

Science Signaling

2024 Issue

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2023

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
MMS

この Japanese Scientists in *Science Signaling* 2023 では、2023 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、2024 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

2024 年 3 月

©2024 American Association for the Advancement of Science. All rights reserved.
AAAS is a partner of HINARI, AGORA, OARE, CHORUS, CLOCKSS, CrossRef and COUNTER.

Science Signaling

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2023

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。

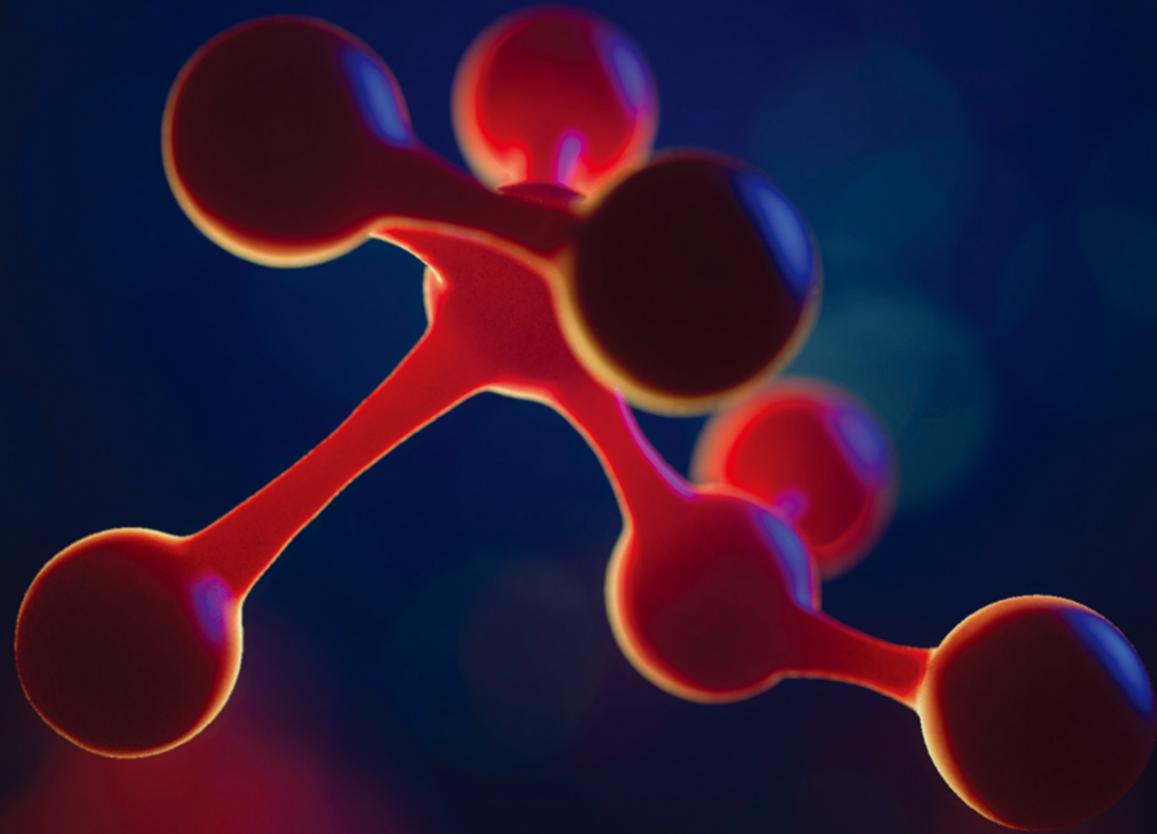
Science の姉妹紙である本誌が提供するものは、シグナル伝達の動的な分野における画期的な研究と解説のための最新情報です。基礎科学から治療薬の設計、分子からネットワークやシステム設計に至るまで、シグナル伝達のブレイクスルーにつながる概念と方法などを、研究者、教員、学生たちに最先端の情報としてお届けしています。

この冊子には、2023 年に *Science Signaling* で発表された 6 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。

2024 年 3 月
編集チーム一同



Japanese Scientists in *Science Signaling* 2023

シグナリングに載った日本人研究者

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)



2月21日号 RESEARCH RESOURCE	光遺伝学とトランスオミクス解析を用いた骨格筋細胞におけるAkt2が調節する代謝シグナル伝達経路の解明 4
	Optogenetic decoding of Akt2-regulated metabolic signaling pathways in skeletal muscle cells using transomics analysis
	東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻 特任研究員 河村 玄気 東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授 黒田 真也 東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻 教授 小澤 岳昌
3月7日号 RESEARCH ARTICLE	FcRγ 鎖を介したシグナルの強さと持続時間が異なる樹状細胞応答を決定する 6
	The kinetics of signaling through the common FcRγ chain determine cytokine profiles in dendritic cells
	大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野 博士課程 (現 九州大学 生体防御医学研究所 粘膜防御学分野 特定プロジェクト教員(助教)) 渡邊 美幸 大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野 教授 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 分子免疫学分野 教授 山崎 晶
7月4日号 RESEARCH ARTICLE	ホスファターゼRPTPαのクラスター化が滑膜線維芽細胞のSrcシグナル伝達および関節炎誘発作用を促進する 8
	Clustering of phosphatase RPTPα promotes Src signaling and the arthritogenic action of synovial fibroblasts
	Visiting Assistant Professor, Department of Medicine, University of California San Diego (現 神戸大学医学部附属病院 検査部 特定助教・副部長/膠原病リウマチ内科) 千藤 荘 Professor, Department of Medicine, University of California San Diego Director, Department of Medicine, Kao Autoimmunity Institute, Cedars Sinai Medical Center Nunzio Bottini
7月18日号 RESEARCH ARTICLE	ピロリ菌のがんタンパク質CagAはWnt/PCPシグナル伝達を脱制御し、胃幽門腺底部の細胞増殖を異常亢進する 10
	The <i>Helicobacter pylori</i> CagA oncoprotein disrupts Wnt/PCP signaling and promotes hyperproliferation of pyloric gland base cells
	順天堂大学 大学院医学研究科 生化学・生体システム医科学 助教 (前所属 東京大学 大学院医学系研究科 微生物学 助教) 金光 昌史 (前所属 東京大学 大学院医学系研究科 微生物学 博士課程) 盧 夢雪 微生物化学研究会 微生物化学研究所 第3生物活性研究部 部長 微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所 支所長 北海道大学 遺伝子病制御研究所 感染癌研究センター 特任教授 東京大学 名誉教授 (前所属 東京大学 大学院医学系研究科 微生物学 教授) 畠山 昌則
8月22日号 RESEARCH ARTICLE	別個分子経路を介する二孔チャネル2のCa ²⁺ 透過性の収束的な活性化 12
	Convergent activation of Ca ²⁺ permeability in two-pore channel 2 through distinct molecular routes
	Research Fellow, Department of Cell and Developmental Biology, University College London 広島大学 大学院医系科学研究科 皮膚科学 助教 齋藤 怜 Professor, Department of Cell and Developmental Biology, University College London Sandip Patel
9月19日号 RESEARCH ARTICLE	オートファジーと記憶B細胞生成におけるRUBCNアイソフォームの相反する役割 14
	Opposing roles of RUBCN isoforms in autophagy and memory B cell generation
	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任助教 (現 大阪大学大学院 医学系研究科 解剖学講座 助教) 蔡 朝淵 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 寄付研究部門教授 (現 大阪大学 名誉教授) 菊谷 仁



光遺伝学とトランスオミクス解析を用いた骨格筋細胞における Akt2 が調節する代謝シグナル伝達経路の解明

Optogenetic decoding of Akt2-regulated metabolic signaling pathways in skeletal muscle cells using transomics analysis



左から河村 玄気、黒田 真也、小澤 岳昌

河村 玄気 Genki Kawamura
東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻 特任研究員

黒田 真也 Shinya Kuroda
東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授

小澤 岳昌 Takeaki Ozawa
東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻 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
河村 玄気 E-mail: g-kawamura@chem.s.u-tokyo.ac.jp
所在地: 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
U R L: <https://analyt.chem.s.u-tokyo.ac.jp/>
小澤 岳昌 E-mail: ozawa@chem.s.u-tokyo.ac.jp
所在地: 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
U R L: <https://analyt.chem.s.u-tokyo.ac.jp/>

