

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06302

研究課題名（和文）炎症疾患の代謝アダプテーション

研究課題名（英文）Metabolic adaptation of inflammatory diseases

研究代表者

岡田 眞里子（OKADA, MARIKO）

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号：10342833

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 116,200,000円

研究成果の概要（和文）：NF-κB転写因子は、炎症や免疫応答において多様な遺伝子発現を誘起するが、その分子基盤には不明な点が多い。本研究では、免疫B細胞、乳がん細胞、アトピー性皮膚炎のモデルを用い、イメージングや次世代シーケンスから得られる多様なオミクスデータを定量的に解析することで、NF-κBの機能発現を明らかにした。その結果、NF-κBによる標的遺伝子の発現増強には、エンハンサーやプロモーター領域におけるクロマチンの開口とNF-κB分子のDNA結合数が重要であることが示された。また、NF-κBは、液液相分離（LLPS）様の状態を核内に引き起こし、遺伝子発現の細胞不均一性を増大させることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症疾患や免疫応答において、NF-κB転写因子は重要な働きを示す。このような疾患において、特に問題となるのは、ある時突然に症状が現れ、それがなかなかもとに戻らない状態になることである。このような反応は、体内の反応が閾値を超えたため、症状となって現れると考えられているが、NF-κBはこの閾値の決定機構に重要な役割を果たすことが明らかになった。特に、細胞核内に存在するNF-κB量とDNAの状態がNF-κBが結合しやすいかどうかによって、この制御が決定される。特に、アトピー性皮膚炎などにおいては、細菌の感染などを防ぎ、NF-κBの核内量を減らすことが重要になる。

研究成果の概要（英文）：NF-κB transcription factor controls induction of various genes in inflammation and immune response, however, their molecular basis largely remains unclear. In this study, we clarified the functional mechanism of NF-κB by quantitatively analyzing various omics data obtained from next-generation sequences using immune B cells, breast cancer cells, and atopic dermatitis animal models. As a result, it was shown that the chromatin opening in the enhancer and promoter regions and the number of DNA bindings of the NF-κB molecule are important for enhancing the expression of the target gene by NF-κB. It was also shown that NF-κB induces liquid-liquid phase separation (LLPS)-like molecular interactions in the nucleus and increases cellular heterogeneity in gene expression.

研究分野：システム生物学

キーワード：シグナル伝達 炎症 免疫応答 NF-κB オミクス

1. 研究開始当初の背景

研究代表者はシグナル伝達による細胞制御機構の解明を目的として、環境因子作用のトランスオミクス解析と数理モデルによるデータ統合を行ってきた。炎症疾患モデルマウスや、がん、免疫細胞を対象として、オミクスデータを取得、統計モデルや微分方程式モデルを用いてデータを統合し、コンピュータシミュレーションを駆使した細胞分化機構および制御因子の同定に成功している。特に、シグナル伝達系と転写ネットワークのモデル統合解析に関しては、シグナル伝達系内の脆弱な反応をシミュレーションにより同定し、実験的に改変することにより、転写ネットワークを改変させることに成功している。本研究では、炎症疾患と代謝の連動に注目したトランスオミクス解析を行い、炎症の発症、沈静化および慢性化における代謝の関わりを明らかにすることとした。

特に、NF-kappaB 転写因子の遺伝子発現制御に関しては、シグナル伝達系による活性化の閾値制御機構や細胞質-核内移行の振動において、これまでのノックアウトの実験だけでなく、定量的なオミクス解析を加えることで、NF-kappaB の持つ選択的な細胞制御機構が明らかにできると考えた。よって、炎症、免疫疾患において NF-kappaB の活性化動態に注目し、研究を進めることとした。

2. 研究の目的

細胞は環境の情報を集約し、遺伝子発現や代謝の活性化を介して、細胞の恒常性の維持と適応を行う。免疫システムにおいては、シグナル伝達、転写、翻訳、代謝の制御に細胞間の相互作用が中心的役割を果たし、高次のネットワークの秩序を保っている。本研究では、慢性炎症、免疫応答、免疫応答脱制御に関わる細胞や組織におけるトランスクリプトーム、エピゲノム、プロテオーム、メタボロームのトランスオミクス解析を行い、免疫細胞や周辺細胞の相互作用における代謝の役割を明らかにすることを目的とする。数理モデルを用いたオミクスデータの統合とシミュレーション解析を通じて、免疫トランスオミクスネットワークにおける代謝アダプテーションの制御機構の理解と疾患操作を目指す。

