# Science Signaling

2021 Issue

## Japanese Scientists in *Science Signaling* 2020

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* 2020では、2020年の1年間にシグナリング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、シグナリング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、2021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
http://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 Customer Service Office）
〒541-0046 大阪市中央区平野町 1 丁目 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
〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 2 丁目 9-9
TEL：03-3405-0603　FAX：03-3405-0653
https://www.daishinsha-cd.jp/

**発行日**
2021年3月

© 2021 American Association for the Advancement of Science (AAAS). All Rights Reserved.

Science Signaling

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2020

# シグナリングに載った日本人研究者

## ご挨拶

米国科学振興協会（AAAS）の公式刊行物である*Science Signaling*は、世界的な科学学術誌*Science*の姉妹誌として、Cell Signaling（シグナル伝達）に関する先進的な研究成果を毎週発信しています。同誌は1996年にSignal Transduction Knowledge Environment（STKE）として創刊され、今に至るまで飛躍的な発展を遂げている生物学の基盤を支えてきました。

この「シグナリングに載った日本人研究者」は、「サイエンス誌に載った日本人研究者」の姉妹冊子として2015年に刊行され、通算7号目を数えます。本冊子には、2020年に*Science Signaling*で発表された5件の研究を紹介しています。

本誌には、アブストラクトの翻訳に加え、それぞれの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。シグナル伝達の研究は、単なる生物学の一領域という位置づけを超えて、生体制御機構のあらゆる側面に関わる重要な知見をもたらしています。今回取り上げた研究も、「STAT1リン酸化はLPS誘導型IL-6とIL-12p40産生を促進する」という大阪大学の研究を始め、臨床応用につながるものから、組織の分化や発達を司る生命の基礎となるメカニズムの解明に至るまで、今後の生命科学をあらゆるシーンで強力に牽引していくことでしょう。本誌が、生命科学研究に携わる多くの方にとってインスピレーションの基盤となることを祈念しています。

本誌は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目的で、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。今後もシグナル伝達、そして*Science Signaling*にぜひご注目いただければ幸いです。

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を申し上げます。

2021年3月

編集チーム一同

# Japanese Scientists in *Science Signaling* 2020

## シグナリングに載った日本人研究者

*Science Signaling* 投稿について ……3

**3月24日号** Research Article

STAT1は非標準的なリン酸化によって転写活性が拡大し、
LPS誘導性のIL-6およびIL-12p40産生を促進する ……4

Noncanonical STAT1 phosphorylation expands its transcriptional activity into promoting LPS-induced IL-6 and IL-12p40 production

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター（WPI-IFReC） 特任研究員 Hozaifa Saad Hassan Metwally
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター（WPI-IFReC） 特任教授 岸本 忠三

**3月31日号** Research Article

カルモジュリンはがんタンパク質KRAS4bのファルネシル基に直接結合し、
その細胞膜局在を阻害する ……6

Calmodulin disrupts plasma membrane localization of farnesylated KRAS4b by sequestering its lipid moiety

Canada Research Chair in Cancer Structural Biology
Senior Scientist, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network
Professor, Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine, University of Toronto 伊倉 光彦
Scientific Associate, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network 榎本 匡宏

**5月12日号** Research Article

RIPK1の細胞死誘導活性のpH環境による制御について ……8

The death-inducing activity of RIPK1 is regulated by the pH environment

東邦大学 医学部 生化学講座 生化学分野 准教授 森脇 健太

**8月18日号** Research Article

GULP1が尿路上皮がんのNRF2-KEAP1シグナル伝達軸を調節する …… 10

GULP1 regulates the NRF2-KEAP1 signaling axis in urothelial carcinoma

名古屋大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 病院講師 林 真路
名古屋大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 助教 猪川 祥邦

**12月15日号** Research Article

TGF-βシグナル伝達系における主要転写因子SMAD2による
転写活性化因子認識機構の構造基盤 …… 12

Structural basis for transcriptional coactivator recognition by SMAD2 in TGF-β signaling

東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任准教授 宮園 健一
東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任教授 田之倉 優

## *Science Signaling* 投稿について

*Science Signaling*は、生理学および疾患に関するSignal transduction（シグナル伝達）を対象とした最先端の研究成果を取り上げる週刊の科学専門誌です。

以下に、*Science Signaling*のInformation for Authors（投稿規定）の簡易日本語版を掲載します。
あくまでこの記事は抜粋版であり、すべての規定を網羅しているわけではないことをご了承ください。投稿前には、後述のウェブサイトで、最新の完全版を必ずご確認ください。

### 掲載される論文・記事の種類

**Research Articles：**シグナル伝達（regulatory biology）に関する画期的な研究成果を発表する原著論文。主なテーマは細胞内／細胞間／生体内のシグナル伝達および関連する生体制御機構（systems level analysis of regulatory biology）。構成はアブストラクト、本文（Introduction、Results、Discussion、Materials and Methods）。論文の理解、評価に不可欠ではない場合のみSupplementary Materialとして別途添付可。

**Research Resources：**Research Articleに投稿された論文の中から、新しい評価ツールや技術、データベース等を紹介する仮説駆動型の研究ではない記事。

**Focus：***Science Signaling*で発表された論文に対するコメンタリー。

**Reviews：**シグナル伝達研究の新たな展開についての総説。読者の理解を容易にするため、教科書レベルで解説した「注釈（gloss）」を適宜付ける。

### 原稿の作成

**参考文献および注記：**引用する順に番号を付す（本文、参考文献の本文、図表説明文の順）。発表前の論文や私信は含めない。番号は重複しないようにし、組み合わせたり、注記に参考文献を含めたりしないこと。

**図表：**すべて本文と同じファイルに含める。登場順に番号を付ける。論文の種類により規定が異なるので、それぞれのinstructions for authorsにて詳細を確認すること。

**図説明文（legend）：**本文と参考文献の間に記載。図中で使用する用語、略語、記号および単位は、本文と揃えること。図のタイトルを1 行目として記載。

**表：**本文を補足するものとし、同じ内容を重複して記述しないこと。登場順に番号を付ける。表説明文（legend）の1文目は、記述的な短いタイトルとする。各カラムには見出しを付け、測定単位を括弧内表示。同一カラム内で単位を変更しないこと。

**Supplementary Materials：**印刷媒体では提供できない、論文の内容を補完するための資料。
サイズが大きなデータ、ビデオまたは音声ファイルなど。各資料について簡単な説明を記載する。

### ポリシー

*Science Signaling*に掲載される論文の著者に対し、AAASは研究における貢献、論文の内容に対する責任、利益相反などについて適切な情報の開示を求めています。投稿の際には、関連する書類の提出が必要です。

*Science Signaling*における研究成果の発表に関するポリシーは、*Science*に準ずるものとします。

*Science:* editorial policies
https://www.sciencemag.org/authors/science-journals-editorial-policies

また出版倫理に関する事項については、Instructions for Authorsのページを投稿前に必ずご確認ください。

### 投稿

*Science Signaling*では、オンラインで論文の投稿を受け付けています。ファイル形式等の詳細は論文・記事の種類ごとに定めています。

### *Science Signaling* 投稿規定

Information for Authors（一般的な情報）
https://stke.sciencemag.org/about/ifora

Research ArticleおよびResearch Resources（初回投稿）
https://stke.sciencemag.org/content/instructions-authors-research-articles