Abstract

インスリンは、Aktファミリーキナーゼを活性化することにより、様々な細胞内代謝シグナル伝達経路を調節する。本研究では、アイソフォームの一つである Akt2 依存的に調節される代謝経路を解明した。C2C12 骨格筋細胞において、光遺伝学的手法により誘発された Akt2 の急速な活性化に伴う Akt 基質のリン酸化、代謝産物、および転写産物を定量することにより、トランスオミクスネットワークを構築した。Akt2 特異的活性化は、転写調節よりも Akt 基質のリン酸化と代謝調節に主に寄与することがわかった。トランスオミクスネットワークにより、Akt2 は解糖系下流および核酸代謝を調節する一方で、解糖系の開始段階であるグルコースの取り込みやピリミジン代謝酵素 CAD 活性化などのいくつかの代謝経路の律速段階は、Akt2 に依存しないシグナル伝達と協調して促進されることが明らかとなった。以上の結果から明らかとなった Akt2 依存的代謝シグナル伝達機構は、糖尿病および代謝障害における Akt2 を標的とする治療法への道を開くことが期待される。

キナーゼ Akt2 の司る代謝シグナル伝達ネットワークの解明

細胞の代謝は栄養の蓄積やエネルギー生産に直結する重要な機能です。例えば骨格筋は、摂食時に分泌されるホルモンであるインスリンに反応して糖の分解を促進します。インスリン作用時には、キナーゼ、代謝酵素、転写物、代謝物を含む数多くの分子が細胞内で同時に変化するため、それぞれの分子がどのように代謝に寄与しているかを包括的に解明する必要があります。また、インスリン作用時に中心的に働く因子としてキナーゼ Akt が着目されてきましたが、Akt には構造の似た Akt1、Akt2、Akt3 と呼ばれる三つのアイソフォームが存在し、それぞれが細胞の代謝において果たす役割は明らかではありませんでした。

本研究では、オプトジェネティクス技術を用いた光による酵素特異的な活性化法を活用することで、Akt2 が司る代謝シグナルネットワークを明らかにしました。まず、光感受性のある Akt2 (PA-Akt2) を作製しました (図 1)。PA-Akt2 は光照射パターンを適切に調節することで、インスリン作用時に生じる Akt2 の活性化を再現することができます。この系を用いてマウス骨格筋 C2C12 細胞に Akt2 選択的な活性化を惹起し、トランスクリプトーム解析とメタボローム解析により遺伝子発現量と代謝物量の時系列変化を測定しました。これらの大規模データから、Akt2 の活性化に応じて増加もしくは減少する転写物および代謝物を同定しました。さらに、分子種の階層を横断的に解析するトランスオミクス解析により、同定された分子間に潜む相互作用を推定し、Akt2 依存的に生じる細胞内の代謝シグナル伝達ネットワークを構築しました (図 2)。インスリン作用時のネットワークとの比較により、Akt2 選択的活性化はインスリン作用とは異なる作用を持つことが明らかとなりました。例えば Akt2 活性化時には、代謝物自体を介した代謝制御が多数存在しました。また、Akt2 は主に解糖系の下流を制御すること、核酸代謝に関してはプリン代謝に対する寄与が大きく、ピリミジン代謝に対しては寄与が小さいことがわかりました。

本研究では、Akt2 依存的な分子ネットワークを同定することで、Akt2 が司る代謝シグナルの全貌を明らかにしました。同定した分子ネットワークから、同じ代謝経路においても Akt2 単体でも働く代謝反応と、Akt2 が他酵素と協調的に働く代謝反応があるという、代謝制御の新たな側面が見出されました。本研究で確立した特定酵素の細胞内での動きを包括的に明らかにする解析手法は、様々な生体分子が関与する細胞内シグナル伝達の解明に貢献することが期待されます。

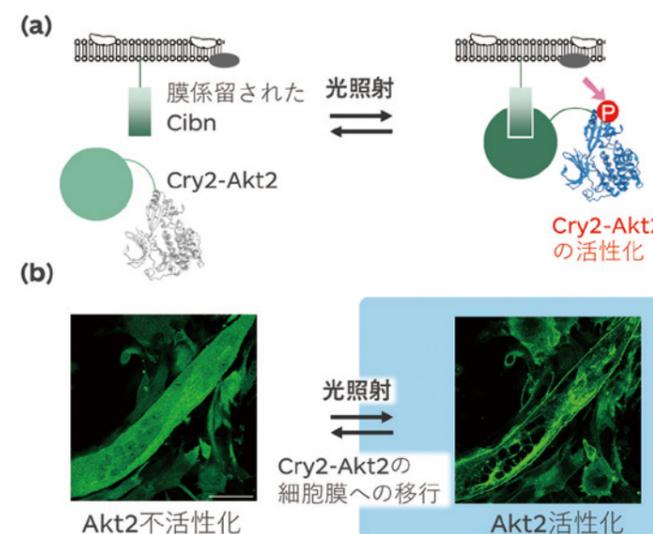


図 1: 光活性化型 Akt2 (PA-Akt2) の作用原理
(a) PA-Akt2 は、光感受性タンパク質 Cry2 を融合した Akt2 (Cry2-Akt2)、および細胞膜に Cibn を係留したもので構成される。光照射に伴う Cry2 と Cibn の結合により Akt2 が細胞膜に移行することで活性化をもたらす。
(b) 蛍光標識した Cry2-Akt2 の顕微鏡観察像。

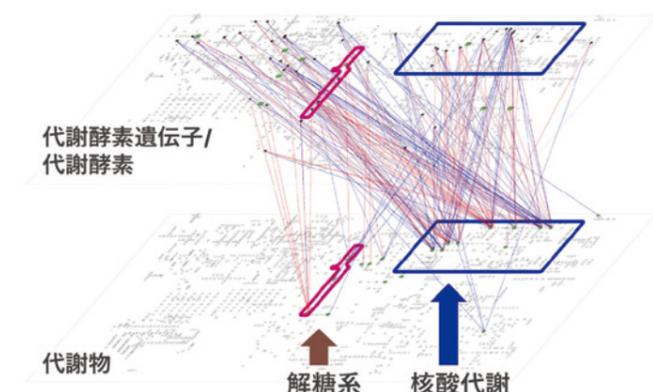


図 2: 推定された Akt2 依存的な代謝ネットワーク
トランスオミクス解析により推定された、Akt2 依存的な代謝ネットワーク。Akt2 により制御される代謝酵素および代謝物をネットワーク上で点として、推定された分子間相互作用を階層間を繋ぐ線として表した。



光を利用した生体分析“Opto-Bioanalysis”

私たちの研究室では、生物を対象とした分析方法や計測技術を開発しています。私たちは特に光と物質との相互作用に着目し、光を利用した生体分析“Opto-Bioanalysis”をキャッチフレーズに研究を進めています。例えば、生細胞内ではさまざまな分子の活性が適切な時間パターンで変化していますが、このような分子の時間パターンの活性を測定したり、さまざまな活性化パターンを人為的に再構成する技術が不可欠です。そこで、GFP に代表される蛍光タンパク質や発光タンパク質ルシフェラーゼを用いたバイオセンサー、また、植物由来の光感受性タンパク質を用いた生体分子活性の操作ツールの開発などに日々取り組んでいます。最近では、情報科学や数理科学的な解析アプローチを取り入れた定量的な分析や新しいイメージング手法の開発など、より独創性の高い分析手法を生み出すことで生命現象の理解を深めることを目標に研究に励んでいます。



FcR γ 鎖を介したシグナルの強さと持続時間が異なる樹状細胞応答を決定する

The kinetics of signaling through the common FcR γ chain determine cytokine profiles in dendritic cells



左から渡邊 美幸、山崎 晶

渡邊 美幸 Miyuki Watanabe

大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野 博士課程
(現 九州大学 生体防御医学研究所 粘膜防御学分野 特定プロジェクト教員(助教))

山崎 晶 Sho Yamasaki

大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野 教授
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 分子免疫学分野 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
渡邊 美幸 E-mail: watanabe@biken.osaka-u.ac.jp
mwatanabe@bioreg.kyushu-u.ac.jp
所在地: 565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
U R L: <https://molimm.biken.osaka-u.ac.jp/>

山崎 晶 E-mail: yamasaki@biken.osaka-u.ac.jp
所在地: 565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
U R L: <https://molimm.biken.osaka-u.ac.jp/>

