

領域略称名：数理シグナル
領域番号：4804

平成30年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「数理解析に基づく生体シグナル伝達システムの統合的理解」

(領域設定期間)

平成28年度～平成32年度

平成30年6月

領域代表者 (東京大学・医科学研究所・教授・武川 睦寛)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	5
2. 研究の進展状況	7
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	10
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	11
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）	14
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	19
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	21
8. 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）	22
9. 総括班評価者による評価	23
10. 今後の研究領域の推進方策	25

研究組織 (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	16H06573 数理解析に基づく生体シグナル伝達システムの統合的理解	平成 28 年度 ～ 平成 32 年度	武川 睦寛	東京大学・医科学研究所・教授	3
Y00 支	16K21739 数理解析に基づく生体シグナル伝達システムの統合的理解	平成 28 年度 ～ 平成 32 年度	武川 睦寛	東京大学・医科学研究所・教授	3
A01 計画	16H06574 数理解析に基づく MAPK シグナルと生命機能制御機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 32 年度	武川 睦寛	東京大学・医科学研究所・教授	3
A01 計画	16H06575 ユビキチン化による炎症・免疫シグナルの時空間制御とその数理シミュレーション	平成 28 年度 ～ 平成 32 年度	井上 純一郎	東京大学・医科学研究所・教授	2
A02 計画	16H06576 細胞内信号伝達経路の数理モデリング	平成 28 年度 ～ 平成 32 年度	鈴木 貴	大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任教授（常勤）	1
A02 計画	16H06577 多階層に跨る生体シグナル伝達システムの数理解析	平成 28 年度 ～ 平成 32 年度	久保田 浩行	九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A03 計画	16H06579 分子間相互作用に基づくシグナル伝達網解析のための無細胞プロテオーム技術の開発	平成 28 年度 ～ 平成 32 年度	澤崎 達也	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授	2
A03 計画	16H06578 高精度プロテオミクスによるシグナル伝達制御機構の数理システム解析	平成 28 年度 ～ 平成 32 年度	尾山 大明	東京大学・医科学研究所・准教授	2
総括・支援・計画研究 計 8 件					

A01 公	17H05991 一回膜貫通型受容体のシグナル伝達の構造基盤	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	大戸梅治	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授	1
A01 公	17H05998 山火事の熱と煙で目覚めるアカパンカビ子嚢胞子のシグナル伝達経路網	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	本田 信治	福井大学・学術研究院医学系部門・助教	1
A01 公	17H06001 エンドソームを起点とするシグナル発信機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	花房 洋	名古屋大学・大学院理学研究科・准教授	1
A01 公	17H06002 細胞の生存と死を決定する制御システムの数理モデル化	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	藤田宏明	京都大学・医学研究科・助教	1
A01 公	17H06004 mTORC1 栄養シグナル制御の分子基盤解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	岡田雅人	大阪大学・微生物病研究所・教授	1
A01 公	17H06011 精密定量プロテオミクスを用いたシグナル伝達の包括的解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	松本 雅記	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	1
A01 公	17H06013 キナーゼ間クロストークの解明へ向けたキナーゼドメイン間相互作用の構造基盤の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小橋川敬博	熊本大学 大学院生命科学研究部（薬） 准教授	1
A01 公	17H06014 損傷チェックポイントにおけるシグナル回路の構造生物学	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	橋本 博	静岡県立大学・薬学部・教授	1
A01 公	17H06018 数理解析に基づく mRNA 分解を介した概日リズム制御機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	高橋 明格	沖縄科学技術大学院大学 ・ 研究員	1
A01 公	17H05996 細胞外の多様な環境硬度に応じた細胞分化を制御する Hippo-YAP シグナルの解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	仁科 博史	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	1
A01	17H06019 B 細胞分化誘導を特異的にエンコードするシグナル動態の制御機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	篠原久明	山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・教授	1
A02 公	17H05992 細胞のターニング応答に関する数理動態解析から網羅的解析へのアプローチ	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	澤井 哲	東京大学・大学院総合文化研究科・教授	1
A02 公	17H05993 肺腺がんのゲフィチニブ耐性機構における細胞接着分子 CADM1 の役割の数理的解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	伊東 剛	東京大学・医科学研究所・助教	1
A02 公	17H05994 細胞システム動態の分岐解析と疾患制御への応用	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	田中 剛平	東京大学・大学院工学系研究科・特任准教授	1

A02 公	17H05997 PI3K シグナルと幹細胞 動態の階層的数理解析 による自己組織化機構 の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	難波 大輔	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・ 准教授	1
A02 公	17H06003 細胞マルチポラリティ のパターン形成の数理 モデリング解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	中村 直俊	京都大学・大学院医学研究科・特定 研究員	1
A02 公	17H06008 アメーバのかたちを決 めるメカノシグナル伝 達	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	岩楯 好昭	山口大学・大学院創成科学研究科・ 准教授	1
A02 公	17H06012 細胞膜プレブの形成退 縮に関わるシグナル伝 達機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	池ノ内順一	九州大学・理学研究院・教授	1
A02 公	17H06020 がん細胞の遺伝子変異 不均一性に関する数理 モデル解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	岩本 一成	大阪大学・蛋白質研究所・助教	1
A03 公	17H05989 自然免疫シグナルにお けるユビキチン化基質 の網羅的同定と解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	渡部 昌	北海道大学・医学研究院・講師	1
A03 公	17H06005 ケミカルバイオロジー を基盤としたシグナル 伝達可視化・制御技術 の開発	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	堀 雄一郎	大阪大学・大学院工学研究科・准教 授	1
A03 公	17H06006 数理解析を目指した超 解像顕微鏡によるシグ ナル伝達タンパク質の 実濃度測定	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	末次 志郎	奈良先端科学技術大学院大学・先端 科学技術研究科・教授	1
A03 公	17H06015 光刺激を用いたシグナ ル伝達の時空間的に精 密な制御	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小柳 光正	大阪市立大学・理学部・准教授	1
A03 公	17H06017 1 細胞キナーゼ活性イ メージングと数理解析 により明らかになる骨 格筋幹細胞の増殖制御	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	富田太一郎	東邦大学・医学部・講師	1
A03 公	17H060211 1 細胞ダイナミクスと 相空間モデルによる情 報処理ネットワーク解 析法の開発	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	佐甲靖志	理化学研究所・研究開発本部・主任 研究員	1
A01 公	17H06000 (廃止) オーロラキナーゼシグ ナル伝達の数理・遺伝 学的解析	平成 29 年度	五島 剛太	名古屋大学・理学研究科・教授	1
A01 公	17H06009 (廃止) 自然炎症の惹起に関わ るシグナル伝達経路の プロテオーム解析	平成 29 年度	齊藤 達哉	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	1
公募研究 計 27 件					

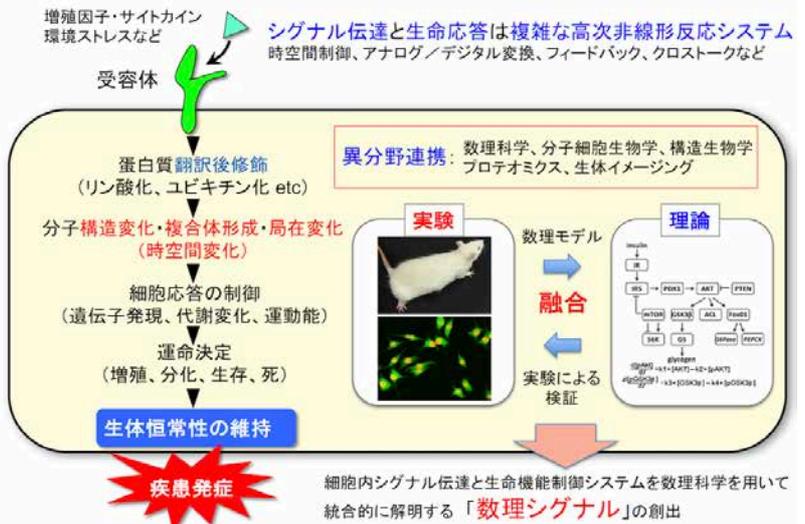
研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

研究の学術的背景・着想に至った経緯

細胞は外界からの様々な刺激を感知して、その情報をシグナルに変換して細胞内に伝え、生命機能を制御することで外部環境の変化に適応している（右図）。細胞内のシグナル伝達は、生体分子間の複合体形成、蛋白質の翻訳後修飾による機能制御、代謝や遺伝子発現の変化など、多数の階層にまたがる複雑な生命応答システムであり、増殖、分化、生存、死などに代表される細胞運命を決定して、生体の恒常性維持に本質的な役割を果たしている。また、その制御破綻が癌や自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患など、社会的要請の高い様々な難治性疾患の発症や病態形成に深く関与する。生体内の多様な情報伝達フローを包括的に解明し、生命機能制御の基本原則を理解することは、新たな診断・治療法を開発して疾患を克服する上でも極めて重要である。



生命活動の基盤となる細胞内のシグナル伝達においては、情報の流れが、シグナル伝達分子の翻訳後修飾、相互作用、局在変化、合成・分解などの一連の生化学反応によって時間的かつ空間的に厳密に制御されており、これにより情報伝達ネットワークが形成されている。昨今の解析技術の進歩により、生体内のシグナル伝達は、活性化・不活性化による単純な一次線形的反応ではなく、シグナルの時空間制御や正・負のフィードバック、さらには異なる経路間のクロストークなどを含む複雑な高次非線形反応であり、この多様かつ動的な反応様式こそが、生命機能制御の根源的メカニズムであることが明らかにされてきた。しかしながら、シグナル伝達システムの制御機構には未だ不明な点が数多く残されている。

生命活動の基盤となる細胞内のシグナル伝達においては、情報の流れが、シグナル伝達分子の翻訳後修飾、相互作用、局在変化、合成・分解などの一連の生化学反応によって時間的かつ空間的に厳密に制御されており、これにより情報伝達ネットワークが形成されている。昨今の解析技術の進歩により、生体内のシグナル伝達は、活性化・不活性化による単純な一次線形的反応ではなく、シグナルの時空間制御や正・負のフィードバック、さらには異なる経路間のクロストークなどを含む複雑な高次非線形反応であり、この多様かつ動的な反応様式こそが、生命機能制御の根源的メカニズムであることが明らかにされてきた。しかしながら、シグナル伝達システムの制御機構には未だ不明な点が数多く残されている。

生体内シグナル伝達ネットワークに関する多様かつ膨大な情報を統合して整理し、生命機能制御の本質を理解するには、もはや従来の分子生物学的手法のみでは不可能であり、シグナル伝達を数式として捉え、コンピューターを用いてその動的反応のモデル化を図る数理科学的手法の導入が必要不可欠である。また癌や自己免疫疾患、糖尿病などの難治性疾患に対し、真に有効な薬剤を開発して新たな治療法を確立する上でも、数理科学を用いて、よりグローバルな視点から生体内の情報フローを整理し、創薬の標的となる重要分子や経路を見付け出す必要がある。このような実験と理論を融合させた新たなタイプの研究を、特定の学術分野に属する研究者が、個人研究として単独で実施するのは不可能であり、数理科学研究者と多彩な分野の生命科学研究者との協働して、学際的研究を推進しなければならない。医学・生命科学研究における数理科学の重要性・必要性が高まる一方で、我が国においては、数理科学と生命科学研究者間のコミュニケーションは不十分であり、組織形成や人材育成の面でも、国際的に立ち後れた状況にある。

また、数理モデルの精度を高め、生命現象をより正確に予測するシミュレーション技術を確認するには、近年、特に発展の著しい遺伝子・蛋白質などのオミクス解析技術、分子イメージング技術、分子間相互作用解析・制御技術（プロテイン・アレイ、構造解析、ケミカルバイオロジー）など、多様な先端技術を導入し、これらの実験から得られた統合的な情報を、数理科学者と生命科学研究者が協働して、有効に活用する必要がある。

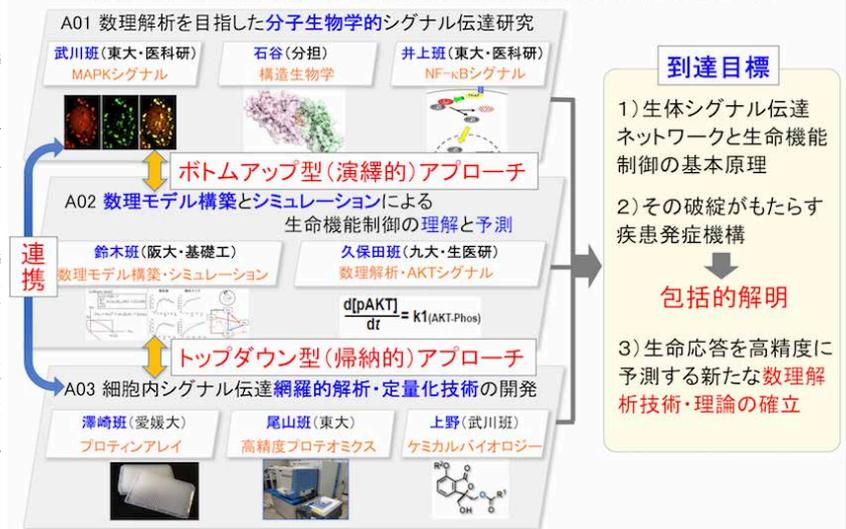
このような状況を踏まえて、本新学術領域研究では、数理科学研究者、および分子細胞生物学・医科学、構造生物学、プロテオミクス、ケミカルバイオロジーの研究者が有機的に連携し、細胞内シグナル伝達と生命機能制御システムの基本原則を、数理科学を用いて解き明かす融合生命科学研究分野「数理シグナル」を創出し、当該分野における我が国の学術水準の向上・強化を目指す。

本領域の目的と概要

本学術領域では、数理生物学、分子細胞生物学・医科学、構造生物学、プロテオミクス、およびケミカルバイ

オロジー研究者の有機的な連携により、シグナル伝達ネットワークのダイナミクスとその調節機構を解明して、生命機能制御の基本原則を抽出すると共に、その破綻がもたらす疾患発症機構を包括的に解き明かす統合学術分野を創出する。また、近年特に発展の著しい、オミクス解析、分子イメージング、生物有機化学、および数理科学分野の新たな技術・方法論を積極的に導入して「実験」と「理論」を融合させることで、数理解析の精度を飛躍的に向上させ、細胞応答を正確に予測し、生命機能制御や疾患治療の鍵となる重要分子を抽出する新たな生命機能解析技術・理論を確立する。

【数理シグナル】 研究班の有機的な連携と到達目標



また、得られた成果を基に、シグナル伝達を自在に操る革新的基盤技術の開発や創薬への応用・発展を目指す。

本領域では、研究を効率よく遂行してこれらの目標を達成するため、以下の研究項目を設定した(上図)。

(A01) 数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達解析 (武川・井上)

数理解析に必要な実測データの取得や、未知の制御分子/翻訳後修飾などの同定を目的とし、分子生物学・医科学的手法、および構造生物学的手法を用いて、シグナル伝達と生命機能の制御機構を定量的かつ時空間的ダイナミクスを考慮した観点から解析する。また、A02 チームの数理シミュレーションから得られた結果を基に、実証実験を実施する。また、シグナル伝達異常がもたらす疾患の発症機構をモデル生物や臨床検体を用いて解析する。

(A02) 数理モデル構築とシミュレーションによる生命機能制御機構の理解と予測 (鈴木・久保田)

A01/A03 の実験研究で得られたデータを基に、生体内シグナル伝達を数理モデル化すると共に、シミュレーションを行って、複雑な生命動態の原理を解明し、未知の現象を予測する。また生命機能制御や疾患治療の鍵となる重要分子を抽出する。さらに、数理解析の新たな方法論や技術を開発する。

(A03) 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発 (澤崎・尾山)

数理解析の精度向上に必要な、新たなオミクス解析技術、分子間相互作用解析技術などを開発すると共に、これらの基盤技術を稼働させて、未知のシグナル伝達分子やその制御分子の網羅的探索を行う。また、分子間相互作用やシグナル伝達を人工的に制御し、自在に操る新技術の開発とその応用を目指す。