代謝アダプテーション解析のため、モデルマウスや細胞モデルを用い、これらをトランスオミクス解析に供する。トランスクリプトーム、エピゲノム、プロテオーム、メタボロームの解析を行う。これらのオミクスデータから、疾患や細胞運命制御に関わる遺伝子の発現制御機構を予測する。また、メタボローム解析により、環境変化や遺伝子摂動によるシグナルと代謝物の動的な関係を定量的に明らかにする。トランスクリプトーム、エピゲノム、プロテオーム、メタボローム変化を直接的、間接的に統合することにより、疾患システムにおける入出力関係と疾患マーカーとなりうる遺伝子を明らかにする。また、本研究では、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの階層間にわたる解析を統合的に行う数学的および情報科学的方法論の開発も目的とした。このことから、データ駆動型の知識発見を促進するアルゴリズムおよびソフトウェアの開発を行うこととした。

3. 研究の方法

免疫 B 細胞、乳がん細胞、アトピー性皮膚炎や遺伝的疾患などの動物モデルをそれぞれ用い、次世代シーケンスから得られるトランスクリプトーム、エピゲノム、一細胞トランスクリプトーム、一細胞エピゲノム (ATAC-seq) やメタボロームの統合オミクス情報解析を行った。また予測された重要因子に関しては、分子ネットワークの微分方程式モデルを構築し、シミュレーションを行い、ネットワークにおける入出力の定量的な関係、制御機構、操作標的分子・領域の同定を行い、他の実験手法を取り入れながら、検証を行った。

具体的には、免疫 B 細胞においては、抗 BCR 抗体を刺激したマウスおよびニワトリ B 細胞を用いたトランスクリプトーム、エピゲノム、一細胞トランスクリプトーム、ATAC-seq 解析を行った。また、イメージングを用いて、核内の NF-kappaB 量をモニターし、転写と核内 NF-kappaB との関係を追跡した。

乳がん細胞では、TNF-alpha を刺激した MCF7 乳がん細胞を用い、トランスクリプトーム、エピゲノム、メタボローム解析を行った。特に、NF-kappaB の負の制御因子として考えられてきた I-kappaB の遺伝子発現に対する機能、また、I-kappaB ノックダウン時における細胞フェノタイプと代謝制御の関係を探索的に追求した。

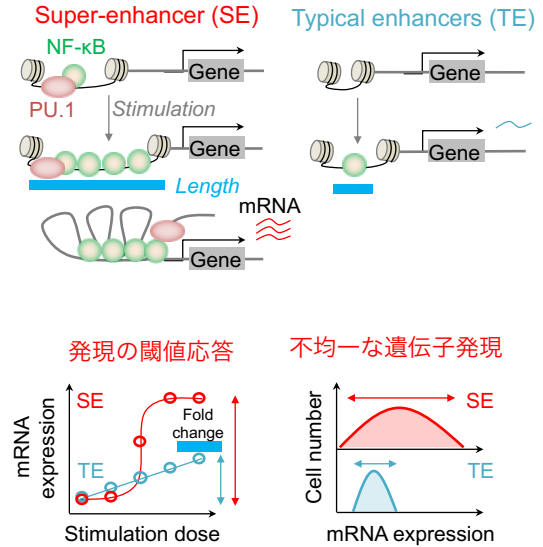
アトピー性皮膚炎のマウスモデルは、皮膚特異的な STAT3 欠損系を用い、NF-kappaB と炎症増悪との関係を調べた。

また、遺伝的疾患においては、指定難病である 22q11.2 欠失症候群に類似したフェノタイプを示す CRK/CRKL 遺伝子欠損マウスモデルを用い、代謝との関係を調べた。