Abstract

Fc 受容体 γ (FcR γ) 鎖は様々な免疫受容体に共通なシグナル伝達サブユニットであるが、FcR γ 会合型受容体によって誘導される細胞応答は多様である。たとえば、FcR γ を共有する C 型レクチン受容体の Dectin-2 および Mincle は、同じ樹状細胞においても異なるサイトカインを誘導する。そこでわれわれは、このモデルを用いて、同一サブユニットから異なる応答が生み出される細胞内分子機構を検討した。それぞれのリガンド刺激後のトランスクリプトームおよびエピジェネティックな変動を経時的に比較した結果、Dectin-2 は刺激初期の強力な FcR γ シグナルを誘導する一方、Mincle を介した FcR γ シグナルは遅れて生じることが明らかとなった。この違いはそれぞれの受容体の発現様式を反映していた。抗体による強弱の調節が可能な CD8/FcR γ キメラ受容体を用いて、刺激初期に強力な FcR γ -Syk シグナルを誘導したところ、Dectin-2 下流の遺伝子発現プロファイルが再現された。また、速やかな FcR γ -Syk シグナルはカルシウム応答と転写因子 NFAT の活性化を促し、*Il2* などの限られた遺伝子のクロマチン弛緩および転写活性化を誘導することが判明した。一方で TNF などの炎症性サイトカインは、FcR γ シグナルの動態にかかわらず誘導された。以上の結果より、免疫受容体は、FcR γ -Syk シグナル伝達の強さおよび持続時間を変化させることで、質的に異なる樹状細胞応答を可能にしていることが示唆された。



受容体のリガンド認識機構から免疫学を理解する

あらゆる免疫応答は、周辺環境の変動を感知した受容体からの信号を起点に誘導されます。したがって、受容体が「何を・どのように認識するのか」を解明することは、複雑な免疫応答の発端の理解につながると期待されます。当研究室ではこれまで、ライブラリー細胞を用いたスクリーニングから見出したリガンド候補を、生化学的手法にて受容体への結合と活性化能を評価することで、自然免疫受容体である C 型レクチン受容体の病原体および生体リガンドを同定してきました。近年では、結晶構造解析を用いた三次元的なリガンド-受容体の結合動態や、次世代シーケンス技術を駆使して一細胞レベルでの遺伝子変動を追跡することで、リガンド認識によって惹起される生体応答を一貫して解析しております。今後も、受容体によるリガンド認識の観点から免疫学研究に取り組んでいきたいと思っております。これらの研究に興味をお持ちの大学院生・ポスドク希望の方はお気軽にご連絡下さい。

同一の受容体サブユニットから異なる応答が惹起される仕組み

自然免疫受容体的一种である C 型レクチン受容体 (CLR) の活性型の多くは、共通して immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) を有するアダプター分子 Fc receptor γ chain (FcR γ) と会合してシグナルを伝達します。つまり、同一受容体におけるリガンドの質だけでなく、異なる受容体からのシグナルの質もすべて FcR γ を介するシグナルに集約されることになります。ところが、これらの FcR γ 会合型受容体が誘導する応答は同一ではなく多様であり、共通するアダプター分子のシグナルがどのようにして応答を振り分けているのかは不明でした。

近年、FcR γ 会合型 CLR である dendritic cell-associated C-type lectin-2 (Dectin-2) と macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) が、同じ樹状細胞においても産生するサイトカインの種類が異なることがわかり、FcR γ シグナルは常に同一ではなく、会合する受容体によって変化している可能性が考えられました。そこで本研究では、これら 2 種類の CLR を介して惹起される細胞内の変化を、細胞膜近傍からクロマチン制御まで経時的に解析することで、同一のシグナルサブユニットが異なるサイトカインプロファイルを生み出す機構を明らかにすることとしました。

Dectin-2 は樹状細胞からの *Il-2* 産生を誘導しますが、Mincle 刺激ではこの産生は見られません。一方で、炎症性サイトカインの TNF 産生はどちらの受容体を介しても誘導されます。このように受容体ごとに産生するサイトカインの種類が異なるのは、それぞれの発現様式に基づき FcR γ を介するシグナルの強さや持続時間が変化するためであり、*Il-2* 産生には恒常的に発現している受容体からの刺激直後の強い FcR γ シグナルが重要であることがわかりました (図 1)。さらに、FcR γ シグナルの「強さ」「時間」を応答の違いに変換するスイッチの候補として、下流分子のリン酸化・セカンドメッセンジャー・クロマチン動態・遺伝子発現を経時的に比較したところ、Dectin-2 シグナルのときだけカルシウム応答と転写因子 NFAT の活性化が ON になることを見出し、それに伴ってクロマチン構造がオープンになる *Il2* 遺伝子座の上流のゲノム領域を同定しました (図 1、2)。以上より、同一のシグナルサブユニットから多様性を生み出す分子メカニズムの一端が明らかとなりました。

本研究成果により、germline にコードされた限られた種類の受容体で、多種多様な病原体を見分ける生体の仕組みが明らかとなりました。今後、キメラ抗原受容体への応用や、生物に備わる精巧な生体センサーの仕組みを応用した情報伝達アルゴリズムの開発につながることも期待されます。

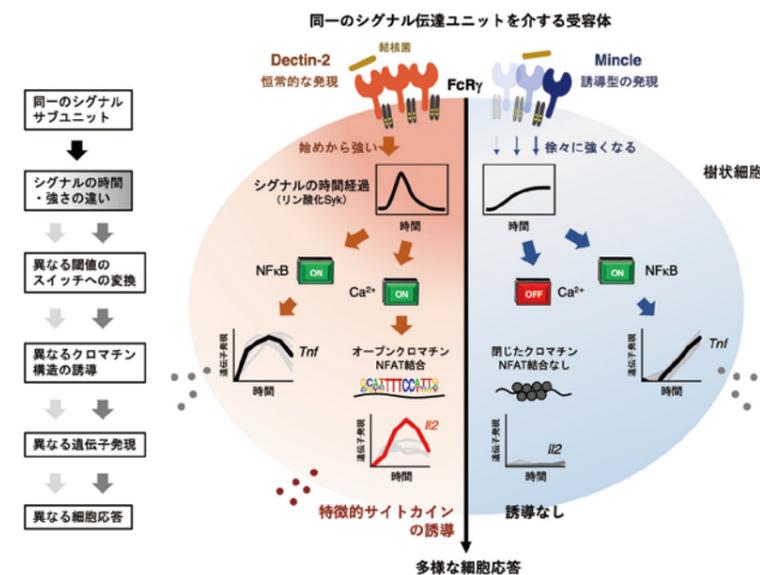


図 1: 同一のシグナルサブユニットが異なる樹状細胞応答を誘導する分子機構

各受容体は、シグナルの「強さ」や「時間」を閾値の異なる下流分子の活性化パターンの違いに変換し、特徴的な遺伝子のクロマチンの動態変化を促すことで異なる応答を誘導している。

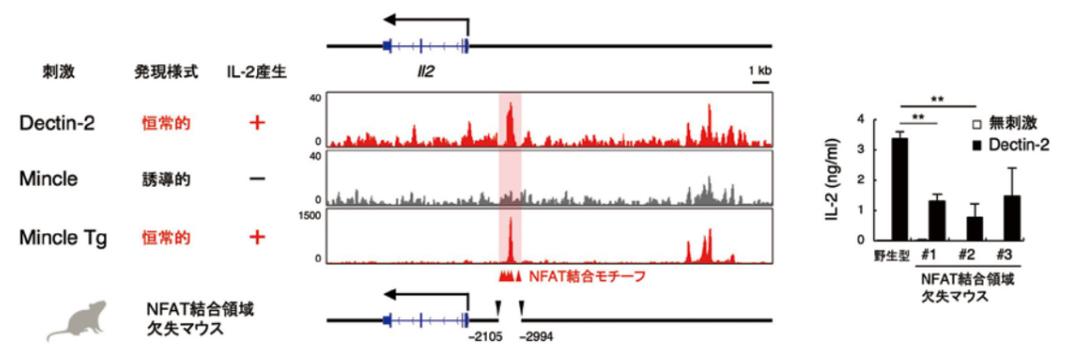


図 2: Dectin-2 シグナルが制御する *Il2* 発現調節領域の同定

Il2 遺伝子座上流には刺激早期のシグナルでのみクロマチンが開く領域が存在し、転写因子 NFAT の結合モチーフが集積する。この領域を欠失するマウスでは Dectin-2 刺激での *Il-2* 産生が低下する。



ホスファターゼ RPTP α のクラスター化が滑膜線維芽細胞の Src シグナル伝達および関節炎誘発作用を促進する

Clustering of phosphatase RPTP α promotes Src signaling and the arthritogenic action of synovial fibroblasts



千藤 荘 Sho Sendo

Visiting Assistant Professor, Department of Medicine, University of California San Diego
(現 神戸大学医学部附属病院 検査部 特定助教・ 副部長 / 膠原病リウマチ内科)

Nunzio Bottini

Professor, Department of Medicine, University of California San Diego
Director, Department of Medicine, Kao Autoimmunity Institute, Cedars Sinai Medical Center

