

領域略称名：数理シグナル
領域番号：4804

令和3年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「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～令和2年度

令和3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

研究組織

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	公募研究	3

研究領域全体に係る事項

3	交付決定額	8
4	研究領域の目的及び概要	9
5	審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	11
6	研究目的の達成度及び主な成果	13
7	研究発表の状況	18
8	研究組織の連携体制	23
9	研究費の使用状況	24
10	当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	26
11	若手研究者の育成に関する取組実績	27
12	総括班評価者による評価	28

研究組織 (令和3年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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 ～ 令和2年度	武川 睦寛	東京大学・医科学研究所・教授	3
Y00 国	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 ～ 令和2年度	武川 睦寛	東京大学・医科学研究所・教授	3
A01 計	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 ～ 令和2年度	武川 睦寛	東京大学・医科学研究所・教授	3
A01 計	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解析シミュレーション	平成28年度 ～ 令和2年度	井上 純一郎	東京大学・医科学研究所・特任研究員/名誉教授	3
A02 計	16H06576 細胞内信号伝達経路の数理解析モデリング	平成28年度 ～ 令和2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	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 ～ 令和2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	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 ～ 令和2年度	澤崎 達也	愛媛大学プロテオサイエンスセンター無細胞生命科学部門・教授	2
A03 計	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解析	平成28年度 ～ 令和2年度	尾山 大明	東京大学・医科学研究所・准教授	2
総括班・総括班以外の計画研究 計 8 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

2 公募研究

研究項目 [1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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	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	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・理学部・准教授	1
A01 公	17H06002 細胞の生存と死を決定する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・医学部・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	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
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 (廃止) 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 公	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・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解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	中村 直俊	大阪大学・数理・データ科学・教育研究センター・特任准教授（常勤）	1
A02 公	17H06008 アメーバのかたちを決めるメカのシグナル伝達	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	岩楯 好昭	山口大学・理学部・准教授	1
A02 公	17H06012 細胞膜ブレブの形成退縮に関わるシグナル伝達機構の解明	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 大学院医学研究院 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・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	17H06021 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・佐甲細胞情報研究室・主任研究員	1
A01 公	19H04945 相分離を介したシグナル伝達の構造基盤	令和元年度 ～ 令和 2 年度	齋尾 智英	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	1
A01 公	19H04946 GPCR 細胞内シグナル伝達の立体構造に基づく定量的解析	令和元年度 ～ 令和 2 年度	幸福 裕	東京大学・大学院薬学系研究科・助教	1
A01 公	19H04947 インスリン経路と脂質代謝経路の相互作用に基づく神経回路スイッチ機構の解明	令和元年度 ～ 令和 2 年度	富岡 征大	東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・助教	1
A01 公	19H04948 初期胚の神経領域規定における BMP シグナリングのメカノレギュレーション	令和元年度 ～ 令和 2 年度	道上 達男	東京大学・大学院総合文化研究科・教授	1
A01 公	19H04949 神経筋伝達を担うアセチルコリン受容体の発現制御シグナルの解明	令和元年度 ～ 令和 2 年度	山梨 裕司	東京大学・医科学研究所・教授	1
A01 公	19H04950 一回膜貫通型受容体のシグナル伝達の構造基盤	令和元年度 ～ 令和 2 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	19H04953（廃止） 神経細胞の恒常性を維持する MKK7-JNK 経路の解析	令和元年度	本間 謙吾	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・講師	1
A01 公	19H04957 出芽酵母リン酸化酵素 TDA1 の糖シグナル伝達における役割の解明	令和元年度 ～ 令和 2 年度	嘉村 巧	名古屋大学・大学院理学研究科・教授	1
A01 公	19H04958 メンブレントラフィックによる EGFR シグナルの時空間制御	令和元年度 ～ 令和 2 年度	花房 洋	名古屋大学・理学部・准教授	1

A01 公	19H04959 ヘリオロドプシンは何を伝えているのか？	令和元年度 ～ 令和2年度	神取 秀樹	名古屋工業大学・工学研究科・教授	1
A01 公	19H04962 mTORC1 シグナル制御の分子基盤とその破綻による病態解明	令和元年度 ～ 令和2年度	岡田 雅人	大阪大学微生物病研究所・教授	1
A01 公	19H04968 数理モデルによる細胞膜ブレブの形成退縮機構の理解	令和元年度 ～ 令和2年度	池ノ内 順一	九州大学・理学研究院・教授	1
A01 公	19H04973 14-3-3 タンパク質によるリン酸化シグナル経路の熱力学的・構造生物学的基盤	令和元年度 ～ 令和2年度	大澤 匡範	慶應義塾大学・薬学部・教授	1
A01 公	19H04974 数理解析を目指したパルミトイル化シグナル伝達研究	令和元年度 ～ 令和2年度	深田 正紀	生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授	1
A02 公	19H04951 動的構造平衡情報に基づく数理解析によるGPCRのシグナル制御機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	上田 卓見	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授	1
A02 公	19H04952 Akt の光操作を利用したインスリンシグナルのトランスオミックス解析	令和元年度 ～ 令和2年度	小澤 岳昌	東京大学・理学系研究科・教授	1
A02 公	19H04954 皮膚再生・再生不全を制御するシグナル伝達の時間軸変換の数理の解明	令和元年度 ～ 令和2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	19H04955 シグナルに対する概日時計の位相応答理論とその実験検証	令和元年度 ～ 令和2年度	瓜生 耕一郎	金沢大学・理工研究域 生命理工学系・助教	1
A02 公	19H04956 「働き方」の異なる複数シグナルの相互作用の数理モデル解析と実証	令和元年度 ～ 令和2年度	八杉 徹雄	金沢大学・新学術創成研究機構・准教授	1
A02 公	19H04963 オートファジーが関与する抗がん剤耐性獲得過程の数理モデル解析	令和元年度 ～ 令和2年度	間木 重行	東邦大学・医学部・助教	1
A02 公	19H04965 感覚組織形成に働く接着力と表面張力を制御する細胞間シグナルの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	富樫 英	神戸大学・医学研究科・助教	1

A02 公	19H04972 内皮炎症をもたらす非線形的 NFAT/ダウン症因子シグナル経路 の数理解明と病態予測	令和元年度 ～ 令和2年度	南 敬	熊本大学・生命資源研究支 援センター・教授	1
A03 公	19H04960 光制御と光計測によるシグナル 伝達経路間の動的相互作用の解 明	令和元年度 ～ 令和2年度	磯村 彰宏	京都大学・高等研究院・特 定助教	1
A03 公	19H04961 多重染色超解像顕微鏡法による 細胞内シグナル伝達の空間マッ プの作成	令和元年度 ～ 令和2年度	木内 泰	京都大学大学院・医学研究 科・准教授	1
A03 公	19H04966 自然免疫分子 STING を介したシ グナル伝達経路の重層的プロテ オーム解析	令和元年度 ～ 令和2年度	小迫 英尊	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	1
A03 公	19H04969 高出力絶対定量法の開発による シグナル伝達経路定量マップの 構築	令和元年度 ～ 令和2年度	松本 雅記	新潟大学・医学部・教授	1
A03 公	20H05393 擬似的な一細胞ダイナミクスの 再構	令和元年度 ～ 令和2年度	前原 一満	九州大学・生体防御医学研 究所・助教	1
公募研究 計 54 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

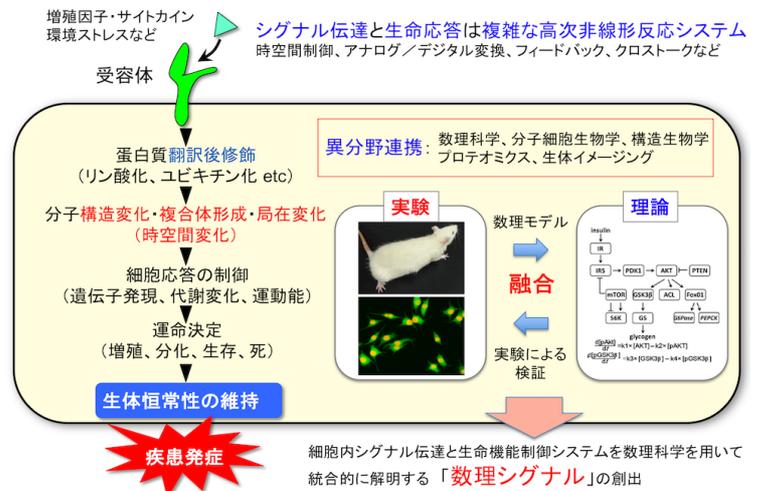
年度	合計	直接経費	間接経費
平成 28 年度	212,030,000 円	163,100,000 円	48,930,000 円
平成 29 年度	278,720,000 円	214,400,000 円	64,320,000 円
平成 30 年度	279,890,000 円	215,300,000 円	64,590,000 円
令和元年度	278,720,000 円	214,400,000 円	64,320,000 円
令和 2 年度	280,410,000 円	215,700,000 円	64,710,000 円
合計	1,329,770,000 円	1,022,900,000 円	306,870,000 円

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

研究の学術的背景

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。

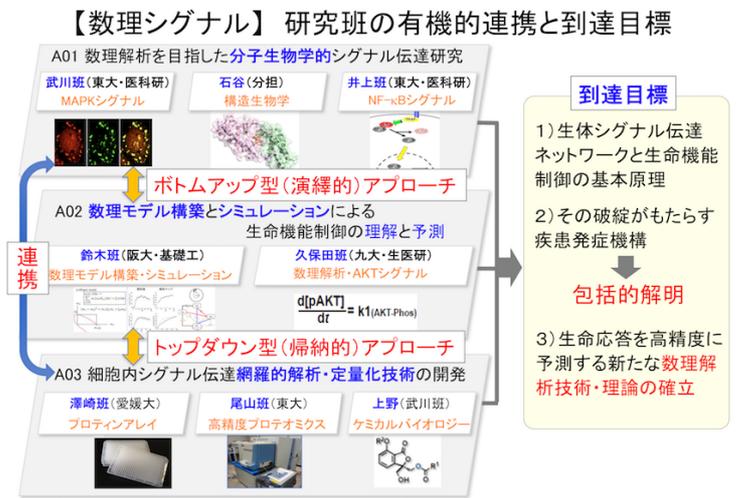
生体内シグナル伝達ネットワークに関するこの様な多様かつ膨大な情報を統合して整理し、生命機能制御の本質を理解するには、もはや従来の分子生物学的手法のみでは不可能であり、シグナル伝達を数式として捉え、コンピューターを用いてその動的反応のモデル化を図る数理科学的手法の導入が必要不可欠である。また癌や自己免疫疾患、糖尿病などの難治性疾患に対し、真に有効な薬剤を開発して新たな治療法を確立する上でも、数理・情報科学を用いて、よりグローバルな視点から生体内の情報フローを整理し、創薬の標的となる重要分子や経路を見付け出す必要がある。この様な実験と理論を融合させた新たなタイプの研究を、特定の学術分野に属する研究者が、個人研究として単独で実施するのは不可能であり、数理・情報科学研究者と多彩な分野の生命科学研究者とが協働して、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。

この様な状況を踏まえて、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・強化を目指した。

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、および数理解析分野の新たな技術・方法論を積極的に導入して「実験」と「理論」を融合させることにより、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。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

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、分子生物学や構造生物学的手法を用いて、シグナル伝達の制御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、シグナル伝達異常による疾患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

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・情報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

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、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。

この様な研究体制の構築により、本領域ではシグナル伝達ネットワークによる動的な生命機能制御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、生体応答の調節や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研究を実施した。

領域設定期間終了後に期待される成果

本研究の遂行により、以下の3つの成果が期待される。1) 実験と理論の融合により、シグナル伝達と生命機能の制御システムが統合的に理解され、生命機能制御の基本原則が明らかとなる。2) 生体応答を予測し、生命機能制御や疾患治療の鍵となる重要分子や経路を抽出する新たな生命機能解析技術・理論が確立される。3) 得られた成果に基づいて、シグナル伝達を自在に操る革新的基盤技術が確立され、難治性疾患に対する新たな治療法開発や創薬への応用・発展が期待される。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

<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>

コメント1. 重複制限により実施できなくなった計画研究「シグナル伝達の構造生物学研究」が対象としていたテーマについては、①公募研究によってカバーするだけでなく、②領域全体としての研究計画の見直しを早急に行うとともに、計画研究全体で補うこと。

科研費の重複制限により実施できなくなった構造生物学に関わる計画研究（濡木班）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以下の8つの公募班を積極的に採択し、本領域の構造生物学的研究基盤を強化した。<第1期公募班>大戸班「一回膜貫通型受容体の構造基盤」、小橋川班「キナーゼ間相互作用の構造基盤」、岡田班「mTORC1の分子基盤解析」、橋本班「損傷チェックポイントの構造生物学」、<第2期公募班>大澤班「リン酸化シグナルの熱力学・構造生物学」、幸福班「GPCRの立体構造」、大戸班「一回膜貫通型受容体の構造基盤」、齋尾班「相分離の構造基盤」。②更に、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から相談を受け付ける窓口担当（構造解析相談窓口担当者）となって頂き、領域内での異分野共研究を推進した。これらの施策により、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、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実施され、LPA6受容体、自然免疫センサーDDX41、mTORC1複合体、新型ロドプシン、DNA損傷因子RHINO、アドレナリン受容体など、多数のシグナル伝達分子の構造-機能連関が明らかとなり、領域全体の研究推進に資する多くの重要な成果が得られた。

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-κB、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-κB/AKT経路に限定せず、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。具体的には、TLR受容体、GPCR、Ca²⁺シグナル、BMP経路、JAK/STAT、NFAT、Notch経路、STING経路、mTor経路、Hippo経路、Chk/ATR、受容体チロシンキナーゼ（EGFR/ErbB/FGF/IGF1R）、接着分子（CADM1/ネクチン）、オーロラキナーゼ、B細胞シグナル、ロドプシン、細胞極性、メカノシグナル、細胞骨格、グルコース輸送体、パルミトイル化、概日時計、液-液相分離、神経-筋連関などの研究を幅広く推進した。また研究対象とする生物種に関しても、哺乳類のみならず、魚類/ジェノパス/線虫/ショウジョウバエ/植物/酵母/アカパンカビ/アメーバ/古細菌などのモデル生物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させた。また、計画研究においても、MAPKやNF-κB経路の研究から派生して、中心体複製、液-液相分離、癌におけるTGF-β経路、c-KIT、GATA2、植物ホルモンシグナルなど、対象とするシグナル伝達機構の幅が大きく広がった。またその結果、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た。

<中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

評価結果：A（研究領域の設定目標に照らして、期待通りの進展が認められる）

コメント1-①：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）の数が少なく、研究分担者には当該論文等を発表していない者もいる。

