

機関番号：12601
領域設定期間：平成28年度～令和2年度
領域番号：4804
研究領域名（和文）数理解析に基づく生体シグナル伝達システムの統合的理解
研究領域名（英文）Integrative understanding of biological signaling networks based on mathematical science
領域代表者
武川 睦寛（TAKEKAWA Mutsuhiro）
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：30322332
交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,022,900,000円

研究成果の概要

本領域では、数理・情報科学者と生命科学研究者が有機的に連携して、実験と理論を融合させる事により、シグナル伝達の制御とその破綻がもたらす疾患発症機構を解明すると共に、得られた成果に基づいて疾病に対する新たな診断・治療法開発へ応用・発展させる事を目標に研究を遂行した。また、細胞応答を予測し、生命機能制御や疾患治療の鍵となる重要分子を抽出する新たな生命機能解析理論・技術を確立する事も目指した。5年間の活動を通して、総括班が主導した異分野連携体制が効果的に機能し、領域内で多数の共同研究が行われた結果、数理-生命科学者間の異分野融合と相互理解が飛躍的に進歩した。実際に数理生物学分野の研究成果として、NF- κ B や MAPK 経路を始めとする多彩な情報伝達経路や生命現象、更には癌や糖尿病等の疾患に対する世界初の数理モデルが構築されると共に、数理解析から新たな制御を見出す等、インパクトの高い成果が多数得られた。また、未知のシグナル伝達経路や疾患発症機構の解明という観点においても、新規酸化ストレス・センサー分子の同定、OPTN 変異による筋萎縮性側索硬化症発症機構の解明、サリドマイドの催奇形性誘導機構の同定、世界初の植物におけるチロシンキナーゼの機能解明等、生命現象や疾患の本質的理解に繋がる成果を得た。加えて応用研究・薬剤開発の面でも、新型コロナウイルス治療薬候補の同定を始め、学術的価値のみならず社会的なインパクトを有する成果が複数得られており、その一部は臨床試験にまで発展した。更に理論・技術開発研究においても、ハイブリッドシミュレーション法を始めとする数理理論の開発や、マルチオミクス解析に有用な情報解析技術の確立、ヒト2万種蛋白質アレイの実用化、光依存的にアクチン繊維を崩壊させる化合物の開発など、汎用性の高い様々な技術的成果が得られ、知財も確保した。これらの研究活動により、領域全体でトップジャーナルを多数含む600報以上の論文を発表した。

研究分野：分子生物学、数理情報学、プロテオミクス、病態医化学、構造生物学

キーワード：シグナル伝達、数理生物学、生命情報科学、オミクス解析

1. 研究開始当初の背景

生命活動の基盤となる細胞内のシグナル伝達においては、情報の流れが、シグナル伝達分子の翻訳後修飾、分子間相互作用、局在変化、合成/分解などの一連の生化学反応によって時空間的に厳密に制御されており、これによって情報伝達ネットワークが形成されている。昨今の解析技術の進歩によって、生体内のシグナル伝達は、活性化・不活性化による単純な一次線形的反応ではなく、フィードバックやクロストークなどを含む複雑な高次非線形反応であり、この多様かつ動的な反応様式こそが、生命機能制御の根源的メカニズムであることが明らかにされてきた。しかし、シグナル伝達システムの制御機構には未だ不明な点が数多く残されている。生体内シグナル伝達ネットワークに関する多様かつ膨大な情報を整理し、生命機能制御の本質を理解するには、もはや従来の分子生物学的手法のみでは不可能であり、シグナル伝達を数式として捉え、コンピューターを用いてその動的反応のモデル化を図る数理科学的手法の導入が必要不可欠である。また、数理モデルの精度を高め、生命現象をより正確に予測するシミュレーション技術を確立す

るには、近年、特に発展の著しいオミクス解析技術、分子イメージング技術、分子間相互作用解析・制御技術など、多様な先端技術を導入し、これらの実験から得られた統合的な情報を、数理解析と生命科学研究者が協働して有効に活用する必要がある。医学・生命科学研究における数理解析の重要性・必要性が高まる一方で、我が国においては数理解析と生命科学研究者間のコミュニケーションは未だ不十分であると思われる。