4. 研究成果

(1) B細胞を用いた NF-kappaB の転写制御機構

NF-kappaB 転写因子は、炎症や免疫応答において多様な遺伝子発現制御を担うが、その制御機構は未だ不明な点が多い。そこで、NF-kappaB に関わる遺伝子発現制御を次世代シーケンスから得られる多様なオミクスデータを定量的に解析することで、NF-kappaB の機能発現を明らかにすることを試みた。抗 BCR 抗体で刺激した免疫 B 細胞のトランスクリプトーム、エピゲノム、一細胞トランスクリプトーム、一細胞エピゲノム (ATAC-seq) の統合オミクス情報解析を進めたところ、NF-kappaB による標的遺伝子の発現増強には、スーパーエンハンサーと呼ばれるエンハンサーが集めた領域のクロマチンが幅広く開き、その領域に NF-kappaB 分子が多数結合することが必要ことがわかった (Michida et al. Cell Reports 2020) (右図)。さらに、一細胞 ATAC-seq のクロマチン開口領域の相関解析から、抗 BCR 抗体の細胞刺激によって引き起こされた核内高次構造の変化に基づくエンハンサー領域における DNA コンタクトの多さが、遺伝子発現の細胞間のばらつき (不均一性) を増大させることが示された。このような遺伝子発現の強度や細胞間のばらつきは、典型的なエンハンサーでは、スーパーエンハンサーほど顕著ではなかった。RelA-GFP を用いたライブセルイメージングの結果からは、スーパーエンハンサーが関与する細胞不均一な遺伝子発現には、NF-kappaB を介した液液相分離 (LLPS) が関与することが LLPS 阻害剤等の添加実験の結果から示唆された (Wibisana et al. PLoS Genetics 2022)。



(2) I-kappaB の遺伝子発現および代謝に対する機能

TNF-alpha 処理した MCF-7 細胞を用いたトランスクリプトームおよび ATAC-seq の解析では、これまで、NF-kappaB の負の制御因子として知られる I-kappaB が、NF-kappaB による発現誘導遺伝子に対してむしろ正に働くことが明らかになった。これらの結果から、炎症性の遺伝子が過剰に発現誘導されないようにブレーキを掛ける転写制御様式があることが明らかになった。また数理モデルを用いた解析では、早期から後期発現と時間が経つにつれて、その遺伝子発現の制御様式が複雑化することが示された。これらの結果は、TNF に対する上皮系細胞の炎症性反応において、I-kappaB が複雑な役割を担っていることを示した。 (Ando et al. npj Syst. Biol. Appl. 2021)。

また、乳がん MCF7 細胞において、I-kappaB のノックダウンおよび TNF-alpha 刺激で持続的な NF-kappaB の活性化を誘導した結果、細胞サイズの増大、SA-beta-gal 活性の増加、SASP 発現の亢進、サイクリン D の発現減少および細胞増殖の抑制が見られた。さらに、メタボロームおよびトランスクリプトーム解析で、NF-kappaB の持続的活性化による代謝変化を探索したところ、プリン代謝等の変化が明らかになった。このことは、NF-kappaB の核内動態変化と代謝および老化との新規の経路を表しており、今後モデルマウス等を用いた解析を行っていく。

(3) 疾患動物モデルを用いたオミクス解析

アトピー性皮膚炎症状を示す皮膚特異的な STAT3 遺伝子欠損マウスを用い、トランスクリプトームを主としたデータ駆動型研究により、炎症の発症は遺伝的要因をきっかけとして生じるものの、その悪性化と慢性化は環境要因 (細菌感染) による NF-kappaB 活性化により起こること (Two Hits モデル) を見出した。すなわち、遺伝子欠損により、皮膚のトランスオミクスネットワークが不安定 (回復可能な一過性状態) になり、そこに細菌感染が加わると、ネットワークが別の安定状態に遷移し順応することにより (回復し難い慢性化状態)、炎症の悪性化が起こると考えられた (Miyachi et al. Frontiers in Immunology 2021)。このことをもとにインペリアルカレッジロンドンとの共同研究を行い、数理モデルを用いた解析を通じて、アトピー性皮膚炎における炎症の憎悪の動的なメカニズムを明らかにした (Domínguez-Hüttinger, et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017)。