細胞内シグナル伝達の経路数は膨大であり、その全てを研究対象とするのは困難である。そこで計画研究では、主に、高次生命現象や疾患との関連が明らかであり、また相互に協調することが知られている MAPK (武川)、NF-κB (井上・徳永 (分担))、及びインスリン-AKT 経路 (久保田) を中心に研究を進める。A01 班が中心となって、これら 3 経路に関し、分子生物学的・構造生物学的解析を行う一方で、A03 班では、澤崎が独自に開発したヒト 2 万種蛋白質のプロテインアレイシステムや、尾山の次世代質量分析計を駆使し、A01 班と協働して、上記 3 経路を中心に網羅的オミクス解析や、未知制御分子の同定を行う。また、A02 班の鈴木と久保田は、他の計画班の詳細かつ網羅的な実験によって得られた実測値を基に、時空間的な視点を導入した数理モデルを構築すると共に、生命反応の「揺らぎ」を考慮したハイブリッドシミュレーションを行って、得られた結果を各研究者にフィードバックする。フィードバックされたモデルを他のメンバーが綿密な連携をとりながら実証し、更に疾患との関連を解明する。また、石谷 (分担) はシグナル伝達制御の礎となる分子間相互作用を原子レベルで解明するため、蛋白質の結晶構造解析を担当する。上野 (分担) はケミカルバイオロジーを利用したシグナル伝達制御技術を開発する。一方、公募研究では、上記 3 経路に限定せず、細胞内情報伝達の共通原理抽出のため、計画研究だけでは網羅しきれない多様なシグナル伝達システムの研究、分子間相互作用研究や、疾患研究を組み込み、本領域の裾野を拡大すると共に、研究の一層の進展を図る。

このような研究体制の構築により、本領域では、細胞内シグナル伝達ネットワークによる動的な生命機能制御機構と疾患におけるその破綻を、数学的手法を用いて統合的に解明すると共に、細胞応答を調節し、疾患治療のターゲットとなり得る重要分子を予測する新たな融合生命科学分野の創出を目指している。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

【A01】数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達解析

A01 班では、シグナル伝達の数理解析に必要な実測データの取得や、未知のシグナル伝達制御分子/翻訳後修飾などの同定と疾患発症機構の解明を目的とし、分子生物学や構造生物学的手法を用いて研究を進めている。

武川班（分担：石谷/上野）は、MAPK（JNK/p38/ERK）経路を中心とした生命機能制御とその破綻がもたらす疾患発症機構の全容解明を目指して、MAPKシグナル関連分子（MAPK基質分子/ERK依存的発現誘導遺伝子/活性制御分子等）の網羅的オミクス解析や、活性制御機構の解析を実施し、以下の成果を得ている。

・MAPK基質分子：MAPKによってリン酸化される未知の基質を網羅的に同定する新技術（3-hybrid法）を独自に開発してスクリーニングを完遂し、これまでにp38/JNKの新たな基質としてSAPK関連分子/Cep蛋白質/LIM蛋白質を、またERKの新規基質としてMCRIP1/転写伸長制御因子など、多数の分子を同定することに成功した。更に各基質分子の機能解析を進め、①p38/JNK依存的なSAPK関連分子のリン酸化が、当該分子の細胞質-核間の輸送（振動）速度を著しく亢進させることを見出すと共に、鈴木と連携して数理解析を行い、このような細胞質-核間振動速度の変化が、ストレス刺激時にSAPKの活性強度を高める一方で、無刺激時にはSAPK活性を低く保つ、新たな制御システムであることを見出した。その他の基質に関しても②p38/JNKによるCep蛋白質のリン酸化がストレス状況下で中心体複製を停止させること、③JNKによるLIM蛋白質のリン酸化がアポトーシスを促進すること、④ERK基質分子MCRIP1が、肺の発生や分化などの器官形成に必須であること、⑤転写伸長制御因子のリン酸化が初期応答遺伝子の発現に重要であることなど、生命機能制御の理解に資する多くの知見が得られている。

・ERK依存的発現誘導遺伝子：癌遺伝子によるERK経路の異常な活性化に伴って発現誘導される遺伝子のトランスクリプトーム解析を完遂し、機能未知遺伝子や機能性非コードRNA等、複数の新規遺伝子を同定する事に成功している。更に、これらの遺伝子が、実際に癌臨床検体においても高発現している癌関連遺伝子である事を確認した。現在、その機能解析を推進しており、癌の増殖や浸潤・転移等に寄与することを見出している。特に非コードRNAに関しては、その作用機構を分子レベルで解明する為、澤崎と協働して、ヒト2万種蛋白質の中から非コードRNAと特異的に結合する分子を網羅的に同定する汎用性の高い新たな技術基盤を開発した。

・MAPK関連因子の構造解析：ERKの活性化に関わるリゾホスファチジン酸受容体LPA6の結晶構造を解明し、LPA6によるリガンド認識機構を提唱した（*Nature*, 2017）。また活性化型MAPK関連分子変異体の結晶構造を解明した。

・新規ストレスセンサーの同定：活性酸素により、SAPK関連分子が直接酸化される事、即ちSAPK関連分子自身が酸化ストレスセンサーとして機能し、p38/JNK経路を活性化するという全く新しい機構を発見した。

・ストレス顆粒(SG)構成分子：SGは、特定のストレス刺激によって細胞内に一過性に形成される点状の構造体であるが、その機能は不明である。これまでに、尾山と共にSG構成分子を網羅的に標識して同定する新技術を開発し、複数のアポトーシス促進分子がSG内に取り込まれること、またその結果、細胞死が抑制されることを見出した。更に、神経細胞においては、活性酸素がSG形成を阻害して細胞死を亢進させる作用を有しており、この事が神経細胞死を促進して神経変性疾患の病態にも寄与することを明らかにした。

・PLK4の中心体局在制御機構：中心体複製必須分子PLK4が、細胞質から中心体へ移行する分子機構を解明すると共に、鈴木と連携して数理解析を行い、PLK4の中心体移行プロセスの異常が、遺伝性小頭症や癌で認められる中心体過剰複製の原因となることを解明した。

井上班（分担：徳永）は、自然・獲得免疫や炎症応答のマスタースイッチであるNF- κ B経路を主な研究対象とし、分子生物学的手法と数理解析を融合して、その制御機構および作動原理について解析を進めている。

・非標準的NF- κ B経路の核内濃度振動のメカニズム解明とその数理モデル化：非標準NF- κ B経路を生細胞内でリアルタイムで可視化できるReIB-Venus発現細胞を樹立すると共に、この細胞に様々な遺伝子に対するsiRNAやCRISPR/Cas9を導入して、振動現象を制御する分子の探索を行い、I κ B α がNES（核外輸送配列）を介して振動に必須な役割を果たす事、またp100が振動抑制因子である事を明らかにした（論文準備中）。また、鈴木と連携して、非標準NF- κ B経路の数理モデルを構築している。一方、標準経路についても鈴木と連携し、タンパク質リン酸化に基づく新たな数理モデルを確立した。

・極性をもったNF- κ Bシグナルのイメージングとその数理モデル化：よりin vivoに近い、極性を持った条件（細胞の局所からのみ刺激を与える）を再現するため、上野と連携して光応答性化合物を活用し、NF- κ Bシグ

ナルを任意の時間と地点で活性化する新たなシステムを確立した。また、乳癌腫瘍内での上皮細胞と間葉細胞間の相互転換の制御機構を解明し、それを久保田と連携して数理モデル化している。

- ・ K63Ub 鎖依存的 NF- κ B シグナル制御因子の同定と生理的意義：受容体 RANK と結合し、TRAF6 と協調してシグナルを伝達する脱リン酸化酵素複合体を、澤崎と連携してプロテインアレイを用いて同定し、全く新しい NF- κ B 依存的細胞分化誘導機構を発見した（論文準備中）。さらに、この脱リン酸化酵素複合体を阻害する化合物のスクリーニングを実施し、候補化合物を複数同定した。現在その特異性と作用機序を明らかにすべく解析を進めている。また、石谷と連携してこの脱リン酸化酵素複合体の立体構造解析を実施している。

- ・ 白血病ウイルスの発癌タンパク質 Tax による誘導 NF- κ B 活性化機構：ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型 (HTLV-1) の病因タンパク質 (TAX) を介した NF- κ B 活性化に、K63 ユビキチン (Ub) 鎖と M1Ub 鎖の混成鎖形成が寄与することを見出し、発癌に K63Ub と M1Ub の両鎖による NF- κ B 制御が関与する事を示した (*PLoS Pathog.*, 2017)。

- ・ 直鎖状 (M1) Ub 鎖生成酵素 (LUBAC) の機能解析：澤崎・石谷と連携して、オプチニューリン (OPTN) が直鎖状ユビキチン鎖と結合して、NF- κ B の活性化を抑制する作用を持つことを見出すと共に、OPTN の機能欠損型遺伝子変異が筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因となることを解明した (*Nat. Commun.*, 2016)。また、アポトーシスにおける LUBAC の構造・機能変換機構を明らかにした。

- ・ NF- κ B 経路制御因子の構造解析：石谷と連携して、細胞内自然免疫センサータンパク質 DDX41 の構造と機能相関を解明した (*Sci. Rep.*, 2016)。

【A02】 数理モデル構築とシミュレーションによる生命機能制御機構の理解と予測

A02 班では A01/A03 班や公募班と連携し、生体内シグナル伝達経路を数理モデルで記述し、疾患などの生命機能制御の鍵となる分子の抽出や、数理解析の新たな方法論を開発することを目的として研究を展開している。

鈴木班では、他の計画班員や公募班員が実験データを持ちより、数理と実験系研究者が直接議論し、かつ共同して数理解析を行う 2泊3日の合同研究会を、数ヶ月に一度の頻度で定期的実施している。この数理科学者と生物系研究者が一堂に会した合宿形式の研究会は領域全体の研究の推進に極めて有効であり、シグナル伝達機構に関する多数の数理モデルの構築、およびシミュレーションを実施し、生命動態の基本原則に迫っている。各計画班、公募班との具体的な共同研究は以下の通りである。

- ・ 武川班との共同研究：①MAPK 経路において、武川班が新規に発見した、p38/JNK 依存的な SAPK 関連分子のリン酸化による制御を考慮した数理モデルを構築し、細胞質と核のシャトル輸送が p38/JNK の活性化を増強させることを予測した。②細胞分裂期に出現する PLK4 の中心体移行メカニズムをマルチスケールモデルで記述し、鍵分子を推定、その応答の揺らぎが小頭症と癌悪性化に一元的に寄与するメカニズムを解明した。

- ・ 井上班との共同研究：①NF- κ B 経路の減衰振動に NF- κ B のリン酸化が重要であることを理論的に解明し、実験で検証を行った。②非古典経路においても数理モデリングを行い、応答に重要な反応を特定、挙動を再現できることを確認した。③徳永(分担)との共同研究では、IKK 活性化反応機序の数理モデリングを行い、不明であった CARAM、MALT、BCL のユビキチン化のタイミングのずれ(位相差)のメカニズムを解明した。

- ・ 公募班との共同研究：①伊東班との共同研究では、肺癌細胞が分子標的抗癌剤 (EGF 受容体阻害薬) に対する薬剤抵抗性を獲得するメカニズムを研究対象として数理モデリングを行い、これまで MET キナーゼに由来すると言われていた薬剤耐性機構が、実際には MET 非依存的であるという予想外の結果を得た。実際に検証実験を行い、数理解析の結果を裏付ける新知見が得られている。②藤田班との共同研究では、TNF α をトリガーとする細胞死シグナル経路に着目して数理解析を実施し、LUBAC 依存的な NF- κ B 活性化に至る情報プロセスを数理モデル化する事に成功した。③澤井班との共同研究では、走化性パラドクスについて議論を行い、ショートレンジにおける血管新生の新たな仮説が生まれている。④さらに、仁科班と共同し、Hippo-YAP シグナルに関しても数理解析を実施している。

久保田班では肝臓の多階層に跨るシグナル伝達経路に注目し、生物実験と数理解析を併行して実施している。

- ・ インスリン作用の数理モデル化：血中インスリンパターンの意義に注目した研究では、生体内のインスリン分泌を模すためラット個体を用いた刺激手法を開発し、実験データを取得した。このデータを基に数理モデルを作成して解析することで、血中インスリンパターンにより下流分子を選択的に制御できる事を見出すと共に、そのメカニズムを解明した (*Cell Systems*, in press)。更に、シミュレーションから糖尿病初期のインスリン応答を推定し、糖尿病初期における血中インスリンパターン異常の仮説を作成して、糖尿病の理解を推し進めた。これは生体におけるホルモン作用を数理モデル化した世界で初めての研究である。

- ・ 多階層に跨るシグナル伝達経路の再構築とその解明：同一の肝臓から、転写/蛋白質/代謝など多階層に跨る

オームデータを取得する手法を開発した。更に開発した手法を用いて、マウスをインスリン刺激した際の肝臓の時系列オームデータを取得し、トランスクリプトームと発現プロテオームの階層を大規模に繋ぐ手法を確立した。現在、他の階層も繋ぎ、多階層に跨るシグナル伝達経路を再構築する手法を開発している。また、統計モデルを用いた演繹的なアプローチ法の開発を行った (*PLoS Comput Biol*, 2017)。

・計画班・公募班との共同研究：①澤崎との共同研究では、インタラクトーム・データに対する統計モデルを用いた解析を行っている。②井上との共同研究では、乳がん由来の細胞の異なる形質の状態間を行き来するモデルを作成している。③公募班の松本班との共同研究では Erb シグナル伝達経路に注目した数理モデルや統計モデルを用いた解析を開始している。

【A03】 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発

A03 班では、数理解析の精度向上に必要な、新たなオミクス解析技術、分子間相互作用解析技術（プロテインアレイ、AlphaScreen 等）などを開発すると共に、これらの基盤技術を稼働させ、A01/A02 班と共同して、未知のシグナル伝達分子/翻訳後修飾の同定や、その制御機構を解明することを目的に研究を進めている。

澤崎班では、独自に開発してきたコムギ無細胞系を基盤としたプロテインアレイ技術をさらに発展させ、蛋白質-蛋白質間相互作用の網羅的な解析を可能とする無細胞プロテアソーム技術の開発を進めている。

・20K-HUPA を用いた大規模分子間相互作用解析：①2 万種ヒトプロテインアレイ (20K-HUPA) を用いて、E3-Ub リガーゼ (MIB2) と結合して Ub 化される基質蛋白質の大規模相互作用解析を行い、既知の分子を含む、約 40 種類の MIB2 結合蛋白質を見出した。これらのビッグデータについて、久保田との共同研究により、既存の相互作用データと融合した大規模なインタラクトームデータベースの構築を行なっている。②武川、井上、徳永と連携して、MAPK および NF- κ B シグナル伝達経路を対象とし、20K-HUPA を活用して大規模な蛋白質-蛋白質間相互作用解析、及び蛋白質-核酸 (LncRNA) 相互作用解析を実施しデータ提供を行った。これまでに、計画班の3つの研究室が解析対象とする6種類のベイトを用い、計12万種類アッセイを実施しており、新規シグナル伝達分子の発見に大きく貢献している。

・NF- κ B シグナル阻害剤の開発：NF- κ B シグナルの主要因子である RelA に直接作用し、その核移行を阻害することにより NF- κ B シグナルを抑制する化合物 (DANFIN) を開発した。

・植物ホルモン・ジベレリンに対する応答機構の解明と数理シミュレーション：植物の E3 リガーゼを用いたプロテインアレイ解析から、ジベレリン受容体を分解する E3 リガーゼとして、GARU を見出した。更に、チロシンキナーゼ TAGK が、GARU の Tyr321 をリン酸化することにより、GARU とジベレリン受容体の相互作用を阻害して、Ub 分解を抑制する事を解明した。植物におけるチロシン・リン酸化の生物学的意義は長らく不明であったが、本研究により植物におけるチロシン・リン酸化の生物学的意義が世界で初めて明らかとなった (*Nat Commun*, 2017)。また、これらのシグナル伝達経路を数理シミュレーションで解析し、多様な因子の中で最も影響が大きいパラメーターは、活性型ジベレリンの種類であることを明らかにした。

尾山班では、蛋白質の翻訳後修飾を網羅的・統合的に計測する高深度定量プロテオーム解析技術を確立して、得られた大規模データから生命機能制御の鍵となる分子を抽出する情報解析技術の開発を目指している。また、オミクス解析と数理モデル(反応制御パラメータ解析)を連携させた新たな技術基盤の構築も試みている。

