

Science Signaling

2025 Issue

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2024

シグナリングに載った
日本人研究者



COSMO BIO CO., LTD.
Inspiration for Life Science

Science Signaling
AAAS

このJapanese Scientists in *Science Signaling* 2024では、2024年の1年間にScience Signalingに論文が掲載された日本人研究者・グループを紹介しています。誌面の都合上、または著者本人のご意向により、すべての日本人著者を紹介しているわけではありませんが、その旨ご了承ください。

所属名、共著者名、本文から図表の選定まで、すべて著者の皆様からご提供いただいたものです。特に、掲載論文については、日本語で分かりやすくご解説いただいておりますので、Science Signalingに掲載された図表とは異なるものを使用している場合があります。また、記載の所属先やメールアドレス、URLなど一切の情報は、2025年1月時点のものになります。

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、必ず原文にてご確認ください。

発行元

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



協賛

コスモ・バイオ株式会社
〒135-0016 東京都江東区東陽2-2-20 東陽駅前ビル
TEL: 03-5632-9610 FAX: 03-5632-9619
<https://www.cosmobio.co.jp>



企画・翻訳・編集

株式会社アスカコーポレーション/Science Japan Office
〒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://www.asca-co.com>



表紙デザイン

株式会社 大伸社コミュニケーションデザイン
〒150-0001 東京都渋谷区神宮前2-4-11 Daiwa神宮前ビル1F・2F
TEL: 03-6863-3500 FAX: 03-6682-4375
<https://www.daishinsha-cd.jp/>



発行日

2025年3月

Science Signaling

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2024

シグナリングに載った日本人研究者

ご挨拶

Science Signalingは、米国科学振興協会(AAAS)の公式刊行物として1999年に創刊され、以降シグナル伝達分野の最新情報を毎週お届けしています。

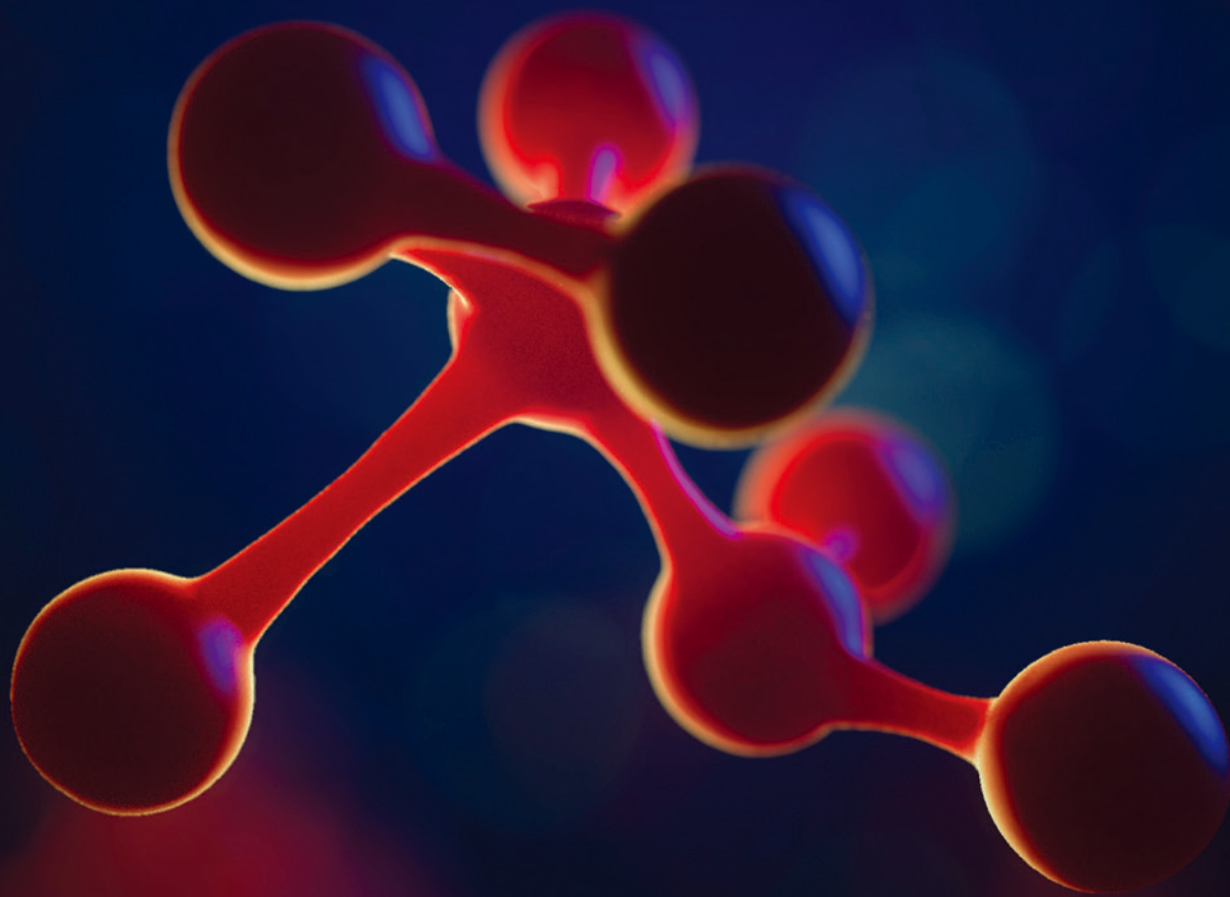
Scienceの姉妹紙である本誌が提供するの、シグナル伝達の動的な分野における画期的な研究と解説のための最新情報です。基礎科学から治療薬の設計、分子からネットワークやシステム設計に至るまで、シグナル伝達のブレイクスルーにつながる概念と方法などを、研究者、教員、学生たちに最先端の情報としてお届けしています。

この冊子には、2024年にScience Signalingで発表された5件の研究を紹介させていただきました。日本語によるアブストラクトに加えて、各論文の著者の方々より寄稿いただいた研究の論点をわかりやすく記した解説文を掲載しています。

本誌は大学等研究機関図書館のほか、国内のスーパーサイエンスハイスクールに配布されています。未来の日本の科学界を担う学生・生徒の教育にも活用していただくことを目的としています。また、投稿規定も紹介していますのでScience Signalingへの積極的な投稿をお待ちしています。本誌が、日本と世界のシグナル伝達研究の進化に貢献できれば幸いです。

最後に、本誌の制作にあたり、ご多忙の中、ご協力いただきました日本人研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。そして、多大なるご支援を賜りましたコスモ・バイオ株式会社様に深く感謝申し上げます。

2025年3月
編集チーム一同



Publish your research in the *Science* family of journals

The *Science* family of journals (*Science*, *Science Advances*, *Science Immunology*, *Science Robotics*, *Science Signaling*, and *Science Translational Medicine*) are among the most highly-regarded journals in the world for quality and selectivity. Our peer-reviewed journals are committed to publishing cutting-edge research, incisive scientific commentary, and insights on what's important to the scientific world at the highest standards.

Submit your research today!