Focus（初回投稿）
https://stke.sciencemag.org/content/instructions-authors-focuses

Reviews（初回投稿）
https://stke.sciencemag.org/content/instructions-authors-reviews

### オンライン投稿システム

https://cts.sciencemag.org

### 論文投稿に関する問い合わせ先

E-mail: sciencesignalingeditors@aaas.org
https://stke.sciencemag.org/feedback

Science Signaling 3月24日号 Research Article
*Science Signaling* 24 Mar 2020: Vol. 13, Issue 624, eaay0574
DOI: 10.1126/scisignal.aay0574

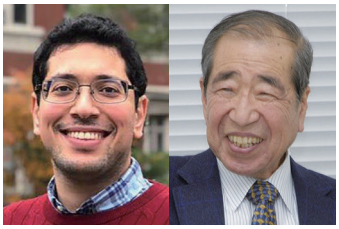
# STAT1は非標準的なリン酸化によって転写活性が拡大し、LPS誘導性のIL-6およびIL-12p40産生を促進する

Noncanonical STAT1 phosphorylation expands its transcriptional activity into promoting LPS-induced IL-6 and IL-12p40 production

Hozaifa Metwally[1] Toshio Tanaka[2] Songling Li[3,4] Gyanu Parajuli[1] Sujin Kang[1] Hamza Hanieh[5] Shigeru Hashimoto[1] Jaya P. Chalise[1] Yohannes Gemechu[1] Daron M. Standley[3,4] Tadamitsu Kishimoto[1]

[1] Laboratory of Immune Regulation, Immunology Frontier Research Center, Osaka University
[2] Medical Affairs Bureau, Osaka Prefectural Hospital Organization, Osaka Habikino Medical Center
[3] Department of Genome Informatics, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
[4] Laboratory of Systems Immunology, Immunology Frontier Research Center, Osaka University
[5] Department of Medical Analysis, Department of Biological Sciences, Al-Hussein Bin Talal University

全著者リスト：https://stke.sciencemag.org/content/13/624/eaay0574



左からHozaifa Metwally、岸本 忠三

## Hozaifa Saad Hassan Metwally
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター（WPI-IFReC） 特任研究員

## 岸本 忠三 *Tadamitsu Kishimoto*
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター（WPI-IFReC） 特任教授

Contact

Hozaifa Metwally
**E-mail**：hozaifa1@ifrec.osaka-u.ac.jp
**所在地**：565-0871 大阪府吹田市山田丘３番１号
大阪大学免疫学フロンティア研究センター
免疫機能統御学

岸本 忠三
**E-mail**：kishimoto@ifrec.osaka-u.ac.jp
**所在地**：565-0871 大阪府吹田市山田丘３番１号
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学
**U R L**：http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/en/laboratory/tadamitsu_kishimoto/

## Abstract

Toll様受容体4（TLR4）のリポ多糖（LPS）誘導性エンドサイトーシスは、インターフェロン-β（IFN-β）の産生に必須の段階であり、IFN-βは、STAT1のTyr$^{701}$リン酸化により抗ウイルス応答遺伝子の転写を活性化する。今回われわれは、STAT1が、TLR4エンドサイトーシスの下流で、IFN-βシグナル伝達および主要な炎症促進性調節因子NF-κBとは独立して、炎症性サイトカインの産生を調節することを示した。ヒトマクロファージにおいて、TLR4エンドサイトーシスにより、STAT1のThr$^{749}$での非標準的リン酸化が活性化され、続いて、異なる機構を介して、インターロイキン-6（IL-6）およびIL-12p40の産生が促進された。Thr$^{749}$がリン酸化されたSTAT1は、*IL6* mRNAを安定化させるARID5Aをコードする遺伝子の発現を活性化した。さらに、Thr$^{749}$がリン酸化されたSTAT1は、IL-12p40をコードする遺伝子（*IL12B*）の転写を直接増強した。Thr$^{749}$のリン酸化によって、STAT1の核移行に影響が及ぶことはなく、*ARID5A*および*IL12B*のプロモーター領域にある非標準的DNAモチーフ（5′-TTTGANNC-3′）へのSTAT1の結合が促進された。TLR4のエンドサイトーシスによって、キナーゼTBK1とIKKβの複合体の形成が誘導され、この複合体がSTAT1のThr$^{749}$でのリン酸化を仲介した。STAT1とそのTyr$^{701}$のリン酸化が発見されてから30年。この論文は新たにThr$^{749}$のリン酸化と、それがSTAT1のインターフェロン遺伝子活性化以外に新たに炎症から敗血症に関わる道筋にもつながることを明らかにした。

## Figure and Note

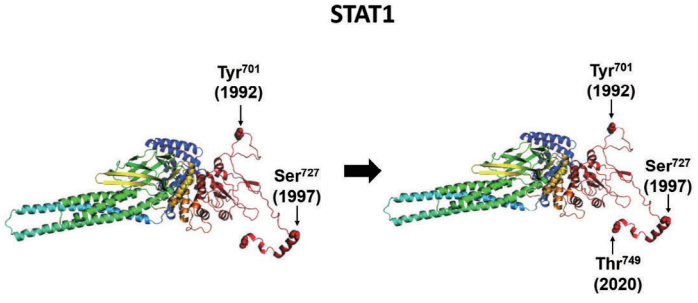



Figure: Identification of Thr$^{749}$ as a phosphorylation site of STAT1

Homology model of human STAT1 protein showing the phosphorylation sites of its transactivation domain. The protein chain is colorized with a rainbow spectrum from N-terminal (blue) to C-terminal (red).

# Non-canonical Thr$^{748/9}$ Phosphorylation Confers STAT1 with Distinct Proinflammatory Gene-regulatory Proprieties Beyond Antiviral Response

Signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) regulates a wide range of biological processes, such as immune modulatory activities, cell proliferation and cell death. For more than three decades, the canonical STAT1 working paradigm has comprised Janus kinase (JAK)-mediated Tyr$^{701}$ phosphorylation of STAT1 followed by STAT1 dimerization and its translocation to the nucleus, where it binds to the canonical gamma interferon (IFN) activation site or IFN-stimulated response element DNA sequences and promotes an antiviral response. However, Tyr$^{701}$ phosphorylation cannot explain the full spectrum of STAT1 activities, particularly in the context of bacterial infections and inflammation. Toll-like receptor 4 (TLR4) is the mammalian receptor for bacterial lipopolysaccharide (LPS), which is major component of the outer membrane of Gram-negative bacteria. While endocytosis of LPS-bound TLR4 is essential for IFN-β production, the IFN-β–JAK–STAT1-Tyr$^{701}$ phosphorylation signaling pathway is unlikely to contribute to proinflammatory cytokine production as shown by deficiencies of IFN-β, IFNAR, or TYK2 did not affect the production of proinflammatory cytokines, such as IL-6, in response to bacterial infections.

