

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 28 年 4 月 28 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東京大学医科学研究所
職 名 准教授
研究代表者 尾山 大明

下記のとおり平成27年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 15015)

1. 共同研究課題名	ショットガンプロテオミクスによるリン酸化シグナル伝達経路の網羅的解析			
2. 共同研究目的	癌、糖尿病関連シグナル依存的なリン酸化情報伝達系に関与するタンパク質群の動態を高精度ショットガンプロテオミクス法によって包括的に明らかにする。			
3. 共同研究期間	平成 27 年 4 月 1 日 ~ 平成 28 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 尾山 大明	疾患プロテオミクスラボラトリー	准教授	研究総括	
(分担研究者) 秦 裕子	疾患プロテオミクスラボラトリー	技術専門員	nanoLC-MS/MS 解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	分子細胞制御分野	氏 名	徳永 文稔

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

細胞内情報伝達ネットワークの研究を通してシグナル因子をターゲットとした分子標的薬が多く開発されているが、癌や糖尿病など個別の疾患を網羅する体系的な治療戦略に関しては現在もなお有効な方法論が確立されていない。近年のプロテオミクス技術の急速な進展により、シグナル伝達制御において主要な役割を果たすリン酸化に関してネットワークレベルでの包括的な検出・同定が可能となり、疾患シグナル分子群のリン酸化修飾部位情報が著しいスピードで蓄積されるようになってきている。しかしながら、それらの大量データを基盤として疾患に関与するリン酸化シグナル因子を統計的に評価・検証し、有効な創薬ターゲットを理論的に探索する方法論の開発は進んでおらず、リン酸化プロテオーム・ビッグデータを基盤とするシグナルネットワーク解析法の開発が喫緊の課題となっている。

そこで本研究課題では、各種病態細胞におけるリン酸化プロテオームデータから標的となりうるシグナル因子を抽出し、システム生物学的視点から疾患との関連を定量的・理論的に検証する解析プラットフォームの構築を行う。

7. 共同研究の成果

シグナル伝達系においては、細胞外からの刺激にตอบสนองして時間・空間依存的に各シグナル分子の相互作用因子やそれらの翻訳後修飾レベルがダイナミックに変動することにより、情報の伝達が巧妙に制御される。本研究課題では、Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture (SILAC)法に基づくin vivo タンパク質ラベリング技術、微量リン酸化シグナル因子群の精製技術、並びに高感度かつ高精度なタンパク質同定・定量を可能とするnanoLC-MS/MS 測定技術を基盤とする定量リン酸化プロテオーム解析システムを確立し、血清分化誘導によって変動する膠芽腫幹細胞内リン酸化シグナルネットワークに関する解析からパスウェイ上でハブとなる幹細胞性制御因子を同定した。

リン酸化プロテオーム解析に関しては HeLa 細胞等のモデル細胞に関する大規模な同定を目的とした基盤研究が先行して報告されているが、各種病態を反映する疾患シグナルネットワーク解析については未だ方法論が確立されていないことから、本研究で構築したリン酸化プロテオームデータに基づくネットワーク解析プラットフォームは疾患シグナルの体系的な特性理解に大きく寄与できるものと考えられる。また、本解析系はユビキチン化やアセチル化等の他の重要な翻訳後修飾に関するネットワーク解析にも適用可能であり、シグナル伝達系をターゲットとした大規模な生命システム解析に向けて計り知れない波及効果をもたらすことが期待される。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお, 論文の場合は, 別刷りを1部提出して下さい。)

該当なし