagai, S., Shibata, Y., Gohda, J., Inoue, J., Mizushima T., and \*Sasakawa, C. The Shigella flexneri effector OspI deamidates UBC13 to dampen the inflammatory response. *Nature* 483, 623-626 (2012). 査読有
62. Taguchi, Y., Kiga, Y., Gohda, J., and \*Inoue, J. Identification and characterization of anti-osteoclastogenic peptides derived from the cytoplasmic tail of RANK. *J. Bone Miner. Metab.* In press (2012). 査読有
63. Hinohara, K., Kobayashi, S., Kanauchi, H., Simizu, S., Nishioka, K., Tsuji, E., Tada, K., Umezawa, K., Mori, M., Ogawa, T., Inoue, J., Tojo, A., and \*Gotoh, N. ErbB/NF- $\kappa$ B signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 6584-6589 (2012). 査読有
64. Gorai, T., Goto, H., Noda, T., Watanabe, T., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Takano, R., Neumann, G., \*Watanabe, S., and \*Kawaoka, Y. F1Fo-ATPase, F-type proton-translocating ATPase, at the plasma membrane is critical for efficient influenza virus budding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 4615-4620 (2012). 査読有
65. Abe, R., \*Caaveiro, J.M., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., and \*Tsumoto, K. Mapping the ultra-weak protein-protein interactions between heme transporters of Staphylococcus aureus. *J. Biol. Chem.* 287,16477-16487 (2012). 査読有
66. \*Oikawa, T., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Uehara, S., Udagawa, N., Saya, H., and Matsuo, K. Tks5-Dependent Formation of Circumferential Podosomes/Invadopodia Mediates Cell-Cell Fusion. *J. Cell. Biol.* 197, 553-568 (2012). 査読有
67. Adikrisna, R., \*Tanaka, S., Muramatsu, S., Aihara, A., Ban, D., Ochiai., T, Irie, T., Kudo, A., Nakamura, N., Yamaoka, S., and Arii, S. Identification of Pancreatic Cancer Stem Cells and Selective Toxicity of Chemotherapeutic Agents. *Gastroenterology.* in press (2012). 査読有
68. Uota, S., Zahidunnabi Dewan, M., Saitoh, Y., Muto, S., Itai, A., Utsunomiya, A., Watanabe, T., Yamamoto, N., and \*Yamaoka, S. An I $\kappa$ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci.* 103, 100-106 (2012). 査読有
69. Tomonaga, M., Hashimoto, N., Tokunaga, F., Onishi, M., Myoui, A., Yoshikawa, H., and \*Iwai, K. Activation of nuclear factor-kappa B by linear ubiquitin chain assembly complex contributes to lung metastasis of osteosarcoma cells. *Int. J. Oncol.* 40, 409-417 (2012). 査読有
70. Yagi, H., Ishimoto, K., Hiromoto, T., Fujita, H., Mizushima, T., Uekusa, Y., Yagi-Utsumi, M., Kurimoto, E., Noda, M., Uchiyama, S., Tokunaga, F., Iwai, K., and \*Kato, K. Non-canonical UBA-UBL interaction mediates formation of linear ubiquitin chain assembly complex. *EMBO Rep.* 13, 462-468 (2012). 査読有
71. Kensche, T., Tokunaga, F., Ikeda, F., Goto, E., Iwai, K., and \*Dikic, I. Analysis of NF- $\kappa$ B essential modulator (NEMO) binding to linear and lysine-linked ubiquitin chains and its role in the activation of NF- $\kappa$ B. *J. Biol. Chem.* in press. 査読有
72. Kee, H.J., Kim, J-R., Joung, H., Choe, N., Lee, S.E., Eom, G.H., Kim, J.C., Geyer, S.H., Jijiwa, M., Kato, T., Kawai, K., Weninger, W.J., Seo, S.B., Nam, K-I., Jeong, M.H., Takahashi, M., and \*Kook, H. Ret finger protein inhibits muscle differentiation by modulating serum response factor and enhancer of polycomb 1. *Cell*



*Death Differ.* 19, 121-131 (2012). 査読有

73. Ohara, K., Enomoto, A., Kato, T., Hashimoto, T., Isotani-Sakakibara, M., Asai, N., Ishida-Takagishi, M., Weng, L., Nakayama, M., Watanabe, T., Kato, K., Kaibuchi, K., Murakumo, Y., Hirooka, Y., Goto, H. and \*Takahashi, M. Involvement of Girdin in the dermination of cell polarity during cell migration. *PLoS One.* 7, e36681 (2012). 査読有
74. Ishida-Takagishi, M., Enomoto, A., Asai, N., Ushida, K., Watanabe, T., Hasimoto, T., Kato, T., Weng, L., Matsumoto, S., Asai, M., Murakumo, y., Kaibuchi, K., Kikuchi, A., and \*Takahashi, M. The Dvl-associated protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. *Nat. Commun.* May 29 (2012). 査読有
75. Natsume, A., Kato, T., Kinjo, S., Enomoto, A., Toda, H., Shimato, S., Ohka, F., Motomura, K., Kondo, Y., Miyata, T., Takahashi, M., and \*Wakabayashi, T. Girdin maintains the stemness of glioblastoma stem cells. *Oncogene.* in press (2012). 査読有
76. Nakamura, N., Naruse, K., Kobayashi, Y., Matsuki, T., Hamada, Y., Nakashima, E., Kamiya, H., Hata, M., Nishikawa, T., Enomoto, A., Takahashi, M., Murohara, T., Matsubara, T., and\* Nakamura, J. High glucose impairs the proliferation and increases the apoptosis of endothelial progenitor cell by suppression of Akt. *J. Diabet. Invest.* in press (2012). 査読有
77. Ishii, R., Isogaya, K., Seto, A., Koinuma, D., Watanabe, Y., Arisaka, F., Yaguchi, SI., Ikushima, H., Dohmae, N., Miyazono, K., \*Miyazawa, K., Ishitani, R., and \*Nureki, O. Structure of a dominant-negative helix-loop-helix transcriptional regulator suggests mechanisms of autoinhibition. *EMBO J.* AOP (2012). 査読有
78. Kato, HE., Zhang, F., Yizhar, O., Ramakrishnan, C., Nishizawa, T., Hirata, K., Ito, J., Aita, Y., Tsukazaki, T., Hayashi, S., Hegemann, P., Maturana, A.D., Ishitani, R., \*Deisseroth, K., and \*Nureki, O. Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel. *Nature*, 482, 369-374 (2012). 査読有
79. Saitou, T., Rouzaimaiti, M., Koshikawa, N., Seiki, M., Ichikawa, K., and \*Suzuki, T. Mathematical modeling of invadopodia formation. *J.Theor.Biol.* 298, 138-146 (2012). 査読有
80. Hoshino, D., Koshikawa, N., Suzuki, T., Quaranta, V., Weaver, A.M., \* Seiki, M., and Ichikawa, K. Establishment and validation of computational model for MT1-MMP dependent ECM degradation and intervention strategies. *PLoS Comp. Biol.* 8, e1002479 (2012). 査読有

<2012 年度> 公募研究

81. Yamaguchi, S., Yamane, T., Takahashi-Niki, K., Kato, I., Niki, T., Goldberg, M.S., Shen, J., Ishimoto, K., Doi, T., Iguchi-Ariga, S.M.M., and \*Ariga, H. Transcriptional activation of low-density lipoprotein receptor gene by DJ-1 and effect of DJ-1 on cholesterol homeostasis. *PLoS ONE* 7, e38144 (2012). 査読有
82. Mitsuishi, Y., #, Taguchi, K., #, Kawatani, Y., Shibata, T., Nukiwa, T., Aburatani, H., Yamamoto, M., and \*Motohashi, H. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming, *Cancer Cell.* in accepted (2012). 査読有 (# ; equal contribution)
83. Ito, S., Fujiyama-Nakamura, S., Kimura, S., Lim, J., Kamoshida, Y., Shiozaki-Sato, Y., Sawatsubashi, S., Suzuki, E., Tanabe, M., Ueda, T., Murata, T., Kato, H., Ohtake, F., Fujiki, R., Miki, T., Kouzmenko, A., Takeyama, K., and \*Kato, S. Epigenetic silencing of core histone genes by HERS in Drosophila. *Mol. Cell.* 45, 494-504 (2012). 査読有
84. Uematsu, T., Konishi, C., Hoshino, D., Han, X., Tomari, T., Egawa, N., Takada, Y., Isobe, T., \*Seiki, M., and Koshikawa, N. Identification of proteins that associate with integrin  $\alpha 2$  by proteomic analysis in human fibrosarcoma HT-1080 cells. *J. Cell Physiol.* 227, 3072-3079 (2012). 査読有
85. Urano, T., Shiraki, M., Yagi, H., Ito, M., Sasaki, N., Sato, M., Ouchi, Y., and \*Inoue, S. GPR98/Gpr98 gene is involved in the regulation of human and mouse bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E565-E574 (2012). 査読有
86. Sugawara, T., Nakatsu, D., Kii, H., Maiya, N., Adachi, A., Yamamoto, A., Kano, F., and \*Murata, M. PKC $\delta$  and e regulate the morphological integrity of the ER-Golgi intermediate compartment (ERGIC) but not the anterograde and retrograde transports via the Golgi apparatus. *Biochim Biophys Acta.* (Molecular Cell

- Research). 1823, 861-875 (2012). 査読有
87. Ishida, Y., Sekine, Y., Oguchi, H., Chihara, T., Miura, M., Ichijo, H., and \*Takeda, K. Prevention of apoptosis by mitochondrial phosphatase PGAM5 in the mushroom body is crucial for heat shock resistance in *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE* 7, e30265 (2012). 査読有
  88. Yoshitane, H., Honma, S., Imamura, K., Nakajima, H., Nishide, S., Ono, D., Kiyota, H., Shinozaki, N., Matsuki, H., Wada, N., Doi, H., Hamada, T., Honma, K., and \*Fukada, Y. JNK regulates the photic response of the mammalian circadian clock. *EMBO Reports*. 13, 455-461 (2012). 査読有
  89. Taira, N., Mimoto, R., Kurata, M., Yamaguchi, T., Kitagawa, M., Miki, Y., and \*Yoshida, K. DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells. *J Clin. Invest.* 122, 859-872 (2012) 査読有
  90. Waiwut, P., Inujima, A., Inoue, H., Saiki, I., and \*Sakurai, H. Bufotalin sensitizes death receptor-induced apoptosis via Bid- and STAT1-dependent pathways. *Int. J. Oncol.* 40, 203-208 (2012). 査読有
  91. Berezniuk, I., Vu, H.T., Lyons, P.J., Sironi, J.J., Xiao, H., Burd, B., Setou, M., Angeletti, R.H., \*Ikegami, K., and \*Fricker, L.D. Cytosolic carboxypeptidase 1 is involved in processing  $\alpha$ - and  $\beta$ -tubulin. *J. Biol. Chem.* 287, 6503-6517 (2012). 査読有
  92. Sato, T., \*Okumura, E. Ariga, T., and \*Hatakeyama, S. TRIM6 interacts with c-Myc and maintains pluripotency of mouse embryonal stem cells. *J. Cell Sci.* 125, 1544-1555 (2012). 査読有
  93. Kanda, K., Komekado, H., Sawabu, T., Ishizu, S., Nakanishi, Y., Nakatsuji, M., Akitake-Kawano, R., Ohno, M., Hiraoka, Y., Kawada, M., Kawada, K., Sakai, Y., Matsumoto, K., Kunichika, M., Kimura, T., \*Seno, H., \*Nishi, E., and Chiba, T. Nardilysin and ADAM proteases promote gastric cancer cell growth by activating intrinsic cytokine signaling via enhanced ectodomain shedding of TNF- $\alpha$ . *EMBO Mol. Med.* 4, 396-411 (2012). 査読有
  94. \*Kinoshita, E., Kinoshita-Kikuta, E., and Koike, T. Phos-tag SDS-PAGE systems for phosphorylation profiling of proteins with a wide range of molecular masses under neutral pH conditions. *Proteomics* .12, 192-202 (2012). 査読有
  95. Uchida, T., Furumai, K., Fukuda, T., Akiyama, H., Takezawa, M., \*Asano, T., Fujimori, F., and \*Uchida, C. Prolyl isomerase Pin1 regulates mouse embryonic fibroblast differentiation into adipose cells. *PLoS One* . 7, e31823 (in press) (2012) 査読有
  96. Ota, S., Ishitani, S., Shimizu, N., Matsumoto, K., Itoh, M., and \*Ishitani, T. 2012. NLK positively regulates Wnt/b-catenin signalling by phosphorylating LEF1 in neural progenitor cells. *EMBO J.* 31, 1904-1915 (2012). 査読有
  97. Nakamura K, Kosugi I, Lee DY, Hafner A, Sinclair DA, \*Ryo, A., and \*Lu, K.P. Prolyl isomerase Pin1 regulates neuronal differentiation via  $\beta$ -catenin. *Mol Cell Biol.* In press (2012). 査読有
  98. Ha, G.H., Kim, H.S., Go, H., Lee, H., \*Seimiya, H., Chung, D.H., and \*Lee, C.W. Tankyrase-1 function at telomeres and during mitosis is regulated by Polo-like kinase-1-mediated phosphorylation. *Cell Death Differ.* 19, 321-332 (2012). 査読有
  99. Kajikawa, M., Li P.C., Goto, E., Miyashita, N., Aoki-Kawasumi, M., Mito-Yoshida, M., Ikegaya, M., Sugita, Y., and \*Ishido, S. The inter-transmembrane region of KSHV MIR2 contributes to B7-2 downregulation. *J. Virol.* 86, 5288-5296 (2012) Epub 2012 Feb 2. 査読有
  100. Li, P.<sup>#</sup>, \*Goto, H.<sup>#</sup>, Kasahara, K., Matsuyama, M., Wang, Z., Yatabe, Y., Kiyono, T., and Inagaki M. P90 RSK arranges Chk1 in the nucleus for monitoring of genomic integrity during cell proliferation. *Mol. Biol. Cell.* 23, 1582-1592 (2012) 査読有 (<sup>#</sup> Equal Contribution)

② 総説 (領域全体:23報, 計画研究:9報, 公募研究:14報)