Our study reveals that TLR4 endocytosis promotes the formation of a noncanonical TBK1/IKKβ kinase complex, which in turn mediates a noncanonical STAT1 phosphorylation at Thr$^{749}$. Intriguingly, pThr$^{749}$ STAT1 augments the TRIF-dependent macrophage proinflammatory cytokine production through distinct mechanisms independently of its pTyr$^{701}$ or the NF-κB activity. Of note, phosphorylation of Thr$^{749}$ did not affect STAT1 nuclear translocation. Instead, it facilitates STAT1 binding to a noncanonical DNA motif (5'-TTTGANNC-3') at the promoter regions of ARID5A and IL-12 resulting in augmented production of IL-12 and IL-6 through augmenting their transcription and mRNA stabilization, respectively. Our findings provide a potential mechanistic explanation for the longstanding question of how toll-like receptor (TLR) 4 signaling from endosomes promotes proinflammatory cytokines production independent of NF-κB activation and IFN signaling. Taken together, our identification of pThr$^{749}$ (pThr$^{748}$ in mice) and its distinct DNA-binding motif revolutionizes the current understanding of STAT1 activities, and provides a more accurate and dynamic working framework of STAT1, which may apply to other STAT family proteins.

Our results provide a mandate to investigate how STAT1 phosphorylation status affects its DNA-binding specificity and transcriptional outcome. At present we are investigating how pThr$^{749}$ (pThr$^{748}$ in mice) dictates the fate of the host immune response against bacterial pathogens; what are the downstream genes regulated by pThr$^{748/9}$ STAT1; and, what are the molecular mechanisms regulating this phosphorylation. We hope that our future studies will assist in the development of more effective therapeutic or diagnostic strategies targeting STAT1, and help in identifying novel pharmacologically-targeted molecules regulating sepsis progression.


## Prof. Tadamitsu Kishimoto Lab (Immune Regulation Group)

The discovery of interleukin 6 (IL-6) and elucidation of its associated receptor signaling pathway highlighted the important role of cytokines in regulating immune cells. When cytokines become aberrantly regulated, this leads to the inappropriate activation of immune cells. My laboratory focuses on understanding the regulation of the immune response in acute (such as sepsis) and chronic (such as autoimmune) diseases.

Science Signaling 3月31日号 Research Article
*Science Signaling* 31 Mar 2020: Vol. 13, Issue 625, eaaz0344
DOI: 10.1126/scisignal.aaz0344

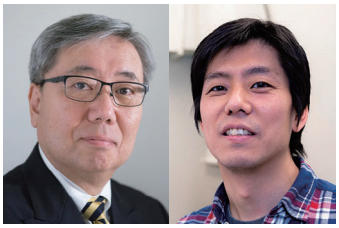
# カルモジュリンは がんタンパク質KRAS4bのファルネシル基に 直接結合し、その細胞膜局在を阻害する

Calmodulin disrupts plasma membrane localization of farnesylated KRAS4b by sequestering its lipid moiety

Benjamin M. M. Grant[1,2] Masahiro Enomoto[1] Sung-In Back[1,2] Ki-Young Lee[1] Teklab Gebregiworgis[1] Noboru Ishiyama[1] Mitsuhiko Ikura[1,2] Christopher B. Marshall[1]

[1] Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network [2] Department of Medical Biophysics, University of Toronto

全著者リスト：https://stke.sciencemag.org/content/13/625/eaaz0344



左から伊倉 光彦、榎本 匡宏

伊倉 光彦 *Mitsuhiko Ikura*
Canada Research Chair in Cancer Structural Biology
Senior Scientist, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network
Professor, Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine, University of Toronto

榎本 匡宏 *Masahiro Enomoto*
Scientific Associate, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network

Contact

伊倉 光彦
**E-mail**：mitsu.ikura@uhnresearch.ca
**所在地**：Princess Margaret Cancer Research Tower Room 4-804, 101 College Street, Toronto, Ontario M5G 1L7, Canada
**U R L**：http://nmr.uhnres.utoronto.ca/ikura/
榎本 匡宏
**E-mail**：masahiro.enomoto@uhnresearch.ca
**所在地**：Princess Margaret Cancer Research Tower Room 4-805B, 101 College Street, Toronto, Ontario M5G 1L7, Canada

## Abstract

がんタンパク質RASは、細胞の増殖、分化および生存を司る複数のシグナル伝達経路を制御する重要な低分子量グアノシン三リン酸フォスファターゼ（GTPアーゼ）である。また、がん患者の多く（全体の約30％）がRASの変異を有することが知られている。通常生体内でRASが適切に機能するためには、そのC末端が脂質化され、細胞内膜に局在することが必須である。これによって、RASは細胞膜上でRAFキナーゼファミリーをはじめとするエフェクタータンパク質を活性化する。以前より、$Ca^{2+}$センサータンパク質であるカルモジュリン（CaM）が、アイソフォームの一つであるKRAS4bと$Ca^{2+}$依存的に相互作用し、KRAS4bの機能と関わっていることが示唆されていたが、その分子機構の詳細については不明であった。今回われわれは、$Ca^{2+}$-CaMのC末端ドメインがKRAS4bのファルネシル基と直接結合することを結晶構造から明らかにし、さらに核磁気共鳴（NMR）によって溶液中でもその構造が存在することを明らかにした。さらに、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）を利用したバイオセンサープローブ（CaMeRAS）を新たに設計し、HeLaおよびHEK293細胞において$Ca^{2+}$流入を細胞外刺激により誘導することで、KRAS4bが、$Ca^{2+}$依存的にCaMと結合し、細胞膜から細胞質に可逆的に移行することを示した。これらの結果から、$Ca^{2+}$シグナル伝達とKRASシグナル伝達経路がCaMを介して密接に関与していることを明らかにした。

## Figure and Note

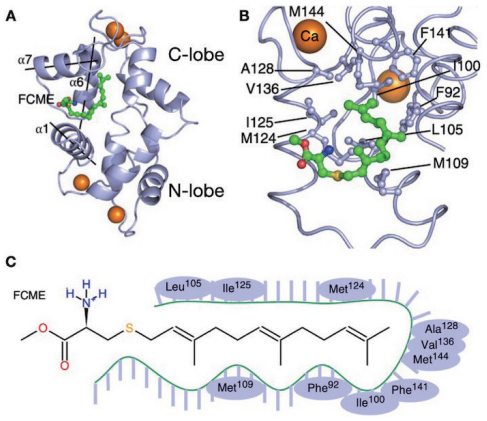



図1：CaMとS-ファルネシル-L-システインメチルエステル（FCME）の共結晶構造

（A、B）CaMとFCMEの共結晶構造。（B）は結合部位の拡大図。（C）$Ca^{2+}$-CaMとFCMEの結合マップ。Cローブの疎水性ポケットにFCMEのファルネシル基が深く潜り込むように結合する。

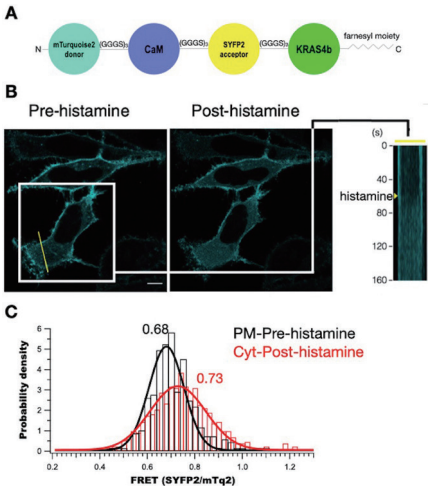



図2：HeLa細胞をヒスタミン刺激した際のCaMeRASの局在変化とFRET変化
(A) CaMeRASの設計。
(B、C)ヒスタミン刺激によりCaMeRASは細胞膜から離れ、細胞質へ移行した。それに伴い、FRETシグナル(SYFP2蛍光強度/mTq2蛍光強度)は増加した。