2. 研究の目的

本学術領域では、数理解析研究者および生命科学系の各分野（分子生物学・医科学、構造生物学、プロテオミクス、生体イメージング等）の研究者が有機的に連携し、シグナル伝達ネットワークのダイナミクスとその調節機構を解明して、生命機能制御の基本原則を抽出すると共に、その破綻がもたらす疾患発症機構を包括的に解明し統合学術分野「数理解析シグナル」を創出する。また、近年特に発展の著しい、オミクス解析、分子イメージング、ケミカルバイオロジー、および数理解析分野の新たな技術・方法論を積極的に導入して「実験」と「理論」を融合させることで、数理解析の精度を飛躍的に向上させ、細胞応答を正確に予測し、生命機能制御や疾患治療の鍵となる重要分子を抽出する新たな生命機能解析技術・理論を確立する。

3. 研究の方法

本領域では生命をシステムとして捉え、分子生物学的解析による実験研究と数理解析アプローチによる理論研究を相互に深化させて研究を推進した。また、生命現象を網羅的に捉えるオミクス解析、構造生物学による原子レベルでの分子間相互作用解析や、化合物を利用して情報伝達の時空間特性を自在に操るケミカルバイオロジーの手法などを積極的に導入し、数理解析精度の飛躍的な向上を目指した。さらに、試験管や培養細胞で得られた成果を基に、遺伝子改変動物の樹立や臨床検体を用いた個体レベルでの解析を推進して、疾患との関連を解明し、新規治療法開発や創薬への応用・発展を図った。研究を効率よく遂行してこれらの目標を達成するため、本領域では以下の研究項目を設定した。(A01) 数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達解析、(A02) 数理解析モデル構築とシミュレーションによる生命機能制御機構の理解と予測、(A03) 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発。

4. 研究の成果

(1) 項目 A01：数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達解析

A01 班では A02/03 班と連携しつつ、主に分子生物学/構造生物学的手法を用いて未知のシグナル伝達制御機構と疾患発症機構を解明し、疾患克服に向けた応用研究へ発展させる事を目標に研究を進めた。その結果、多くの新規生命機能制御機構を同定する事に成功すると共に、難治性疾患の新たな診断/治療法開発に繋がる重要な成果が得られた。

武川班(分担：石谷/上野)は MAPK 経路を中心に解析を進めた。p38/JNK 経路に関しては、生体内の酸化ストレスを感知し p38/JNK の活性化を導く新たなヒト酸化ストレス・センサーとして、MTK1 を同定する事に成功し、更にこの新規シグナル伝達機構が、病原体感染によって誘導される酸化バーストを検知しており、炎症/獲得免疫に重要な IL-6 の産生に必須である事を示した。また、JNK シグナル伝達分子の時空間制御が、ストレス刺激に対する生体のスイッチ様応答を導く新たな生命機能制御機構である事を解明した。この他、ストレス応答シグナル関連分子 MATE や LRR8 の作用機構の解明、ストレス顆粒形成阻害による神経変性疾患発症機構の解明などの成果が得られた。一方、ERK 経路に関しては、まず ERK の活性化を誘導するリゾホスファチジン酸受容体 LPA6 のリガンド認識機構を解明した。またオミクス解析から ERK の新規基質分子を複数同定する事に成功すると共に、その一つである MCRIP1 遺伝子破壊マウスを樹立して、MCRIP1 が肺サーファクタントの発現に必須である事を見出した。更に ERK 依存的に発現する遺伝子群の網羅的解析から癌の診断マーカーや治療標的となり得る複数の新規遺伝子を同定した。また技術開発面でも、O-GlcNAc 化蛋白質定量化技術、細胞内 pH を検知する化合物、新規ゲノム編集ツール、アクチン繊維を光依存的に崩壊させる機能性プローブの開発等、多くの成果が得られた。

井上班(分担：徳永)は、ユビキチン(Ub)修飾と NF- κ B 経路を研究対象として解析を進めた。ウイルス感染症との関連については、HTLV1 による発癌に、病因蛋白質 TAX を介した K63-Ub 鎖と直鎖状(M1)-Ub 鎖のハイブリッド鎖形成が必須である事を世界で初めて示した。また、新型コロナウイルス感染に伴って起こる細胞融合を定量化する事に成功し、これを用いてフサンが COVID-19 に対する治療薬候補となる事を発見した。この発見に基づいて現在、臨床試験が実施されている。神経変性疾患との関連については、オプチニューリン(OPTN)が M1-Ub 鎖と結合して NF- κ B

の活性化と神経炎症を阻害する作用を持つ事や、OPTN 変異によるその破綻が筋萎縮性側索硬化症の原因となる事を明らかにした。また、免疫制御における役割に関しては、炎症/免疫応答に重要な DDX41 および cGAMP 分解酵素の構造-機能連関や、T 細胞特異的 CBM 複合体シグナルによる NF- κ B 活性化機構を解明した。癌との関連については、NF- κ B の異常活性化が、乳癌の発症や癌幹細胞の維持、更には上皮間葉転換の制御にも寄与する可能性を示した。また、LUBAC の新規阻害剤を同定し、B 細胞リンパ腫や乾癬に対する治療シークとして有望である事を示した。

