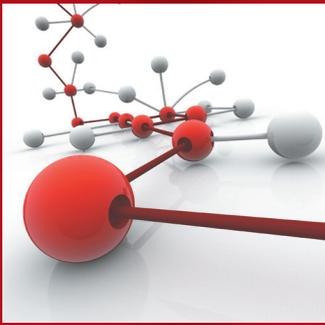


Science Signaling 日本語版ダイジェスト vol.12

Science Signaling

コスモ・バイオ株式会社
COSMO BIO CO., LTD.





細胞制御の分野で 影響力の大きな 研究:

- 生化学
- 生命情報科学
- 細胞生物学
- 開発
- 免疫学
- 微生物学
- 分子生物学
- 神経科学
- 薬理学
- 生理学と医学
- システム生物学

発行元
American Association for the
Advancement of Science (AAAS)
1200 New York Avenue NW Washington
DC 20005 USA

Science International Bateman House 2nd
Floor 82-88 Hills Road Cambridge CB2 1LQ
UK

サイエンス日本事務所
〒162-0808
東京都新宿区天神町 77 ラスティックビル
株式会社アスカコーポレーション内
TEL: 03-6802-4616
FAX: 03-6802-4615
<http://sciencemag.co.jp>

後援
株式会社コスモ・バイオ
〒135-0016
東京都江東区東陽 2-2-20 東陽駅前ビル
<http://www.cosmobio.co.jp/>

翻訳・制作
株式会社アスカコーポレーション
〒541-0046
大阪市中央区平野町 1-8-13
平野町八千代ビル
TEL: 06-6202-6272
FAX: 06-6202-6271
<http://asca-co.com/>

発行日 2011年11月

Science Signaling

科学情報を電子媒体で毎週お届けします

Science Signalingは、ダイナミックな細胞情報伝達分野において画期的な研究と論評に関する最新情報を研究者に提供しています。基礎科学から治療開発、分子からネットワークおよびシステム設計まで、研究者、教員、学生の方々に毎週最新の情報をお届けします。

Science Signalingでは、情報伝達の躍進につながる概念と方法にすぐにアクセスすることが可能です。

内容

- 毎週2~4本の**査読済みオリジナル論文のフルテキスト**
- 最近発表された研究と方法についての科学者による**見解**
- 細胞情報伝達における最新の研究成果を要約した専門家による**レビュー論文**
- 細胞情報伝達用語と定義の**用語集**
- 定期更新されるシグナル伝達物質およびその関係を含む**インタラクティブ細胞情報伝達データベース**
- 重要な研究に関して**Science Signaling**編集者が紹介する論文記事

使いやすいツールとリソース

- 「**My Science Signaling**」は、検索、引用文献、キーワード、または著者アラートなどの保存、情報管理および『**Science Signaling**』の情報源をより効率的に使用するためのツールを個人向けに提供します。
- **コミュニティーセクション**には、オンラインフォーラム、イベントカレンダー、デジタルミーティングによるプレゼンテーション、細胞情報伝達コミュニティ・ディレクトリ、電子レターなどが含まれ、著者、研究者、専門家、学生を結びつけます。
- **リソースセクション**には、講師用の情報源、学生が投稿したジャーナルクラブ論文、研究費調達に関するガイダンス、仕事検索ツール、シグナリングをテーマにしたポッドキャストなどが含まれます。

編集委員会

Michael B. Yaffe, M.D., Ph.D.: 学術編集主任、David H. Koch Institute for Integrative Cancer ResearchおよびMassachusetts Institute of Technology生物学准教授

Nancy R. Gough, Ph.D.: 米国科学振興協会 (AAAS) 編集者

編集委員会、レビュー編集者委員会、バイオインフォマティクス委員会の一覧表については、次のウェブサイトをご覧ください。<http://www.ScienceSignaling.org/about/edboard.dtl>