写真は千藤 荘

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

千藤 荘 E-mail: sho1000d@med.kobe-u.ac.jp
所在地: 650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2
URL: <https://www.med.kobe-u.ac.jp/mennai/index.html>

Abstract

受容体型プロテインホスファターゼ α (RPTP α) は、SRC キナーゼ活性化を増強することで線維芽細胞依存性の関節炎および線維化を増強する。関節組織を覆っている滑膜線維芽細胞は炎症および組織損傷を媒介し、隣接組織への浸潤によって疾患の進行を促進する。RPTP α には細胞外ドメインと2つの細胞内触媒ドメイン(D1 およびD2)が含まれ、がん細胞内ではウェッジモチーフを介したホモ二量体を形成すると抑制的に働く。われわれは、遊走している滑膜線維芽細胞における単一分子の局在性および標識分子相互作用の顕微鏡解析を行い、SRCの活性化、滑膜線維芽細胞の遊走、ならびに関節炎マウスモデルの関節損傷におけるRPTP α 二量体化の役割を検討した。高解像度顕微鏡解析で、RPTP α はアクチン形成部位において他のRPTP α およびSRCとクラスター化していた。既知の二量体化抑制性ウェッジモチーフ変異(P210L/P211L)およびD2ドメインの欠失により、RPTP α -RPTP α のクラスター化は減少したが、予想外なことにRPTP α とSRCの会合も減少した。同じ変異によって、アクチン形成部位へのRPTP α 動員が減少し、SRCの活性化および細胞遊走も抑制された。RPTP α のクラスター化を阻害する抗RPTP α 細胞外ドメイン抗体は、RPTP α -SRC会合およびSRC活性化を阻害し、滑膜線維芽細胞の遊走および関節炎マウスにおける関節損傷を抑えた。D1ドメインの触媒作用が不活化されているRPTP α -C469S変異はマウスの関節炎を弱め、滑膜線維芽細胞におけるSRC活性化を抑制した。以上によりわれわれは、RPTP α のクラスター化はアクチン形成部位へRPTP α を動員し、SRCを介した滑膜線維芽細胞の遊走を促進すること、さらには細胞外ドメインを介してそのクラスター化を制御できると結論付けた。



チロシンホスファターゼの研究で免疫疾患の新たな治療法を探索

Bottini教授との出会いは、2017年のアメリカリウマチ学会(サンディエゴにて)でした。口頭発表の座長がBottini教授で、特に面識はありませんでしたが、私から猛アタックして2年後の2019年からBottini labへ留学することができました。分子生物学の基礎から熱心にご指導いただき、その成果を2023年のScience Signalingに発表することができました。また、2022 FASEB-JAPPR Phosphatase Conference(写真)でも成果を報告しました。Bottini教授とは現在も研究のやり取りが続いており、私の研究人生においてかけがえのない存在です。Bottini labへの研究留学に興味のある若い研究者がおられましたらぜひご連絡ください。

RPTP α クラスター化制御による新規関節リウマチ治療の可能性

関節リウマチは関節炎を特徴とした全身性自己免疫疾患です。生物学的製剤やJAK阻害剤などの新規治療法によって寛解に至る症例が増えてきている一方で、一部に難治性の患者が存在し、新規治療法の開発が急務と言えます。プロテインチロシンホスファターゼ(PTP)は、チロシンキナーゼの活性化とバランスをとることでシグナル伝達を正または負に調節していることが知られています。Bottini labでは以前、受容体型チロシンホスファターゼであるRPTP α がSRCキナーゼを活性化することで滑膜線維芽細胞の遊走を促し関節炎に関与することを報告しました。がん細胞を用いた既報では、RPTP α のD1細胞内ドメインのウェッジモチーフを介したRPTP α の二量体化はSRCキナーゼの活性化に抑制的に働くと考えられていますが、遊走中の滑膜線維芽細胞において、RPTP α の二量体化がシグナル伝達に対して負に働くのか正に働くのかはわかっていませんでした。そこでわれわれは、RPTP α の二量体化抑制性変異マウス由来の滑膜線維芽細胞を高解像度顕微鏡や蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)の技術で解析することで、RPTP α の二量体化がシグナル伝達に対してどのような役割を果たしているのか解析しました。

高解像度顕微鏡やFRETの結果から、遊走滑膜線維芽細胞の遊走縁アクチン形成部位においてRPTP α の二量体化がSRCシグナル伝達を促し、滑膜線維芽細胞の遊走を増強していることを発見しました。これは、がん領域における既報とは逆の結果でしたが、細胞種の違い、遊走中のアクチン形成部位での現象といった条件の違いなどが原因と考えられました。また、RPTP α のクラスター化を抑えると滑膜線維芽細胞のアクチン形成および遊走が阻害されることを証明しました。さらに、RPTP α の細胞外ドメインに対する中和抗体によってRPTP α のクラスター化およびSRCシグナル活性化が抑えられ、モデルマウスの関節破壊が軽減したことから、RPTP α を介したシグナル伝達は細胞外ドメインの修飾によって制御されることを示しました。

以上のことから、細胞外ドメインに対する中和抗体をヒトでも見出すことができれば、関節リウマチの新規治療に結び付くことが期待されます。

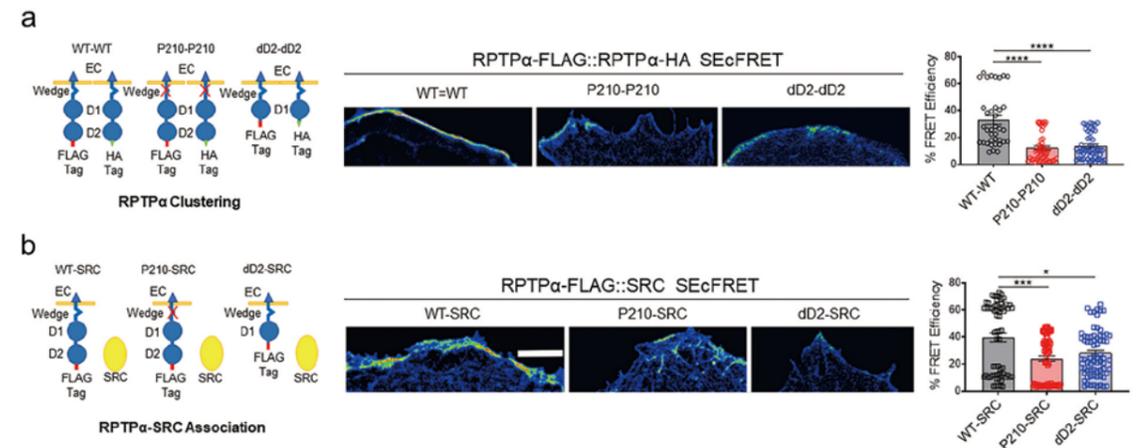


図1: RPTP α クラスター化とRPTP α -SRC会合の関係

FRETを蛍光顕微鏡で観察し、近接した2分子を可視化した。野生型RPTP α (WT)と比べ変異型RPTP α (P210、dD2)では、RPTP α のクラスター化が減少し(a)、RPTP α とSRCの会合も抑制された(b)。

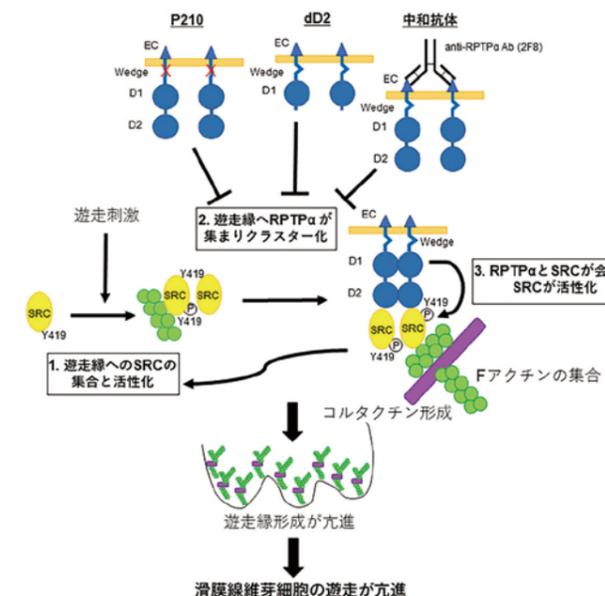


図2: RPTP α による滑膜線維芽細胞制御モデル

遊走滑膜線維芽細胞において、RPTP α クラスター化はSRCシグナルを活性化し、アクチン形成および細胞の遊走を促す。変異RPTP α もしくは中和抗体でRPTP α クラスター化が減少すると、遊走も抑制される。



