

令和 3 年 5 月 27 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：2016～2020

課題番号：16H06578

研究課題名(和文)高精度プロテオミクスによるシグナル伝達制御機構の数理システム解析

研究課題名(英文) System-level analysis of signal transduction mechanisms by high-resolution proteomics

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高精度nanoLC-MS/MSシステムによってヒトがん細胞におけるユビキチン化及びアセチル化プロテオームを包括的に検出可能な分析プラットフォームを確立した。また、翻訳後修飾の活性変動データに基づく体系的なタンパク質相互作用ネットワーク解析を行うため、修飾部位レベルの制御ネットワークをin silicoで再構成する情報解析プラットフォームPost Translational Modification mapper (PTMapper)を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シグナル伝達系は細胞の運命決定を担う最も重要な生命制御システムの一つであり、リン酸化やユビキチン化・アセチル化をはじめとする多様なタンパク質翻訳後修飾による複雑かつ精細な相互作用ネットワークがその動的な駆動力として機能している。本研究によってシグナル伝達制御を担う主要翻訳後修飾に関する大規模同定・定量分析プラットフォームが確立され、被修飾部位ごとの詳細な活性変動を基盤とする次世代の数理モデル・統計モデル解析研究に資するプロテオーム情報基盤を構築することができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we established an analytical platform to perform global ubiquitination and acetylation proteome analyses of human cancer cells using high-resolution nanoflow liquid chromatography-tandem mass spectrometry (nanoLC-MS/MS) system. We also developed a bioinformatical platform named 'Post Translational Modification mapper (PTMapper)' to reconstruct regulatory protein-protein interaction relations at the protein modification level towards systematic network analysis based on PTM-oriented quantitative activation data,

研究分野：プロテオミクス

キーワード：プロテオーム シグナル伝達 癌

## 1. 研究開始当初の背景

シグナル伝達系は細胞の運命決定を担う最も重要な生命制御システムの一つであり、リン酸化やユビキチン化・アセチル化をはじめとするタンパク質翻訳後修飾による精細な制御に基づく複雑な相互作用ネットワークによって、転写・翻訳をはじめとする基本的な生命活動の駆動力として機能している。がんをはじめとする多くの疾患はこの複雑な生命システムの制御異常・破綻を起点としていることから、各種疾患に関与する情報伝達ネットワークの異常を理論的に制御するためには、シグナル伝達系を構成しているタンパク質群やそれらが織り成す複合体に関する包括的な理解のみならず、翻訳後修飾による微細な制御を包含した統合的なネットワーク解析を通してシステムとしての作動原理を明らかにすることが必要不可欠である。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、細胞外部からの刺激入力や阻害剤による摂動によって変動するシグナル複合体やそれらのリン酸化、ユビキチン化、アセチル化等の翻訳後修飾レベルを網羅的・統合的に計測する高深度定量プロテオーム解析基盤を確立すると共に、得られる大規模な同定・定量情報に基づいて鍵となるシグナル制御を統計科学的に抽出する情報解析方法論を構築し、分子細胞生物学的手法による詳細な機能解析、並びに数理モデルによる精密な反応制御パラメータ解析と相互に連携するオミクス情報解析基盤の構築を行う。

## 3. 研究の方法

培養細胞株に対して SILAC 法により安定同位体ラベルを導入し、リン酸化・ユビキチン化・アセチル化ペプチドに関する生化学的精製系の確立、及び nanoLC-MS/MS システムによる大規模計測系の構築を行う。取得した大規模活性変動情報を基に Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) によるパスウェイ解析及び Ingenuity Pathway Analysis (IPA) によるネットワーク解析により、重要なハブとして機能している候補因子を統計科学的に抽出する一連の情報解析基盤を構築する。また、本研究計画で取得される翻訳後修飾部位レベルでの活性変動データに基づく制御解析を行うため、Cytoscape 等の視覚化プラットフォームを用いて各種タンパク質相互作用データベース並びに酵素・基質相関データベースから翻訳後修飾部位レベルの制御関係を *in silico* で再構成し、高解像度のネットワーク解析を行うための新たな情報解析プラットフォームを開発する。