(2) 項目 A02 : 数理モデル構築とシミュレーションによる生命機能制御機構の理解と予測

A02 班では A01/03 班と連携して、シグナル伝達を数理モデルで記述し、疾患発症や生体応答の鍵となる分子を抽出すると共に、数理解析の新たな方法論を開発する事を目的として研究を展開した。その結果、生命現象や病態を粗視化し、公理的なロジックを導き出す新たな技術や理論を確立するなど、大きな進展が得られた。

鈴木班では、生命現象の数理解析に関する理論研究・技術開発を行い、実験で得られた知見を公理化し、生体反応の時空間動態を演繹的にモデリングする手法や、次元解析を用いて実験値のオーダーを検証する方法を開発した。また、生体応答に関するパラメータを系統的に検証し、医学研究に反映させる技術を確立した。更に、腫瘍血管新生などを題材として、マルチスケールモデルと生体応答の揺らぎを組み合わせたハイブリッドシミュレーション法を確立し、組織レベルでの生命現象を再現する手法を開発した。加えて、情報科学を用いて個々の細胞の応答性の違いをクラスタリングする手法を確立し、これを活用して肝癌の発症機構とその制御法を示した。また領域内共同研究を積極的に推進し、NF- κ B 経路、T 細胞特異的 CBM 複合体シグナル、ストレスに対する生体のスイッチ様応答、肺癌の抗癌剤抵抗性機構、細胞の走化性パラドクスと血管新生機構などに関する数理解析を行いその制御を明らかにした。更に、Hippo 経路/NFAT 経路/LARK 経路/mTOR 経路など、多数のシグナル伝達経路に関する初の数理モデルを構築する事に成功した。

久保田班ではインスリン-AKT シグナルに着目し、個体レベルでのマルチオミクス解析と数理モデルを組合わせた解析を実施した。インスリン作用の数理解析では、生体内の異なるインスリン分泌パターンを再現する独自の実験手法を開発して、ラット個体を用いたオミクス解析および数理解析を実施し、血中インスリン分泌パターンの違いが、異なるシグナル伝達経路の選択的活性化を導く事を発見した。また、数理シミュレーションから、糖尿病の病態にインスリン分泌パターン異常が関与する事を示した。これはホルモン作用を個体レベルで数理モデル化した世界初の研究となった。一方、生命現象を解析する情報技術/理論の開発も行き、同一の臓器から多階層に跨るオームデータを取得する手法を開発すると共に、トランスクリプトームと発現プロテオームを繋ぎ、シグナル伝達を *in silico* で再構築する情報科学的解析技術を確立した。また領域内共同研究も推進し、蛋白質のインタラクトーム・データから関連する情報伝達経路を抽出する統計モデルの開発や、肥満がグルコース代謝に与える影響の解明などの成果を得た。

(3) 項目 A03 : 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発

A03 班では、オミクス解析、分子間相互作用、イメージング解析技術等を開発すると共に、これらの技術基盤を稼働させて未知のシグナル伝達分子やその制御を解明する事を目標に研究を推進した。その結果、上記目的に合致する多数の成果が得られた。

澤崎班では、独自に開発した世界最先端のコグニティブ細胞蛋白質合成系を発展させて、蛋白質間相互作用の網羅的解析を可能とする新技術の開発と、その応用研究を推進した。大規模分子間相互作用解析では、上記システムを用いたヒト 2 万種蛋白質の網羅的プロテイン・アレイ (20K-HUPA) 技術を確立して蛋白質分子の大規模相互作用解析を行った。まず、サリドマイド (thal) 受容体 CRBN と結合する分子の網羅的解析から、thal の催奇形性が、転写因子 PLZF/SALL4 の機能阻害に基づくものである事を発見する共に、CRBN-PLZF/SALL4 複合体の構造解析を行って、副作用の無い thal 誘導体開発の方向性を示した。また植物蛋白質のプロテイン・アレイ解析から、チロシンキナーゼ TAGK が E3 リガーゼ GARU をリン酸化する事で、ジベレリン受容体の分解を制御している事を発見した。この研究により、植物におけるチロシン・リン酸化の意義が世界で初めて解明された。更に Ub リガーゼ MIB2 が CYLD の分解を導いて NF- κ B 経路を制御する事、またその破綻が家族性円柱種症の原因となる事を解明した。一方で、新たな分子間相互作用解析技術の開発も行い、新規近接依存性ピオチン化酵素の開発、抗体治療薬の特異性評価システムの確立、蛋白質精製に有用な新規エピトープタグの開発など、汎用性の高い技術的成果が多数得られた。