ピロリ菌のがんタンパク質 CagA は Wnt/PCP シグナル伝達を脱制御し、胃幽門腺底部の細胞増殖を異常亢進する

The *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein disrupts Wnt/PCP signaling and promotes hyperproliferation of pyloric gland base cells



左から金光 昌史、盧 夢雪、畠山 昌則

金光 昌史 Atsushi Takahashi-Kanemitsu
順天堂大学 大学院医学研究科 生化学・生体システム医科学 助教
(前所属 東京大学 大学院医学系研究科 微生物学 助教)

盧 夢雪 Mengxue Lu
(前所属 東京大学 大学院医学系研究科 微生物学 博士課程)

畠山 昌則 Masanori Hatakeyama
微生物化学研究会 微生物化学研究所 第3生物活性研究部 部長
微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所 支所長
北海道大学 遺伝子病制御研究所 感染癌研究センター 特任教授
東京大学 名誉教授
(前所属 東京大学 大学院医学系研究科 微生物学 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
畠山 昌則
E-mail : mhata@m.u-tokyo.ac.jp
mhatakeyama@bikaken.or.jp
所在地 : 141-0021 東京都品川区上大崎 3-14-23 (微生物化学研究所)
U R L : <https://www.bikaken.or.jp/laboratories/virology/summary.html>

金光 昌史
E-mail : atkane@juntendo.ac.jp
所在地 : 113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1 (順天堂大学)
U R L : <http://www.dbsb.science>
<https://researchmap.jp/atsushitakahashi>

Abstract

Helicobacter pylori (ピロリ菌)によるがんタンパク質 CagA の胃上皮細胞内への注入は、胃がんを含む上部消化管病変発症の主たる原因となる。注入された CagA は、複数の胃上皮細胞内タンパク質と直接結合することで胃がんの発症を促進する。本論文でわれわれは、CagA が Wnt 依存的な制御を受ける平面内細胞極性 [Wnt/Planar cell polarity (PCP)] シグナルを脱制御することを明らかにした。Wnt/PCP シグナルは、胚発生における上皮伸展を駆動する収斂伸長運動 (Convergent extension movement) に代表される、上皮平面内細胞集団の方向性をもった移動や振る舞いを統制する動きを有する。われわれは、アフリカツメガエル胚に CagA を異所性発現し、Wnt/PCP シグナル依存性の収斂伸長運動を介する原口形成、神経管形成、体軸伸長が、ソリッドな構造を有する CagA の N 末側領域によって阻害されることを発見した。CagA を胃上皮特異的に誘導発現するトランスジェニックマウスでは、胃幽門腺の伸長が観察され、Wnt/PCP シグナルの重要な制御分子である 4 回膜貫通型タンパク質 VANGL (VANGL1 および VANGL2) の細胞膜から細胞質への局在異常が認められた。胃幽門腺の伸長は、Lgr5⁺ 幹細胞およびプロジェニター細胞が存在する腺底部における細胞増殖の異常亢進に由来し、同時に内分泌細胞の著しい減少も観察された。培養ヒト胃上皮細胞を用いた解析から、CagA の N 末側領域が VANGL の C 末側領域に結合することを見出し、この CagA-VANGL 相互作用が VANGL の細胞質への異常局在を誘起するとともに、Wnt/PCP シグナルが脱制御されることを示した。以上の結果から、ピロリ菌 CagA は幽門腺での上皮幹細胞の増殖を抑制し内分泌細胞への分化を促進する Wnt/PCP シグナルを障害することで、胃がんの発症母地形成を担うことが示された。

ピロリ菌が引き起こす胃発がんのメカニズムから、がん種普遍的な発がんロジックを解き明かす

微生物化学研究会・微生物化学研究所・第3生物活性研究部では、微生物感染による疾患発症、特にピロリ菌感染による胃がん発症の分子機構の解明を主軸とした研究を展開しています。これまでの一連の研究結果から、私たちは、cagA 遺伝子を保有するピロリ菌の持続感染が胃がん発症に必須の役割を担うことを世界に先駆けて明らかにしてきました。私たちの教室では、ピロリ菌感染を基盤とする胃発がんにおける細菌性がんタンパク質としての CagA の役割の解明ならびに発がんメカニズムに立脚した革新的がん治療法の開発を目指し、分子細胞生物学や構造生物学をもとにした分子レベルの機構解析と、胃発がんマウスモデルやがんのインフォマティクスを用いた個体レベルの仮説検証を研究の両輪として、先端的ながん研究を推進しています。同時に、ピロリ菌感染と協調して胃がん発症を増強する宿主側因子の研究も進めており、ごく最近、乳がん・卵巣がん抑制遺伝子として広く知られる BRCA1 の病的パラリット保有者では、ピロリ菌 CagA による胃がん発症リスクが著しく増大することを見出しました。現在は、若年層に多発する極めて予後不良な胃がんの一種であるスキルス胃がん(これもピロリ菌感染が基盤となる)の発症機構の解明に精力的に取り組んでいます。



ピロリ菌が胃がん発症を促進する新たな分子機序を解明

Helicobacter pylori (ピロリ菌)はヒトの胃の幽門部(十二指腸側)を中心に持続感染する細菌で、胃上皮細胞内にがんタンパク質 CagA を注入して胃がんの発症を促進します。今日までのヒト胃上皮由来培養細胞を用いた研究から、CagA は C 末側尾部を構成する天然変性領域を用いて、複数の宿主細胞分子 (SHP2 や PAR1b など) と結合し、その触媒活性を脱制御することで細胞がん化を促すことが知られていました。一方、CagA の N 末側を構成する構造領域の病原性との関連や胃がんがなぜ幽門部に好発するのかという謎は、これまで不明のままでした。私たちは CagA の未知の標的分子を同定することで、これらの解決への糸口を得ようと考え、アフリカツメガエルの胚に CagA を異所性に発現する系を樹立しました。カエル胚が形態形成を進める分子機構に関しては詳細な研究成果が蓄積されており、その多くがヒトを含む哺乳動物の発生にも使われることが明らかにされています。そこで、CagA 発現カエル胚が異常な形態へと発生した場合、CagA がカエル胚細胞ならびにヒト胃上皮細胞間で共通して機能攪乱する新規の発がん関連標的分子を見出すことができるのではないかと考えました。

この CagA 発現カエル胚の観察から、CagA の N 末側領域には神経管形成を阻害する活性があることがわかりました。神経管の形成不全は、上皮細胞の集団移動を統制する平面内細胞極性 [Planar cell polarity (PCP): 頂端-基底軸と直交する方向に上皮細胞内で分子が偏って分布する状態] の異常が原因として発症し、その分子背景には非定型的な Wnt シグナルとして知られる Wnt/PCP シグナルの脱制御が重要な役割を担うことが知られています。そこで Wnt/PCP シグナルに着目し、ヒト胃上皮細胞を用いて検討を進めた結果、① CagA はその N 末側構造領域を用いて Wnt/PCP シグナルの重要な制御分子として知られる VANGL と結合すること、② CagA 発現細胞において、通常は細胞膜表面に分布することで Wnt/PCP シグナルを制御する VANGL が細胞質に移行すること、を明らかにしました (図 1)。次に、CagA-VANGL 相互作用が胃粘膜の構築にどのような影響を与えるのか検討するために、胃上皮細胞特異的に CagA を発現するトランスジェニックマウスの胃の幽門部を観察しました。その結果、幹細胞が存在する幽門腺底部において、CagA 発現と一致して上述した VANGL の細胞内分布異常ならびに細胞の過増殖と分化阻止が引き起こされることがわかりました (図 2)。これらの結果から、CagA はその N 末側構造領域を介して胃幽門腺底部を構成する上皮細胞の Wnt/PCP シグナルを脱制御し、発がんの起点となる細胞増殖・分化異常を引き起こすことが明らかになりました。

幹細胞から生み出されたプロジェニター細胞が適切に増殖・分化するためには、幹細胞ニッチ (幹細胞と周囲の細胞からなる微小環境) において、どのような細胞種がどの場所に配置されるかが重要な意義をもちます。本研究では、胃上皮細胞の集団移動ならびにこれを統制する Wnt/PCP シグナルが、胃幽門腺幹細胞ニッチの形成さらには胃がん発症の抑制に密接に関わる可能性が示されました。Wnt/PCP シグナルの異常が胃がんに加えて様々ながんの発症においても広く関わりうるのか、研究の進展が期待されます。