## 4. 研究成果

シグナル伝達系は細胞の運命決定を担う最も重要な生命制御システムの一つであり、リン酸化をはじめとするタンパク質翻訳後修飾を駆使した時空間相互作用ネットワークによって転写・翻訳をはじめとする基本的な生命機能を巧妙に制御している。近年、ショットガンプロテオミクスによる包括的な分子動態計測によって得られる大規模データを統合して、鍵となる分子間相互作用を統計科学的・数理科学的に導出する情報解析技術が生命現象の体系的な理解に必要不可欠になってきており、これらの方法論の革新ががんをはじめとする疾患研究を次の段階に押し進める大きな原動力となりつつある。各種疾患に関与する情報伝達ネットワークの異常を理論的に解明するためには、シグナル伝達系を構成しているタンパク質群やそれらが織り成す複合体に関する個々の詳細な機能解析のみならず、系全体の分子群に関する包括的かつ定量的な動態解析を通してシステムとしての作動原理を明らかにすることが肝要であることから、我々のグループでは SILAC 法を基盤とする精密時系列定量リン酸化プロテオーム解析 (Oyama et al., *Mol. Cell. Proteomics*, 8: 226-231, 2009) や、リン酸化ダイナミクスデータに基づく数理モデル解析 (Tasaki et al., *PLoS One*, 5: e13926, 2010)、時系列遺伝子発現情報との統合ネットワーク解析 (Oyama et al., *J. Biol. Chem.*, 286: 818-829, 2011) 等、リン酸化シグナルに焦点を当てたシステム生物学的方法論に関する研究成果を多数報告してきた。

本研究では、代表的な翻訳後修飾でありながらリン酸化と比較して包括的な解析が進んでいないユビキチン化及びアセチル化に関して、微量の被修飾ペプチドを高精度かつ包括的に検出可能な分析プラットフォームを確立し、13 種類のヒトがん細胞における大規模なユビキチン化・アセチル化統合プロテオーム解析を実施した結果、5,000 種類を超えるユビキチン化ペプチド、並びに 1,600 種類以上のアセチル化ペプチドを同定すると共に全体で約 900 種類の新規被修飾部位を検出することに成功した。大変興味深いことに、生命維持の根幹に関与する Actin、Elongation factor、Histone 等の因子を含む 141 種類のタンパク質に関しては、236 か所のリシン残基においてユビキチン化及びアセチル化双方の修飾を受けていることが明らかとなった。また、取得したユビキチン化・アセチル化プロテオームデータを用いて被修飾リシン残基の周辺配列に関する

モチーフ解析を行った結果、アセチル化に関してグルタミン酸やアスパラギン酸等の酸性アミノ酸が被修飾部位周辺に高度に濃縮されていることが示され、パスウェイレベルでは翻訳制御に関与する EIF2 やユビキチンに関連するシグナル経路がユビキチン化及びアセチル化双方で統計科学的に有意に濃縮されていることが明らかとなった ( 図 1 ) ( Kozuka-Hata et al., *Biomolecules*, 10: E411, 2020 )。