また、指定難病である 22q11.2 欠失症候群に類似したフェノタイプを示す CRK/CRKL 遺伝子欠損マウスモデルを用い、トランスクリプトーム、エピゲノム、メタボロームのオミクス解析を行ったところ、中心糖代謝系の低下が見られ、また、CRK/CRKL 制御下の蛋白質を活性化させることにより、糖代謝障害を含む CRK/CRKL 欠損細胞の形態を回復できたことから、22q11.2 欠失症候群の発症機序の少なくとも一部は、中心糖代謝障害によるものと考えられた (Imamoto et al. Life Science Alliance, 2020)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Kosuke Miyachi, Sewon Ki, Masao Ukai, Yoshie Suzuki, Kentaro Inoue, Wataru Suda, Takeshi Matsui, Yoshihiro Ito, Kenya Honda, Haruhiko Koseki, Osamu Ohara, Reiko J Tanaka, Mariko Okada-Hatakeyama, Masato Kubo	4. 巻 -
2. 論文標題 Essential Role of STAT3 Signaling in Hair Follicle Homeostasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in immunology	6. 最初と最後の頁 4722
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.663177	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 該当する

1. 著者名 Minami Ando, Shigeyuki Magi, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Takeya Kasukawa, Diane Lefaudeux, Alexander Hoffmann, Mariko Okada	4. 巻 7
2. 論文標題 I B is required for full transcriptional induction of some NF B-regulated genes in response to TNF in MCF-7 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NPJ systems biology and applications	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41540-021-00204-7	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 該当する

1. 著者名 Hiroaki Imoto, Sawa Yamashiro, Mariko Okada	4. 巻 25
2. 論文標題 A text-based computational framework for patient-specific modeling for classification of cancers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103944
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2022.103944	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 Hiroaki Imoto, Sawa Yamashiro, Mariko Okada	4. 巻 25
2. 論文標題 A text-based computational framework for patient-specific modeling for classification of cancers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2022.103944	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 Masatoshi Haga, Mariko Okada	4. 巻 479
2. 論文標題 Systems approaches to investigate the role of NF- B signaling in aging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 161-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20210547.	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 Minami Ando, Shigeyuki Magi, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Takeya Kasukawa, Diane Lefaudeux, Alexander Hoffmann, Mariko Okada	4. 巻 7
2. 論文標題 I B is required for full transcriptional induction of some NF B-regulated genes in response to TNF in MCF-7 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NPJ systems biology and applications	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-021-00204-7	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 該当する

1. 著者名 Tomomi Kanazawa, Hiroki Michida, Yuki Uchino, Akari Ishihara, Suxiang Zhang, Sho Tabata, Yutaka Suzuki, Akira Imamoto, Mariko Okada	4. 巻 288
2. 論文標題 Cell shape based chemical screening reveals an epigenetic network mediated by focal adhesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 5613-5628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15840	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 該当する

1. 著者名 Boris N Kholodenko, Mariko Okada	4. 巻 373
2. 論文標題 Reengineering protein-phosphorylation switches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 25-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abj5028	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 該当する

1. 著者名 Michida Hiroki, Imoto Hiroaki, Shinohara Hisaaki, Yumoto Noriko, Seki Masahide, Umeda Mana, Hayashi Tetsutaro, Nikaido Itoshi, Kasukawa Takeya, Suzuki Yutaka, Okada-Hatakeyama Mariko	4. 巻 31
2. 論文標題 The Number of Transcription Factors at an Enhancer Determines Switch-like Gene Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107724 ~ 107724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107724	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 Imoto Hiroaki, Zhang Suxiang, Okada Mariko	4. 巻 12
2. 論文標題 A Computational Framework for Prediction and Analysis of Cancer Signaling Dynamics from RNA Sequencing Data?Application to the ErbB Receptor Signaling Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2878 ~ 2878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12102878	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 Ebata Kyoichi, Yamashiro Sawa, Iida Keita, Okada Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 Building patient specific models for receptor tyrosine kinase signaling networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15831	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 Magi Shigeyuki, Ki Sewon, Ukai Masao, Naito Atsuhiko, Suzuki Yutaka, Okada Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 Mathematical Modeling and Transcriptome Profiling of Breast Cancer Cells During Tamoxifen Treatment Reveal Multiple Trajectories for Resistant Subtypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Research Square	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21203/rs.3.rs-136924/v1	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 Kanazawa Tomomi, Michida Hiroki, Uchino Yuki, Ishihara Akari, Zhang Suxiang, Tabata Sho, Suzuki Yutaka, Imamoto Akira, Okada Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 Cell Shape Based Chemical Screening Reveals an Epigenetic Network Mediated by Focal Adhesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15840	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 該当する