研究開始当初は、論文の謝辞に科研費で実施した研究である事までは記載していたものの、個別の「課題番号」までを明確に記載する必要がある事が、班員に十分に周知・認識されておらず、また出版社による投稿論文の総字数制限という問題も相俟って、謝辞記載が不完全で、課題番号までの記載が徹底されていなかった。このため、折角、多数の論文（中間審査までに200報以上）を発表しても、本領域の成果である事が分かり難い状態となっていた。そこで、班員全員（計画/公募班員・研究分担者も含めて）が一堂に会する、領域推進会議や国内/国際シンポジウムの際には、必ず、謝辞記載に関する具体例を示したPowerPointを提示して班員全員に周知すると共に、紙媒体での資料も配付し、課題番号までを記載する様に強く促した。その結果、殆どの論文に課題番号が記載される様になり、大きく改善された。

コメント1-②：全体で41件の共同研究は領域組織の規模を考えると多いとは言えない。計画研究メンバーには、本研究領域への一層の注力をお願いしたい。

領域内での共同研究を更に推進するため、以下の施策を実行した。1) **研究相談窓口と専用メールアドレスの設置**：異分野共同研究促進を目的として設置した各研究相談窓口（「数理解析相談（鈴木）」、「システム生物学（久保田）」、「質量分析（尾山）」、「プロテインアレイ（澤崎）」、「構造解析（石谷）」、「生理活性化化合物相談（上野）」の各窓口）に、問合わせ用の専用メールアドレスを設けて、班員が容易に各分野の専門家に連絡できる様にし、円滑に共同研究を進められる体制を整備した。2) **班員専用ページの活用と技術基盤の共有**：領域が所有する様々な技術基盤や、研究過程で得られた新たな技術的成果を、迅速に情報共有して全班員で活用する為、領域ホームページ内に「班員専用ページ」を設けて、最新の技術情報を掲載すると共に、「生物系研究者向け数理解析入門」、「蛋白質の構造解析」、「ヒト2万種蛋白質アレイ」、「高精度質量分析システム」などに関する解説文も掲載して共同研究を促した。特に最終年度は、コロナ禍においても、研究者間の連携と情報交換が停滞する事が無い様、班員専用ページ内に、班員全員の研究進捗状況に関するレポートを掲載し、いつでも相互に閲覧できる様にした。3) **数理解析 study グループ研修会の開催**：特に連携支援が必要な数理学と生物学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、生物系班員/若手研究者が、自身の実験データを持って集まり、鈴木及び研究室の数理科学者・数理系大学院生と直接議論し、かつ実際に共同して数理解析を行う2泊3日の合同研修会を毎年3-4回の頻度で定期開催した。4) **領域推進会議・若手研究交流会の活用**：数理解析に不慣れな班員や若手研究者に対しては、領域推進会議や若手研究交流会での発表内容に基づいて、数理学を専門とする計画班員（鈴木/久保田）が積極的に数理・情報科学を導入した共同研究を提案し、上記研修会への参加を促して、数理-生物系融合研究を強力に押し進めた。

コメント2：①**仮想細胞の構築のための基盤的研究と考えるとよいのか**、②**数理解析で合わせられない生命現象をどう検討していくのか**、③**複雑な疾患を想定できるか**、**個体レベルでの解析にレベルアップするための戦略は本当にあるのかな**などの疑問に関し、**明確化が望まれる**

①本領域研究の延長線上にある将来的な目標は、生体の全シグナル伝達ネットワークを数式化して *in silico* で再構成する事である。これが実現すればコンピュータを用いて生命現象を高精度に予測する事が可能となり、疾患発症機構の解明や新たな診断法の開発、更には、有効な治療標的の同定や薬剤開発など、広範な生命科学、医学・薬学研究の分野に、飛躍的な進歩をもたらし得ると考えられる（実際に本領域の公開シンポジウムには、毎回、多数の製薬企業研究者の参加があった）。本領域ではこの究極的な目標に向けて、これまで交流する機会が乏しかった、数理-生命科学者間の相互理解と連携を深化させると共に、数理・情報科学を活用して未知の生命現象や疾患発症機構を解明する事を目標に研究を推進した。

②実験で観測された生命現象を、数理モデルで再現出来ない場合には、その現象の中に、未だ発見されていない因子や制御が隠されている事を意味している。この様な生命現象に対してこそ、数理・情報科学を用いた解析が有効であり、本領域の数理解析面での開発研究における重要課題の一つとして積極的に研究を推進した。実際に鈴木は、未知の制御因子や経路を数理学を用いて予測し、発見する手法の開発に取組み、遺伝的アルゴリズムや感度解析等の大規模計算を容易に実行できる動作環境を導入して、生命現象のパラメータ同定を精密化した。また、米国ヴァンダービルト大学との国際共同研究を通して、マルコフチェインモンテカルロ法を用いてパラメータを自動評価するシステムを構築した。これらの理論研究により、既存経路では説明できない生命現象を、より客観的に解析する事が可能になると共に、予測した新規経路の評価を的確かつ高速に行える様になった。実際にこのシステムを用いて、A01班とNF- κ B経路やCBM複合体シグナル等に関する共同研究を実施し、未知の制御を同定する事に成功して論文発表した。

③複雑な疾患や個体レベルでの解析に関しては、i) モデル生物を用いて個体レベルのオミクス解析を実施し、得られた大規模データから数理・情報解析を行って、個体全体の生命機能制御や疾患発症機構の解明を試みる、ii) 分子・細胞レベルの解析と数理解析で得られた知見や予測を基に、遺伝子改変動物を作成して実証実験を行い、個体レベルの知見に深化・発展させる、という2つの方針を立てて研究を推進した。実際に久保田は、i) の方針に則って、ラットやマウス個体を用いた数理解析を実施した。具体的には、インスリン投与後に肝臓内で誘発される蛋白質リン酸化/遺伝子発現/代謝物に関する大規模オミクスデータを取得して数理解析を行い、血中インスリン分泌パターンの違いが、異なるシグナル伝達経路の選択的活性化を導く事を発見すると共に、糖尿病における制御異常を解明した。これはホルモン作用を個体レベルで数理解析した世界初の研究となった。また武川/鈴木はii) の方針に従って研究を遂行し、分子/細胞レベルの実験と数理解析によって得られた知見を基に、遺伝子改変ゼブラフィッシュを作製して個体レベルの実証実験を行い、JNK経路とストレス応答の新たな制御を発見した。この他、井上の研究成果に基づいて、実際に患者に対する臨床試験が実施される等、疾患克服に繋がる重要な成果が得られた。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 設定目標と達成度:

【項目 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 A02/03 班と連携しつつ、主に分子生物学/構造生物学的手法を用いて未知のシグナル伝達制御機構と疾患発症機構を解明し、疾患克服に向けた応用研究へ発展させる事を目標に研究を進めた。その結果、多くの新たな生命機能制御機構を同定する事に成功すると共に、難治性疾患の新規診断/治療法開発に繋がる重要な成果が得られた。

武川班(分担: 石谷/上野)は MAPK シグナルを中心に解析を進めた。①ストレス応答 (p38/JNK) 経路に関しては、尾山と連携し、生体内の酸化ストレスを感知して p38/JNK の活性化を導く新たなヒト酸化ストレス・センサー分子として、MAPKKK である MTK1 を同定する事に成功した。即ち、酸化ストレス環境下で、MTK1 分子内の特定の Cys 残基が直接「酸化-還元」される事で酵素活性が亢進し、p38/JNK 経路の長期活性化を導くという新規シグナル伝達機構を同定した。またこの機構が、病原体感染時に免疫細胞内で起こる酸化バーストを検知しており、炎症/獲得免疫に重要な IL-6 の産生に必須である事を示した (*Sci Adv* 2020; 国内外で報道 17 件)。また、ストレス状況下で MAPKK 分子の細胞質-核間の輸送(振動)速度が著しく亢進する事を発見し、鈴木と共に数理解析を行って、この MAPKK 分子の時空間制御が、ストレス刺激時に p38/JNK の活性強度を高める一方で、無刺激時には p38/JNK 活性を低く保つ新たな生命機能制御機構である事を解明した(投稿中)。更に、尾山/小迫と共に p38/JNK 経路を制御するストレス顆粒(SG)の研究を行い、活性酸素が SG 形成を阻害して神経細胞死を亢進させる作用を持つ事、またこの事が神経変性疾患の病態にも寄与する事を解明した (*Nat Commun* 2016)。また、ストレス誘導物質を排出する輸送体分子 MATE や浸透圧ストレス調節分子 LRRC8 の作用機構を解明する等 (*Nat Struct Mol Biol* 2018, *Nat Commun* 2017 他) 多くの成果を得た。②ERK 経路に関しては、ERK の活性化を誘導するリゾホスファチジン酸受容体 LPA6 の解析を行い、LPA6 の未知リガンド認識機構を解明した (*Nature* 2017)。また、オミクス解析から ERK の新規基質分子を複数同定する事に成功すると共に、その一つである MCRIP1 遺伝子破壊マウスを樹立して、MCRIP1 が肺サーファクタント遺伝子の発現に必須であり、欠損マウスは呼吸不全で死亡する事を見出した (*Commun Biol* 2019)。更に ERK の異常活性化に伴って、癌細胞特異的に高発現する遺伝子群を網羅的に同定し、これらの分子が新たな癌の診断マーカーや治療標的となる事を示した。また久保田/澤崎/小迫と情報/数理解析を実施して、この大規模データから ERK と AKT 経路を繋ぐ未知クロストーク機構を発見すると共に、この機構が癌細胞の抗癌剤抵抗性獲得に重要であり、癌治療に応用出来る事を示した(特許出願済、論文リバイス中)。また③シグナル伝達の数理解析に資する新技術開発も行い、O-GlcNAc 修飾蛋白質を定量的に検出する新技術の確立、細胞内の pH 変化を検知するセンサー化合物の樹立、新規ゲノム編集ツールの開発、アクチン繊維を光依存的に崩壊させる機能性プローブの開発等、多くの成果が得られた(特許 3 件: *J Am Chem Soc* 2020, 2018; *Science* 2018; *PLoS ONE* 2017; *Mol Cell* 2017 他)。

井上班(分担: 徳永)は、ユビキチン(Ub)修飾と NF- κ B 経路を主な研究対象として解析を進めた。①ウイルス感染症との関連については、まず澤崎と連携して、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-Ub 鎖と直鎖状 (M1)-Ub 鎖のハイブリッド鎖形成が必須である事を見出し、ウイルス発癌におけるハイブリッド鎖の重要性を世界で初めて示した (*PLoS Pathog* 2017)。また、ウイルスと細胞間の相互作用を数理的に解析する実験系を確立して新型コロナウイルス感染に伴って起こる細胞の膜融合を定量化する事に成功し、この実験系を用いて nafamostat (フサン) が新型コロナウイルス感染症治療薬候補となる事を発見した (*Viruses* 2020; 記者会見し報道多数)。現在、井上の発見を基に COVID-19 に対するフサンの臨床試験を実施しており、実際の患者で有効性を示唆する結果が得られ、論文報告もした (*Critic Care* 2020)。②神経変性疾患との関連については、澤崎/石谷と連携して、オプチニューリン (OPTN) が M1-Ub 鎖と結合し、NF- κ B の活性化を阻害する作用を持つ事を見出すと共に、OPTN の遺伝子変異が NF- κ B の抑制不全を招いて筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因となる事を解明した (*Nat Commun* 2016; 新聞報道)。更に、神経変性疾患で認められるユビキチン陽性凝集体が、K48/K63/M1 鎖など多様な Ub 鎖を含む複雑鎖である事を初めて突き止めた (*J Neuropathol Exp Neurol* 2020 他)。③免疫制御における役割に関しては、石谷と連携して炎症/免疫応答に重要な DDX41 や cGAMP 分解酵素の構造-機能連関を解明した (*Nat Commun* 2018, *Sci Rep* 2016 他)。また鈴木と共に、T 細胞受容体刺激による NF- κ B 活

性化経路の数理解析を実施し、T細胞に特有な CBM 複合体が Ub リガーゼ LUBAC によって Ub 化される事、またこの事が T細胞に特異的な NF- κ B の迅速な活性化に必須である事を解明した (*Front Immunol* 2020)。更に澤崎と共同して、脱 Ub 化酵素 CYLD の制御機構を解明し、CYLD 阻害剤も同定した (*JBC* 2019, *Commun Biol* 2021)。④癌病態との関連については、NF- κ B の異常活性化が、乳癌の発症や癌幹細胞の維持に寄与している事や、上皮間葉転換 (EMT) とその逆過程である MET との平衡関係の制御に寄与する可能性を示した (*Commun Biol* 2019, *Cancer Sci* 2017)。また、LUBAC の新規阻害剤を同定し、予後不良型 B 細胞リンパ腫や乾癬に対する治療シーズとして有望である事を示した (*Commun Biol* 2020, *Front Immunol* 2021)。

【項目 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 A01/03 班と連携して、シグナル伝達を数理モデルで記述し、疾患発症や生体応答の鍵となる分子を抽出すると共に、数理解析の新たな方法論を開発する事を目的として研究を展開した。その結果、生命現象や病態を粗視化し、公理的なロジックを導き出す新たな技術や方法論を確立するなど、大きな進展が得られた。

鈴木班では、①生命現象の数理解析に関する理論研究・技術開発を行い、Wet 実験で得られた知見を公理化し、生体反応の時空間動態を演繹的にモデリングする手法と、次元解析を用いて実験値のオーダーを検証する方法を開発した (*J Theor Biol* 2019, *Comp Math Mech Med* 2017)。また、生体応答に関するパラメータを系統的に検証し、医学研究に反映させる技術を確立した (*Method Math Oncol* 2021, *J Math Biol* 2016)。更に、腫瘍血管新生や細胞浸潤などを題材として、細胞内輸送やフィードバックを組込んだマルチスケールモデルと生体応答の揺らぎを組み合わせたハイブリッドシミュレーションという方法論を確立し、組織レベルでの生命現象を再現する手法を開発した (*Mal J Math Sci* 2019)。加えて、情報科学を用いて遺伝子発現に対する個々の細胞の応答性の違いをクラスタリングする手法を開発し、これを活用して肝癌の発症機構とその制御法を示した (*Precision Med* 2020) (特許 5 件取得)。また②領域内共同研究を積極的に推進し、井上と共に古典的 NF- κ B 経路の減衰振動に NF- κ B/I κ B α のリン酸化が重要である事を力学系理論により解明した (*J Theor Biol* 2019)。更に非古典的 NF- κ B 経路に関する世界初の数理モデルを構築し、井上の実験結果と数理解析結果の相違点から未知の制御を予測して、I κ B α と p100 が NF- κ B の振動に必須である事を解明した (投稿中)。徳永とは、T細胞に特異的な CBM 複合体シグナルの数理解析を実施し、T細胞の特徴である迅速な NF- κ B 活性化の作動原理を解明した (*Front Immunol* 2020)。また武川と共に p38/JNK 経路の数理解析を推進し、MAPKK 分子の時空間制御が、ストレスに対する生体のスイッチ様応答を導き出す基本原理である事を示した (投稿中)。公募班との共同研究では、伊東と共に肺癌の抗癌剤抵抗性機構について数理解析を行い、従前のモデルを覆す新たな耐性機構を発見した (*BBRC* 2019)。また澤井と共に「細胞の走化性パラドクス」について解析し、血管内皮運動と血管新生に関する新たなモデルを提唱した。更に仁科 (Hippo 経路)、南 (NFAT 経路)、花房 (LARK 経路)、岡田 (mTOR 経路) と共同研究を推進し、これらのシグナル伝達に関する初の数理モデルを構築する事に成功した (*Cancer Sci* 2018 他)。