Learn more at **[Science.org/journals](https://www.science.org/journals)**

Science
J O U R N A L S 

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2024

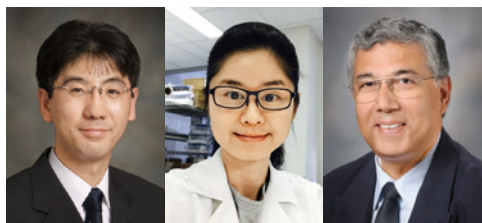
シグナリングに載った日本人研究者

3月5日号 RESEARCH ARTICLE	eEF1A2はオーロラキナーゼ A の PTEN-GSK3 β -SCF 複合体依存性分解を促進し、乳がんでは不活性化されている 4
	eEF1A2 promotes PTEN-GSK3 β -SCF complex-dependent degradation of Aurora kinase A and is inactivated in breast cancer
	Associate Professor, Department of Translational Molecular Pathology, University of Texas MD Anderson Cancer Center (前 岡山大学 医歯薬学総合研究科 分子腫瘍学分野 准教授) 片山 博志
	Research Scientist, Department of Translational Molecular Pathology, University of Texas MD Anderson Cancer Center Warapen Treekitkarnmongkol
	Professor, Department of Translational Molecular Pathology, University of Texas MD Anderson Cancer Center Subrata Sen
6月11日号 RESEARCH RESOURCES	BAP1 欠損ぶどう膜黒色腫細胞の遅い増殖は S6 シグナル伝達の抑制および栄養ストレス抵抗性と関連する 6
	Slow proliferation of BAP1-deficient uveal melanoma cells is associated with reduced S6 signaling and resistance to nutrient stress
	K. Hasumi Professor, Department of Medical Oncology, Thomas Jefferson University 佐藤 隆美
	Assistant Professor, Department of Pharmacology, Physiology, and Cancer Biology, Thomas Jefferson University (現 Vice Chancellor's Research Fellow, Center for Precision Health, School of Medical and Health Sciences, Edith Cowan University) Vivian Chua
	Assistant Professor, Department of Medical Oncology, Thomas Jefferson University 寺井 瑞枝
8月6日号 RESEARCH ARTICLE	ドーパミン作動性システムがネプリライシンに媒介される 脳内のアミロイド β の分解を促進する 8
	The dopaminergic system promotes neprilysin-mediated degradation of amyloid- β in the brain
	理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経老化制御研究チーム 客員研究員 綿村 直人
	Research Fellow, UK Dementia Research Institute, University College London 西道 隆臣
	理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経老化制御研究チーム チームリーダー
9月10日号 RESEARCH ARTICLE	NMDA 受容体依存性リン酸化プロテオームのシグナル伝達が 忌避学習に関わるシナプス後部の可塑性を制御する 10
	Signal flow in the NMDA receptor-dependent phosphoproteome regulates postsynaptic plasticity for aversive learning
	藤田医科大学 精神・神経病態解明センター 細胞生物学部門 講師 船橋 靖広
	藤田医科大学 医科学研究センター 講師
	藤田医科大学 精神・神経病態解明センター センター長・教授 貝淵 弘三
	藤田医科大学 医科学研究センター センター長・教授
12月10日号 RESEARCH ARTICLE	高親和性免疫グロブリン E 受容体の構造様式 12
	Architecture of the high-affinity immunoglobulin E receptor
	東京大学 大学院薬学系研究科 蛋白構造生物学教室 助教 張 志寛
	東京大学 大学院薬学系研究科 蛋白構造生物学教室 准教授 大戸 梅治
	東京大学 大学院薬学系研究科 蛋白構造生物学教室 教授 清水 敏之



eEF1A2はオーロラキナーゼ A の PTEN-GSK3 β -SCF 複合体依存性分解を促進し、乳がんでは不活性化されている

eEF1A2 promotes PTEN-GSK3 β -SCF complex-dependent degradation of Aurora kinase A and is inactivated in breast cancer



左から片山 博志, Warapen Treekitkarnmongkol, Subrata Sen

片山 博志 Hiroshi Katayama

Associate Professor, Department of Translational Molecular Pathology, University of Texas MD Anderson Cancer Center
(前 岡山大学 医歯薬学総合研究科 分子腫瘍学分野 准教授)

Warapen Treekitkarnmongkol

Research Scientist, Department of Translational Molecular Pathology, University of Texas MD Anderson Cancer Center

Subrata Sen

Professor, Department of Translational Molecular Pathology, University of Texas MD Anderson Cancer Center

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact

片山 博志 E-mail : hkatayama@mdanderson.org
所在地 : 2130 West Holcombe Boulevard, Suite 910, Houston, TX 77030, USA
U R L : <https://mdanderson.elsevierpure.com/en/persons/hiroshi-katayama>

Abstract

翻訳伸長因子 eEF1A はタンパク質合成を促進する。METTL13 によってメチル化されると活性が高まり、腫瘍増殖を支持する。しかし、一部のがんでは、eEF1A アイソフォームの高い存在量が良好な予後と関連している。今回われわれは、eEF1A2 は METTL13 またはホスファターゼ PTEN との相互作用に応じて、それぞれ発がん機能または腫瘍抑制機能を示すことを見出した。METTL13 と PTEN は、同じ構造ドメインで eEF1A2 との相互作用を競合する。PTEN と結合した eEF1A2 は、細胞周期の S 期および G2 期で、有糸分裂を促進するオーロラキナーゼ A のユビキチン化と分解を促進した。eEF1A2 は、SKP1-CUL1-FBXW7 (SCF) ユビキチンリガーゼ複合体、GSK3 β キナーゼ、オーロラ A の間の相互作用を橋渡しし、それによって、オーロラ A の FBXW7 に認識されるデグロン部位のリン酸化を促進した。マウスにおいて *Eef1a2* または *Pten* を遺伝的に欠損させると、乳腺腫瘍でオーロラ A の存在量が増加し、細胞周期が促進され、これは患者から得た乳がん組織においても確認された。PTEN に対する抑制性シグナル伝達を緩和し、FBXW7 発現を増加させるフィメピノスタット (fimepinostat) を用いたこの経路の再活性化と、アリセルチブ (alisertib) によるオーロラ A の阻害を併用すると、培養中の乳がん細胞増殖と in vivo の腫瘍増殖が抑制された。これらの結果は、乳がんにおいて eEF1A2 が果たす、治療として利用可能な腫瘍抑制の役割を示すものである。

研究室紹介

私たちの研究室は、オーロラキナーゼ A が癌遺伝子であることを 1998 年に世界に先駆けて報告しました。それ以降、四半世紀にわたり同一タンパク質の解析を続け、その多様なシグナル伝達経路への関与に驚嘆しています。最近では核内に局在するオーロラ A の機能解析に力を入れています。並行して、脾臓癌を対象に変異 KRAS によって駆動される新規シグナル伝達経路の解明と、変異 KRAS 特異的に EV に豊富に見つかる miRNA 群のバイオマーカーとしての有効性の確立、およびそれら miRNA 群が特異的に EV に蓄積される分子機構の解明も行っています。研究室は極少人数のため、共同研究に関心のある方がおられましたら気軽にお声をおかけください。

最後に、本研究の成功に多大なるご尽力を賜りました笹井香織博士と実盛好美技術補佐員に心より感謝申し上げます。



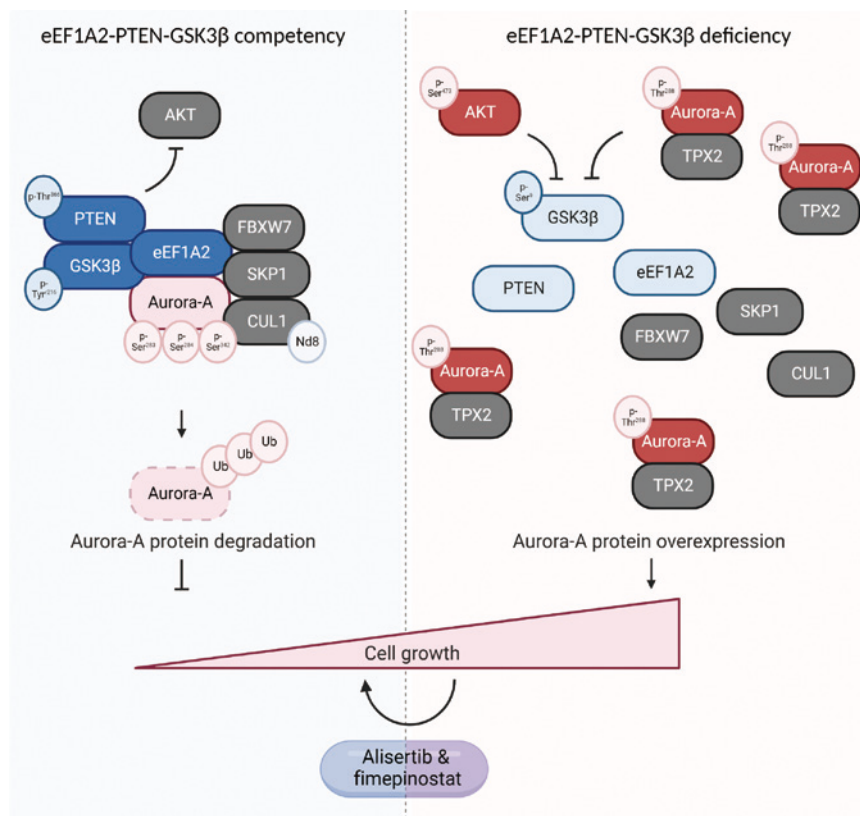
eEF1A2-PTENはオーロラAの分解を促進する

ユビキチン・プロテアソームシステム(UPS)は多様な生理的プロセスに関与し、細胞の恒常性維持に不可欠な役割を果たしているタンパク質分解経路の重要な制御因子であり、その異常ががんを含む多くの疾患と深く関与していることが明らかにされています。例えば、UPSを駆動する経路の不活性化は、癌タンパク質の異常蓄積を引き起こし、その結果、癌性シグナル伝達の活性化、化学療法抵抗性、免疫チェックポイント反応の低下などを引き起こす可能性があるため、特定のUPS経路が不活性化した腫瘍では、そうした癌タンパク質が潜在的な治療標的となると考えられます。

本研究において私たちは、乳がんで頻繁に不活性化されるeEF1A2-PTEN-GSK3 β 制御性UPS経路が、PTENの脱リン酸化活性依存的に癌タンパク質オーロラキナーゼAを分解するという新しいメカニズムを発見しました。注目すべきは、このUPS経路を再活性化させ、さらにオーロラA活性を阻害する二剤併用療法が、前臨床モデルにおいてPTEN欠損乳がんの腫瘍増殖を抑制できたことです。この知見は、この経路の基質タンパク質が、現在の薬理的介入に抵抗性のPTEN欠損乳がんにおいて、合成必須タンパク質であると同時に潜在的な治療標的であることを示しています。