1. \*Oyama, M., Tasaki, S., and Kozuka-Hata, H. Tyrosine-Phosphoproteome Dynamics In Systems Biology for Signaling Networks (ed. Sangdun Choi), Springer, 447-454, (2010). 査読有
2. Kozuka-Hata, H., Tasaki, S., and \*Oyama, M. Phosphoproteomics-based systems analysis of signal

transduction networks. *Front Physiol.* 2. 113 (2011). 査読有

3. \*Takekawa, M., Kubota, Y., Nakamura, T., and Ichikawa, K. Regulation of stress-activated MAP kinase pathways during cell fate decisions. *Nagoya J. Med. Sci.* 73, 1-14 (2010) 査読有
4. Weng, L., Enomoto, A., Ishida-Takagishi, M., Asai, N., and \*Takahashi, M. Girding for migratory cues: Role of the Akt substrate Girdin in cancer progression and angiogenesis. *Cancer Sci.* 101, 836-842 (2010). 査読有
5. Yamaguchi, M., Suyari, O., Nagai, R., and \*Takahashi, M. Girdin a new player of Akt /PKB signaling in *Drosophila Melanogaster*. *Front Biosci.* 15, 1164-1171 (2010). 査読有
6. Saito, M., Kumazawa, K., Doi, A., Matsui, A., Takebe, S., Amari, T., Oyama, M., Semba, K., and \*Yamamoto T. ErbB2/HER2: Its Contribution to Basic Cancer Biology and the Development of Molecular Targeted Therapy. In Breast Cancer - Carcinogenesis, Cell Growth and Signalling Pathways (ed. Mehmet Gunduz and Esra Gunduz), InTech (2011). 査読有
7. Tokunaga, F., and \*Iwai, K. LUBAC, a novel ubiquitin ligase for linear ubiquitination, is crucial for inflammation and immune responses. *Microbes Infect.* in press. 査読有
8. \*Tokunaga, F., and Iwai, K. Linear ubiquitination: A novel NF- $\kappa$ B regulatory mechanism for inflammatory and immune responses by the LUBAC ubiquitin ligase complex. *Endocrine J.* in press. 査読有

③ 英文著書（領域全体：5報，計画研究：0報，公募研究5：報）

1. Ohtake, F., and \*Kato, S. The E3 ubiquitin ligase activity of transcription factor AHR permits nongenomic regulation of biological pathways. 'The AH Receptor in Biology and Toxicology' Chapter 10. WILEY. (2012) 査読有
2. Kassai, H., and \*Fukada, Y. Farnesylation versus geranylgeranylation in G-protein-mediated light signaling. The Enzymes Vol. 29: Protein Prenylation Part A (eds. Tamanoi, F., Hrycyna, C., Bergo, M.) pp.125-145, Elsevier (2011)
3. \*Yoshida, K. Molecular function of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. In: Nguyen SD (ed), Tumor Suppressors. Nova Science Publishers, Inc. pp.229-242 (2011)
4. \*Yoshida, K. Role for PKC $\delta$  on apoptosis in the DNA damage response. In: Clark C. Chen (ed), Selected Topics in DNA Repair. InTech. pp.293-304 (2011)
5. \*Yoshida, K. Functional role for the c-Abl tyrosine kinase signalling in the DNA damage response. In: Kimura S and Shimizu S (eds), DNA repair: New Research. Nova Science Publishers, Inc. pp.133-147 (2012)

④ 邦文著書（領域全体：60報，計画研究：18報，公募研究42：報）

1. 井上純一郎：若手研究者へのシグナル伝達 実験医学 30, 676-680 (2012).
2. 井上純一郎、武川睦寛、徳永文稔、今井浩三（編集）実験医学増刊「シグナル伝達研究最前線2012」羊土社（2012）.
3. \*尾山大明、秦 裕子：高精度定量プロテオミクスによる翻訳後修飾シグナルの包括的動態解析 実験医学、vol.30, 681-685, (2012).
4. 久保田祐二，中亮介，武川睦寛：ユビキチンおよびユビキチン様タンパク質による MAP キナーゼ経路の制御 実験医学 30, 72-79 (2012).
5. 武川睦寛：ストレス顆粒によるストレス応答シグナルの制御と癌 実験医学増刊 29, 125-131 (2011).
6. 斉藤愛記、山岡昇司：ウイルス発がんNF- $\kappa$ Bシグナル伝達の制御異常 実験医学 30, 783-788 (2012).
7. 徳永文稔、岩井一宏：ユビキチン修飾系による NF- $\kappa$ B シグナル伝達制御：新規直鎖状ポリユビキチン鎖形成を介する NF- $\kappa$ B 制御機構の発見 細胞工学 29, 1224-1230 (2010).
8. 徳永文稔：NF- $\kappa$ B 経路の多様なポリユビキチン鎖による制御と疾患 実験医学 30, 716-723 (2012).
9. 高橋雅英、浅井直也：依存性受容体としての RET チロシンキナーゼの機能と腸管神経系の発生 自立神経 47, 308-309 (2010).
10. 榎本篤、高岸麻紀、高橋雅英：Akt シグナルによるがん細胞の運動制御ーアイソフォームに依存する分子機構ー実験医学 30, 789-795 (2012).

11. 石谷隆一郎, 西増弘志, 高木淳一, 青木淳賢, 濡木理: 脂質メディエーター産生酵素オートタキシンの構造機能解析 実験医学増刊, 羊土社 (2012)
12. 大島大輔, 市川一寿: 核内 NF- $\kappa$ B の振動とその制御の数理モデル 実験医学 30, 709-715 (2012).

## (2) ホームページについて

本新学術領域では、「修飾シグナル病」領域ホームページ (<http://shushoku-signal.com/>, 図19) を平成22年9月に立ち上げ、領域概要、研究組織と各班員の研究内容、領域主催シンポジウムや関連学会等の情報提供(ミーティングレポートを含む)、研究成果に関する情報を掲載し、幅広い分野の研究者に向けて積極的に情報公開を行ってきた。さらに「一般向け」ページも作成して、領域で行ったアウトリーチ活動の内容やその様子を紹介すると共に、領域の重要な研究成果を平易に解説する紹介文を掲載し、広く国民に情報を提供すべく配慮してきた。公開から現在までの総アクセス数(訪問数)は31,000回(週平均340アクセス)を越えており、またユニークユーザー数も14,150名(6/14現在)であり、実際に多数の方に閲覧されている。



図19 領域ホームページの表紙

また領域ホームページ内に、「班員専用ページ」および「論文紹介・評論サイト」を設置して、班員および班員の研究室に所属する研究員や学生が、分野・世代・地域の壁を越えて恒常的に交流し、議論する場として活用してきた。具体的な内容を以下に示す。

① **班員専用ページ**  
異分野連携推進を目的として設置。「共同研究に役立つ基本事項の解説」欄を設けて、1) 数理シミュレーション、2) 蛋白質結晶構造解析、3) 質量分析・プロテオミクス解析、の実際(概要および具体的試料調整法など)を、異分野の研究者にも理解し易い平易な内容で記述した。さらに、各分野の窓口担当者(総括班員)を設置すると共に、研究相談専用メールアドレス

([consult@shushoku-signal.com](mailto:consult@shushoku-signal.com)) を設けて共同研究を促した。また、班員自身が開発した新規技術や実験材料(抗体等)などの情報を掲載して、領域内で広く共有できる様にした。

### ② 論文紹介・評論サイト

若手を含む多様な研究者が、日常的に学術的議論や意見交換を行うオープンな場として設置。「修飾シグナル病」に関連した最近の重要論文を紹介すると共に、論評やコメントを加えて、相互に情報交換や議論が出来るようにした。また、各班員が発表した論文を著者の目線で紹介することで、迅速な情報の共有を計っている。

## (3) 公開発表について

### ① シンポジウム・若手発表会

第1回公開シンポジウム「修飾シグナル病」

学術領域の創出

日時: 2011年1月29日(土) 13:30~17:20

場所: 東京大学医科学研究所・講堂

参加者: 約110名

第1回研究交流若手ポスター発表会(上記と同日開催)

場所: 東京大学医科学研究所・白金ホール

第2回研究交流若手ポスター発表会(図20)

日時: 2011年7月1日(金)

場所: 東京大学医科学研究所・白金ホール

第2回公開シンポジウム「修飾シグナル病」学術領域の新展開

日時: 2012年1月28日(土)、場所: 東京大学医科学研究所・講堂、参加者: 約120名

第3回研究交流若手ポスター発表会(上記と同日開催)

場所: 東京大学医科学研究所・白金ホール



図20 第2回研究交流若手ポスター発表会

## ② 学会における総括班員企画シンポジウム・ワークショップ

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会

2W9: 翻訳後修飾によるシグナル伝達制御と疾患

開催日: 平成22年12月8日(水)、会場: 神戸ポートピアホテル

オーガナイザー: 井上純一郎、徳永文稔、参加者: 約250名

第70回日本癌学会学術総会

「シンポジウム22」 Posttranslational modifications in cancer biology and therapeutics

翻訳後修飾によるシグナル伝達制御とがん

開催日: 2011年10月5日(水)、会場: 名古屋国際会議場

オーガナイザー: 高橋雅英、井上純一郎、参加者: 約220名

第34回日本分子生物学会年会

4W15: Dynamics and molecular basis of post-translational modifications and cell signaling networks:

Interdisciplinary approaches to understanding biological systems.

翻訳後修飾の分子基盤とシグナル伝達ネットワークのダイナミクス:

生命システムへの学際的アプローチ

開催日: 平成23年12月16日(金)、会場: パシフィコ横浜

オーガナイザー: 井上純一郎、武川睦寛、参加者: 約230名

## ③ 班会議

第1回総括班会議 2010年8月2日 場所: 東京大学医科学研究所1号館2階会議室

第2回総括班会議 2010年9月8日 場所: 東京ステーションコンファレンス 会議室503D

第3回総括班会議 2010年12月8日 場所: 神戸ポートピアホテル

第4回総括班会議 2011年7月1日 場所: 東京大学医科学研究所・分子発癌分野セミナー室

第5回総括班会議 2012年1月28日 場所: 東京大学医科学研究所・分子発癌分野セミナー室

第1回領域推進会議 2011年7月1日~2日 会場: 東京大学医科学研究所・講堂

## ④ ニュースレターの発行 (図21)

修飾シグナル病Newsletter Vol. 1 2010年12月発行

修飾シグナル病Newsletter Vol. 2 2012年1月発行



図21 修飾シグナル病Newsletter

## ⑤ 雑誌の発刊

実験医学増刊「シグナル伝達研究最前線2012」羊土社(2010年)

編集: 井上純一郎、武川睦寛、徳永文稔、今井浩三

執筆: 総括班全員及び公募班員6名が執筆を担当

## ⑥ 招待講演(領域全体:60講演,計画研究:26講演,公募研究:34講演)

<2010年度>

1. Inoue, J. TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) in autoimmunity. The 19<sup>th</sup> International Rheumatology Symposium. Kobe, Japan, April 23-24 (2010).
2. Tokunaga, F., and Iwai, K. Linear polyubiquitination: A new regulator of NF- $\kappa$ B activation. Pacificchem 2010, Honolulu, U.S.A., Dec.19 (2010)
3. 武川睦寛 ストレス顆粒形成におよびSUMO化による細胞生死の制御と癌 第19回日本Cell Death学会学術集会シンポジウム、名古屋、7月31日 (2010).
4. 武川睦寛 蛋白質SUMO化によるMAPKシグナルと発癌の制御 BMB2010(第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会) ワークショップ、神戸、12月8日 (2010).
5. 徳永文稔、岩井一宏 直鎖状ポリユビキチン化によるNF- $\kappa$ B活性化制御と疾患、BMB2010、神戸、12月8日 (2010).
6. 高橋雅英、北村倫也、三宅裕史、前田健吾、榎本篤、浅井直也、室原豊明 Regulation of angiogenesis and neointima formation by the Akt substrate Girdin 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会 12月8日 (2010).



7. 石谷隆一郎 古細菌由来Pelota・EF1 $\alpha$ ・GTP複合体によるmRNA品質管理機構の構造基盤 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会, 神戸国際会議場 12月8日 (2010).

<2011年度>

10. Inoue, J. Regulation of NF- $\kappa$ B activation and its relation to cancer development. International Scientific Coordination Network Groupement de Recherche (GDRI) "FRANCE - JAPAN" Montpellier, France, Nov 25 (2011).
11. Takekawa, M. A novel role of the stress-responsive MAP kinase pathways in regulation of the numeral integrity of centrosomes. MBSJ2011 (第34回日本分子生物学会年会)ワークショップ, Yokohama, Japan, Dec. 13-16, (2011).
12. Takekawa, M. Regulation of ERK signaling and cell transformation by protein SUMOylation. 第70回日本癌学会学術総会 Symposia, Nagoya, Japan, Oct. 3-5 (2011).
13. Takahashi, M. Roles of RET tyrosine kinase and Akt signaling in human disease. Wihship Cancer Institute, Elkin Lecture Series (Emory University, Atlanta, USA) April 8 (2011)
14. Takahashi, M. Roles of the Akt substrate Girdin in cancer progression and angiogenesis. Global Center of Excellence (COE) Program, The 3rd International Symposium: New trends in basic and clinical cancer research for innovative Therapy. Nagoya, December 8-9, (2011)
15. Ishitani, R. Structure of a dominant-negative helix-loop-helix transcriptional regulator suggests mechanisms of autoinhibition. MBSJ2011 (第34回日本分子生物学会年会)ワークショップ, Yokohama, Japan, Dec. 13-16, (2011).
16. Ichikawa, K. Modeling and Simulation of the Initial Step in Cancer Invasion. 2011 International Symposium on Computational Models for Life Sciences. Toyama, Japan, Oct. 11-13 (2011).
17. Ichikawa, K. Significance of rapid turnover of MT1-MMP for the degradation of ECM: an approach by computer simulation. Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, Hiroshima, Japan Jun. 8-9 (2011).
18. 尾山 大明 生命システム解析を指向したプロテオミクス研究の新展開 日本プロテオーム学会2011年会、朱鷺メッセ、7月28日(2011).
19. 尾山 大明 定量プロテオミクスによるリン酸化シグナルネットワークの統合システム解析 第84回日本生化学会大会 国立京都国際会館、9月24日 (2011).
20. 富田太一郎、斎藤春雄 線虫の環境応答行動における情報伝達の可視化～MAPKリン酸化シグナルのライブイメージング 第82回日本動物学会シンポジウム、旭川、9月21日(2011).
21. 武川睦寛 蛋白質 SUMO 化による ERK MAP キナーゼ経路と発癌の制御 平成 22 年度文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム、東京、2月9日 (2011).
22. 徳永文稔、中原匡暎、岩井一宏 LUBAC による直鎖状ユビキチン鎖形成を介した NF- $\kappa$ B 制御と疾患 第 84 回日本生化学会、京都、9月23日(2011).
23. 高橋雅英 がん遺伝子の発見から個体レベルの研究へ Akt-Girdin シグナル伝達系による細胞運動制御の個体レベルでの解析 平成 22 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ 琵琶湖ホテル 2月4日 (2011).
24. 高橋雅英、榎本篤、浅井直也、翁良、浅井真人、村雲芳樹 Role of the Akt substrate Girdin in cell motility 第 70 回日本癌学会学術総会 名古屋 10月5日(2011).