尾山班では、高深度定量プロテオーム解析技術を活用し、大規模データから生命機能制御の鍵となる分子を抽出する情報解析技術の開発を行った。翻訳後修飾のプロテオーム解析では、Ub化

及びアセチル(Ac)化に関して、微量被修飾ペプチドを高精度かつ包括的に検出する分析法を確立し、13種類の癌細胞を用いて大規模Ub化/Ac化統合プロテオーム解析を実施した。その結果、約900種類の新規被修飾部位を検出する事に成功すると共に、酸性アミノ酸に富む特徴的配列が選択的にAc化されている事を発見した。新たなシグナル伝達解析技術の開発では、大規模定量リン酸化プロテオームデータから、細胞内で起きているグローバルなキナーゼ/基質間の制御を *in silico* で再構成する情報解析プラットフォームを開発し、分子間相互作用ネットワークを体系的・網羅的に同定して可視化する新たな情報解析基盤を構築した。また、これらの手法を活用して共同研究を推進し、癌、ウイルス感染、免疫制御、ストレス応答などにおける翻訳後修飾異常や制御機構を解明した。

(4) A01-03の各公募研究においても、新型ロドプシンの発見とその生化学特性の解明、新規脱パルミトイル化酵素の発見、HIV-1感染受容体CCR5の膜輸送機構の解明、アデノシン受容体のリガンド認識機構、mTORC1の機能および構造解明、14-3-3による転写制御、TLR/UNC93B1の作用機構、Hippo経路の制御、好中球走化性の数理解析、皮膚創傷治癒過程の数理解析、アトピーと皮膚バリア機能の数理解析モデル、Notchシグナルの時間制御、Hes7転写活性動態の蛍光イメージング法の開発、生細胞内で任意の蛋白質を可視化する蛍光ラベル法の開発、一細胞エピゲノム計測技術ChIL法の確立など、質の高い研究成果が多数得られた。

5. 主な発表論文等 (受賞等を含む) (620 報から抜粋。以下全て査読有。)