サイトワイド法人向け年間購読

- 週刊オンライン版、毎週火曜日発行、年間51回刊行 ISSN: 1937-9145
- 月刊プリント版 (オンデマンド印刷) ISSN: 1945-0877
- COUNTER IIIに準拠した利用統計を管理者に提供しています。SUSHI、ederated Search、Open URLにも準拠しています。
- 購読には、1999年9月28日の創刊号Vol.1999 (#1)からのアーカイブへのアクセスが含まれます

連絡先

1-866-265-4152 (米国内フリーダイヤル)
+1-202-326-6730 (米国外)
sciencesignaling@aaas.org

Science Signaling



ScienceSignaling.org

Focus Issue : 計算生物学とシステム生物学

Focus Issue: Series on Computational and Systems Biology

Nancy R. Gough*¹



計算生物学とシステム生物学の適用は、細胞の調節現象について定量的洞察をもたらす。この9月中、*Science Signaling*では、細胞シグナル伝達の理解とシグナル伝達ネットワークの調査を目的とする計算的アプローチを取り上げた研究、システム生物学の課程で得られた一連の教育素材、シグナル変換の研究に対する計算生物学とシステム生物学の応用に関連した他のさまざまな論文や資料にスポットを当てる。

計算生物学及びシステム生物学は生物学的プロセスを研究するための2つの手法である。計算生物学は、生物学的問題に対する数学的アプローチの適用と定義される。この分野自体は新しいものではない。実際、膜興奮性の生物物理学の登場は1950年代にまで遡り、単一チャネル解析（1970年代）や電気生理学は計算生物学が中心となる分野である。新しいのは、細胞シグナル伝達の事象や力学を研究するためのより定量的なデータや方法が利用できるようになり、その結果、細胞調節に関するますます複雑化する問題に計算的アプローチが適用できるようになったことである。

システム生物学は、生物系の個々の要素の特性や特徴ではなく、生物系またはネットワーク全体の解析ととらえられる。全ゲノムおよび全プロテオームの解析方法の登場により、システムレベルでの研究がより一般的になり、これらの膨大なデータセットを分析する新たな技術や方法が必要になった。システム生物学は、計算生物学を用いてこれらの膨大なデータセットに統計学的に有意な傾向を見出し、仮説形成を可能にする。

*Science Signaling*ではシグナル変換分野に対するこれら2つの相補的アプローチの重要性を認識し、9月の号ではこれらの手法を実証した論文や資料を取り上げる。本号のハイライトには、実験データおよびこれまでの知識からシグナル伝達ネットワークを予測するクラウドソーシングアプローチである「DREAM4 予測シグナル伝達ネットワークの挑戦」について報告するPrillらのMeeting Reportが含まれる。また、本号のResearch Resourceでは、Vinayagamら、タンパク質間相互作用ネットワークに方向性を与え、シグナル伝達力学のモデリングや上皮成長因子（EGF）によって活性化されるマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）ERK経路に対する未知の調節因子の特定を可能にするアルゴリズムの手法について報告する。Archivesにもシグナル伝達ネットワークの未知の要素を特定するネットワーク解析の記事がある。ArchivesのResearch Articleでは、HuangおよびFraenkelが「賞品集めシュライナー木（PCST）」問題に基づく異なる計算的手法を用いて、多様なデータセットを統合し、機能的に関連のあるネットワークを特定し、酵母フェロモン応答経路における未知の成分および結合を発見したことを報告している。この経路について、著者らはPCST解析により、転写発現データを遺伝子スクリーニングおよびホスホプロテオミクス解析から得られたデータと関連付け、それぞれのデータセットからではわかりにくい未知の結合および成分を特定している。成分が確定しているネットワークについては、計算的アプローチにより、シグナル伝達ネットワークのトポロジーに関する情報も得ている。Archivesにはこれを実証したXuらの研究論文もある。彼らは、ベイズ推定に基づくモデリングを用いて、各種経路モデルをランク付け、EGFからERKの経路におけるシグナル変換経路に関する予測を実験的に検証した。これは複雑なネットワークの単純化にも有用な場合がある。Kimらはネットワークの力学を維持しながら簡略化し、「カーネル」と呼ばれる縮約ネットワークを形成するためのアルゴリズム的手法を開発した。カーネルノードによって代表される遺伝子を検査することにより、これらのネットワーク中心遺伝子の進化に対する洞察が得られただけでなく、カーネルノードによって代表される遺伝子は疾患関連遺伝子および薬剤標的に多いことが明らかになったことから、このような解析は臨床的に重要であると考えられる。