<2012年度>

25. Inoue, J. Critical roles of NF- $\kappa$ B activation in breast cancer development. TGF- $\beta$  Family: Signal Network in Biological Functions. Tokyo, Japan, Jan. 23-24 (2012).
26. 徳永文稔 直鎖状ポリユビキチン鎖: NF- $\kappa$ B制御に関わる新たな修飾機構と疾患、第9回 Osteoimmunology Forum、東京、2月4日 (2012).
27. 高橋雅英 アクチン結合蛋白Girdinおよびそのファミリー分子による細胞運動制御機構 第3次対がん10か年総合戦略・文部科学省がん支援活動 合同公開シンポジウム 1月30日 (2012).

#### (4) 「国民との科学・技術対話」について

- ① 研究説明・施設見学 2011年6月23日（木）説明者：尾山大明  
場所：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  
参加者：大学1年 女 1名、修士1年 女 1名  
Q1.おもしろかったですか？（おもしろい 2名）  
Q2.分かり易かったですか？（分かりやすい 2名）

- ② 研究説明・施設見学 2011年9月9日（金）説明者：井上純一郎  
場所：東京大学医科学研究所・分子発癌分野セミナー室及び研究室  
参加者：群馬県立高崎高等学校2年生（男）10名  
Q1.おもしろかったですか？（興味深かった 9名、無回答 1名）  
Q2.分かり易かったですか？（分かり易かった 4名、やや分かり易かった 5名、  
やや難しかった 1名）

- ③ 研究説明 2011年8月21日（日）説明者：井上純一郎  
場所：東京大学医科学研究所・分子発癌分野セミナー室及び研究室  
参加者：明治学院東村山高等学校3年生（男）2名  
Q1.おもしろかったですか？（興味深かった 2名）  
Q2.分かり易かったですか？（分かり易かった 2名）

#### ④ 市民公開講座「癌の新たな治療戦略」(図22)

日時：2011年10月15日（土）  
主催：名古屋大学環境医学研究所  
共催：新学術領域「修飾シグナル病」  
場所：名古屋大学 野依記念学術交流館  
参加者：20歳未満1名、20-30歳 1名、30-40歳 5名、  
40-50歳 17名、50-60歳 14名、60-70歳 29名、  
70歳以上 26名  
男性 49名、女性 44名、合計 93名

説明者：武川睦寛、山岡昇司

- Q1.役に立ちましたか？（役に立った 59名、役に立たなかった 0名、どちらとも言えない 5名）  
Q2.分かり易かったですか？  
（分かり易かった 45名、やや分かり易かった 24名、やや難しかった 5名、難しかった 0名）



図22 市民公開講座2011  
「癌の新たな治療戦略」

#### ⑤ サイエンス・カフェ札幌special 2011年11月5日（土）

「ドリーム・チームが挑む“がん研究”最前線」(図23)  
共催：北海道大学「未来の科学者養成講座事業」  
共催：文部科学省・新学術領域研究「修飾シグナル病」  
場所：札幌駅前紀伊国屋書店札幌本店1Fインナーガーデン  
参加者：20歳未満4名、20-30歳 6名、30-40歳 2名、  
40-50歳 1名、50-60歳 1名、60-70歳 7名、  
70歳以上 3名  
男性 12名、女性 12名、合計 24名

説明者：井上純一郎、武川睦寛、市川一寿

- Q1.おもしろかったですか？  
（興味深かった 15名、興味を持てなかった 0名どちらとも言えない 0名）  
Q2.分かり易かったですか？  
（分かり易かった 11名、やや分かり易かった 4名、やや難しかった 4名、難しかった 3名）



図23 サイエンス・カフェ札幌special

- ⑥ **NHK名古屋文化センター大河講座「ひとの大学」**での講演 2011年11月9日（水）、30日（水）  
 場所：NHK名古屋文化センター  
 参加者：20歳未満0名、20-30歳 0名、30-40歳 2名、40-50歳 4名、50-60歳 3名、  
 60-70歳 27名、70歳以上 10名  
 男性 37名、女性 9名、合計 46名  
 説明者：高橋雅英  
 Q1.おもしろかったですか？  
 （役に立った 26名、役に立たなかった 1名、どちらとも言えない 1名）  
 Q2.分かり易かったですか？  
 （分かり易かった 24名、やや分かり易かった 11名、やや難しかった 6名、難しかった 1名）
- ⑦ **出前授業・明治学院東村山高等学校キャリアガイダンス** 2011年11月30日（水）  
 場所：明治学院東村山高等学校チャペル  
 参加者：高校1年生 男118名、女138名、合計256名  
 説明者：井上純一郎  
 Q1.おもしろかったですか？（興味深かった 66名、少し興味を持った 137、  
 あまり興味を持てなかった 44名、どちらとも言えない 7名）  
 Q2.分かり易かったですか？（分かり易かった 85名、やや分かり易かった 68名、  
 やや難しかった 78名、難しかった 24名）
- ⑧ **研究説明** 2012年2月2日(木) 説明者：徳永文稔  
 場所：前橋プラザ元気21会議室  
 参加者：20歳未満0名、20-30歳 0名、30-40歳 1名、40-50歳 25名、60-70歳 10名、70歳以上 8名  
 男性 11名、女性 15名、合計 26名  
 Q1.おもしろかったですか？（興味深かった 13名、あまり興味を持てなかった 0名、  
 どちらとも言えない 0名、無回答 13名）  
 Q2.分かり易かったですか？（分かり易かった 4名、やや分かり易かった 5名、  
 やや難しかった 6名、難しかった 5名、無回答 6名）
- ⑨ **研究説明・施設見学** 2012年4月17日（火）説明者：尾山大明  
 場所：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  
 参加者：盛岡市立下小路中学校3年 女 5名  
 Q1.おもしろかったですか？（おもしろい 4名、ふつう 1名）  
 Q2.分かり易かったですか？（ふつう 4名、分かりにくい 1名）
- ⑩ **出前授業** 2012年6月8日(金) 説明者：越川直彦  
 場所：神奈川県立柏陽高校 視聴覚室  
 参加者：高校1年生、男性 18名、女性 19名、合計 37名  
 Q1.おもしろかったですか？（興味深かった 29名、あまり興味を持てなかった 0名、  
 どちらとも言えない 0名、無回答 7名）  
 Q2.分かり易かったですか？（分かり易かった 28名、やや分かり易かった 5名、  
 やや難しかった 3名、難しかった 1名、無回答 1名）

## 6. 研究組織と各研究項目の連携状況

### 1) 計画班

#### 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

名前	所属 (略)	研究課題
井上 純一郎 (代表) 尾山 大明 (分担)	東京大学医科学研究所 東京大学医科学研究所	翻訳後修飾によるNF- $\kappa$ B活性化シグナルの制御機構と疾患発症との関連
武川 睦寛 (代表) 富田 太一郎 (分担)	東京大学医科学研究所 東京大学医科学研究所	SUMO化及びO-GlcNAc化によるMAPキナーゼ経路の活性制御機構と疾患
山岡 昇司 (代表) 齊藤 愛記 (分担)	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	持続的NF- $\kappa$ B化メカニズムの解明と疾患
徳永 文稔 (代表) 植田 亮 (分担)	群馬大学 生体調節研究所 大阪大学大学院医学系研究科	直鎖状ポリユビキチン化修飾による新たなNF- $\kappa$ B活性化機構と病態との関連
高橋 雅英 (代表) 榎本 篤 (分担)	名古屋大学大学院医学系研究科 名古屋大学 高等研究科	Aktキナーゼによるアクチン結合蛋白Gridinのリン酸化修飾と疾患

#### A02 構造生物学を基盤とするシグナル研究

石谷 隆一郎 (代表) 濡木 理 (分担)	東京大学大学院理学系研究科 東京大学大学院理学系研究科	翻訳後修飾とシグナル伝達に関連した因子の構造基盤
--------------------------	--------------------------------	--------------------------

#### A03 数理科学を基盤とするシグナル研究

市川 一寿 (代表)	東京大学医科学研究所	翻訳後修飾によるシグナル伝達制御とその破綻に起因する疾患の数理モデル
------------	------------	------------------------------------

### 2) 総括班

	名前	所属 (略)	総括班における役割
代表	井上 純一郎	東京大学医科学研究所	領域の統括
分担	武川 睦寛	東京大学医科学研究所	企画運営
連携	山岡 昇司	東京医科歯科大学歯学総合研究科	企画調整
連携	徳永 文稔	群馬大学生体調節研究所	企画調整・広報
連携	高橋 雅英	名古屋大学大学院医学系研究科	企画調整
連携	石谷 隆一郎	東京大学大学院理学系研究科	構造解析相談
連携	市川 一寿	東京大学医科学研究所	数理モデル相談
連携	尾山 大明	東京大学医科学研究所	質量分析相談・広報
領域アドバイザー	田中 啓二	東京都医学総合研究所	領域運営に関するアドバイス
領域アドバイザー	村松 喬	愛知学院大学	領域運営に関するアドバイス
領域アドバイザー	吉田 光昭	癌研究会癌化学療法センター	領域運営に関するアドバイス

### 3) 公募班

#### 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

名前	所属	研究課題
有賀 早苗	北海道大学 農学研究院・	DJ-1の酸化修飾によるシグナル変動とパーキンソン病、細胞癌化
田口 恵子	東北大学 医学系	Keap1-Nrf2システムとAktシグナルの相互作用と肝疾患
沢津橋 俊	群馬大学 生体調節研究所	慢性炎症病態を制御するシグナル依存性エピゲノム制御メカニズムの解析
遠藤 剛	千葉大学 理学系	IGF-1シグナリングによる筋原線維形成の制御とその破綻による筋疾患
越川 直彦	東京大学 医科学研究所	増殖因子および受容体の蛋白質プロセッシングによる制御システムの解析
浦野 友彦	東京大学 医学部附属病院	TRIMファミリーによる基質蛋白修飾を介した癌と感染症での発症制御システムの解明
加納 ふみ	東京大学 総合文化研究科	病態モデル細胞を用いたシグナル伝達破綻メカニズムの解明
武田 弘資	長崎大学 医歯薬学総合	ミトコンドリアを介したストレス応答におけるタンパク質切断とリン酸化の役割
山梨 裕司	東京大学 医科学研究所	アダプター分子の翻訳後修飾とその異常による疾患の解明
大竹 史明	東京大学 分子研	蛋白質分解制御による新たなシグナル伝達機構の解明
深田 吉孝	東京大学 理学系	体内時計因子の翻訳後修飾シグナルに基づく行動リズム制御とその異常
吉田 清嗣	東京慈恵医科大学	プライミングリン酸化反応の制御機構とその破綻による病態解明
櫻井 宏明	富山大学 院医薬	炎症シグナルによるErbBチロシンキナーゼのSer/Thrリン酸化とがん悪性化
池上 浩司	浜松医科大学	ポリグルタミン酸化修飾イメージングの基盤技術開発
奥村 文彦	名古屋大学 理学系	ユビキチン様分子ISG15依存性タンパク質翻訳制御と自然免疫応答の関連性の解析
西 英一郎	京都大学 医学系研	細胞外ドメインシェディングによるシグナル伝達制御の病態における意義
加藤 順也	奈良先端科技大 バイオ研	COP9シグナロソームを介した脱Nedd8化によるシグナル伝達と発がんの理解
木下 英司	広島大学 医歯薬	蛋白質リン酸化修飾イメージングの超高感度化とオミクス技術への展開
浅野 知一郎	広島大学 医歯薬	プロリン異性化酵素Pin1, PAR14標的蛋白の網羅的同定と病態への関与
澤崎 達也	愛媛大学	無細胞蛋白質アレイを基盤とした細胞がん化E3リガーゼの網羅的同定と解析
石谷 太	九州大学 生体防御医学研究所	翻訳後修飾による転写因子Tcf/Lefの活性制御の分子基盤と組織の維持・破綻
梁 明秀	横浜市立大学 医学系研	Pin1プロテオミクスを用いた疾患特異的リン酸化タンパク質の網羅的探索
清宮 啓之	公益財団法人がん研究会	ポリ(ADP-リボシル)化による細胞の分裂と運動の制御



石戸 聡	独立行政法人理化学研究所	ユビキチン化による膜タンパク質輸送シグナルの解明
木村 洋子	(財)東京都医学総合研究所	ユビキチンホメオスタシスの制御機構
後藤 英仁	愛知県がんセンター	チェックポイントキナーゼ1 (Chk1) を介したシグナル伝達機構と疾患
伊村 明浩	先端医療センター 医薬開発研究グループ	$\alpha$ クロトーが認識する糖鎖の構造決定とシグナル様式の解明

#### A02 構造生物学を基盤とするシグナル研究

五十嵐城太朗	福島県立医科大学 医学部	OGFOD1による翻訳開始因子キナーゼの水酸化
佐藤 裕介	東京大学	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の構造的基盤

#### A03 数理科学を基盤とするシグナル研究

行縄 直人	京都大学 情報学研究科	シミュレーションを援用したシグナル伝達系による動的細胞形態制御の解析技術の開発
-------	-------------	---

#### 4) 領域内の連携状況

##### ① 異分野連携・共同研究支援活動

総括班では、A01（分子生物学・医科学）、A02（構造生物学）、A03（数理科学）の各項目について研究相談窓口担当者を設置すると共に、共同研究相談用の専用メールアドレス設けて異分野連携を促進している。また、領域Webサイトの「班員専用ページ」を活用し、班員自身が開発した新規技術や実験材料に関する情報を迅速に共有する仕組み構築した。さらに、領域推進会議や領域主催シンポジウムの際には、本会議に引き続いて、必ず「研究交流若手ポスター発表会」（若手班員、または班員の研究室に所属する若手研究者や学生による発表）を実施して、異分野の多様な若手研究者がface to faceで交流し合い、連携する場を提供してきた。また、特に連携支援が必要と考えられるA01（分子生物学・医科学）とA03（数理科学）間の共同研究を推進するため、本年10月に開催予定の若手ワークショップ（合宿形式）において、シグナル伝達の数理解析に関する実践的な講義を2時間に渡って行う予定である。これらの施策の結果、現在以下に示す多数の共同研究が進行している。