・大規模ユビキチン化プロテオーム解析：蛋白質のユビキチン修飾は、K48型やK63型など8種類の結合様式による多様なポリUb鎖構造を介して、蛋白質分解のみならずシグナル伝達や細胞周期など、様々な生命現象の制御に深く関与する。これまで蛋白質のリン酸化に関しては多くのオミクスデータが蓄積しているが、一方で、Ub 化修飾の解析に関しては、技術的問題から立ち遅れており、現状ではUb化蛋白質に関する網羅的な情報は殆ど存在しない。そこで尾山は、Ub鎖からトリプシン消化により生成するGly-Gly構造を特異的に認識する抗体を活用して、細胞内の微量Ub化ペプチドを網羅的に精製する手法を開発し、これと高精度質量分析システムを組み合わせる事で、大規模ユビキチン化プロテオーム解析を実現した。これまでに複数の培養細胞に対して解析を行い、5,000箇所を超える蛋白質のユビキチン化修飾部位を同定した。興味深い事に、この内、機能が報告されている部位は10箇所程度であり、約700箇所の被修飾部位が全く新しいものであった。現在、その生理的意義についてA01班と共同で解析を進めている。

・大規模定量リン酸化プロテオーム解析と新たなシグナル伝達解析基盤の開発：大規模定量リン酸化プロテオームデータから、個々のリン酸化サイトにおけるキナーゼ/基質間の制御関係を *in silico* で再構成する情報解析プラットフォーム Post Translational Modification mapper (PTMapper) を開発し (*Bioinformatics*, 2016)、リン酸化による分子間ネットワークを体系的・網羅的に同定し、可視化する新たなシグナル伝達解析基盤を構築した。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

コメント1. シグナル伝達の構造生物学研究については、公募研究によってカバーするだけでなく、計画研究全体で補うこと。

構造生物学に関わる研究に対しては、以下の対策を講じた。

1) 公募研究として、構造生物学を専門とし、領域内で共同研究を推進できる3つの公募研究班、大戸班「一回膜貫通型受容体のシグナル伝達の構造基盤」、小橋川班「キナーゼ間クロストークの解明へ向けたキナーゼドメイン間相互作用の構造基盤の解明」、岡田班「mTORC1 栄養シグナル制御の分子基盤解析」を採択し、本領域の構造生物学的研究基盤を強化した。

2) さらに、公募研究のみならず、計画研究の研究分担者として、構造生物学のエキスパートであり、多くの実績を持つ石谷を新たに追加し、領域全体の構造生物学研究体制を大幅に強化すると共に、総括班の活動においても、蛋白質の構造解析に関して、領域全体（公募班を含む）から相談を受け付ける窓口（構造解析相談担当）となって、活躍して頂いている。

これらの方策により、本領域全体の研究遂行に与える影響を解消し、当初計画に則った領域運営および研究活動を可能とした。実際に、これまでの研究期間中にリゾホスファチジン酸受容体 LPA6 受容体、細胞内自然免疫センサータンパク質 DDX41、活性化型 MAPK 関連分子などの結晶構造を初めて解明し、シグナル伝達制御における構造-機能連関を明らかにするなどの成果が得られている。更に現在も領域内で、構造生物学とシグナル伝達に関する多くの共同研究が進行している。

コメント2 : 計画研究において主に3つの細胞内シグナル (MAPK、NF- κ B、AKT) を解析することとなっているが、細胞内シグナル伝達の理解をより推進するために、上記以外を対象とする研究を公募研究において積極的に取り入れるなど、領域を幅広く展開する必要がある。

実際に、公募研究では、MAPK、NF- κ B、AKT 経路に限定せず、TLR 受容体シグナル、GPCR シグナル、エンドソームシグナル、mTor 経路、Hippo-YAP シグナル、Chk/ATR 経路、受容体チロシンキナーゼ (EGFR、ErbB や IGF1R)、接着分子 CADM1、オーロラキナーゼ、B cell 受容体シグナル、細胞極性シグナル、メカノシグナル、細胞膜裏打構造制御シグナル、グルコース輸送体シグナル、ユビキチンリガーゼ、エンドサイトーシス機構など、多彩なシグナル伝達システムや生命現象に関する研究課題を積極的に採択した。また研究対象とする生物種に関しても、ヒトやマウスのみならず、魚類、植物、アカパンカビ、アメーバ、バクテリア等に関する質の高い研究課題を採択し、領域全体として研究対象の幅を飛躍的に拡大した。

また、計画研究内においても、MAPK 経路や NF- κ B 経路の研究から派生して、PLK4 による中心体複製シグナル、や、ストレス顆粒形成による JAK 経路、アポトーシスカスケードの制御、乳癌腫瘍内における TGF- β シグナル、c-KIT シグナル、造血系転写因子 GATA2、植物ホルモン (ジベレリン) シグナルなど、対象とするシグナル伝達機構の幅が広がった。またこの結果、領域内での共同研究が更に進展・拡大して、領域運営に相乗効果が得られている。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する】

（3 ページ以内）

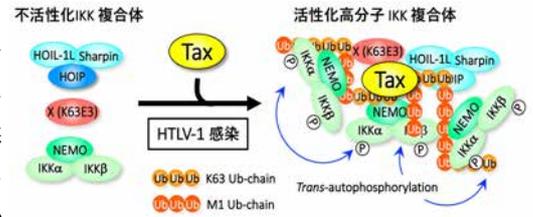
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

【A01】数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達解析

計画研究

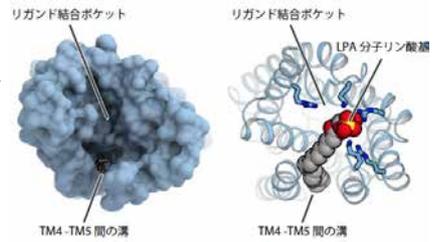
・ヒト白血病ウイルス発癌蛋白質 Tax による NF- κ B 活性化機構：

ヒト T 細胞白血病ウイルス I の発癌蛋白質 Tax は NF- κ B 経路を恒常的に活性化して白血病を発症させるが、その機構は不明である。井上は Tax による NF- κ B 活性化機構を解明するため、徳永/澤崎と連携してユビキチン(Ub)との関係をプロテインアレイを活用して解析した。その結果、Tax が M1-Ub 鎖の E3 である LUBAC、及び K63-Ub 鎖の E3 と協調して、M1/K63 のハイブリッド Ub 鎖の形成を促す事、更に、それを足場に IKK が集積して自己リン酸化し、強く活性化する事を解明した。本成果により新規治療法の開発が期待される。



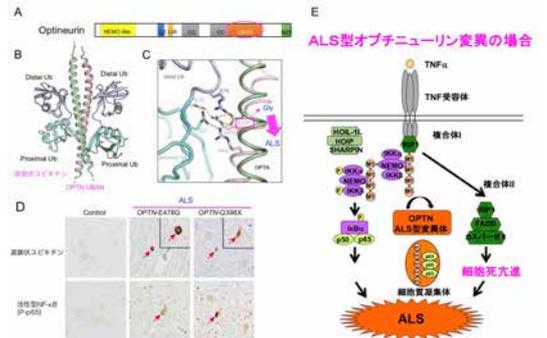
・リゾホスファチジン酸(LPA)受容体 LPA6 の構造解析：

LPAは脂質メディエーターであり、6種のG蛋白質共役型受容体(LPA1-LPA6)を活性化して細胞外からシグナルを伝える。石谷はLPA6受容体の結晶構造を決定し、LPA6によるリガンド認識機構のモデルを提唱した。即ち、LPA6が持つリガンド結合ポケットは、受容体の側面に向かって大きく開いており、脂質二重膜に面した領域にLPA分子の炭化水素鎖が結合する事を明らかにした。この知見は、脂質性リガンドによるシグナル伝達を理解する上での基盤となるものであり、武川/尾山と連携して構造-機能連関の詳細な解析を実施している。



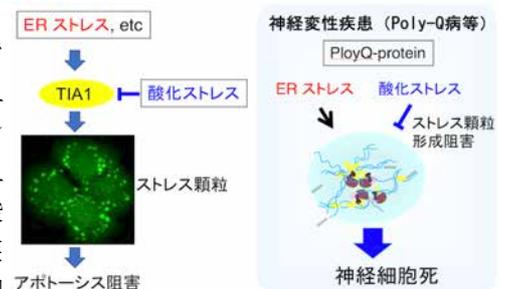
・オプチニューリン(OPTN)による筋萎縮性側索硬化症(ALS)発症機構：

OPTNは、ALSにおいて遺伝子変異が認められる事から、ALSの疾患原因遺伝子であると考えられているが、その機能は不明であった。徳永は澤崎と連携して、OPTNが直鎖状Ub鎖と直接結合し、NF- κ Bの活性化を阻害する分子である事を解明した。更に、石谷と連携してOPTNの構造解析を行い、ALSで見出される変異は、OPTNの直鎖状Ub鎖結合領域に集中している事を発見した。またその結果、変異型OPTNは、直鎖状Ub鎖との結合能、及びNF- κ B阻害能を喪失している事を明らかにした。これらの事から、ALS型OPTN変異体は、直鎖状Ub鎖と結合出来ず、その結果、NF- κ Bの活性化が亢進して慢性炎症から神経細胞死を引き起こし、ALSの発症を導く事が明らかとなった。



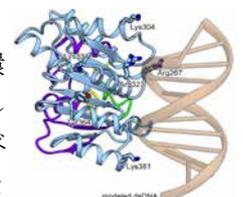
・活性酸素によるストレス顆粒(SG)の形成阻害と神経細胞死：

SGは特定のストレス刺激によって一過性に形成される細胞内構造体であるが、その詳細な機能は不明である。武川はSGがp38/JNK経路を阻害してアポトーシスを抑制する機能を持つ事を見出し、更に酸化ストレス環境下では、SGのコア蛋白質TIA1が酸化されて失活し、SG形成が阻害され、アポトーシスが亢進する事を明らかにした。また、このような酸化ストレスによるSGの形成阻害が、神経細胞死を促進して神経変性疾患の病態にも寄与する事を示した。現在、尾山と共にSG構成分子の網羅的解析法を開発して多数の新規分子を同定する事に成功しており、その生理的意義について解析を進めている。



・細胞内自然免疫センサー蛋白質 DDX41 の構造解析：

DDX41は自然免疫受容体であり、DEADドメインを介してウイルスや細菌由来のdsDNA及び環状ジヌクレオチド(CDN)と結合し、I型インターフェロンの産生を導く。徳永と石谷は連携してDDX41の立体構造を決定し、DDX41がdsDNAおよびCDNを認識して結合する機構を原子レベルで解明した。本研究により、リガンドの結合と解離に、ヘリケースドメインへのATP結合と

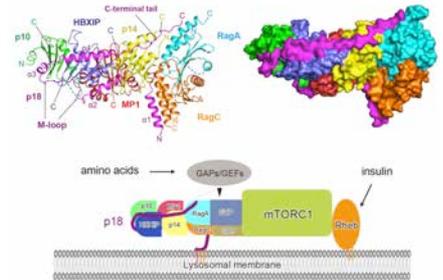


加水分解が重要である事が初めて明らかとなった。

公募研究

・ mTORC1 制御複合体の構造解析：

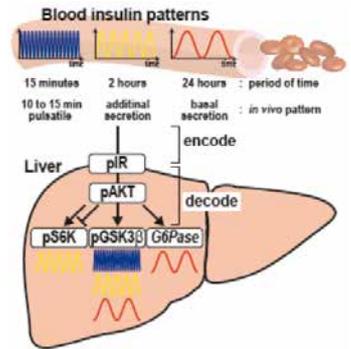
岡田は細胞の栄養状態や成長などを統御するmTORC1の活性制御機構の解明を目的とし、mTORC1をリソソーム膜にアンカーするRagulatorとRag-GTPaseを含む複合体の結晶構造解析を行った。その結果、p18というリソソーム膜結合分子が、Ragulatorを構成する4因子及びRagA/RagCのRoadblock domainをラッピングテープの様に束ねるといふ、ユニークな構造が明らかとなった。



【A02】 数理モデル構築とシミュレーションによる生命機能制御機構の理解と予測計画研究

・ インスリンシグナルのオミクス解析と数理モデル化：

久保田は、インスリン投与後のラット肝臓から、インスリンシグナル伝達分子のリン酸化や遺伝子発現の時系列データを網羅的に取得し、これらの挙動を再現する数理モデルを作成した。その結果、インスリンの血中濃度変動パターンが下流分子の選択的な制御に重要である事を見出した。特に、インスリンの血中パターンにコードされた情報は、シグナルが分岐する AKT まで、情報の減弱を伴わずに伝達され、その後、遺伝子発現/酵素活性/代謝などが選択的に制御されている事を解明した。また、糖尿病におけるインスリン応答異常のシミュレーションを行い、糖尿病ではインスリン応答を補償するため、血中インスリンパターンが変化しているというモデルを提唱した。これは生体におけるインスリン作用を数理モデル化し、その動的特性を明らかにした世界初の研究である。



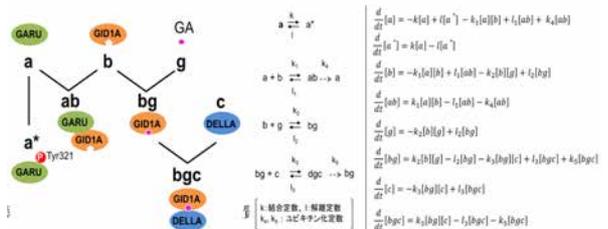
・ 腫瘍血管新生と癌転移の数理解析：鈴木は腫瘍誘導血管新生に関する Anderson-Chaplain の古典モデルに対して、その後の研究を取り入れて先端細胞の浸潤モデルを構築すると共に輸送理論に基づいてハイブリッドシミュレーションの理論的基盤を与えた。またその数理モデルを用いて、血管新生の初期段階において先端細胞と茎細胞の交代が起こることをハイブリッドシミュレーションによって再現した (*JSIAM Proc*, 2017; *Cancer Sci*, 2017)。

【A03】 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発

計画研究

・ 植物ホルモン（ジベレリン）応答機構の解明と数理解析：

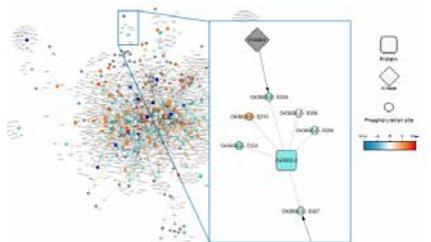
これまで植物におけるチロシンキナーゼの存在は不明であったが、澤崎は、植物のプロテインキナーゼ・アレイを開発して、世界で初めて植物のチロシンキナーゼ (TAGK) を同定する事に成功した。更に、その生理機能の解明を行い、TAGK が GARU (ジベレリン受容体を分解する E3 リガーゼ) の Tyr321 をリン酸化して、その E3 活性を阻害し、ジベレリン受容体を安定化する機能を持つ事を明らかにした。これは、植物におけるチロシンリン酸化の生物学的意義を初めて解明した成果である (*Nat Commun*, 2017)。



さらに現在、A02 班と連携して、このシグナル伝達経路の数理解析を行い、関与する様々な因子の中で活性型ジベレリンの種類が最も大きな影響を示す事を明らかにしている。

・ リン酸化シグナル伝達解析プラットフォーム PTMapper の開発：

尾山は、大規模定量リン酸化プロテオームデータから、各リン酸化部位の制御を *in silico* で再構成する情報解析プラットフォーム Post Translational Modification mapper (PTMapper) を開発し、キナーゼ-基質間の大規模相互作用ネットワークを体系的に可視化する新たな情報解析基盤を構築した (*Bioinformatics*, 2016)。この新たな技術基盤を活用し、A01 班と連携して MAPK 経路や NF-κB 経路の解析を進めている。



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）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【発表論文】