翻訳伸長因子であるeEF1A2は、メチル基転移酵素METTL13によりメチル化されることで、タンパク質合成機能を亢進させ、腫瘍の成長を助長することが報告されていました。一方、eEF1A2の過剰発現は、乳がんを含むいくつかの癌種では予後の良さと関連していたため、この矛盾は長い間論争的で未知の制御の存在が指摘されてきました。今回、私たちはPTENがMETTL13によりメチル化を受けるeEF1A2の構造ドメインに競合的に結合し、メチル化を抑制することで、eEF1A2の機能を癌促進から癌抑制に切り替える役割を果たすことを見出し、これまでの論争に終止符を打ちました。

われわれは、eEF1A2-PTEN-GSK3 β UPS経路が、癌タンパク質を分解することにより細胞の恒常性維持に中心的な役割を果たし、この経路の異常が進行性腫瘍の発生につながるという仮説を立てています。最近、このUPS経路の新たな基質として、発癌および免疫チェックポイント経路制御タンパク質を同定しました。UPS経路におけるPTENの役割はまだ十分に研究されていないので、今後、適切なin vitroおよびin vivoの乳がんモデルを活用することで、PTEN欠損腫瘍において同定された新規合成必須タンパク質に対するeEF1A2-PTEN-GSK3 β UPS経路のメカニズムを詳細に特徴付ける予定です。



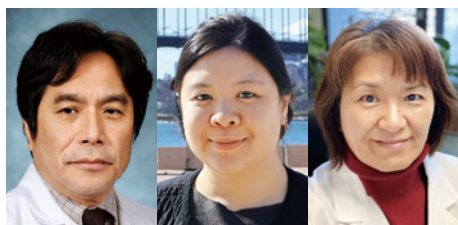
図：eEF1A2-PTEN-GSK3 β UPS経路によるオーロラAタンパク質レベルの調節モデル

細胞周期のS期とG2期においてeEF1A2-PTEN-GSK3 β UPS経路によって促進されるオーロラA分解のメカニズム(左)と、がん細胞におけるUPS経路の不活性化または欠損の結果(右)を示すモデル図。AlisertibとFimepinostatの併用療法は、オーロラAを過剰に発現するがん細胞における治療上の脆弱性を示した。



BAP1欠損ぶどう膜黒色腫細胞の遅い増殖は S6シグナル伝達の抑制および栄養ストレス抵抗性と関連する

Slow proliferation of BAP1-deficient uveal melanoma cells is associated with reduced S6 signaling and resistance to nutrient stress



左から佐藤 隆美、Vivian Chua、寺井 瑞枝

佐藤 隆美 Takami Sato

K. Hasumi Professor, Department of Medical Oncology,
Thomas Jefferson University

Vivian Chua

Assistant Professor, Department of Pharmacology, Physiology, and Cancer Biology,
Thomas Jefferson University
(現 Vice Chancellor's Research Fellow, Center for Precision Health,
School of Medical and Health Sciences, Edith Cowan University)

寺井 瑞枝 Mizue Terai

Assistant Professor, Department of Medical Oncology,
Thomas Jefferson University

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

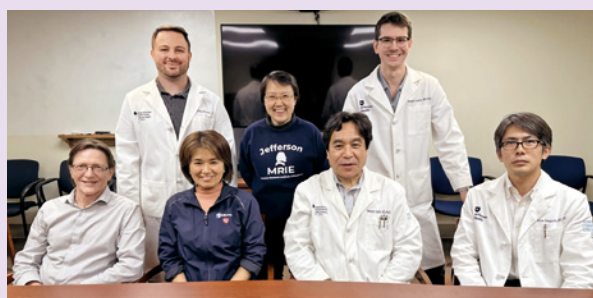
佐藤 隆美 E-mail: Takami.Sato@jefferson.edu
所在地: 1015 Walnut Street, Suite 1024, Philadelphia, PA 19107, USA
U R L: <https://research.jefferson.edu/labs/researcher/sato-research.html>
寺井 瑞枝 E-mail: Mizue.Terai@jefferson.edu
所在地: 1015 Walnut Street, Suite 1024, Philadelphia, PA 19107, USA

Abstract

ぶどう膜黒色腫(UM)は、成人の眼に発生する致死率の高いがんである。UM腫瘍におけるBRCA1関連タンパク質1(BAP1)をコードする遺伝子の不活性化変異または発現欠失は、転移のリスク増加と関連する。このリスクの根底にある機構を調べるために、われわれはBAP1欠損が腫瘍細胞の機能に与える影響を探索した。変異型BAP1を発現するUM細胞株は、培養でも動物実験でも、野生(正常)型BAP1を発現するUM細胞株よりも増殖が遅かった。BAP1の再発現によるBAP1欠損細胞の細胞増殖の回復には、BAP1の持つ脱ユビキチン酵素活性が必要であった。プロテオミクス解析では、リボソームタンパク質S6とその上流調節因子p70S6K1のリン酸化が、BAP1欠損細胞においてBAP1野生型細胞やBAP1再発現細胞のいずれよりも減少していることが示された。さらに、p70S6K1を発現させるとS6のリン酸化とBAP1欠損UM細胞の増殖が促進された。これらの実験結果と一致する所見として、BAP1変異型眼原発UM腫瘍組織ではp70S6K1標的遺伝子の発現量が減少していた。また、免疫不全マウスの肝臓(UMの主な転移部位)に移植されたBAP1変異型患者由来転移腫瘍移植片では、S6リン酸化が減少しており、BAP1野生型患者由来腫瘍移植片よりもマウスの肝臓内での増殖が遅かった。一方、BAP1欠損UM細胞では、アミノ酸欠乏に対する抵抗性も高まっており、これはS6のリン酸化の減少に関連していた。これらの研究結果は、BAP1欠損がS6のリン酸化の調節を介してUM細胞の増殖を遅らせることを示している。またこれらの特徴は、BAP1欠損細胞株がアミノ酸欠乏下においても生存できることにより、転移を促進している可能性を示唆している。

トーマスジェファソン大学 腫瘍内科 悪性黒色腫研究室

私たちの研究室では、日本では非常に稀な「転移性ぶどう膜悪性黒色腫」を対象とした研究を行っています。この腫瘍は、皮膚悪性黒色腫とは遺伝的に異なる性質を持ち、そのため治療法も大きく異なります。特に、BAP1遺伝子の変異が特徴的に認められますが、この変異が腫瘍細胞にどのような影響を与え、治療抵抗性を引き起こすのかは、いまだに世界中の研究者が挑み続ける未解明の課題です。この分野では、2年前にtebentafusp-tebn(T細胞エンゲージャー)がFDAに承認されるまで、主だった治療法すら存在しませんでした。しかし、この治療法も患者の延命をもたらすに留まり、完治には至っていません。私たちは、この重大な医学的課題に挑むべく、新規シグナル制御法や革新的な免疫療法の開発を目指して、トランスレーショナルリサーチを推進しています。転移性ぶどう膜悪性黒色腫の機序解明と治療開発は、いまだ光が当てられていない希少がん領域において、患者に希望をもたらすだけでなく、がん治療全体の未来を変える可能性を秘めています。