1. Matsushita M, Nakamura T, Moriizumi H, Miki H, and *[Takekawa M](#). Stress-responsive MTK1 SAPKKK serves as a redox sensor that mediates delayed and sustained activation of SAPKs by oxidative stress. **Science Adv** 6:eaay9778 (2020)
2. Yamaguchi S, Oe A, Nishida KM, Yamashita K, Kajiya A, Hirano S, Matsumoto N, Dohmae N, [Ishitani R](#), Saito K, Siomi H, Nishimasu H, Siomi MC, *Nureki O. Crystal structure of Drosophila Piwi. **Nat Commun**. 11(1):858 (2020)
3. [Yamamoto M](#), Kiso M, Sakai Y, Horimoto K, Imai M, Takeda M, Kinoshita N, Ohmagari N, Gohda J, Semba K, Matsuda Z, Kawaguchi Y, Kawaoka Y, and *[Inoue J](#). The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 S protein-mediated fusion in a cell fusion assay system and viral infection in vitro in a cell-type-dependent manner. **Viruses** 12, 629, (2020)
4. Akichika S, Hirano S, Shichino Y, Suzuki T, Nishimasu H, [Ishitani R](#), Sugita A, Hirose Y, Iwasaki S, *Nureki O, Suzuki T. Cap-specific terminal N6-methylation of RNA by an RNA polymerase II-associated methyltransferase. **Science** 363:eaav0080 (2019)
5. Weng JS, Nakamura T, Moriizumi H, Takano H, Yao R, and *[Takekawa M](#). MCRIP1 promotes the expression of lung-surfactant proteins in mice by disrupting epigenetic gene silencing. **Commun Biol**. 2:227 doi:10.1038/s42003-019-0478-3 (2019)
6. Hirano S, Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Horii T, [Ishitani R](#), Hatada I, Zhang F, Nishimasu H, *Nureki O. Structural basis for the promiscuous PAM recognition by Corynebacterium diphtheriae Cas9. **Nat Commun**. 10, 1968 (2019)
7. [Yamamoto M](#), Abe C, Taguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto J, Semba K, Akiyama T and *[Inoue J](#) 他5名. TRAF6 maintains mammary stem cells and promotes pregnancy-induced mammary epithelial cell expansion. **Commun Biol** 2, 292 (2019)
8. Kato K, Nishimasu H, Oikawa D, Hirano S, Hirano H, Kasuya G, [Ishitani R](#), [Tokunaga F](#), and *Nureki O. Structural insights into cGAMP degradation by Ecto-nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1. **Nat Commun**. 9, 4424 (2018).
9. Nishimasu H, Shi X, Ishiguro S, Gao L, Hirano S, Okazaki S, Noda T, Mori H, Oura S, Holmes B, Tanaka M, Seki M, Hirano H, [Ishitani R](#), *Nureki O 他5名. Engineered CRISPR-Cas9 nuclease with expanded targeting space. **Science** 36, 1259-1262 (2018)
10. Kasuya G, Nakane T, Yokoyama T, Jia Y, Inoue M, Watanabe K, Nakamura R, Nishizawa T, Kusakizako T, Tsutsumi A, Dohmae N, Hattori M, Ichijo H, Yan Z, Kikkawa M, Shirouzu M, [Ishitani R](#), and *Nureki O. Cryo-EM structures of the human volume-regulated anion channel LRRC8. **Nat Struct Mol Biol**. 25, 797-804 (2018)
11. Taniguchi R, Inoue A, Sayama M, Uwamizu A, Kato E, Nakada Y, Otani Y, Nishizawa T, Ohwada T, [Ishitani R](#), *Aoki J, *Nureki O 他4名. Structural insights into ligand recognition by the lysophosphatidic acid R LPA₆. **Nature** 548, 356-360 (2017)
12. Yamada M, Watanabe Y, Gootenberg JS, Hirano H, Ran FA, Nakane T, [Ishitani R](#), Zhang F, *Nishimasu H, *Nureki O. Crystal structure of the minimal Cas9 from *C. jejuni* reveals the diversity in the CRISPR-Cas9 Systems. **Mol Cell** 65, 1109-1121 (2017)
13. Shibata Y, [Tokunaga F](#), Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, [Sawasaki T](#), Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K and *[Inoue J](#). HTLV-1 Tax Induces Formation of the Active Macromolecular IKK Complex by Generating Lys63- and Met1-Linked Hybrid Polyubiquitin Chains. **PLoS Pathog** 13(1):e1006162 (2017).