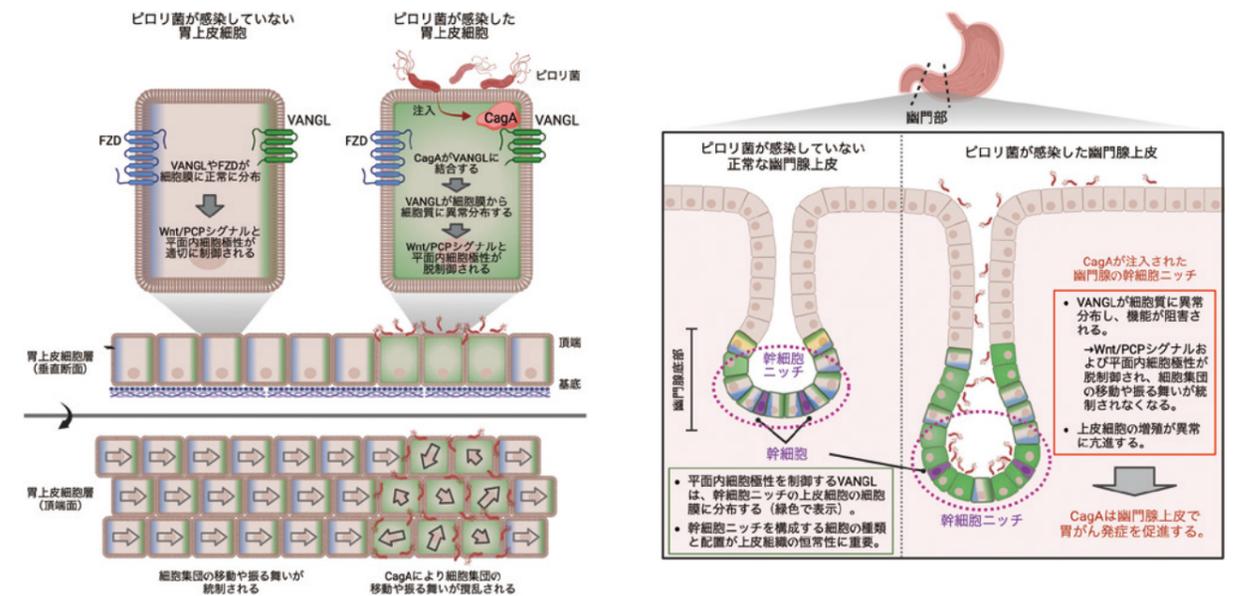


図 1 : ピロリ菌の CagA による胃上皮細胞の平面内細胞極性の脱制御

VANGL は細胞膜で Wnt/PCP シグナルの生成を担い、上皮細胞の集団移動を統制する。ピロリ菌感染細胞では、CagA が VANGL に結合し、その機能を障害するため、胃上皮細胞集団の秩序だった振る舞いが障害される。

図 2 : ピロリ菌の CagA による胃の幽門部における発がん促進

上皮細胞の増殖・分化の運命決定は幹細胞ニッチに依存する。CagA は胃幽門腺底部において Wnt/PCP シグナルおよび幹細胞ニッチの形成を攪乱し、未分化細胞の異常増殖を引き起こすことで胃がんの発症を促すと考えられる。



別個の分子経路を介する二孔チャネル2のCa²⁺透過性の収束的な活性化

Convergent activation of Ca²⁺ permeability in two-pore channel 2 through distinct molecular routes



齋藤 怜 Ryo Saito
Research Fellow, Department of Cell and Developmental Biology,
University College London
広島大学 大学院医系科学研究科 皮膚科学 助教

Sandip Patel
Professor, Department of Cell and Developmental Biology, University College London

左から齋藤 怜、Sandip Patel

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

齋藤 怜 E-mail: ryosaito@hiroshima-u.ac.jp
所在地: 734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
URL: <https://dermatology.hiroshima-u.ac.jp/>

Sandip Patel E-mail: patel.s@ucl.ac.uk
所在地: Gower Street, London WC1E 6BT, UK

Abstract

TPC2は、病態生理学的に重要なリソソームイオンチャネルであり、ホスホイノシチドPI(3,5)P₂によって直接に活性化されるほか、カルシウムイオン(Ca²⁺)動員分子NAADPによっても、TPC2と会合するアクセサリタンパクを介して活性化される。TPC2は、これらのアゴニストに応じて、PI(3,5)P₂に誘導されるナトリウムイオン(Na⁺)選択的な状態と、NAADPに誘導されるCa²⁺透過性をもつ状態を切り替える。この多様式のゲート開閉とイオン選択性の切り替えの分子基盤の解明に取り組むために、われわれは、NAADPとその機能を模倣する合成アゴニストであるTPC2-A1-Nがヒト細胞においてTPC2を介してCa²⁺放出を誘導する機構を調べた。NAADPは、内在性カルシウムイオンシグナルを誘発するためにNAADP結合タンパクであるJPT2およびLSM12を必要としたが、TPC2-A1-Nは必要としなかった。NAADPによるチャネル活性化にはPI(3,5)P₂に結合するTPC2の残基が必要であったが、TPC2-A1-Nによるチャネル活性化には必要でなかった。TPC2-A1-NおよびPI(3,5)P₂によるチャネル活性化にはTPC2の潜在的な電位感知領域が必要であったが、NAADPによる活性化には必要でなかった。これらのデータは、天然および合成のアゴニストが、TPC2のCa²⁺透過性における収束的な作用を持つにもかかわらず、TPC2活性化の機構的な違いがあることを明らかにし、NAADP誘発性Ca²⁺シグナルの障害を薬理的に補正するための道筋を記述するものである。



広島大学 皮膚科学教室

広島大学 皮膚科学教室では、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹をはじめとした皮膚の疾患や、かゆみなどの皮膚の現象を研究しています。研究を始めると、疾患について解明されていないことがいかにたくさんあるかに気が付かれます。世界中の皮膚科医が研究してもまだまだわからないことがたくさんあるのです。

当教室では、生物学と数理学を統合したアプローチで行う蕁麻疹研究や、皮膚細胞と神経細胞の相互作用に着目したかゆみの研究など、ユニークな発想を活かした研究を行い、蕁麻疹やかゆみなどの身近ながら未知なるものの解明を目指しています。

Two-pore channel 2の多様なゲート開閉を可能にする分子的機構の探索

カルシウムイオン(Ca²⁺)は神経伝達、筋収縮、細胞分化、受精、ホルモン分泌など、生体の様々な事象において重要な役割を担っています。細胞内では小胞体やリソソームにCa²⁺を貯蔵し、それらを動員するためのメッセンジャーが存在します。二孔チャネル(Two-pore channels: TPC)はリソソームに発現するイオンチャネルで、ニコチン酸ジヌクレオチドリン酸(NAADP)によりリソソーム内のCa²⁺を放出します。一方で、TPCはホスファチジルイノシトール-3,5-リン酸(PI(3,5)P₂)によっても活性化され、ナトリウムイオン(Na⁺)を選択的に透過します。TPCは活性化を受けるアゴニストによって、Ca²⁺チャネルとNa⁺チャネルとしての機能をスイッチするユニークなイオンチャネルなのです。しかし、どのような仕組みで異なるイオンを透過する性質をスイッチしているのか、その分子的な仕組みはわからない点が多いです。

本研究では、TPC2のCa²⁺放出において、NAADPとその機能を模倣する合成化合物TPC2-A1-Nを用いて、2つのアゴニストが異なる分子経路で働くことを発見しました。

NAADPは直接にTPCには結合できず、アクセサリタンパクであるLSM12やJPT2を必要とします。しかし、TPC2-A1-Nは、NAADP結合タンパクをノックアウトした細胞においてもカルシウムシグナルを誘導しました(図1)。

続いて、TPC2に変異を導入し、各アゴニストにとって必要な領域を調べました(図2)。NAADP結合タンパクがTPCのどこに結合するかはわかっていませんが、PI(3,5)P₂の結合部位として知られる領域に変異(K204、K207、R329、S322)を入れるとNAADPの作用が阻害されました。一方で、それらの変異でTPC2-A1-NによるCa²⁺放出は阻害されませんでした。反対に、TPC2-A1-Nの働きを阻害し、NAADPには影響を与えない変異(R557)もあり、これらの結果は、TPC2に対して同様の作用を持つNAADPとTPC2-A1-Nが、異なる経路で働いていることを示しました。

TPCは小胞輸送にとって重要なチャネルであり、また、パーキンソン病、エボラウイルス感染、脂肪肝などの病態との関連も示されています。本研究の結果は、TPCの多様な活性化経路を明らかにし、NAADPによるTPCの活性化に障害がある場合、これを薬理的に補正する際に有効となる可能性のある経路を示しました。今後、TPCの活性化の機構や関連する病態がさらに解明されれば、上記の疾患の治療薬への応用が期待されます。