久保田班ではインスリン-AKT シグナルに着目し、個体レベルでのマルチオミクス解析と数理モデルを組み合わせた解析を実施した。①インスリン作用の数理解析では、生体内の異なるインスリン分泌パターン (3 種類存在) を再現する独自の刺激法を開発して、ラット個体を用いた実験を行い、肝臓内の蛋白質リン酸化、遺伝子発現、代謝物について網羅的かつ時系列的オミクスデータを取得した。更にこの大規模データを基に数理/情報解析を実施し、血中インスリン分泌パターンの違いによって、異なるシグナル伝達経路が選択的に活性化される事を発見すると共に、そのメカニズムも解明した。また、数理シミュレーションから糖尿病のインスリン応答を推定し、糖尿病の病態にインスリン分泌パターン異常が関与する事を示した (*Cell Systems* 2018)。これはホルモン作用を個体レベルで数理モデル化した世界初の研究となった。一方、②生命現象を解析する情報技術/理論の開発も行い、同一の臓器から多階層 (転写/蛋白質発現/代謝など) に跨るオームデータを取得する手法を開発すると共に、トランスクリプトームと発現プロテオームを大規模に繋ぐ情報科学的解析技術を確立して、シグナル伝達を *in silico* で再構築する技術を開発した (*iScience* 2018, *Cell Rep* 2019 他)。更にこの知見を、別のインスリン標的臓器である筋肉にも拡張し、糖代謝における肝臓-筋肉連関を解明した (*iScience* 2021)。また③領域内共同研究を推進し、澤崎と共に蛋白質のインタラクトーム・データから、関連するシグナル伝達経路を抽出する新たな統計モデルの開発を行った。また松本や前原と連携して、マウス個体を用いたマルチオミクスデータから、細胞内シグナル伝達経路を再構築し、その全体像を数理的に解析する事で、肥満がグルコース代謝に与える影響やインスリン作用のメタレベルでの制御を解明した (*Sci Signal* 2020, *Cell Rep* 2021)。

【項目 A03: 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発】A03 班では、オミクス解析、分子間相互作用、イメージング解析技術等を開発すると共に、これらの技術基盤を稼働させて未知のシグナル伝達分子や

その制御を解明する事を目標に研究を推進した。その結果、上記目的に合致する多数の成果が得られた。

澤崎班では、独自に開発した世界最先端のコムギ無細胞蛋白質合成系を発展させて、蛋白質間相互作用の網羅的解析を可能とする新技術の開発と、その応用研究を推進した。①大規模分子間相互作用解析では、上記システムを用いたヒト2万種蛋白質の網羅的プロテインアレイ (20K-HUPA) 技術を確立して蛋白質分子の大規模相互作用解析を行い、多くの成果を上げた。まず、サリドマイド受容体 CRBN と結合する分子の網羅的解析から、サリドマイドの催奇形性が、転写因子 PLZF/SALL4 の機能阻害に基づくものである事を発見する共に (*EMBO J* 2021, *Commun Biol* 2020)、CRBN-PLZF/SALL4 複合体の構造解析を行って、副作用の無いサリドマイド誘導体開発の方向性を示した (*Nat Commun* 2020;新聞報道)。また植物蛋白質のプロテインアレイ解析から、チロシンキナーゼ TAGK が E3 リガーゼ GARU をリン酸化する事で、ジベレリン受容体の分解を制御している事を発見した。この研究により、植物におけるチロシン・リン酸化の意義が世界で初めて明らかとなった (*Nat Commun* 2017;新聞報道)。更に徳永と共同して、Ub リガーゼ MIB2 が CYLD の分解を導いて、NF- κ B 経路を制御する事、またその破綻が家族性円柱種症の原因となる事を解明した (*JBC* 2019)。②新たな分子間相互作用解析技術の開発では、ヒト脱 Ub 化酵素アレイの作成 (*Biomedicines* 2020)、生細胞内で蛋白質複合体を網羅的に同定する、新規近接依存性ビオチン化酵素 AirID の開発 (*eLife* 2020)、モノクローナル抗体薬の特異性を迅速かつ網羅的に評価する新たなシステム CF-PA²Vtech の開発 (*Sci Rep* 2019)、蛋白質精製に有用な新規エピトープタグ・システム (CP5 システム及び AGIA タグ) の開発 (*PLoS ONE* 2016, 2017) 等、汎用性の高い技術的成果が多数得られた。

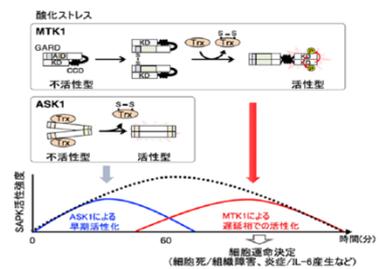
尾山班では、高深度定量プロテオーム解析技術を活用し、大規模データから生命機能制御の鍵となる分子を抽出する情報解析技術の開発を行った。また、オミクス解析と数理モデルを連携させた新たな技術基盤の構築を試みた。①翻訳後修飾のプロテオーム解析では、Ub化及びアセチル(Ac)化に関して、微量被修飾ペプチドを高精度かつ包括的に検出する分析法を確立し、13種類の癌細胞を用いて大規模Ub化/Ac化統合プロテオーム解析を実施した。その結果、約900種類の新規被修飾部位を検出する事に成功し、特に蛋白質翻訳制御分子が有意にこれらの修飾を受けている事を見出した。また被修飾Lys残基周辺のモチーフ解析を行い、酸性アミノ酸に富む特徴的配列が選択的にAc化される事を発見した (*Biomolecules* 2020, *PLoS Biol* 2020他)。②新たなシグナル伝達解析基盤の開発では、大規模な定量リン酸化プロテオームデータから、細胞内で起きているグローバルなキナーゼ/基質間の制御を *in silico* で再構成する情報解析プラットフォーム “PTMapper” を開発し、分子間相互作用ネットワークを体系的・網羅的に同定して可視化する新たなシグナル伝達解析基盤を構築した (*Bioinformatics* 2016, *PLoS ONE* 2018)。また、これらの手法を活用して共同研究を推進し、癌 (*Nat Commun* 2018, *Leukemia* 2018)、ウイルス感染 (*J Virol* 2018, *Cell Rep* 2018, *J Virol* 2021)、免疫制御 (*Nat Commun* 2017)、ストレス応答 (*Nat Commun* 2016, *EMBO J* 2020) における翻訳後修飾異常や制御機構を解明するなど、多くの成果を得た。

(2) 本研究領域により得られた具体的成果

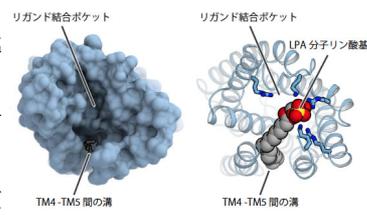
【A01】計画研究

・新規ヒト「酸化ストレス・センサー」分子 MTK1 の同定と免疫応答制御シグナル伝達機構の解明 :

武川は A03 班と連携して酸化ストレスに対する生体の感知/応答機構について解析を行い、MAPKKK である MTK1 自身が酸化ストレスセンサーとして機能している事、即ち酸化ストレス状況下で、MTK1 分子内に存在する特定の Cys 残基が直接酸化-還元される事で、キナーゼ活性が著しく亢進する事を発見した。更にこの新規機構が、病原体感染時に免疫細胞内で起こる酸化バーストを検知して p38/JNK の持続的な活性化を導き、炎症や獲得免疫に重要な IL-6 の産生に必須である事を示した (*Science Adv* 2020;国内外で報道)。

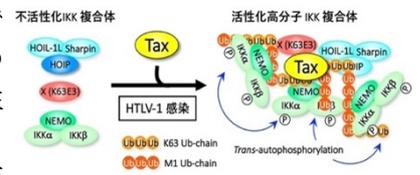


・ERK 経路構成分子の構造および機能解明 : 石谷は、ERK 経路を活性化するリゾホスファチジン酸受容体 LPA6 の構造を決定して、その未知リガンド認識機構を原子レベルで解明し、脂質リガンド・シグナル伝達機構の理解を大きく前進させた (*Nature* 2017)。更に武川/尾山と連携して構造-機能連関を解析した。また、武川は新規 ERK 基質分子 MCRIP1 を同定して、その遺伝子欠損マウスを樹立し、MCRIP1 が肺サーファクタント遺伝子の発現に必須であり、遺伝子欠損マウスは呼吸不全で死亡する事を解明した (*Commun Biol* 2019)。

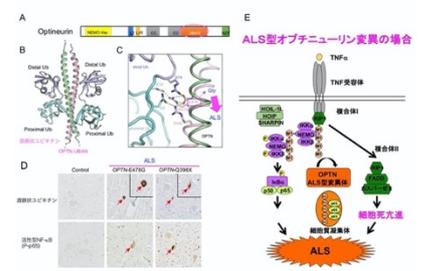


・ウイルス感染によるシグナル伝達異常の解明と治療薬開発 : 井上は、徳永/澤崎と連携して白血病ウイ

ルス HTLV1 の発癌蛋白質 Tax の機能解析を行い、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 ハイブリッド Ub 鎖の形成を導く事、またこの Ub 鎖を足場に IKK が集積して NF- κ B 経路が活性化され、発癌が惹起される事を示した (*PLoS Pathog* 2017 右図)。また、新型コロナウイルス感染に伴って起こる細胞融合現象を定量化する新技術を確立し、これを用いて既存薬フサンが COVID-19 の治療薬候補となる事を発見した。現在、臨床試験を実施しており、有効性を示唆する知見が得られている (*Viruses* 2020, *Critic Care* 2020 他; 報道多数)。



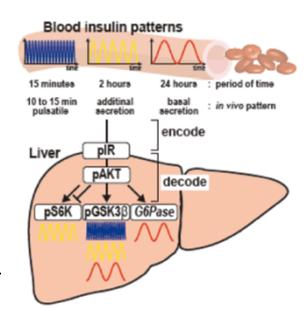
・オプテニューリン(OPTN)による筋萎縮性側索硬化症(ALS)発症機構の解明: OPTN は、ALS において点変異が認められるが、その機能は不明である。徳永は澤崎と共に、OPTN が直鎖状 Ub 鎖と結合して NF- κ B の活性化を阻害する作用を持つ事を発見した。また石谷と連携して OPTN の構造を決定し、ALS で見出される変異によって OPTN の Ub 鎖結合能が喪失する事、またその結果、脳内で NF- κ B の異常活性化と慢性炎症が誘発されて神経細胞死が起こり、ALS が発症する事を解明した (*Nat Commun* 2016 他; 新聞報道)。



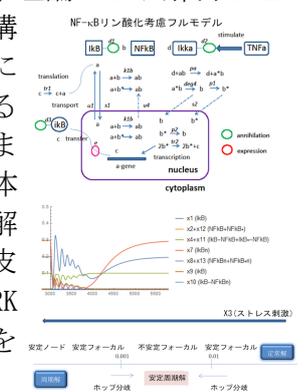
公募研究：新型ロドプシンの発見とその生化学特性の解明 (*Nature* 2019, *Nat Commun* 2020 他)、新規脱パルミトイル化酵素の発見 (*Nat Commun* 2021, *PNAS* 2021)、HIV-1 感染受容体 CCR5 の膜輸送機構の解明 (*Sci Adv* 2019)、アデノシン受容体のリガンド認識機構 (*Sci Adv* 2020, *Nat Chem Biol* 2020)、LUBAC の制御機構 (*Nat Cell Biol* 2020)、線虫のインスリン応答機構 (*PLoS Genet* 2019)、mTORC1 の機能および構造解明 (*Nat Commun* 2017, 2021)、14-3-3 による転写制御 (*Nat Commun* 2019, 2020)、TLR/UNC93B1 の作用機構 (*Immunity* 2018, *Nat Commun* 2020, *Nat Struct Mol Biol* 2021)、Hippo 経路の制御機構 (*Nat Commun* 2017)、細胞内蛋白質絶対定量技術の開発 (*Nat Method* 2017) など、質の高い成果が多数得られた。

【A02】計画研究

・インスリン応答のオミクス解析と数理モデル化：久保田は、ラット個体を用いて、インスリン投与後の肝臓から、蛋白質リン酸化や遺伝子発現等の時系列オームデータを取得し、数理/情報解析を実施した。その結果、インスリンの血中濃度変動パターンの違いによって、異なるシグナル伝達経路が応答し、遺伝子発現/酵素活性などが選択的に制御されている事を発見して、その分子機構も解明した。また、糖尿病の数理シミュレーションを行い、糖尿病の病態にインスリン分泌パターン異常が関与している事を示した (*Cell Systems* 2018, *iScience* 2021)。これはインスリン作用を個体レベルで数理モデル化し、その特性を解明した世界初の研究となった。



・生命現象に対する数理解析技術/理論の開発と応用：鈴木は、実験で得られた知見を公理化し、生体反応の時空間動態を演繹的にモデリングする手法 (*Math Meth Appl Sci* 2021)、次元解析を用いて実験値のオーダーを検証する方法 (*Indiana Univ Math J* 2019)、生命現象のパラメータを系統的に検証し、医学研究に反映させる技術 (*Comp Math Mech Med* 2017)、マルチスケールモデルと生体応答の揺らぎを組み合わせたハイブリッドシミュレーション法 (*DCDS-B* 2018) 等を開発し、組織レベルでの生命現象を数理的に解析する手法を確立した。またこれらの数理・情報解析技術を活用して共同研究を推進し、井上と共同して古典的 NF- κ B 経路の核-細胞質間の減衰振動に、NF- κ B のリン酸化が重要である事を力学系理論により解明した (*J Theor Biol* 2019; 右図)。また非古典的 NF- κ B 経路に関する世界初の数理モデルを構築し、I κ B α と p100 が NF- κ B の振動に必須である事を解明した。徳永とは、T 細胞における CBM 複合体シグナルと Ub 化に関して数理解析を実施し、T 細胞の特徴である NF- κ B 経路の迅速な活性化を駆動する基本原理を解明した (*Front Immunol* 2020)。また武川と共に JNK 経路の数理解析を推進し、MAPKK 分子の核-細胞質間振動が、生体のスイッチ様応答を導き出す基本原理である事を解明した。更に公募班とも数理解析の共同研究を推進し、肺癌の抗癌剤抵抗性獲得機構の数理解析 (伊東)、血管内皮運動と血管新生の数理解析 (澤井) や、Hippo 経路 (仁科)、NFAT 経路 (南)、LARK 経路 (花房)、mTOR 経路 (岡田) などのシグナル伝達経路に関する初の数理モデルを構築する事に成功した (*JSIAM Proc* 2017, *Cancer Sci* 2018, *BBRC* 2019 他)。