生物学者らは工学の知識をシグナル伝達ネットワークの研究し始めている。Sturmらは数学的モデリングおよび実験的バリデーションを用いてERK経路に工学のデザイン原理である負帰還増幅器（NFA）の特性があることを明らかにした。NFA外の成分を標的とする阻害剤はERK経路を阻害する上でより効果的であるため、この発見は創薬にも影響を及ぼす。Abdiらもデジタル回路検証に用いる工学的手法を利用し、機能不全時にネットワークのアウトプットに最大の効果を示す主な調節因子を特定した。

システム生物学研究は、疾患の分子の基礎の理解や治療標的の開発にもしばしば影響を及ぼす。Lauらは、マウス小腸における全身腫瘍壊死因子 α に対する影響について、システムに基づく解析を行い、システムレベルでのシグナル伝達の解析が*in vivo*でのアポトーシスおよび増殖反応を解明し、モデル予測から治療標的を特定できることを示した。*Science Signaling Archives*のいくつかの研究は癌研究に関するシステム解析について報告している（Astsaturovら、Schoeberlら、Bertottiら、Moritzら、およびRubbiら参照）。Bergerらは、システムアプローチを用いて、QT延長症候群という特定の心疾患と関連のあるネットワークを特定し、このネットワークを遺伝子データと結合することにより、本疾患感受性を増大させた遺伝子変異を特定し、このネットワークを薬剤の副作用データと結合することにより、この病態を誘発する可能性のある薬剤を特定した。これらの研究は、オーダーメイド医療を進展させ、合理的なオーダーメイド治療をデザインする上でシステム生物学が有望であることを示している。

効果的にデータを定量化し、モデリングやシミュレーションを実施するための計算的手法に熟練した生物学者は比較的少ない。このため、*Science Signaling*の9月の号ではニューヨークのマウントサイナイ医科大学のシステム生物学課程を基にした一連の教材を掲載する。本コースは1年生にシステム生物学に適用できる計算技術を紹介することを目的とし、関連のある生物学的事例を用いて膨大なデータセットを分析し、ネットワークを開発・解析し、常微分方程式または偏微分方程式からなる決定論的力学モデルを適用し、確率論的力学モデルを適用する方法を提示している。

本シリーズの一環として掲載された論文および資料から、細胞シグナル伝達の理解に対する計算生物学およびシステム生物学的アプローチの重要性が明確に伝わることを願う。これらのアプローチを用いて細胞シグナル伝達を研究されている研究者の方々はご自身の研究を投稿して頂きたい。競合する計算生物学（モデリングおよびシミュレーション）の論文では、計算的アプローチとモデルバリデーションおよび実験的に検証された予測を結び付けることが必要である。システム生物学の研究はResearch Resourcesとみなされるよう、結果のバリデーションを含まなければならない。また、Research Articlesとして掲載されるよう生物学的問題に対する洞察を与えるものでなければならない。詳細についてはInformation for Authorsを参照頂きたい(<http://stke.sciencemag.org/about/ifora.dtl>)。

Citation : *Sci. Signal.*, 6 September 2011 Vol. 4, Issue 189, p. eg8
[DOI: 10.1126/scisignal.2002478]

Nancy R. Gough

*1 Editor of *Science Signaling*, American Association for the Advancement of Science, 1200 New York Avenue, N.W., Washington, DC 20005, USA.