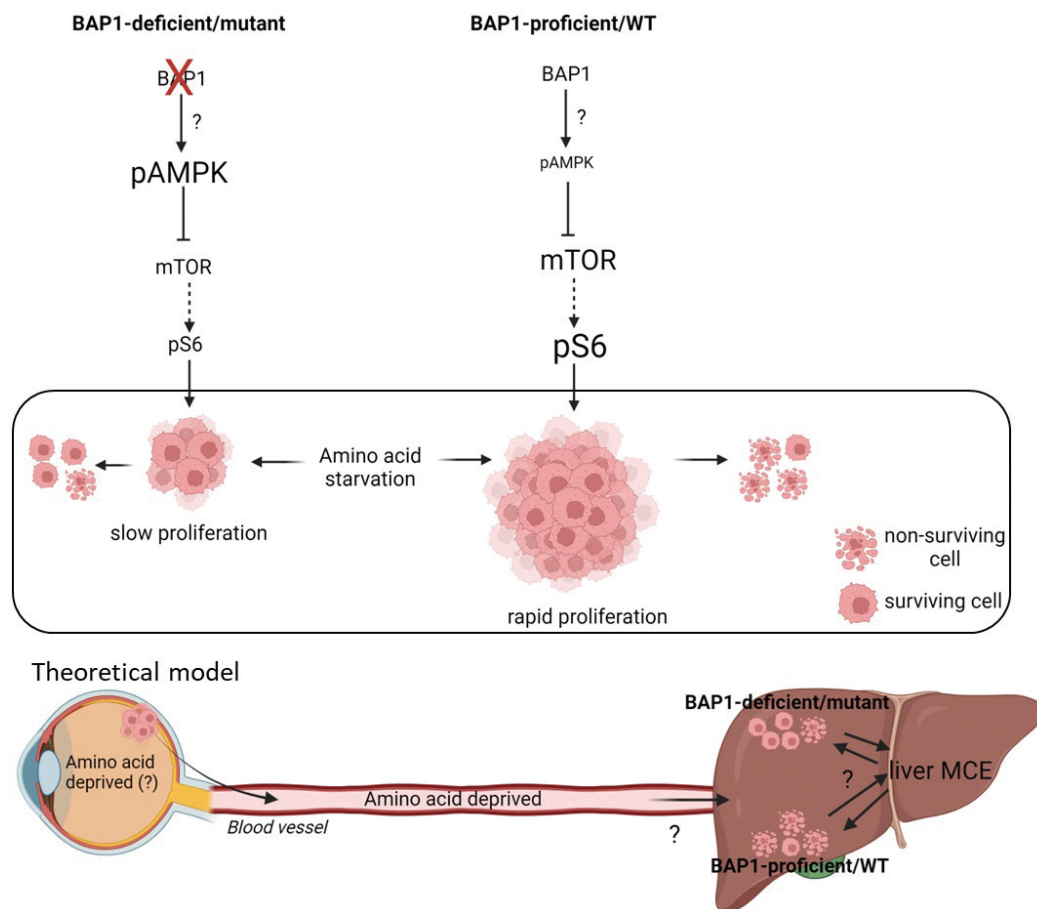


ぶどう膜悪性黒色腫の転移に関する分子機構の解明

ぶどう膜悪性黒色腫は、GTP結合タンパク質(Gタンパク質)の構成成分 α サブユニットであるGNAQおよびGNA11の変異を高頻度に有します。しかし、この変異は腫瘍形成の初期段階に関与している一方で、腫瘍の進行度や転移の予測因子に関与するとは考えられていません。転移には、EIF1AX、SF3B1やBAP1といった二次因子の変異が関与しており、とりわけBAP1変異は転移性腫瘍細胞で高頻度に認められ、全生存期間と強い負の相関を示します。興味深いことに、BAP1をノックダウンしたぶどう膜悪性黒色腫細胞株では、細胞増殖、遊走や浸潤能は増強されることなく、免疫不全マウスへの皮下移植モデルでは、逆にBAP1野生(正常)型と比較して増殖が著しく抑制されました。このことから、BAP1変異を有するぶどう膜悪性黒色腫は、特定の条件下で増殖能や転移能が増強されると示唆されます。この特定の条件を解明することが、転移患者への治療法開発につながると考えています。

今回われわれはDr. ChuaやDr. Aplinとの共同研究の成果として、BAP1変異腫瘍細胞株において、2D/3D培養や免疫不全マウスを用いた皮下移植モデルで、細胞増殖が野生型と比べると遅いことを確認しました。BAP1野生型腫瘍細胞株では変異株に比べてS6のリン酸化が上昇し、その上部にあるp70S6K1の上昇もみられることが確認されました。さらにBAP1変異腫瘍細胞株では、AMPKの発現が増強しており、BAP1野生型腫瘍細胞株でもAMPKを活性化させるメトホルミンの処理により、S6、p70S6K1やmTORのリン酸化の抑制が起こることを確認しました。これらの現象は、患者から得られたBAP1変異腫瘍でも確認されました。患者腫瘍組織移植モデルにおいて、マウス肝臓に移植したBAP1変異腫瘍は、BAP1野生型と比べると増殖が遅いことを確認しました。患者組織そのもの、また患者腫瘍組織移植モデルにおいても、BAP1変異腫瘍におけるS6のリン酸化の減少が確認できました。一方、変異株は野生型腫瘍細胞株に比べてアミノ酸欠乏状態でも生存できることが確認されました。これらの特徴は、BAP1変異腫瘍細胞が、転移過程におけるアミノ酸欠乏環境でも生存できることにより、転移に有利に働いているのではないかと示唆されました(図)。

本研究では、ぶどう膜悪性黒色腫の転移要因と思われるBAP1変異が、腫瘍細胞にどのような影響を与えているかに関して一つの要因が明らかになりました。今後、患者腫瘍組織移植モデル等を使用し、ぶどう膜悪性黒色腫におけるBAP1変異腫瘍細胞株の性質、転移の機序や要因がさらに解明されれば、この疾患の新規治療薬の開発につながることが期待されます。



図：BAP1変異ぶどう膜悪性黒色腫のアミノ酸欠乏に対する抵抗性と転移の促進についての仮説

BAP1変異ぶどう膜悪性黒色腫では、AMPKシグナル伝達が亢進するとmTOR/S6シグナル伝達経路の活性化が抑制され、アミノ酸欠乏下での細胞の生存率が向上する。このことは、BAP1変異ぶどう膜悪性黒色腫の転移に対し有利に働く可能性がある。



ドーパミン作動性システムがネプリライシンに媒介される 脳内のアミロイド β の分解を促進する

The dopaminergic system promotes neprilysin-mediated degradation of amyloid- β in the brain



左から綿村 直人、西道 隆臣

綿村 直人 Naoto Watamura

理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経老化制御研究チーム 客員研究員
Research Fellow, UK Dementia Research Institute, University College London

西道 隆臣 Takaomi Saido

理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経老化制御研究チーム チームリーダー

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact

綿村 直人 E-mail : n.watamura@ucl.ac.uk
所在地 : Wing 1.2, UCL Cruciform Building, Gower Street, London, WC1E 6BT, UK
U R L : www.ukdri.ac.uk
西道 隆臣 E-mail : takaomi.saido@riken.jp
所在地 : 351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1
U R L : <https://cbs.riken.jp/jp/faculty/t.saido/>

Abstract

脳内におけるアミロイド β (A β)の蓄積は、神経機能を低下させ、アルツハイマー病(AD)における認知機能の低下に関与すると考えられている。本稿でわれわれは、ドーパミンおよびドーパミン前駆体レボドパ(別名L-DOPA)が脳内のA β 分解を誘導することを明らかにした。マウスにおいて、化学遺伝学的手法を用いて、腹側被蓋野(VTA)の神経細胞からのドーパミン放出を活性化させると、A β 分解酵素であるネプリライシンの存在量と活性が増大し、前頭前皮質のA β 蓄積量が減少した。高齢マウスでは前頭前野のドーパミン量とネプリライシン量が低下しており、同様の低下がADモデルマウスでも顕著にみられた。ADモデルマウスにレボドパを投与すると、A β 蓄積量が減少し、認知機能が改善された。これらの観察結果は、ドーパミンが脳領域特異的にネプリライシンを介したA β 分解を促進することを実証していることから、ドーパミンに基づく薬理的介入がADの予防法になる可能性を示唆している。

アルツハイマー病克服を目指して

私は大学院博士課程から、理化学研究所 脳神経科学研究センター 西道研究チームに所属しました。当時、何もわからず飛び込んだ世界トップレベルの研究室はとても刺激的で、研究者として大いに成長できたと感じています。ここで培った研究者として大切な“独自性”や“先見性”は、留学先であるロンドンでの研究ライフに役立っています。ご指導ご鞭撻を頂きました、西道ラボの皆様に感謝しています。

近年、米国食品医薬品局(FDA)に承認されたA β 病理に対する抗体医薬のアデュカヌマブやレカネマブは、コスト面で大きな課題があります。レボドパはより安価で、既に臨床応用されている薬剤であるため、迅速に臨床試験を進められるメリットがあります。本研究にご興味のある方は、いつでもご連絡下さい。

最後に、この冊子がスーパーサイエンスハイスクール指定校に配布されると伺いました。私の母校の皆さんがこの冊子に目を通し、将来の進路を決める際に、少しでも参考になると嬉しいです。



ドーパミンによるアミロイドβ分解機構の解明

アルツハイマー病(AD)は進行性の神経変性疾患の一つであり、症状が進むと学習・記憶障害を生じます。病理学的特徴の一つとして、アミロイドβペプチド(Aβ)が挙げられます。これらが互いに凝集することでアミロイドプラークを脳内に形成します。家族性ADは、Aβ産生系に関わる因子に病原性変異が同定され、Aβ量が増えたり、毒性の高いAβの存在比が増えたりすることで、病態プロセスが進行します。一方、Aβの分解系については、あまり知られていませんでした。そこで、われわれは脳内Aβ分解メカニズムに着目し、研究を進めました。その結果、「ネプリライシン」が主要なAβ分解酵素であることを同定しました。しかしながら、脳内におけるネプリライシンの発現・活性調節機構は分かっていませんでした。そこで、そのメカニズムの解明を目指し、細胞やマウスを用いて実験を行いました。

本研究では、まず培養細胞を用いて、脳内に存在する神経伝達物質およびホルモンとして同定されている因子について網羅的スクリーニングを行い、ドーパミンがネプリライシンの活性制御因子であることを見出しました。さらに、ドーパミンに曝露された神経細胞は、ネプリライシンを介して、培地中のAβ量を低下させました。