14. Yamano T, Zetsche B, [Ishitani R](#), Zhang F, Nishimasu H, *Nureki O. Structural Basis for the Canonical and Non-canonical PAM Recognition by CRISPR-Cpf1. **Mol Cell** 67 633-645 (2017)
15. Matsumoto N, *Nishimasu H, Sakakibara K, Nishida KM, Hirano T, [Ishitani R](#), Siomi H, *Siomi MC, *Nureki O. Crystal Structure of Silkworm PIWI-Clade Argonaute Siwi Bound to piRNA. **Cell** 167, 484-497 (2016)
16. Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, [Ishitani R](#), Kamei K, Takeyoshi I, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, [Sawasaki T](#), *Ito H, *Nureki O, *[Tokunaga F](#). Linear-Ub is involved in pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. **Nat Commun**. 7, 12547 (2016)
17. Tsuchiya H, Doki S, Takemoto M, Ikuta T, Higuchi T, Fukui K, Usuda Y, Tabuchi E, Nishizawa T, Ito K, Dohmae N, *[Ishitani R](#), *Nureki O 他2名. Structural basis for amino acid export by DMT superfamily transporter YddG. **Nature** 534, 417-420 (2016)
18. Yamano T, Nishimasu H, Zetsche B, Hirano H, Slaymaker IM, Li Y, Fedorova I, Nakane T, Makarova KS, Koonin EV, [Ishitani R](#), *Zhang F, *Nureki O. Crystal Structure of Cpf1 in Complex with Guide RNA and Target DNA. **Cell** 165, 949-962 (2016)
19. Hirano H, Gootenberg JS, Horii T, Abudayyeh OO, Kimura M, Hsu PD, Nakane T, [Ishitani R](#), Hatada I, Zhang F, *Nishimasu H, *Nureki O. Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9. **Cell** 164, 950-961 (2016)
20. Ishida H, Asami J, Zhang Z, Nishizawa T, Shigematsu H, *[Ohto U](#), & *Shimizu T. Cryo-EM structures of Toll-like receptors in complex with UNC93B1. **Nat Struct Mol Biol** 28, 173-180 (2021).
21. [Honda S](#), Eusebio-Cope A, Miyashita S, Yokoyama A, Aulia A, Shahi S, Kondo H, *Suzuki N. Establishment of *Neurospora crassa* as a model organism for fungal virology. **Nat Commun**. 11, 5627 (2020)
22. Ikuta T, *Shihoya W, Sugiura M, Yoshida K, Watari M, Tokano T, Yamashita K, Katayama K, Tsunoda SP, Uchihashi T, *[Kandori H](#) and *Nureki O. Structural insights into the mechanism of rhodopsin phosphodiesterase. **Nat Commun**. 5605 (2020)
23. Fuseya Y, [Fujita H](#), Kim M, Ohtake F, Nishide A, Sasaki K, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi R, Iwai K, The HOIL-1L ligase modulates immune signalling and cell death via monoubiquitination of LUBAC. **Nat Cell Biol**, 22(6):663-73 (2020)
24. Imai S, Yokomizo T, [Kofuku Y](#), Shiraiishi Y, [Ueda T](#), *Shimada, I. Structural equilibrium underlying ligand-dependent activation of β_2 -adrenoreceptor. **Nat Chem Biol**. 16, 430-439 (2020).
25. *Tojo S, Zhang Z, Matui H, Tahara M, Ikeguchi M, Kochi M, Kamada M, Shigematsu H, Tsutsumi A, Adachi N, Shibata T, Yamamoto M, Kikkawa M, Senda T, Isobe Y, *[Ohto U](#) & *Shimizu T. Structural analysis reveals TLR7 dynamics underlying antagonism. **Nat Commun**. 11, 5204 (2020).
26. Inoue K, Del Carmen Marín M., Tomida S, Nakamura R, Nakajima Y, Olivucci M and *[Kandori H](#). Red-shifting mutation of light-driven sodium-pump rhodopsin. **Nat Commun**. 10, 1993 (2019)
27. Shihoya W, Inoue K, Singh M, Konno M, Mizutori R, Tomida S, Yamauchi Y, Tsunoda SP, Shibata M, Furutani Y, Pushkarev A, Béja O, Uchihashi T, *[Kandori H](#) and *Nureki O. 他9名 Crystal structure of heliorhodopsin. **Nature** 574, 132-136 (2019).
28. Kano H, Toyama Y, Imai S, Iwahashi Y, Mase Y, Yokogawa M, [Osawa M](#), *Shimada I. Structural mechanism underlying G protein family-specific regulation of G protein-gated inwardly rectifying potassium channel **Nat Commun**. 10, 1-13 (2019).