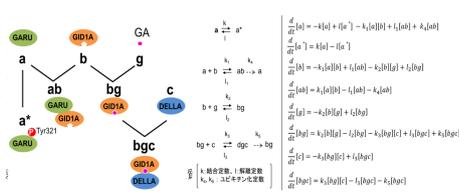


公募研究：好中球走化性の数理解析 (*PNAS* 2019, *PNAS* 2017)、アトピーと皮膚バリア機能の数理解析 (*J Theor Biol* 2018)、 β_2 アドレナリン受容体の動態解明 (*Nat Chem Biol* 2020)、皮膚創傷治癒過程の数理解析 (*Nat Aging* 2021, *Stem Cells* 2021)、概日時計の数理解析 (*eLife* 2021, *PLoS Comput Biol* 2021)、ケラチ

ノサイトのアメーバ様運動 (*Sci Rep* 2018)、Notch シグナルの時間制御 (*J Math Biol* 2020, *Nat Commun* 2021)、NFAT 経路の時空間動態 (*JBC* 2021) 等、数理科学と生物学が融合した研究成果が多数得られた。

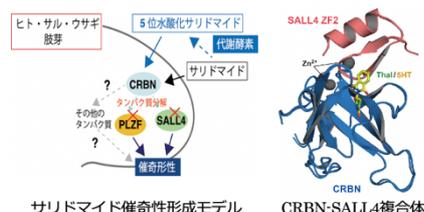
【A03】計画研究

・植物ホルモン（ジベレリン）応答シグナルの発見：澤崎は植物のプロテインキナーゼ・アレイを開発し、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、TAGK が E3 リガーゼ GARU 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示した。これは、植物におけるチロシンリン酸化の生物学的

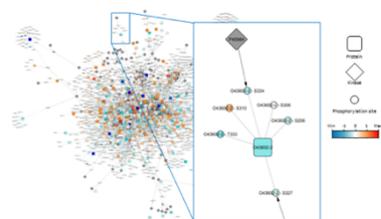


意義を世界で初めて解明した成果となった。更に A02 班と連携して数理解析を行い、活性型ジベレリンの種類がこの新規シグナル伝達機構の制御に重要である事を解明した (*Nat Commun* 2017; 新聞報道)。

・サリドマイド(Thal)受容体の機能解明と副作用の無い薬剤開発に向けた解析：Thal は多発性骨髄腫等の治療に極めて有用であるが、催奇形性等の副作用が問題となっている。澤崎は独自に開発したヒト 2 万種蛋白質アレイ技術 (20K-HUPA) を用いて、Thal 受容体 CRBN と結合する分子を網羅的に同定し、Thal の催奇形性が、CRBN と結合する転写因子 PLZF/SALL4 の機能阻害に基づくものである事を発見した (*EMBO J* 2021, *Commun Biol* 2020)。また CRBN-PLZF/SALL4 複合体の構造解析を行って、副作用の無いサリドマイド誘導体開発の方向性を示した (*Nat Commun* 2020; 新聞報道)。



・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* で予測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視覚化し、体系的に同定する新たな情報解析技術を構築した (*Bioinformatics* 2016)。更にこれらの新技術を活用して A01 班や公募班と



共同研究を進め、癌 (*Leukemia* 2018, *Nat Commun* 2018)、感染症 (*J Virol* 2021, *Cell Rep* 2018)、免疫応答 (*Nat Commun* 2017)、ストレス応答 (*EMBO J* 2020) 等における翻訳後修飾異常や制御を解明した。

公募研究：Hes7 転写活性動態の蛍光イメージング法の開発 (*Nature* 2020)、生細胞内で任意の蛋白質を可視化する蛍光ラベル法の開発 (*J Am Chem Soc* 2018, *Chem Sci* 2021)、生細胞内 1 分子イメージング技術の確立 (*Nat Commun* 2018)、超解像顕微鏡画像から細胞膜陥入を定量化する技術の開発 (*Nat Commun* 2019)、一細胞エピゲノム計測技術 ChIL 法の確立と応用 (*Nat Protocol* 2020, *Nat Commun* 2019)、新たなシグナル伝達ダイナミクス計測技術 iMPAQT の開発と応用 (*Science* 2021, *Nat Commun* 2020)、近接依存性蛋白質標識法の開発 (*eLife* 2020) 等、生命現象の定量解析に有用な多くの画期的成果が得られた。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和3年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

【発表論文】（以下全て査読有り。全620報から抜粋）

A01 計画研究

1. *Kandeel M, Yamamoto M, Kim J, Al-Taher A, Watanabe A, Gohda J, Kawaguchi Y, *Kwon HJ and *Inoue J. Discovery of new potent anti-MERS CoV fusion inhibitors. *Front Pharmacol* in press (2021)
2. Watanabe M, Kozuka-Hata H, Oyama M, Kubota Y, Takekawa M, Kosugi I, Maruzuru Y, Mori Y, and *Kawaguchi Y.他8名 Prohibitin-1 contributes to the cell-to-cell transmission of herpes simplex virus 1 via the MAPK/ERK signaling pathway. *J Virol* 95: e01413-20 doi: 10.1128/JVI.01413-20 (2021).
3. Matsushita M, Nakamura T, Morizumi H, Miki H, and *Takekawa M. Stress-responsive MTK1 SAPKKK serves as a redox sensor that mediates delayed and sustained activation of SAPKs by oxidative stress. *Science Advances* 6:eaay9778 doi:10.1126/sciadv.aay9778 (2020)
4. Yamaguchi S, Oe A, Nishida KM, Yamashita K, Kajiya A, Hirano S, Matsumoto N, Dohmae N, Ishitani R, Saito K, Siomi H, Nishimasu H, Siomi MC, *Nureki O. Crystal structure of Drosophila Piwi. *Nature Commun.* 11(1):858 (2020)
5. Yamamoto M, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Horimoto K, Imai M, Takeda M, Kinoshita N, Ohmagari N, Gohda J, Semba K, Matsuda Z, Kawaguchi Y, Kawaoka Y, and *Inoue J. The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 S protein-mediated fusion in a cell fusion assay system and viral infection in vitro in a cell-type-dependent manner. *Viruses* 12, 629, doi.org/10.3390/v12060629 (2020)
6. Yamamoto M, Ichinohe T, Watanabe A, Kobayashi A, Zhang R, Song J, Kawaguchi Y, Matsuda Z, and *Inoue J. The antimalarial compound atovaquone inhibits Zika and dengue virus infection by blocking E protein-mediated membrane fusion. *Viruses* 12, 1475, doi.org/10.3390/v12121475 (2020)
7. *Komatsu T, Kyo E, Ishii H, Tsuchikama K, Yamaguchi A, Ueno T, Hanaoka K, and *Urano Y. Antibody clicking as a strategy to modify antibody functionalities on the surface of targeted cells. *J Am Chem Soc*, 142, 15644–15648 (2020)
8. Yamamoto M, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Takeda M, Kinoshita N, Ohmagari N, Gohda J, Semba K, Matsuda Z, Kawaguchi Y, Kawaoka Y and *Inoue J. The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 S protein-mediated fusion in a cell fusion assay system and viral infection in vitro in a cell-type-dependent manner. *Viruses* 12, 629, doi.org/10.3390/v12060629 (2020)
9. Oikawa D, Hatanaka N, Suzuki T, and *Tokunaga F. Cellular and mathematical analyses of LUBAC involvement in T cell receptor-mediated NF- κ B activation pathway. *Front Immunol* 11, 601926 (2020)
10. Akichika S, Hirano S, Shichino Y, Suzuki T, Nishimasu H, Ishitani R, Sugita A, Hirose Y, Iwasaki S, *Nureki O, Suzuki T. Cap-specific terminal N6-methylation of RNA by an RNA polymerase II-associated methyltransferase. *Science* 363:eaav0080 (2019)
11. Weng JS, Nakamura T, Morizumi H, Takano H, Yao R, and *Takekawa M. MCRP1 promotes the expression of lung-surfactant proteins in mice by disrupting CtBP-mediated epigenetic gene silencing. *Commun Biol*. 2:227 doi:10.1038/s42003-019-0478-3 (2019)
12. Hirano S, Abudayeh OO, Gootenberg JS, Horii T, Ishitani R, Hatada I, Zhang F, Nishimasu H, *Nureki O. Structural basis for the promiscuous PAM recognition by Corynebacterium diphtheriae Cas9. *Nature Commun.*10, 1968 (2019)
13. Yamamoto M, Du Q, Song J, Wang H, Watanabe A, Tanaka Y, Kawaguchi Y, *Inoue J and *Matsuda Z. Cell-cell and virus-cell fusion assay-based analyses of alanine insertion mutants in the distal a9 portion of the JRFL gp41 subunit from HIV-1. *J Biol Chem* 294(14), 5677-5687 (2019)
14. Lee Y, Wiriyaerakul P, Jin C, Ohgaki R, Okuda S, Nishizawa T, Oda K, Ishitani R, Yokoyama T, Nakane T, Shirouzu M, Endou H, Nagamori S, Kanai Y, *Nureki O. Cryo-EM structure of L-type amino acid transporter 1 in complex with glycoprotein CD98hc. *Nature Struct Mol Biol*. 26, 510-517 (2019)
15. Yamamoto M, Abe C, Wakinaga S, Sakane K, Yumiketa Y, Taguchi Y, Matsumura T, Ishikawa K, Fujimoto J, Semba K, Miyauchi M, Akiyama T and *Inoue J. TRAF6 maintains mammary stem cells and promotes pregnancy-induced mammary epithelial cell expansion. *Commun Biol* 2, 292 (2019)
16. Kato K, Nishimasu H, Oikawa D, Hirano S, Hirano H, Kasuya G, Ishitani R, Tokunaga F, and *Nureki, O. Structural insights into cGAMP degradation by Ecto-nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1. *Nature Commun.* 9, 4424 (2018).
17. Nishimasu H, Shi X, Ishiguro S, Gao L, Hirano S, Okazaki S, Noda T, Abudayeh O, Mori H, Oura S, Holmes B, Tanaka M, Seki M, Hirano H, Aburatani H, Ishitani R, Ikawa M, Yachie N, Zhang F, *Nureki O. Engineered CRISPR-Cas9 nuclease with expanded targeting space. *Science* 366, 1259-1262 (2018)
18. Johmura Y, Maeda I, Suzuki N, Wu W, Goda A, Morita M, Yamaguchi K, Yamamoto M, Maruyama R, Inoue J, Furukawa Y, Ohta T and *Nakanishi M. Fbxo22-mediated KDM4B degradation determines selective estrogen receptor modulator activity in breast cancer. *J Clin Invest* 128, 5603-5619 (2018)
19. Fujioka K, Kubota Y, and *Takekawa M. A novel method for the detection of O-GlcNAc-modified proteins by Lectin affinity gel electrophoresis. *Bio-protocol*. 8: e3098 (2018)
20. Kasuya G, Nakane T, Yokoyama T, Jia Y, Inoue M, Watanabe K, Nakamura R, Nishizawa T, Kusakizako T, Tsutsumi A, Dohmae N, Hattori M, Ichijo H, Yan Z, Kikkawa M, Shirouzu M, Ishitani R, and *Nureki O. Cryo-EM structures of the human volume-regulated anion channel LRRC8. *Nature Struct Mol Biol*. 25, 797-804 (2018)
21. 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)
22. Ogawa M, Matsuda R, Takada N, Yamaji T, Ryo A, Guan L, Yamamoto M, Inoue J, and Ohnishi M.他12名16番目. Molecular mechanisms of Strept. pneumoniae-targeted autophagy via pneumolysin, Golgi-resident Rab41, and Nedd4-1-mediated K63-linked Ub. *Cell Microbiol*. 26:e12846. (2018)
23. 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)
24. 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 LPA₆. *Nature* 548, 356-360 (2017)
25. 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. *Molecular Cell* 65, 1109-1121 (2017)
26. 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).
27. 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. *Molecular Cell* 67 633-645 (2017)
28. 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).
29. Nishimasu H, Yamano T, Gao L, Zhang F, Ishitani R, *Nureki O. Structural Basis for the Altered PAM Recognition by Engineered CRISPR-Cpf1. *Molecular Cell* 67, 139-147 (2017)
30. Miyauchi 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. *Nature Commun.* 8, 1633 (2017)
31. 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. *Nature Commun.* 8, 148 (2017)
32. 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).
33. 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. *Nature Plants* 3, 825–832 (2017)
34. 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. *Nature Commun.* 8, 876 (2017)
35. 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)
36. 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)
37. 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)

38. 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)
39. 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)
40. Arimoto-Matsuzaki K, Saito H and *Takekawa M. TIA1 oxidation inhibits stress granule assembly and sensitizes cells to stress-induced apoptosis. *Nature Commun.* 7: 10252 (2016)
41. 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 J 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).
42. 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)
43. 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-Ub is involved in pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Commun.* 7, 12547 (2016)
44. 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)
45. 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)
46. 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. *Nature Commun.* 7, 12383 (2016)
47. 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)
48. 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. *Nature Commun.* 7, 12198 (2016)
49. 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. *Nature Struct Mol Biol* 23, 395-401 (2016)
50. 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)
51. Yu J, Yun H, Shin B, Kim Y, Park E.S, Choi S, Yu J, Amarasekara D.S, Kim S, Inoue J, Walsh M.C, Choi Y, Takami M and *Rho J. Interaction of TRAF6 and Vav3 in the RANK signaling complex enhances osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 291(39):20643-60 (2016)