##### ② 各研究項目の連携および共同研究の状況

###### 研究項目A01（分子生物学・医科学）内での共同研究

###### 井上・尾山班（計）

1. 徳永（計）：新規直鎖状ユビキチン結合ドメインをプローブとしたLUBAC基質候補の探索
2. 高橋（計）：Akt以外のキナーゼによるGirdinリン酸化部位の同定
3. 加納（公）：質量分析によるリン酸化蛋白質の解析
4. 西（公）：ナルディライジンのリン酸化部位の同定およびその生物学的意義の解明
5. 深田（公）：CRYタンパク質のインタラクトーム解析
6. 浅野（公）：Pin1及びPAR14シグナル複合体の解析
7. 櫻井（公）：TRAF6-TAK1によるNF- $\kappa$ B活性化機構
8. 越川（公）：増殖因子受容体複合体のプロテオミクス解析
9. 山梨（公）：Dok分子の翻訳後修飾に関する解析

###### 武川班（計）

10. 井上・尾山（計）：質量分析によるO-GlcNAc化修飾サイトの同定
11. 木下（公）：改良型ホスタグビオチンを用いた蛋白質リン酸化の検出

山岡班 (計)

12. 徳永 (計) : 直鎖ユビキチン化関連蛋白質HOIL-1Lの癌細胞における役割解析
13. 櫻井 (公) : HTLV-1発がんタンパク質TaxによるTAK1活性化の機能解析
14. 梁 (公) : NF- $\kappa$ B p65を機能的リン酸化修飾するプロテインキナーゼの同定

徳永班 (計)

15. 澤崎 (公) : 無細胞蛋白質発現系を用いた直鎖状ユビキチン結合蛋白質の同定
16. 澤崎 (公) : NF- $\kappa$ Bシグナル抑制プロテインキナーゼの解析
17. 浅野 (公) : NASH発症におけるSHARPINの関与

澤崎班 (公)

18. 深田 (公) : 時計タンパク質と相互作用するE3リガーゼ蛋白質の探索・同定
19. 吉田 (公) : DYRK2キナーゼと相互作用するE3リガーゼ蛋白質の探索・同定
20. 後藤 (公) : ATPアナログを利用した網羅的キナーゼ基質蛋白質探索技術の開発
21. 梁 (公) : Pin1蛋白質をプローブとしたNF- $\kappa$ Bのキナーゼの探索・同定
22. 梁 (公) : HIVアクセサリー蛋白質と相互作用するキナーゼ蛋白質の探索・同定
23. 浦野 (公) : TRIMファミリー蛋白の基質探索
24. 加納 (公) : 膜タンパク質Yip1Aのin vitro合成およびリポソーム膜への再構成

西 (公)

25. 池上 (公) : NRD1のポリグルタミン酸化修飾
26. 深田 (公) : 概日リズム制御におけるナルディライジンの役割

木下 (公)

27. 深田 (公) : ホスタグを用いたリン酸化蛋白質の解析
28. 遠藤 (公) : メガダルトン級巨大蛋白質リン酸化フォームのゲル電気泳動的分離検出
29. 沢津橋 (公) : グルココルチコイドレセプターの新たなリン酸化サイトの解析

沢津橋 (公)

30. 大竹 (公) : グルココルチコイドレセプターの翻訳後修飾解析

浅野 (公)

31. 梁 (公) : Pin1ロックアウトマウスの解析

**A02 (構造生物学) とA01 (分子生物学・医科学) 間での共同研究**

石谷班 (計)

32. 井上 (計) : p47・Ub複合体の結晶構造解析
33. 武川 (計) : ERKの新規基質分子MSP1の構造解析
34. 徳永 (計) : 脱ユビキチン化酵素A20の直鎖状ユビキチン認識の構造と生理機能解析
35. 伊村 (公) : Klothoの結晶構造解析
36. 有賀 (公) : DJ1と阻害剤複合体の結晶構造解析
37. 山梨 (公) : Dok-7シグナルに関する構造解析

**A03 (数理科学) とA01 (分子生物学・医科学) 間での共同研究**

市川班 (計)

38. 井上 (計) : NF- $\kappa$ Bのシグナル伝達
39. 武川 (計) : ストレス顆粒形成過程の数理解析とシミュレーション
40. 井上 (計) : 細胞の空間パラメータが核内NF- $\kappa$ Bの振動パターンに与える影響
41. 井上 (計) : 核内RelBの振動とその解析
42. 各班員 (計・公) : 市川班で開発したシグナル伝達数理解析用ソフトウェア「A-Cell」のJavaバージョンをWeb上に公開し、班員が自由にダウンロード出来る様にした。

## 7. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）

### 1) 設備の有効活用

- ・ 共焦点レーザー走査型顕微鏡 FV1000-Type SI（東京大学）：シグナル活性化の可視化やシグナル伝達関連タンパク質の細胞内移動の解析にほぼ毎日稼働している。
- ・ ナノ HPLC オートインジェクター-2D システム（東京大学）：高感度プロテオーム解析を行うためのペプチド分離・濃縮システムとしてほぼ毎日稼働している。
- ・ タンパク質精製システム ACTApurifier（名古屋大学）：翻訳後修飾された蛋白質の精製と生化学的特性解析の為、ほぼ毎週稼働している。
- ・ ハイブリッド高速冷却遠心機一式（東京医科歯科大学）：Plasmid DNA の精製、蛋白質の抽出・精製等に使用している。特に細胞分画の分別回収も行えることからたんぱく質の発現局在をも明らかにすることができる。
- ・ オールインワン顕微鏡システム BZ-9000（群馬大学）：蛍光染色タンパク質の細胞内局在解析から組織染色プレートなど幅広い活用を行っている。
- ・ 倒立型蛍光顕微鏡 Axio Observer.Z1（名古屋大学）：高い光学特性により微弱なシグナルの検出が可能な倒立型蛍光顕微鏡で、電動コンポーネント制御により、広視野イメージングや多点タイラプス撮影など広いアプリケーションに対応でき、細胞内タンパク質の局在解析に極めて有効である。
- ・ 高感度 UV マイクロスコープ UVEX（東京大学）：蛋白質の結晶化において、得られた結晶がタンパクによるものか、それとも沈殿剤やバッファーに起因する塩によるものかを早い段階で判断するのが効率的な構造解析に必須であるが、本装置を導入することでそれが可能となり、構造解析の効率が格段に向上した。
- ・ 12 コアを有する高速コンピュータ（東京大学）：シミュレーションにおける並列計算に威力を発揮するもので、細胞の 3D モデルにおける核内 NF- $\kappa$ B のシミュレーションに多用し、1 日 24 時間、1 年ほぼ 365 日稼働している

### 2) 総括班における研究費の効果的使用

本総括班は、領域推進会議やシンポジウムの企画運営、研究リソースの充実化と言った従来の総括班の役割に加えて、異分野連携や質量分析計の活用を積極的に推進させるためにも経費を活用した。

#### <2010年度>

第1回、第2回、第3回総括班会議経費（8月2日 東京、9月8日 東京、12月8日 神戸）  
第1回公開シンポジウム経費（1月29日、東京）  
第1回研究交流若手ポスター発表会経費（1月29日、東京）  
領域ホームページ作成、Newsletter Vol. 1 発行経費 12月  
質量分析サポート経費

#### <2011年度>

第4回、第5回総括班会議経費（7月1日 東京、1月28日 東京）  
第1回領域推進会議経費（7月1日～2日、東京）  
第2回、第3回研究交流若手ポスター発表会経費（7月1日 東京、1月28日 東京）  
第2回公開シンポジウム（1月28日、東京）  
質量分析サポート経費  
異分野連携推進ページの作成  
論文紹介・評論サイトの作成  
Newsletter Vol. 2 発行経費 1月

#### <2012年度>

若手ワークショップ経費（10月3日～5日予定）  
第1回国際シンポジウム経費（2月1日～2日予定）  
Newsletter Vol. 3 発行経費 1月予定

## 8. 今後の研究領域の推進方策

現在までの2年余の研究において、概ね当初の予定に沿って進んでいると考えているが、更なる領域の推進を目指し、以下の方策を実施する予定である。

### 異分野連携の更なる推進

異分野連携については、領域ホームページ内に班員専用ページを設け班員間の異分野連携等について積極的に推進して来た。その結果、分子細胞生物学者とタンパク質解析部門との連携、分子細胞生物学者と構造生物学者との連携については公募班も含めて予想通りの件数の共同研究が展開していると考えている。しかしながら、分子細胞生物学者と数理科学者との連携については、井上班と武川班が市川班との連携を行っているに留まり、今後数理モデル研究の増加を切に希望している。数理モデル研究を増やすために以下の2点の方策を実施する予定である。

#### 1) 分子細胞生物学者に数理モデル化のプロセスを具体的に体験していただく。

本年10月3日から5日に開催予定の当領域若手ワークショップ（合宿形式）において市川先生による3次元シミュレーションの講習会を開催する予定である。これは市川先生が本領域の成果としてweb上に公表した「A-Cell」のJavaバージョンを予めインストールしたPCを各自持参し、その使用方法を演習を含めて修得するものである。今後この様な講習会を開催して行く予定であるが、領域内は勿論のこと領域外の研究者を対象とした講習会の開催も考えていきたい。

#### 2) A03 数理科学を基盤とするシグナル研究の公募班を増やす。

公募班を増やすためには、多くの研究課題を応募していただく他に方法無い。平成23年度の公募研究申請ではA03の応募が2件のみであった。当初6件程度採択する予定であったが審査の結果1課題のみの採択であった。応募数が少なかったのは、おそらく周知不足が原因と考えている。「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」という領域名から、募集対象が生物学者のみであると多くの方が判断され、数理科学者の方が検討するに至らなかったのではと思われる。そこで、まずは本年8月30日に日本応用数理学会2012年度年会において、戦略的創造研究推進事業(CREST)「数理医学が拓く腫瘍形成原理解明と医療技術革新」の領域代表の鈴木貴先生(大阪大学・数理科学)と共催で開催する講演会において、当領域の概要を説明し数理科学者の参加の必要性についてアピールする予定である。また、班員のネットワーク等を利用して当領域の活動を数理科学、生物物理学関連の研究者に周知することを考えている。

### 「国民との科学・技術対話」の工夫

これまでも積極的に高校生や一般の方々にお話する機会を設けて来たが、今後もそれを継続すると同時に、これまでのアンケートに書かれていた講演に対するコメントを参考に、より分かり易い講演を提供して行く予定である。専門用語の使用を極力避け、説明用パワーポイントの印刷物や用語解説を配布する予定である。

### 若手研究者の育成と「修飾シグナル病」領域の将来に向けた発展

若手研究者の育成は、当該領域に関連する研究分野の将来的な発展に非常に重要である。領域推進会議や公開シンポジウム等班員が参加するイベントの際は、同時に必ずポスター発表による若手研究交流会を開催して来た。また、本年10月3日～5日開催予定の若手ワークショップ（合宿形式）は、総括班に属する研究室の若手研究者が中心となり企画している。この様な作業を通して若手研究者間の交流を深めるとともに関連研究分野の動向を把握する良い機会であると考えている。今後も若手研究者に過度な負担にならない程度にワークショップ等の企画を依頼するとともに、国際シンポジウム等海外研究者が参加するイベントにおいても若手研究者に一定の役割を依頼し、英語環境での研究交流を促す予定である。「修飾シグナル病」のコンセプトが研究期間終了後にも継続して発展することを目指し、若手研究者の育成に励んで行く予定である。

## 9. 総括班評価者による評価の状況

本領域では、領域推進会議、領域主催シンポジウムや、関連学会（シンポジウム・ワークショップ）に領域アドバイザーの先生方に可能な限り参加して頂き、今後の領域運営について貴重な助言を頂いた。今回の中間評価に際して、これまでの活動について、以下のコメントをお寄せ頂いた。

### 田中 啓二先生（東京都医学総合研究所・所長・生化学）

本領域では、特に生命機能制御の根幹を成すタンパク質の翻訳後修飾に着目して、細胞内シグナル伝達の調節機構と疾患発症機構を解明し、新たな学術的概念「修飾シグナル病」の確立を目指している。この目標達成のため、領域代表のリーダーシップの下、分子生物学・医科学のみならず数理科学や構造生物学など、多彩な学術領域の研究者が連携して共同研究を推進しており、学際的な新領域の開拓を目指す新学術領域研究として相応しいものとなっている。これまで2年間の研究活動を通して、NF- $\kappa$ B活性化シグナリング機構をはじめとして幾つかの画期的な成果が得られており、研究は概ね順調に進展している。また、領域班会議やシンポジウムに加えて、若手中心の発表会を別個に行うなど、研究者間の交流・共同研究の推進や、若手人材の育成にも積極的に取り組んでおり、その成果も着実に上がっている。実際、数多くの優れた学術論文を発表して世界を先導する成果を挙げている。今後も各研究グループ間の有機的な連携が進展して「修飾シグナル病」領域の学術的な発展が成されるものと期待される。

### 村松 喬先生（愛知学院大学・客員教授・名古屋大学名誉教授・生化学）

本領域では、従来の分子生物学的研究に、近年特に進歩の著しいタンパク質解析技術（質量分析技術、結晶構造解析技術）や数理科学・シミュレーション解析技術を融合して、新たな学術領域「修飾シグナル病」を創出することを目標としている。この様な学際的な研究活動を通して、細胞内情報伝達の制御機構とその破綻がもたらす疾患発症機構の解明を目指しており、異分野連携を通して新たな学術領域の創出を図る新学術領域研究の趣旨に合致している。これまでの研究を通じて多数の重要な成果が得られており、研究は極めて順調に進展している。また領域の運営に関しても、異分野研究者間の相互理解を深めるため、領域ホームページなどを有効に活用すると共に、総括班の研究支援体制にも配慮が成されており、その結果として共同研究が活発に行われている。さらに、若手中心の研究発表会を継続的に開催すると共に、一般を対象としたアウトリーチ活動にも積極的に取り組んでおり、人材育成や情報公開の観点からも評価出来る。「修飾シグナル病」領域全体の学術水準の向上に向けて、異分野間の共同研究が進展し、後半の研究も順調に発展するものと期待される。

