

## 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：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

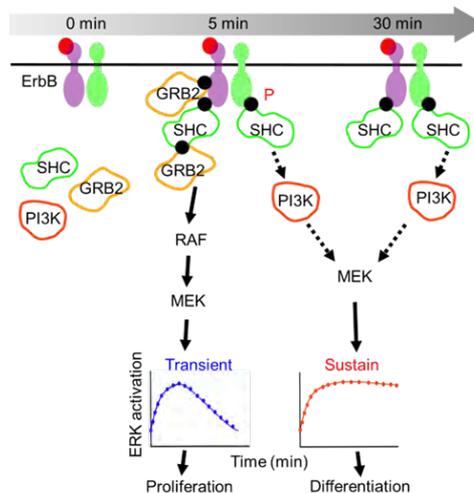
### (1) 研究背景と研究目標

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) 2021年度成果と今後の研究計画

細胞内情報伝達反応のダイナミクス制御

細胞運命決定に関わる代表的な細胞内情報伝達ネットワークであるERBB-RAS-MAPKシステムにおいては、外来情報に応答したMAPK活性化の持続性が細胞増殖と細胞分化の運命分岐に決定的であることが知られている。様々な持続性制御の機構が提唱されてきたが、今回、我々はERBBの下流で働くSHCがPI3Kの反応持続性を制御し、それが主流の反応経路であるERBB-GRB2-RAS-RAFの経路とは独立に、MEK-MAPK経路の反応持続性を制御していることを明らかにした。GRB2とSHCは共に細胞膜受容体ERBBの活性化を認識するにもかかわらず、ERBBリガンドの一つであるHRGの刺激に対する応答持続性において、GRB2応答は一過性、SHC応答は持続性と異なっていた。SHCの応答持続性はPI3KさらにMEK、MAPKの応答持続性と相関しており、SHCまたはPI3Kの応答持続性を減弱させると、MEK、MAPK応答は一過的となり、HRGの効果は細胞分化誘導から増殖促進へと変化した。従来GRB2とSHCの働きは重複していると考えられてきたが、我々の結果は、それぞれの分子が特異的な反応ダイナミクス制御に関与していることを示している。(Yoshizawa et al. 2021)

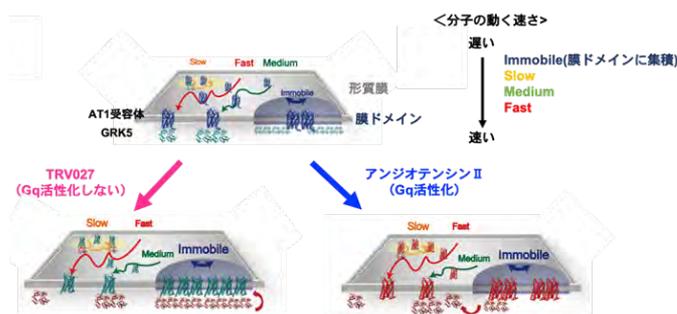


2種のアダプター蛋白質GRB2とSHCは、それぞれRAFとPI3Kを経由してMEK、MAPK(ERK)の応答持続性を制御している。

### GPCRシグナルバイアスのメカニズム

細胞膜受容体GPCRファミリーは薬剤の主要な標的である。通常のGPCR作動薬は、シグナル伝達因子である三量体Gタンパク質とβアレスチンの双方を作動させるが、特定のシグナル因子の機能のみを誘導する「バイアス型作動薬」は、副作用を低減させた理想的な薬剤になると期待されている。バイアスは、薬剤が結合したGPCRの「かたち」に大きく依存していると考えられてきた。我々は東北大学と共同してβアレスチンの機能を制御する主要な因子であ

るGPCRキナーゼ（GRK）に着目した解析を実施し、GRKがGタンパク質の一種であるGqにより機能制御される新たな分子機構を解明した。本研究成果を通じて、Gタンパク質とβアレスチンによる2つのシグナルバランスは、細胞膜に存在するGPCRの「かたち」だけでなく、細胞内に存在するGタンパク質の活性レベルがGPCRとGRKの「居場所」を変えることでβアレスチンの機能を調節するという、シグナルバランス制御機構の新たな概念を提唱した。（Kawakami, Yanagawa et al. 2022）



バイアスの異なるTRV027とアンジオテンシンIIは、AT1受容体の異なった動態を誘発する。

その他、温度感受性の異なるイオンチャネルTRPV1とTRPV4の活性化に伴う運動ダイナミクスの違い(Kuwashima et al. 2021), 膜脂質スフィンゴミエリンの細胞膜内外層の分布を制御する蛋白質の同定(Abe et al. 2021)など、膜脂質と膜蛋白質の動態制御機構を明らかにすると共に、細胞膜で起こる情報伝達反応の情報流を定量する計測・計算方法の開発(Imaizumi et al. 2022)などを行った。

今後もこれらの研究を継続・発展させる。

### (3) 研究室メンバー

(2021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、吉澤亮、廣

島通夫 (兼務)

(テクニカルスタッフ)

佐藤裕美、中西睦、菅美良、湊原麻衣子、

Dong Kesu

(研修生)

秋山桃子、桑島佑太郎

(研究パートタイマー)

太田伊津美、豊田宏明

### (4) 発表論文等

1. “p52Shc regulates the sustainability of ERK activation in a RAF-independent manner”, Yoshizawa, R., Umeki, N., Yamamoto, A., Okada, M., Murata, M., and Sako, Y. **Mol. Biol. Cell.** 32, 1838-1848 (2021).
2. “Comparative analysis of single-molecule dynamics of TRPV1 and TRPV4 channels in living cells”, Kuwashima, Y., \*Yanagawa, M., Abe, M., Hiroshima, M., Ueda, M., Arita, M., and Sako, Y. **Int. J. Mol. Sci.** 22, 8473 (2021).
3. “PMP2/FABP8 induces PI(4,5)P<sub>2</sub>-dependent transbilayer reorganization of sphingomyelin in the plasma membrane”, Abe, M., Makino, A., Murate, M., Hullin-Matsuda, F., Yanagawa, M., Sako, Y., and Kobayashi, T. **Cell Rep.** 37, 109935 (2021).
4. “The origin of b-arrestin transducer bias: heterotrimeric Gq as a switch for GRK5/6 selectivity”, \*Kawakami, K., \*Yanagawa, M., Hiratsuka, S., Yoshida, M., Ono, Y., Hiroshima, M., Ueda, M., Aoki, J., \*\*Sako, Y., and \*\*Inoue, A. **Nat. Comm.** 13, 487 (1-16), (2022).
5. “Assessing transfer entropy from biochemical data”, Imaizumi, T., Umeki, N., Yoshizawa, R., Obuchi, T., Sako, Y., and Kabashima, Y. **Phys. Rev. E.** 105, 034403 (1-13), (2022).

Laboratory Homepage

[https://www.riken.jp/research/labs/chief/cell\\_inf/index.html](https://www.riken.jp/research/labs/chief/cell_inf/index.html)

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