A01(分子生物学・構造生物学) 計画研究

- Gohda J, Suzuki K, Liu K, Xie X, Takeuchi H, Inoue J, Kawaguchi Y and *Ishida T. BI-2536 and BI-6727, dual Polo-like kinase/bromodomain inhibitors, effectively reactivate latent HIV-1. *Sci. Rep.* 8:3521 (2018).
- Maruyama T, Imai S, Kusakizako T, Hattori M, Ishitani R, Nureki O, Ito K, Maturana AD, Shimada I and Osawa M. Functional roles of Mg²⁺ binding sites in ion-dependent gating of a Mg²⁺ channel, MgtE, revealed by solution NMR. *eLife* 7, e31596 (2018)
- ◎▲Iijima M, Kubota Y, Sawa R, Kubota Y, Hatano M, Arashi M, Kawada M, Momose I, *Takekawa M and *Shibasaki M. A guanine derivative as a new MEK inhibitor produced by *Streptomyces* sp. *J Antibiot*, 71, 135–138 (2018)
- Ichimanda M, Hijiji N, Tsukamoto Y, Uchida T, Nakada, C, Akagi T, Etoh T, Iha H, Inomata M, Takekawa M and *Moriyama M. Downregulation of DUSP4 enhances cell proliferation and invasiveness in colorectal carcinomas. *Cancer Sci.* 109, 250-258 (2018).
- ◎▲Taguchi R., Terai T., Ueno T, Komatsu T., Hanaoka K., *Urano Y. A Protein-Coupled Fluorescent Probe For Organelle-Specific Imaging of Na⁺. *Sens Act B Chem* 265, 575-581 (2018)
- ◎▲Kuriki Y, Kamiya M, Kubo H, Komatsu T, Ueno T, Tachibana R, Hayashi K, Hanaoka K, Yamashita S, Ishizawa T, Kokudo N & *Urano Y. Establishment of Molecular Design Strategy to Obtain Activatable Fluorescent Probes for Carboxypep. *J Am Chem Soc* 140, 1767-1773 (2018)
- ◎▲Taniguchi R, Inoue A, Sayama M, Uwamizu A, Yamashita K, Hirata K, Yoshida M, Tanaka Y, Kato E, Nakada Y, Otani Y, Nishizawa T, Ohwada T, Ishitani R, *Aoki J, *Nureki O. Structural insights into ligand recognition by the lysophosphatidic acid R LPAs. *Nature* 548, 356-360 (2017)
- Yamano T, Zetsche B, Ishitani R, Zhang F, Nishimasu H, *Nureki O. Structural Basis for the Canonical and Non-canonical PAM Recognition by CRISPR-Cpf1. *Mol. Cell* 67 633-645 (2017)
- Yamada M, Watanabe Y, Gootenberg JS, Hirano H, Ran FA, Nakane T, Ishitani R, Zhang F, *Nishimasu H, *Nureki O. Crystal Structure of the Minimal Cas9 from *Campylobacter jejuni* Reveals the Molecular Diversity in the CRISPR-Cas9 Systems. *Mol Cell* 65, 1109-1121 (2017)
- ◎▲Shibata Y, Tokunaga F, Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K and *Inoue J. HTLV-1 Tax Induces Formation of the Active Macromolecular IKK Complex by Generating Lys63- and Met1-Linked Hybrid Polyubiquitin Chains. *PLoS Pathog* 13(1):e1006162 (2017).
- ◎▲Kubota Y, Fujioka K and *Takekawa M. WGA-based lectin affinity gel electrophoresis: A novel method for the detection of O-GlcNAc-modified proteins. *PLoS ONE* 12: e0180714. doi.org/10.1371/journal.pone.0180714 (2017)
- ◎Kubota Y and *Takekawa M. Detection and functional analysis of SUMO-modified MEK. *Methods Mol Biol* 1487, 99-111, (2017)
- Magilnick N, Reyes EY, Wang WL, Vonderfecht S, Gohda J, Inoue J, *Boldin MP. The *miR-146a-Traf6* regulatory axis controls autoimmunity and myelopoiesis, but is dispensable for hematopoietic stem cell homeostasis and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 114, 7140-7149 (2017).
- Nishimasu H, Yamano T, Gao L, Zhang F, Ishitani R, *Nureki O. Structural Basis for the Altered PAM Recognition by Engineered CRISPR-Cpf1. *Mol. Cell* 67, 139-147 (2017)
- ◎Miyachi H, Moriyama S, Kusakizako T, Kumazaki K, Nakane T, Yamashita K, Hirata K, Dohmae N, Nishizawa T, Ito K, Miyaji T, Moriyama Y, *Ishitani R, *Nureki O. Structural basis for xenobiotic extrusion by eukaryotic MATE transporter. *Nat Commun.* 8, 1633 (2017)
- Tomita A, Zhang M, Jin F, Zhuang W, Takeda H, Maruyama T, Osawa M, Hashimoto KI, Kawasaki H, Ito K, Dohmae N, Ishitani R, Shimada I, *Yan Z, *Hattori M, *Nureki O ATP-dependent modulation of MgtE in Mg²⁺ homeostasis. *Nat Commun.* 8, 148 (2017)
- Kasuya G, Yamaura T, Ma XB, Nakamura R, Takemoto M, Nagumo H, Tanaka E, Dohmae N, Nakane T, Yu Y, Ishitani R, Matsuzaki O, Hattori M, *Nureki O. Structural insights into the competitive inhibition of the ATP-gated P2X receptor channel. *Nat Commun.* 8, 876 (2017)
- Lee Y, Nishizawa T, Takemoto M, Kumazaki K, Yamashita K, Hirata K, Minoda A, Nagatoishi S, Tsumoto K, Ishitani R, Nureki O*. Structure of the triose-phosphate/phosphate translocator reveals the basis of substrate specificity. *Nat Plants* 3, 825–832 (2017)
- Varney M, Choi K, Bolanos L, Christie S, Fang J, Grimes H.L, Maciejewski J, Inoue J and *Starczynowski D. Epistasis between TIFAB and miR-146a, neighboring genes in del(5q) MDS. *Leukemia* 31, 491–495 (2017).
- ◎▲Chiba M, Ichikawa Y, Kamiya M, Komatsu T, Ueno T, Hanaoka K, Nagano T, Lange N. and *Urano Y. An Activatable Photosensitizer Targeted to γ -Glutamyltranspeptidase *Angew Chem Int Ed* 56, 10418-10422 (2017)
- ◎▲Piao W, Hanaoka K, Fujisawa T, Takeuchi S, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Tahara T, Nagano T. and *Urano Y. Development of an Azo-based Photosensitizer Activated under Mild Hypoxia for Photodynamic Therapy. *J Am Chem Soc*, 139, 13713–13719 (2017)
- ◎▲Onagi J, Komatsu T, Ichihashi Y, Kuriki Y, Kamiya M, Terai T, Ueno T, Hanaoka K, Matsuzaki H, Hata K, Watanabe T, Nagano T, and *Urano Y. Discovery of Cell-type-specific and Disease-related Enzymatic Activity Changes via Global Evaluation of Peptide Metabolism *J Am Chem Soc* 139, 3465–3472 (2017)
- ◎▲Yamamoto M, Sakane K, Tominaga K, Gotoh N, Niwa T, Kikuchi Y, Tada K, Goshima N, Semba K and *Inoue J. Intratumoral bidirectional transitions between epithelial and mesenchymal cells in triple-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 108, 1210-1222 (2017). doi: 10.1111/cas.13246.
- ▲Goto E and *Tokunaga F. Decreased linear ubiquitination of NEMO and FADD on apoptosis with caspase-mediated cleavage of HOIP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 485, 152-159. (2017).
- *Into T, Horie T, Inomata M, Gohda J, Inoue J, Murakami Y and Niida S. Basal autophagy prevents autoactivation or enhancement of inflammatory signals by targeting monomeric MyD88. *Sci. Rep.* 7: 1009 (2017).
- ◎Arimoto-Matsuzaki K, Saito H and *Takekawa M. TIA1 oxidation inhibits stress granule assembly and sensitizes cells to stress-induced apoptosis. *Nat Commun.* 7: 10252 (2016)
- Matsumoto N, *Nishimasu H, Sakakibara K, Nishida KM, Hirano T, Ishitani R, Siomi H, *Siomi MC, *Nureki O. Crystal Structure of Silkworm PIWI-Clade Argonaute Siwi Bound to piRNA. *Cell* 167, 484-497 (2016)
- Yamano T, Nishimasu H, Zetsche B, Hirano H, Slaymaker IM, Li Y, Fedorova I, Nakane T, Makarova KS, Koonin EV, Ishitani R, *Zhang F, *Nureki O. Crystal Structure of Cpf1 in Complex with Guide RNA and Target DNA. *Cell* 165, 949-962 (2016)

29. Hirano H, Gootenberg JS, Horii T, Abudayyeh OO, Kimura M, Hsu PD, Nakane T, [Ishitani R](#), Hatada I, Zhang F, *Nishimasu H, *Nureki O. Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9. *Cell* 164, 950-961 (2016)
30. Tsuchiya H, Doki S, Takemoto M, Ikuta T, Higuchi T, Fukui K, Usuda Y, Tabuchi E, Nagatoishi S, Tsumoto K, Nishizawa T, Ito K, Dohmae N, *[Ishitani R](#), *Nureki O. Structural basis for amino acid export by DMT superfamily transporter YddG. *Nature* 534, 417-420 (2016)
31. Hirano S, *Nishimasu H, [Ishitani R](#), Nureki O. Structural Basis for the Altered PAM Specificities of Engineered CRISPR-Cas9. *Mol Cell* 61, 886-894 (2016)
32. Morita J, Kato K, Nakane T, Kondo Y, Fukuda H, Nishimasu H, *[Ishitani R](#), *Nureki O. Crystal structure of the plant receptor-like kinase TDR in complex with the TDIF peptide. *Nat Commun.* 7, 12383 (2016)
33. Kato K, Satouh Y, Nishimasu H, Kurabayashi A, Morita J, Fujihara Y, Oji A, [Ishitani R](#), *Ikawa M, *Nureki O. Structural and functional insights into IZUMO1 recognition by JUNO in mammalian fertilization. *Nat Commun.* 7, 12198 (2016)
34. ©▲ Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, [Ishitani R](#), Kamei K, Takeyoshi I, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, [Sawasaki T](#), *Ito H, *Nureki O, *[Tokunaga F](#). Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Commun.* 7, 12547 (2016)
35. Kato K, Ikeda H, Miyakawa S, Futakawa S, Nonaka Y, Fujiwara M, Okudaira S, Kano K, Aoki J, Morita J, [Ishitani R](#), Nishimasu H, *Nakamura Y, *Nureki O. Structural basis for specific inhibition of Autotaxin by a DNA aptamer. *Nat Struct Mol Biol* 23, 395-401 (2016)
36. Akiyama N, Takizawa N, Miyauchi M, Yanai H, Tateishi R, Shinzawa M, Yoshinaga R, Kurihara M, Demizu Y, Yasuda H, Yagi S, Wu G, Matsumoto M, Sakamoto R, Yoshida N, Penninger J.M, Kobayashi Y, [Inoue I](#) and *Akiyama T. Identification of embryonic precursor cells that differentiate into thymic epithelial cells expressing autoimmune regulator. *J. Exp. Med.* 213(8):1441-58. (2016).
37. Saitoh Y, Hamano A, Mochida K, Kakeya A, Uno M, Tsuruyama E, Ichikawa H, [Tokunaga F](#), Utsunomiya A, Watanabe T and *Yamaoka S. A20 targets caspase-8 and FADD to protect HTLV-I-infected cells. *Leukemia* 30,716-727, (2016).
38. Kim AK, DeRose R, [Ueno T](#), Lin B, Komatsu T, Nakamura H and *Inoue T. Toward Total Synthesis of Cell Function: Reconstituting Cell Dynamics with Synthetic Biology. *Sci. Signaling*, 9, re1 (2016)
39. ©Hijiya N, Tsukamoto Y, Nakada C, Tung NL, Kai T, Matsuura K, Shibata K, Inomata M, Uchida T, Tokunaga A, Amada K, Shirao K, Yamada Y, Mori H, Takeuchi I, Seto M, Aoki M, [Takekawa M](#), and *Moriyama M. Genomic loss of DUSP4 contributes to the progression of intraepithelial neoplasm of pancreas to invasive carcinoma. *Cancer Res* 76: 2612-2625, (2016)
40. ©▲ Omura H, Oikawa D, Nakane T, Kato M, Ishii R, *[Ishitani R](#), *[Tokunaga F](#), *Nureki O. Structural and Functional Analysis of DDX41: a bispecific immune receptor for DNA and cyclic dinucleotide. *Sci. Rep.* 6, 34756 (2016)
41. ©Kinoshita E, Kinoshita-Kikuta E, Kubota Y, [Takekawa M](#) and *Koike T. A Phos-tag SDS-PAGE method that effectively uses phosphoproteomic data for profiling the phosphorylation dynamics of MEK1. *Proteomics* 16: 1825-1836, (2016)
42. Yu J, Yun H, Shin B, Kim Y, Park E.S, Choi S, Yu J, Amarasekara D.S, Kim S, [Inoue I](#), Walsh M.C, Choi Y, Takami M and *Rho J. Interaction of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) and Vav3 in the receptor activator of nuclear factor κB (RANK) signaling complex enhances osteoclastogenesis. *J. Biol. Chem.* 291(39):20643-60. (2016)
43. Kasuya G, Hiraizumi M, Maturana AD, Kumazaki K, Fujiwara Y, Liu K, Nakada-Nakura Y, Iwata S, Tsukada K, Komori T, Uemura S, Goto Y, Nakane T, Takemoto M, Kato HE, Yamashita K, Wada M, Ito K, [Ishitani R](#), *Hattori M, *Nureki O. Crystal structures of the TRIC trimeric intracellular cation channel orthologues. *Cell Res.* 26, 1288-1301 (2016)
44. Kasuya G, Fujiwara Y, Tsukamoto H, Morinaga S, Ryu S, Touhara K, [Ishitani R](#), Furutani Y, *Hattori M, *Nureki O. Structural insights into the nucleotide base specificity of P2X receptors. *Sci. Rep.* 7, 45208 (2016)
45. Kasuya G, Fujiwara Y, Takemoto M, Dohmae N, Nakada-Nakura Y, [Ishitani R](#), *Hattori M, *Nureki O. Structural Insights into Divalent Cation Modulations of ATP-Gated P2X Receptor Channels. *Cell Rep.* 14, 932-944 (2016)

A01 公募研究

46. ©▲ [Fujita H](#), Tokunaga A, Shimizu S, Whiting AL, Aguilar-Alonso F, Takagi K, Walinda E, Sasaki Y, Shimokawa T, Mizushima T, Ohki I, Ariyoshi M, Tochio H, Bernal F, Shirakawa M and *Iwai K. Cooperative domain formation by homologous motifs in HOIL-1L and SHARPIN plays crucial roles in LUBAC stabilization. *Cell Reports*, 23(4), 1192-1204 (2018)
47. ©▲ [Hara K](#), Uchida M, Tagata R, Yokoyama H, [Ishikawa Y](#), [Hishiki A](#) and *[Hashimoto H](#). Structure of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) bound to AlkB homolog 2 PCNA-binding motif (APIM) reveals universality of PCNA-interaction. *Acta Crystallogr. F* 74, 214-221 (2018).
48. *[Ohto U](#), Ishida H, Shibata T, Sato R, Miyake K and *Shimizu T. Two DNA binding sites on Toll-like receptor 9 function cooperatively in receptor activation. *Immunity* 48, 649-658 (2018)
49. Morita M, Sato T, Nomura M., Sakamoto Y, Inoue Y, Tanaka R, Ito S, Kurosawa K, Yamaguchi K, Sugiura Y, Takizaki H, Yamashita Y, Katakura R, Sato I, Kawai M, Okada Y, Watanabe H, Kondoh G, Matsumoto S, Kishimoto A, Obata M, [Matsumoto M](#), Fukuhara T, Motohashi H, Suematsu M, Komatsu M, [Nakayama K.I.](#), Watanabe T, Soga T, Shima H, Maemondo M and *Tanuma N. PKM1 confers metabolic advantages and promotes cell-autonomous tumor cell growth. *Cancer Cell* 33,355-367 (2018).
50. Zhang S, Hu Z, Tanji H, Jiang S, Das N, Li J, Sakaniwa K, Jin J, Bian Y, [Ohto U](#), *Shimizu T and *Yin,H. Small-molecule inhibition of TLR8 through stabilization of its resting state. *Nature Chem. Biol.* 14, 58-64 (2018)
51. Jamieson K, McNaught KJ, Ormsby T, Leggett NA, [Honda S](#) and *Selker EU. Telomere repeats induce domains of H3K27 methylation in Neurospora. *eLife* 7, e31216 (2018).
52. Yamaguchi T, Suzuki T, Sato T, [Takahashi A](#), Watanabe H, Kadowaki A, Natsui M, Inagaki H, Arakawa S, Nakaoka S, Koizumi Y, Seki S, Adachi S, Fukao A, Fujiwara T, Natsume T, Kimura A, Komatsu M, Shimizu S, Ito H, Suzuki Y, Penninger J.M, Yamamoto T, Imai Y and Kuba K. The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function. *Sci. Signal.* 11, pii: eaan3638. (2018).
53. Hayama Y, *Kimura T, Takeda Y, Nada S, Koyama S, Takamatsu H, Kang S, Ito D, Maeda Y, Nishide M, Nojima S, Sarashina-Kida H, Hosokawa T, Kinehara Y, Kato Y, Nakatani T, Nakanishi Y, Tsuda T, Koba T, [Okada M](#) and *Kumanogoh A. Lysosomal Protein Lamtor1 Controls Innate Immune Responses via Nuclear Translocation of Transcription Factor EB. *J Immunol.* in press (2018)
54. ©▲ Yonehara R, Nada S, Nakai T, Nakai M, Kitamura A, Ogawa A, Nakatsumi H, Nakayama KI, Li S, Standley DM, Yamashita E, [Nakagawa A](#), and *[Okada M](#). Structural basis for the assembly of the Regulator-Rag GTPase complex. *Nat Commun.* 8, 1625 (2017)
55. ©▲ Yamasaki T, Deki-Arima N, Kaneko A, [Miyamura N](#), Iwatsuki M, Matsuoka M, Fujimori-Tonou N, Okamoto-Uchida Y, [Hirayama J](#), Marth JD, Yamanashi Y, Kawasaki H, Yamanaka K, Penninger JM, Shibata S and [Nishina H](#). Age-dependent motor dysfunction due to neuron-specific disruption of stress-activated protein kinase MKK7. *Scientific Reports* 7, 7348. (2017)
56. ©▲ [Hara K](#), Taharazako S, Ikeda M, Fujita F, Mikami Y, Kikuchi S, [Hishiki A](#), Yokoyama H, [Ishikawa Y](#), Kanno S, Tanaka K and *[Hashimoto H](#). Dynamic feature of mitotic arrest deficient 2-like protein 2 (MAD2L2) and structural basis for its interaction with chromosome alignment maintaining phosphoprotein (CAMP). *J. Biol. Chem.* 292, 17658-17667 (2017).
57. Matsumoto A, Pasut A, [Matsumoto M](#), Yamashita R, Fung J, Monteone E, Saghatelian A, [Nakayama K.I](#) and Clohessy J.G. *Pandolfi, P.P. mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961-encoded SPAR polypeptide. *Nature* 541, 228-232 (2017)
58. Sasai M, Sakaguchi N, Ma JS, Nakamura S, Kawabata T, Bando H, Lee Y, [Saitoh T](#), Akira S, Iwasaki A, Standley DM, Yoshimori T and *Yamamoto M. Essential role for GABARAP autophagy proteins in interferon-inducible GTPase-mediated host defense. *Nat Immunol.* 18, 899-910(2017).

