

## 平成24年度「新学術領域研究（研究領域提案型）」中間評価に係る公表用所見

1. 研究領域名：(3208) 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
2. 研究期間：平成22年度～平成26年度
3. 領域代表者：井上 純一郎（東京大学・医科学研究所・教授）

### 4. 領域代表者からの報告

#### (1) 研究領域の目的及び意義

タンパク質の翻訳後修飾は、タンパク質自体の機能や分子間相互作用を制御し、細胞内シグナル伝達ネットワークの制御に本質的な役割を果たしている。近年、タンパク質解析技術の進歩によって多彩な翻訳後修飾が同定され、その時空間的にダイナミックな変化が細胞内シグナル伝達と生命機能制御の原動力であることが明らかにされつつある。またこの様な翻訳後修飾の破綻が、癌、神経変性疾患、自己免疫疾患などの病因・病態にも深く関与する。本新学術領域研究では、シグナル伝達を翻訳後修飾に基づく動的生体反応として捉え、その制御メカニズムと生理機能を分子レベル・個体レベルで解明すると共に、疾患における翻訳後修飾の異常を明らかにすることで、シグナル伝達制御の分子基盤とその破綻がもたらす疾患発症機構の包括的理解を目指している。このため、従来の分子生物学的解析手法にとどまらず、近年特に進歩の著しいタンパク質解析技術（質量分析・プロテオミクス解析、結晶構造解析）やバイオイメージング技術、さらには数理学・シミュレーション解析技術を積極的に導入し、異分野の研究者が有機的に連携する学際的学術領域「修飾シグナル病」を創出する。本領域の成果は、生命機能制御の本質的理解に資するものであり、生命科学・医科学研究の幅広い分野に波及効果をもたらすと共に、癌や免疫疾患を始めとする疾病の病態解明と新たな治療戦略確立のための基盤となることが期待される。

#### (2) 研究の進展状況及び成果の概要

本領域研究は、計画研究7班、公募研究30班で構成され、分子細胞生物学、医科学、構造生物学、数理学およびプロテオミクス研究者など、多彩な研究者が集結して研究を推進している。総括班では、異分野間の共同研究支援体制（質量分析、構造解析、数理解析支援）を確立すると共に、領域推進会議・シンポジウムのみならず、技術講習会や若手研究交流会を実施して連携を強化しており、その結果として多数の共同研究が進行している。また、学会でシンポジウム等を企画すると共に、領域が中心となって出版物を刊行するなど、情報公開や当該分野の啓蒙にも配慮した領域運営を行ってきた。

これまでに翻訳後修飾とシグナル伝達に関する研究成果が212報の原著論文として発表されている。特に、NF- $\kappa$ B 経路に関わるシグナル伝達分子のユビキチン化を制御する新規分子の同定、細胞増殖に重要な ERK 経路の SUMO 化による制御と癌におけるその破綻の発見、Akt キナーゼの基質 Girdin が嗅球形成や網膜血管新生に果たす役割の解明、などの成果が得られている。さらにシグナル伝達分子とユビキチン鎖複合体の結晶構造解析や、NF- $\kappa$ B やストレス顆粒の数値シミュレーションなど、構造生物学や数理学の分野でも異分野連携を基軸とした共同研究が進められており、領域の研究推進に相乗的な効果をもたらしている。この他、MAPK シグナルを可視化する FRET プローブや、リン酸化を検出するケミカルプローブの開発など、翻訳後修飾解析の新たな基盤技術開発の面でも成果が得られており、今後これらの技術を応用した研究の発展が期待される。

### 5. 審査部会における所見

A （研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

#### 1. 総合所見

本研究領域は、分子細胞生物学を含む医科学、タンパク質構造生物学、生物物理学・数理生物学の研究者の有機的な連携により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しようとするものである。個々の研究成果については、多くの論文が発表されており、順調に進展している。また、領域代表者の強いリーダーシップにより、異分野研究の融合や若手研究者の交流、アウトリーチ活動が進められている。今後はさらに、これまでのシグナル研究に先じたさらなる成果や、疾患発症メカニズムの解明に繋がる成果を得られるような方策をとることを期待したい。

#### 2. 評価の着目点毎の所見

##### (1) 研究の進展状況

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、分子細胞生物学、医科学、構造生物学、数理科学及びプロテオミクス研究など、多彩な分野の研究者の異分野交流により、翻訳後修飾に基づく動的生体反応としてのシグナル伝達の制御メカニズムを明らかにしており、個々の研究成果については、200 編を超える論文が発表されており、順調に進展している。また、総括班が専用の窓口を設置することなどにより研究連携のしやすい環境を整えていること、未公開の新技术や実験材料に関する情報を班員が共有できるシステムを構築していることは評価できる。さらに、公募研究の募集により研究対象となっているシグナル経路が拡大されている点も評価でき、数理科学及び構造生物学、分子生物学の連携についても多様な連携とフィードバックを推進しており、その成果が見られつつある。

## (2) 研究成果

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、異分野連携は困難を伴うが、共同研究が着実に進められ、多くの原著論文がインパクトの高い学術誌にも発表されており、全体として高い成果を上げていると評価できる。若手研究者の異分野交流を促進するための若手発表会の開催などについても評価できる。また、ホームページは活用度が高く、領域内の発表論文だけでなく、他グループの論文の紹介等も行い、世界の動向を異分野間で共有している。

## (3) 研究組織

領域代表者の強力なリーダーシップのもと、異分野の研究者が互いに理解し、相互発展につなげようとしている点は高く評価できる。

## (4) 研究費の使用

公募研究への研究費の配分も効率よく行われている点、アウトリーチ活動や若手発表会などを行っている点は特に評価できる。その他、研究費の使用に関しては、特に問題点はなかった。

## (5) 今後の研究領域の推進方策

異分野連携の更なる進展、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のための交流会やシンポジウムの開催、国民との科学技術対話の工夫などの取組については高く評価でき、引き続き推進することが期待される。