A01 公募研究

52. Fukata Y, Chen X, Chiken S, Hirano Y, Yamagata A, Sanbo M, Prüss H, Nambu A, Fukai S, *Nicol RA and *Fukata M. 他 5 名 LGI1-ADAM22-MAGUK configures trans-synaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention. *Proc Natl Acad Sci USA* 118, e2022580118 (2021).
53. Ishida H, Asami J, Zhang Z, Nishizawa T, Shigematsu H, *Ohto U, & *Shimizu T. Cryo-EM structures of Toll-like receptors in complex with UNC93B1. *Nature Struct Mol Biol* 28, 173–180 (2021).
54. Rizzolo K, Yu H, Ologbenla A, Kim R, Zhu H, Ishimori K, Thibault G, Leung E, Zhang W, Teng M, Phanse S, Minic Z, Lee S, Caballero D, Babu M, Tsai F, Saio T, *Houry A. Functional cooperativity between the trigger factor chaperone and the ClpXP proteolytic complex. *Nature Commun.* 12, 281 (2021)
55. Nakatani T, Tsujimoto K, Park JH, Jo T, Kimura T, Hayama Y, Konaka H, Morita T, Kato Y, Nishide M, Koyama S, Nada S, Okada M, *Takamatsu H, *Kumanogoh A. The lysosomal Regulator complex plays an essential role in leukocyte trafficking by activating myosin II. *Nature Commun.* in press.
56. Sato M, Kishimoto S, Yokoyama M, Jamieson CS, Narita K, Maeda N, Hara K, Hashimoto H, Tsunematsu Y, Houk KN, Tang Y, and *Watanabe K. Catalytic mechanism and endo-to-exo selectivity reversion of an octalin-forming natural Diels–Alderase. *Nature Catalysis* 4, 223–232 (2021).
57. *Yoshida T, Yamagata A, Imai A, Kim J, Maeda A, Azechi K, Osaka F, Saitoh T, Fukata Y, Fukata M, Mishina M, Mori H and *Fukai S. 他 12 名 16 番目 Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice. *Nature Commun.* 11, 5204 (2021)
58. Honda S, Eusebio-Cope A, Miyashita S, Yokoyama A, Aulia A, Shahi S, Kondo H, *Suzuki N. Establishment of *Neurospora crassa* as a model organism for fungal virology. *Nature Commun.* 11, 5627 (2020)
59. *Inoue K, Tsunoda SP, Singh M, Tomida S, Hososhima S, Konno M, Nakamura R, Watanabe H, Bulzu PA, Banciu HL, Uchihashi T, Ghai R, Béjà O and Kandori H. Schizorhodopsins: A family of rhodopsins from a. archaea that function as light-driven inward H⁺ pumps. *Science Adv.* 6, eaaz2441 (2020)
60. *Tojo S, Zhang Z, Matui H, Tahara M, Ikeguchi M, Kochi M, Kamada M, Shigematsu H, Tsutsumi A, Adachi N, Shibata T, Yamamoto M, Kikkawa M, Senda T, Isobe Y, *Ohto U & *Shimizu T. Structural analysis reveals TLR7 dynamics underlying antagonism. *Nature Commun.* 11, 5204 (2020).
61. Ikuta T, *Shihoya W, Sugiura M, Yoshida K, Watari M, Tokano T, Yamashita K, Katayama K, Tsunoda SP, Uchihashi T, *Kandori H and *Nureki O. Structural insights into the mechanism of rhodopsin phosphodiesterase. *Nature Commun.* 5605 (2020)
62. Fuseya Y, Fujita H, Kim M, Ohtake F, Nishide A, Sasaki K, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi R, Iwai K, The HOIL-1L ligase modulates immune signalling and cell death via monoubiquitination of LUBAC. *Nature Cell Biol.* 22(6):663-73 (2020)
63. *Terashima Y, Toda E, Itakura M, Otsuji M, Shand W, Takeda M, Kokubo K, Chen C, Yokoi S, Rokutan H, Kofuku Y, Terasawa H, Matsushima K. 他 15 名 11 番目 Targeting FROUNT with disulfiram suppresses macrophage accumulation and its tumor-promoting properties. *Nature Commun.* 11, 609 (2020).
64. Watanabe H, Sano H, Chiken S, Kobayashi K, Fukata Y, Fukata M, Mushiake H. and *Nambu A. Forelimb movements evoked by optogenetic stimulation of the macaque motor cortex. *Nature Commun.* 11, 3253 (2020).
65. Ueta R, Sugita S, Minegishi Y, Shimotoyodome A, Ota N, Ogiso N, *Eguchi T, *Yamanashi Y. *DOK7* Gene Therapy Enhances Neuromuscular Junction Innervation and Motor Function in Aged Mice. *iScience* 23, 101385 (2020).
66. Iwahashi Y, Toyama Y, Imai S, Itoh H, Osawa M, Inoue M, *Shimada I. Conformational equilibrium shift underlies altered K⁺ channel gating as revealed by NMR. *Nature Commun.* 11:5168 (2020).
67. Mizumura T, Kondo K, Kurita M, Kofuku Y, Natsume M, Imai S, Shiraishi Y, Ueda T, *Shimada I. Activation of adenosine A_{2A} receptor by lipids from docosahexaenoic acid revealed by NMR. *Science Adv.* 6, eaay8544 (2020).
68. Imai S, Yokomizo T, Kofuku Y, Shiraishi Y, Ueda T, *Shimada, I. Structural equilibrium underlying ligand-dependent activation of β₂-adrenoreceptor. *Nature Chem Biol* 16, 430-439 (2020).
69. *Okumura F, Fujiki Y, Oki N, Osaki K, Nishikimi A, Fukui Y, Nakatsukasa K, and *Kamura T. Cul5-type Ubiquitin Ligase KLHDC1 Contributes to the Elimination of Truncated SELENOS Produced by Failed UGA/Sec Decoding. *iScience.* 23(3):100970. (2020)
70. Yao Y, Hong S, Ikeda T, Mori H, MacDougald OA, Nada S, Okada M, *Inoki K. Amino acids enhance polyubiquitination of Rheb and its binding to mTORC1 by blocking lysosomal ATXN3 deubiquitinase activity. *Molecular Cell.* 80, 437-451. e6. (2020).
71. Hara, K., Iida, N., Tamafune, R., Ohashi, E., Sakurai, H., Ishikawa, Y., Hishiki, A. and *Hashimoto, H. Structure of the RAD9-RAD1-HUS1 checkpoint clamp bound to RHINO sheds light on the other side of the DNA clamp. *J Biol Chem.* 295, 899-904 (2020)
72. Inoue K, Del Carmen Marín M., Tomida S, Nakamura R, Nakajima Y, Olivucci M and *Kandori H. Red-shifting mutation of light-driven sodium-pump rhodopsin. *Nature Commun.* 10, 1993 (2019)
73. Shihoya W, Inoue K, Singh M, Konno M, Hososhima S, Yamashita K, Ikeda K, Higuchi A, Izume T, Okazaki S, Hashimoto M, Mizutori R, Tomida S, Yamauchi Y, Abe-Yoshizumi R, Katayama K, Tsunoda SP, Shibata M, Furutani Y, Pushkarev A, Béjà O, Uchihashi T, *Kandori H and *Nureki O. Crystal structure of heliorhodopsin. *Nature* 574, 132-136 (2019).
74. Cao Y, Qiu T, Kathayat R, Azizi SA, Fukata Y, Fukata M, Rice P, *Dickinson BC. ABHD10 is an S-depalmitoylase affecting redox homeostasis through peroxiredoxin-5. *Nature Chem Biol.* 15, 1232-1240 (2019)
75. Kano H, Toyama Y, Imai S, Iwahashi Y, Mase Y, Yokogawa M, Osawa M, *Shimada I. Structural mechanism underlying G protein family-specific regulation of G protein-gated inwardly rectifying potassium channel. *Nature Commun.* 10, 1-13 (2019).
76. *Okumura M, Noi K, Kanemura S, Kinoshita M, Saio T, Inoue Y, Hikima T, Akiyama S, Ogura T, *Inaba K. Dynamic assembly of protein disulfide isomerase in catalysis of oxidative folding. *Nature Chem Biol.* 15, 499-509 (2019)
77. Boncompain G, Herit F, Tessier S, Lescure A, Del Nery, E, Gestraud P, Staropoli I, Fukata Y, Fukata M, Brelot A, Niedergang F and *Perez F. Targeting CCR5 trafficking to inhibit HIV-1 infection. *Science Adv.* 5, eaax0821 (2019)
78. Bulzu PA, Andrei AŞ, Salcher MM, Mehrshad M, Inoue K, Kandori H, Béjà O, *Ghai R and Banciu HL. Casting light on Asgardarchaeota metabolism in a sunlit microoxic niche. *Nature Microbiol.* 4, 1129-1137 (2019)
79. Nagashima T, Iino Y, and *Tomioaka M. DAF-16/FOXO promotes taste avoidance learning independently of axonal insulin-like signaling. *PLoS Genet* 15(7): e1008297 (2019).
80. Jang MS, Toyoshima Y, Tomioaka M, Kunitomo H, Iino Y. Multiple sensory neurons mediate starvation-dependent aversive navigation in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116(37):18673-18683 (2019).
81. Sakai Y#, Hanafusa H#, Pastuhov SI, Shimizu T, Li C, *Hisamoto N, *Matsumoto K. TDP2 negatively regulates axon regeneration by inducing SUMOylation of an Ets transcription factor. *EMBO Rep.* 20, e47517 (2019).

82. *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)
83. Fujita H, Tokunaga A, Shimizu S, Whiting AL, Aguilar 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 Rep.* 23(4), 1192-1204 (2018)
84. 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)
85. Hisamoto N, Tsuge A, Pastuhov SI, Shimizu T, Hanafusa H, *Matsumoto K. Phosphatidylserine exposure mediated by ABC transporter activates the integrin signaling pathway promoting axon regeneration. *Nature Commun.* 9, 3099 (2018)
86. Kishimoto S, Hara K, Hashimoto H, Hirayama Y, Champagne PA, Houk KN, Tang Y and *Watanabe K. Enzymatic one-step ring contraction for quinolone biosynthesis. *Nature Commun.* 9, 2826 (2018)
87. Zhang Z, *Ohto U, Shibata T, Taoka M, Yamauchi Y, Sato R, Shukla NM, David SA, Isobe T, Miyake K, *Shimizu T. Structural Analyses of Toll-like Receptor 7 Reveal Detailed RNA Sequence Specificity and Recognition Mechanism of Agonistic Ligands. *Cell Rep.* 25, 3371-3381 (2018)
88. Matsumoto M, Matsuzaki F, Oshikawa K, Goshima N, Mori M, Kawamura Y, Ogawa K, Fukuda E, Funayama R, Nakayama K and *Nakayama K.I. A large-scale targeted proteomics assay resource based on an in vitro human proteome. 他 5 名 1 番目 *Nature Methods* 14, 251-258 (2017)
89. Miyamura N, Hata S, Itoh T, Tanaka M, Nishio M, Itoh M, Ogawa Y, Terai S, Sakaida I, Suzuki A, Miyajima A and *Nishina H. YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes *in vivo*. *Nature Commun.* 8, 16017 (2017)
90. 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. *Nature Commun.* 8, 1625 (2017)
91. Matsumoto A, Pasut A, Matsumoto M, Yamashita R, Fung J, Monteleone E, Saghatelian A, Nakayama KI and Ciohessy JG. and *Pandolfi PP. mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961-encoded SPAR polypeptide. *Nature* 541, 228-232 (2017)
92. 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. *Nature Immunol.* 18, 899-910(2017)
93. 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 USA.* 114(42), E8847-E8854 (2017).
94. 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).
95. 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 MAD2L2 and structural basis for its interaction with chromosome alignment maintaining phosphoprotein. *J Biol Chem* 292, 17658-17667 (2017)
96. Sakurai S, *Shimizu T, and *Ohto U. The crystal structure of the AhR-ARNT heterodimer reveals the structural basis of the repression of AhR-mediated transcription. *J Biol Chem.* 292, 17609-17616 (2017)
97. 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).

A02 (数理科学) 計画研究

98. Latos. E and *Suzuki T. Mass conservative reaction diffusion systems describing cell polarity. *Math Meth Appl Sci.* 44, 5974-5988(2021)
99. Matsuzaki F, Uda S, Yamauchi Y, Matsumoto M, Soga T, Machara K, Ohkawa Y, Nakayama K, Kuroda S, and *Kubota H. An extensive and dynamic trans-omic network illustrating prominent regulatory mechanisms in response to insulin in the liver. *Cell Rep* in press (2021)
100. Egami R., Kokaji T, Hatano A, Yugi K, Eto M, Morita K, Ohno S, Fujii M, Hironaka K, Terakawa A, Bai Y, Pan Y, Tsuchiya T, Ozaki H, Inoue H, Uda S, Kubota H, Suzuki Y, Matsumoto M, Nakayama K, Hirayama A, Soga T, and *Kuroda S. Trans-omics analysis reveals obesity-associated dysregulation of inter-organ metabolic cycles between the liver and skeletal muscle. *iScience*, Vol. 24 (3), 102217 (2021)
101. Kokaji T, Hatano A, Ito Y, Yugi K, Eto M, Ohno S, Ozaki H, Uda S, Kubota H, Matsumoto M, Nakayama K, Soga T, and *Kuroda S 他 11 名. Transomics analysis reveals allosteric and gene regulation axes for altered hepatic glucose-responsive metabolism in obesity. *Science Signal*, Vol. 13(660), (2020)
102. *Azuan, NAN, Yaacob N, Suzuki T, Poignard C, Shafie S and Admon MAB. Two-dimensional signal transaction during the formation of invadopodia, Malaysian *J Math Sci.* 13 (2), 155-164 (2019)
103. *Hatanaka N, Seki T, Inoue J, Tero A and Suzuki T. Critical roles of IκBα and RelA phosphorylation in transitional oscillation in NF-κB signaling module. *J Theor Biol.* 462, 479-489 (2019)
104. *Ito T, Kumagai Y, Itano K, Maruyama T, Tamura K, Kawasaki S, Suzuki T and Murakami Y. Mathematical analysis of gefitinib resistance of lung adenocarcinoma caused by MET amplification. *Biochem Biophys Res Commun.* 511, 101-121 (2019)
105. *Suzuki T, Pierre M and Yamada Y. Dissipative reaction diffusion systems with quadratic growth. *Indiana Univ Math J.* 68, 291-322 (2019)
106. *Suzuki T, Kobayashi M and Yamada Y. Lotka-Volterra systems with periodic orbits. *Funkcialaj Ekvacioj* 62, 129-155 (2019)
107. Kawata K, Yugi K, Hatano A, Kokaji T, Tomizawa Y, Fujii M, Uda S, Kubota H, Matsumoto M, Nakayama KI and *Kuroda S. Reconstruction of global regulatory network from signaling to cellular functions using phosphoproteomic data. *Genes Cells.* 24, 82-93 (2019)
108. Fujii M, Murakami Y, Karasawa Y, Sumitomo Y, Fujita S, Koyama M, Uda S, Kubota H, Inoue H, Konishi K, Oba S, Ishii S and *Kuroda S. Logical design of oral glucose ingestion pattern minimizing blood glucose in human. *NPJ Syst Biol.* Appl. 2019.
109. Ohigashi I, Tanaka Y, Kondo K, Fujimori S, Kondo H, Palin C, Hoffmann V, Kozai M, Matsushita Y, Uda S, Motosugi R, Kubota H, Murata S, Tanaka K, Katagiri T, Kosako H and *Takahama Y. Trans-omics Impact of Thymoproteasome in Cortical Thymic Epithelial Cells. *Cell Rep.* 29, 2901-2916 (2019)
110. *Kubota H, Uda S, Matsuzaki F, Yamauchi Y, and *Kuroda S. *In vivo* decoding mechanisms of the temporal patterns of blood insulin by the insulin-AKT pathway in the liver. *Cell Systems* 7, 118-128 (2018)
111. Kawata K, Hatano A, Yugi K, Kubota H, Sano T, Fujii M, Tomizawa Y, Kokaji T, Tanaka K Y, Uda S, Suzuki Y, Matsumoto M, Nakayama KI, Saitoh K, Kato K, Ueno A, Ohishi M, Hirayama A, Soga T, and *Kuroda S. Trans-omic analysis reveals selective responses to induced and basal insulin across signaling, transcriptional, and metabolic networks. *iScience*, Vol.7, 212-229 (2018)
112. Ohashi K, Fujii M, Uda S, Kubota H, Komada H, Sakaguchi K, Komada H and *Kuroda S. Increase in hepatic and decrease in peripheral insulin clearance characterize abnormal temporal patterns of serum insulin in diabetic subjects. *Sys Biol Appl.* 4, article No. 14 (2018)
113. *Suzuki T, Dhisa M, Nishiyama K, Koshikawa N and Chaplain M. Study on the tumor-induced angiogenesis using mathematical models. *Cancer Sci* 109, 15-23, (2018)
114. *Suzuki T and Sasaki T. Asymptotic behaviour of the solution to a virus dynamics model with diffusion. *DCDS-B, ABNS* 23(2), 525-541 (2018)
115. Tsuchiya T, Fujii M, Matsuda N, Kumida 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: e1005913 (2017).
116. *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 (2017)
117. *Suzuki T and Espejo E. Reaction enhancement by chemotaxis in a model describing fertilization of corals. *Nonlinear Analysis RWA* 35, 102-131 (2017)
118. 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)
119. *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)
120. *Suzuki Y and Kavallaris N.I. A non-local parabolic equation associated with Gierer-Meinhardt system *Nonlinearity*. NON-101571.R1 (2017)
121. 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