## カルモジュリンはKRAS4bと直接結合し、その局在を制御する

われわれの研究室では30年にわたり、細胞内カルシウムシグナリングを制御するタンパク質の構造と機能の研究を進めてまいりました。またここ十余年においては、RASをはじめとする低分子量Gタンパク質の研究にも力を注いできました。その中で、近年KRAS4bとCaMが直接的に相互作用する可能性が報告されておりましたが、KRAS4bのファルネシル基依存性に関して矛盾する報告がなされており、より信頼性の高い研究結果が期待されていました。その生物学的意義として、CaMの結合によりKRAS4bが細胞膜から乖離し、細胞質や他の細胞内膜系へ再局在化することで、通常のKRASシグナリングが抑えられ、他の経路が活性化されることが示唆されております。

今回のわれわれの成果の重要な意義の一つは、多くの矛盾する報告がなされてきたKRAS4bとCaMの相互作用の分子機構(図1)に関して、以下の点をX線結晶構造解析と溶液NMRを用いて明確にしたことです。(1)相互作用は$Ca^{2+}$依存的である。(2)GTP結合型KRAS4bとGDP結合型KRAS4bの間にCaMとの相互作用における差異は見られない。(3)相互作用はKRAS4bのファルネシル基依存的であり、KRAS4bのGドメインは結合に寄与しない。(4)KRAS4bはCaMとの結合により脂質二重膜から乖離する。

もう一つの重要な成果は、新たに設計、開発したFRETバイオセンサー(CaMeRAS)を生細胞内に発現させ、蛍光イメージングを行うことで、「KRAS4bが$Ca^{2+}$-CaMとの結合により細胞膜から乖離し細胞質へと移行すること(図2)」そして、「この移行は細胞内$Ca^{2+}$に依存して可逆的であること」を証明したことです。CaMeRASによるこれらの成果は、in vitroで示されたKRAS4bとCaMの相互作用の機構が細胞内でも存在することを示しています。

ヒトRASタンパク質は、がん患者全体の約30%がその遺伝子に変異を持つことで知られており、中でもKRASアイソフォームは抗がん剤の有望な標的とされています。しかしながら、KRASは構造上、阻害剤が結合できるポケットを欠いているため、分子標的抗がん剤の開発が困難なタンパク質であるといわれ、KRASシグナリングを阻害する新しいコンセプトが期待されてきました。KRASの局在を撹乱することでKRASシグナリングを阻害するアプローチもその一つです。今後は、CaMとの結合により細胞膜から乖離したKRASのその後の詳細な分子動態とそのシグナリングを明らかにすることで、KRASのよりダイナミックな細胞内機能が明らかになることが期待されます。さらには、KRASを標的とした新規のがん治療法につながることが期待されます。

### がん化のメカニズムとがん治療薬の開発に構造生物学で迫る

われわれの研究室は、カナダ・トロント市のプリンセス・マーガレットがん研究センター(旧名：オンタリオがん研究所)にあり、1991年に発足しました。NMR、X線、電子顕微鏡をはじめとする分子構造解析装置を用いて、原子レベルでがん化に重要なタンパク質の構造・機能解析を行なっています。それらのデータをもとに、がんタンパク質の阻害剤や研究ツールとなる機能タンパク質の設計開発も行なっています。がんにしても感染症にしても、科学の力がより必要であることが広く認識される現代です。コロナ禍の中、海外へ出ることは簡単ではありませんが、日本の若い研究者が世界に羽ばたき、もっと世界の各地で活躍されることを期待しています。

写真：2020年12月に行われたラボ・クリスマスランチの模様。今年は初めてのZoom開催となりました。

Science Signaling 5月12日号 Research Article
*Science Signaling* 12 May 2020: Vol. 13, Issue 631, eaay7066
DOI: 10.1126/scisignal.aay7066

# RIPK1の細胞死誘導活性のpH環境による制御について

## The death-inducing activity of RIPK1 is regulated by the pH environment

Kenta Moriwaki[1,2] Sakthi Balaji[1] Francis Ka-Ming Chan[1,3]

[1] Department of Pathology, Immunology and Microbiology Program, University of Massachusetts Medical School
[2] Department of Cell Biology, Osaka University Graduate School of Medicine
[3] Department of Immunology, Duke University School of Medicine

全著者リスト：https://stke.sciencemag.org/content/13/631/eaay7066

森脇 健太 *Kenta Moriwaki*
東邦大学 医学部 生化学講座 生化学分野 准教授

Contact
**E-mail**：kenta.moriwaki@med.toho-u.ac.jp
**所在地**：143-8540 東京都大田区大森西5-21-16
**U R L**：https://tohobiochemi.jp

## Abstract

Receptor interacting protein kinase 1（RIPK1）は細胞質に局在するセリン・スレオニンキナーゼであり、TNFといったサイトカインなどの受容体の下流で、細胞の生死を決定づける重要な働きをしている。RIPK1の活性はユビキチン化やリン酸化といった翻訳後修飾によって厳密に制御されていることが知られている。本研究でわれわれは、TNF誘導性RIPK1依存的細胞死がpH環境によって大きく影響を受けること、そしてその分子機構の一端を明らかにした。細胞内のpHが酸性に傾くと、RIPK1のキナーゼ活性ならびにRIPK1のS166における自己リン酸化が抑制された。その結果、細胞死を引き起こすタンパク質複合体（Complex II）の形成、そしてそれに続くRIPK1依存的なアポトーシスとネクロプトーシスが抑制された。一方で、刺激依存的に細胞膜で形成されるTNF受容体1（TNFR1）複合体（Complex I）の形成、RIPK1のユビキチン化、NF-κB経路の活性化は、pHが酸性化しても特に変化しなかった。RIPK1欠損細胞で引き起こされるTNF誘導性RIPK1非依存的細胞死はpH環境によって影響を受けなかった。これらのことからRIPK1の活性抑制が酸性化によるTNF誘導性RIPK1依存的細胞死の抑制の原因であることが明らかとなった。ヒスチジンは生理的条件で見られる程度の酸性化によってプロトン化されて正電荷を帯びる性質があり、pH変化を感知するアミノ酸残基である。RIPK1の151番目のヒスチジンに変異を入れると、pHを変化させてもTNF誘導性RIPK1依存的細胞死は抑制されなくなったことから、RIPK1の151番目のヒスチジンがプロトン化されることでRIPK1のキナーゼ活性が抑制されることが示唆された。以上の結果より、RIPK1の細胞死誘導活性がpH環境によって強く影響を受けること、さらにプロトン化がRIPK1の活性を調節する新たな翻訳後修飾である可能性が示された。

