

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22117001

研究課題名（和文）翻訳後修飾によるシグナル伝達制御の分子基盤と疾患発症におけるその破綻

研究課題名（英文）Regulation of Signal Transduction by Post-translational Modifications and Its Pathogenic Dysregulation

研究代表者

井上 純一郎 (Inoue, Jun-ichiro)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70176428

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,600,000円

研究成果の概要（和文）：異分野連携、若手育成、成果公表を目的に以下の活動を総括班として実施した。  
(1)総括班員で領域運営に関して審議する総括班会議の開催、(2)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の開催、(3)合宿形式で討論する若手ワークショップの開催、(4)領域外へ成果を公表するためのワークショップ、国内シンポジウム、国際シンポジウムの開催、ニュースレターの発行(5) 領域ホームページを用いた班員交流の促進(6)一般国民に成果を公表するための公開講座、出前授等のアウトリーチ活動の実施、(7)領域アドバイザーによる運営評価の反映。

研究成果の概要（英文）：The following activities have been carried out by the steering group for enhancing interdisciplinary researches, cultivation of young scientists and wide publications of the results. (1)Holding of the steering group meetings to manage the whole research group. (2) Holding of the whole group meetings to discuss research projects. (3) Holding of the camp-style workshops by young scientists. (4) Holding of workshop, domestic and international symposiums, and preparation of Newsletter to widely publish research results. (5) Enhancing interactions among group members through the Group home page to facilitate interdisciplinary collaborations. (6) Performing outreach activities including open lectures and delivery classes. (7) Feedback of comments by the Advisory board members to the Group activities.

研究分野：分子生物学

キーワード：翻訳後修飾 シグナル伝達 疾患 数理モデル 構造生物学

### 1. 研究開始当初の背景

近年、細胞内シグナル伝達の時空間的な制御に蛋白質の翻訳後修飾が重要である事、またその破綻が疾患発症に関与する事が明らかになって来た。しかし、既知の翻訳後修飾においてさえ、その制御機構には不明な点が多く、また未発見の修飾も数多く存在すると想定される。生体機能制御の根幹をなすシグナル伝達機構の研究を革新的に推進するには、近年特に発展の著しい蛋白質解析技術や数理解析技術を取り入れた学際的視点の導入が必須である。本領域では、分子生物学、構造生物学、数理科学、プロテオミクス研究者の有機的連携により、翻訳後修飾を基盤としたシグナル伝達の動的制御機構、及びその異常と疾患発症との関連を明らかにする。本研究は、新学術領域「修飾シグナル病」を創出して、翻訳後修飾研究の新機軸を形成するものである。

### 2. 研究の目的

本領域では、異分野の研究者の連携が生み出すシナジーがその推進力の源となる。従って、総括班が推進する本研究では公募研究班員をも含めた異分野連携を効率よく生み出すためのシステムを構築することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本総括班は、領域推進会議やシンポジウムの企画運営・調整や研究リソースの充実化と言った従来の総括班の役割に加えて、異分野(分子細胞生物学・医科学、構造生物学、数理科学)の連携や質量分析計の活用を公募研究も含めて積極的に推進させる必要がある。そのために研究代表者、分担研究者及び連携研究者は下記の役割分担を担い、領域活動に参加する。

(研究代表者)

井上純一郎：領域の統括、事務局

(研究分担者)

武川睦寛：研究リソース、異分野連携促進、企画運営

(連携研究者)

山岡昇司：企画調整

高橋雅英：企画調整

徳永文稔：企画調整、広報

石谷隆一郎：構造解析相談

市川一寿：数理モデル相談

尾山大明：質量分析相談、広報

### 4. 研究成果

総括班として領域運営に関する以下の活動を実施した。

(1)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下記日程で開催した。第1回

総括班会議 (H22.8.20)、第2回 (H22.9.8)、第3回 (H22.12.8)、第4回 (H23.7.1)、第5回 (H24.1.28)、第6回 (H25.7.6)、第7回 (H26.1.25)。

(2)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下記日程で開催した。第1回領域推進会議 (H23.7.1)、第2回 (H25.2.1)、第3回 (H25.7.5)、第4回 (H27.1.23)。領域推進会議の後に必ず若手ポスター発表会を開催し若手の育成に務めた。