次に、マウス個体内においても、ドーパミンがネプリライシンの制御に関わっているのかを調べるために、DREADDシステムを利用しました。これは、ある特定の神経細胞の活動を制御できる手法です。このシステムを腹側被蓋野のドーパミン作動性神経細胞に応用し、投射先である前頭前皮質におけるネプリライシンの発現や活性を調べました。その結果、長期間におけるドーパミン作動性神経細胞の活性化は、ネプリライシンを上方調節していることが分かりました。実際に、アミロイドプラークを形成するADモデルマウスへこのDREADDシステムを応用すると、前頭前皮質においてアミロイドプラークの占める面積が有意に減少していることが明らかになりました。さらに、ドーパミンのAβに対する効果を調べるために、薬理学的実験を行いました。パーキンソン病の治療薬として利用されているドーパミンの前駆体であるレボドパをADモデルマウスへ投与すると、前頭前野において、ネプリライシンの発現が上昇し、Aβ量が低下していることを明らかにしました。また、レボドパの投与はADモデルマウスで観察される認知機能低下を抑制する効果があることも分かりました。

レボドパは既に臨床で使用されているので、ドラッグリポジショニングとして、ADの予防・治療薬として応用することが期待されます。また、今回明らかにしたドーパミンによるネプリライシンの活性および発現制御の詳細な分子メカニズムの解明は、今後の研究課題の一つだと考えています。その他にも、ネプリライシンを基軸としたADの新規治療法の開発にも取り組んでいきたいと考えています。

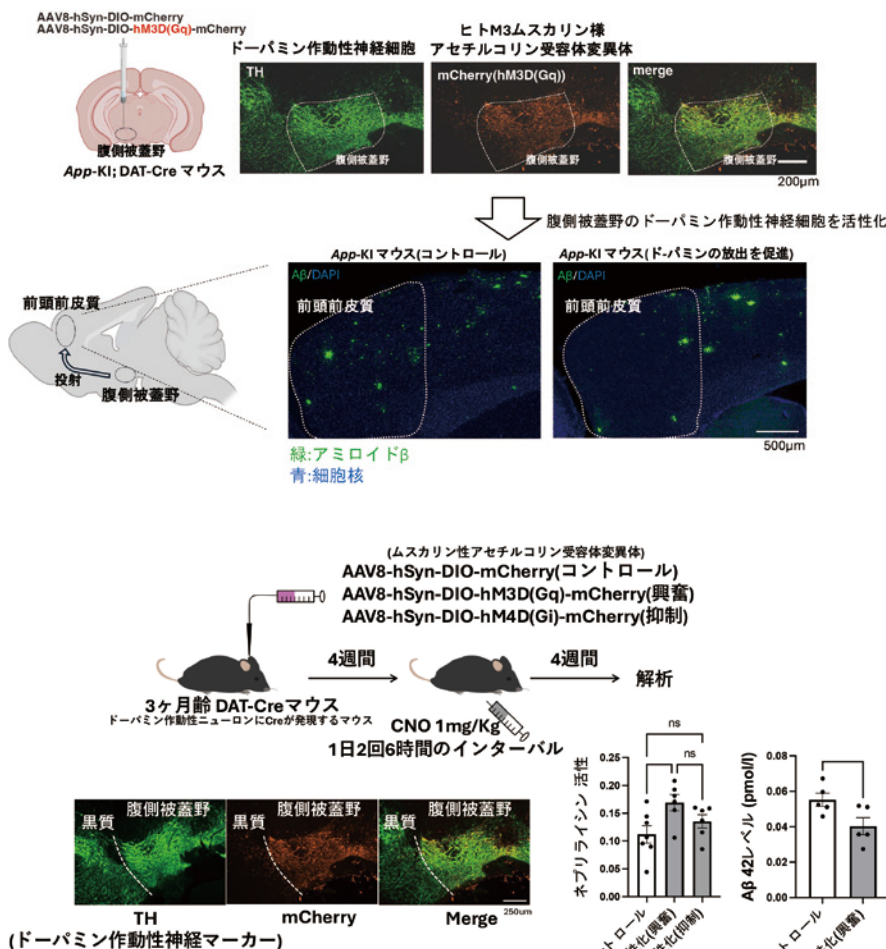


図1：化学遺伝学的アプローチによるドーパミンのAβ蓄積に対する効果

DREADDシステムを用いて、長期間にわたり腹側被蓋野におけるドーパミン作動性神経細胞を活性化すると、アルツハイマーモデルマウスの前頭前皮質におけるアミロイドプラークの蓄積が減少する。

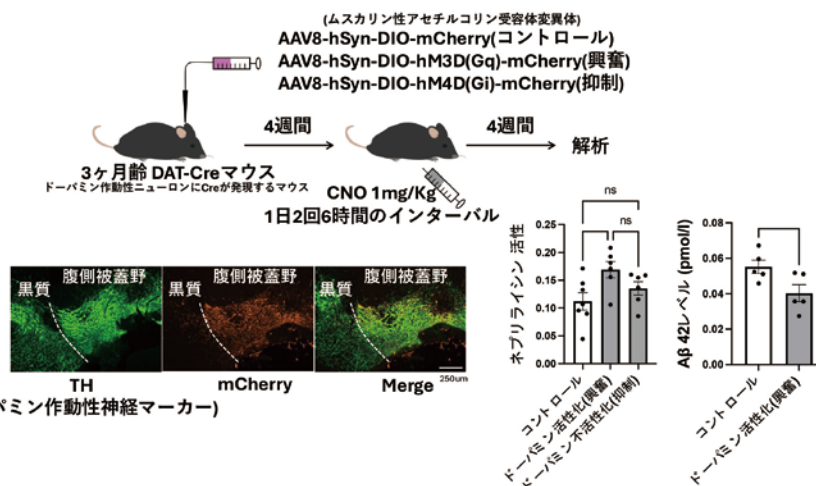


図2：前頭前皮質におけるネプリライシンを活性化するドーパミン

DREADDシステムの概要図。CreはDNA組換え酵素。腹側被蓋野ドーパミン作動性神経細胞選択的に活動をコントロールした。腹側被蓋野ではドーパミン神経細胞活動依存的に、前頭前皮質におけるネプリライシンの活性上昇およびAβ42量の低下が認められた。



NMDA 受容体依存性リン酸化プロテオームのシグナル伝達が 忌避学習に関わるシナプス後部の可塑性を制御する

Signal flow in the NMDA receptor-dependent phosphoproteome regulates postsynaptic plasticity for aversive learning



船橋 靖広 Yasuhiro Funahashi

藤田医科大学 精神・神経病態解明センター 細胞生物学部門 講師
藤田医科大学 医科学研究センター 講師

貝淵 弘三 Kozo Kaibuchi

藤田医科大学 精神・神経病態解明センター センター長・教授
藤田医科大学 医科学研究センター センター長・教授

左から船橋 靖広、貝淵 弘三

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact 船橋 靖広
E-mail : yasuhiro.funahashi@fujita-hu.ac.jp
所在地 : 470-1192 愛知県豊明市香掛町田楽が窪 1-98
U R L : <https://www.fujita-hu.ac.jp/icbs/department/dept02.html>

貝淵 弘三
E-mail : kaibuchi@fujita-hu.ac.jp
所在地 : 470-1192 愛知県豊明市香掛町田楽が窪 1-98
U R L : <https://www.fujita-hu.ac.jp/icbs/>

Abstract

側坐核 (NAc) における樹状突起スパインの構造可塑性は、嫌悪的経験からの学習に不可欠である。NMDA 受容体 (NMDAR) の活性化は、 Ca^{2+} 依存性シグナル伝達を刺激し、Rho ファミリー低分子量 G タンパク質を介して、アクチン細胞骨格の変化を引き起こす。これにより、学習に必要な不可欠なシナプス後部の再構築が生じる。われわれは、NMDAR 活性化の下流で起こるリン酸化イベントが、忌避学習の基盤となるシナプス形態の変化をどのように引き起こすかを調査した。マウスの線条体/側坐核切片を用いたプロテインキナーゼ標的の大規模リン酸化プロテオミクス解析により、NMDAR の活性化が、ARHGEF2 や ARHGAP21 などの RhoA 制御因子を含む 194 種のタンパク質のリン酸化を誘導することが明らかになった。 Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼ CaMKII による ARHGEF2 のリン酸化は、その RhoGEF 活性を増強し、それによって RhoA とその下流のエフェクターである Rho 関連キナーゼ (ROCK/Rho-kinase) を活性化した。さらなるリン酸化プロテオミクス解析により、221 種の ROCK 標的タンパク質が同定された。これには、NMDAR や他のシナプス後部の足場タンパク質との相互作用に重要な役割を果たすシナプス後足場タンパク質 SHANK3 が含まれていた。NAc における ROCK を介した SHANK3 のリン酸化は、スパインの成長と忌避学習に必須であることが判明した。これらの知見は、NMDAR 活性化が学習と記憶に重要なリン酸化カスケードを開始させることを示している。