29. *Ohto U, Ishida H, Shibata T, Sato R, Miyake K and *Shimizu T. Two DNA binding sites on Toll-like receptor 9 function cooperatively in receptor activation. *Immunity* 48, 649-658 (2018)
30. Hisamoto N, Tuge A, Pastuhov SI, Shimizu T, Hanafusa H, *Matsumoto K. Phosphatidylserine exposure mediated by ABC transporter activates the integrin signaling pathway promoting axon regeneration. *Nat Commun.* 9, 3099 (2018)
31. *Matsumoto M, Matsuzaki F, Oshikawa K, Goshima N, Mori M, Ogawa K, Fukuda E, Nakayama K and *Nakayama K.I. A large-scale targeted proteomics assay resource based on an in vitro human proteome. 他 7 名 1 番目 *Nat Method* 14, 251-258 (2017)
32. Miyamura N, Hata S, Itoh T, Tanaka M, Nishio M, Itoh M, Ogawa Y, Terai S, Sakaida I, Suzuki A, Miyajima A and *Nishina H. YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes *in vivo*. *Nat Commun.* 8, 16017 (2017)
33. Yonehara R, Nada S, Nakai T, Nakai M, Kitamura A, Li S, Standley DM, Yamashita E, Nakagawa A, and *Okada M. 他 3 名 Structural basis for the assembly of the Regulator-Rag GTPase complex. *Nat Commun.* 8, 1625 (2017)
34. Matsumoto A, Pasut A, *Matsumoto M, Yamashita R, Fung J, Nakayama KI and Clohessy JG. and *Pandolfi PP 他 2 名 3 番目. mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961-encoded SPAR polypeptide. *Nature* 541, 228-232 (2017)
35. Sakurai S, *Shimizu T, and *Ohto U. The crystal structure of the AhRR-ARNT heterodimer reveals the structural basis of the repression of AhR-mediated transcription. *JBC.* 292, 17609-17616 (2017)
36. Latos. E and *Suzuki T. Mass conservative reaction diffusion systems describing cell polarity, *Math Meth Appl Sci.* 44, 5974-5988 (2021)
37. Kokaji T, Eto M, Kubota H, *Matsumoto M, Nakayama K, Soga T, and *Kuroda S 他 15 名. Transomics analysis reveals allosteric and gene regulation axes for altered hepatic glucose-responsive metabolism in obesity. *Science Signal*, Vol. 13(660), (2020)
38. *Hatanaka N, Seki T, Inoue J, Tero A and *Suzuki T. Critical roles of IκBα and RelA phosphorylation in transitional oscillation in NF-κB signaling module. *J Theor Biol* 462,479-489 (2019)
39. *Ito T, Kumagai Y, Itano K, Maruyama T, Tamura K, Kawasaki S, *Suzuki T and Murakami Y. Mathematical analysis of gefitinib resistance of lung adenocarcinoma caused by MET amplification. *BBRC* 511, 101-121 (2019)
40. *Suzuki T, Pierre M & Yamada Y. Dissipative reaction diffusion systems with quadratic growth. *Ind U Math J* 68,291-322 (2019)
41. *Suzuki T, Kobayashi M and Yamada Y. Lotka-Volterra systems with periodic orbits. *Funkcialaj Ekvacioj* 62, 129-155 (2019)
42. Ohigashi I, Tanaka Y, Matsushita Y, Uda S, Motosugi R, Kubota H, Murata S, Tanaka K, Katagiri T, Kosako H and *Takahama Y 他 6 名. Trans-omics Impact of Thymoproteasome in Cortical Thymic Epithelial Cells. *Cell Rep* 29, 2901-2916 (2019)
43. *Kubota H, Uda S, Matsuzaki F, Yamauchi Y, and *Kuroda S. *In vivo* decoding mechanisms of the temporal patterns of blood insulin by the insulin-AKT pathway in the liver. *Cell Systems* 7, 118-128 (2018)
44. *Suzuki T and Sasaki T. Asymptotic behaviour of the solution to a virus dynamics model with diffusion. *DCDS-B, ABNS* 23(2), 525-541 (2018)
45. *Suzuki T, Pierre M and Umakoshi H. Global-in-time behavior of weak solution to reaction diffusion system with inhomogeneous Dirichlet boundary condition. *Nonlinear Anal TMA* 159, 393-407 (2017)
46. Kawasaki S, Minerva D, Itano K and *Suzuki T. Finding solvable units of variables in nonlinear ODEs of ECM degradation pathway network. *Comp Math Mech Medicine*, 1-15, ID5924270, (2017)
47. *Suzuki T, Pierre M and Zou R. Asymptotic behavior of renormalized solution to chemical reaction diffusion systems. *JMAA* 450 (1), 152-168, DOI. 10.1016/j.jmaa.2017.01.022, (2017)
48. *Suzuki Y and Kavallaris N.I. A non-local parabolic equation associated with Gierer-Meinhardt system *Nonlinearity* NON-101571.R1 (2017)
49. Gallinato O, Ohta M, Poignard C and *Suzuki T. Free boundary problem for cell protrusion formations. *J Math Biol* 1-45 (2016)
50. Aoki K, Harada S, Kawaji K, Matsuzawa K, Uchida S and *Ikenouchi J. STIM-Orai1 signaling regulates fluidity of cytoplasm during membrane blebbing. *Nat Commun.* 12, 480 (2021)
51. *Uriu K & Tei H. Complementary phase responses via functional differentiation of dual negative feedback loops. *PLoS Comput Biol* 17, e1008774 (2021)
52. *Uriu K, Liao K, Oates C & Morelli G. From local resynchronization to global pattern recovery in zebrafish segmentation clock. *eLife* 10, e61358 (2021)