### 吉田 光昭先生（癌研究会癌化学療法センター・所長・東京大学名誉教授・分子生物学）

本研究では、分子生物学、構造生物学、数理生物学、およびプロテオミクスの研究者が連携して、細胞内シグナル伝達制御の基本原則とその異常がもたらす疾患発症機構を、シグナル分子の翻訳後修飾の観点から解明することを目指している。領域全体として「修飾シグナル病」と名付け、従来注目されてきた遺伝子の転写による細胞内シグナル制御に加え、転写・翻訳後のシグナル分子の活性化・分解による制御の基本原則に注目した新たな学術体系の創出を目指しており、新学術領域研究に相応しい。これまでの計画班員および公募班員の研究は概ね順調に進捗しており、細胞内シグナル分子として重要なNF- $\kappa$ Bについて、p47による新しい負の制御メカニズム、LUBACによる重要な制御機能、あるいはMEKの不活性化を阻害するがん遺伝子Rasの新しい機能の発見など、画期的な研究成果も出ている。シグナル分子の構造解析も順調に成果を挙げつつあり、数理科学的な取組みは「各分子の状態と機能によるシグナルの理解」を超えた「分子状態の振動パターンとシグナル伝達」の解析などを目指しており、今後の進展が大いに期待される。領域運営に関しては、総括班に共同研究相談窓口を設置し、あるいは領域班会議やシンポジウムに合わせて若手研究者中心の研究交流会を毎回開催するなど、異分野研究者間の相互理解が深化するように配慮されている。その成果として共同研究が活発に行われていることは注目される。今後も「修飾シグナル病」の概念の確立に向けて研究が順調に進展し、新学術体系が提起されるものと強く期待される。

## 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）

平成 22 年度に発足した新学術領域研究（研究領域提案型）としての研究成果の公表状況は以下のとおりであるので、一部修正して再掲する。

### 5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）

#### (1) 主な論文等一覧について（一覧は主要論文のみ掲載）

#### ① 原著論文（領域全体:207 報, 計画研究:85 報, 公募研究:122 報）

Impact factor 10~20:11 報, 20~30:1 報, 30 以上:8 報

#### <2010 年度> 計画研究

1. Yamamoto, M., Ito, T., Shimizu, T., Ishida, T., Semba, K., Watanabe, S., Yamaguchi, N, and \*Inoue, J. Epigenetic alteration of the NF- $\kappa$ B inducing kinase (NIK) gene is involved in enhanced NIK expression in basal-like breast cancer. *Cancer Sci.* 101, 2391-2397 (2010). 査読有
2. Matsumura, T., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Ishikawa, K., Inoue, T., Muta, T., Semba, K., and \*Inoue, J. Identification of BCAP-L as a negative regulator of the TLR signaling-induced production of IL-6 and IL-10 in macrophages by tyrosine phosphoproteomics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 400, 265-270 (2010). 査読有
3. Motegi, H., Shimo, Y., Akiyama, T., and \*Inoue, J. TRAF6 negatively regulates the Jak1-Erk pathway in interleukin-2 signaling. *Genes Cells* 16, 179-189 (2010). 査読有
4. Tasaki, S., Nagasaki, M., Kozuka-Hata, H., Semba, K., Gotoh, N., Hattori, S., Inoue, J., Yamamoto, T., Miyano, S., Sugano, S., and \*Oyama, M. Phosphoproteomics-Based Modeling Defines the Regulatory Mechanism Underlying Aberrant EGFR Signaling. *PLoS One* 5, e13926 (2010). 査読有
5. Ando, K., Hasegawa, K., Shindo, K., Furusawa, T., Fujino, T., Kikugawa, K., Nakano, H., Takeuchi, O., Akira, S., Akiyama, T., Gohda, J., Inoue, J., and \*Hayakawa, M. Human lactoferrin activates NF- $\kappa$ B through Toll-like receptor 4 (TLR4) pathway while it interferes with the lipopolysaccharide-stimulated TLR4 signaling. *FEBS Journal* 277, 2051-2066 (2010). 査読有
6. Tando, T., Ishizaka, A., Watanabe, H., Ito, T., Iida, S., Haraguchi, T., Mizutani, T., Izumi, T., Isobe, T., Akiyama, T., Inoue, J. and \*Iba, H. Requiem protein links RelB/p52 and the Brm-type SWI/SNF complex in a non-canonical NF- $\kappa$ B pathway. *J. Biol. Chem.* 285, 21951-21960 (2010). 査読有
7. Ishiguro, A., Akiyama, T., Adachi, H., Inoue, J. and \*Nakamura Y. Therapeutic Potential of Anti-Interleukin-17A Aptamer: Suppression of IL-17A Signaling and Attenuation of Autoimmunity in Mouse Models. *Arth. Rheu.* 63, 455-466 (2010). 査読有
8. Aarii, J., Goto, H., Suenaga, T., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Imai, T., Minowa, A., Akashi, H., Arase, H., Kawaoka, Y., and \*Kawaguchi, Y. Non-muscle myosin IIA is a functional entry receptor for herpes simplex virus 1. *Nature*, 467, 859-862(2010). 査読有
9. Masuda, M., Maruyama, T., Ohta, T., Ito, A., Hayashi, T., Tsukasaki, K., Kamihira, S., Yamaoka, S., Hoshino, H., Yoshida, T., Watanabe T, Stanbridge, E.J. and \*Murakami, Y. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) transformed cells and adult T-cell leukemia (ATL) cells: possible involvement of CADM1 in pathogenesis of ATL. *J.Biol. Chem.*, 285, 15511-15522 (2010). 査読有
10. Ohgami, N., Ida-Eto, M., Shimotake, T., Sakashita, N., Sone, M., Nakashima, T., Tabuchi, K., Hoshino, T., Shimada, A., Tsuzuki, T., Yamamoto, M., Sobue, G., Jijiwa, M., Asai, N., Hara, A., Takahashi, M. and\* Kato, M. c-Ret-mediated hearing loss in mice with Hirschsprung disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 13051-13056 (2010). 査読有
11. Saito, K., Kobayashi, K., Wada, M., Kikuno, I., Takusagawa, A., Mochizuki, M., Uchiyumi, T., Ishitani, R., \*Nureki, O., and \*Ito, K. Omnipotent role of archaeal elongation factor 1 alpha (EF1 $\alpha$ ) in translational elongation and termination,



and quality control of protein synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 19242-19247 (2010). 査読有

12. Kobayashi, K., Kikuno, I., Kuroha, K., Saito, K., Ito, K., \*Ishitani, R., Inada, T., and \*Nureki, O. Structural basis for mRNA surveillance by archaeal Pelota and GTP-bound EF1a complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 17575-17579 (2010). 査読有
13. \*Nureki, O., O'Donoghue, P., Watanabe, N., Ohmori, A., Oshikane, H., Araiso, Y., Sheppard, K., \*Soll, D., and Ishitani, R. Structure of an archaeal non-discriminating glutamyl-tRNA synthetase: a missing link in the evolution of Gln-tRNA<sup>Gln</sup> formation. *Nucleic Acids Res.* 38, 7286-7297 (2010). 査読有
14. \*Ichikawa, K., Suzuki, T., and Murata, T. Stochastic simulation of biological reactions, and its applications for studying actin polymerization. *Physical Biol.* 7, 046010 (2010). 査読有

#### <2011 年度> 計画研究

15. Shimo, Y., Yanai, H., Ohshima, D., Qin, J., Motegi, H., Maruyama, Y., Hori, S., Inoue, J., and \*Akiyama, T. TRAF6 directs commitment to regulatory T cells in thymocytes *Genes Cells* 16, 437-447 (2011). 査読有
16. Ohshima, D., Qin, J., Konno, H., Hirose, A., Shiraishi, T., Yanai, H., Shimo, Y., Akiyama, N., Yamashita, T., Nakai, K., Akiyama, T., and \*Inoue, J. RANK signaling induces interferon-stimulated genes in the fetal thymic stroma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 408, 530-536 (2011). 査読有
17. Shibata, Y., Tanaka, Y., Gohda, J., and \*Inoue, J. Activation of the I $\kappa$ B kinase complex by HTLV-1 Tax requires cytosolic factors involved in Tax-induced polyubiquitination. *J. Biochem.* 150, 679-686 (2011). 査読有
18. Shinzawa, M., Maruyama, T., Qin, J., Akiyama, N., Miyauchi, M., Yanai, H., Takami, M., Inoue, J., and \*Akiyama, T. Splenic extramedullary hemopoiesis caused by a dysfunctional mutation in the NF- $\kappa$ B inducing kinase gene *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 414, 773-778 (2011). 査読有
19. \*Oyama, M.<sup>#</sup>, Nagashima, T.<sup>#</sup>, Suzuki, T., Kozuka-Hata, H., Yumoto, N., Shiraishi, Y., Ikeda, K., Kuroki, Y., Gotoh, N., Ishida, T., Inoue, S., Kitano, H., and \*Okada-Hatakeyama, M. (<sup>#</sup>; equal contribution) Integrated quantitative analysis of the phosphoproteome and transcriptome in tamoxifen-resistant breast cancer. *J Biol Chem.* 286, 818-829 (2011). 査読有
20. Abe, S., Nagasaka, K., Hirayama, Y., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Aoyagi, Y., Obuse, C., and \*Hirota, T. The initial phase of chromosome condensation requires Cdk1-mediated phosphorylation of the CAP-D3 subunit of condensin II. *Genes Dev.* 25, 863-874 (2011). 査読有
21. \*Katsumata, Y., Kawaguchi, Y., Baba, S., Hattori, S., Tahara, K., Ito, K., Iwasaki, T., Yamaguchi, N., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Hattori, H., Nagata, K., Yamanaka, H., and Hara, M. Identification of three new autoantibodies associated with systemic lupus erythematosus using two proteomic approaches. *Mol. Cell. Proteomics* 10, M110.005330 (2011). 査読有
22. Suzuki M, Kiga K, Kersulyte D, Cok J, Hooper CC, Mimuro H, Sanada T, Suzuki S, Oyama M, Kozuka-Hata H, Kamiya S, Zou QM, Gilman RH, \*Berg DE, and \*Sasakawa C. Attenuated CagA oncoprotein in Helicobacter pylori from Amerindians in Peruvian Amazon. *J. Biol Chem.* 286, 29964-29972 (2011). 査読有
23. Iwasa, A., Halfmann, P., Noda, T., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Watanabe, S., Shimojima, M., Watanabe, T., and \*Kawaoka, Y. Contribution of Sec61a to the life cycle of Ebola virus. *J. Infect. Dis.* 204, S919-S926 (2011). 査読有
24. \*Otsuka, M., Takata, A., Yoshikawa, T., Kojima, K., Kishikawa, T., Shibata, C., Takekawa, M., Yoshida, H., Omata, M., and Koike, K. Receptor for activated protein kinase C: Requirement for efficient microRNA function and reduced expression in hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE.* 6, e24359 (2011). 査読有
25. Kubota, Y., O'Grady, P., Saito, H., and \*Takekawa, M. Oncogenic Ras abrogates MEK SUMOylation that suppresses the ERK pathway and cell transformation. *Nat. Cell Biol.* 13, 282-291 (2011). 査読有

26. Kondo, S., Wakisaka, N., Muramatsu, M., Zen, Y., Endo, K., Muroho, S., Sugimoto, H., Yamaoka, S., Pagano, J.S., and \*Yoshizaki, T. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces cancer stem/progenitor-like cells in nasopharyngeal epithelial cell lines. *J. Virol.* 85, 11255-11264 (2011). 査読有
27. Zhang, J., Yamada, O., Kida, S., Matsushita, Y., Yamaoka, S., Chagan-Yasutan, H., and \*Hattori, T. Identification of CD44 as a downstream target of noncanonical NF- $\kappa$ B pathway activated by human T-cell leukemia virus type 1-encoded Tax protein. *Virology* 413, 244-252 (2011). 査読有
28. Inn, K.S., Gack, M.U., Tokunaga, F., Shi, M., Wong, L.Y., Iwai, K., and \*Jung, J.U. Linear ubiquitin assembly complex negatively regulates RIG-I- and TRIM25-mediated type I interferon induction. *Mol. Cell* 41, 354-365 (2011). 査読有
29. Tokunaga, F., Nakagawa, T., Nakahara, M., Saeki, Y., Taniguchi, M., Sakata, S.-i., Tanaka, K., Nakano, H., and \*Iwai, K. SHARPIN is a component of the NF- $\kappa$ B activating linear ubiquitin assembly complex. *Nature*. 471, 633-636 (2011). 査読有
30. Ikeda, F., Deribe, Y.L., Skånland, S.S., Stieglitz, B., Grabbe C., van Wijk, S., Franz-Wachtel, M., Goswami, P., Nagy, V., Terzic, J., Tokunaga, F., Androulidaki, A., Nakagawa, T., Pasparakis, M., Iwai, K., Sundberg, J.P., Schaefer, L., Macek, B., Rittinger, K., and \*Dikic, I. SHARPIN forms a linear ubiquitin ligase complex regulating NF- $\kappa$ B activity and apoptosis. *Nature*. 471, 637-641 (2011). 査読有
31. Matsushita, E., Asai, N., Enomoto, A., Kawamoto, Y., Kato, T., Mii, S., Maeda, K., Shibata, R., Hattori, S., Hagikura, M., Takahashi, k., Sokabe, M., Murakumo, Y., Murohara, T., and \*Takahashi, M. Protective role of Girdin, a Girdin family protein, in endoplasmic reticulum stress responses in endothelial cells. *Mol. Biol. Cell* 22, 736-747 (2011). 査読有
32. Miyake, H., Maeda, K., Asai, N., Shibata, R., Ichimiya, H., Isotani-Sakakibara, M., Yamamura, Y., Kato, K., Enomoto, A., Takahashi, M., and Murohara, T. The actin-binding protein Girdin and its Akt-mediated phosphorylation regulate neointima formation after vascular injury. *Circ. Res.* 108, 1170-1179 (2011). 査読有
33. Wang, Y., Kaneko, N., Asai, N., Enomoto, A., Isotani-Sakakibara, M., Kato, T., Asai, M., Murakumo, Y., Ota, H., Hikita, T., Namba, T., Kuroda, K., Kaibuchi, K., Ming, G., Song, H., Sawamoto, K., and \*Takahashi, M. Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory stream of the postnatal brain. *J. Neurosci.* 31, 8109-8122 (2011). 査読有
34. Echizen, Y., Tsukazaki, T., Dohmae, N., Ishitani, R., and \*Nureki, O. Crystallization and preliminary X-ray diffraction of the first periplasmic domain of SecDF, a translocon-associated membrane protein, from *Thermus thermophilus*. *Acta Crystallogr.* F67, 1367-1370 (2011). 査読有
35. Tsukazaki, T., Mori, H., Echizen, Y., Ishitani, R., Fukai, S., Tanaka, T., Perederina, A., Vassilyev, D., Kohno, T., Maturana, A., \*Ito, K., and \*Nureki, O. Structure and function of a membrane component SecDF that enhances protein export. *Nature* 474, 235-238 (2011). 査読有
36. Nishimasu, H., Okudaira, S., Hama, K., Mihara, E., Domae, N., Inoue, A., Ishitani, R., \*Takagi, J., \*Aoki, J., and \*Nureki, O. Crystal structure of autotaxin and insight into GPCR activation by lipid mediators. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 18, 205-212 (2011). 査読有
37. Bonnefond, L., Arai, T., Sakaguchi, Y., Suzuki, K., Ishitani, R., and \*Nureki, O. Structural basis for nonribosomal peptide synthesis by an aminoacyl-tRNA synthetase paralog. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 108, 3912-3917 (2011). 査読有
38. \*Ichikawa, K. Localized activation of proteins in a free intracellular space: dependence of cellular morphologies and reaction schemes. *BioSys.* 105, 173-180 (2011). 査読有