未知である脳・こころの基本的原理の理解、精神・神経疾患の病態解明を目指す

精神・神経病態解明センター

精神・神経病態解明センターでは、ゲノム解析学、細胞生物学、神経発生学、神経生理学、神経化学、行動薬理学、ヒトイメージング、計算科学および神経再生・創薬研究の9部門で構成され、ゲノムから個体に至るシームレスな研究体制が整えられています。本研究センターの特徴は、これらの研究室が協同して、精神・神経疾患の病態解明、未知である脳・こころの基本的原理の理解、新規治療法および新規技術の開発を目指す点です。また、学内の研究センターや各学部学科など関連組織とも密接に連携して、世界最先端の研究を推進します。

細胞生物学部門

情動・意欲・認知機能にはドーパミン、アセチルコリン、グルタミン酸などの神経伝達物質が関与しており、これらの神経伝達物質が種々の精神神経疾患の病態と密接に関連していると考えられています。われわれの研究グループは、神経伝達物質の下流で誘発される細胞内リン酸化シグナルの包括的解析を推進し、情動行動や学習・記憶などの高次脳機能の分子基盤の理解を進めると共に、精神神経疾患の病因・病態の解明や新規治療薬の開発に向けた新しい情報基盤を確立することを目標としています。



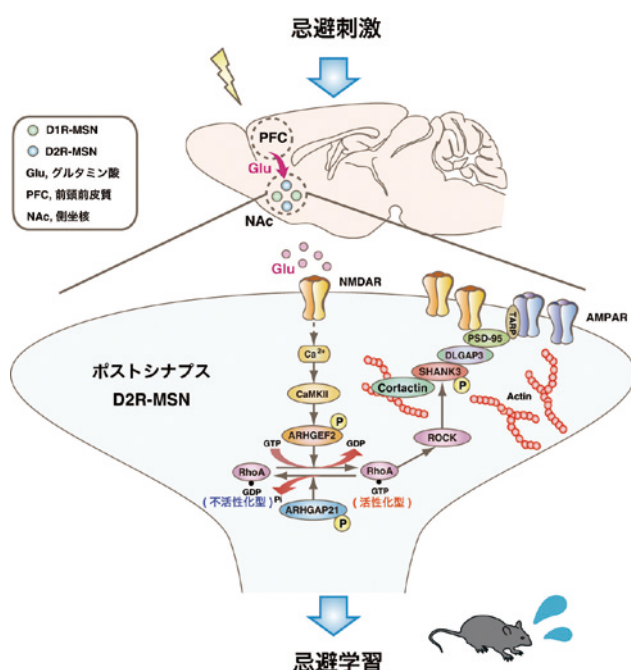
学習と記憶を制御するNMDA受容体シグナル伝達経路の解明

脳内の数千億の神経細胞が形成する複雑なネットワークは、高次脳機能の基盤となっています。この精巧な神経回路において、NMDA受容体(NMDAR)は神経細胞間の情報伝達を調整し、シナプス可塑性を通じて学習と記憶に重要な役割を果たしています。NMDARは、主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸によって活性化され、細胞内へのカルシウムイオンの流入を引き起こします。このカルシウム流入は、カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ(CaMKII)などのリン酸化酵素を活性化し、多様なタンパク質のリン酸化を誘導します。このリン酸化カスケードは、神経細胞の興奮性、可塑性、遺伝子発現を制御し、学習・記憶のメカニズムに寄与すると考えられています。しかしながら、NMDAR下流の具体的なリン酸化シグナルの全容はいまだ解明されていません。そこで本研究では、独自に開発した高感度リン酸化プロテオミクス法である「KIOSS(Kinase-oriented substrate screening)法」を用いて、NMDAR活性化後に誘導されるリン酸化反応を大規模に解析し、神経細胞の可塑性および学習・記憶のメカニズムにおけるNMDAR下流のシグナル伝達経路の役割を解明することを目指しました。

本研究では、KIOSS法を用いて、マウス脳の線条体/側坐核(報酬や感情処理、動機づけに関わる脳領域)におけるNMDAR下流のリン酸化反応を網羅的に解析し、100種類以上のタンパク質とそのリン酸化部位を同定しました。得られたリン酸化タンパク質の情報を基に、パスウェイ解析を行い、NMDAR関連経路として低分子量Gタンパク質RhoA関連経路を特定しました。さらに、NMDARの下流で、CaMKIIがRhoAの活性化制御因子(ARHGEF2やARHGAP21)をリン酸化することを明らかにしました。これらのリン酸化がRhoAの活性化を促進し、Rho関連キナーゼ(ROCK/Rho-kinase)を活性化することも示しました。加えて、マウスに不快な刺激(忌避刺激)を与えた際に、側坐核のドーパミンD2受容体を発現する特定の神経細胞(D2R-MSN)においてCaMKII-RhoA-ROCKシグナル経路が活性化することを見出し、D2R-MSN特異的にROCKを抑制または欠損させると、シナプスの密度低下、長期増強の不安定化、忌避学習能力の低下が観察されました。また、ROCKによってリン酸化されるタンパク質を網羅的に同定し、ポストシナプスタンパク質SHANK3のリン酸化依存的に、シナプス形態と忌避学習能力が制御されることも明らかにしました。これらの結果から、忌避刺激に応じて側坐核のD2R-MSNのNMDARが活性化され、その下流でCaMKII-RhoA-ROCKシグナル伝達経路が働くことが、シナプスの可塑性と忌避学習の形成に重要な役割を果たすことが示されました。

NMDARの機能異常は統合失調症やうつ病、自閉スペクトラム症、認知機能障害などの精神・神経疾患と密接に関連しており、これらの疾患ではシナプス形成の異常がみられます。今回解明されたNMDAR下流のリン酸化シグナルは、これらの疾患の病態をより正確に理解し、新たな治療法を開発する手がかりとなる可能性があります。今後、統合失調症やうつ病、自閉スペクトラム症などの疾患モデル動物を用いて、特定されたリン酸化シグナル経路の異常をさらに詳しく調査する予定です。この研究により、各疾患の発症メカニズムとの関連性がより明確になり、シグナル分子を標的とした新しい治療法の開発につながる可能性があります。

またわれわれは、得られたリン酸化タンパク質のデータを、独自に開発したリン酸化データベース「KANPHOS(kinase-associated neural phospho-signaling): <https://kanphos.jp>」に登録しました。このデータベースは、神経系のリン酸化シグナルに関する包括的な情報を提供し、世界中の研究者が自由にアクセスして利用できるようになっています。KANPHOSの活用により、精神・神経疾患研究の加速化と新たな治療法の開発につながることを期待されます。



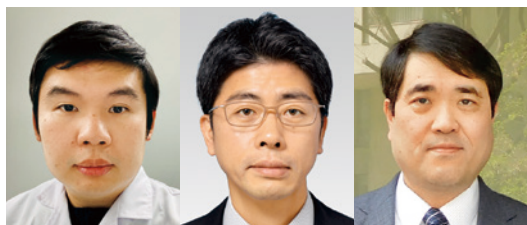
図：忌避学習を制御するNMDA受容体シグナル伝達経路

マウスが不快な刺激を受けると、側坐核D2R-MSNのNMDARが活性化され、 Ca^{2+} が細胞内に流入する。この Ca^{2+} 流入はCaMKIIを活性化させ、RhoAの制御因子(ARHGEF2やARHGAP21)をリン酸化することで、RhoA-ROCK経路を活性化する。さらに、ROCKはSHANK3などのポストシナプスタンパク質をリン酸化し、SHANK3、DLGAP3、PSD95、NMDARから成るタンパク質複合体の形成を促進する。この複合体形成は、受容体の細胞膜への局在化を促進し、アクチン細胞骨格の再構築を誘導する。これらのメカニズムを通じて、シナプス可塑性が制御され、忌避学習が成立する。



高親和性免疫グロブリンE受容体の構造様式

Architecture of the high-affinity immunoglobulin E receptor



左から張 志寛、大戸 梅治、清水 敏之

張 志寛 Zhikuan Zhang

東京大学 大学院薬学系研究科 蛋白構造生物学教室 助教

大戸 梅治 Umeharu Ohto

東京大学 大学院薬学系研究科 蛋白構造生物学教室 准教授

清水 敏之 Toshiyuki Shimizu

東京大学 大学院薬学系研究科 蛋白構造生物学教室 教授

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

張 志寛 E-mail: zhang@mol.f.u-tokyo.ac.jp
所在地: 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

大戸 梅治 E-mail: umeji@mol.f.u-tokyo.ac.jp
所在地: 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

清水 敏之 E-mail: shimizu@mol.f.u-tokyo.ac.jp
所在地: 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
U R L : <https://kouzou.f.u-tokyo.ac.jp/>