(3)若手研究者の育成のため第1回若手ワークショップ(湯河原、H24.10.3~5)第2回若手ワークショップ(伊香保、H25.10.21~23)第3回若手ワークショップ(湯河原、H26.9.30~10.1)を2泊3日の合宿形式で開催した。班員研究室の若手全員が口頭で発表し議論を交わし、数理モデル、構造生物学、プロテオミクスの講習会や著名研究者の特別講演会も実施した。企画運営は総括班員研究室の若手研究者が担当した。

(4)領域内の研究を領域外の研究者に広く周知するため多様な学会でワークショップやシンポジウムを企画開催した。第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会ワークショップ「翻訳後修飾によるシグナル伝達制御と疾患」、第70回日本癌学会シンポジウム「Posttranslational modifications in cancer biology and therapeutics」、第34回日本分子生物学会ワークショップ「Dynamics and molecular basis of post-translational modifications and cell signaling networks」、日本応用数理学会2012年度年会「数理医学セッション」、第65回日本細胞生物学会大会シンポジウム「翻訳後修飾による細胞内シグナル伝達ネットワークと細胞機能の制御」、第86回日本生化学会シンポジウム「次世代シグナル伝達研究への展開」、日本薬学会第134年会シンポジウム「翻訳後修飾に着目したシグナル伝達研究と創薬の最前線」、第73回日本癌学会学術総会シンポジウム「シグナル伝達破綻による発癌スパイラルの加速」、第87回日本生化学会シンポジウム「炎症応答制御の分子基盤解明と創薬への挑戦」、第37回日本分子生物学会年会ワークショップ「ケミストリーを戦略としたシグナル伝達研究」。

(5)領域内の研究を領域外の研究者に広く周知するため、第1回公開シンポジウム「「修飾シグナル病」学術領域の創出」(H23.1.29)、第2回公開シンポジウム「「修飾シグナル病」学術領域の新展開」(H24.1.28)、第3回公開シンポジウム「シグナル伝達解析技術と数理モデルの最先端」(H26.1.25)を開催した。また、海外の研究者にも本領域の活動を周知するため第1回国際シンポジウム「Protein modifications in pathogenic dysregulation of

signaling」(H25.2.1~2)、第2回国際シンポジウム「2nd International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling」(H27.1.23-24)を東大医科研で開催した。欧米に加えてアジアも含めて以下の最先端に研究者を招聘した。

第1回: Shigeki miyamoto(米国)、Kwang-Hyun Cho(韓国)、Francesc Posas(スペイン)、Alex Tokar(米国)、Blagoy Blagoev(デンマーク)  
第2回: Seok Hee Park(韓国)、Shao-Cong Sun(米国)、Savas Tay(スイス)、Bin Zheng(米国)、John Blenis(米国)

いずれも100名を越える聴衆が参加し活発な質疑応答が行われた。

(6)H22.9.15に領域ホームページを公開し、組織、研究内容を含む領域の概要を掲載した。また、H23.3.12に班員専用ページを立ち上げ、タンパク質結晶構造解析、細胞シミュレーションの基礎、質量分析計を用いたプロテオミクス解析の3項目を設け異分野連携を促進するための情報を掲載した。H23年度より論文紹介・評論サイトを開設し班員間の情報交換・意見交換を促進させた。さらに「細胞内シグナル伝達のA-Cellモデル構築ガイド」を領域HPに掲載し、数理モデルの基本から応用までも解説した(H25.1.16)。

(7)ホームページによる広報活動に加えて「修飾シグナル病」ニュースレター第1号(H22.12)、第2号(H24.1)、第3号を(H25.1)、第4号を(H26.1)、第5号を(H27.1)の発行し、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。