1. 著者名 Hiroki Michida, Hiroaki Imoto, Hisaaki Shinohara, Noriko Yumoto, Masahide Seki, Mana Umeda, Tetsutaro Hayashi, Itoshi Nikaido, Kasukawa Takeya, Yutaka Suzuki, Mariko Okada-Hatakeyama.	4. 巻 -
2. 論文標題 The number of transcription factors at an enhancer determine switch-like gene expression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107724	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 Sufeng Chiang, Jia-Hsin Huang, Huai-Kuang Tsai, Mariko Okada.	4. 巻 -
2. 論文標題 Computational prediction of the signal-dependent gene expression dynamics by integrating bioinformatics and modeling approaches.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letter	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13757	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 該当する

1. 著者名 Akira Imamoto, Sewon Ki, Leiming Li, Kazunari Iwamoto, Venkat Maruthamuthu, John Devany, Ocean Lu, Tomomi Kanazawa, Suxiang Zhang, Takuji Yamada, Akiyoshi Hirayama, Shinji Fukuda, Yutaka Suzuki, Mariko Okada	4. 巻 -
2. 論文標題 Essential role of the Crk family-dosage in DiGeorge-like anomaly and metabolic homeostasis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.201900635	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 該当する

1. 著者名 Rui Liu, Jinzeng Wang, Masao Ukai, Ki Sewon, Pei Chen, Yutaka Suzuki, Haiyun Wang, Kazuyuki Aihara, Mariko Okada-Hatakeyama, Luonan Chen	4. 巻 -
2. 論文標題 Hunt for the tipping point during endocrine resistance process in breast cancer by dynamic network biomarkers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmcb/mjy059.	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 Cortes Ernesto, Lachowski Dariusz, Robinson Benjamin, Sarper Muge, Teppo Jaakko S, Thorpe Stephen D, Lieberthal Tyler J, Iwamoto Kazunari, Lee David A, Okada Hatakeyama Mariko, Varjosalo Markku T, del R?o Hern?ndez Armando E	4. 巻 20
2. 論文標題 Tamoxifen mechanically reprograms the tumor microenvironment via HIF 1A and reduces cancer cell survival	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e46557 ~ e46557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201846557	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 Kimura Shuhei, Tokuhisa Masato, Okada-Hatakeyama Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 [Regular Paper] Inference of Genetic Networks Using Random Forests: Use of Different Weights for Time-Series and Static Gene Expression Data	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. of the 18th IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 98-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/BIBE.2018.00026	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 Suzuki Toru, Kikuguchi Chisato, Nishijima Saori, Nagashima Takeshi, Takahashi Akinori, Okada Mariko, Yamamoto Tadashi	4. 巻 146
2. 論文標題 Postnatal liver functional maturation requires Cnot complex-mediated decay of mRNAs encoding cell cycle and immature liver genes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev168146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.168146	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 Seiki Fujiwara, Midori Hoshizaki, Yu Ichida, Dennis Lex, Etsushi Kuroda, Ken Ishii, Shigeyuki Magi, Mariko Okada, Hiroyuki Takao, Masahiro Gandou, Hirotaka Imai, Ryujiro Hara, Herbert Herzog, Akihiko Yoshimura, Hitoshi Okamura, Josef Penninger, Arthur Slutsky, Stefan Uhlig, Keiji Kuba, and Yumiko Imai	4. 巻 4
2. 論文標題 Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Microbiology	6. 最初と最後の頁 258-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41564-018-0289-1	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51件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Prediction and validation of NF- κ B mediated gene expression mechanisms in B cells using bulk and single cell sequencing data
3. 学会等名 8th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田 真里子
2. 発表標題 個別化医療に向けた臨床オミクスデータの数理モデルへの適用
3. 学会等名 第47回東北眼疾患病態研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 真里子
2. 発表標題 細胞シミュレーションによる患者固有モデルの構築
3. 学会等名 大阪大学 数理・データ科学教育研究センター主催 講演会 「医学研究における数理的方法」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Reclassification of cancer subtypes based on the dynamic cell behaviors
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Human InformatiX (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative analysis of immune response using Omics and imaging