Abstract

高親和性免疫グロブリンE (IgE) 受容体 (FcεRI) は、アレルゲン特異的IgEに応答してI型アレルギーを駆動する。FcεRIは通常、1つのαサブユニット、1つのβサブユニット、ジスルフィド結合で連結された2つのγサブユニットで構成される多タンパク質複合体である。αサブユニットはIgEのFc領域 (Fcε) に結合し、βサブユニットとγサブユニットは細胞内の免疫受容体チロシン依存性活性化モチーフ (ITAM) を介してシグナル伝達を調節する。本稿でわれわれは、アポ状態のFcεRIおよびFcεと結合したFcεRIのクライオ電子顕微鏡 (cryo-EM) 構造を報告する。膜貫通ドメイン (TMD) では、αサブユニットとγサブユニットが広範な疎水性と極性相互作用を介して会合し、疑似3回対称性を有する密集した3ヘリックスバンドル (αγ₂バンドル) を形成している。αγ₂バンドルはさらにβサブユニットと集合してTMDを構成しており、そこから複数のITAMが細胞質内へと伸びることで下流にシグナル伝達する可能性がある。アポ状態のマウスFcεRIは、Fcεと結合したFcεRI (感作状態) と同一の構造を形成していることから、FcεがFcεRIに結合しても受容体全体の立体構造は変化しないことが示唆される。さらに、マウスFcεRIでみられるαサブユニットの細胞外ドメイン (ECD) とβサブユニット間の膜近傍での相互作用は、ヒトFcεRIのαサブユニットのECDとβサブユニット間ではみられないことから、受容体の安定性および活性化に種特異的な違いが存在する可能性がある。これらの知見は、Fc受容体の構造基盤、I型アレルギーのシグナル伝達機構、および効果的な抗アレルギー治療法のデザインを理解するための枠組みを与えるものである。

生体高分子の立体構造を通して生命現象を理解する

私たちの研究室「蛋白構造生物学」教室は、名前からもわかりますように、構造生物学 (Structural Biology) と呼ばれる分野を研究しています。われわれの目標は「タンパク質をはじめとする生体高分子ならびにその複合体の立体構造を原子レベルで決定することによって、その分子機能と関連する生命現象を理解すること」です。

生命の中では様々な分子が、ある形をもって分子認識しあいながら機能していると考えられ、そこでは三次元構造に基づく相互作用が支配しています。構造生物学は形・相互作用を、物理化学の言葉で「目に見える形で」記述する学問であるとも言えます。このような立体構造を通じた理解が、生命研究に必要な不可欠なものであると信じています。

この研究を行う手段として、われわれはクライオ電子顕微鏡による単粒子解析やX線結晶解析法を用いています。生化学的な機能解析に加え、他の物理化学的な解析も並行して行い、分子の機能、性質、構造を統合的に理解することを目指しています。

構造生物学の応用的な面「創薬への応用」ということもしっかりと認識しつつ、創薬に結び付くような医学・薬学の観点から重要な生体高分子、さらには生体内の重要な現象について、構造科学的な立場から研究を進めていきたいと考えています。



アレルギーに関わるIgEの高親和性受容体FcεRIの構造解析

I型アレルギーはアレルゲンと免疫グロブリンE(IgE)が引き起こす疾患です。花粉症、食物アレルギー、喘息、アトピー、アナフィラキシーなどが知られています。アレルゲン(例えば食物に含まれる特定のタンパク質)に対するIgEが産生されると、IgEはマスト細胞に発現するIgE高親和性受容体FcεRIに結合します(感作状態)。感作状態で再びアレルゲンに曝露されると、IgEとFcεRIの複合体が活性化され、マスト細胞から痒みや炎症の原因となる化学伝達物質が放出され(脱顆粒)、アレルギーの症状が現れます。FcεRIは3つの膜タンパク質(α、βとγサブユニット)から構成される複合体であり、その構造の全貌は解明されていません。

本研究では、クライオ電子顕微鏡を用いて、マウス(m)FcεRIにIgEのFcε領域が結合した状態(感作状態)および結合していない状態を、それぞれ3.7 Åおよび3.9 Åで構造解析しました(図1a)。IgEのFcε領域が結合しても、mFcεRIには大きな構造変化は起きませんでした(図1a)。mFcεRIは各1分子のα、βサブユニットと2分子のγサブユニットで構成されています。今回の構造で可視化された膜貫通領域(TMD)は7本のTMヘリックスから構成され、3ヘリックスのαγ₂バンドルと4ヘリックスのテトラスパンニン構造のβバンドルに分けられます(図1b)。αγ₂バンドルは疑似3回対称性を持ち、ヘリックス間の複数の水素結合などによって安定化されています。αγ₂とβバンドル間にも複数の水素結合と塩橋相互作用がみられました。これらの相互作用に関わる残基がヒトとマウス間で高度に保存されているため、ヒト(h)FcεRIも類似したTMDを形成することが推測されます。mFcεRIでは、αサブユニットのECDはβサブユニットと広範囲な相互作用を形成し、細胞膜に対して約40°傾いた配向を示しました(図2)。対照的に、hFcεRIでは、αサブユニットのECDはβサブユニットとは相互作用せず、細胞膜に対して直立した配向を示しました(図2b)。これらの構造的な違いが、ヒトとマウスFcεRI活性化の種特異的な違いの原因である可能性が示唆されます。

本研究では、3つのサブユニットから構成されるFcεRIの詳細な構造を明らかにし、ヒトとマウスFcεRIの種特異的な構造的差異を見出しました。これらの構造情報は、FcεRIを標的とする創薬の構造基盤を提供します。また、アレルゲンによるIgEとFcεRIの複合体の活性化機構の解明に向けた新たな出発点となります。

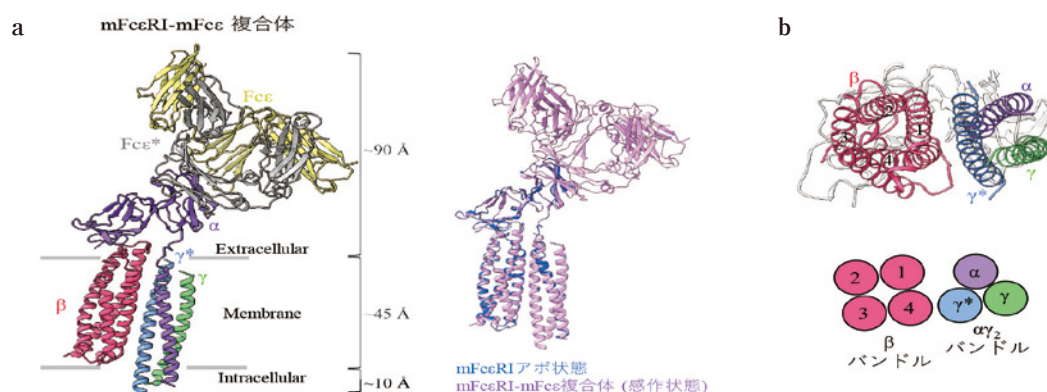


図1：マウスFcεRIの立体構造

(a) mFcεRI-mFcε複合体の cryo-EM 構造(左)およびmFcεRI アポ状態構造とmFcεRI-mFcε複合体構造の比較(右)

(b) mFcεRIのTMDの構造と模式図

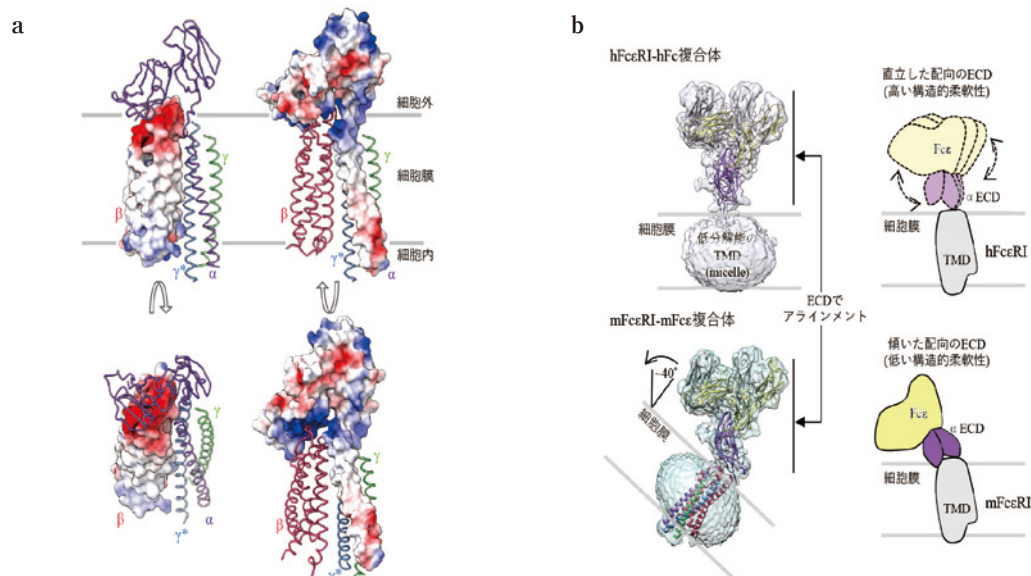


図2：ヒトとマウスFcεRIの構造比較

(a) 膜近傍におけるmFcεRIαのECDとmFcεRIβとの相互作用 (b) hFcεRI-hFcε複合体とmFcεRI-mFcε複合体の構造比較

Science および姉妹誌の投稿規定

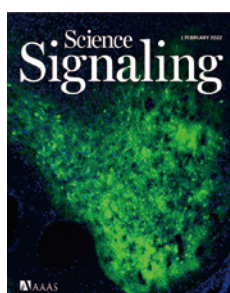
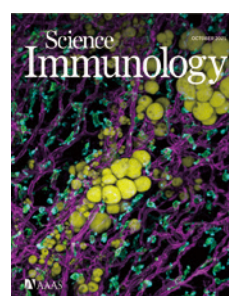
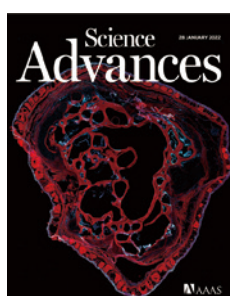