53. Imai S, Yokomizo T, Kofuku Y, Shiraishi Y, Ueda T, *Shimada I. Structural equilibrium underlying ligand-dependent activation of β₂-adrenoreceptor. *Nat Chem Biol* 16, 430-439 (2020)
54. Ei SI, Ishii H, Sato M, *Tanaka Y, Wang M, *Yasugi T. A continuation method for spatially discretized models with nonlocal interactions conserving size and shape of cells and lattices. *J. Mathe Biol* 81, 981-1028 (2020)
55. Liu N, *Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, Geroges E, Nanba D, and *Nishimura EK. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature* 568, 344-350 (2019)
56. Fujimori T, Nakajima A, Shimada N, *Sawai S. Tissue self-organization based on collective cell migration by contact activation of locomotion and chemotaxis. *PNAS* 116, 4291-4296 (2019)
57. Shigetomi K, Ono Y, Inai T and *Ikenouchi J. Adherens junctions influence tight junction formation via changes in membrane lipid composition. *J Cell Biol.* 217, 2373-2381 (2018)
58. *Tanaka G, Dominguez-Huttinger E, Christodoulides P, Aihara K and Tanaka R. J. Bifurcation analysis of a mathematical model of atopic dermatitis to determine patient-specific effects of treatments on dynamic phenotypes. *J Theor Biol* 448, 66-79 (2018).
59. Magi S, Iwamoto K, Yumoto N, Sako Y, Takahashi K, Kimura S, and *Okada-Hatakeyama M 他 7 名. Transcriptionally inducible PHLDA1 attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization. *JBC* 293, 2206-2218 (2018)
60. Kamino K, Kondo Y, Nakajima A, Honda-Kitahara M, Kaneko K and *Sawai S. Fold-change detection and scale-invariance of cell-cell signaling in social amoeba. *PNAS* 114, E4149-E4157 (2017).
61. Yamanaka S, Murai H, Saito D, Abe G, Tokunaga E, Iwasaki T, Takahashi H, Takeda H, Suzuki T, Shibata N, Tamura K, *Sawasaki T. Thalidomide induce teratogenicity via the cereblon neosubstrate PLZF. *EMBO J* 40, e105375 (2021)
62. Furihata H, Yamanaka S, Honda T, Miyauchi Y, Asano A, Shibata N, *Tanokura M, *Sawasaki T, *Miyakawa T. Structural bases of IMiD selectivity that emerges by 5-hydroxythalidomide. *Nat Commun.* 11, 4578 (2020)
63. Kido K, Yamanaka S, Nakano S, Motani K, Shinohara S, Nozawa A, Kosako H, Ito S, *Sawasaki T. AirID, a novel proximity biotinylation enzyme, for analysis of protein-protein interactions. *eLife* 9, e54983 (2020)
64. Uematsu A, Kido K, Takahashi H, Takahashi C, Yanagihara Y, Saeki N, Yoshida S, Maekawa M, Honda M, Kai T, Shimizu K, Higashiyama S, Imai Y, Tokunaga F, *Sawasaki T. The E3 Ub-ligase MIB2 enhances inflammation by degrading CYLD. *JBC* 294, 14135-14148 (2019)
65. *Fujita T, Kozuka-Hata H, Hori Y, Takeuchi J, Kubo T and *Oyama M. Shotgun proteomics deciphered age/division of labor-related functional specification of three honeybee (*Apis mellifera* L.) exocrine glands. *PLoS ONE*, 13, e0191344 (2018).
66. Nemoto K, Ramadan A, Arimura G.I, Imai K, Tomii K, Shinozaki, K and *Sawasaki T. Tyrosine phosphorylation of the GARU E3 ubiquitin ligase promotes gibberellin signalling by preventing GID1 degradation. *Nat Commun* 8,1004 (2017)
67. Narushima Y, Kozuka-Hata H, Tsumoto K, Inoue J and *Oyama M. Quantitative phosphoproteomics-based molecular network description for high-resolution kinase-substrate interactome analysis. *Bioinformatics*, 32, 2083-2088 (2016).
68. Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, Wang T, Sugiura Y, Matsumoto M, Suzuki N, Shimizu E, Ikeda K, Arita M, Sugimoto M, Nakayama KI, Furukawa Y, Imoto S, *Nakanishi, M. 他 8 名 6 番目 Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science* 371, 265-270 (2021)
69. Maehara K, Handa T, Harada A, Sato S, Nakao M, Goto N, Kurumizaka H, Ohkawa Y, *Kimura H. Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input. *Nat Protocols* 15(10) 3334-3360 2020
70. Yoshioka-Kobayashi K, Matsumiya M, Niino Y, Isomura A, Kori H Miyawaki A, *Kageyama R. Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock. *Nature* 580, 119 – 12 (2020).
71. Hanawa K, Itoh Y, Ab Fatah M, Takeshita K, Kubota S, Tachikawa M, Iwasaki K, Kohda D, Kitao A, Shimada A, *Suetsugu S. 他 9 名 Phagocytosis is mediated by two-dimensional assemblies of the F-BAR protein GAS7. *Nat Commun* 10:4763 (2019).
72. Yasui M, Hiroshima M, Kozuka J, *Sako Y, and *Ueda, M. Automated single-molecule imaging in living cells. *Nat Commun* 9, 3061 (1-11) (2018).
73. Hori Y, Otomura N, Nishida A, Nishiura M, Umeno M, Suetake I and *Kikuchi K. Synthetic-molecule/protein hybrid probe with fluorogenic switch for live-cell imaging of DNA methylation. *J Am Chem Soc* 140, 1686-1690 (2018)

ホームページ等 <http://math-signal.umin.jp/>