39. Miyazawa, M., Tashiro, E., Kitaura, H., Maita, H., Suto, H., Iguchi-Ariga, S.M.M., and \*Ariga, H. Prefoldin subunits are protected from ubiquitin-proteasome system-mediated degradation by forming complex with other constituent subunits. *J. Biol. Chem.* 286, 19191-19203 (2011). 査読有
40. Mayer, S.I., Müller, I., Mannebach, S., Endo, T., and \*Thiel, G.: Signal transduction of pregnenolone sulfate in insulinoma cells: activation of Egr-1 expression involving TRPM3, voltage-gated calcium channels, ERK, and ternary complex factors. *J. Biol. Chem.* 286, 10084-10096 (2011). 査読有
41. Koshikawa, N., Mizushima, H., Minegishi, T., Eguchi, F., Yotsumoto, F., Nabeshima, K., Miyamoto, S., Mekada, E., and \*Seiki, M. Proteolytic activation of heparin-binding EGF-like growth factor by membrane-type matrix metalloproteinase-1 in ovarian carcinoma cells. *Cancer Sci.* 102, 111-116 (2011). 査読有
42. Kano, F., Arai, T., Matsuto, M., Hayashi, H., Sato, M., and \*Murata, M. Hydrogen peroxide depletes phosphatidylinositol-3-phosphate from endosomes in a p38 MAPK-dependent manner and perturbs endocytosis. *Biochim. Biophys. Acta.* (Molecular Cell Research), 1813, 784-801 (2011). 査読有
43. Sekine, Y., Takagahara, S., Hatanaka, R., Watanabe, T., Oguchi, H., Noguchi, T., Naguro, I., Kobayashi, K., Tsunoda, M., Funatsu, T., Nomura, H., Toyoda, T., Matsuki, N., Kuranaga, E., Miura, M., \*Takeda, K. and Ichijo, H. p38 MAP kinase regulates the expression of genes in the dopamine synthesis pathway through phosphorylation of NR4A nuclear receptors. *J. Cell Sci.* 124, 3006-3016 (2011). 査読有
44. Kawamata, A., Inoue, A., Miyajima, D., Hemmi, H., Mashima, R., Hayata, T., Ezura, Y., Amagasa, T., \*Yamanashi, Y., and \*Noda, M. Dok-1 and Dok-2 deficiency induces osteopenia via activation of osteoclasts. *J. Cell. Physiol.* 226, 3087-3093 (2011). 査読有
45. Fujiki, R., Hashiba, W., Sekine, H., Yokoyama, A., Chikanishi, T., Ito, S., Imai, Y., Kim, J., He, H.H., Igarashi, K., Kanno, J., Ohtake, F., Kitagawa, H., Roeder, R.G., Brown, M., and \*Kato, S. GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination. *Nature.* 480, 557-560 (2011) 査読有
46. Baba, A., Ohtake, F., Okuno, Y., Yokota, K., Okada, M., Imai, Y., Ni, M., Meyer, C.A., Igarashi, K., Kanno, J., Brown, M., and \*Kato, S. PKA-dependent regulation of the histone lysine demethylase complex PHF2-ARID5B. *Nat. Cell Biol.* 13, 669-676. (2011). 査読有
47. Vogalis, F., Shiraki, T., Kojima, D., Wada, Y., Nishiwaki, Y., Jarvinen, J.L., Sugiyama, J., Kawakami, K., Masai, I., Kawamura, S., \*Fukada, Y., and \*Lamb, T.D. Ectopic expression of the cone-specific G protein-coupled receptor kinase GRK7 in zebrafish rods leads to decreased photosensitivity and compromised visual performance. *J. Physiol.* (London), 589, 2321-2348 (2011). 査読有
48. Kimura, J., Kudoh, T., Miki, Y., and \*Yoshida, K. Identification of dihydropyrimidinase-related protein 4 as a novel target of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Int. J. Cancer.* 128, 1524-1531 (2011) 査読有
49. Refaat, A., Zhou, Y., Suzuki, S., Takasaki, I., Koizumi, K., Yamaoka, S., Tabuchi, Y., Saiki, I., and \*Sakurai, H. Distinct roles of transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1 (TAK1)-c-Rel and interferon regulatory factor 4 (IRF4) pathways in human T cell lymphotropic virus 1-transformed T helper 17 cells producing interleukin-9. *J. Biol. Chem.* 286, 21092-21099 (2011). 査読有
50. Asakawa, H., Ikegami, K., Setou, M., Watanabe, N., Tsukada, M., and \*Fukuma, T. Submolecular-scale imaging of  $\alpha$ -helices and C-terminal domains of tubulins by frequency modulation atomic force microscopy in liquid. *Biophys. J.* 101, 1270-1276 (2011). 査読有
51. Okumura, F., Yoshida, K., Liang, F., and \*Hatakeyama, S. MDA-9/syntenin interacts with ubiquitin via a novel ubiquitin-binding motif. *Mol. Cell Biochem.* 352(1-2):163-172 (2011). 査読有

52. Nakatsu, Y., Sakoda, H., Kushiyama, A., Zhang, J., Ono, H., Fujishiro, M., Kikuchi, T., Fukushima, T., Yoneda, M., Ohno, H., Horike, N., Kanna, M., Tsuchiya, Y., Kamata, H., Nishimura, F., Isobe, T., Ogihara, T., Katagiri, H., Oka, Y., Takahashi, S., Kurihara, H., Kurihara, H., Uchida, T., and \*Asano, T. Peptidyl-prolyl Cis/Trans Isomerase NIMA-interacting 1 Associates with Insulin Receptor Substrate-1 and Enhances Insulin Actions and Adipogenesis. *J. Biol. Chem.* 286, 20812-20822 (2011). 査読有
53. Nishi, M., Akutsu, H., Masui, S., Kondo, A., Nagashima, Y., Kimura, H., Perrem, K., Shigeri, Y., Toyoda, M., Okayama, A., Hirano, H., Umezawa, A., Yamamoto, N., Lee, S.W., and \*Ryo, A. A distinct role for Pin1 in the induction and maintenance of pluripotency. *J. Biol. Chem.* 286, 11593-603 (2011). 査読有
54. Mashima, T., Okabe, S., and \*Seimiya, H. Molecular pharmacological approach reveals potential new strategies to suppress androgen receptor signaling in prostate cancer. *Mol. Cell. Pharmacol.* 3, 7-12 (2011). 査読有
55. Baravalle, G., Park, H., McSweeney, M., Ohmura-Hoshino, M., Matsuki, Y., Ishido, S., and \*Shin, J.S. Ubiquitination of CD86 Is a Key Mechanism in Regulating Antigen Presentation by Dendritic Cells. *J. Immunol.* 187, 2966-2973 (2011).
56. Matsuyama, M., Goto, H., Kasahara, K., Kawakami, Y., Nakanishi, M., Kiyono, T., Goshima, N., and \*Inagaki, M. Nuclear Chk1 prevents premature mitotic entry. *J. Cell Sci.* 124, 2113-2119 (2011) 査読有 # Equal Contribution
57. \*Igarashi, J., Sasaki, T., Kobayashi, N., Yoshioka, S., Matsushita, M., and Shimizu, T. Autophosphorylation of heme-regulated eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$  kinase, HRI, and the role of the modification in catalysis *FEBS J.* 278, 918-928 (2011) 査読有
58. Sato, Y., Fujita, H., Yoshikawa, A., Yamashita, M., Yamagata, A., Kaiser, S.E., Iwai, K., and \*Fukai, S. "Specific Recognition of Linear Ubiquitin Chains by the HOIL-1L NZF domain", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 20520-20525 (2011). 査読有

#### <2012 年度> 計画研究

59. Sanada, T., Kim, M., Mimuro, H., Suzuki, M., Ogawa, M., Oyama, A., Ashida, H., Kobayashi, T., Koyama, T., Nagai, S., Shibata, Y., Gohda, J., Inoue, J., Mizushima T., and \*Sasakawa, C. The Shigella flexneri effector OspI deamidates UBC13 to dampen the inflammatory response. *Nature* 483, 623-626 (2012). 査読有
60. Taguchi, Y., Kiga, Y., Gohda, J., and \*Inoue, J. Identification and characterization of anti-osteoclastogenic peptides derived from the cytoplasmic tail of RANK. *J. Bone Miner. Metab.* In press (2012). 査読有
61. Hinohara, K., Kobayashi, S., Kanauchi, H., Simizu, S., Nishioka, K., Tsuji, E., Tada, K., Umezawa, K., Mori, M., Ogawa, T., Inoue, J., Tojo, A., and \*Gotoh, N. ErbB/NF- $\kappa$ B signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 6584-6589 (2012). 査読有
62. Gorai, T., Goto, H., Noda, T., Watanabe, T., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Takano, R., Neumann, G., \*Watanabe, S., and \*Kawaoka, Y. F1Fo-ATPase, F-type proton-translocating ATPase, at the plasma membrane is critical for efficient influenza virus budding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 4615-4620 (2012). 査読有
63. Abe, R., \*Caaveiro, J.M., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., and \*Tsumoto, K. Mapping the ultra-weak protein-protein interactions between heme transporters of Staphylococcus aureus. *J. Biol. Chem.* 287, 16477-16487 (2012). 査読有
64. \*Oikawa, T., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Uehara, S., Udagawa, N., Saya, H., and Matsuo, K. Tks5-Dependent Formation of Circumferential Podosomes/Invadopodia Mediates Cell-Cell Fusion. *J. Cell. Biol.* 197, 553-568 (2012). 査読有
65. Adikrisna, R., \*Tanaka, S., Muramatsu, S., Aihara, A., Ban, D., Ochiai, T., Irie, T., Kudo, A., Nakamura, N., Yamaoka, S., and Arii, S. Identification of Pancreatic Cancer Stem Cells and Selective Toxicity of Chemotherapeutic Agents. *Gastroenterology*. in press (2012). 査読有
66. Uota, S., Zahidunnabi Dewan, M., Saitoh, Y., Muto, S., Itai, A., Utsunomiya, A., Watanabe, T., Yamamoto, N., and

\*Yamaoka, S. An I $\kappa$ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci.* 103, 100-106 (2012). 査読有

67. Tomonaga, M., Hashimoto, N., Tokunaga, F., Onishi, M., Myoui, A., Yoshikawa, H., and \*Iwai, K. Activation of nuclear factor-kappa B by linear ubiquitin chain assembly complex contributes to lung metastasis of osteosarcoma cells. *Int. J. Oncol.* 40, 409-417 (2012). 査読有
68. Yagi, H., Ishimoto, K., Hiromoto, T., Fujita, H., Mizushima, T., Uekusa, Y., Yagi-Utsumi, M., Kurimoto, E., Noda, M., Uchiyama, S., Tokunaga, F., Iwai, K., and \*Kato, K. Non-canonical UBA-UBL interaction mediates formation of linear ubiquitin chain assembly complex. *EMBO Rep.* 13, 462-468 (2012). 査読有
69. Kensche, T., Tokunaga, F., Ikeda, F., Goto, E., Iwai, K., and \*Dikic, I. Analysis of NF- $\kappa$ B essential modulator (NEMO) binding to linear and lysine-linked ubiquitin chains and its role in the activation of NF- $\kappa$ B. *J. Biol. Chem.* 287, 23626-23634 (2012). 査読有
70. Kee, H.J., Kim, J-R., Joung, H., Choe, N., Lee, S.E., Eom, G.H., Kim, J.C., Geyer, S.H., Jijiwa, M., Kato, T., Kawai, K., Weninger, W.J., Seo, S.B., Nam, K-I., Jeong, M.H., Takahashi, M., and \*Kook, H. Ret finger protein inhibits muscle differentiation by modulating serum response factor and enhancer of polycomb 1. *Cell Death Differ.* 19, 121-131 (2012). 査読有
71. Ohara, K., Enomoto, A., Kato, T., Hashimoto, T., Isotani-Sakakibara, M., Asai, N., Ishida, -Takagishi, M., Weng, L., Nakayama, M., Watanabe, T., Kato, K., Kaibuchi, K., Murakumo, Y., Hirooka, Y., Goto, H. and \*Takahashi, M. Involvement of Girdin in the dermination of cell polarity during cell migration. *PLoS One.* 7, e36681 (2012). 査読有
72. Ishida-Takagishi, M., Enomoto, A., Asai, N., Ushida, K., Watanabe, T., Hasimoto, T., Kato, T., Weng, L., Matsumoto, S., Asai, M., Murakumo, y., Kaibuchi, K., Kikuchi, A., and \*Takahashi, M. The Dvl-associated protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. *Nat. Commun.* May 29 (2012). 査読有
73. Natsume, A., Kato, T., Kinjo, S., Enomoto, A., Toda, H., Shimato, S., Ohka, F., Motomura, K., Kondo, Y., Miyata, T., Takahashi, M., and \*Wakabayashi, T. Girdin maintains the stemness of glioblastoma stem cells. *Oncogene.* in press (2012). 査読有
74. Nakamura, N., Naruse, K., Kobayashi, Y., Matsuki, T., Hamada, Y., Nakashima, E., Kamiya, H., Hata, M., Nishikawa, T., Enomoto, A., Takahashi, M., Murohara, T., Matsubara, T., and\* Nakamura, J. High glucose impairs the proliferation and increases the apoptosis of endothelial progenitor cell by suppression of Akt. *J. Diabet. Invest.* in press (2012). 査読有
75. Ishii, R., Isogaya, K., Seto, A., Koinuma, D., Watanabe, Y., Arisaka, F., Yaguchi, SI., Ikushima, H., Dohmae, N., Miyazono, K., \*Miyazawa, K., Ishitani, R., and \*Nureki, O. Structure of a dominant-negative helix-loop-helix transcriptional regulator suggests mechanisms of autoinhibition. *EMBO J. AOP* (2012). 査読有
76. Kato, HE., Zhang, F., Yizhar, O., Ramakrishnan, C., Nishizawa, T., Hirata, K., Ito, J., Aita, Y., Tsukazaki, T., Hayashi, S., Hegemann, P., Maturana, A.D., Ishitani, R., \*Deisseroth, K., and \*Nureki, O. Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel. *Nature*, 482, 369-374 (2012). 査読有
77. Saitou, T., Rouzaimaiti, M., Koshikawa, N., Seiki, M., Ichikawa, K., and \*Suzuki, T. Mathematical modeling of invadopodia formation. *J.Theor.Biol.* 298, 138-146 (2012). 査読有
78. Hoshino, D., Koshikawa, N., Suzuki, T., Quaranta, V., Weaver, A.M., \* Seiki, M., and Ichikawa, K. Establishment and validation of computational model for MT1-MMP dependent ECM degradation and intervention strategies. *PLoS Comp. Biol.* 8, e1002479 (2012). 査読有

