



**研究領域名** 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

**研究期間** 平成22年度～平成26年度（5年間）

井上 純一郎  
東京大学・医科学研究所・教授

**【本領域の目的】**

近年、従来から知られているリン酸化に加えて、ユビキチン化、SUMO化、グリコシル化など、多彩な翻訳後修飾の時空間的な変化が、シグナル伝達と細胞機能の制御に極めて重要であり、さらにこの様な翻訳後修飾の制御破綻が、多くの疾患発症に関与することが明らかになりつつある（図1）。

しかしながら、疾患予防や治療方法を開発するためには現在の研究成果は十分とは言えず、従来の分子生物学的解析に加えて、構造学的解析や、シグナル伝達という動的反応のモデル化を図る数理科学的解析など、異分野連携必要がある。本領域ではこの様な学際的解析によって翻訳後修飾の観点からシグナル伝達の時空間的制御を理解し、新規治療法開発に貢献することを目的とする。

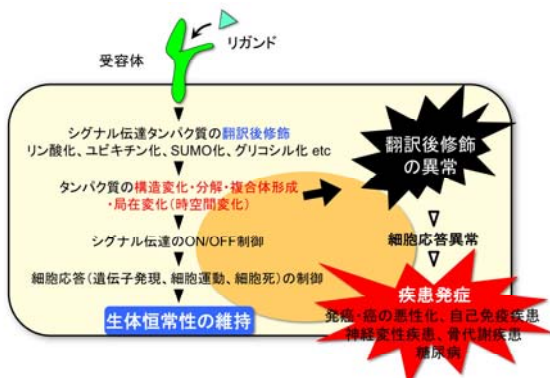


図1 翻訳後修飾による細胞内シグナル伝達制御と疾患

**【本領域の内容】**

A01 分子細胞生物学及び医科学を基盤とするシグナル研究、A02 構造生物学を基盤とするシグナル研究、A03 数理学を基盤とするシグナル研究の3つの研究項目を設定することにより、これらの分野の研究者及びプロテオミクス研究者（A01）の間での有機的な異分野連携を領域内で推進し、翻訳後修飾を基盤としたシグナル伝達の時空間的な制御を明らかにする（図2）。1）翻訳後修飾解析のための技術基盤の確立、2）翻訳後修飾によるシグナル伝達制御機構の解明、3）疾患における翻訳後修飾異常の解明を研究の柱とする。細胞内シグナル伝達の経路数は膨大である。そこで計画研究では、転写因子 NF- $\kappa$ B 活性化シグナル（井上、山岡昇司（東医歯大・医）、徳永文稔（阪大・医）A01）、タンパク質リン酸化酵素 MAP キナーゼ活性化シグナル（武川睦寛（名大・環医研）A01）および Akt 活性化シグナル（高橋雅英（名大・医）A01）に的を絞る。石谷隆一郎（東大・理 A02）は、翻訳後修飾によるシグナル制御をタンパク質構造学的に解明する。尾山大明（東大・医科研 A01）は次世代型質量分析計を駆使し、シグナル伝達経

路における既知翻訳後修飾の新たな機能や調節機構を解析する他、関連するシグナル伝達における未知の翻訳後修飾を探索する。市川一寿（阪大・基礎工 A03）は、上記シグナルについて時空間的な視点から数理モデルを提唱し、各研究者にフィードバックする。一方、公募研究では多様なシグナル伝達経路とその制御に関わる翻訳後修飾研究を対象とし翻訳後修飾の時空間的動態を捉えるプロテオミクス解析や分子イメージング法など、新たな基盤技術開発に関する研究も想定している。

**【期待される成果】**

「分子細胞生物学・医科学」「構造生物学」「数理科学」等の異分野が融合した学際的学術領域「修飾シグナル病」が確立し、細胞内シグナル伝達の

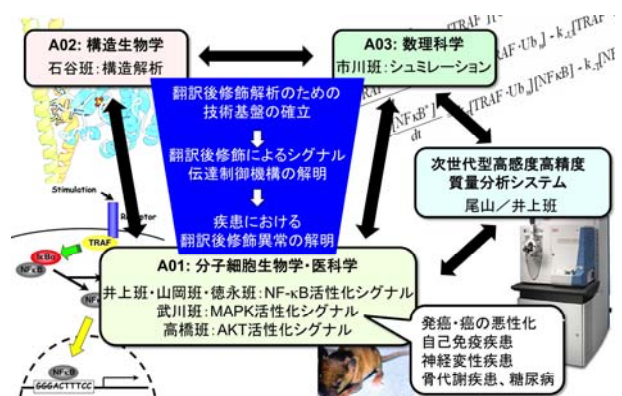


図2 「修飾シグナル病」領域での異分野連携

新たな時空間的な制御機構が明らかになる。また、本領域からの成果は癌、免疫疾患、神経疾患、骨代謝疾患、糖尿病など、社会的要請の高い重要疾患に対する有効な診断・治療法の開発に貢献する可能性が高い。さらに、日本の生命科学の将来を担う若手研究者が育成される。

**【キーワード】**

翻訳後修飾：タンパク質が翻訳後に化学的修飾を受けること。タンパク質の機能制御に関わる。  
シグナル伝達：細胞外の増殖因子等の情報を細胞の受容体が感知し細胞内にその情報を伝えること。