(8)アウトリーチ活動として名古屋大学で市民公開講座「癌の新たな治療戦略」の開催(H23.10.15)、札幌紀伊伊屋書店でサイエンスカフェ「がん研究最前線」の開催(H23.11.5)；前橋まちなかキャンパス(H24.10.30、H25.9.6)、市民フォーラム(H25.6.8)、群馬ちびっこ大学(H25.8.9)での講演；明治学院東村山高校(H23.11.30)、群馬県立高崎女子高校(H25.1.11)、茨城県立緑岡高校(H25.10.25)での出前授業；筑波大学附属駒場中学校(H25.5.23)、都立日比谷高校(H25.7.19)、東京学芸大学附属高等学校(H27.2.4)、富山県立高岡高等学校(H27.3.5)の研究室見学での研究説明を実施した。

(9)領域アドバイザーを以下の3名の先生方にお願ひし、年度ごとに運営方針、研究の進捗状況に関する意見を伺ひ、領域運営に反映させた。

田中啓二先生(東京都医学総合研究所・所長)  
村松喬先生(名古屋大学・名誉教授)  
吉田光昭先生(東京大学・名誉教授)

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 31件)

Sato, Y., Goto, E., Shibata, Y., Kubota, Y., Yamagata, A., Goto-Ito, S., Kubota, K., Inoue, J., Takekawa, M., Tokunaga, F. and Fukai, S. Structures of CYLD USP with Met1- or Lys63-linked diubiquitin reveal mechanisms for dual specificity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 22, 222–229(2015) 査読有 doi:10.1038/nsmb.2970

Ito-Kureha, T., Koshikawa, N., Yamamoto, M., Semba, K., Yamaguchi, N., Yamamoto, T., Seiki, M. and Inoue, J. Tropomodulin 1 expression driven by NF- $\kappa$ B enhances breast cancer growth. *Cancer Res.* 75, 62–72 (2015) 査読有 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3455

Ohshima, D., Arimoto-Matsuzaki, K., Tomida, T., Takekawa, M., and Ichikawa, K. Spatio-temporal dynamics and mechanisms of stress granule assembly. *PLOS Computational Biology* in press (2015) 査読有

Ichikawa, K., Kubota, Y., Nakamura, T., Weng, J., Tomida, T., Saito, H., and Takekawa, M. MCRIP1, an ERK substrate, mediates ERK-induced epigenetic gene silencing during epithelial-mesenchymal transition by regulating the co-repressor CtBP. *Molecular Cell* 58, 35-46 (2015) 査読有 doi: 10.1016/j.molcel.2015.01.023

Akiyama, T., Shiraiishi, T., Qin, J., Konno, H., Akiyama, N., Shinzawa, M., Miyauchi, M., Takizawa, N., Yanai, H., Ohashi, H., Miyamoto-Sato, E., Yanagawa, H., Yong, W., Shou, W. and Inoue, J. Mitochondria-nucleus shuttling FK506-binding protein 51 interacts with TRAF proteins and facilitates the RIG-I-like receptor-mediated expression of type I IFN. *PLoS ONE* 9(5):e95992 (2014) 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0095992

Yamaguchi, N., Oyama, M., Kozuka-Hata, H. and Inoue, J. Involvement of A20 in the molecular switch that activates the non-canonical NF- $\kappa$ B pathway. *Sci. Rep.* 3,2568 (2013) 査読有 doi: 10.1038/srep02568

Yamamoto, M., Taguchi, Y., Ito-Kureha, T., Semba, K., Yamaguchi, N. and Inoue, J. NF- $\kappa$ B non-cell-autonomously regulates

cancer stem cell populations in the basal-like breast cancer subtype. *Nat. Commun.* 4:2299 (2013) 査読有  
doi: 10.1038/ncomms3299

Nakamura, T., Saito, H., Takekawa, M. SAPK pathways and p53 cooperatively regulate PLK4 activity and centrosome integrity under stress. *Nat Commun.* 4:1775 (2013) 査読有  
doi:10.1038/ncomms2752.