* Corresponding author. E-mail, ngough@aaas.org

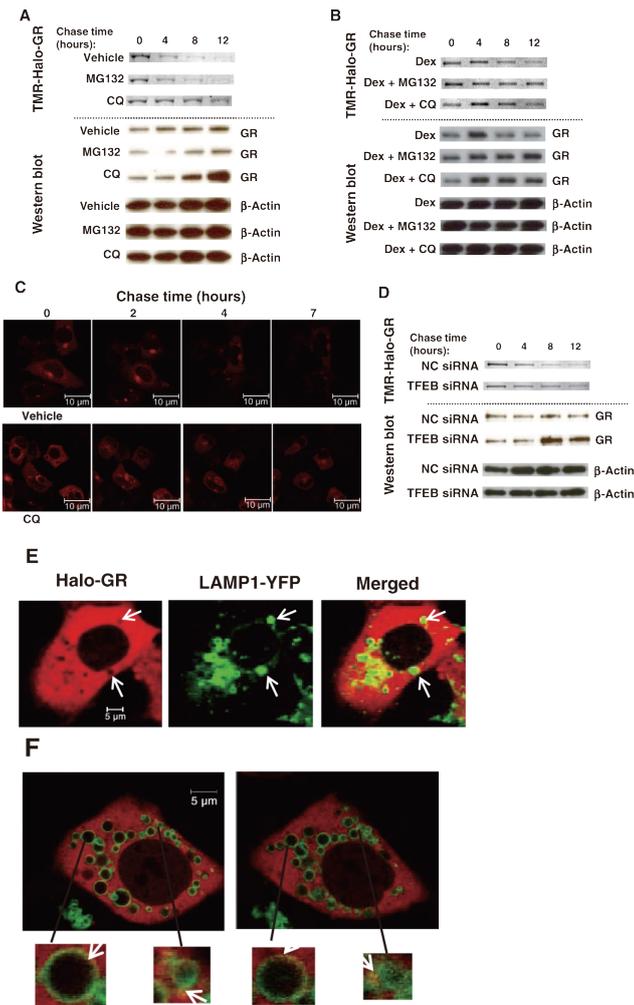
内容については細心の注意を払っていますが、情報の正確性、専門性について、発行者はいかなる責任を負うものではありません。正確な情報は必ず原文でご確認ください。

Sci. Signal., 5 July 2011

Vol. 4, Issue 180, p. ra44
[DOI: 10.1126/scisignal.2001450]

炎症を制限するためにリソソームを標的にする Targeting Lysosomes to Limit Inflammation

リソソーム機能を阻害するクロロキンは、抗マラリア薬としての使用で最もよく知られている。しかし炎症を治療するためにも、臨床的に使用されている。Heらは、リソソームの機能または生成を阻害する薬物がグルココルチコイドに仲介された遺伝子発現調節を促進することと、このグルココルチコイドシグナル伝達の亢進がグルココルチコイド受容体の安定性と存在量の増大に関連することを示した。核内受容体ファミリーに属する他の受容体もリソソーム機能の阻害によって安定化するが、他の転写因子は安定化しないことから、この受容体ファミリーの分解にはリソソーム経路が関与していることが示唆されている。また、自己免疫性疾患と炎症性疾患のほか、異常な核内受容体シグナル伝達に関連する疾患についても、治療戦略を開発するための標的が存在する可能性がある。



Citation : Y. He, Y. Xu, C. Zhang, X. Gao, K. J. Dykema, K. R. Martin, J. Ke, E. A. Hudson, S. K. Khoo, J. H. Resau, A. S. Alberts, J. P. MacKeigan, K. A. Furge, H. E. Xu, Identification of a Lysosomal Pathway That Modulates Glucocorticoid Signaling and the Inflammatory Response. *Sci. Signal.* 4, ra44 (2011).