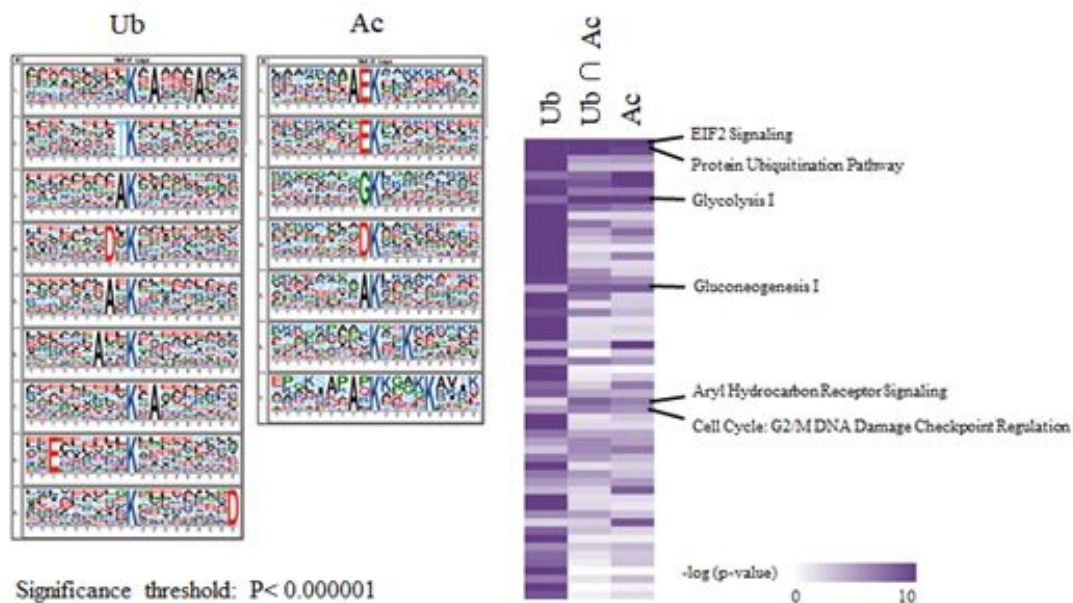


図 1: ユビキチン化・アセチル化プロテオームデータに基づくモチーフ解析及びパスウェイ解析

また、翻訳後修飾レベルでの活性変動データに基づく体系的なタンパク質相互作用ネットワーク解析を行うため、大規模定量リン酸化プロテオームデータから翻訳後修飾部位レベルの制御関係を *in silico* で再構成する情報解析プラットフォーム Post Translational Modification mapper (PTMapper) を開発し、翻訳後修飾に基づく相互作用ネットワーク制御をシステムレベルで可視化する新たな情報解析基盤を構築した ( 図 2 ) ( Narushima et al., *Bioinformatics*, 32: 2083-2088, 2016 )。