122. Hirose T, *Kotoku J, Toki F, Nishimura EK, and *Nanba D. Label-free quality control and identification of human keratinocyte stem cells by deep learning-based automated cell tracking. *Stem Cells*, in press (2021)
123. Aoki K, Harada S, Kawaji K, Matsuzawa K, Uchida S and *Ikenouchi J. STIM-Orai1 signaling regulates fluidity of cytoplasm during membrane blebbing. *Nature Commun.* 12, 480 (2021)
124. *Matsumura H, Liu N, Nanba D, Ichinose S, Takada A, Kurata S, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, Ohno S, and *Nishimura EK. Distinct types of stem cell divisions determine organ regeneration and aging in hair follicles. *Nature Aging* 1, 190-204 (2021)
125. Wang M, Han X, Liu C, Takayama R, Yasugi T, Ei SI, Nagayama M, Tanaka Y, *Sato M. Intracellular trafficking of Notch orchestrates temporal dynamics of Notch activity in the fly brain. *Nature Commun.* 12, 2083 (2021)
126. *Uriu K & Tei H. Complementary phase responses via functional differentiation of dual negative feedback loops. *PLoS Comput Biol* 17, e1008774 (2021)
127. *Uriu K, Liao K, Oates C & Morelli G. From local resynchronization to global pattern recovery in zebrafish segmentation clock. *eLife* 10, e61358 (2021)
128. Muramatsu M, Osawa T, Miyamura Y, Nakagawa S, Tanaka T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J, Ryeom S and *Minami T. Loss of Down syndrome critical region-1 leads to cholesterol metabolic dysfunction that exaggerates hypercholesterolemia in ApoE-null background. *J Biol Chem.* in press (2021)
129. Matsuzawa K, Ohga H, Shigetomi K, Shiiya T, Hirashima M and *Ikenouchi J. MAGIs regulate aPKC to enable balanced distribution of intercellular

- ension for epithelial sheet homeostasis. *Commun Biol.* 4, 337 (2021).
130. Liu C, Trush O, Han X, Wang M, Takayama R, Yasugi T, Hayashi T, *Sato M. Dscam1 establishes the columnar units through lineage-dependent repulsion between sister neurons in the fly brain. *Nature Commun.* 11 4067 (2020).
131. Mizumura T, Kondo K, Kofuku Y, Natsume M, Imai S, Ueda T, *Shimada I. Activation of adenosine A_{2A} receptor by lipids from docosahexaenoic acid revealed by NMR. *Science Adv* 6, eay8544 (2020)
132. Imai S, Yokomizo T, Kofuku Y, Shiraiishi Y, Ueda T, *Shimada I. Structural equilibrium underlying ligand-dependent activation of β_2 -adrenoreceptor. *Nature Chem Biol.* 16, 430-439 (2020)
133. Aoki K, Satoi S, Harada S, Uchida S, Iwasa Y and *Ikenouchi J. Coordinated changes in cell membrane and cytoplasm during maturation of apoptotic bleb. *Mol Biol Cell.* 31, 833-844 (2020)
134. Toki F, *Nanba D, Nishimura EK, and *Matsuzaki K. Evaluation of the proliferative potential of skin keratinocytes and fibroblasts isolated from critical limb ischemia patients. *Regen Ther.* 14, 222-226 (2020)
135. Muramatsu M, Nakagawa S, Osawa T, Toyono T, Uemura A, Kidoya H, Takakura N, Ryeom S, and *Minami T. Loss of Down syndrome critical region-1 mediated-hypercholesterolemia accelerates corneal opacity via pathological neovessel formation. *Arterio Thromb Vasc Biol.* 40, 2425-39 (2020)
136. Ei SI, Ishii H, Sato M, *Tanaka Y, Wang M, *Yasugi T. A continuation method for spatially discretized models with nonlocal interactions conserving size and shape of cells and lattices. *J. Mathematical Biology* 81, 981-1028 (2020)
137. Essential role of the Crk family-dosage in DiGeorge-like anomaly and metabolic homeostasis. *Imamoto A, Ki S, Li L, Iwamoto K, Maruthamuthu V, Devany J, Lu O, Kanazawa T, Zhang S, Yamada T, Hirayama A, Fukuda S, Suzuki Y, *Okada M. *Life Sci Alliance.* 3 :e201900635 (2020)
138. Arjunan SNV, Miyauchi A, Iwamoto K, Takahashi K. pSpatioocyte: a high-performance simulator for intracellular reaction-diffusion systems. *BMC Bioinformatics.* 21, article No. 33 (2020)
139. Liu N, *Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, Geroges E, Nanba D, and *Nishimura EK. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature* 568, 344-350 (2019)
140. Senoo H, Kamimura Y, Kimura R, Nakajima A, Sawai S, Sesaki H, *Iijima M. Phosphorylated Rho-GDP directly activates mTORC2 kinase towards AKT through dimerization with Ras-GTP to regulate cell migration. *Nature Cell Biol.* 21, 867-878 (2019)
141. Fujimori T, Nakajima A, Shimada N, *Sawai S. Tissue self-organization based on collective cell migration by contact activation of locomotion and chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci. USA* 116 (10) , 4291-4296 (2019)
142. *Kinoshita K, Munese T, Toki F, Isshiki M, Higashiyama S, Barrandon Y, Nishimura EK, Yanagihara Y, and *Nanba D. Automated collective motion analysis validates human keratinocyte stem cell cultures. *Sci Rep.* 9, 18725 (2019)
143. Petrunger G, *Uriu K & *Morelli LG. Synchronization dynamics of mobile oscillators in the presence of coupling delays. *Phys Rev E* 99, 062207 (2019)
144. Shigetomi K, Ono Y, Inai T and *Ikenouchi J. Adherens junctions influence tight junction formation via changes in membrane lipid composition. *J Cell Biol.* 217, 2373-2381 (2018)
145. Matsuzawa K, Himoto T, Mochizuki Y and *Ikenouchi J. α -Catenin Controls the Anisotropy of Force Distribution at Cell-Cell Junctions during Collective Cell Migration. *Cell Rep.* 23, 3447-3456 (2018)
146. *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. *J Theor Biol* 448, 66-79 (2018).
147. Magi S, Iwamoto K, Yumoto N, Hiroshima M, Nagashima T, Ohki R, Volinsky N, Sako Y, Takahashi K, Kimura S, and *Okada-Hatakeyama M 他 3 名. Transcriptionally inducible PHLDA1 attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization. *J Biol Chem* 293, 2206-2218 (2018)
148. 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, E4149-E4157 (2017).

A03 (プロテオミクス・生体分子計測技術) 計画研究

149. Yamanaka S, Murai H, Saito D, Abe G, Tokunaga E, Iwasaki T, Takahashi H, Takeda H, Suzuki T, Shibata N, Tamura K, *Sawasaki T. Thalidomide and its metabolite 5-hydroxythalidomide induce teratogenicity via the cereblon neosubstrate PLZF. *EMBO J.* 40, e105375 (2021)
150. Furihata H, Yamanaka S, Honda T, Miyauchi Y, Asano A, Shibata N, *Tanokura M, *Sawasaki T, *Miyakawa T. Structural bases of IMiD selectivity that emerges by 5-hydroxythalidomide. *Nature Commun.* 11, 4578 (2020)
151. Kido K, Yamanaka S, Nakano S, Motani K, Shinohara S, Nozawa A, Kosako H, Ito S, *Sawasaki T. AirID, a novel proximity biotinylation enzyme, for analysis of protein-protein interactions. *eLife* 9, e54983 (2020)
152. Yamanaka S, Shoya Y, Matsuoka S, Nishida-Fukuda H, Shibata N, *Sawasaki T. An IMiD-induced SALL4 degen system for selective degradation of target proteins. *Commun Biol.* 3, 515 (2020)
153. *Takahashi H, Yamanaka S, Kuwada S, Higaki K, Kido K, Sato Y, Fukai S, Tokunaga F, *Sawasaki T. A human DUB protein array for clarification of linkage specificity of polyubiquitin chain and application to evaluation of its inhibitors. *Biomedicines.* 8, E152 (2020)
154. Miyoshi S, Tokunaga S, Ozawa T, Takeda H, Aono M, Miyoshi T, Kishi H, Muraguchi A, Shimizu SI, Nozawa A, *Sawasaki T. Production of a rabbit monoclonal antibody for highly sensitive detection of citrus mosaic virus and related viruses. *PLoS One.* 15, e0229196 (2020)
155. *Tatebayashi K, Yamamoto K, Tomida T, Nishimura A, Takayama T, Oyama M, Kozuka-Hata H, Adachi S, Tokunaga Y and *Saito H. Osmotress enhances activating phosphorylation of Hog1 MAP kinase by mono-phosphorylated Pbs2 MAP2K. *EMBO J.* 39, e103444 (2020)
156. *Tsuboyama K, Osaki T, Matsuura-Suzuki E, Kozuka-Hata H, Okada Y, Oyama M, Ikeuchi Y, Iwasaki S. and *Tomari Y. A widespread family of heat-resistant obscure (Hero) proteins protect against protein instability and aggregation. *PLoS Biol.* 18, e3000632 (2020).
157. Miyakawa K, Matsumura S, Yokoyama M, Nomaguchi M, Kimura Y, Nishi M, Kimura H, Sato H, Tamura T, Akari H, Miura T, Adachi A, Sawasaki T, Yamamoto N, *Ryo A. PIM kinases facilitate lentiviral evasion from SAMHD1 restriction via Vpx phosphorylation. *Nature Commun.* 10, 1844 (2019).
158. Nomura S, Takahashi H, Suzuki J, Kuwahara M, Yamashita M, *Sawasaki T. Pyrothiogatain acts as an inhibitor of GATA family proteins and inhibits Th2 cell differentiation in vitro. *Sci Rep.* 9, 17335 (2019).
159. Asada S, Goyama S, Inoue D, Shikata S, Takeda R, Fukushima T, Yonezawa T, Fujino T, Hayashi Y, Kawabata KC, Fukuyama T, Tanaka Y, Yokoyama A, Yamazaki S, Kozuka-Hata H, Oyama M, Kojima S, Kawazu M, Mano H and *Kitamura T. Mutant ASXL1 cooperates with BAP1 to promote myeloid leukaemogenesis. *Nature Commun.* 9, 2733 (2018).
160. Uematsu A, Kido K, Takahashi H, Takahashi C, Yanagihara Y, Saeki N, Yoshida S, Maekawa M, Honda M, Kai T, Shimizu K, Higashiyama S, Imai Y, Tokunaga F, *Sawasaki T. The E3 Ub-ligase MIB2 enhances inflammation by degrading CYLD. *J Biol Chem.* 294, 14135-14148 (2019)
161. *Inoue D, Fujino T, Nagase R, Li Z, Matsui H, Kanai A, Saika M, Kozuka-Hata H, Goyama S, Inaba T, Imoto S, Xu M, Yang FC, Oyama M and *Kitamura T. 他 7 名 A novel ASXL1-OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies. *Leukemia* 32, 1327-1337 (2018).
162. Oishi K, *Yamayoshi S, Kozuka-Hata H, Oyama M, and *Kawaoka Y. N-Terminal Acetylation by NatB Is Required for the Shutoff Activity of Influenza A Virus PA-X. *Cell Rep.* 24, 851-860 (2018).
163. Nemoto K, Kagawa M, Nozawa A, Hasegawa Y, Hayashi M, Imai K, Tomii K, *Sawasaki T. Identification of new abscisic acid receptor agonists using a wheat cell-free based drug screening system. *Sci Rep.* 8, 4268 (2018)
164. *Fujita T, Kozuka-Hata H, 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).
165. 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. *Nature Commun.* 8(1):1004. doi: 10.1038/s41467-017-01005-5. (2017)
166. Saitoh S.I, Abe F, Kanno A, Tanimura N, Mori Saitoh Y, Fukui R, Shibata T, Sato K, Ichinohe T, Sato K, 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. *Nature Commun.* 8, 1592 (2017).
167. 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 (2017)
168. 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)
169. Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, Ishitani R, Kamei K, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, Sawasaki T, Ito H, Nureki O and *Tokunaga F. Linear-Ub is involved in pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Commun.* 7,12547 (2016)
170. Hashimoto T, Horikawa D.D, Saito Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Kohara Y, Fujiyama A, Arakawa K, *Toyoda A and *Kunieda T.他 18 名 Extremotolerant tardigrade genome and improved radiotolerance of human cultured cells by tardigrade-unique protein. *Nature Commun.*, 7, 12808 (2016).
171. Kuwahara M, Ise W, Ochi M, Suzuki J, Kometani 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. *Nature Commun.* 7:12596. doi: 10.1038/ncomms12596. (2016)
172. 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).