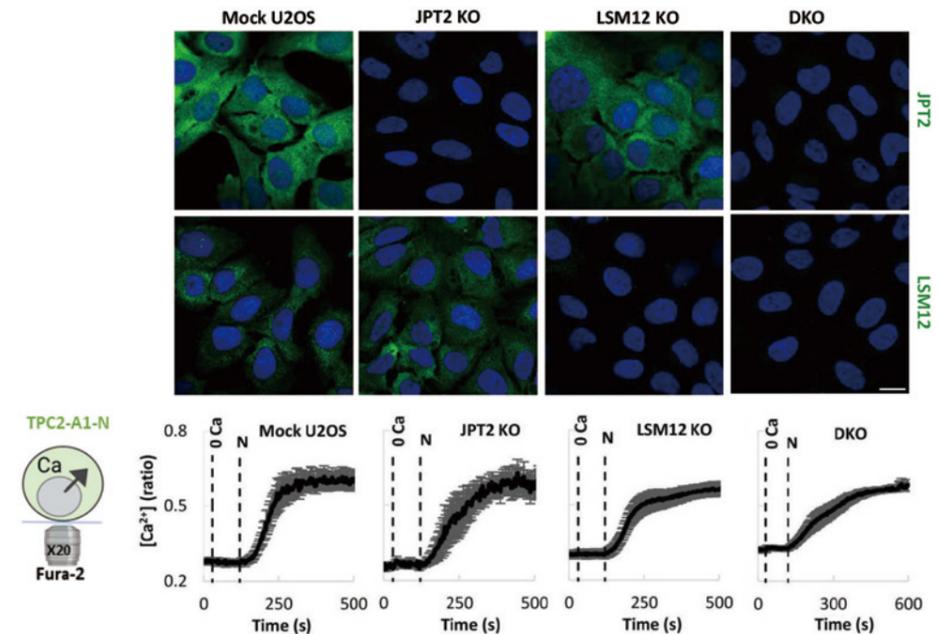


図1: NAADP結合タンパクノックアウト細胞におけるTPC2-A1-NによるCa²⁺シグナル

上2段: 左からコントロール、JPT2ノックアウト、LSM12ノックアウト、LSM12/JPT2ダブルノックアウト細胞。各タンパクの抗体を用いた蛍光染色で確認した。下1段: それぞれの細胞をTPC2-A1-Nで刺激したときのCa²⁺シグナルに差はない。

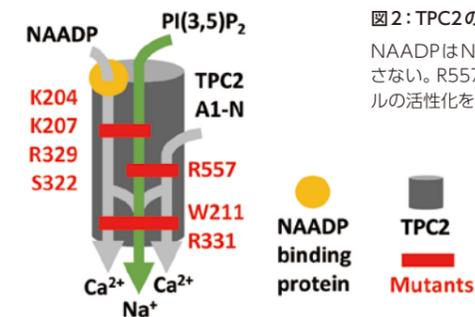


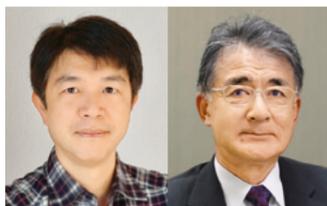
図2: TPC2のイオン選択性のスイッチと多様な活性化経路

NAADPはNAADP結合タンパクとPI(3,5)P₂結合部位を必要とするが、TPC2-A1-Nは要さない。R557A変異はTPC2-A1-Nを阻害する。いずれの変異も、PI(3,5)P₂によるチャネルの活性化を阻害する。W211AとR331Aの変異は、3つのアゴニストすべてを阻害する。



オートファジーと記憶 B 細胞生成における RUBCN アイソフォームの相反する役割

Opposing roles of RUBCN isoforms in autophagy and memory B cell generation



蔡 朝淵 Chao-Yuan Tsai
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任助教
(現 大阪大学大学院 医学系研究科 解剖学講座 助教)

菊谷 仁 Hitoshi Kikutani
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 寄付研究部門教授
(現 大阪大学 名誉教授)

左から蔡 朝淵、菊谷 仁

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 蔡 朝淵 E-mail: tsai.chao-yuan@anat2.med.osaka-u.ac.jp
chytsai@ifrec.osaka-u.ac.jp
所在地: 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
U R L: <http://www.anat2.med.osaka-u.ac.jp/index.html>

Abstract

RUBCN (ルビコンとしても知られる) は、もともとオートファジーの負の制御因子として同定された。オートファジーとは、細胞が損傷した成分や細胞小器官を分解してリサイクルするプロセスであり、クラス III PI3K である VPS34 と mTORC1 タンパク質複合体の活性化を必要とする。今回われわれは、B 細胞におけるオートファジー促進因子として、より短いアイソフォームである RUBCN¹⁰⁰ の役割を特徴付けた。RUBCN¹⁰⁰ は、別の翻訳開始部位から翻訳され、以前に特徴付けられたより長い RUBCN¹³⁰ アイソフォームの RUN ドメインを欠いていた。B 細胞における RUBCN¹³⁰ の特異的欠損によりオートファジーが強化され、記憶 B 細胞の生成が促進された。

RUBCN¹³⁰ は後期エンドソームおよびリソソームに局在し、その RUN ドメインにより媒介される効果と考えられる VPS34 酵素活性の抑制を示す。これとは対照的に、RUBCN¹⁰⁰ は初期エンドソームに主に局在し、VPS34 活性を増強したが、これはおそらく RUN ドメインを欠いたためと考えられる。さらに、RUBCN¹⁰⁰ はオートファジーを増強し、mTORC1 の活性化を抑制したが、RUBCN¹³⁰ はしなかった。これらの発見は、2 つの RUBCN アイソフォームの相反する役割が、オートファジー調節と記憶 B 細胞の分化に重要であることを明らかにする。



不可能なことが可能になるかもしれない! 探索を続けよう

私がこの研究を始めた当時、ヒトやマウスのウエスタンブロッティング解析では 130kD のルビコンに加えて小分子量のバンドが検出されていたが、長らく非特異的結合タンパク質として見過ごされていました。この研究で、私は最終的にこのバンドがノイズではなく、新規アイソフォームであることを証明しました。この過程を通して、改めて「科学とは未知の知識を求め、確立された概念を疑うこと」であると実感しました。恩師である菊谷仁教授をはじめ、同僚たち、そして JSPS と岸本基金からの支援に心から感謝します。

B 細胞においてオートファジーを増強することの効果の解明

病原体との初めての遭遇時に出現するメモリー B 細胞は、再感染時の抗体による速やかな防御を可能にするために長寿命細胞として維持されます。オートファジー (自食) は、細胞内の損傷した成分や小器官を分解・再利用する機構で、生体の多様なシステムにおいて重要な役割を果たします。メモリー B 細胞の生存はこのオートファジーに依存していることが知られています。ルビコン (Rubicon: RUBCN) というタンパク質は、オートファジーを阻止し、脂肪肝、腎線維症、骨粗鬆症、心筋虚血・再灌流障害など様々な病態に影響を与えます。しかし、ルビコンには二面性があり、オートファジーと他の機能を制御する正確なメカニズムはまだ完全には解明されていません。

ルビコンはオートファジーに対して抑制的に働く分子量 130kD タンパク質として知られてきましたが (RUBCN¹³⁰)、本研究ではオートファジーに対して促進的に働く分子量 100kD の新規ルビコンアイソフォーム (RUBCN¹⁰⁰) が同定され、その特性が明らかになりました。実際に RUBCN¹³⁰ を欠損した B 細胞 (図 1) や RUBCN¹⁰⁰ を発現している B 細胞では、オートファジーが亢進しています。興味深いことに、RUBCN¹³⁰ を特異的に欠損させた B 細胞を持つマウスでは、オートファジー依存的にメモリー B 細胞が著明に増加していました (図 2)。さらに、このメモリー B 細胞の増加は、オートファジーの上昇が、胚中心の形成や細胞生存に影響を与えることなく胚中心 B 細胞分化の運命を変えた結果であることも明らかになりました。

本研究により、新規のルビコンアイソフォームが同定され、2 種類のアイソフォームのバランスが細胞の恒常性の維持やオートファジーの制御に必須の役割を果たすことが明らかになりました。この結果は、オートファジー制御のさらなる解明に向けた重要な手掛かりになると考えられます。また、RUBCN¹³⁰ の欠損がオートファジーの増強だけでなくメモリー B 細胞の生成を増加させるという結果は、免疫記憶に主眼をおいた新たなワクチン開発の可能性を示唆しています。