## Figure and Note

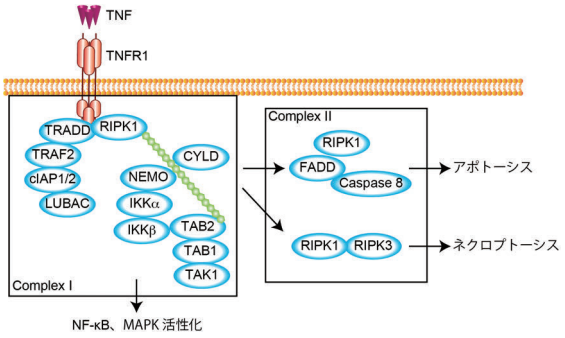



図1：TNF受容体を介するシグナル伝達経路

TNF刺激によって細胞内では主にNF-κB経路を活性化するComplex Iと細胞死を引き起こすComplex IIが形成される。

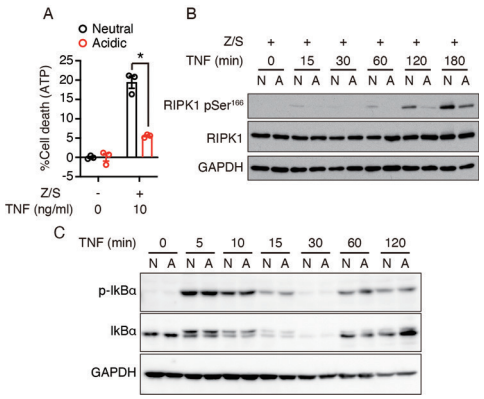



図2：酸性環境下ではRIPK1の活性化とTNF誘導性細胞死が抑制される。一方でNF-κBの活性化は抑制されない。

酸性環境下で細胞をTNFで刺激したときの細胞死（A）、RIPK1活性化の指標となるRIPK1 S166のリン酸化（B）、NF-κB活性化の指標となるIκBのリン酸化と分解（C）を示す。

# 細胞の生死を決定づける新たな翻訳後修飾

われわれの体を構成する細胞はずっと生き続けるわけではなく、その多くは必ず死を迎え、そして常に新しい細胞が産まれています。このように多細胞生物において細胞死は日常的に起きている現象であり、われわれの細胞は時空間的に適切に細胞死を引き起こす分子制御機構を有しています。この制御機構が破綻し、過度な細胞死が引き起こされたり、逆に死ぬべき細胞が死ななくなると病的な状態を引き起こします。Receptor interacting protein kinase 1（RIPK1）は、様々な外的刺激に応じて、細胞が生きるか死ぬかを決定づける非常に重要な分子です。RIPK1はリン酸化酵素（キナーゼ）であり、その酵素活性によって細胞死を引き起こします。これまでに多くの炎症性疾患でRIPK1が過剰に活性化していることが報告されており、RIPK1のキナーゼ活性阻害剤は種々の炎症性疾患に対する治療薬として期待され、臨床試験が進められています。RIPK1のキナーゼ活性はリン酸化やユビキチン化といった種々の翻訳後修飾によって厳密に制御されていることがわかっていますが、その詳細な活性制御機構についてはまだ不明な点が多くあります。

TNFはRIPK1依存的な細胞死を引き起こす代表的なサイトカインです。偶然にもわれわれは、細胞の周囲のpH環境が酸性に傾くと、TNFによる細胞死が顕著に抑制されることを見出しました。TNF刺激によってComplex Iと呼ばれる分子複合体が形成され、NF-κB経路などが活性化されます。一方で、状況によってはRIPK1はComplex Iから乖離し、キナーゼ活性依存的にComplex IIを形成し、アポトーシスやネクロプトーシスといった細胞死を引き起こします。pH環境が酸性に傾くと、Complex Iの形成には影響を与えないが、RIPK1のキナーゼ活性、Complex II形成、そして細胞死が抑制されることがわかりました。タンパク質中のヒスチジン残基は周囲のpH変化を感知するアミノ酸で、pHが酸性に傾くとプロトン化されて正電荷を帯びることがよく知られています。RIPK1の特定のヒスチジン残基に変異を導入すると、酸性化によるTNF誘導性細胞死の抑制が見られなくなったことから、pH変化に伴うRIPK1のプロトン化がRIPK1の活性を制御する新たな翻訳後修飾である可能性が示されました。

RIPK1のキナーゼ活性は様々な炎症性疾患の発症や進展に関わっており、治療薬の有力な候補分子であることが示されていることから、RIPK1の活性化がどのようなメカニズムで制御されているかを知ることは非常に重要です。今後は、さらに詳細な分子機構の解明を通じて、より効果的な阻害剤が開発され、治療薬に応用されていくことが期待されます。

## 細胞の不思議に魅せられて

細胞死という言葉を聞いて真っ先に思いつくのはやはりアポトーシスではないでしょうか。しかし今その概念が大きく変わってきており、皆が知っているアポトーシスとは細胞の形態も、生体内における役割もまったく異なる細胞死の様式が複数存在することがわかってきています。われわれの体にはその多様な細胞死を引き起こすための独立した分子システムが存在し、局面に応じてその中の１つもしくは複数のシステムが作動するようにプログラムされています。そのシステムはどうやって制御されているのか、生体内でどのような役割を果たしているのか、そもそもなぜそんなにも多様なシステムをわれわれは持っているのかなどの細胞の不思議に興味がある人は是非一度ご一報ください。

写真：この研究はアメリカ留学時にDr. Francis Chanと一緒に始めたものです。

Science Signaling 8月18日号 Research Article
*Science Signaling* 18 Aug 2020: Vol. 13, Issue 645, eaba0443
DOI: 10.1126/scisignal.aba0443

# GULP1が尿路上皮がんのNRF2-KEAP1シグナル伝達軸を調節する

## GULP1 regulates the NRF2-KEAP1 signaling axis in urothelial carcinoma

Masamichi Hayashi[1,2] Elisa Guida[1] Yoshikuni Inokawa[1,2] Rachel Goldberg[1] Leonardo O. Reis[3] Akira Ooki[1] Manohar Pilli[4] Pritam Sadhukhan[1] Juhyung Woo[5] Woonyoung Choi[6] Evgeny Izumchenko[1,7] Leonel Maldonado Gonzalez[1,8] Luigi Marchionni[9] Alex Zhavoronkov[10] Mariana Brait[1,9] Trinity Bivalacqua[3] Alexander Baras[5] George J. Netto[3,5,9] Wayne Koch[1] Anju Singh[4] Mohammad O. Hoque[1,3,9]

[1] Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Johns Hopkins University School of Medicine
[2] Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine
[3] Department of Urology, Johns Hopkins University School of Medicine
[4] Department of Environmental Health Sciences, School of Public Health, Johns Hopkins University
[5] Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine
[6] Johns Hopkins Greenberg Bladder Cancer Institute, Johns Hopkins University
[7] Department of Medicine, Section of Hematology/Oncology, University of Chicago
[8] Department of Gynecology and Obstetrics-Gynecologic Specialties, Johns Hopkins University School of Medicine
[9] Department of Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine
[10] Insilico Medicine Inc., Emerging Technology Centers, Johns Hopkins University at Eastern

全著者リスト：https://stke.sciencemag.org/content/13/645/eaba0443

左から林 真路、猪川 祥邦

林 真路 *Masamichi Hayashi*
名古屋大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 病院講師

猪川 祥邦 *Yoshikuni Inokawa*
名古屋大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 助教

Contact

林 真路 **E-mail**：m-hayashi@med.nagoya-u.ac.jp
**所在地**：466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65
**U R L**：https://www.med.nagoya-u.ac.jp/surgery2/clinical/guide/staff/