3. 学会等名 1st International Symposium on Inflammation Cellular Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Analyze immune response using Omics and imaging
3. 学会等名 The 3rd International Symposium for Trans-Omics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative analysis of biological networks using mathematical models
3. 学会等名 The 9th International Congress on Industrial and Applied Mathematics (ICIAM 2019) The CJK-SIAMS joint mini-symposium on Mathematical Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Cooperative mechanism in epigenetic network controls gene expression quantity
3. 学会等名 Bioinformatics Seminar, Academia Sinica, Taiwan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 細胞制御メカニズム理解のための数理モデル構築とツール開発
3. 学会等名 第16回 生物数学の理論とその応用ー生命現象の定量的理解に向けてー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Model-based understanding of cell proliferation
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Analyze Omics data using kinetic model
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Modeling and Omics analysis of NF-kB system
3. 学会等名 'IPR Seminar "BioNetworks in Health and Diseases" (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 岡田 真里子
2. 発表標題 細胞ネットワークの数理モデリングと疾患研究への応用
3. 学会等名 公開シンポジウム「医療情報分析の実際」
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Integrative analysis to reveal transcriptional regulation of NF-kB
3. 学会等名 IMS-JSI International Symposium on Immunology 2018 "Checkpoint in medical science and its technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 岡田 真里子
2. 発表標題 炎症疾患の代謝アダプテーション
3. 学会等名 新学術研究「代謝オミクス」第2回 領域会議 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Modeling of signal-transcriptional network
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018 Kyoto) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative transcriptional control of NF-kB
3. 学会等名 ISMB 2018, Chicago (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Data-driven modelling of cellular network
3. 学会等名 The 2018 International Conference on Computational Systems B Biology (ISB 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Minami Ando, Shigeyuki Magi, Kazunari Iwamoto, Mariko Okada
2. 発表標題 Biological significance of the oscillatory dynamics of NF-kB for target gene expression
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Hiroaki Imoto, Kazunari Iwamoto, Shigeyuki Magi, Suxiang Zhang, Mariko Okada
2. 発表標題 Model-based prediction of ErbB signaling activities on cell cycle entry
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Kyoichi Ebata, Hiroaki Imoto, Kazunari Iwamoto, Shigeyuki Magi, Suxiang Zhang, Mariko Okada-Hatakeyama
2. 発表標題 Experimental Validation of a Mathematical Model of ErbB Receptor Signaling to Cell Cycle
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Michida, Minami Ando, Kazunari Iwamoto, Shigeyuki Magi, Mariko Okada
2. 発表標題 Investigation of the crosstalk mechanism between two damped oscillators, NF- κ B and p38 MAP kinase
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Understanding biological systems from multi-order kinetics
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会「多次元速度論からの生物の理解」
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Minami Ando, Shigeyuki Magi, Kazunari Iwamoto, Mariko Okada
2. 発表標題 Biological significance of the oscillatory dynamics of NF-kB for target gene expression
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Hiroaki Imoto, Kazunari Iwamoto, Shigeyuki Magi, Suxiang Zhang, Mariko Okada
2. 発表標題 Predictions of cellular responses with a mathematical model integrating ErbB signaling and cell cycle
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 金沢 朋実, 岩本 一成, 間木 重行, 張 素香, 今本 公, 岡田 眞里子
2. 発表標題 Crk遺伝子ファミリーによる細胞機能制御の統合的解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Minami Ando, Shigeyuki Magi, Kazunari Iwamoto, Mariko Okada
2. 発表標題 Biological significance of the oscillatory dynamics of NF-kB for target gene expression
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeyuki Magi, Yutaka Suzuki, Mariko Okada
2. 発表標題 Time-series analysis on the process of acquiring tamoxifen resistance in breast cancer cells
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative analysis of transcriptional regulation
3. 学会等名 Seminar at Chinese Academy of Sciences, Shanghai (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative Transcription Control Mediated by Signaling Network
