

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：シグナル伝達機構の情報コーディング

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

黒田 真也（東京大学大学院理学系研究科 教授）

主たる共同研究者

小川 渉（神戸大学大学院医学系研究科 准教授）（～平成 22 年 3 月）

3. 研究概要

シグナル伝達機構の本質は、多彩な入力的情報を限られた種類の細胞内分子にコードすることにある。このコーディングには、入力的情報を活性化する分子の組み合わせにコードする以外にも分子活性の時間波形にコードする時間情報コーディングがある。シグナル伝達機構の種類は入力刺激や細胞の応答に比べると少なく、時間情報コーディングが細胞内の有限のリソースを最大限活用するための中心的メカニズムである可能性がある。本研究課題では、**ERK** シグナル伝達ネットワークが制御する細胞運命決定とインスリンの作用にフォーカスして、時間情報コーディングによる制御機能の解明を試みた。**ERK** 経路は同じ種類の刺激であっても時間波形に依存して異なる細胞運命を導くこと、インスリン作用はインスリン濃度の時間波形によって生理的効果が大きく異なることが分かっており、ともに刺激の時間波形が生命現象の制御に大きくかかわっている。

当初、細胞運命決定とインスリン作用に焦点を絞って開始した研究であったが、クロストークする経路も時間情報コーディングによって制御されている可能性があることや、時間情報コーディングが蛋白質リン酸化によるシグナル伝達経路以外でも広く一般に使用されていることが予想された。そこで、時間情報コーディングのセルワイドな適用を目指して(I)トランスオミクス解析によるグローバルな計測からシグナル伝達経路をアンバイアスに同定して、(II)その分子ネットワークの時間情報コードを解析し(細胞集団レベル)、(III)1細胞レベルでの細胞分布に基づいて情報論的に解析する(1細胞レベル)、という大きなスケールから小さなスケールまで連続的に解析する体制を構築しており、その研究成果を記載する。

I)トランスオミクス解析

インスリンのシグナル伝達経路を介した代謝制御のネットワークは不明な点が多い。そこで、メタボローム(慶應義塾大学、曾我研との共同研究)やリン酸化プロテオーム(九州大学、中山研との共同研究)を組み合わせたトランスオミクス解析を行い、インスリンの代謝制御を行うシグナル伝達経路をデータドリブンに同定する手法の開発に成功した。これにより、インスリンに限らず(II)や(III)の解析対象となるシグナル伝達を介した代謝制御ネットワークを自動的に同定することが可能となった。

II)時間情報コード

初期応答遺伝子が **ERK** 経路の時間パターンを選択的にデコードするメカニズムについて、定量的自動化ハイスループット計測手法(QIC; Quantitative Image Cytometry)を開発して、非線形自己回帰モデルを用いて解析した。その結果、**ERK** の一過性の波形は **EGR1** を、持続性の波形は **c-FOS** を選択的に誘導することを見出した。**NGF** 刺激による細胞分化においては、準備期と伸長期という 2 つの連続するプロセスが必要であることを明らかにし、初期応答遺伝子の下流で機能すると考えられる準備期に必要な遺伝子を3つ同定した。これらも同様にモデル化する予定である。また、細胞の増殖を制御する **AKT** 経路が

ローパスフィルタとして機能することを見出した。これは AKT 経路に限らない普遍的な特性であることを見出した。時間情報コードの生理的意義を確立するため、インスリンの作用機構を解析して、AKT 経路がインスリンの一過性および持続性の分泌パターンの情報を多重にコードして、下流の経路がそれぞれの波形を選択的にデコードできることを見出した。これらの結果を個体レベルで検討を試みる。