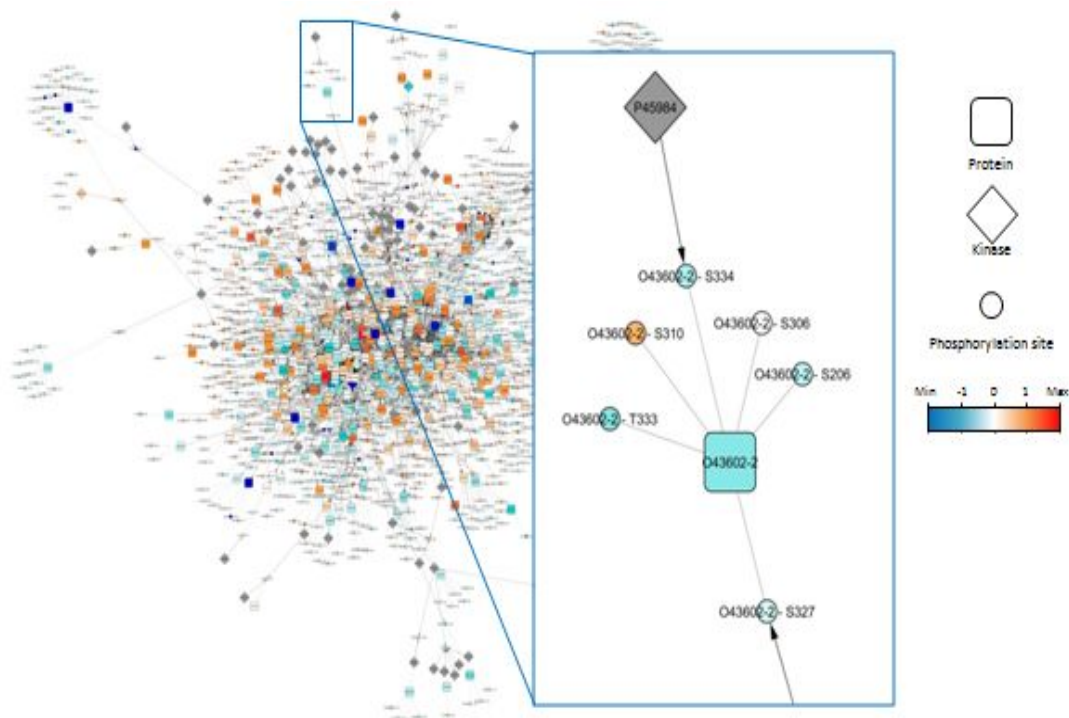


図 2: リン酸化部位の活性変動情報に基づいて再構成されたタンパク質相互作用ネットワーク

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Sasou A, Yuki Y, Honma A, Sugiura K, Kashima K, Kozuka-Hata H, Nojima M, Oyama M, Kurokawa S, Maruyama S, Kuroda M, Tanoue S, Takamatsu N, Fujihashi K, Goto E, Kiyono H	4. 巻 22
2. 論文標題 Comparative whole-genome and proteomics analyses of the next seed bank and the original master seed bank of MucorRice-CTB 51A line, a rice-based oral cholera vaccine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12864-020-07355-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe M, Arii J, Takeshima K, Fukui A, Shimojima M, Kozuka-Hata H, Oyama M, Minamitani T, Yasui T, Kubota Y, Takekawa M, Kosugi I, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Mori Y, Kawaguchi Y	4. 巻 95
2. 論文標題 Prohibitin-1 Contributes to Cell-to-Cell Transmission of Herpes Simplex Virus 1 via the MAPK/ERK Signaling Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 e01413-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/JVI.01413-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsuboi Y, Oyama M, Kozuka-Hata H, Ito A, Matsubara D, Murakami Y	4. 巻 529
2. 論文標題 CADM1 suppresses c-Src activation by binding with Cbp on membrane lipid rafts and intervenes colon carcinogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 854 ~ 860
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.05.103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tatebayashi K, Yamamoto K, Tomida T, Nishimura A, Takayama T, Oyama M, Kozuka Hata H, Adachi Akahane S, Tokunaga Y, Saito H	4. 巻 39
2. 論文標題 Osmostress Enhances Activating Phosphorylation of Hog1 MAP Kinase by Mono-Phosphorylated Pbs2 MAP2K	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO J	6. 最初と最後の頁 e103444
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embj.2019103444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kozuka-Hata H, Kitamura A, Hiroki T, Aizawa A, Tsumoto K, Inoue J, Oyama M	4. 巻 10
2. 論文標題 System-Wide Analysis of Protein Acetylation and Ubiquitination Reveals a Diversified Regulation in Human Cancer Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10030411	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuboyama K, Osaki T, Matsuura-Suzuki E, Kozuka-Hata H, Okada Y, Oyama M, Ikeuchi Y, Iwasaki S, Tomari Y	4. 巻 18
2. 論文標題 A Widespread Family of Heat-Resistant Obscure (Hero) Proteins Protect Against Protein Instability and Aggregation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Biol	6. 最初と最後の頁 e3000632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3000632	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Narita K, Nagatomo H, Kozuka-Hata H, Oyama M, Takeda S	4. 巻 23
2. 論文標題 Discovery of a Vertebrate-Specific Factor that Processes Flagellar Glycolytic Enolase during Motile Ciliogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 100992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.100992	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takano R, Kozuka-Hata H, Kondoh D, Bochimoto H, Oyama M, Kato K	4. 巻 19
2. 論文標題 A High-Resolution Map of SBP1 Interactomes in Plasmodium falciparum-infected Erythrocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 703 ~ 714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.07.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoki M, Koga K, Miyazaki M, Hamasaki M, Koshikawa N, Oyama M, Kozuka-Hata H, Seiki M, Toole BP, Nabeshima K	4. 巻 19
2. 論文標題 CD73 complexes with emprin to regulate MMP-2 production from co-cultured sarcoma cells and fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-6127-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Seiki M, Koshikawa N	4. 巻 1731