173. 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)
174. 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 Ub-ligases to identify novel interaction between E3 ligases and substrate proteins. *PLoS ONE*. 11(6):e0156718 (2016)
175. 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)

A03 公募研究

176. Hori Y, Nishiura M, Tao T, Baba R, Bull SD, *Kikuchi, K. Fluorogenic probes for detecting deacetylase and demethylase activity towards post-translationally-modified lysine residues. *Chem Sci*. 12, 2498-2503 (2021)
177. Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, Wang T, Sugiura Y, Matsumoto M, Suzuki N, Shimizu E, Ikeda K, Arita M, Sugimoto M, Nakayama KI, Furukawa Y, Imoto S, *Nakanishi, M. 他 8 名 6 番目 Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science* 371, 265-270 (2021)
178. Miyagi H, Hiroshima M, and *Sako Y. Cell-to-cell diversification in ERBB-RAS-MAPK signal transduction that produces cell-type specific growth factor responses. *Biosystems* 19, 104293 (1-10) (2021).
179. Maruoka M, Zhang P, Mori H, Imanishi E, Packwood DM, Harada H, Kosako H and *Suzuki J. Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane. *Molecular Cell* 81, 1397-1410 (2021).
180. Machara K, Handa T, Harada A, Sato S, Nakao M, Goto N, Kurumizaka H, Ohkawa Y, *Kimura H. Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input. *Nature Protocols* 15(10) 3334-3360 2020
181. Yoshioka-Kobayashi K, Matsumiya M, Niino Y, Isomura A, Kori H Miyawaki A, *Kageyama R. Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock. *Nature* 580, 119 – 12 (2020).
182. Kodama M, Oshikawa K, Shimizu H, Yoshioka S, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Tateishi C, Tomonaga T, *Matsumoto M, *Nakayama KI. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. *Nature Commun* 11, 1320 (2020).
183. Yamashita K, Tamura S, Honsho M, Yada H, Yagita Y, Kosako H and *Fujiki Y. Mitotic phosphorylation of Pex14p regulates peroxisomal import machinery. *J Cell Biol*. 219, e202001003 (2020).
184. Motani K and *Kosako H. BioID screening of biotinylation sites using the avidin-like protein Tamavidin 2-REV identifies global interactors of stimulator of interferon genes (STING). *J Biol Chem*. 295, 11174-11183 (2020).
185. *Watanabe M, Saeiki Y, Takahashi H, Ohtake F, Yoshida Y, Kasuga Y, Kondo K, Yaguchi H, Suzuki M, Ishida H, Tanaka K and *Hatakeyama S. A substrate-trapping strategy to find E3 ubiquitin ligase substrates identifies Parkin and TRIM28 targets. *Commun Biol*. 3, 592, (2020)
186. Hanawa K, Itoh Y, Ab Fatah M, Takeshita K, Kubota S, Miyazaki N, Inaba T, Nguyen H, Hamada S, Tachikawa M, Iwasaki K, Kohda D, Kitao A, Shimada A, *Suetsugu S. 他 5 名 Phagocytosis is mediated by two-dimensional assemblies of the F-BAR protein GAS7. *Nature Commun*. 10:4763 (2019).
187. Osama M, Abdalla A, Yamamoto T, Machara T, Nogami Y, Ohkawa Y, Miura H, Poonperm R, Hiratani I, Nakayama H, Nakao M, *Saitoh N. The Eleanor ncRNAs activate the topological domain of the ESR1 locus to balance against apoptosis. *Nature Commun*. 10(1) 3778-3778 (2019)
188. Yasui M, Hiroshima M, Kozuka J, *Sako Y, and *Ueda, M. Automated single-molecule imaging in living cells. *Nature Commun*. 9, 3061 (1-11) (2018).
189. Yanagawa M., Hiroshima, M., Togashi, Y., Yamashita, T., Shichida, Y., Murata, M., Ueda, M., and *Sako, Y. Single-molecule diffusion-based estimation of GPCR activity. *Science Signaling* 11, eaao1917 (1-16) (2018).
190. Murai S, Yamaguchi Y, Shirasaki Y, Yamagishi M, Shindo R, Hildebrand Y, Nakabayashi O, Totsuka M, Tomida T, Akahane S, Uemura S, Silke J, Yagita H, Miura M, Nakano H. FRET biosensor for necroptosis uncovers two different modes of the release of DAMPs. *Nature Commun*. 58, 35-46 (2018).
191. Hara Y, Yamaguchi K, Onimaru K, Kadota M, Koyanagi M and *Kuraku S. 他12名. Shark genomes provide insights into elasmobranch evolution and the origin of vertebrates. *Nature Ecol Evol*. 2, 1761-1771 (2018).
192. Wada S, Shen B, Kawano-Yamashita E, Nagata T, Hibi M, Tamotsu S, Koyanagi M and *Terakita A. Color opponency with a single kind of bistable opsin in the zebrafish pineal organ. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(44) 11310-11315 (2018).
193. *Shindo Y, Kondo Y and *Sako Y. Inferring a nonlinear biochemical network model from a heterogeneous single-cell time course. *Sci Rep* 8. 6790 (2018)
194. 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)
195. 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)
196. 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)
197. 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)
198. Watanabe M and *Hatakeyama S. Fine-tuning of thymocyte development by Ub-mediated stability control of the ESCRT protein CHMP5. *Cell Mol Immunol*. 14, 957-959 (2017).

【書籍】(23冊から抜粋)

1. 鈴木貴、数理腫瘍学の方法＝計算生物学入門、培風館、2020
2. Suzuki T, Kavallaris N, Non-local Partial Differential Equations in Engineering and Biology: Mathematical Modeling and Analysis, Springer, 2018
3. Suzuki T, Mathematical Methods for Cancer Evolution, Lecture Notes in Mathematical Modelling in the Life Sciences, Springer, 2017
4. 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.

【産業財産権】 19件

【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20件から抜粋)

- ・数理シグナル/JSPS Core-to-Core 国際シンポジウム “Fusion of Mathematics & Biology” 2020/10/26-28, 250名参加(大阪大学+Web開催)
- ・数理シグナル国際シンポジウム “International symposium on interdisciplinary approaches to integrative understanding of biological signaling Networks” 2019/2/1-2, 160名参加(東大医科研講堂)
- ・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93回日本生化学会シンポジウム「異分野連携で切り拓くシグナル伝達と疾患研究の最前線」2020/9/14-16 (Web) 座長: 武川/徳永
- ・第92回日本生化学会シンポジウム「数理/情報科学を活用したシグナル伝達と疾患研究」2019/9/18-20 (横浜) 座長: 武川/井上
- ・第71回日本電気動学会総会シンポジウム「生体機能分子解析と疾患研究の最前線」2020/11/12-13 (Web開催) 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(中国・北京) 座長: 井上
- ・日本応用数理学会年会・数理医学セッション, 3回開催 (2017/9/8@有明大学; 2018/9/5@名古屋大学; 2019/9/3@東京大学) 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】(計208件から抜粋)

- ・中高生に対する特別講義 [対面授業として計58校、受講生徒総数754名 / Web配信講義1件、全国270校対象、受講生1500名)、中高生の研究室見学受け入れ (計50校、受け入れ生徒数510名)
- ・一般向けセミナー: 「蛋白質実験体験セミナー」中高生・一般を対象とした最先端技術のセミナー (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): 「感染症に立ち向かう数理科学」(Web開催、約200名参加、2020/10/31) など
- ・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): 「くすりは蛋白質を狙う」薬剤開発に関して分かり易く解説 (80名参加、2018/7/6) 「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) など
- ・マスコミ報道147件以上 (井上班のCOVID-19関連の研究成果に関しては、報道が多すぎるため件数を把握できず)

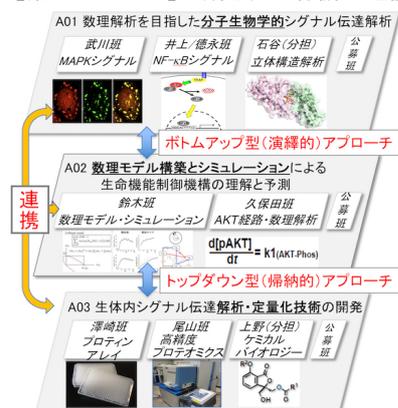
8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

【各研究項目、計画研究・公募研究間の連携体制】

本領域では、A01 班（分子生物学的シグナル伝達解析）および A03 班（生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発）の実験研究で得られたデータを基に、A02 班（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）が、数理解析を行って生命動態の作動原理を抽出し、未知の現象を予測する。更に、得られた予測が実際の生体応答と一致するか、A01/03 班が検証実験を行って確認する、という戦略を立て、領域内の連携を図ってきた。また、総括班員が所有する先端的な技術基盤（プロテインアレイ/質量分析/構造解析/ケミカルバイオロジー技術等）を公募班を含めた領域全体で共有し、共同研究を通して広く活用する事で、数理解析の精度向上と未知生命機能制御機構の解明を目指した。異分野連携の推進にあたっては、総括班として以下の体制を構築し、実行してきた。

【数理解析】研究班の有機的連携



1) **総括班会議・領域推進会議**：全計画班員が集まる「総括班会議」を毎年2回開催して、領域の運営方針を決定し、また各自の研究成果を共有した。更に、公募班員を含めた班員全員が一堂に会する「領域推進会議」を毎年春に開催し、班員全員が自身の研究内容を口頭発表する事で、研究の進捗状況を相互に確認すると共に、異分野の研究者が face-to-face で交流し、学術的情報を共有する場を確保した（2020年はコロナ禍の為 Web 開催）。また、公募班員に領域の活動や運営方針について周知した。更に、数理解析に不慣れな班員や若手研究者に対しては、会議での発表内容に基づいて、数理科学を専門とする総括班員が積極的に数理・情報科学を導入した共同研究を提案し、数理-生物系異分野連携を強力に押し進めた。

2) **共同研究相談窓口と専用メールアドレス**：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、班員からの相談に迅速に対応した。

3) **Web サイトの活用と技術基盤の共有**：領域が所有する様々な技術基盤や、研究過程で得られた新たな技術的成果や実験材料に関する情報を迅速に共有して、領域全体で活用する為、領域 Web サイト内に「班員専用ページ」を設けて最新の技術情報を掲載した。更に、異分野研究を開始する際に有用な、項目別の手順ガイド（「生物系研究者向け数理解析入門」、「蛋白質の構造解析」、「ヒト2万種蛋白質プロテインアレイ」、「高精度質量分析システム」）も掲載し、異分野間の共同研究を容易に開始できる体制を整えた。

4) **領域の若手研究者に対する連携支援**：領域推進会議や領域シンポジウムを開催する際には、本会議に引き続き、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、連携する場を提供した。また、毎年1回、2泊3日の合宿形式開催した「若手ワークショップ」では、総括班員が講師となって、「数理モデルとシミュレーション」、「バイオインフォマティクス解析」、「インタラクトーム・プロテオーム解析」などに関する講習会も実施し、班員や若手研究者が異分野の研究を俯瞰し、学習する場を提供した。

5) **数理解析 study グループ研修会による連携強化**：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、鈴木に所属する大阪大学「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（1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、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 study グループ研修会）を、年3-4回の頻度で定期的実施した。こ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、実際にこの研修会を通して、シグナル伝達の数理解析に関する多くの共同研究が開始されると共に、異分野研究者間の相互理解が深化し、大きな成果を上げた。

上記施策により異分野連携が活発化して多くの領域内共同研究が実施され、その総数は104件（計画班同士：48件、計画班-公募班：42件、公募班同士：14件）に上った。またその結果、*Nat Commun* 2016, 2018; *Nat Chem Biol* 2020; *Sci Signal* 2020; *iScience* 2018, 2021; *J Ther Biol* 2019; *JBC* 2018, 2019; *PLoS Pathog* 2017; *Biomolecules* 2020; *BBRC* 2019; *Biomedicines* 2020; *Front Immunol* 2020, *eLife* 2020, *Cell Rep* 2019, 2021を始め、多くの共著論文が発表された。また、投稿中・準備中の論文も多数に上っている。

9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

1) 設備・装置の有効活用

班員の連携を促進するため、研究項目 A01（分子生物学的シグナル伝達解析）、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）、および A03 班（生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発）で以下の様に装置を購入し、総括班の運営方針に沿って有効活用した。

A01

- ・ ハイコンテンツイメージングシステム Operetta（東京大学）：シグナル伝達の可視化、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タ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た。
- ・ 微量分光光度計（東京大学） Nanodrop：核酸、蛋白質を 1 μ L 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 ケミルミイイメージングシステム（大阪市立大学）：化学発光法によるイムノブロット像取得のため、日常的・高頻度に利用されている。
- ・ 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、毎日使用した。

A02

- ・ パナソニックノート Corei7CPU、デスクトップ PC（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した。
- ・ デスクトップ多コア PC（九州大学）：微分方程式モデルなどの数理モデル作成とシミュレーションなど、高速な計算能力が必要な数理理論研究に必須の機器で、本領域の共同研究で毎日使用した。

A03

- ・ 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。
- ・ 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。日常的に使用。
- ・ CO₂ インキュベーター（MCO-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、ほぼ毎日使用した。
- ・ 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。

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い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。

情報交換のための活用

総括班員で領域運営に関して審議するため総括班会議を毎年2回開催した。また、公募班員を含めた全班員で研究内容等を討論する領域推進会議を毎年1回開催し、会議の後に必ず若手ポスター発表会を開催して若手育成にも有効活用した。

若手研究者の育成のため活用

合宿形式（2泊3日）の若手ワークショップを毎年1回開催した。若手班員もしくは班員の研究室に所属する若手研究者を対象とし、参加者全員が口頭で発表して議論し、数理モデル、構造生物学、プロテオミクスの講習会や、著名な研究者の特別講演会も実施した。企画運営は総括班員の研究室に所属する若手研究者が自ら担当した（毎回約45名参加）。

班員の連携促進のための活用

領域ホームページを公開し、組織、研究内容を含む領域の研究内容を掲載した。さらに班員専用ページを立ち上げて、異分野研究を開始する際に有用な、各研究項目別の手順ガイド（「生物系研究者向け数理解析入門」、「蛋白質の構造解析」、「ヒト2万種プロテインアレイ」、「高精度質量分析システム」）も掲載し、異分野連携を促進した。また、有用な実験プロトコルや研究試料の情報も共有した。さらに、領域Webサイト内に論文紹介・評論サイトを開設して、班員間の継続的な情報交換と意見交換の場を提供した。

成果公表、国際連携のための活用

本領域の研究内容や成果を領域外の研究者にも広く周知するため、国内演者による公開シンポジウムを3回開催した。また、海外の研究者に対しても領域活動を周知し、学術的な交流を図るため、国際シンポジウムを2回開催した。国際シンポジウムでは、欧州、米国、中国、韓国などからトップ研究者を招聘し、特別講演をして頂いた。いずれも150名ほどの聴衆が参加し、活発な質疑応答が行われた。（2020年度のみ、コロナ禍のためオンラインで開催）

さらに、新学術領域「ネオウイルス学」とも連携し、中国科学院と共同で国際会議を2回開催した（2017年は北京の中国科学院で開催、2018年は東大医科研で開催）。

また、米国ヴァンダービルト大学、仏国ボルドー大学などから数理・情報生物学分野の第一線の研究者を招聘し、東京大学と大阪大学でセミナーをして頂き、国際連携・共同研究も推進した。

領域の活動内容を他分野の研究者に広く周知するため、日本分子生物学会、日本生化学会、日本癌学会、ConBio2017、日本応用数理学会、日本臨床ストレス応答学会、日本電気泳動学会などで、領域が共催するシンポジウムやワークショップを12回開催した。