59. Matsumoto M, Matsuzaki F, Oshikawa K, Goshima N, Mori M, Kawamura Y, Ogawa K, Fukuda E, Nakatsumi H, Natsume T, Fukui K, Horimoto K, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K and *Nakayama K.I. A large-scale targeted proteomics assay resource based on an in vitro human proteome. *Nat Methods* 14, 251-258 (2017)
60. Cui L, *Nakano K, Obchoei S, Setoguchi K, Matsumoto M, Yamamoto T, Obika S, Shimada K and Hiraoka N. Small nucleolar noncoding RNA SNORA23, up-regulated in human pancreatic ductal adenocarcinoma, regulates expression of spectrin repeat-containing nuclear envelope 2 to promote growth and metastasis of xenograft tumors in mice. *Gastroenterology*. 153, 292-306 (2017)
61. Kosetsu K, Murata T, Yamada M, Nishina M, Boruc J, Hasebe M, *Van Damme D and *Goshima G. Cytoplasmic MTOCs control spindle orientation for asymmetric cell division in plants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114(42), E8847-E8854 (2017).
62. Beaven R, Bastos RN, Spanos C, Romé P, Cullen CF, Rappsilber J, Giet R, Goshima G and *Ohkura H. 14-3-3 regulation of Ncd reveals a new mechanism for targeting proteins to the spindle in oocytes. *J. Cell Biol.* 216(10), 3029 (2017).
63. Yamada M, Tanaka-Takiguchi Y, Hayashi M, Nishina M and *Goshima G. Multiple kinesin-14 family members drive microtubule minus-end-directed transport in plant cells. *J. Cell Biol.* 216(6), 1705-1714 (2017).
64. Okuda S, Watanabe Y, Moriya Y, Kawano S, Yamamoto T, Matsumoto M, Takami T, Kobayashi D, Araki N, Yoshizawa A.C, Tabata T, Sugiyama N, Goto S and *Ishihama, Y. jPOSTrepo: an international standard data repository for proteomes. *Nucleic Acids Res.* 45, D1107-D1111 (2017)
65. de Keijzer J, Kieft H, Ketelaar T, Goshima G and *Janson ME. Shortening of microtubule overlap regions defines membrane delivery sites during plant cytokinesis. *Curr Biol.* pii: S0960-9822(16)31524-X (2017).
66. Kayama K, Watanabe S, Takafuji T, Tsuji T, Matsumoto M, Nakayama K.I., Enari M, Kohno T, Shiraishi K, Kiyono T, Yoshida K, Sugimoto N and Fujita M. GRWD1 negatively regulates p53 via the RPL11-MDM2 pathway and promotes tumorigenesis. *EMBO Rep.* 18, 123-137 (2017)
67. Sakurai S, *Shimizu T, and *Ohto U. The crystal structure of the AhRR-ARNT heterodimer reveals the structural basis of the repression of AhR-mediated transcription. *J. Biol. Chem.* 292, 17609-17616 (2017)
68. Oda T, Hirabayashi H, Shikauchi G, Takamura R, Hiraga K, Minami H, Hashimoto H, Yamamoto M, Wakabayashi K, Shimizu T and *Sato M. Structural basis of autoinhibition and activation of the DNA-targeting ADP-ribosyltransferase pierisin-1. *J. Biol. Chem.* 292, 15445-15455 (2017).
69. Okamoto N, Mizote K, Honda H, Saeki A, Watanabe Y, Yamaguchi T, Fukui R, Tanimura N, Motoi Y, Akashi-Takamura S, Kato T, Fujishita S, Kimura T, Ohto U, Shimizu T, Hirokawa T, Miyake K, Fukase K, Fujimoto Y, *Nagai Y and *Takatsu, K. Fuculosin variants and phosphorylated derivatives promote innate immune responses via the TLR4/myeloid differentiation factor-2 complex. *J. Biol. Chem.* 292, 15378-15394 (2017)
70. Hosokawa T, *Kimura T, Nada S, Okuno T, Ito D, Kang S, Nojima S, Yamashita K, Nakatani T, Hayama Y, Kato Y, Kinehara Y, Nishide M, Mikami N, Koyama S, Takamatsu H, Okuzaki D, Ohkura N, Sakaguchi S, Okada M and *Kumanogoh A. Lamtor1 Is Critically Required for CD4+ T Cell Proliferation and Regulatory T Cell Suppressive Function. *J Immunol.* 199, 2008-2019 (2017)
71. Takahama M, Fukuda M, Ohbayashi N, Kozaki T, Misawa T, Okamoto T, Matsuura Y, Akira S and *Saitoh T. The RAB2B-GARIL5 complex promotes cytosolic DNA-induced innate immune responses. *Cell Rep.* 20, 2944-2954(2017).
72. Nakatsumi H, Matsumoto M and *Nakayama K.I. Noncanonical pathway for regulation of CCL2 expression by an mTORC1-FOXK1 axis promotes recruitment of tumor-associated macrophages. *Cell Rep.* 21, 2471-2486 (2017).

A02 (数理科学) 計画研究

73. ©▲*Suzuki T, Pierre M and Yamada Y. Dissipative reaction diffusion systems with quadratic growth. *Indiana Univ. Math. J.* in press
74. ©▲*Kubota H, Uda S, Matsuzaki F, Yamauchi Y and *Kuroda S. Selective control of the Insulin-AKT pathway by simultaneous processing of blood insulin patterns in vivo. *Cell Systems.* in press (2018).
75. *Suzuki T, Dhisa M, Nishiyama K, Koshikawa N and Chaplain M. Study on the tumor-induced angiogenesis using mathematical models. *Cancer Science* (2018) 15-23, DOI:10.1111/cas.13395(2018)
76. ©▲*Suzuki T, Kobayashi M and Yamada Y. Lotka-Volterra systems with periodic orbits, *Funkcialaj Ekvacioj* 61 (2018)
77. ©▲*Suzuki T and Sasaki T. Asymptotic behaviour of the solution to a virus dynamics model with diffusion. *DCDS-B, ABNS* 23(2), 525-541, doi:10.3934/dcdsb.2017206 (2018)
78. ©▲ Tsuchiura T, Fujii M, Matsuda N, Kunida K, Uda S, Kubota H, Konishi K and *Kuroda S. System identification of signaling dependent gene expression with different time-scale data. *PLoS Comput. Biol.* 13(12): e1005913 (2017).
79. *Suzuki T, Pierre M and Umakoshi H. Global-in-time behavior of weak solution to reaction diffusion system with inhomogeneous Dirichlet boundary condition. *Nonlinear Anal.* TMA 159, 393-407. DOI. 10.1016/j.na.2017.01.013(2017)
80. *Suzuki T and Espejo E. Reaction enhancement by chemotaxis in a model describing fertilization of corals. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 35, 102-131. (2017)
81. ©▲Kawasaki S, Minerva D, Itano K and *Suzuki T. Finding solvable units of variables in nonlinear ODEs of ECM degradation pathway network. *Comp. Math. Mech. Medicine.*, 1-15, ID5924270. Open <https://doi.org/10.1155/2017/5924270>, (2017)
82. *Suzuki T, Pierre M and Zou R. Asymptotic behavior of renormalized solution to chemical reaction diffusion systems. *JMAA*, 450 (1), 152-168, DOI. 10.1016/j.jmaa.2017.01.022, (2017)
83. *Suzuki Y and Kavallaris N.I. A non-local parabolic equation associated with Gierer-Meinhardt system Nonlinearity. NON-101571.R1 (2017)
84. Gallinato O, Ohta M, Poignard C and *Suzuki T. Free boundary problem for cell protrusion formations. *J. Math. Biol.* 1-45 (2016)

A02 公募研究

85. ©▲Shigetomi K, Ono Y, Inai T and *Ikenouchi I. Adherens junctions influence tight junction formation via changes in membrane lipid composition. *J Cell Biol.* in press.doi:10.1083. (2018)
86. ©▲Okimura C, Sakumura Y, Shimabukuro K and *Iwadate Y. Sensing of substratum rigidity and directional migration by fast-crawling cells. *Phys. Rev. E* 97, 052401. (2018)
87. ©Magi S, Iwamoto K, Yumoto N, Hiroshima M, Nagashima T, Ohki R, Garcia-Munoz A, Volinsky N, Kriegsheim VA, Sako Y, Takahashi K, Kimura S, *Kholodenko BN and *Okada-Hatakeyama M. Transcriptionally inducible Pleckstrin homology-like domain, family A, member 1, attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization, *J Biol Chem* 293(6), 2206-2218 (2018).
88. ©▲*Tanaka G, Dominguez-Huttinger E, Christodoulides P, Aihara K and Tanaka R. J. Bifurcation analysis of a mathematical model of atopic dermatitis to determine patient-specific effects of treatments on dynamic phenotypes. *Journal of Theoretical Biology* 448, 66-79 (2018).
89. Shigetomi K and *Ikenouchi I. Regulation of the epithelial barrier by post-translational modifications of tight junction membrane proteins. *J Biochem.* 1;163(4):265-272. (2018)
90. ©▲Okimura C and *Iwadate Y. Directional cell migration in response to repeated substratum stretching. *J. Phys. Soc. Japan* 86, 101002. (2017)
91. ©Kamino K, Kondo Y, Nakajima A, Honda-Kitahara M, Kaneko K and *Sawai S. Fold-change detection and scale-invariance of cell-cell signaling in social amoeba. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114(21), E4149-E4157 (2017).
92. ©Kinoshita M, Ano H, Murata M, Shigetomi K, Ikenouchi I and *Matsumori N. Emphatic visualization of sphingomyelin-rich domains by inter-lipid FRET imaging using fluorescent sphingomyelins. *Sci Rep.* 1;7(1):16801.(2017)

A03 (プロテオミクス・生体分子計測技術) 計画研究

93. ©▲Nemoto K, Kagawa M, Nozawa A, Hasegawa Y, Hayashi M, Imai K, Tomii K and *Sawasaki T. Identification of new abscisic acid receptor agonists using a wheat cell-free based drug screening system. *Sci Rep.* 2018 Mar 9;8(1):4268. doi: 10.1038/s41598-018-22538-9. (2018)

