

# 序

大学の授業や学外の講演等で細胞内シグナル伝達の話をするととき、私は、いつも細胞の簡単な絵を描き、受容体やシグナル伝達因子を四角や楕円で表し、シグナルが伝達される様子を矢印で表現した説明図を用いる。例えば、私が研究対象としている転写因子NF- $\kappa$ Bは核移行シグナルを持つものの、無刺激ではI $\kappa$ Bという抑制因子と複合体を形成して細胞質に係留されている。活性化シグナルが細胞外因子（リガンド）から受容体に伝達されるとI $\kappa$ Bが分解され、その結果I $\kappa$ Bから解放されたNF- $\kappa$ Bは核移行して標的遺伝子の発現を誘導する。私の説明図では「リガンド→受容体」「受容体→I $\kappa$ B→I $\kappa$ Bの分解」と「NF- $\kappa$ B（細胞質）→NF- $\kappa$ B（核）」で表現している。この増刊号を読まれる方の中には、ご専門のシグナルにおいて同じような図を使われる方は多いと思う。このような説明図は、特定の事象の説明に焦点を絞った場合は、何も問題なく、むしろ余計な情報が含まれず適切である。

しかし、ご存知のように実際のシグナルはこの説明図では網羅できない重要で複雑な制御を受けている。明らかにこの説明図には以下の3点の視野が欠如している。①登場人物（関与する因子）の多様性、②その多様な登場人物の物理的あるいは機能的なネットワーク、そして③シグナル伝達の細胞内での時空間的な挙動である。①～③は互いに関連しており決して切り離して説明できる問題ではないが、①は、単に私がサボって既知の因子を記載していなかったことも原因であるし、従来の分子細胞生物学、遺伝学、ゲノム医科学を駆使することで今後新たな因子は明らかになってくるであろう。したがって、私以外の方にはそんなに問題ではないかもしれない。しかしながら、どのような時間経過で細胞内のどこでシグナルが伝達されるのか？そしてこの時空間的なシグナル伝達の挙動をシグナル関連因子の相互作用ネットワークでどう説明するのか？といった②と③に関わる重要な問題を解明する場合、どうしても新しいテクノロジーや異分野連携による学際的な研究が必要になってくる。時空間的な解析での最大の武器はイメージング技術であろう。また、ネットワーク解明には、タンパク質間相互作用や複合体形成の制御機構を明らかにする必要がある。これにはいろいろなアプローチがあると思うが、私は質量分析のようなタンパク質の翻訳後修飾を解析する最先端技術の確立、詳細な構造生物学的解析、そしてネットワークを計算式として捉え、その動的反応のシミュレーションをもとにモデル化を図る数理科学・生物物理学的解析が重要だと考えている。

近年、従来からシグナル伝達制御における普遍的な翻訳後修飾として知られているリン酸化

に加えて、ユビキチン化、SUMO化、グリコシル化、メチル化、アセチル化、シトルリン化、ヒドロキシル化など多彩な翻訳後修飾が同定され、その時空間的にダイナミックな変化が、細胞内シグナル伝達と細胞機能の制御にきわめて重要であることが明らかにされてきた。一方で、②と③を解明するような翻訳後修飾の制御破綻を含めて多くのシグナル伝達の制御異常が、多種多様な疾患の発症・病態にも深く関与することも明らかになっている。したがって、このような学際的研究は疾患に対する予防、診断、治療法の開発のために、もっと大風呂敷を広げれば人類の福祉のためにも推進すべきであると信じている。幸いこのような信念に基づいた研究グループを2010年度から文部科学省科研費・新学術領域「修飾シグナル病」として立ち上げる機会をえていただき、本増刊号でも何人かの班員の先生にご協力をいただいている。本書は、シグナル伝達経路解析の新しい方法論に始まり、翻訳後修飾に関連したシグナル伝達の制御機構およびその制御異常と疾患発症との関係について紹介し、最後に創薬を中心にトランスレーショナルリサーチの注目すべき進歩を論ずることで、シグナル伝達研究の最前線を紹介するつもりで企画した。もちろん、ここに掲載されていないが重要なシグナル伝達研究が単に誌面の都合で網羅されていないことはご容赦願いたい。

最後に、お忙しい中寄稿いただいた先生方、ならびにこの特集を企画する機会をえていた  
だいた羊土社編集部の皆様に深く感謝したい。

2012年2月

編者を代表して  
井上純一郎