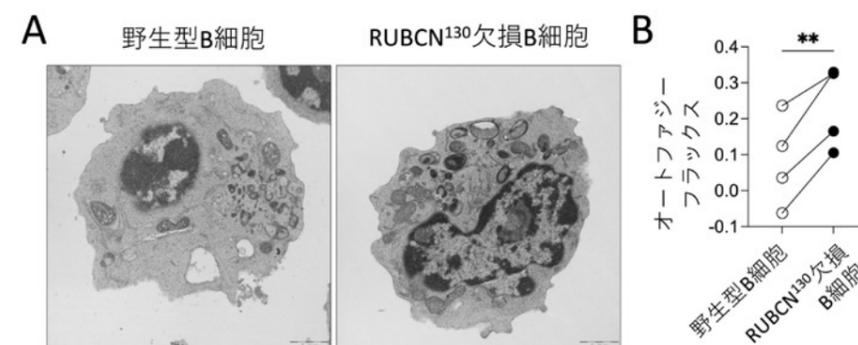


図 1: RUBCN¹³⁰ 欠損 B 細胞ではオートファジーが亢進している

A: 電子顕微鏡による解析では、活性化中の RUBCN¹³⁰ 欠損 B 細胞は野生型 B 細胞よりも多くのオートファゴソーム、オートリソソームを持っている。

B: RUBCN¹³⁰ 欠損 B 細胞は、野生型 B 細胞よりも活性化時のオートファジー活性が高い。

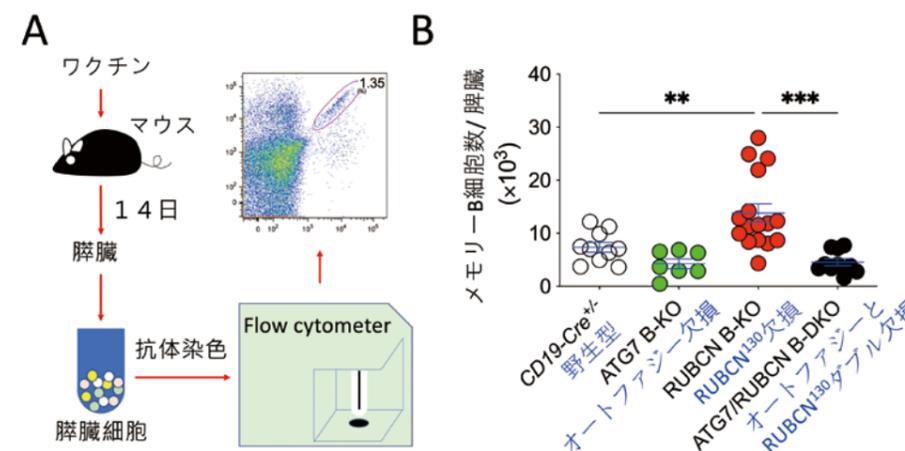


図 2: B 細胞に特異的に RUBCN¹³⁰ を欠損させた (RUBCN B-KO) マウスは、オートファジー依存的なメカニズムにより、より多くのメモリー B 細胞を産生した

A: 実験と解析方法。

B: RUBCN B-KO マウスは野生型マウスに比べ、メモリー B 細胞が有意に多い。オートファジー欠損マウスではメモリー B 細胞の増加が抑制される。

Science および姉妹誌の投稿規定

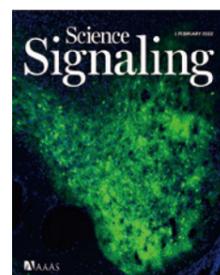
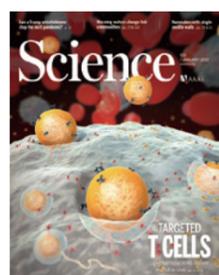
<https://www.science.org/content/page/contributing-science-family-journals>



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が、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に貢献し、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コードでご確認ください。

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



[Science.org/journal/scirobotics](https://www.science.org/journal/scirobotics)

DOESN'T YOUR RESEARCH DESERVE THE BEST READERS?

Submit your research:
[cts.ScienceMag.org](https://cts.science.org)

Science Robotics
AAAS

Twitter: @SciRobotics

Facebook: @ScienceRobotics

MEMO

MEMO

細胞ごと、ともに挑む。

マルチプロ
multiproTM

免疫プロファイリング抗体カクテル



NEW!

シングルセル RNAseq (scRNAseq) とともに、
細胞内／表面タンパク質発現の同時解析を実現。

オリゴヌクレオチド標識抗体



- ヒト固定細胞用オリゴ標識抗体カクテル
- CD マーカー、サイトカイン、転写因子計 53 種類のタンパク質特異的抗体を配合
- 10x Genomics[®] 社 Chromium Single Cell Gene Expression Flex キット適合

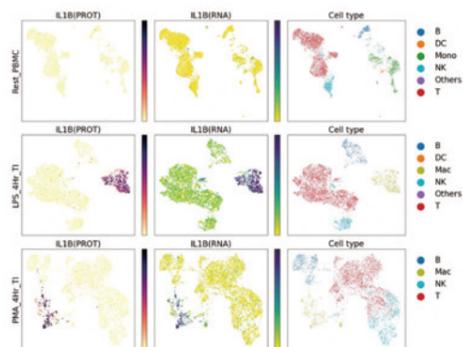
セールス / テクニカルサポート

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

マルチプロ
multiproTM を用いた解析例



Proteintech Genomics

✓ 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。

✓ 作リま章 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。

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



抗体百科

Web版

「コウタイガー」「べぶちどん」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

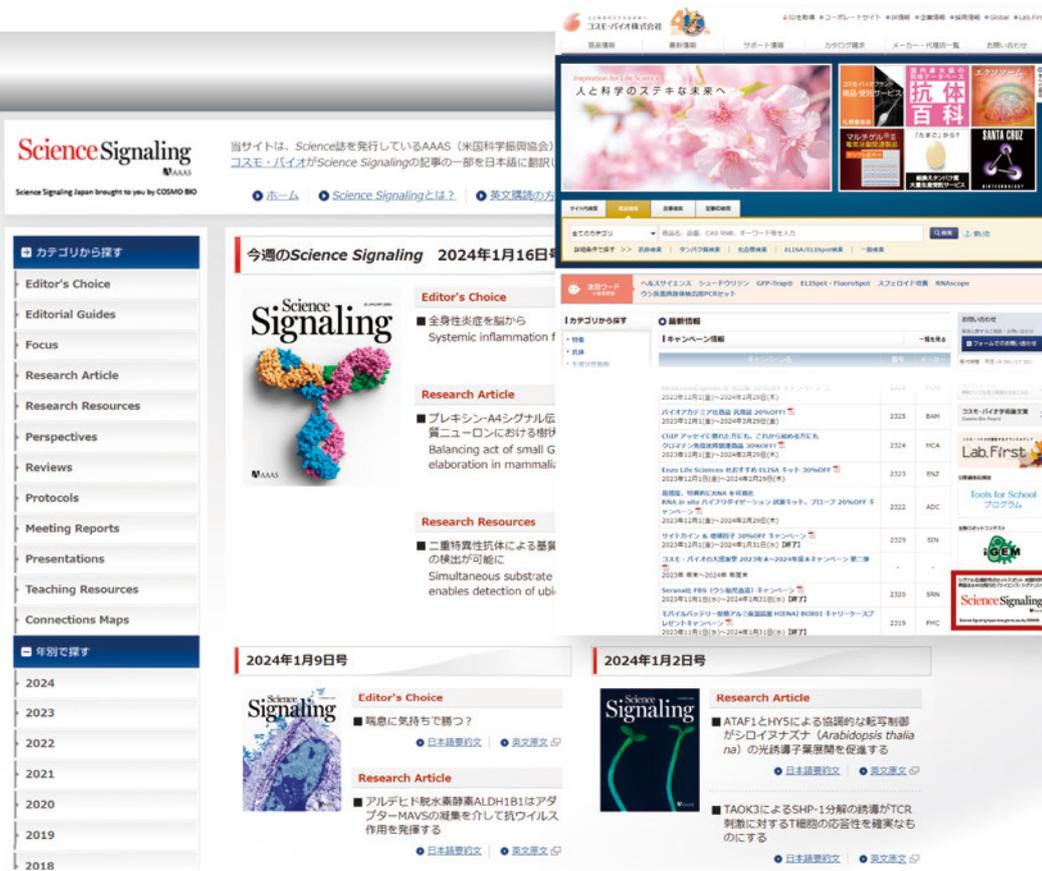
細胞シグナル伝達のトップジャーナル — 米国科学振興協会 (AAAS) 発行 —

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



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