## Abstract

がん細胞ではKEAP1-NRF2経路の阻害によりNRF2が核内に移行し、その標的遺伝子の活性化が起き、その結果として細胞増殖が誘導される。今回われわれは、GULP1が細胞の正常なアクチン骨格構造を維持するとともに、KEAP1がNRF2を細胞質内にとどめておくことを助ける、KEAP1結合タンパク質であることを明らかにした（シェーマ参照）。膀胱がん（UCB）、特に筋層浸潤に至る進行症例で、このGULP1の発現抑制が高頻度に起こっており、これがNRF2の核内移行を促進し、NRF2シグナル伝達の活性化をもたらすとともに、シスプラチンに対する耐性を獲得することがわかった。UCB細胞株でGULP1をノックダウンすると、in vitroでは腫瘍細胞の増殖が促進されてシスプラチン耐性傾向を認め、in vivoでも腫瘍形成能が亢進した。逆に、大半のシスプラチン耐性の臨床検体では*GULP1*の発現は低いか、または認められなかった。シスプラチン耐性細胞では*GULP1*の低発現と並行して、*NRF2*、*HMOX1*の高発現が認められた。そしてUCBにおけるGULP1の発現抑制機構として、細胞株および臨床検体ともに、*GULP1*プロモーターのメチル化が高頻度に認められた。以上、本研究の知見から、GULP1はUCBにおいてKEAP1-NRF2シグナル伝達を調節するKEAP1結合タンパク質であり、その発現抑制は腫瘍促進的に働くこと、またその機序にはプロモーターの過剰メチル化が関わっていることが実証された。

## Figure and Note

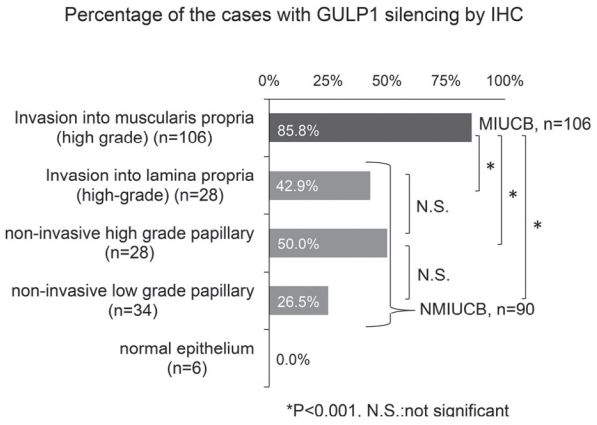



図1：膀胱がんの進行度別GULP1発現抑制の頻度

膀胱がん、なかでも筋層浸潤のある進行がんにおいて、GULP1の発現抑制をその85％以上に認めた。より浅層までの浸潤症例では40～50％、non-invasive low grade症例でも約25％で発現抑制を認めた。一方で、正常粘膜上皮では発現抑制は認めず、GULP1の発現抑制は非常にがん特異的に起こっていることがわかる。

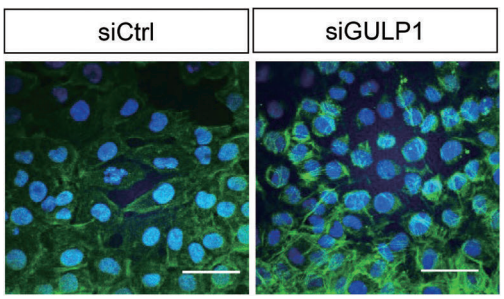


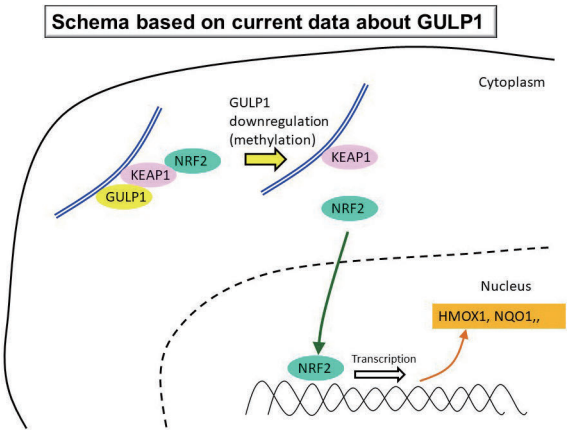

図2：GULP1発現と細胞骨格形成（スケールバー：50μm）

GULP1はKEAP1結合タンパク質であり、また個々に細胞骨格と結合している。ところがGULP1の発現を抑制すると、緑色で示す細胞骨格の明らかな低減が確認できた。このとき細胞骨格に結合するKEAP1の存在も確認できなくなり、KEAP1-NRF2シグナルの活性化を引き起こしていると考えられた。

# 腫瘍横断的メチル化マーカー *GULP1* の膀胱がん発がんにおける役割の解明

当ラボでは従来主に頭頚部がんにおけるメチル化の研究が進められてきましたが、近年は、種々のがん腫を用いて腫瘍横断的なメチル化マーカーの探索を行っています。まずは、13がん腫の細胞株あるいは組織を用いてアレイ解析を行い、これらに共通でがん特異的なメチル化が確認できた8つの遺伝子に関する検討を行っています（M Hoque et al, 2008, Cancer Res）。続いて、卵巣がんの細胞株および正常組織細胞株のアレイ解析から同定した5つのがん特異的メチル化マーカーについて報告（L Maldonado et al, 2018, Cancer Lett）したうえで、これらの候補マーカーが他のがん腫でも高頻度に同定できるか確認するため、同じ泌尿器・生殖器領域の臓器として精巣がんや膀胱がんで検討しています。すると膀胱がん症例の尿検体で有意に高頻度に *GULP1* のメチル化が同定されることがわかり、本研究で、膀胱がんにおけるGULP1発現抑制が発がんに関わるメカニズムの解明を試みることになりました。

GULP1の発現抑制は、GULP1-KEAP1-細胞骨格の複合体の解体をもたらします。これによってNRF2は細胞質内にとどまっておられず、核内に移行します。核内の転写因子NRF2濃度上昇は、その標的遺伝子であるHMOX1やNQO1などの発現を亢進し、これによってがん化亢進や抗がん剤耐性の進行が見られると考えられました。またGULP1の発現抑制機序にはプロモーターのメチル化が大きく関与していることもわかり、尿検体のliquid biopsyに応用可能であることも示しました。




膀胱がんは再発しやすいがんであり、日常診療では、頻回の膀胱鏡観察・生検が行われています。したがって、尿検体を用いたliquid biopsyで含まれる尿管上皮細胞の核酸を抽出し、*GULP1* のメチル化を検出する方法は、非侵襲的かつ高特異度なスクリーニング検査として有用と考えられます。また、GULP1発現抑制症例は、腫瘍進行やシスプラチン耐性に関与しており、膀胱がんのタイプ分類を行ううえで一つの指標になりうる可能性も考えられます。さらには、colony formation assayで、GULP1のoverexpressionはHT-1376細胞の発育をほぼ完全に阻害しているなど、様々なin vitroおよびin vivoアッセイによってGULP1ががんの増殖、遊走、浸潤に対して抑制的に働いており、治療標的としての役割も担うタンパク質である可能性があります。

