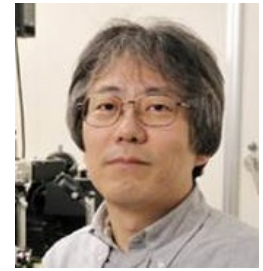


佐甲細胞情報研究室

主任研究員 佐甲 靖志 (D.Sci.)



(0) 研究分野

分科会: 生物

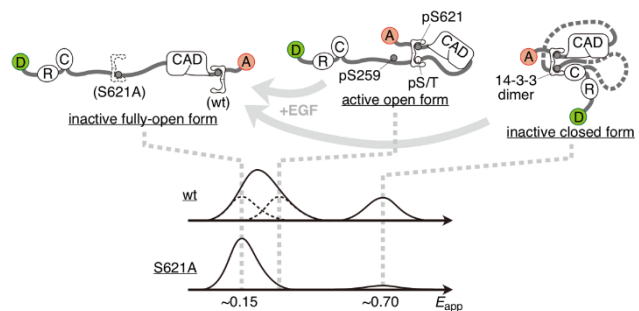
キーワード: 生体膜、受容体、細胞内情報伝達、蛋白質ダイナミクス

(1) 研究背景と研究目標

蛋白質分子・分子システム・細胞の各階層において、生体システムの示す情報処理機能の性質とその発現機構の解明を目標としている。環境ノイズと同レベルの低エネルギーで働く生体素子が集積して内在性あるいは外来性の情報を処理し、柔軟な細胞応答を生み出す仕組みを探る。細胞内1分子計測技術を始めとする顕微計測、細胞工学、生体システムの再構成、反応ネットワークの数理解析、計算機実験などの技術を開発・応用し、さらに1細胞計測により、細胞毎の応答ダイナミクスとゆらぎを実測し解析する。現在の主要な対象は、細胞膜受容体RTK、GPCRを起点とする細胞内情報処理システムである。これらのシステムで働く個々の蛋白質の分子反応と分子動態の詳細を知り、さらに細胞内における反応ネットワーク動態と細胞応答の関係を明らかにして、細胞運命を決定する情報処理を理解したい。

(2) 2019年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

リン酸化酵素蛋白質RAFはRTKやGPCRなど細胞膜受容体蛋白質の下流で活性化し、種々の細胞内蛋白質をリン酸化して活性制御を行う細胞内情報処理ネットワークのHUB蛋白質である。RAFの活性化機構は極めて複雑であり、多重リン酸化・構造変化・ホモおよびヘテロな2量体化など多様な制御を受けている。複雑な制御はRAFが様々な細胞内情報処理反応に参加し、多数の基質分子を制御することに利用されていると考えられるが、実態は明らかでない。我々は細胞内の1分子FRET計測により、蛋白質の構造分布と構造変化を計測する方法を開発した。この方法を応用してRAFの活性化に伴う構造変化を計測し、以下の結果を得た(Okamoto et al.; 図)。RAFは少なくとも3つの構造を持ち、不活性の閉状態から活性化に伴うリン酸化によって中間状態へ、さらに不活性化に伴うリン酸化によって開状態へと構造変化する。開状態は適応的な反応動態に関連すると予想される。



RAFの構造変化：多重リン酸化は14-3-3蛋白質とRAFの相互作用を介してRAFの構造変化さらに活性化と活性抑制に関与していると考えられる。

また、山形大学と共同して、脂肪酸代謝物resolvin E3がGPCRの一種1型

leukotoriene B4受容体に作用し、特にarrestin経路の抑制によって抗炎症作用を示すことを示す結果を得た(Sato et al)。resolvin E3の抗炎症作用は同族化合物E1, E2に比べて特異的が高く、リガンドのサブタイプによるarrestin経路とその他の経路の間のシグナルバイアスの存在を示唆している。

その他、理研内の共同研究として行ってきた脂質研究を継続し、昆虫ウイルス粒子の形成過程においてウイルス蛋白質のひとつBNEMPがホストの核内でウイルス膜形成に必要な脂質蓄積を行うこと(Nagamine et al)や、無脊椎動物の主要な脂質であるCPEが溶液中で特殊な管状およびリボン状構造を作ること(Inaba et al)を明らかにした。脂質研究は受容体など膜蛋白質研究と関係している。さらに細胞骨格蛋白質actinのK336I変異体が、細胞骨格線維の複合体の中で近傍分子の構造変化を誘発して線維の機能を変化させることを明らかにしたが(Umeki et al)、RAFに見られたような蛋白質の多形性が情報伝達のみならず、多くの細胞機能に関わっていることを示唆する研究結果である。

今後もこれらの細胞内情報伝達に関する研究を継続・発展させる。

(3) 研究室メンバー

(2019年度)

(主任研究員)

佐甲靖志

(専任技師)

山本明弘

(専任研究員)

荒田幸信、阿部充宏、岡本憲二、永峰俊弘

(研究員)

梅木伸久、柳川正隆、前田亮

(テクニカルスタッフ)

佐藤裕美

(研修生)

吉澤亮、池田優作、秋山桃子、桑島佑太郎、
中里遼太、豊田宏明

(客員研究員)

Jurica Peter、Pack Chan-Gi、佐藤毅

(客員主管研究員)

平林義雄、小林俊秀

(研究パートタイマー)

徳田美緒、井手三津子、太田伊津美、
中西睦、菅美良

(4) 発表論文等

1. “Resolvin E3 attenuates allergic airway inflammation via the interleukin-23/interleukin-17A pathway”, Sato, M., Aoki-Saito, H., Fukuda, H., Ikeda, H., Koga, Y., Yatomi, M., Tsurumaki, H., Maeno, T., Saito, T., Nakakura, T., Mori, T., Yanagawa, M., Abe, M., Sako, Y., Dobashi, K., Ishizuka, T., Yamada, M., Shuto, S., Hisada, T., **FASEB J.** 33, 12750-12759 (2019).
2. “A nuclear envelop-associated baculovirus protein promotes intranuclear lipid accumulation during infection”, Nagamine, T., Inaba, T., and Sako Y., **Virology** 532, 108-117 (2019). (cover article)
3. “In-cell single-molecule FRET measurements reveal three conformational state changes in RAF protein”, Okamoto, K., Hibino, K., and Sako Y., **Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.** 1864, 129358 (2019).
4. “Formation of tubules and helical ribbons by ceramide phosphoethanolamine-containing membranes”, Inaba, T., Murate, M., Tomishige, N., Lee, Y.-F., Hullin-Matsuda, F., Pollet, B., Humbert, N., Mely, Y., Sako, Y., Greimel, P., and Kobayashi, T., **Sci. Rep.** 9, 5812 (2019).
5. “K336I mutant actin alters the structure of neighboring proteins in filaments and reduces affinity for actin-binding proteins”, Umeki, N., Shibata, K., Noguchi, T. Q. P., Hirose, K., Sako, Y., and Uyeda, T. Q. P., **Sci. Rep.** 9, 5353 (2019).

Laboratory Homepage

https://www.riken.jp/research/labs/chief/cell_inf/index.html

<http://www2.riken.jp/cell-info/>