<2012 年度>公募研究

79. Yamaguchi, S., Yamane, T., Takahashi-Niki, K., Kato, I., Niki, T., Goldberg, M.S., Shen, J., Ishimoto, K., Doi, T.,

- Iguchi-Ariga, S.M.M., and \*Ariga, H. Transcriptional activation of low-density lipoprotein receptor gene by DJ-1 and effect of DJ-1 on cholesterol homeostasis. *PLoS ONE* 7, e38144 (2012). 査読有
80. Mitsuishi, Y.<sup>#</sup>, Taguchi, K.<sup>#</sup>, Kawatani, Y., Shibata, T., Nukiwa, T., Aburatani, H., Yamamoto, M., and \*Motohashi, H. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming, *Cancer Cell*. in accepted (2012). 査読有 (<sup>#</sup>; equal contribution)
81. Ito, S., Fujiyama-Nakamura, S., Kimura, S., Lim, J., Kamoshida, Y., Shiozaki-Sato, Y., Sawatsubashi, S., Suzuki, E., Tanabe, M., Ueda, T., Murata, T., Kato, H., Ohtake, F., Fujiki, R., Miki, T., Kouzmenko, A., Takeyama, K., and \*Kato, S. Epigenetic silencing of core histone genes by HERS in Drosophila. *Mol. Cell*. 45, 494-504 (2012). 査読有
82. Uematsu, T., Konishi, C., Hoshino, D., Han, X., Tomari, T., Egawa, N., Takada, Y., Isobe, T., \*Seiki, M., and Koshikawa, N. Identification of proteins that associate with integrin  $\alpha 2$  by proteomic analysis in human fibrosarcoma HT-1080 cells. *J. Cell Physiol*. 227, 3072-3079 (2012). 査読有
83. Urano, T., Shiraki, M., Yagi, H., Ito, M., Sasaki, N., Sato, M., Ouchi, Y., and \*Inoue, S. GPR98/Gpr98 gene is involved in the regulation of human and mouse bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E565-E574 (2012). 査読有
84. Sugawara, T., Nakatsu, D., Kii, H., Maiya, N., Adachi, A., Yamamoto, A., Kano, E., and \*Murata, M. PKCd and e regulate the morphological integrity of the ER-Golgi intermediate compartment (ERGIC) but not the anterograde and retrograde transports via the Golgi apparatus. *Biochim Biophys Acta*. (Molecular Cell Research). 1823, 861-875 (2012). 査読有
85. Ishida, Y., Sekine, Y., Oguchi, H., Chihara, T., Miura, M., Ichijo, H., and \*Takeda, K. Prevention of apoptosis by mitochondrial phosphatase PGAM5 in the mushroom body is crucial for heat shock resistance in Drosophila melanogaster. *PLoS ONE* 7, e30265 (2012). 査読有
86. Yoshitane, H., Honma, S., Imamura, K., Nakajima, H., Nishide, S., Ono, D., Kiyota, H., Shinozaki, N., Matsuki, H., Wada, N., Doi, H., Hamada, T., Honma, K., and \*Fukada, Y. JNK regulates the photic response of the mammalian circadian clock. *EMBO Reports*. 13, 455-461 (2012). 査読有
87. Taira, N., Mimoto, R., Kurata, M., Yamaguchi, T., Kitagawa, M., Miki, Y., and \*Yoshida, K. DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells. *J Clin. Invest*. 122, 859-872 (2012) 査読有
88. Waiwut, P., Inujima, A., Inoue, H., Saiki, I., and \*Sakurai, H. Bufotalin sensitizes death receptor-induced apoptosis via Bid- and STAT1-dependent pathways. *Int. J. Oncol.* 40, 203-208 (2012). 査読有
89. Berezniuk, I., Vu, H.T., Lyons, P.J., Sironi, J.J., Xiao, H., Burd, B., Setou, M., Angeletti, R.H., \*Ikegami, K., and \*Fricker, L.D. Cytosolic carboxypeptidase 1 is involved in processing  $\alpha$ - and  $\beta$ -tubulin. *J. Biol. Chem.* 287, 6503-6517 (2012). 査読有
90. Sato, T., Okumura, F., Ariga, T., and \*Hatakeyama, S. TRIM6 interacts with c-Myc and maintains pluripotency of mouse embryonal stem cells. *J. Cell Sci.* 125, 1544-1555 (2012). 査読有
91. Kanda, K., Komekado, H., Sawabu, T., Ishizu, S., Nakanishi, Y., Nakatsuji, M., Akitake-Kawano, R., Ohno, M., Hiraoka, Y., Kawada, M., Kawada, K., Sakai, Y., Matsumoto, K., Kunichika, M., Kimura, T., \*Seno, H., \*Nishi, E. and Chiba, T. Nardilysin and ADAM proteases promote gastric cancer cell growth by activating intrinsic cytokine signaling via enhanced ectodomain shedding of TNF- $\alpha$ . *EMBO Mol. Med.* 4, 396-411 (2012). 査読有
92. \*Kinoshita, E., Kinoshita-Kikuta, E., and Koike, T. Phos-tag SDS-PAGE systems for phosphorylation profiling of proteins with a wide range of molecular masses under neutral pH conditions. *Proteomics*. 12, 192-202 (2012). 査読有
93. Uchida, T., Furumai, K., Fukuda, T., Akiyama, H., Takezawa, M., Asano, T., Fujimori, F., and \*Uchida, C. Prolyl



isomerase Pin1 regulates mouse embryonic fibroblast differentiation into adipose cells. *PLoS One* . 7, e31823 (in press) (2012) 査読有

94. Ota, S., Ishitani, S., Shimizu, N., Matsumoto, K., Itoh, M., and \*Ishitani, T. 2012. NLK positively regulates Wnt/b-catenin signalling by phosphorylating LEF1 in neural progenitor cells. *EMBO J.* 31, 1904-1915 (2012). 査読有
95. Nakamura K, Kosugi I, Lee DY, Hafnerc A, Sinclairc DA, \*Ryo, A., and \*Lu, K.P. Prolyl isomerase Pin1 regulates neuronal differentiation via  $\beta$ -catenin. *Mol Cell Biol.* In press (2012). 査読有
96. Ha, G..H., Kim, H.S., Go, H., Lee, H., Seimiya, H., Chung, D.H., and \*Lee, C.W. Tankyrase-1 function at telomeres and during mitosis is regulated by Polo-like kinase-1-mediated phosphorylation. *Cell Death Differ.* 19, 321-332 (2012). 査読有
97. Kajikawa, M., Li P.C., Goto, E., Miyashita, N., Aoki-Kawasumi, M., Mito-Yoshida, M., Ikegaya, M., Sugita, Y., and \*Ishido, S. The inter-transmembrane region of KSHV MIR2 contributes to B7-2 downregulation. *J. Virol.* 86,5288-5296 (2012) Epub 2012 Feb 2. 査読有
98. Li, P<sup>#</sup>, Goto, H<sup>#</sup>, Kasahara, K., Matsuyama, M., Wang, Z., Yatabe, Y., Kiyono, T., and Inagaki M. P90 RSK arranges Chk1 in the nucleus for monitoring of genomic integrity during cell proliferation. *Mol. Biol. Cell.* 23, 1582-1592 (2012) 査読有 (# Equal Contribution)

② 総説 (領域全体:23 報, 計画研究:9 報, 公募研究:14 報)

1. \*Oyama, M., Tasaki, S., and Kozuka-Hata, H. Tyrosine-Phosphoproteome Dynamics In Systems Biology for Signaling Networks (ed. Sangdun Choi), Springer, 447-454, (2010). 査読有
2. Kozuka-Hata, H., Tasaki, S., and \*Oyama, M. Phosphoproteomics-based systems analysis of signal transduction networks. *Front Physiol.* 2. 113 (2011). 査読有
3. \*Takekawa, M., Kubota, Y., Nakamura, T., and Ichikawa, K. Regulation of stress-activated MAP kinase pathways during cell fate decisions. *Nagoya J. Med. Sci.* 73, 1-14 (2010) 査読有
4. Weng, L., Enomoto, A., Ishida-Takagishi, M., Asai, N., and \*Takahashi, M. Girding for migratory cues: Role of the Akt substrate Girdin in cancer progression and angiogenesis. *Cancer Sci.* 101, 836-842 (2010). 査読有
5. Yamaguchi, M., Suyari, O., Nagai, R., and \*Takahashi, M. Girdin a new player of Akt/PKB signaling in Drosophila Melanogaster. *Front Biosci.* 15, 1164-1171 (2010). 査読有
6. Saito, M., Kumazawa, K., Doi, A., Matsui, A., Takebe, S., Amari, T., Oyama, M., Semba, K., and \*Yamamoto T. ErbB2/HER2: Its Contribution to Basic Cancer Biology and the Development of Molecular Targeted Therapy. In Breast Cancer - Carcinogenesis, Cell Growth and Signalling Pathways (ed. Mehmet Gunduz and Esra Gunduz), InTech (2011). 査読有
7. Tokunaga, F., and \*Iwai, K. LUBAC, a novel ubiquitin ligase for linear ubiquitination, is crucial for inflammation and immune responses. *Microbes Infect.* in press. 査読有
8. \*Tokunaga, F., and Iwai, K. Linear ubiquitination: A novel NF- $\kappa$ B regulatory mechanism for inflammatory and immune responses by the LUBAC ubiquitin ligase complex. *Endocrine J.* in press. 査読有

③ 英文著書 (領域全体:5 報, 計画研究:0 報, 公募研究:5 報)

1. Ohtake, F., and \*Kato, S. The E3 ubiquitin ligase activity of transcription factor AHR permits nongenomic regulation of biological pathways. 'The AH Receptor in Biology and Toxicology' Chapter 10. WILEY. (2012) 査読有
2. Kassai, H., and \*Fukada, Y. Farnesylation versus geranylgeranylation in G-protein-mediated light signaling. The Enzymes Vol. 29: Protein Prenylation Part A (eds. Tamanoi, F., Hrycyna, C., Bergo, M.) pp.125-145, Elsevier (2011)

3. \*Yoshida, K. Molecular function of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. In: Nguyen SD (ed), Tumor Suppressors. Nova Science Publishers, Inc. pp.229-242 (2011)
4. \*Yoshida, K. Role for PKC $\delta$  on apoptosis in the DNA damage response. In: Clark C. Chen (ed), Selected Topics in DNA Repair. InTech. pp.293-304 (2011)
5. \*Yoshida, K. Functional role for the c-Abl tyrosine kinase signalling in the DNA damage response. In: Kimura S and Shimizu S (eds), DNA repair: New Research. Nova Science Publishers, Inc. pp.133-147 (2012)

④ 邦文著書（領域全体：60報、計画研究：18報、公募研究42：報）

1. 井上純一郎：若手研究者へのシグナル伝達 実験医学 30, 676-680 (2012).
2. 井上純一郎、武川睦寛、徳永文稔、今井浩三（編集）実験医学増刊「シグナル伝達研究最前線2012」羊土社 (2012).
3. \*尾山大明、秦 裕子：高精度定量プロテオミクスによる翻訳後修飾シグナルの包括的動態解析 実験医学、vol.30, 681-685, (2012).
4. 久保田祐二, 中亮介, 武川睦寛：ユビキチンおよびユビキチン様タンパク質による MAP キナーゼ経路の制御 実験医学 30, 72-79 (2012).
5. 武川睦寛：ストレス顆粒によるストレス応答シグナルの制御と癌 実験医学増刊 29, 125-131 (2011).
6. 斉藤愛記、山岡昇司：ウイルス発がんNF- $\kappa$ Bシグナル伝達の制御異常 実験医学 30, 783-788 (2012).
7. 徳永文稔、岩井一宏：ユビキチン修飾系による NF- $\kappa$ B シグナル伝達制御：新規直鎖状ポリユビキチン鎖形成を介する NF- $\kappa$ B 制御機構の発見 細胞工学 29, 1224-1230 (2010).
8. 徳永文稔：NF- $\kappa$ B 経路の多様なポリユビキチン鎖による制御と疾患 実験医学 30, 716-723 (2012).
9. 高橋雅英、浅井直也：依存性受容体としての RET チロシンキナーゼの機能と腸管神経系の発生 自立神経 47, 308-309 (2010).
10. 榎本篤、高岸麻紀、高橋雅英：Akt シグナルによるがん細胞の運動制御—アイソフォームに依存する分子機構—実験医学 30, 789-795 (2012).
11. 石谷隆一郎、西増弘志、高木淳一、青木淳賢、濡木理：脂質メディエーター産生酵素オートタキシンの構造機能解析 実験医学増刊, 羊土社 (2012)
12. 大島大輔、市川一寿：核内 NF- $\kappa$ B の振動とその制御の数理モデル 実験医学 30, 709-715 (2012).