3. 学会等名 The 19th International Conference on Systems Biology (ICSB 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Dynamics and regulatory principles of biological networks
3. 学会等名 蛋白研60周年記念講演会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 岡田 眞里子
2. 発表標題 細胞システム解析の考え方と基礎・応用
3. 学会等名 第16回日本糖鎖科学コンソーシアム シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 間木 重行, 奇 世媛, 鶴飼 正雄, 鈴木 穰, 岡田 眞里子
2. 発表標題 乳がんのタモキシフェン耐性獲得過程の時系列解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Michida, Minami Ando, Shigeyuki Magi, Mariko Okada
2. 発表標題 NF- κ B - p38 MAPK crosstalk mechanism regulating gene expression dynamics
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Signal-dependent transcriptional regulation for cell fate control
3. 学会等名 3rd Symposium on Complex Biodynamics & Networks (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shigeyuki Magi, Sewon Ki, Masao Ukai, Yutaka Suzuki, Mariko Okada
2. 発表標題 Time-series analysis on the process of acquiring resistance for estrogen receptor antagonist in breast cancer cells
3. 学会等名 3rd Symposium on Complex Biodynamics & Networks (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 岡田 真里子
2. 発表標題 Quantitative evaluation of kinase activities and transcriptional regulation using mathematical model
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 An input-output relationship of signaling-epigenetic regulation. Symposium on Chromosome Biology and Cell Signalling.
3. 学会等名 Joint IPR Seminar by IISER TVM and Osaka Univ. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Systems biology of signaling network
3. 学会等名 Seminar at Centre for Molecular Medicine, Jawaharlal Nehru University (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Trans-Omics analysis of NF-kappaB regulation
3. 学会等名 CREST & Scientific Research on Innovative Areas Symposium. “The 1st International Symposium for Trans-Omics” (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Mathematical modeling of cancer signaling network.
3. 学会等名 The Third Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Analysis of Omics data using kinetic model
3. 学会等名 Seminar at Dept. of Bioengineering, Imperial College London (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田真里子
2. 発表標題 オミクスと数理モデリングによる細胞制御機構の解明
3. 学会等名 23th Cardiovascular Metabolism and Aging Conference (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 細胞モデリングとAI - オミクス研究から実用的システム生物学の構築へ-
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 Classic yet unique dynamic properties of NF-kappaB gene regulation
3. 学会等名 OIST-JST Joint Seminar (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 細胞の形態と代謝ネットワーク
3. 学会等名 第11回メタボロームシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 システムバイオロジーとバイオデータベース
3. 学会等名 NBDCワークショップ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 細胞形態と代謝を繋ぐシグナル軸の同定.
3. 学会等名 アステラス病態代謝研究会 平成29年度研究報告会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 NF-kappaB転写因子の動態と機能
3. 学会等名 九州大学生体防御制御研究所セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 シグナル伝達の数理モデル化と細胞変換
3. 学会等名 新学術領域「数理シグナル」第1回若手ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 システムバイオロジーと創薬
3. 学会等名 バイオグリッド研究会2017 ~AI、シミュレーション、システムバイオロジーと創薬~(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Johannes Nicolaus Wibisana, Takehiko Inaba, Yasushi Sako, Mariko Okada	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Methods in Molecular Biology, Springer Nature.	5. 総ページ数 -
3. 書名 Quantitative imaging analysis of NF- B for mathematical modelling applications. Computational Modeling of Signaling Networks (Edited by Lan Nguyen).	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学 細胞システム研究室 http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index_ja.html 大阪大学 細胞システム研究室 http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index_ja.html 大阪大学 蛋白質研究所 細胞システム研究室 http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index.html 大阪大学 蛋白質研究所 細胞システム研究室 http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/

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
研究協力者	久保 允人 (Kubo Msato)	理化学研究所・チームリーダー	

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			
米国	シカゴ大学			
中国	中央研究院			
米国	シカゴ大学			

共同研究相手国	相手方研究機関			
中国	中央研究院			
英国	インペリアル・カレッジ・ロンドン			
中国	上海中国科学院 (CAS)			
メキシコ	メキシコ国立大学			
米国	シカゴ大学			
イギリス	インペリアル・カレッジ・ロンドン			