2. 論文標題 Identification of Proteolytic Cleavage Sites of EphA2 by Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase on the Surface of Cancer Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 29 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7595-2_3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita T, Kozuka-Hata H, Hori Y, Takeuchi J, Kubo T, Oyama M	4. 巻 13
2. 論文標題 Shotgun proteomics deciphered age/division of labor-related functional specification of three honeybee ( <i>Apis mellifera</i> L.) exocrine glands	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0191344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0191344	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue D, Fujino T, Sheridan P, Zhang YZ, Nagase R, Horikawa S, Li Z, Matsui H, Kanai A, Saika M, Yamaguchi R, Kozuka-Hata H, Kawabata KC, Yokoyama A, Goyama S, Inaba T, Imoto S, Miyano S, Xu M, Yang FC, Oyama M, Kitamura T	4. 巻 32
2. 論文標題 A novel ASXL1-OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1327 ~ 1337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0083-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koyanagi N, Kato A, Takeshima K, Maruzuru Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Arii J, Kawaguchi Y	4. 巻 92
2. 論文標題 Regulation of Herpes Simplex Virus 2 Protein Kinase UL13 by Phosphorylation and Its Role in Viral Pathogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 e00807-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00807-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato A, Oda S, Watanabe M, Oyama M, Kozuka-Hata H, Koyanagi N, Maruzuru Y, Arii J, Kawaguchi Y	4. 巻 92
2. 論文標題 Roles of the Phosphorylation of Herpes Simplex Virus 1 UL51 at a Specific Site in Viral Replication and Pathogenicity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 e01035-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01035-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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, Kitamura T	4. 巻 9
2. 論文標題 Mutant ASXL1 cooperates with BAP1 to promote myeloid leukaemogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 2733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05085-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oishi K, Yamayoshi S, Kozuka-Hata H, Oyama M, Kawaoka Y	4. 巻 24
2. 論文標題 Acetylation by NatB Is Required for the Shutoff Activity of Influenza A Virus PA-X	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 851 ~ 860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.06.078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzawa M, Noguchi K, Nishi K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Ui-Tei K	4. 巻 429
2. 論文標題 Comprehensive Identification of Nuclear and Cytoplasmic TNRC6A-Associating Proteins	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Mol Biol	6. 最初と最後の頁 3319 ~ 3333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmb.2017.04.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Contu VR, Hase K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Fujiwara Y, Kabuta C, Takahashi M, Hakuno F, Takahashi SI, Wada K, Kabuta T	4. 巻 130
2. 論文標題 Lysosomal targeting of SIDT2 via multiple Yxx motifs is required for SIDT2 function in the process of RNautophagy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cell Sci	6. 最初と最後の頁 2843 ~ 2853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.202481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saitoh SI, Abe F, Kanno A, Tanimura N, Mori Saitoh Y, Fukui R, Shibata T, Sato K, Ichinohe T, Hayashi M, Kubota K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Kikko Y, Katada T, Kontani K, Miyake K	4. 巻 8