III) シャノンの情報理論に基づく情報コード

情報コードの概念について、通信理論と関係の深いシャノンの情報理論の枠組みを用いてより一般的な解析を行うことを試みた。1 細胞レベルで ERK 経路の活性化と下流の遺伝子発現の細胞分布を解析し、刺激の種類によって刺激の情報が遺伝子発現に伝達される経路が異なること、一部の経路は刺激の情報をロバストに伝達することが明らかとなった。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究は、ERK や Akt のシグナル伝達ネットワークが制御する細胞運命決定とインスリン作用のシグナル伝達経路に焦点を当て、時間情報コーディングによる制御機能の解明を目指したものである。その際、既知情報に頼るのではなくシグナル応答系の時系列を自動的に大量に計測する手法 QIC を新たに開発し、非線形自己回帰モデル等の時系列解析に耐えうる精度の高いデータを取得することに成功している。また、多くのシグナル伝達経路の入出力関係が逐次一次反応で近似できることを見だし、逐次一次反応が示すローパス特性や、信号のピーク強度の伝達効率、さらに、刺激感受性のパラメーター依存性を明らかにしている。また、インスリン作用の時系列解析においても、時間情報コーディングが働いていることを明らかにしている。従来の研究や他の競合する研究グループと比べてユニークな研究展開を行っているところが高く評価できる。

ERK 経路 Akt 経路で示した低周波フィルタなどの考え方について、他のシグナル伝達への普遍化あるいは生理的なインスリン作用の多様性の説明に展開しており、非常に先進性が高い。提唱している低周波フィルタによるデコーディングについて、メカニズムを含めてさらに明らかにしていくことを期待したい。

新たな展開として、本研究領域の研究代表者である九州大学の中山敬一教授との共同研究でインスリン作用におけるリン酸化プロテオミクスの解析を行っている。その結果、グローバルな計測から、自動的にシグナル経路を同定して、時間情報を解析するアンバイアスな解析手法(トランスオミクス)の確立へとつながり、受容体からのリン酸化カスケードや、アロステリック分子によるフィードバック制御経路などをデータドリブンに自動的に同定することに成功している。CREST の連携の成果として挙げておきたい。

Science 関連誌、J. Neurosci.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA などを含む20報の原著論文を国際誌に発表した。招待講演(国内会議 8 件、国際会議 7 件)や学会発表(国内会議 13 件、国際会議 5 件)、ポスター発表(国内会議 18 件、国際会議 6 件)など積極的に成果を発表していることは、評価される。また、研究から見出された細胞計測技術を「測定対象分子の定量的解析方法及び装置」というタイトルで国内の特許出願しており、今後、その普及が注目される。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

モデルと実験による検証から pAKT, pGSK3 β , pS6K の一過的な波形はインスリンの投与速度を、pAKT, pGSK3 β , G6Pase の持続的な波形は最終濃度を検知していることを明らかにしたことから、pAKT の波形にインスリン波形の異なる情報を同時にコード可能であることを意味している。つまり、インスリンの基礎分泌と食後の追加分泌、周期的な波形がシグナル伝達を制御していることが明らかになり、シグナル伝達系の様々な要素を体系的に計測するシステムを組み上げている。今後、in vivo での検証を行い、インシュリン投与と制御の臨床研究分野へと発展していけば、大きなインパクトになる見通しがある。

4-3. 総合評価

時間情報と統計的な解析手法を駆使して、生理学の問題を見直す新たな研究分野の国際的トップランナーとして、様々な研究テーマについて解析を進めており、理論と検証を実践する数少ない研究者の一人である。中でもインスリンの効果についての研究は、個体レベルでのマクロな解析が十分でないとの問題点が指摘されたものの、新たな切り口からの解析研究としてインパクトのある研究成果であり、この領域のリーダーであることを証明した。

糖尿病治療への応用や薬剤をスクリーニングし、薬の使い方について新たな考え方を打ち出すことになれば、大きな成果に成長するであろう。そのためにも、今後本研究が基礎となり、シグナル伝達分子全般の時間情報コーディングの存在と意義が明らかになることが、益々、期待される。