(2) ホームページについて

本新学術領域では、「修飾シグナル病」領域ホームページ (<http://shushoku-signal.com/>, 図 19) を平成 22 年 9 月に立ち上げ、領域概要、研究組織と各班員の研究内容、領域主催シンポジウムや関連学会等の情報提供（ミーティングレポートを含む）、研究成果に関する情報を掲載し、幅広い分野の研究者に向けて積極的に情報公開を行ってきた。さらに「一般向け」ページも作成して、領域で行ったアウトリーチ活動の内容やその様子を紹介すると共に、領域の重要な研究成果を平易に解説する紹介文を掲載し、広く国民に情報を提供すべく配慮してきた。公開から現在までの総アクセス数（訪問数）は 31,000 回（週平均 340 アクセス）を越えており、またユニークユーザー数も 14,150 名（6/14 現在）であり、実際に多数の方に閲覧されている。



図 19 領域ホームページの表紙

また領域ホームページ内に、「班員専用ページ」および「論文紹介・評論サイト」を設置して、班員および班員の研究室に所属する研究員や学生が、分野・世代・地域の壁を越えて恒常的に交流し、議論する場と

して活用してきた。具体的な内容を以下に示す。

### ① 班員専用ページ

異分野連携推進を目的として設置。「共同研究に役立つ基本事項の解説」欄を設けて、1) 数理シミュレーション、2) 蛋白質結晶構造解析、3) 質量分析・プロテオミクス解析、の実際（概要および具体的試料調整法など）を、異分野の研究者にも理解し易い平易な内容で記述した。さらに、各分野の窓口担当者（総括班員）を設置すると共に、研究相談専用メールアドレス（consult@shushoku-signal.com）を設けて共同研究を促した。また、班員自身が開発した新規技術や実験材料（抗体等）などの情報を掲載して、領域内で広く共有できる様にした。

### ② 論文紹介・評論サイト

若手を含む多様な研究者が、日常的に学術的議論や意見交換を行うオープンな場として設置。「修飾シグナル病」に関連した最近の重要論文を紹介すると共に、論評やコメントを加えて、相互に情報交換や議論が出来るようにした。また、各班員が発表した論文を著者の目線で紹介することで、迅速な情報の共有を計っている。

### (3) 公開発表について

#### ① シンポジウム・若手発表会

第1回公開シンポジウム「修飾シグナル病」

学術領域の創出

日時：2011年1月29日（土）13:30～17:20

場所：東京大学医科学研究所・講堂

参加者：約110名

第1回研究交流若手ポスター発表会(上記と同日開催)

場所：東京大学医科学研究所・白金ホール

第2回研究交流若手ポスター発表会（図20）

日時：2011年7月1日（金）

場所：東京大学医科学研究所・白金ホール

第2回公開シンポジウム「修飾シグナル病」学術領域の新展開

日時：2012年1月28日（土）、場所：東京大学医科学研究所・講堂、参加者：約120名

第3回研究交流若手ポスター発表会（上記と同日開催）

場所：東京大学医科学研究所・白金ホール

#### ② 学会における総括班員企画シンポジウム・ワークショップ

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会

2W9：翻訳後修飾によるシグナル伝達制御と疾患

開催日：平成22年12月8日（水）、会場：神戸ポートピアホテル

オーガナイザー：井上純一郎、徳永文稔、参加者：約250名

第70回日本癌学会学術総会

「シンポジウム22」□Posttranslational modifications in cancer biology and therapeutics□

翻訳後修飾によるシグナル伝達制御とがん

開催日：2011年10月5日（水）、会場：名古屋国際会議場

□オーガナイザー：高橋雅英、井上純一郎、参加者：約220名

第34回日本分子生物学会年会



図20 第2回研究交流若手ポスター発表会

4W15: Dynamics and molecular basis of post-translational modifications and cell signaling networks:

Interdisciplinary approaches to understanding biological systems.□

翻訳後修飾の分子基盤とシグナル伝達ネットワークのダイナミクス:

生命システムへの学際的 アプローチ

開催日:平成23年12月16日(金)、会場:パシフィコ横浜

オーガナイザー:井上純一郎、武川睦寛、参加者:約230名

### ③ 班会議

第1回総括班会議 2010年8月2日 場所:東京大学医科学研究所1号館2階会議室

第2回総括班会議 2010年9月8日 場所:東京ステーションコンファレンス 会議室503D

第3回総括班会議 2010年12月8日 場所:神戸ポートピアホテル

第4回総括班会議 2011年7月1日 場所:東京大学医科学研究所・分子発癌分野セミナー室

第5回総括班会議 2012年1月28日 場所:東京大学医科学研究所・分子発癌分野セミナー室

第1回領域推進会議 2011年7月1日~2日 会場:東京大学医科学研究所・講堂

### ④ ニュースレターの発行(図21)

修飾シグナル病 Newsletter Vol.1 2010年12月発行

修飾シグナル病 Newsletter Vol.2 2012年1月発行



図21 修飾シグナル病 Newsletter

### ⑤ 雑誌の発刊

実験医学増刊「シグナル伝達研究最前線2012」羊土社(2010年)

編集:井上純一郎、武川睦寛、徳永文稔、今井浩三

執筆:総括班全員及び公募班員6名が執筆を担当

### ⑥ 招待講演(領域全体:58講演,計画研究:24講演,公募研究:34講演)

<2010年度>

1. Tokunaga, F., and Iwai, K. Linear polyubiquitination: A new regulator of NF- $\kappa$ B activation. Pacificchem 2010, Honolulu, U.S.A., Dec.19 (2010)
2. 武川睦寛 ストレス顆粒形成におよびSUMO化による細胞生死の制御と癌 第19回日本Cell Death学会学術集会シンポジウム、名古屋、7月31日(2010).
3. 武川睦寛 蛋白質SUMO化によるMAPKシグナルと発癌の制御 BMB2010(第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会)ワークショップ、神戸、12月8日(2010).
4. 徳永文稔、岩井一宏 直鎖状ポリユビキチン化によるNF- $\kappa$ B活性化制御と疾患、BMB2010、神戸、12月8日(2010).
5. 高橋雅英、北村倫也、三宅裕史、前田健吾、榎本篤、浅井直也、室原豊明 Regulation of angiogenesis and neointima formation by the Akt substrate Girdin 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会 12月8日(2010).
6. 石谷隆一郎 古細菌由来Pelota・EF1 $\alpha$ ・GTP複合体によるmRNA品質管理機構の構造基盤 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会、神戸国際会議場 12月8日(2010).

<2011年度>

7. Inoue, J. Regulation of NF- $\kappa$ B activation and its relation to cancer development. International Scientific Coordination Network Groupement de Recherche (GDRI) "FRANCE - JAPAN" Montpellier, France, Nov 25 (2011).
8. Takekawa, M. A novel role of the stress-responsive MAP kinase pathways in regulation of the numeral integrity of centrosomes. MBSJ2011(第34回日本分子生物学会年会)ワークショップ、Yokohama, Japan, Dec. 13-16, (2011).

9. Takekawa, M. Regulation of ERK signaling and cell transformation by protein SUMOylation. 第70回日本癌学会学術総会 Symposia, Nagoya, Japan, Oct. 3-5 (2011).
10. Takahashi, M. Roles of RET tyrosine kinase and Akt signaling in human disease. Wihship Cancer Institute, Elkin Lecture Series (Emory University, Atlanta, USA) April 8 (2011)
11. Takahashi, M. Roles of the Akt substrate Girdin in cancer progression and angiogenesis. Global Center of Excellence (COE) Program, The 3rd International Symposium: New trends in basic and clinical cancer research for innovative Therapy. Nagoya, December 8-9, (2011)
12. Ishitani, R. Structure of a dominant-negative helix-loop-helix transcriptional regulator suggests mechanisms of autoinhibition. MBSJ2011 (第34回日本分子生物学会年会) ワークショップ, Yokohama, Japan, Dec. 13-16, (2011).
13. Ichikawa, K. Modeling and Simulation of the Initial Step in Cancer Invasion. 2011 International Symposium on Computational Models for Life Sciences. Toyama, Japan, Oct. 11-13 (2011).
14. Ichikawa, K. Significance of rapid turnover of MT1-MMP for the degradation of ECM: an approach by computer simulation. Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, Hiroshima, Japan Jun. 8-9 (2011).
15. 尾山 大明 生命システム解析を指向したプロテオミクス研究の新展開 日本プロテオーム学会2011年会、朱鷺メッセ、7月28日(2011).
16. 尾山 大明 定量プロテオミクスによるリン酸化シグナルネットワークの統合システム解析 第84回日本生化学会大会 国立京都国際会館、9月24日 (2011).
17. 富田 太郎、斎藤 春雄 線虫の環境応答行動における情報伝達の可視化～MAPKリン酸化シグナルのライブイメージング 第82回日本動物学会シンポジウム、旭川、9月21日(2011).
18. 武川 睦寛 蛋白質 SUMO 化による ERK MAP キナーゼ経路と発癌の制御 平成 22 年度文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム、東京、2月9日 (2011).
19. 徳永 文稔、中原 匡咲、岩井 一宏 LUBAC による直鎖状ユビキチン鎖形成を介した NF-κB 制御と疾患 第 84 回日本生化学会、京都、9月23日(2011).
20. 高橋 雅英 がん遺伝子の発見から個体レベルの研究へ Akt-Girdin シグナル伝達系による細胞運動制御の個体レベルでの解析 平成 22 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ 琵琶湖ホテル 2月4日 (2011).
21. 高橋 雅英、榎本 篤、浅井 直也、翁 良、浅井 真人、村雲 芳樹 Role of the Akt substrate Girdin in cell motility 第 70 回日本癌学会学術総会 名古屋 10月5日(2011).

#### <2012 年度>

22. Inoue, J. Critical roles of NF-κB activation in breast cancer development. TGF-β Family: Signal Network in Biological Functions. Tokyo, Japan, Jan. 23-24 (2012).
23. 徳永 文稔 直鎖状ポリユビキチン鎖：NF-κB制御に関わる新たな修飾機構と疾患、第9回Osteoimmunology Forum、東京、2月4日 (2012).
24. 高橋 雅英 アクチン結合蛋白Girdinおよびそのファミリー分子による細胞運動制御機構 第3次対がん10か年総合戦略・文部科学省がん支援活動 合同公開シンポジウム 1月30日 (2012).

#### (4) 「国民との科学・技術対話」について

- ① 研究説明・施設見学 2011年6月23日(木) 説明者：尾山大明  
 場所：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  
 参加者：大学1年女 1名、修士1年女 1名  
 Q1.おもしろかったですか？ (おもしろい 2名)



Q2.分かり易かったですか？（分かりやすい 2名）

② 研究説明・施設見学 2011年9月9日（金）説明者：井上純一郎

場所：東京大学医科学研究所・分子発癌分野セミナー室及び研究室

参加者：群馬県立高崎高等学校2年生（男）10名

Q1.おもしろかったですか？（興味深かった 9名、無回答 1名）

Q2.分かり易かったですか？（分かり易かった 4名、やや分かり易かった 5名、  
やや難しかった 1名）

③ 研究説明 2011年8月21日（日）説明者：井上純一郎

場所：東京大学医科学研究所・分子発癌分野セミナー室及び研究室

参加者：明治学院東村山高等学校3年生（男）2名

Q1.おもしろかったですか？（興味深かった 2名）

Q2.分かり易かったですか？（分かり易かった 2名）

④ 市民公開講座「癌の新たな治療戦略」（図 22）

日時：2011年10月15日（土）

主催：名古屋大学環境医学研究所

共催：新学術領域「修飾シグナル病」

場所：名古屋大学 野依記念学術交流館

参加者：20歳未満 1名、20-30歳 1名、30-40歳 5名、

40-50歳 17名、50-60歳 14名、60-70歳 29名、

70歳以上 26名

男性 49名、女性 44名、合計 93名

説明者：武川睦寛、山岡昇司

Q1.役に立ちましたか？（役に立った 59名、役に立たなかった 0名、どちらとも言えない 5名）

Q2.分かり易かったですか？

（分かり易かった 45名、やや分かり易かった 24名、やや難しかった 5名、難しかった 0名）



図 22 市民公開講座 2011  
「癌の新たな治療戦略」

⑤ サイエンス・カフェ札幌 special 2011年11月5日（土）

「ドリーム・チームが挑む“がん研究”最前線」（図 23）

共催：北海道大学「未来の科学者養成講座事業」

共催：文部科学省・新学術領域研究「修飾シグナル病」

場所：札幌駅前前伊国屋書店札幌本店 1F インナーガーデン

参加者：20歳未満 4名、20-30歳 6名、30-40歳 2名、

40-50歳 1名、50-60歳 1名、60-70歳 7名、

70歳以上 3名

男性 12名、女性 12名、合計 24名

説明者：井上純一郎、武川睦寛、市川一寿

Q1.おもしろかったですか？

（興味深かった 15名、興味を持てなかった 0名どちらとも言えない 0名）

Q2.分かり易かったですか？

（分かり易かった 11名、やや分かり易かった 4名、やや難しかった 4名、難しかった 3名）



図 23 サイエンス・カフェ札幌 special

⑥ NHK 名古屋文化センター大河講座「ひとの大学」での講演 2011年11月9日（水）、30日（水）

場所：NHK 名古屋文化センター

参加者：20歳未満 0名、20-30歳 0名、30-40歳 2名、40-50歳 4名、50-60歳 3名、

60-70歳 27名、70歳以上 10名



男性 37 名、女性 9 名、合計 46 名

説明者：高橋雅英

Q1.おもしろかったですか？

(役に立った 26 名、役に立たなかった 1 名、どちらとも言えない 1 名)

Q2.分かり易かったですか？

(分かり易かった 24 名、やや分かり易かった 11 名、やや難しかった 6 名、難しかった 1 名)

⑦ 出前授業・明治学院東村山高等学校キャリアガイダンス 2011 年 11 月 30 日 (水)

場所：明治学院東村山高等学校チャペル

参加者：高校 1 年生 男 118 名、女 138 名、合計 256 名

説明者：井上純一郎

Q1.おもしろかったですか？ (興味深かった 66 名、少し興味を持った 137、

あまり興味を持てなかった 44 名、どちらとも言えない 7 名)

Q2.分かり易かったですか？ (分かり易かった 85 名、やや分かり易かった 68 名、

やや難しかった 78 名、難しかった 24 名)

⑧ 研究説明 2012 年 2 月 2 日(木) 説明者：徳永文稔

場所：前橋プラザ元気 21 会議室

参加者：20 歳未満 0 名、20-30 歳 0 名、30-40 歳 1 名、40-50 歳 25 名、60-70 歳 10 名、70 歳以上 8 名

男性 11 名、女性 15 名、合計 26 名

Q1.おもしろかったですか？ (興味深かった 13 名、あまり興味を持てなかった 0 名、

どちらとも言えない 0 名、無回答 13 名)

Q2.分かり易かったですか？ (分かり易かった 4 名、やや分かり易かった 5 名、

やや難しかった 6 名、難しかった 5 名、無回答 6 名)

⑨ 研究説明・施設見学 2012 年 4 月 17 日 (火) 説明者：尾山大明

場所：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

参加者：盛岡市立下小路中学校 3 年 女 5 名

Q1.おもしろかったですか？ (おもしろい 4 名、ふつう 1 名)

Q2.分かり易かったですか？ (ふつう 4 名、分かりにくい 1 名)

⑩ 出前授業 2012 年 6 月 8 日(金) 説明者：越川直彦

場所：神奈川県立柏陽高校 視聴覚室

参加者：高校 1 年生、男性 18 名、女性 19 名、合計 37 名

Q1.おもしろかったですか？ (興味深かった 29 名、あまり興味を持てなかった 0 名、

どちらとも言えない 0 名、無回答 7 名)

Q2.分かり易かったですか？ (分かり易かった 28 名、やや分かり易かった 5 名、

やや難しかった 3 名、難しかった 1 名、無回答 1 名)