## がん研究に取り組む多国籍メンバー

Johns Hopkins University, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgeryのラボは、米国東海岸Baltimore市街地に、Inner Harborを見下ろして建つCancer Research Building IIの最上階に位置しています。David Sidransky教授（上写真後列右端から6人目）が主催するラボです。豊富な種々のがんの臨床検体を利用して、各国から集まったポスドクが腫瘍横断的にがん研究に取り組んでいます。従来、名古屋大学消化器外科学教室（小寺泰弘教授、上写真左端から3人目）の元から、断続的に研究留学生を受け入れていただいています。私自身も、Wayne Koch教授（下左写真右）および野本周嗣教授（下左写真左）両氏にご尽力いただき、ここで3年間がん研究に従事させていただきました。本研究は、PIのMohammad Hoque准教授（下右写真中央）に師事いただき、泌尿器科との共同研究の中で猪川先生とともに膀胱がんについて取り組んだ成果です。

Science Signaling 12月15日号 Research Article
*Science Signaling* 15 Dec 2020: Vol. 13, Issue 662, eabb9043
DOI: 10.1126/scisignal.abb9043

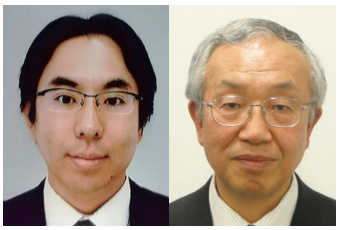
# TGF-βシグナル伝達系における主要転写因子SMAD2による転写活性化因子認識機構の構造基盤

## Structural basis for transcriptional coactivator recognition by SMAD2 in TGF-β signaling

Ken-ichi Miyazono[1] Tomoko Ito[1] Yui Fukatsu[2] Hikaru Wada[1] Akira Kurisaki[2] Masaru Tanokura[1]

[1] Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo
[2] Graduate School of Biological Sciences, Nara Institute of Science and Technology

全著者リスト：https://stke.sciencemag.org/content/13/662/eabb9043



左から宮園 健一、田之倉 優

宮園 健一 *Ken-ichi Miyazono*
東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任准教授

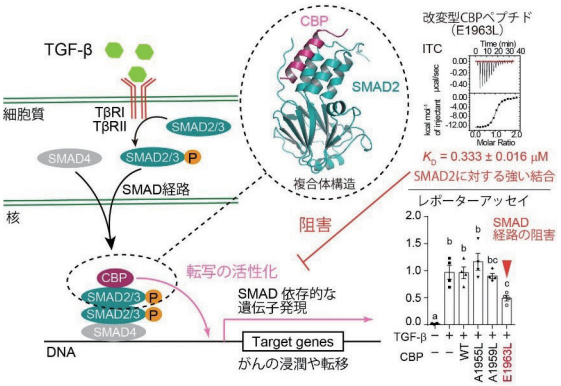
田之倉 優 *Masaru Tanokura*
東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任教授

Contact
田之倉 優 **E-mail**：amtanok@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp
**所在地**：113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1 東京大学大学院農学生命科学研究科
**U R L**：http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/Yojokun/

## Abstract

トランスフォーミング増殖因子-β（TGF-β）は、細胞の増殖、アポトーシス、細胞外マトリックス産生など、多数の細胞機能を調節する。そのため、TGF-βシグナル伝達系の機能不全は、がんや線維症などの疾患を引き起こす。TGF-βシグナル伝達系の生化学的基盤を理解することは、これら疾患の発症機構を解明するために重要である。SMADタンパク質は、TGF-βシグナル依存的な遺伝子発現を制御する主要転写因子である。転写活性化因子CBPは、SMAD2/3のMH2ドメインと直接相互作用して、SMAD複合体依存的な遺伝子発現を活性化する。本研究では、SMAD2によるCBP認識の構造基盤を報告する。CBPのSMAD2結合領域とSMAD2 MH2ドメインの複合体結晶構造は、CBPが両親媒性ヘリックスを形成し、SMAD2の疎水性分子表面に結合することを示した。培養細胞において、SMAD2に対して強い結合力を持つ変異型CBPペプチドの発現は、SMAD複合体依存的な遺伝子発現を抑制した。SMAD2/3とCBPの間の相互作用を阻害することは、SMAD依存的遺伝子発現を抑制する有望な戦略である可能性がある。

## Figure and Note




図：CBP依存的なTGF-β/SMAD経路の活性化とその阻害

TGF-β刺激依存的な転写の活性化には、SMAD2/3-CBP複合体（図中央）の形成が必要である。このタンパク質分子間相互作用を阻害すると、TGF-β依存的な転写を抑制できる（図右下）。

# TGF-βシグナル依存的な転写活性化の構造基盤とその制御

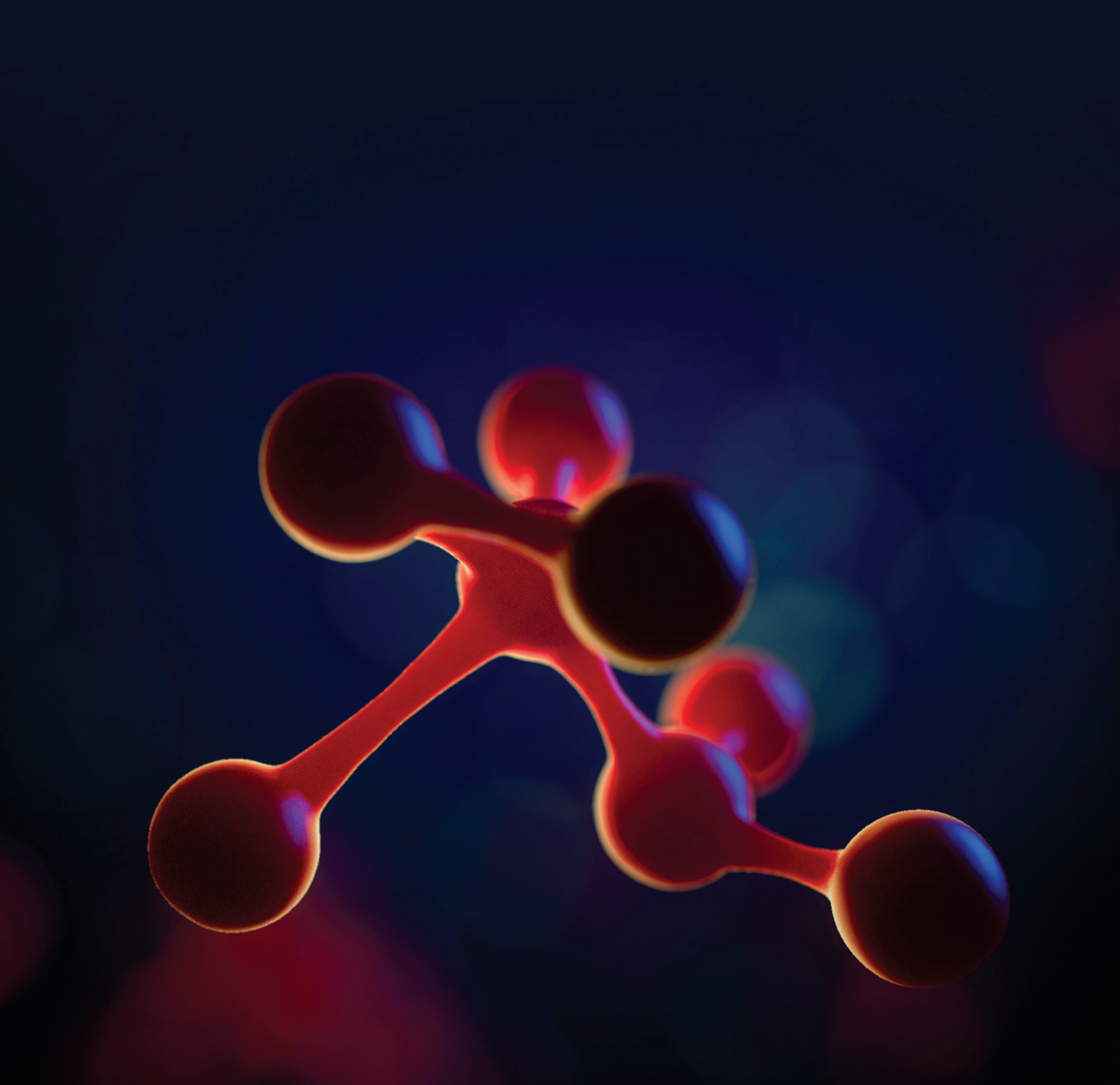
TGF-βは、細胞の様々な機能を制御する多機能性のサイトカインで、細胞の増殖・細胞死・免疫調節・細胞外マトリックス産生などの制御を担います。そのため、TGF-βシグナル伝達系の機能不全は、がんをはじめとする様々な疾病へとつながることが知られています。TGF-βの刺激を受けた細胞は、そのシグナルを転写因子SMAD2/3のリン酸化へと変換します。SMAD2/3は別の転写因子SMAD4とヘテロ複合体を形成しTGF-βシグナル依存的な遺伝子発現を活性化しますが、この転写活性化には転写活性化因子であるCBPが必要とされます。SMAD2/3およびSMAD4は、配列特異的なDNA結合能を持つ転写因子であり、それ自体に転写活性化能はありません。TGF-βの刺激依存的に形成されるSMAD複合体は、SMAD2/3とCBPの結合を通じて初めて目的遺伝子の転写を活性化できます。つまり、SMAD2/3とCBPの分子間接触は、TGF-βシグナル依存的な転写活性化に欠かせないものであるといえます。