2. 論文標題 TLR7 mediated viral recognition results in focal type I interferon secretion by dendritic cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 1592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01687-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Y, Kurokawa S, Kozuka-Hata H, Tokuhara D, Mejima M, Kuroda M, Oyama M, Nishimaki-Mogami T, Teshima R, Kiyono H.	4. 巻 76
2. 論文標題 Differential analyses of major allergen proteins in wild-type rice and rice producing a fragment of anti-rotavirus antibody	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Regul Toxicol Pharmacol	6. 最初と最後の頁 128-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yrtph.2016.01.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Hirano A, Nakagawa T, Yoshitane H, Oyama M, Kozuka-Hata H, Lanjakornsiripan D, Fukada Y	4. 巻 11
2. 論文標題 USP7 and TDP-43: Pleiotropic Regulation of Cryptochrome Protein Stability Paces the Oscillation of the Mammalian Circadian Clock	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0154263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0154263	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Narushima Y, Kozuka-Hata H, Tsumoto K, Inoue J, Oyama M	4. 巻 32
2. 論文標題 Quantitative phosphoproteomics-based molecular network description for high-resolution kinase-substrate interactome analysis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 2083-2088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bioinformatics/btw164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto T, Horikawa DD, Saito Y, Kuwahara H, Kozuka-Hata H, Shin-I T, Minakuchi Y, Ohishi K, Motoyama A, Aizu T, Enomoto A, Kondo K, Tanaka S, Hara Y, Koshikawa S, Sagara H, Miura T, Yokobori S, Miyagawa K, Suzuki Y, Kubo T, Oyama M, Kohara Y, Fujiyama A, Arakawa K, Katayama T, Toyoda A, Kunieda T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Extremotolerant tardigrade genome and improved radiotolerance of human cultured cells by tardigrade-unique protein	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 12808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms12808	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Masaaki Oyama and Hiroko Kozuka-Hata
2. 発表標題 Integrative network analysis of cancer cell signaling by high-resolution proteomics
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾山 大明、秦 裕子
2. 発表標題 高精度翻訳後修飾プロテオミクスによるシグナルネットワーク解析
3. 学会等名 第71回日本電気泳動学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Kozuka-Hata, Tomoko Hiroki, Aya Kitamura, Aiko Aizawa, Naoaki Miyamura, Kouhei Tsumoto, Jun-ichiro Inoue and Masaaki Oyama
2. 発表標題 High-resolution proteomic analysis of EGF-regulated ubiquitination dynamics in human cancer cells
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秦 裕子、廣木 朋子、北村 亜矢、相澤 愛子、宮村 尚明、津本 浩平、井上 純一郎、尾山 大明
2. 発表標題 ヒトがん細胞におけるEGF刺激依存的プロテオームダイナミクスの高深度動態解析
3. 学会等名 第16回日本臨床プロテオゲノミクス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秦 裕子、北村 亜矢、廣木 朋子、相澤 愛子、津本 浩平、井上 純一郎、尾山 大明
2. 発表標題 翻訳後修飾プロテオミクスによるがん化シグナルネットワーク解析
3. 学会等名 第15回日本臨床プロテオゲノミクス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秦 裕子、北村 亜矢、廣木 朋子、相澤 愛子、宮村 尚明、小嶋 由希子、津本 浩平、井上 純一郎、尾山 大明
2. 発表標題 リシンアセチル化及びユビキチン化が規定する細胞応答ネットワークの時系列プロテオーム解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾山 大明、秦 裕子
2. 発表標題 Pulsed SILAC法を用いた癌細胞内タンパク質ターンオーバーのプロテオーム解析
3. 学会等名 数理腫瘍学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秦 裕子
2. 発表標題 Proteome-wide analysis of lysine acetylation and ubiquitination reveals critical signaling regulation in cancer cells
3. 学会等名 第2回ユビキチン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Oyama
2. 発表標題 Integrative analysis of cancer cell signaling networks by post-translational modification-directed proteomics
3. 学会等名 1st International symposium on interdisciplinary approaches to integrative understanding of biological signaling networks (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Kozuka-Hata
2. 発表標題 Proteome-wide analysis of lysine acetylation and ubiquitination reveals critical signaling regulation in cancer cells