<https://www.science.org/content/page/contributing-science-family-journals>

サイエンス誌 (Science) および姉妹誌に投稿する前には必ず各誌の Information for Authors (投稿規定) をご確認ください。投稿された著者は、われわれの使命の核となっている一連の編集 / 出版の方針に同意したものと見なされます。

Science の投稿規定は、ライセンス、利益相反、オーサーシップ、出版前の機密保持、データと資料の可用性、研究の完全性などのトピックをカバーしています。投稿規定のほとんどは全ジャーナルに共通のものです。ジャーナルごとに独自の追加規定を設けている場合があります。

各誌に独自の方針と使命 / 範囲、ならびに投稿時の原稿の準備と提出および / またはレビューの指示に関する具体的な情報については、以下に掲げる各誌の QR コードでご確認ください。



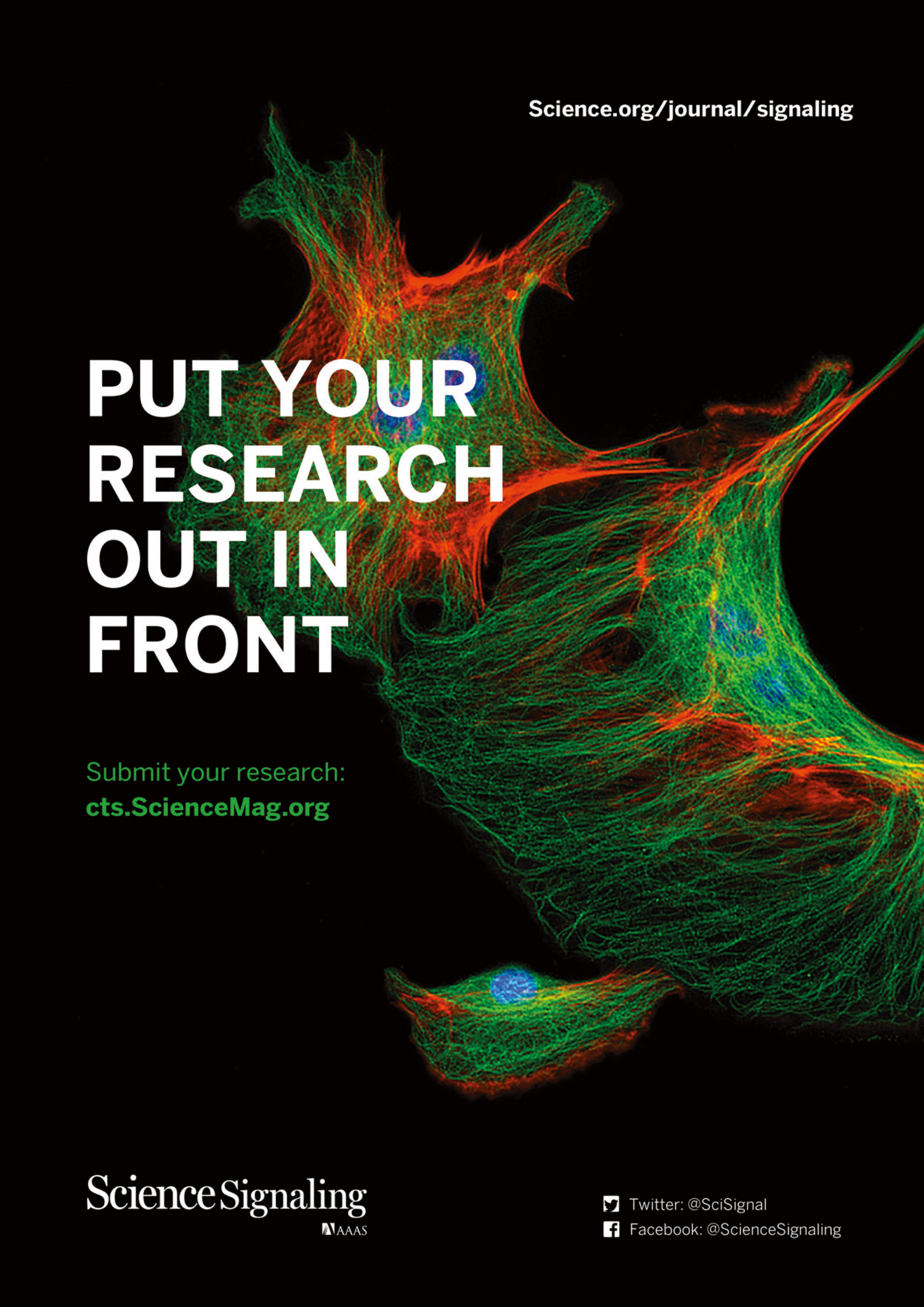
AAAS のオープンアクセス

米国科学振興協会 (AAAS) と AAAS が刊行する Science 各誌は、著者に選択の権利を認めるべきだと考えています。科学界から情報 (論文) を受け取り、公開する科学論文を正確に記録すること貢献し、その論文の全体的な公正性を保護するといったオープンアクセス (OA) に関する選択肢を提供すること (OA オプション) を、私たちは支持しています。

詳細は以下の URL または QR コードで確認ください。

<https://www.science.org/content/page/open-access-aaas>





Science.org/journal/signaling

PUT YOUR RESEARCH OUT IN FRONT

Submit your research:
cts.ScienceMag.org

Science Signaling


 Twitter: @SciSignal

 Facebook: @ScienceSignaling



届け、特別。

特別なあなたに、とても似合う。
丹精を込めて「これしかない」
ものをとじ込みました。

あらゆるアプリケーションに
柔軟に組み込める
「PBS*-Only」バッファの
抗体シリーズが新登場です。

ひと手間加わった**プレミアムな組成

PBS-Only
Carrier-Free  Antibody

14,000 品目以上 

「キャリアフリー***」のため、任意の抗体標識方法に適合します。



セールス / テクニカルサポート

 **プロテインテック・ジャパン**

国内販売

 人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

これからも、抗体にできることは、もっとある。

プロテインテック 

Antibodies | ELISA kits | Proteins

* リン酸緩衝生理食塩水 ** 限外ろ過法によるバッファ置換・濃度調整が実施されています。 *** アジ化ナトリウム等の保存剤、グリセロール、BSA等のキャリアタンパク質不含組成の製品です（キャリアフリー抗体の品番：末尾に-PBSが付きます）。

✓ 探しま章 Web 検索データベース

100 万品目以上の品ぞろえ、主要な約 12,000 ターゲットの抗体を国内に在庫。

✓ 作рма章 抗体作製受託サービス

お客様とのコミュニケーションを大切にし、高い技術力であらゆるニーズに対応。

ファースト抗体

エピトープデザインからペプチド合成、
免疫までを安価にトライ

翻訳後修飾アミノ酸抗体作製

リン酸化を含む修飾アミノ酸に対する
ポリクローナル抗体を作製

カスタマイズ抗体

使用目的や実験条件に応じて
カスタマイズしたプランをご提案

モノクローナル抗体作製

成果保証の有無を選択可能、
成果品の権利はすべてお客様に帰属



Q 抗体百科

ぺぷちど
つくるどん!

こうたいがー
あったいがー

抗体百科

Web版

「コウタイガー」「ペプチドン」は、コスモ・バイオのオリジナルキャラクターです。



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: <https://www.cosmobio.co.jp/>

コスモ・バイオは、 Science Signaling の

細胞シグナル伝達のトップジャーナル — 米国科学振興協会（AAAS）発行 —

日本語サイトを運営しています。

Science Signaling

AAAS

Science Signaling Japan brought to you by COSMO BIO
Signal Transduction Knowledge Environment



コスモ・バイオ 🔍

Science Signaling とは？

Cell Signaling（シグナル伝達）の先進的研究成果を発信する週刊の web ジャーナルです。
本誌は 1999 年に米国科学振興協会（AAAS）から *Signal Transduction Knowledge Environment* (STKE) として創刊され、2008 年からは「Science Signaling」に名称を変えて、シグナル伝達分野の最新情報を毎週お届けしています。

投稿受付中！

本誌に掲載の「Science Signaling 投稿について」もぜひご覧ください。



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

毎週水曜日更新

<https://www.cosmobio.co.jp/> にて公開中