Yamaguchi, N., Yokota, M., Taguchi, Y., Gohda, J. and Inoue, J. cIAP1/2 negatively regulate RANKL-induced osteoclastogenesis through the inhibition of NFATc1 expression. *Genes Cells* 17, 971-981 (2012). 査読有  
doi: 10.1111/gtc.12012

Oshima, D., Inoue, J. and Ichikawa, K. Roles of spatial parameters on the oscillation of nuclear NF- $\kappa$ B: computer simulations of a 3D spherical cell. *PLoS ONE* 7(10): e46911 (2012) 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0046911

Shibata Y., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Han, X., Tanaka, Y., Gohda, J. and Inoue, J. p47 negatively regulates IKK activation by inducing the lysosomal degradation of polyubiquitinated NEMO. *Nat. Commun.* 3:1061 (2012) 査読有  
doi:10.1038/ncomms2068

Taguchi, Y., Kiga, Y., Gohda, J. and Inoue, J. Identification and characterization of anti-osteoclastogenic peptides derived from the cytoplasmic tail of RANK. *J. Bone Miner. Metab.* 30,543-553 (2012) 査読有  
doi:10.1007/s00774-012-0353-5

Sanada, T., Kim, M., Mimuro, H., Suzuki, M., Ogawa, M., Oyama, A., Ashida, H., Kobayashi, T., Koyama, T., Nagai, S., Shibata, Y., Gohda, J., Inoue, J., Mizushima T. and Sasakawa, C. The *Shigella flexneri* effector OspI deamidates UBC13 to dampen the inflammatory response. *Nature* 483, 623-626 (2012). 査読有  
doi:10.1038/nature10894.

Shinzawa, M., Maruyama, T., Qin, J., Akiyama, N., Miyauchi, M., Yanai H., Takami, M., Inoue, J., and Akiyama, T. Splenic extramedullary hemopoiesis caused by a dysfunctional mutation in the NF- $\kappa$ B inducing kinase gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 414, 773-778 (2011). 査読有

doi: 10.1016/j.bbrc.2011.10.001

Shibata, Y., Tanaka, Y., Gohda, J., and Inoue, J. Activation of the I $\kappa$ B kinase complex by HTLV-1 Tax requires cytosolic factors involved in Tax-induced polyubiquitination. *J. Biochem.* 150, 679-686 (2011). 査読有  
doi: 10.1093/jb/mvr106.

Ohshima, D., Qin, J., Konno, H., Hirose, A., Shiraiishi, T., Yanai, H., Shimo, Y., Akiyama, N., Yamashita, T., Nakai, K., Akiyama, T., and Inoue, J. RANK signaling induces interferon-stimulated genes in the fetal thymic stroma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 408, 530-536 (2011). 査読有  
doi: 10.1016/j.bbrc.2011.04.049

Motegi, H., Shimo, Y., Akiyama, T., and Inoue, J. TRAF6 negatively regulates the Jak1-Erk pathway in interleukin-2 signaling. *Genes Cells* 16, 179-189 (2011). 査読有  
doi: 10.1111/j.1365-2443.2010.01474.x

Yamamoto, M., Ito, T., Shimizu, T., Ishida, T., Semba, K., Watanabe, S., Yamaguchi, N., and Inoue, J. Epigenetic alteration of the NF- $\kappa$ B inducing kinase (NIK) gene is involved in enhanced NIK expression in basal-like breast cancer. *J. Biol. Chem.* 277, 2051-2066 (2010).  
doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01685.x.

[学会発表](計 83件)

井上純一郎 「NF- $\kappa$ B 活性化の時空間的制御機構の解明」第 37 回日本分子生物学会、2014/11/25、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

武川睦寛 「癌および Ras/MAPK 症候群における MEK 変異体の異常活性化機構と抗癌剤抵抗性」第 37 回日本分子生物学会、2014/11/25、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

徳永文稔 「直鎖状ユビキチン鎖生成を介した NF- $\kappa$ B シグナル制御の分子基盤」第 87 回日本生化学会、2014/10/16、国立京都国際会館(京都府京都市)

石谷隆一郎 「炎症応答に関わる因子の構造生物学」第 87 回日本生化学会、2014/10/16、国立京都国際会館(京都府京都市)

武川睦寛 「癌および Ras/MAPK 症候群における MEK 変異体の異常活性化機構と抗がん剤抵抗性」日本薬学会第 134 年会、2014/3/30、熊本大学(熊本県熊本市)

石谷隆一郎 「シグナル伝達にかかわる因子 Autotaxin の構造ベース創薬」日本薬学会第 134 年会、2014/3/30、熊本大学(熊

本県熊本市)