Sci. Signal., 12 July 2011

Vol. 4, Issue 181, p. ra45
[DOI: 10.1126/scisignal.2001925]

痒く、ちくちくするが、痛くない Itchy and Scratchy, But Not Painful

一部の種類の痒みは抗ヒスタミン薬により軽減されるが、抗マラリア薬クロロキニンに伴う痒みなど、大部分の痒みは軽減されない。ペプチド SLIGRL は、ヒスタミン非依存性の痒みを研究するために用いられており、PAR2 受容体を活性化させると考えられていた。Liu らは、このペプチドが、それよりも Mas 関連 G タンパク質共役受容体ファミリーの一員である MrgprC11 を活性化することを示した。さらに、このペプチドのより短いタイプは、PAR2 を通じて、温熱性痛覚に対する感受性の亢進を引き起こしたが、搔き反応は誘発しなかった。したがって、これらの結果から MrgprC11 がヒスタミン非依存性の痒みを媒介するのに対し、PAR2 シグナル伝達は温熱性痛覚過敏を誘発することが示唆され、これらの感覚を緩和するための治療目標となると考えられる受容体の独自性が明確にされた。

Citation : Q. Liu, H.-J. Weng, K. N. Patel, Z. Tang, H. Bai, M. Steinhoff, X. Dong, The Distinct Roles of Two GPCRs, MrgprC11 and PAR2, in Itch and Hyperalgesia. *Sci. Signal.* 4, ra45 (2011).

Sci. Signal., 26 July 2011

Vol. 4, Issue 183, p. ra48
[DOI: 10.1126/scisignal.2001902]

アセチロームの時代 Age of the Acetylome

アセチル化およびリン酸化は、タンパク質に生じる制御性の翻訳後修飾である。多岐にわたる種における全プロテオームレベルのデータを用いることで、これらの2つの制御プロセスの進化に関する洞察を明らかにすることができる。Weinert らは、ショウジョウバエにおけるアセチル化タンパク質の全プロテオーム解析について報告する。ヒトとハエのアセチル化タンパク質に関するデータを、線虫とゼブラフィッシュのプロテオーム配列と比較すると、アセチル化部位は非アセチル化部位よりも保存されていることが示唆された。また、ヒトとハエのアセチロームをリン酸化プロテオームと比較すると、アセチル化部位のほうがリン酸化部位よりも保存されていることが示された。アセチル化は、別の翻訳後修飾であるユビキチン化と交差していた。ヒトユビキチン結合 E2 酵素の3分の1にアセチル化が生じ、これらの酵素の活性が影響を受けていたことから、他のタイプであるこの翻訳後修飾にアセチル化がもう1つの制御層を提供することが示唆された。

Table 1. Summary of *Drosophila* acetylome determination.

Number of experiments	5
Number of MS runs	75
Average absolute mass deviation	0.649 ppm
Mass standard deviation	1.084 ppm
MS/MS submitted	725,700
MS/MS identified	43.8%
Peptides identified	35,653
Proteins identified	4,597
Acetylysine sites identified	1,981
Acetylysine-containing proteins identified	1,026
False discovery rate	1.05%

Citation : B. T. Weinert, S. A. Wagner, H. Horn, P. Henriksen, W. R. Liu, J. V. Olsen, L. J. Jensen, C. Choudhary, Proteome-Wide Mapping of the *Drosophila* Acetylome Demonstrates a High Degree of Conservation of Lysine Acetylation. *Sci. Signal.* 4, ra48 (2011).