94. ©▲*Fujita T[#], Kozuka-Hata H[#] ([#]; equal contribution), Hori Y, Takeuchi J, Kubo T and *Oyama M. Shotgun proteomics deciphered age/division of labor-related functional specification of three honeybee (*Apis mellifera* L.) exocrine glands. *PLoS ONE*, 13, e0191344 (2018).
95. ©▲Uematsu A, Kido K, Manabe E, Takeda H, Takahashi H, Hayashi M, Imai Y and *Sawasaki T. DANFIN functions as an inhibitor of transcription factor NF- κ B and potentiates the antitumor effect of bortezomib in multiple myeloma. *Biochem Biophys Res Commun*. 495(3):2289-2295. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.142. (2018)
96. ©*Inoue D, Fujino T, Sheridan P, Zhang Y.Z, Nagase R, Horikawa S, Li Z, Matsui H, Kanai A, Saika M, Yamaguchi R, Kozuka-Hata H, Kawabata K, Yokoyama A, Goyama S, Inaba T, Imoto S, Miyano S, Xu M, Yang F.C, Oyama M and *Kitamura T. A novel ASXL1-OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies. *Leukemia*, doi:10.1038/s41375-018-0083-3 (2018).
97. ©Kikuchi K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Seiki M and *Koshikawa N. Identification of Proteolytic Cleavage Sites of EphA2 by Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase on the Surface of Cancer Cells. *Methods Mol. Biol.*, 1731, 29-37 (2018).
98. Miura T, Takeo S, Ntege E.H, Otsuki H, Sawasaki T, Ishino T, Takashima E and *Tsuboi T. The malaria parasite RhopH protein complex interacts with erythrocyte calmyrin identified from a comprehensive erythrocyte protein library. *Biochem Biophys Res Commun*. 500(2):261-267.(2018)
99. ©▲Nemoto K, Ramadan A, Arimura G.I, Imai K, Tomii K, Shinozaki, K and *Sawasaki T. Tyrosine phosphorylation of the GARU E3 ubiquitin ligase promotes gibberellin signalling by preventing GID1 degradation. *Nat Commun*. 8(1):1004. doi: 10.1038/s41467-017-01005-5. (2017)
- 100.©Saitoh S.I, Abe F, Kanno A, Tanimura N, Mori Saitoh Y, Fukui R, Shibata T, Sato K, Ichinohe T, Hayashi M, Kubota K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Kikko Y, Katada T, Kontani K and *Miyake K. TLR7 mediated viral recognition results in focal type I interferon secretion by dendritic cells. *Nat Commun.*, 8, 1592 (2017).
- 101.©▲Shibata Y, Tokunaga F, Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K and *Inoue J. HTLV-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating Lys63- and Met1-linked hybrid polyubiquitin chains. *PLoS Pathog*. 13, e100162, (2017).
- 102.©▲Takeda H, Zhou W, Kido K, Suno R, Iwasaki T, Kobayashi T and *Sawasaki T. CP5 system, for simple and highly efficient protein purification with a C-terminal designed mini tag. *PLoS ONE*. 12(5):e0178246. doi: 10.1371/journal.pone.0178246. (2017)
- 103.©Contu V.R, Hase K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Fujiwara Y, Kabuta C, Takahashi M, Hakuno F, Takahashi S.I, Wada K and *Kabuta T. Lysosomal targeting of SIDT2 via multiple Yxx Φ motifs is required for SIDT2 function in the process of RNautophagy. *J. Cell Sci.*, 130, 2843-2853 (2017).
- 104.©Suzawa M, Noguchi K, Nishi K, Kozuka-Hata H, Oyama M and *Ui-Tei K. Comprehensive Identification of Nuclear and Cytoplasmic TNRC6A-Associating Proteins. *J. Mol. Biol.*, 429, 3319-3333 (2017).
- 105.Sun S, Nakashima K, Ito M, Li Y, Chida T, Takahashi H, Watahi K, Sawasaki T, Wakita T and *Suzuki T. Involvement of PUF60 in Transcriptional and Post-transcriptional Regulation of Hepatitis B Virus Pregenomic RNA Expression. *Sci Rep*. 7(1):12874. (2017)
- 106.Yonezawa T, Takahashi H, Shikata S, Liu X, Tamura M, Asada S, Fukushima T, Fukuyama T, Tanaka Y, Sawasaki T, Kitamura T and *Goyama, S. The ubiquitin ligase STUB1 regulates stability and activity of RUNX1 and RUNX1-RUNX1T1. *J Biol Chem*. 292(30):12528-12541. (2017)
- 107.Liu S, Hasegawa H, Takemasa E, Suzuki Y, Oka K, Kiyoi T, Takeda H, Ogasawara T, Sawasaki T, Yasukawa M and *Maeyama K. Efficiency and Safety of CRAC Inhibitors in Human Rheumatoid Arthritis Xenograft Models. *J Immunol*. 199:1584-1595. doi: 10.4049/jimmunol.1700192. (2017)
- 108.Yamamoto T, Taira-Nihira N, Yogosawa S, Aoki K, Takeda H, Sawasaki T and *Yoshida K. Interaction between RNF8 and DYRK2 is required for the recruitment of DNA repair molecules to DNA double-strand breaks. *FEBS Lett*. 591(6):842-853. doi: 10.1002/1873-3468.12596. (2017)
- 109.Hashimoto Y, Shirakura K, Okada Y, Takeda H, Endo K, Tamura M, Watari A, Sadamura Y, Sawasaki T, Doi T, Yagi K and *Kondoh, M. Claudin-5-binders enhance permeation of solutes across the blood-brain barrier in a mammalian model. *J Pharmacol Exp Ther*. 363(2):275-283.(2017)
- 110.©▲Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, Ishitani R, Kamei K, Takeyoshi I, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, Sawasaki T, Ito H, Nureki O and *Tokunaga F. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Commun*. 7:12547. doi: 10.1038/ncomms12547. (2016)
- 111.©Hashimoto T, Horikawa D.D, Saito Y, Kuwahara H, Kozuka-Hata H, Shin-I T, Minakuchi Y, Ohishi K, Motoyama A, Aizu T, Enomoto A, Kondo K, Tanaka S, Hara Y, Koshikawa S, Sagara H, Miura T, Yokobori S, Miyagawa K, Suzuki Y, Kubo T, Oyama M, Kohara Y, Fujiyama A, Arakawa K, Katayama T, *Toyoda A and *Kunieda T. Extremotolerant tardigrade genome and improved radiotolerance of human cultured cells by tardigrade-unique protein. *Nat Commun.*, 7, 12808 (2016).
- 112.Kuwahara M, Ise W, Ochi M, Suzuki J, Kometsani K, Maruyama S, Izumoto M, Matsumoto A, Takemori N, Takemori A, Shinoda K, Nakayama T, Ohara O, Yasukawa M, Sawasaki T, Kurosaki T and *Yamashita M. Bach2-Batf interactions control Th2-type immune response by regulating the IL-4 amplification loop. *Nat Commun*. 7:12596. doi: 10.1038/ncomms12596. (2016)
- 113.©▲Narushima Y, Kozuka-Hata H, Tsumoto K, Inoue J and *Oyama M. Quantitative phosphoproteomics-based molecular network description for high-resolution kinase-substrate interactome analysis. *Bioinformatics*, 32, 2083-2088 (2016).
- 114.©▲Yano T, Takeda H, Uematsu A, Yamanaka S, Nomura S, Nemoto K, Iwasaki T, Takahashi H and *Sawasaki T. AGIA Tag System Based on a High Affinity Rabbit Monoclonal Antibody against Human Dopamine Receptor D1 for Protein Analysis. *PLoS ONE*. 11(6):e0156716. (2016)
- 115.©Hirano A, Nakagawa T, Yoshitane H, Oyama M, Kozuka-Hata H, Lanjakornsiripan D and *Fukada Y. USP7 and TDP-43: Pleiotropic Regulation of Cryptochrome Protein Stability Paces the Oscillation of the Mammalian Circadian Clock. *PLoS ONE*, 11, e0154263 (2016).
- 116.Takahashi H, Uematsu A, Yamanaka S, Imamura M, Nakajima T, Doi K, Yasuoka S, Takahashi C, Takeda H and *Sawasaki T. Establishment of a Wheat Cell-Free Synthesized Protein Array Containing 250 Human and Mouse E3 Ubiquitin Ligases to Identify Novel Interaction between E3 Ligases and Substrate Proteins. *PLoS ONE*. 11(6):e0156718. doi: 10.1371/journal.pone.0156718. (2016)
- 117.Santolini M, Sakakibara I, Gauthier M, Ribas F, Takahashi H, Sawasaki T, Mouly V, Concordet J.P, Defossez P.A, Hakim V and *Maire P. MyoD reprogramming requires Six1 and Six4 homeoproteins: genome-wide cis-regulatory module analysis. *Nucleic Acids Res*. 44(18):8621-8640. (2016)
- 118.Ogawa S, Miyamoto K, Nemoto K, Sawasaki T, Yamane H, Nojiri H and *Okada K. OsMYC2, an essential factor for JA-inductive sakuranetin production in rice, interacts with MYC2-like proteins that enhance its transactivation ability. *Sci Rep*. 7:40175. doi: 10.1038/srep40175. (2016)
- 119.Takagi M, Sakamoto T, Suzuki R, Nemoto K, Obayashi T, Hirakawa T, Matsunaga T.M, Kurihara D, Nariai Y, Urano T, Sawasaki T and *Matsunaga S. Plant Aurora kinases interact with and phosphorylate transcription factors. *J Plant Res*. 129(6):1165-1178. (2016)
- 120.Sakamaki K, Ishii T.M, Sakata T, Takemoto K, Takagi C, Takeuchi A, Morishita R, Takahashi H, Nozawa A, Shinoda H, Chiba K, Sugimoto H, Saito A, Tamate S, Satou Y, Jung S.K, Matsuoka S, Koyamada K, Sawasaki T, Nagai T and *Ueno N. Dysregulation of a potassium channel, THIK-1, targeted by caspase-8 accelerates cell shrinkage. *Biochim Biophys Acta*. pii: S0167-4889(16)30215-4. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.08.010. (2016)

A03 公募研究

- 121.©▲*Shindo Y, Kondo Y and *Sako Y. Inferring a nonlinear biochemical network model from a heterogeneous single-cell time course data. *Sci Rep* 8. 6790 (2018)
- 122.©▲Nagata T, Koyanagi M, Lucas R and *Terakita A. An all- trans-retinal-binding opsin peropsin as a potential dark-active and light-inactivated G protein-coupled receptor. *Sci Rep* 8(1), 3535 (2018).
- 123.*Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K and Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Sci Rep* 8, 819 (2018)
- 124.©▲Maeda R, Sato T, Okamoto K, Yanagawa M and *Sako Y. Lipid-protein interplay in dimerization of the juxtamembrane domains of epidermal growth factor receptor. *Biophys. J*. 114, 893-903 (2018)

125. © ▲ Hiroshima M, Pack C.-g, Kaizu K, Takahashi K, Ueda M and *Sako Y. Transient acceleration of epidermal growth factor receptor dynamics produces higher-order signaling clusters. *J. Mol. Biol.* 430, 1386-1401 (2018)
126. © ▲ Hori Y, Otomura N, Nishida A, Nishiura M, Umeno M, Suetake I and *Kikuchi K. Synthetic-molecule/protein hybrid probe with fluorogenic switch for live-cell imaging of DNA methylation. *J. Am. Chem. Soc.* 140, 1686-1690 (2018)
127. © Gerrard E, Mutt E, Nagata T, Koyanagi M, Flock T, Lesca E, Schertler G, *Terakita A, *Deupi X and *Lucas R. Convergent evolution of tertiary structure in rhodopsin visual proteins from vertebrates and box jellyfish. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* In press (2018).
128. © Matsuo R, Takatori Y, Hamada S, Koyanagi M and *Matsuo Y. Expression and light-dependent translocation of β -arrestin in the visual system of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Exp Biol.* 220(Pt 18):3301-3314 (2018).
129. © Magi S, Iwamoto K, Yumono N, Hiroshima M, Nagashima T, Ohki R, Garcia-Munoz A, Volinsky N, Von Kriegsheim A, Sako Y, Takahashi K, Kimura S, Kholodenko B. N and *Okada-Hatakeyama M. Transcriptionally inducible Pleckstrin homology-like domain family A member 1 attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization. *J. Biol. Chem.* 293, 2206-2218 (2018).
130. Yaguchi H, Yabe I, Takahashi H, Watanabe M, Nomura T, Kano T, Watanabe M and *Hatakeyama S. Anti-Sez612 antibody, detected in a patient with immune-mediated cerebellar ataxia, inhibits complex formation of GluR1 and Sez612. *J. Neurol.*, 265(4), 962-965 (2018).
131. © ▲ Tachikawa M, Morone N, Senju Y, Sugiura T, Hanawa-Suetsugu K, Mochizuki A and Suetsugu S. Measurement of caveolin-1 densities in the cell membrane for quantification of caveolar deformation after exposure to hypotonic membrane tension. *Sci Rep* 7, 7794 (2017)
132. © ▲ Takemura K, Hanawa-Suetsugu K, Suetsugu S and Kitao A. Salt Bridge Formation between the I-BAR Domain and Lipids Increases Lipid Density and Membrane Curvature. *Sci Rep* 7, 6808 (2017)
133. Sumi M, Makino A, Inaba T, Sako Y, Fujimori F, Greimel P and *Kobayashi T. Photoswitchable phospholipid FRET acceptor: Detergent free intermembrane transfer assay of fluorescent lipid analogs. *Sci Rep* 7, 2900 (2017).
134. Nakamura Y, Umeki N, Abe M and *Sako Y. Mutation-specific mechanisms of hyperactivation of Noonan syndrome SOS molecules detected with single-molecule imaging in living cells. *Sci Rep* 7 (2017).
135. © ▲ Okamoto K, Hiroshima M and *Sako Y. Single-molecule fluorescence based analysis of protein conformation, interaction, and oligomerization in cellular systems. *Biophys. Rev.* (2017).
136. © Hori Y, Hirayama S and Kikuchi K. Development of cyanine probes with dinitrobenzene quencher for rapid fluorogenic protein labelling. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 375. pii: 20170018 (2017)
137. © Mizukami S, Kashibe M, Matsumoto K, Hori Y and Kikuchi K. Enzyme-triggered compound release using functionalized antimicrobial peptide derivatives. *Chem. Sci.* 8, 3047-3053 (2017)
138. Dumont V, Tolvanen TA, Kuusela S, Wang H, Nyman TA, Lindfors S, Tienari J, Nisen H, Suetsugu S, Plomann M, Kawachi H and Lehtonen S. PACSIN2 accelerates nephrin trafficking and is up-regulated in diabetic kidney disease. *FASEB J.* 31, 3978-3990 (2017)
139. Yaguchi H, Yabe I, Takahashi H, Watanabe M, Nomura T, Kano T, Matsumoto M, Nakayama KI, Watanabe M and *Hatakeyama S. Sez612 regulates phosphorylation of ADD and neurogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 494, 234-241 (2017).
140. Watanabe M and *Hatakeyama S. Fine-tuning of thymocyte development by ubiquitination-mediated stability control of the ESCRT protein CHMP5. *Cell. Mol. Immunol.* 14, 957-959 (2017).
141. Watanabe M and *Hatakeyama S. TRIM proteins and diseases. *J. Biochem.*, 161, 135-144 (2017).

【書籍】(抜粋)

- ▲ Suzuki T, Kavallaris N, Non-local Partial Differential Equations in Engineering and Biology: Mathematical Modeling and Analysis, Springer, 2018
- ▲ Suzuki T, Mathematical Methods for Cancer Evolution, Lecture Notes in Mathematical Modelling in the Life Sciences, Springer, 2017
- 鈴木貴, 久保田浩行 (編) 実験医学増刊「はじめての数理モデルとシミュレーション」, 羊土社, 2017.

【ホームページ】 <http://math-signal.umin.jp/index.html>

【主催シンポジウム等の状況】(計 12 件から抜粋)

- ・ 第 1 回数理シグナル領域 公開シンポジウム「数理シグナル 学術領域の創出」2017/2/11, 120 名参加(東大医科研講堂)
- ・ 第 2 回数理シグナル領域 公開シンポジウム「数理シグナル 学術領域の新展開」2018/2/10, 130 名参加(東大医科研講堂)
- ・ 第 67 回日本電気泳動学会総会シンポジウム「細胞生物学の最先端科学」、2016/8/27 (釧路) 座長: 武川
- ・ 第 75 回日本癌学会総会国際セッション「統合数理腫瘍学の方法」、2016/10/6 (横浜) 座長: 鈴木
- ・ 第 75 回日本癌学会総会シンポジウム「癌悪性化の鍵となるシグナル」、2016/10/7 (横浜) 座長: 井上
- ・ 第 24 回日本血管生物医学学会学術集会・第 14 回日韓血管生物合同シンポジウム, 「数理モデルと血管」2016/12/9 (長崎)
- ・ CAS-IMSUT Workshop on Infectious diseases, 2017/4/17(北京)座長: 井上
- ・ 日本応用数学会年會, 数理医学セッション, 有明大学, 2017/9/8 座長: 鈴木
- ・ ConBio2017 ワークショップ「最先端異分野連携で切り開くシグナル伝達研究」2017/12/6 (神戸) 座長: 武川・鈴木
- ・ JSPS Core-to-Core Meeting on Mathematical Oncology, 2018/3/19-20(Univ. St. Andrews, Scotland)

【広報・アウトリーチ活動】(抜粋)

- ・ 中高生に対する特別講義 (計 34 校、受講生徒数 501 名)、
- ・ 中高生の研究室見学受け入れ (計 30 校、受け入れ生徒数 302 名)
- ・ 一般向けセミナー:
 - 「蛋白質実験体験セミナー」中高生・一般を対象に蛋白質科学に関する様々な実験を体験して貰い、最先端技術への理解を深めて次世代研究者の育成に役立てる (2 回実施: 愛媛、2016/10/22 および 2017/10/21)
 - 「やまぐちサイエンス・キャンプ 2017」高校生を対象とした科学実験体験 (30 名参加、山口、2017/6/17-18)
- ・ 市民公開講座:
 - 「慢性炎症は万病の元: 炎症が起こる細胞の仕組み」炎症が起こる仕組みとその関連疾患や治療法について一般市民に紹介 (75 名参加、大阪、2017/6/7)
 - 「動物が光を受け取る仕組みと意外な使い道」第 15 回サイエンスカフェ高槻 (32 名参加、大阪、2018/5/12)
- ・ マスコミ報道 14 件、プレスリリース 9 件

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【研究組織と各研究項目の関係】

本領域では、生命をシステムとして捉え、シグナル伝達の時空間的な制御を明らかにすると共に、その破綻がもたらす疾患発症機構を分子レベルで統合的に解明する事を目的としている。この目的実現の為、分子生物学的解析による実験研究と、数理解析による理論研究を融合して研究を推進している。

具体的には、実験から得られた実測データに基づいて、シグナル伝達機構を数理モデル化すると共に、数理シミュレーションによって複雑な生命動態の原理を抽出し、未知の現象を予測する。更に、得られた予測が実際の細胞応答と一致するか、検証実験を行って確認する。この様な双方向性の研究を繰り返すことで、情報伝達の作動原理を解明し、創薬戦略などの応用研究へ発展させる。

また、本領域では、生命現象を網羅的に捉えるオミクス解析、構造生物学による原子レベルでの分子間相互作用解析や、化合物を利用して情報伝達の時空間特性を自在に操るケミカルバイオロジーの手法などを積極的に導入し、数理解析精度の飛躍的な向上を目指している。更に、正確な数理モデルの構築に必要な新規シグナル伝達分子の同定や、数理解析から予測される未知因子の存在を実証するには、蛋白質解析に関する新たな技術の導入が必須である。そこで、澤崎の2万種ヒト蛋白質プロテインアレイを用いたインタラクトーム解析技術や、尾山の高精度質量分析装置を用いたプロテオーム解析技術など、最先端の蛋白質解析技術を領域全体で共有し、有効に活用する。更に、試験管や培養細胞で得られた成果を基に、動物モデルや臨床検体を用いた個体レベルでの解析を推進して疾患との関連を解明し、新規診断法開発や創薬への応用・発展を図る。また、計画班では主に MAPK 経路/NF- κ B 経路/AKT 経路を中心に研究を進めるが、公募研究では、細胞内情報伝達の共通原理抽出のため、これらの経路に限らず、計画研究だけでは網羅しきれない多様なシグナル伝達システムの研究を組み込み、本領域の裾野を拡大すると共に、研究の一層の進展を目指している。