武川睦寛「翻訳後修飾による細胞内シグナル伝達ネットワークと細胞機能の制御」第5回日本細胞生物学会シンポジウム、2013/4/8、ウインクあいち(愛知県名古屋市)

市川一寿「細胞内3次元空間がNF- $\kappa$ Bの振動に与える影響」第86回日本生化学会シンポジウム、2013/9/12、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

徳永文稔「直鎖状コピキチン化を介したNF- $\kappa$ Bシグナルの制御と病態との関連」第86回日本生化学会シンポジウム、2013/9/12、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

井上純一郎「核と細胞質の間で振動する転写因子NF- $\kappa$ Bの生物学」日本応用数理学会2012年度年会、2012/9/4、稚内全日空ホテル(北海道稚内市)

井上純一郎「Identification of p47 as a negative regulator of NF- $\kappa$ B」第34回日本分子生物学会年会、2011/12/16、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

市川一寿「Oscillation of transcription factor NF- $\kappa$ B: Causal function or inevitable consequence? An implication from computer simulations」第34回日本分子生物学会年会、2011/12/16、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

武川睦寛「A novel role of the stress-responsive MAP kinase pathways in regulation of the numeral integrity of centrosomes」第34回日本分子生物学会年会、2011/12/16、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

井上純一郎「Critical roles of NF- $\kappa$ B activation in breast cancer development」第70回日本癌学会学術総会、2011/9/30、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

武川睦寛「Regulation of ERK signaling and cell transformation by protein SUMOylation」第70回日本癌学会学術総会、2011/9/30、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

高橋雅英「Role of the Akt substrate Girdin in cell motility」第70回日本癌学会学術総会、2011/9/30、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

井上純一郎「E3コピキチンリガーゼTRAF6によるNF- $\kappa$ Bシグナルの伝達機構」第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、2010/9/13、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

徳永文稔「直鎖状ポリコピキチン化によるNF- $\kappa$ B活性化制御と疾患」第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、2010/9/13、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

高橋雅英「Akt/Girdinシグナル伝達系による血管新生、新生内膜形成の制御」第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、2010/9/13、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

武川睦寛「蛋白質SUMO化によるMAPKシグナルと発癌の制御」第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、2010/9/13、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

[図書](計1件)

Jun-ichiro Inoue・Mutsuhiro Takekawa編集、Springer出版「Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling」2015

[その他]

ホームページ

「修飾シグナル病」

<http://shushoku-signal.com/>

アウトリーチ活動

前橋まちなかキャンパス(前橋市商工会議所主催)での講演(徳永文稔)

東京学芸大学附属高校(井上純一郎)

茨城県立緑岡高等学校(武川睦寛)

群馬県立高崎女子高校(徳永文稔)

NHK名古屋文化センター大河講座「ひとの大学」での講演(高橋雅英)

明治学院東村山高等学校キャリアガイダンスでの講演(井上純一郎)

サイエンスカフェ札幌 specialの開催(井上純一郎・武川睦寛・市川一寿)

名古屋大学環境医学研究所 市民公開講座2011「癌の新たな治療戦略」

(武川睦寛・山岡昇司)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

井上 純一郎 (INOUE Jun-ichiro )

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70176428

### (2)研究分担者

武川 睦寛 (TAKEKAWA Mutsuhiro )

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：30322332

### (3)連携研究者

山岡 昇司 (YAMAOKA Shoji )

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：90263160

高橋 雅英 (TAKAHASHI Masahide )

名古屋大学・医学(系)研究科・教授

研究者番号：40183446

石谷 隆一郎 (ISHITANI Ryuichiro)  
東京大学・理学(系)研究科・准教授  
研究者番号：90361568

徳永 文稔 (TOKUNAGA Fuminori)  
群馬大学・生体調節研究所・教授  
研究者番号：00212069

市川 一寿 (ICHIKAWA Kazuhisa)  
東京大学・医科学研究所・特任教授  
研究者番号：20343626

尾山 大明 (OYAMA Masaaki)  
東京大学・医科学研究所・准教授  
研究者番号：30422398