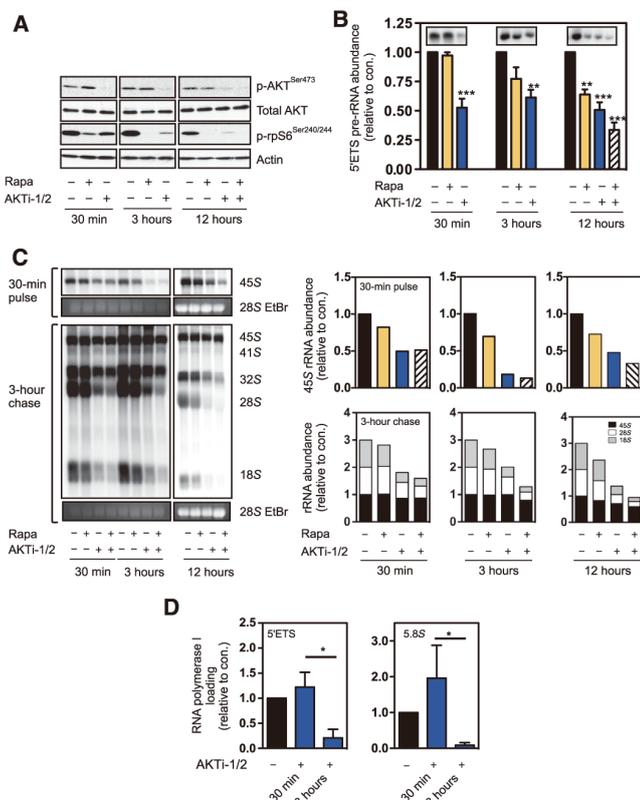
Sci. Signal., 30 August 2011

Vol. 4, Issue 188, p. ra56
[DOI: 10.1126/scisignal.2001754]

構成要素を組み立てる

Building the Building Blocks

リボソームはmRNAをタンパク質に翻訳する。がん細胞では、リボソーム形成（または生合成）を促進するシグナル伝達経路の活性が亢進されていることも多く、タンパク質合成速度と細胞増殖速度も高い。そのため、リボソームの構成要素となるRNAをコードするリボソームRNA (rRNA) を合成する段階など、リボソーム生合成の各段階は細胞増殖を制限しうる。Chanらは、がん細胞において高頻度で活性化されており、以前の研究でタンパク質翻訳の亢進との関連が示されているAKTキナーゼが、rRNA合成をも促進させることを明らかにした。AKT活性が亢進されている細胞では、rRNA量とリボソーム量が増加していた。転写因子c-MYCはリボソーム生合成に必要であり、腫瘍ではc-MYCをコードする遺伝子に高頻度で変異がみられる。マウスのリンパ腫モデルでは、c-MYCがリボソーム生合成と細胞増殖を促進する能力は、AKT阻害薬によって弱められた。これらの結果から、リボソーム生合成の減少は、AKTシグナル伝達を標的とする抗がん薬の治療効率の基礎の一部となっている可能性がある。



Citation : J. C. Chan, K. M. Hannan, K. Riddell, P. Y. Ng, A. Peck, R. S. Lee, S. Hung, M. V. Astle, M. Bywater, M. Wall, G. Poorringa, K. Jastrzebski, K. E. Sheppard, B. A. Hemmings, M. N. Hall, R. W. Johnstone, G. A. McArthur, R. D. Hannan, R. B. Pearson, AKT Promotes rRNA Synthesis and Cooperates with c-MYC to Stimulate Ribosome Biogenesis in Cancer. *Sci. Signal.* 4, ra56 (2011).