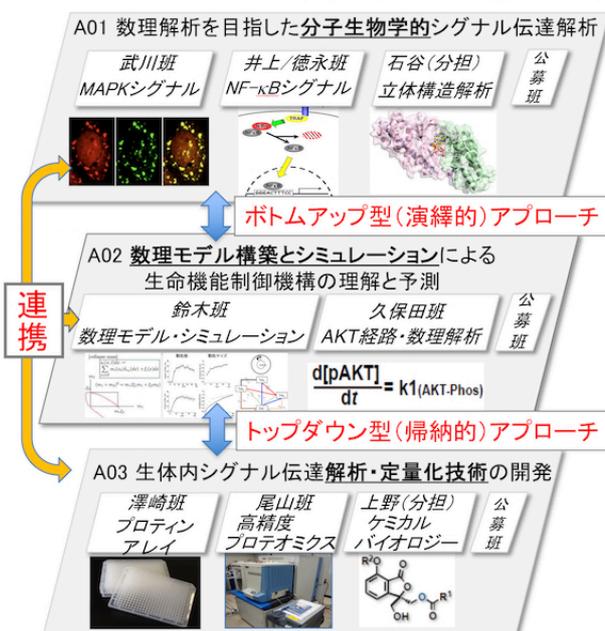
以上の研究戦略の下、本領域では以下の研究項目を設定し、各グループが相互に連携して研究を進めている。

- A01 数理解析を目指した分子生物学的・構造生物学的シグナル伝達解析：武川班/井上班/公募班(11班)
 A02 数理モデル構築とシミュレーションによる生命機能制御機構の理解と予測：鈴木班/久保田班/公募班(8班)
 A03 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発：澤崎班/尾山班/公募班(6班)

【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、各研究項目間の異分野連携を促進する為、数理解析相談（鈴木）、システム生物学相談（久保田）、質量分析相談（尾山）、プロテインアレイ・相互作用解析相談（澤崎）、構造解析相談（石谷）、生理活性化合物相談（上野）という、専門家から成る共同研究相談窓口を設置すると共に、相談用の専用メールアドレス設けて共同研究を促進している。また、領域 Web サイトに「論文紹介・評価サイト」および「班員専用ページ」を設置し、班員同士が恒常的に議論する場を確保すると共に、班員自身が開発した新技術や実験材料に関する情報を迅速に領域全体で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を開催すると共に、本会議に引き続いて、必ず「研究交流若手ポスター発表会」（若手班員や班員の研究室に所属する若手研究者/大学院生による発表）を実施して、異分野の多様な若手が 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数理科学と生物系研究者の共同研究を強力に推進する為、鈴木の所属する大阪大学「数理・データ科学教育センター」に、生物系の班員/若手研究者/大学院生が、自身の実験データを持って集まり（一回に3-4課題程度）、鈴木及び研究室の数理解析者・数理系大学院生と直接議論し、かつ共同して数理解析を行う2泊3日の合同研究会（数理解析ワーキンググループ研修会）を、数ヶ月に一度の頻度で定期的実施している。この数理解析者と生物系研究者が一堂に会して共同作業を行う合宿形式の研究会は領域全体の共同研究の推進と発展に極めて有効であり、実際に、シグナル伝達に関する多数の数理解析やシミュレーションが行われ、大きな成果を上げている。現在、計画班、公募班を問わず、領域内で生物系研究者が順番待ちとなる程の活況を呈している。これらの施

【数理シグナル】 研究班の有機的連携



策により領域内で異分野連携が活発化しており、現在、以下に示す 41 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・構造生物学) 内での共同研究

武川/石谷/上野班 (計)

- 1 井上 (計) : ケミカルバイオロジーによる極性を持たせた NF- κ B 活性化
- 2 徳永 (計) : 炎症シグナル制御因子の立体構造と細胞機能相関の解析

○研究項目 A02 (数理科学) 内での共同研究

鈴木班 (計)

- 3 伊東 (公) : 肺癌細胞の薬剤抵抗性獲得メカニズムの数理解析
- 4 澤井 (公) : 血管新生における走化性パラドクスの数理解析

澤井班 (公)

- 5 岩槻 (公) : HL60 細胞の分化誘導と細胞運動能の解析

○研究項目 A03 (プロテオミクス・計測技術) 内での共同研究

尾山班 (計)

- 6 澤崎 (計) : シグナル伝達系に関するインタラクトーム・ビッグデータの情報解析基盤構築

○研究項目 A01 と A02/A03 間での共同研究

武川/石谷/上野班 (計)

- 7 岩橋 (A02 公) : ケラトサイトのアクチン繊維動態の 1 細胞イメージング
- 8 澤井 (A02 公) : ケージド化合物を活用したケモカイン選択的シグナル応答の解析
- 9 富田 (A03 公) : 光照射および薬剤を利用した新規 MAPK 活性化操作技術の開発
- 10 富田 (A03 公) : FRET 法による MAPK 活性化振動現象の生細胞イメージング

井上/徳永班 (計)

- 11 渡部 (A03 公) : 炎症・免疫制御性ユビキチンリガーゼ基質の TUBE 法による網羅的探索
- 12 富田 (A03 公) : NF- κ B シグナルによる細胞内 Ca²⁺濃度制御機構と Ca²⁺イメージング

○研究項目 A02 と A01/A03 間での共同研究

鈴木班 (計)

- 13 武川 (A01 計) : フィードバック・リン酸化による MAPKK 細胞質-核間振動の数理解析
- 14 武川 (A01 計) : 中心体複製機構の数理解析およびシミュレーション
- 15 井上 (A01 計) : 非古典的 NF- κ B シグナルの数理解析/シミュレーション
- 16 井上 (A01 計) : 古典的 NF- κ B シグナルにおける NF- κ B の核内濃度振動の数理解析
- 17 徳永 (A01 計) : ユビキチン化による IKK 活性化反応機序の数理解析
- 18 藤田 (A01 公) : TNF α をトリガーとする細胞死シグナル経路の数理解析
- 19 仁科 (A01 公) : Hippo-YAP シグナルの数理解析
- 20 尾山 (A03 計) : プロテオーム活性変動データに基づく統計モデル解析
- 21 澤崎 (A03 計) : 植物ジベレリン受容体分解におけるユビキチン化の数理解析/シミュレーション

久保田班 (計)

- 22 井上 (A01 計) : 乳がんにおける上皮間葉転換の数理解析とシミュレーション
- 23 松本 (A01 公) : ErbB シグナル関連マルチオミクスデータの数理・統計解析
- 24 澤崎 (A03 計) : 大規模インタラクトーム/mRNA 発現データから鍵分子を抽出する数理解析的手法
- 25 尾山 (A03 計) : プロテオーム活性変動データに基づく数理解析

伊東班 (公)

- 26 澤崎 (A03 計) : 植物ジベレリン応答ネットワークの数理解析/シミュレーション

池ノ内班 (公)

- 27 末次 (A03 公) : 人工脂質二重膜を用いた膜蛋白質の機能-動態解析

○研究項目 A03 と A01/A02 間での共同研究

澤崎班 (計)

- 28 武川 (A01 計) : プロテインアレイによる新規 ERK シグナル制御因子の同定
- 29 武川 (A01 計) : プロテインアレイを活用した非コード RNA 結合分子網羅的同定法の構築
- 30 井上 (A01 計) : プロテインアレイによる K63Ub 鎖依存的な新規 NF- κ B シグナル因子の同定
- 31 徳永 (A01 計) : プロテインアレイによる直鎖 Ub を介した新規 NF- κ B シグナル因子の同定
- 32 徳永 (A01 計) : 無細胞タンパク質アレイを用いた Ub 修飾系因子のインタラクトーム解析

尾山班 (計)

- 33 武川 (A01 計) : 質量分析によるストレス依存的 MTK1 結合分子の同定
- 34 武川 (A01 計) : ストレス顆粒構成分子の網羅的ラベリング法の開発とプロテオーム解析
- 35 武川 (A01 計) : 高精度質量分析法を活用した ERK 新規基質分子の生理機能解明
- 36 武川 (A01 計) : MAPK シグナル制御蛋白質の糖鎖修飾部位の同定
- 37 井上 (A01 計) : NF- κ B シグナル制御因子の高精度プロテオーム解析

末次班 (公)

- 38 岩槻 (A02 公) : 超解像顕微鏡技術を活用したケラトサイト・ストレスファイバの動態解析

佐甲班 (公)

- 39 松本 (A01 公) : リン酸化プロテオームによる ErbB シグナルの活性化状態解析
- 40 篠原 (A01 公) : B 細胞分化における NF- κ B の細胞内ダイナミクスの数理解析/モデリング
- 41 岩本 (A02 公) : PHLD-1 蛋白質による ErbB システムの不活性化機構の数理解析

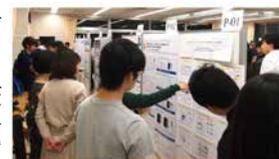
7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域の目標は、異分野連携のシナジーを原動力とする飛躍的な研究の推進であるが、加えて、若手育成をもう一つの目標にして、積極的に若手育成活動を行ってきた。本領域では、数理科学者と生命科学系研究者の共同研究による on the job training を通じて、高度な専門性と広い視野を持つ若手研究者を育成する事を目標に、総括班が中心となって以下の施策を実行している。

若手研究交流会（ポスター発表会と自由討論）：

班員の研究室に所属する若手研究者や大学院生が face to face で交流し、討論する場として、領域推進会議や領域主催公開シンポジウムなど、班員が参加するイベントの際には、同時に必ず若手研究交流会（ポスター発表会と自由討論）を開催している。交流会では、領域内の各研究室から、若手研究者・大学院生を発表者とするポスター演題を必ず1題（毎回30題程度）ずつ出して頂き、科学的議論と交流の場を提供している。



第3回若手研究交流会の様子

若手ワークショップ：

班員の研究室に所属する若手研究者（若手助教/ポスドク/大学院生等）を対象に、2泊3日の合宿形式で若手ワークショップを開催し、領域内の若手研究者に対して異分野学術交流・人脈形成と学習の場を提供している。本ワークショップでは、参加者全員に口頭発表を課すと共に、優秀発表賞や討論賞などを設けて若手の奨励も行っている（参加者自身の投票によりフェアに選出）。更に、領域内外の多彩な研究分野のシニア研究者を招いて特別講演・講義もして頂き、領域全体のボトムアップと、次代の研究リーダーとなる人材の育成を図っている。昨年は静岡県で開催し、領域から若手研究者・大学院生約45名が参加した。また、シニア研究者として領域外から、数理生物学を専門とする岡田眞理子先生（阪大蛋白研）を講師としてお招きし、「シグナル伝達の数理モデル化と細胞変換」というタイトルで特別講演をして頂いた。また、領域内から計画班員の鈴木が数理細胞生物学に関する講義を、また尾山がプロテオミクス研究に関するテクニカル・レクチャーを行った。今年度は8月に滋賀県で開催する。



2017年度若手ワークショップ集合写真（静岡県修善寺）

数理解析ワーキンググループ研修会：

特に連携支援が必要と考えられる数理科学と生物系研究者の共同研究を強力に推進する為、鈴木が所属する大阪大学「数理・データ科学教育センター」に、生物系の班員/若手研究者/大学院生が、自身の実験データを持って集まり、鈴木および鈴木研の若手数理科学者/大学院生と直接議論し、共同して数理解析を行う2泊3日の合同研究会を定期的実施している。具体的には、まず生命系研究者が自身の研究課題を参加者全員に説明し（一回に3-4課題程度）、その後、課題毎に小グループに分かれ、数理系/生命系研究者が共同して数理モデル構築およびシミュレーションを行い、最終日にその成果を全員の前で発表し合うという進形で研修会を開催している。この数理科学者と生物系研究者が一堂に会して、共同作業を行う合宿形式の研修会は、領域全体の共同研究の推進のみならず、若手研究者の育成にも極めて有効であり、実際にこの研修会に参加した生物系若手研究者の多くが、自身で数理モデルを構築し、シミュレーションを実践できるスキルを習得している。また、参加した若手研究者が自身の研究室に戻り、数理解析に関する知識・技能を周囲の若手に広める事で、領域内のみならず領域外にも波及効果が期待出来ると思われる。このシステムは、数理科学と生物学の融合を推進する上で、現時点で最も効果的な方法であると考えている。本研修会のニーズは高く、領域内で生物系若手研究者・大学院生が順番待ちとなる程の活況を呈している。



論文紹介・討論 Web サイト、および技術相談窓口の設置と若手研究者育成への活用：

領域 Web サイトに、班員及び領域の若手研究者が恒常的に議論する場として論文紹介・討論サイトを設置した。また総括班では、共同研究促進を目的として、数理解析相談（鈴木）、システム生物学相談（久保田）、質量分析相談（尾山）、プロテインアレイ/相互作用解析相談（澤崎）、構造解析相談（石谷）、生理活性化合物相談（上野）という共同研究相談窓口を設置し、相談専用メールアドレスを設けている。この窓口は、班員のみならず、領域内の若手研究者や大学院生からの相談も受け付けており、若手の育成においても有効に機能している。

8. 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ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

1) 設備の有効活用

- ・ パナソニックノート、Core i7 CPU、HP デスクトップパソコン（大阪大学）：シグナル伝達の数理シミュレーションにおける計算作業に威力を発揮するもので、本領域の共同研究で日常的に利用されている。
- ・ ハイコンテントイメージングシステム（東京大学）：シグナル伝達経路活性化の可視化、シグナル伝達関連蛋白質の細胞内局在の時間変化およびその定量的な解析に有用でありほぼ毎日稼働している。
- ・ FACSVerse フローサイトメーター（東京大学）：細胞表面抗原の発現解析や、ウイルスの感染タイトーの確認を高速かつ高感度に遂行出来る機器であり、ほぼ毎週稼働している。
- ・ オリンパス 培養顕微鏡 CKX53（東京大学）：従来型顕微鏡より広視野での観察・撮影が可能な顕微鏡システムで、培養well 全域における細胞の状態把握や解析のため、ほぼ毎週稼働している。
- ・ 顕微鏡温度制御チャンバー（東京大学）：顕微鏡上で細胞を短期・長期的に培養・観察できるだけでなく、コンピューター制御下で、高精度に培養温度を変化させることが可能な機器であり、熱ショックストレスに対する細胞応答やストレス顆粒研究に極めて有効であり、ほぼ毎週稼働している。
- ・ 遺伝子導入装置 NEPA21（東京大学）：細胞株のみならず生体組織への遺伝子、蛋白質の高効率な導入が可能な装置であり、細胞、個体レベルのシグナル伝達関連分子の機能解析に頻用している。
- ・ 微量分光光度計（東京大学）Nanodrop：核酸、蛋白質を1 uL の容量で正確に定量可能な微量分光光度計。細胞由来のDNA、RNA、蛋白質の定量に毎日使用している。
- ・ FUSION-SOLO.7S ケミルミイメーキングシステム（大阪市立大学）：化学発光法によるイムノプロット像取得のため、日常的・高頻度に利用されている。
- ・ パナソニック バイオハザード対策用キャビネット（愛媛大学）：20K-HUPA を用いた分子スクリーニングで得られた結合タンパク質について、培養細胞を用いた高次解析に用いており、ほぼ毎日稼働している。
- ・ CO₂インキュベーター（MC0-170AICUV-PJ）一式（東京大学）：本研究課題におけるプロテオーム解析に供する細胞の培養を行うため、ほぼ毎日使用している。
- ・ バイオクリーンベンチ（MCV-B131F-PJ）一式（東京大学）：本研究課題におけるプロテオーム解析に供する細胞試料の調製を行うため、ほぼ毎日使用している。
- ・ 微量高速冷却遠心機（大阪市立大学）：プラスミドDNAの精製、蛋白質の抽出・精製等、さらに細胞分画の分別回収も行えるため蛋白質の発現局在も明らかにでき、毎日使用している。
- ・ パナソニック メディカルフリーザー（愛媛大学）：プロテインアレイやその関連試薬を冷凍保存する目的で購入。既に稼働済みである。