3. 学会等名 1st International symposium on interdisciplinary approaches to integrative understanding of biological signaling networks (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Oyama
2. 発表標題 Integrative network analysis of phosphorylation-dependent signaling dynamics in cancer cells
3. 学会等名 Core to Core meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Kozuka-Hata
2. 発表標題 System-wide analysis of lysine modification sites based on large-scale cellular proteome data
3. 学会等名 Core to Core meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Oyama and Hiroko Kozuka-Hata
2. 発表標題 Systematic discovery of cancer biomarkers by integrative post-translational modification-directed proteomics
3. 学会等名 Mass Spectrometry and Proteomics 2018 (MSP2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小塚(秦) 裕子、北村 亜矢、廣木 朋子、相澤 愛子、津本 浩平、井上 純一郎、尾山 大明
2. 発表標題 大規模ユビキチン化及びアセチル化プロテオーム解析によるシグナル伝達制御機構の解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾山 大明、秦 裕子
2. 発表標題 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ネットワーク解析
3. 学会等名 数理腫瘍学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaaki Oyama and Hiroko Kozuka-Hata
2. 発表標題 Comprehensive network analysis of cancer cell signaling through systematic integration of post-translational modification dynamics
3. 学会等名 12th International Symposium of the Institute Network (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小塚(秦) 裕子、廣木 朋子、北村 亜矢、市倉 慎也、津本 浩平、井上 純一郎、尾山 大明
2. 発表標題 大規模細胞プロテオームデータを用いた包括的ユビキチン結合モチーフ解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾山 大明
2. 発表標題 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ネットワーク解析
3. 学会等名 新学術領域「数理シグナル」 第一回公開シンポジウム「数理シグナル」学術領域の創出（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾山 大明
2. 発表標題 大規模翻訳後修飾情報に基づくインタラクティブ解析
3. 学会等名 新学術領域「数理シグナル」 第一回公開シンポジウム「数理シグナル」学術領域の創出
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秦 裕子
2. 発表標題 膠芽腫幹細胞情報伝達系の数理システム解析
3. 学会等名 新学術領域「数理シグナル」 第一回公開シンポジウム「数理シグナル」学術領域の創出
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masaaki Oyama
2. 発表標題 Phosphoproteomics-based Network Analysis of Cancer Cell Signaling Regulation
3. 学会等名 The 8th Asia Oceania Human Proteome Organization (AOHUP0) Congress（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 秦 裕子、成島 悠太、廣木 朋子、那須 亮、津本 浩平、井上 純一郎、秋山 徹、尾山 大明
2. 発表標題 高深度定量リン酸化プロテオミクスと大規模インタラクトーム情報を基盤とする膠芽腫幹細胞情報伝達系の統合ネットワーク解析
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Masaaki Oyama and Hiroko Kozuka Hata	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 in press
3. 書名 Methods of Mathematical Oncology	

1. 著者名 Hiroko Kozuka Hata and Masaaki Oyama	4. 発行年 2017年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 318
3. 書名 Applications of RNA-Seq and Omics Strategies - From Microorganisms to Human Health	

1. 著者名 秦 裕子、尾山 大明、井上 純一郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 医用工学ハンドブック	

1. 著者名 尾山 大明、秦 裕子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 540
3. 書名 in silico創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術	

1. 著者名 尾山 大明、秦 裕子	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 239
3. 書名 実験医学増刊 生命科学で使える はじめての数理モデルとシミュレーション	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学医科学研究所附属疾患プロテオミクスラボラトリー  <a href="https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/mpl/top.html">https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/mpl/top.html</a></p> <p>東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻疾患蛋白質工学分野  <a href="http://www.cbms.k.u-tokyo.ac.jp/lab/oyama.html">http://www.cbms.k.u-tokyo.ac.jp/lab/oyama.html</a></p>
---

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	秦 裕子  (Kozuka-Hata Hi roko)  (80401256)	東京大学・医科学研究所・技術専門員    (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件



8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------