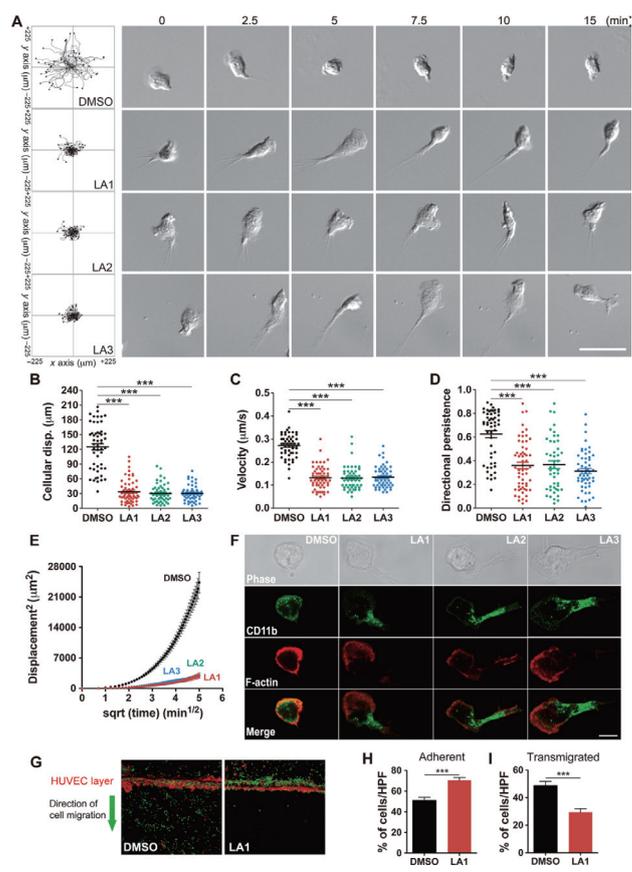
Sci. Signal., 6 September 2011

Vol. 4, Issue 189, p. ra57
[DOI: 10.1126/scisignal.2001811]

刺激されて止まる

Stimulated to Stop

血液から組織の傷害部位への白血球動員は、白血球表面のインテグリンと、血管を裏打ちする内皮細胞上のリガンドとの相互作用によって仲介される。動物では、インテグリンのアンタゴニストを投与することにより、循環から組織部位への白血球動員が減少するが、ヒトにおいてはこの方法が有効でない。Maiguelらは、低分子アゴニストによってインテグリン活性化を刺激するという代替的なアプローチをとった。この方法により、いくつかの動物モデルにおいて、内皮への白血球接着の程度が亢進し、組織傷害部位に到達する細胞数が減少して、炎症が軽減された。これらのデータを総合すると、インテグリン活性化を阻害するのではなく刺激することが、炎症を軽減するための有効な治療法となる可能性が示唆される。



Citation : D. Maiguel, M. H. Faridi, C. Wei, Y. Kuwano, K. M. Balla, D. Hernandez, C. J. Barth, G. Lugo, M. Donnelly, A. Nayer, L. F. Moita, S. Schürer, D. Traver, P. Ruiz, R. I. Vazquez-Padron, K. Ley, J. Reiser, V. Gupta, Small Molecule-Mediated Activation of the Integrin CD11b/CD18 Reduces Inflammatory Disease. *Sci. Signal.* 4, ra57 (2011).

NEXTflex™

次世代シーケンシングキット



BIOO SCIENTIFIC
MAXIMIZE SCIENCE FOR LIFE®

PCR FREE

DNA シーケンシング用
サンプル調製キット

A C T C G G G G C C G A G G

NEXTflex™ DNA
バーコード

最大 48 種類

Bioo Scientific Corporationの製品は、
コスモ・バイオがお届けいたします。

お問い合わせ TEL: (03)5632-9610

URL: <http://www.cosmobio.co.jp/>



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社



BI
Biological Industries
Culture of Excellence



- **Stem Cell Culture Products**
Human ES & iPS Cell Culture Medium

NutriStem™ Xeno-free*

<http://www.cosmobio.co.jp/NutriStem>

* Xeno-free (異種成分不含有) で
ヒト由来もしくはヒト組換えタンパク質で構成されています。

- **Human Mesenchymal Stem Cell (MSC) Culture**

<http://www.cosmobio.co.jp/MSC>

- **Serum Free Media (SFM)**

- **Animal Component-Free Products**

- **Mycoplasma Treatment**

- **High Quality FBS**

バイオロジカルインダストリーズ社では、
ES 細胞 / iPS 細胞 / 間葉系幹細胞研究用の
革新的な細胞培養関連商品を販売しております。



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ TEL: (03)5632-9610

URL: <http://www.cosmobio.co.jp/>