本研究では、SMAD2とCBPの複合体構造をX線結晶構造解析法により決定しました。CBPのSMAD2/3結合領域は、特定の2次構造をとらない天然変性領域であると予想されていましたが、構造解析の結果、CBPは両親媒性のαヘリックスを形成し、SMAD2のMH2ドメイン上に存在する疎水性の分子表面に結合することが明らかになりました。また研究の過程で、CBPのE1963L変異体は、野生型のCBPと比較してより強くSMAD2に結合することが明らかになりました。この変異を含むCBPペプチドを培養細胞中で発現させると、TGF-β依存的な遺伝子発現の活性化を抑制できることがわかりました。発現させたCBP改変ペプチドは、細胞内に存在するCBPとの競合を通じて、SMAD複合体依存的な遺伝子発現の活性化を抑制すると考えられます。

TGF-βシグナルは、がんなどの疾病と強く関係しています。進行したがんの微小環境ではTGF-βの発現が亢進されており、その結果としてがんの浸潤や転移が促進されます。またTGF-βは免疫抑制作用を示すため、抗PD-1/PD-L1抗体を利用したがん免疫療法においても、TGF-βシグナルの抑制が効果的であることが示されています。以上のことから、TGF-βシグナルの阻害は、がんの治療に有効であると考えられています。今回の研究では、TGF-βシグナルの活性化に関与する転写因子複合体の立体構造決定に成功し、その相互作用阻害によってシグナル依存的な転写の活性化を抑制できることを明らかにしました。本研究成果に基づき、SMAD2/3とCBPの分子間相互作用を阻害する物質を開発することができれば、がんの治療に応用可能な新規TGF-βシグナル阻害剤となると期待されます。

### 構造から生命を理解し制御する

生体内で起こるシグナルの伝達には、多くのタンパク質複合体が利用されています。様々な生命現象を理解するためには、これらの生体高分子複合体がどのように形成され、どのように機能するのかを知ることが極めて重要です。私たちの研究室では、TGF-βシグナルの伝達にかかわる生体高分子複合体の構造学的な解析と、その立体構造を活用した新規シグナル制御法の開発を目指した研究を進めています。



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 **ScienceMag.org/journals**

Science
JOURNALS AAAS

# SOMETIMES THE GRASS REALLY IS GREENER SOMEPLACE NEW.

**Find your next job at ScienceCareers.org**

There's scientific proof that when you're happy with what you do, you're better at what you do. Access career opportunities, see who's hiring and take advantage of our proprietary career-search tools. Get tailored job alerts, post your resume and manage your applications all in one place. Start here: sciencecareers.org

ScienceCareers

FROM THE JOURNAL SCIENCE AAAS

proteintech®
Antibodies | ELISA kits | Proteins

chromotek
new tools for better research
part of Proteintech Group

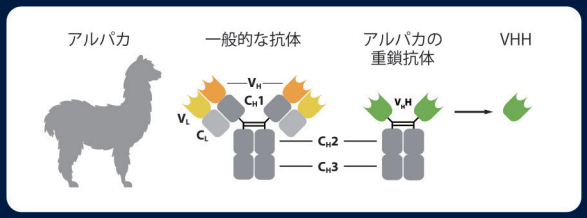
**『アルパカ抗体（組換え VHH）』を**
**ChromoTek ブランドとして、**
**販売開始しました！**

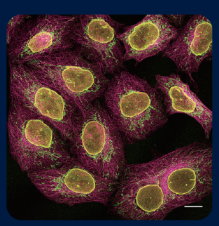
◇◇◇

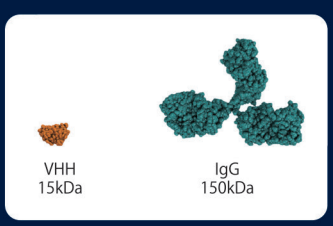
ラクダ科動物の抗体の中には、
軽鎖を伴わない構造を有する
重鎖抗体が存在します。

その可変領域（VHH）は
通常の抗体よりも分子量が小さく、
検出プローブとして
優れた機能性を提供します。

■ 小さくて、高性能！ラクダ科由来のユニークな抗体






セールス / テクニカルサポート
株式会社プロテインテック・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

ワークする抗体
ptglab.co.jp

# 抗体百科 Web版

## ■ 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。

## ■ 作りま章 ┐ 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。

「コウタイガー」
コスモ・バイオ オリジナルキャラクター

### ■ 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

**コスモ・バイオの抗体百科に Go!** www.cosmobio.co.jp

# ペプチド合成 受託サービス

国内自社合成

「ペプチドン」
コスモ・バイオ オリジナルキャラクター

## ■ ペプチド合成 ― 修飾品・合成難易度の高いペプチド合成にも対応

たとえば…
- 蛍光色素やリン酸化など様々な修飾
- 文献に掲載のある市販されていないペプチド
- 合成難易度の高い、環状化、ステープル化など特殊な構造のペプチド

詳細は、コスモ・バイオのトップページ「記事 ID 検索」17259 クリック！

## ■ AQUA グレードペプチド合成 ―
- タンパク質絶対定量用途の安定同位体標識ペプチド合成
- 配列デザインから合成までの一貫サービス

詳細は、コスモ・バイオのトップページ「記事 ID 検索」17260 クリック！

Web ページに記載のないサービスや他社で断られた仕様なども、お気軽にご相談ください。E-mail: peptide-ab@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

# 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**

## *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**