また、「数理シグナル」ニュースレターを4号発行し、毎号約1400名の領域外関連研究者に配布するとともにPDFを領域ホームページにダウンロード可能な形式で掲載した。

3）最終年度の繰り越しが承認された計画研究

国際活動支援班：2018年度に開催した領域の国際シンポジウムと同様に、最終（2020）年度にも、海外から数理生物学やシグナル伝達を専門とするトップ研究者を多数招聘し、対面式での大規模な領域国際シンポジウム“Fusion of Mathematics and Biology”を大阪で開催する予定であったが、新型コロナウイルスの感染拡大による世界的パンデミックにより、研究者の国際的な往来が不可能となったため、対面での会議を諦め、ZOOMを用いたオンライン国際会議に変更して実施した（2020/10/26-28日にオンラインで開催）。

このため、当初予算として確保していた海外研究者招聘分（旅費/滞在費など）の経費を研究期間内に執行することが出来なかった事から、繰り越し申請を提出し、お認め頂いた。コロナ禍が落ち着き次第、外国人研究者を招聘してface-to-faceの国際会議を実施する予定。

久保田班：肥満進行におけるマウス肝臓の変化の全体像を明らかにするためにトランスオミクス解析を行っており、繰り越しが承認された。肥満による肝臓の変容は多階層に跨り、その詳細な解析は行われていない。本研究では、多階層の時系列のオミクスデータを取得し、その全体像を明らかにすることを目的としている。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各段階発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域では、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」を選択し、数理・情報科学者と生命科学研究者が有機的に連携して「実験」と「理論」を融合させる事により、**シグナル伝達の制御機構と疾患発症機構**を解明し、更に得られた成果を基に、疾病に対する**新たな診断・治療法の開発や創薬へ応用・発展**させる事を目標に研究を遂行した。また、細胞応答を予測し、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**を確立する事も目指した。

上記目的を達成するために総括班が組織した、異分野連携体制が効果的に機能すると共に、領域が所有する様々な技術基盤を班員間で広く共有した結果、5年間で104件もの共同研究が稼働した。特に本領域独自の試みとして実施した「**数理解析 study グループ研修会**」は極めて有効に機能し、計画班のみならず公募班も含めて数理-生命科学者間の異分野連携と相互理解が飛躍的に進歩した。実際に**数理生物学分野**の成果として、「細胞走化性パラドクス」の数理解析、肝癌発症機構の数理解析、腫瘍血管新生と細胞浸潤のシミュレーション、肺癌薬剤抵抗性獲得機構の数理解析、個体レベルでのインスリン作用の数理解析、肥満/糖尿病の数理解析、p38/JNK 経路と MKK 時空間動態の数理解析、ERK と神経筋接合部形成の数理解析、リン酸化による古典的 NF- κ B 経路減衰振動モデル、非古典的 NF- κ B 経路、T 細胞特異的 CBM 複合体シグナル、中心体複製シグナル、Hippo 経路、NFAT 経路、エンドソームと LARK 経路、mTOR 経路を始め、**多彩なシグナル伝達経路や生命現象、更には癌や糖尿病などの疾患に関する世界初の数理解析モデルが多数構築された**。また、数理解析から新たな制御を解明する事にも成功するなど、数理生物学領域を先導するインパクトの高い成果が多数得られた。実際に本領域が企画した、数理生物学に関するシンポジウムは、日本癌学会、生化学会、分子生物学会、応用数学会などで頻りに採択（12回開催）されている。またこの他にも、計画班員は国内外の学術会議で多くの招待講演を行っていることから、本領域の成果は、当該学問分野及び関連分野において国の内外を問わず高く評価されていると思われる。

また、**新たなシグナル伝達機構と疾患発症機構の解明**においても多くの重要な成果が得られた。特に、新規ヒト酸化ストレス・センサー分子の同定と炎症・感染免疫における機能の解明（武川）、OPTN 遺伝子変異による筋萎縮性側索硬化症発症機構の解明（徳永）、サリドマイドの催奇形性誘導メカニズムと副作用の少ない薬剤開発法の同定（澤崎）、世界初の植物におけるチロシンキナーゼの同定とその意義の解明（澤崎）などは、マスメディアを通して広く社会に報道された。この他、ストレス応答のアナログ-デジタル変換機構、癌における ERK-AKT 経路間クロストーク、T 細胞白血病ウイルス病因因子(TAX)による発癌機構、自然免疫センサー DDX41 の構造-機能連関、MIB2 による家族性円柱種症発症機構、インスリン分泌異常による糖尿病発症機構の解明など、未知の生命現象や疾患の本質的理解に繋がる多くの成果が得られている。加えて**応用研究・薬剤開発**の面でも、新型コロナウイルス治療薬候補フサンの同定と臨床試験の実施（井上：記者会見し報道多数）を始め、CYLD 阻害剤の同定（徳永/澤崎）、LUBAC 阻害剤の同定と B 細胞リンパ腫および乾癬に対する効果の解析（徳永）、腫瘍関連分子の同定と癌診断・治療への応用（武川：特許出願）など、学術的価値のみならず、社会的なインパクトを有する多くの成果が得られた。

生命機能解析理論・技術の確立に関しては、新たな数理解析理論として、生体反応時空間動態の演繹的モデリング法、生体応答パラメータ解析技術、ハイブリッドシミュレーションによる組織レベルでの生命現象解析法、トランスクリプトームとプロテオームを繋ぐ情報解析技術、キナーゼ-基質間ネットワークを視覚化し同定する情報解析技術の開発など、数理・情報科学分野を先導する多くの成果が得られた。更に、新たな技術開発として、O-GlcNAc 修飾蛋白質の定量的検出法、細胞内 pH センサー化合物、光依存的にアクチン繊維を崩壊させる化合物、新規ゲノム編集ツール、ヒト脱 Ub 化酵素アレイ、新規近接依存性ピオチン化酵素 AirID、モノクローナル抗体評価システム CF-PA²Vtech、新規エピトープタグの開発など、汎用性の高い技術的成果が多数得られており、計画班員分のみで11件の知財を確保した（出願中含む）。

これらの成果は多数の論文となって既に公開されているが、計画班からの論文に絞っても *Nature* 2 報、*Nature* 姉妹誌 23 報、*Science* 2 報、*Science* 姉妹誌 2 報、*Cell* 2 報、*Cell* 姉妹誌 4 報、*J Am Chem Soc* 6 報、*EMBO J* 2 報、*Leukemia* 3 報、*J Exp Med* 1 報、*J Clin Invest* 1 報、*Hepatology* 1 報、*Nuc Acid Res* 1 報などとなり、国内外の当該学問分野や関連分野に与えたインパクトは極めて大きいと考えられる。

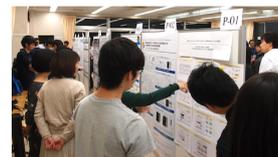
11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和3年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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、人材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た。

若手研究交流会（ポスター発表会と自由討論）（毎年2回実施）：

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）を開催した。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た。



第3回若手研究交流会の様子

若手ワークショップ（毎年1回開催）：

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た。本ワークショップでは、毎回、約45名の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た（参加者自身の投票によりフェアに選出）。更に、領域外から数理生物学を専門とするトップ研究者（阪大岡田教授、京大望月教授、九大三浦教授等）を招いて特別講演・講義をして頂くと共に、領域内の計画班員が、数理解析、バイオインフォマティクス、オミクス解析等に関するテクニカル・レクチャーも行って、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た。当日の会議運営も領域の若手研究者が研究室や研究分野の垣根を越えてワーキンググループを立ち上げ、自ら行った。



2017年度若手ワークショップ集合写真（静岡県修善寺）

更に、領域外から数理生物学を専門とするトップ研究者（阪大岡田教授、京大望月教授、九大三浦教授等）を招いて特別講演・講義をして頂くと共に、領域内の計画班員が、数理解析、バイオインフォマティクス、オミクス解析等に関するテクニカル・レクチャーも行って、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た。当日の会議運営も領域の若手研究者が研究室や研究分野の垣根を越えてワーキンググループを立ち上げ、自ら行った。

数理解析 study グループ研修会（年に3-4回開催）：

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た。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行で研修会を開催した。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た。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得られた。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られる。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た。



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6つの共同研究相談窓口（数理解析相談/システム生物学相談/質量分析相談/プロテインアレイ解析相談/構造解析相談/生理活性化化合物相談）を設置し、相談専用メールアドレスを設けた。この窓口は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た。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

山本 雅先生（沖縄科学技術大学院大学・副学長、東京大学名誉教授・分子生物学）

本新学術領域は、数理科学・情報科学と生命・医科学の異分野融合を目指した先駆的な研究領域である。領域全体として、細胞内シグナル伝達の制御とその破綻がもたらす疾患発症機構を解明することを目標に、数理・情報科学分野の研究者と、分子生物学、生化学、構造生物学、プロテオミクス、ケミカルバイオロジーなどを含む様々な生命科学分野の研究者が連携して研究を進めてきた。この様な学際的な研究活動を通して、新たな学術領域の創出を図る「新学術領域研究」の趣旨に沿う、質の高い研究活動が展開された。5年間の領域運営によって、数理科学と生命科学間の融合が進み、領域の当初目標に沿った多数の重要な成果が得られており、研究は順調に進展したと高く評価できる。

本領域では、計画班員が主として MAPK、NF- κ B および AKT 経路を中心に研究を推進する一方で、公募班は、より多彩なシグナル伝達経路を対象として研究を展開する戦略が取られた。また、異分野間の共同研究を促進するため、総括班に共同研究相談窓口を設けると共に、総括班が有する様々な技術基盤を領域内で共有するなど、充実した研究支援体制を構築してきた。特に、連携強化が必要と思われる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 study 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成されており、異分野融合研究の推進に向けた積極的かつ実効性ある取り組みは極めて高く評価できる。領域運営に関するこの様な努力の結果として、共同研究が活発に行われ、領域全体としてトップジャーナルを多数含む 600 報を超える論文が発表された。広汎な学問分野に波及効果を持つ質の高い研究成果が多数得られたことは特筆に値する。これらの成果の中には、シグナル伝達の基礎研究に留まらず、がん、ウイルス感染、糖尿病などの克服に資する応用研究の成果も多く含まれており、マスコミ報道や積極的なアウトリーチ活動を通して、社会へも広く発信されている。

生命科学と数理科学、情報科学の融合研究は、今後、その重要性が益々高まって行くことと思われる。本領域の研究活動を通して、未知の機能分子を推定する数理理論や、オミクス技術を活用したシステム生物学的技術の開発など、関連研究分野の将来的な方向性を示唆する重要な糸口が見出されてきた。さらに、若手中心の研究発表会や、数理解析 study グループ研修会、合宿形式の若手ワークショップを継続的に開催するなど、人材育成の面でも十分に配慮された領域運営が成されており、数理工学的思考ができる生命科学研究者の育成という観点から、我が国の生命科学研究の発展においても大きな貢献をしたと考えられる。本領域では5年間の活動期間全般に渡って、「数理シグナル」の学術水準の向上に向けた、様々な取り組みが継続的になされており、異分野間の共同研究と相互理解が大きく進展した。また論文成果が示す様に、質の高い学術的成果が多数得られており、領域代表や総括班のリーダーシップの下、領域運営が順調に機能した好例であると思われる。

生命活動を理解し、また自由自在に制御するためには、その作動原理を分子レベルで理解することが必要であり、そのためには実験科学と、大量のデータを解析する必要がある。そのいずれにおいても、生命科学と数学、情報科学、さらには AI の連携が必須であることは言うまでも無い。本「数理シグナル」が先鞭となった融合研究が、より一層強化・深化されて行くことで、新たな学術体系が創出されることを強く期待している。

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）

自然科学の中で、個別の分子から複雑な生命反応の解明を目指す生物学と、多様な応答系の中から本

質的事象や因子の抽出を試みる数学は元来、対極にあり、両者の相互理解には非常に高く厚い壁が存在する。しかし近年になって、マルチオミクス解析に代表される大規模データを取得することが可能になるとともに、シグナル伝達分子の時空間的な変動パターンそのものが、生命応答の原動力となっている事例が多数見出される様になり、生命や疾患の本質的理解には、数理科学や情報科学的手法の導入が必要不可欠であることが明確となってきた。この様な現状にありながら、我が国においては、生物学-数学研究者間の連携は未だ十分ではなかった。「数理シグナル」は、この問題の解決に本格的に取り組んだ新学術領域であり、5年間の活動を通してシグナル伝達を中心とする生物学と数学との融合を目指した極めて意義深いフロンティア研究が一貫して展開された。その結果、異分野融合研究の特筆すべき成果が多数創出されており、領域の当初目標は達成できたものと評価する。

本領域研究では、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、活発に研究が行われた。生命科学研究者による Wet ベンチでの実験研究に基づいて、数学者が生命現象の数理解析に関する理論研究・技術開発を展開し、これを Wet 実験で得られた知見の公理化や生体分子の時空間動態の演繹的モデリングなどに活用した。また、理論研究によって得られた原理や予測は、生命科学研究者にフィードバックされ、細胞レベルのみならず、個体レベルの研究や疾患研究にも発展した。この様な双方向性の異分野融合研究の結果、多彩なシグナル伝達経路に関する初の数理モデルの構築に成功したことは重要な成果である。また、個体レベルでの多階層オミクス解析と数理モデルの融合による疾患の理解や、大規模分子間相互作用解析技術、リン酸化シグナル予測プラットフォームの構築など、情報科学面での技術開発の成果も意義深い。領域全体として 600 報を超える論文が発表されており、本領域に特徴的な数理生物学分野においても、トップジャーナルを多数含む質の高い成果発表に帰結している点は高く評価できる。また、「数理解析 study グループ研修会」を開催し、実験系班員や若手研究者の数理研修や触発を継続的に行ったことは、数理医学・生物学分野の継続的な発展と人材育成という点で特筆すべきことである。領域全体として特色ある積極的な異分野連携活動や人材育成活動を一貫して展開したことについても高く評価したい。

中間評価時の所見に対しても適切な対応が成されており、研究相談窓口の設置や質量分析、タンパク質アレイ、構造解析など技術基盤の共有によって領域内の連携促進を図り、共同研究件数の飛躍的な増加に至っている。また数理科学と生物学の融合研究に対する課題についても、領域内共同研究や国際連携によって適切な対応がなされたと考える。これは、領域代表のリーダーシップの下で計画・公募班員間の密接な連携によってもたらされた成果といえる。

今後、世界的な研究の潮流の中で、生物学と数学の融合が加速していくことは必定であり、高度情報通信技術や、人工知能、インフォマティクス技術などを用いて大規模データを統合的に解析し、生命現象の制御機構や疾患発症に至るメカニズムを数理科学的に理解することが極めて重要である。本新学術領域の研究活動を通して多数の萌芽的なシーズが創出されている。領域終了後もこれらの成果を基盤として、さらに研究が発展して行くことを強く期待する。