2) 総括班における研究費の効果的使用

総括班は、領域推進会議やシンポジウムの企画運営と言った従来の総括班の役割に加えて、Web サイトの充実など異分野連携を積極的に推進させるため、経費を活用した。

<2016 年度>

第1回、第2回総括班会議経費（8月17日 東京、2月11日 東京）

第1回公開シンポジウム開催経費（2月11日、東京）

第1回研究交流若手ポスター発表会経費（2月11日、東京）

領域ホームページ作成

論文紹介・評論サイトの開設

<2017 年度>

Newsletter Vol. 1 発行経費 4月

CAS-IMSUT Workshop on Infectious Diseases 開催（4月13日、中国科学院 北京）

第1回数理解析ワーキンググループ研修会（4月27～29日、大阪）

領域推進会議（6月5～6日、東京）

第2回研究交流若手ポスター発表会経費（6月5日、東京）

第1回若手ワークショップ経費（8月6～8日）

第2回数理解析ワーキンググループ研修会（11月9～11日、大阪）

第3回総括班会議経費（2月10日 東京）

第2回公開シンポジウム（2月10日、東京）

第3回研究交流若手ポスター発表会経費（2月10日、東京）

<2018 年度>

Newsletter Vol. 2 発行経費 4月

第3回数理解析ワーキンググループ研修会（5月8～10日、大阪）

第2回若手ワークショップ経費（8月31日～9月2日予定）

第4回数理解析ワーキンググループ研修会（11月、大阪、予定）

第1回国際シンポジウム経費（2月1日～2日予定）

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

山本 雅先生（理研・生命医科学研究センター・センター長・東京大学名誉教授・分子生物学）

本領域では、分子生物学、構造生物学、プロテオミクス、ケミカルバイオロジー、数理科学および数学の研究者が密接に連携して、細胞内シグナル伝達の制御機構とその異常がもたらす疾患発症機構を解明することを目指している。特に数理科学・情報科学と医学・生物学の融合に重点が置かれており、計画班員や公募班員に数理モデル構築を専門とする研究者が多数参画しているばかりでなく、計画班 A02 数理モデル担当の鈴木と久保田は、数理モデル構築やシミュレーションを目的として多くの計画班員及び公募班員と共同研究を進めており、異分野連携が順調に進捗している様子が伺える。特に、数理科学と生物学の融合を促進するため、合宿形式の数理解析ワーキンググループ研修会を定期的で開催するなど、本領域ならではの斬新な試みが組織的になされており、融合研究の推進に向けた積極的な取り組みは高く評価できる。

研究成果に関しても、これまでに200編を超える論文が発表されており、また、現在投稿中や準備中の論文も多く、十分に評価出来る研究成果が得られている。この他にも分子生物学と構造生物学、分子生物学とプロテオミクス、分子生物学とケミカルバイオロジーなど、多彩な異分野連携研究も活発に実施されており、画期的な成果として論文発表に至っているものも多い。さらにこれらの研究内容は、マスコミ報道や積極的なアウトリーチ活動を通して、社会へも発信されている。

本領域は異分野連携を持って新たな学術領域を開拓する新学術領域として提案されているが、その目標に沿った効率の良い組織運営がなされており、領域代表の強いリーダーシップが高く評価される。また、総括班には異分野連携のための相談窓口が設置され、領域班会議やシンポジウムでは若手研究者中心の研究交流会が開催されるなど、若手育成を含んだ領域の発展が十分に配慮されている。また、公募班員の参加によって多彩な生物種における多様な細胞内シグナル伝達システムや生命現象が研究対象となり、大きな広がりを持ったと言える。第2期の公募を期に、さらに新規性のある研究者を呼び込む努力をしてほしい。

一方、国際活動支援班研究においては、米英仏の数理科学研究者との交流のみならず、アジア地域との人材育成にも取り組んでおり、評価できる。今後は、最先端の研究情報や研究資材の共有という取り組みに加えて、班員間での異分野連携を一層強化することによる融合研究の深化と、広範な研究班員による国際共同研究の推進、若手人材の育成に邁進することを期待したい。今後も「数理シグナル」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している。

黒田 真也先生（東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻・教授・システム生物学）

シグナル伝達経路は生体分子間の複合体形成、タンパク質の翻訳語修飾、代謝や遺伝子発現変化など、多階層にまたがる複雑な生命応答システムであり、その動的変動そのものが生命応答の制御に極めて重要であることが明らかになりつつある。このようなシグナル伝達システムの特性を解明し、包括的に理解するには、現状の生物学のみでは限界があり、数理科学や情報科学的手法の導入が必要不可欠であるが、我が国においては、生物学と数理科学の連携は未だ十分ではない。本新学術領域「数理シグナル」では、シグナル伝達経路の理解とこれを基にした疾患発症機構の解明、創薬への応用発展のため、生物学と数理科学的手法を融合した新たな学術領域を創成することを目的としており、領域設立の必要性和意義は大きい。「数理シグナル」では生物学と数理科学を用いた真の融合研究を目指して、分子生物学（A01班）、数理科学（A02班）、網羅的計測技術（A03班）という多様な分野の研究者が結集しているが、異分野研究者間の融合研究が効率よく進むよう、領域代表者や総括班が主体となって、良く練られた組織運営がなされている。特に、数理解析経験に乏しい実験系の班員や若手研究者のために、定期的に合宿形式の数理解析研修会を行うなど、異分野連携を促進するのに必要な、効果的かつ効率的な運営がなされている点は特筆に値する。この研修会では、実験系の研究者が実際の実験データを持ち寄り、数学者と共同で数理モデルを構築し、その解析手法を習得するなど、人材育成を通して積極的かつ実践的な実験と数理の融合がなされている。

これらの施策により、領域内で異分野間の共同研究が多数実施されており、また実際に、これまでの2年間の活動を通じて、数理科学的手法を中心に、神経変性疾患や発がん、がんの転移、筋委縮性側索硬化症、糖尿病に関わる様々なシグナル伝達経路の制御機構が明らかにされている。さらに、これらのシグナル伝達システムの破綻がもたらす疾患発症メカニズムに関しても、投稿中の論文も含めて幾つかの画期的な知見が得られており、十分な研究成果が得られていると判断する。以上から本領域は、「数理シグナル」という新たな学術領域の創出にむけて順調に進捗しており、今後も継続的な学術的発展が強く期待できるものと評価する。

10. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

【領域全体の研究強化】

本領域では、数理科学、分子生物学・医科学、構造生物学、プロテオミクス、分子イメージング等、異分野の知識と技術を総動員して、シグナル伝達に内在する高次反応様式を解明し、生命機能を支える情報伝達ネットワークとその制御システムを理解すると共に、その破綻がもたらす疾患発症機構を明らかにする事を目標としている。また、異分野連携を通して、各分野の先端技術と最新の成果を融合する事により、技術面においても、革新的イノベーションを生み出す事を目指している。現在までの2年間の研究において、概ね当初の予定に沿って進行していると思われるが、領域の更なる発展を図るため、以下の方向性で研究を推進する。

1) 数理科学を活用した生命・医科学研究の推進と更なる発展

これまで、各研究項目（A01-03）に属する多彩な分野の研究者が密接に連携し、生命医科学研究に数理科学の解析手法を導入して共同研究を推進してきた。その結果これまでに、「新規 MAPK 基質分子のリン酸化依存的な細胞質-核間振動の発見と数理解析によるその生理的意義の解明」、「非標準 NF- κ B 経路の時空間動態の解明と数理解析」、「リン酸化を考慮した標準 NF- κ B シグナルに対する新たな包括的数理モデルの構築」、「個体レベルのマルチオミクス解析と生体インスリン応答の包括的数理モデル化」、「大規模リン酸化プロテオームデータからキナーゼ/基質間の相互作用ネットワークを体系的に可視化する新たな基盤技術の開発」など、多くの成果が得られている。また現在も、公募班員も含めて領域内で生物系研究者と数理科学者間の共同研究が多数進行中である。この様な異分野融合研究を更に推進するため、今後、以下の方針で領域を運営して行く。

・「数理解析ワーキンググループ研修会」の更なる充実：これまでの領域運営において、生物系研究者が自身の実験データを持ち寄って、数理科学者と直接議論し、かつ共同して数理解析を行う合宿（2泊3日）形式の異分野融合研修会を定期的に開催してきた。この研修会は、領域全体の共同研究の推進、異分野連携の促進に極めて有効であり、実際これまでに、シグナル伝達に関する多数の数理モデルの構築やシミュレーションを実施し、多くの成果が得られている。この研修会システムは、数理科学と生物学の融合を図る上で、現時点で最も効果的な方法であると考えられる。今後更に、本研修会の開催頻度を上げ、生物系研究者が数理解析に関する知識・技能を習得する機会を増加させる。

・領域推進会議などにおける共同研究・異分野連携の提案：生物系公募班員の中には、数理科学に対する理解が十分ではなく、自身の研究のどの部分が数理解析の対象となり得るかを判断できず躊躇しておられる方もいる。この様な班員に対しては、鈴木（数理解析相談窓口担当）、久保田（システム生物学相談窓口担当）を始めとする総括班員が、領域推進会議や若手研究交流会等でその研究内容を把握し、数理解析に関する共同研究を積極的に提案することで異分野連携や共同研究を促進し、領域全体の成果向上を目指す。

・数理科学者に対する働きかけ：数理生物学の更なる発展を考えると、生物系研究者に対して働きかけるだけでなく、反対に、基礎数学者に対しても生命医学研究の実際を紹介し、数理生物学・数理医学分野に対する興味を持って頂く必要がある。そこで、数理系の学会において、数理医学・数理生物学に関するシンポジウム等を開催し、基礎数学者に対して本領域の活動やその成果を周知する。実際にこれまでに、日本応用数学会年会で「数理医学セッション」を、鈴木が座長となって毎年開催している。また2017年度数学教育学会のパネルディスカッションで、武川が本領域の概要や研究を数学者に紹介した。この様な活動を今後も積極的に行う。

2) 生命機能制御機構の理解に資する新たな解析技術の開発とその有効活用

本領域内には A03 班を中心として、シグナル伝達の網羅的、定量的解析に有効な、様々な技術基盤を持つ研究者が集結している、例えば澤崎が開発したコムギ無細胞合成系によるヒト2万種蛋白質プロテインアレイや、尾山の高精度質量分析技術、上野の光応答性化合物を用いたシグナル伝達の活性化技術などは、未知の分子や翻訳後修飾を網羅的に同定したり、シグナル伝達の時空間特性を生細胞内で再構築できる強力なツールである。この他にも、Ub 鎖を網羅的に同定する TUBE 法、新規蛋白質蛍光標識化合物、光作動性分子によるシグナル伝達の *in vivo* 制御系など、独自の技術を持つ研究者を公募班として採択し、技術面でも研究の幅を広げてきた。これらの最先端の基盤技術を領域内で広く活用して頂く為、領域 Web サイトの班員専用ページに、その技術内容の解説文を掲載して周知に努めている。その甲斐あって、現在これらの最新技術を用いた多くの共同研究が進行中であるが、公募班員も含めてより多くの班員に活用して頂くため、これらの技術に関するテクニカルセミナーを領域推進会議、若手ワークショップ等で開催して周知し、共同研究を更に促進して行きたい。

また、これらの基盤技術を更に発展させ、独創性の高い新技術を創出して行く事も重要であると考えている。

例えば、澤崎と武川は、ヒト2万種蛋白質アレイを利用して、特定の非コードRNAと結合する分子を網羅的に同定する新たなスクリーニング法を共同開発し、現在自身の研究に活用している。また、尾山は大規模定量リン酸化プロテオームデータから、キナーゼ/基質間の制御関係を *in silico* で再構成して可視化する新たな解析ツールを開発した。鈴木は、細胞状態遷移に関する数理解析の新たな方法論の開発に取り組んでいる。これらは汎用性の極めて高い新技術である。今後も更にこの様な技術開発を進めて行く。

3) 構造解析研究の強化

本研究領域では、領域立上げの際に審査コメントとして構造生物学の強化を指摘された事から、計画研究分担者に、構造生物学の専門家である石谷を加え、総括班で構造解析相談窓口を担当して頂いた。また、構造生物学を主題とする公募研究3班を採択して更なる強化を図った。これにより、リゾホスファチジン酸受容体 LPA6 受容体、細胞内自然免疫センサー分子 DDX41、MAPK シグナル制御分子などの結晶構造を初めて解明するなどの成果が上がっている。今後も、計画班、公募班を含めて領域全体で構造生物学的解析を推進すると共に、公募研究や学術研究支援基盤の活用などを通して、クライオ電顕や原子間力顕微鏡などの新たな技術を積極的に領域内に導入して行く。

4) 疾患研究、動物モデルへの発展

本領域では、シグナル伝達システムの包括的理解を通して、その破綻がもたらす癌、自己免疫疾患、神経変性疾患、糖尿病など、社会的要請の高い難病の病因・病態解明も目指している。実際これまでに、「ヒト白血病ウイルス由来蛋白質 TAX による NF- κ B 活性化機構の解明」、「オプチニューリン変異による筋萎縮性側索硬化症発症機構の解明」、「ストレス顆粒の形成異常と神経細胞死」、「インスリン応答の数理解析と糖尿病のシミュレーション」などの成果が得られている。今後も疾患研究を更に発展させると共に、遺伝子改変モデル動物やヒト臨床材料を用いた解析も積極的に行い、国民の福祉に貢献する研究を推進する。

【若手研究者の育成と「数理シグナル」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。これまで、領域推進会議や公開シンポジウムなど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」を開催してきた。また、総括班が主導して、合宿形式の「若手ワークショップ（若手参加者全員の口頭発表と、シニア研究者による講義）」や「数理解析ワーキンググループ研修会」などを開催し、若手研究者の育成に力を注いできた。この様な支援活動は、領域の若手研究者に対して、数理生物学・数理医学に対する知識・技能を深める機会を与えるだけでなく、科学的議論を通じて全国の研究者（若手、シニア問わず）と交流を深め、人脈を形成する良い機会になっている。今後もこの様な若手育成に関する活動を積極的に実施すると共に、今年度開催予定の国際シンポジウムなど、海外研究者が参加するイベントにおいても、領域の若手ポスドク・大学院生に発表する機会を与え、英語環境で国際的な研究交流を促す予定である。この様な若手育成を通して、本領域の研究期間終了後も「数理シグナル」のコンセプトが継続して発展する人的環境を整備したいと考えている。

【国際連携の推進】

本領域では、数理医学・数理生物学分野で国際的に極めて高い評価を受けている3つの先進的な海外研究拠点、即ち「フランス INRIA ボルドー南西研究センター (Poignard 教授)」、「米国ヴァンダービルト大学 (Quaranta 教授)」、「英国セントアンドリューズ大学 (Chaplain 教授)」との国際交流を中心に活動を進めており、これらの海外研究機関に班員、および班員の研究室に所属する若手研究者を派遣して、合同研究会などを開催してきた。また、反対に、これらの海外機関から研究者を招聘してセミナーを行って頂くなど、相互に交流を深化させ、国際的研究ネットワークの構築に務めてきた。海外連携機関の担当者である、Quaranta 教授、Poignard 教授、Chaplain 教授は、いずれも数理医学生物学における国際的なリーダーであり、彼らが持つ先駆的な研究解析手法を獲得する事は、領域の運営と発展にとって大きなアドバンテージとなっている。今後もこの様な国際交流を継続し、ネットワークをさらに強化する。また、今年度（3年目）と5年目には、領域が主催する国際シンポジウムを日本で開催する予定である。この際には、上記3研究機関の研究者に限らず、アジアを含む海外の卓越した数理生物学研究者を4-5名招聘して、国際的な研究ネットワークを拡大すると共に、国際共同研究の成果を、広く領域全体で共有する計画である。

【広報・アウトリーチ活動】

これまでに、中高生に対する講義（計34校、生徒数501名）、研究室見学受け入れ（計30校、生徒数302名）、一般向けセミナー・市民公開講座（7回）を実施し、研究成果に関するマスコミ報道も9件と、積極的に広報活動を行ってきた。また、領域ホームページを作成すると共に、ニュースレターの発行や公開シンポジウムの開催を毎年実施している。領域が企画した学会でのシンポジウムも12件にのぼり、研究者コミュニティーのみならず一般国民に対しても情報発信に務めてきた。今後もこの様なアウトリーチ活動を継続的に推進する。