

## 第 39 回 日本薬学会九州支部コロキウム

テーマ 「シグナル研究の温故知新 ～基礎から創薬へ～」

開催日時 平成 29 年 11 月 11 日（土） 午後 1 時～午後 5 時半

開催場所 九州大学薬学部本館（2 号館）5 階 第 4 講堂

参加費 無料

### 【プログラム】

13:00～13:05 開会の挨拶 家入一郎（九州大学大学院薬学研究院）

座長：杉本幸彦（熊大院薬）・武田弘資（長大院薬）

13:05～14:05 新井洋由（東京大学大学院薬学系研究科・衛生化学）

「オルガネラ膜リン脂質環境を介した細胞内シグナル伝達」

14:05～15:05 金保安則（筑波大医学医療系・生理化学）

「低分子量 G 蛋白質 Arf6 の多彩な生理学および病理学的機能」

休憩（15 分）

15:20～16:20 熊谷嘉人（筑波大医学医療系・環境生物学）

「親電子ストレスを制御するレドックスシグナル伝達と活性イオウ分子」

16:20～17:20 黒瀬等（九州大学大学院薬学研究院・薬効安全性学）

「心疾患における受容体シグナル」

談話会（～午後 6 時半）

### 【世話人】

西田基宏、山田健一（九州大学大学院薬学研究院）

### 【事務局】

西山和宏（九州大学大学院薬学研究院・創薬育薬研究施設統括室）

電話番号：092 - 642 - 6556

E-mail：[knishiyama@phar.kyushu-u.ac.jp](mailto:knishiyama@phar.kyushu-u.ac.jp)

## オルガネラ膜リン脂質環境を介した細胞内シグナル伝達

新井洋由

東京大学大学院薬学系研究科

細胞膜受容体を介した細胞内シグナル伝達に細胞膜脂質が関わることはよく知られている。例えば、細胞膜内層のホスファチジルセリンによってリクルートされ、細胞膜の PI (4, 5) P2 から生成される DG により活性化される。動物細胞の細胞内には様々な小器官（オルガネラ）が存在しており、それぞれのオルガネラは固有の膜脂質組成を有している。これまで細胞内シグナリングにおいてオルガネラ膜脂質が関与する例はあまり報告されていない。我々は、最近自然免疫応答に必要な細胞質性 DNA の受容体 STING シグナリング経路、接触阻止やがん細胞増殖に関わる Hippo/YAP シグナル経路においてオルガネラ膜リン脂質環境が巧みに利用されていることを見出した。

Phospholipids in the plasma membrane (PM) participate in the receptor-mediated intracellular signaling. For example, phosphatidylserine at the inner leaflet of the PM recruits protein kinase C (PKC), and diacylglycerol derived from PM PI(4,5)P2 activates PKC. Mammalian cells have various intracellular organelles, each of which have different lipid composition. Not much is known about the role(s) of membrane phospholipids of intracellular organelles in intracellular signaling so far. We have recently found unexpected roles of phospholipids of intracellular organelles in the intracellular signaling of cytosolic DNA sensor STING and Yes-associated protein (YAP), a growth-promoting transcription co-activator that regulates the malignancy of various cancers.

### References

- 1) Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. *Nature Communications* (2016) *F-1000 selected*
- 2) Transport through recycling endosomes requires EHD1 recruitment by a phosphatidylserine translocase. *EMBO J* (2015)
- 3) Sequential breakdown of 3-phosphorylated phosphoinositides in membrane ruffles is essential for the completion of macropinocytosis. *PNAS* (2014)
- 4) Intracellular phosphatidylserine is essential for retrograde membrane traffic through endosomes. *PNAS* (2011)

## 低分子量G蛋白質Arf6の多彩な生理学的および病理学的機能

金保 安則

筑波大学医学医療系・生理化学教室

低分子量G蛋白質のArf6は、シグナル伝達系において分子スイッチとして機能して、細胞膜ダイナミクスに関連した細胞機能を制御している。我々は、1999年にArf6がリン脂質キナーゼのPIP5Kの活性をして細胞膜形態を制御するという非常に興味深い発見をして以来、Arf6の個体レベルでの機能について解析しており、これまでにArf6の多彩な生理学的および病理学的機能を見出している。本セミナーでは、これらの新規な知見を紹介し、Arf6をターゲットとした創薬開発について議論したい。

The small G protein Arf6 functions as a molecular switch in various signal transduction systems, and regulates membrane dynamics-based cellular events. In 1999, we found a novel function of Arf6 that regulates membrane dynamics through the activation of the lipid kinase PIP5K. Thereafter, we have been focusing to analyze the physiological and pathological functions of Arf6. In this seminar I introduce our recent progress on pathophysiological functions of Arf6 and discuss on drug development targeting Arf6 signaling.

## 親電子ストレスを制御するレドックスシグナル伝達と活性イオウ分子

熊谷嘉人

筑波大学医学医療系 環境生物学分野

大気環境、生活環境、食料、嗜好品等には構造の異なる様々な親電子物質が存在し、これらが生体内に摂取されると、タンパク質のチオール基に共有結合してタンパク質付加体を形成する。このような化学的特性と毒性学的な実験観察の結果より、長い間、環境中親電子物質は“悪玉”の側面のみが理解されてきた。本セミナーでは、環境中親電子物質曝露に対する活性イオウ分子の捕獲・不活性化およびセンサータンパク質の化学修飾を引き金とした応答分子（キナーゼ、転写因子等）の活性化について概説し、親電子ストレス応答における活性イオウ分子と当該シグナル伝達の存在意義について考察する。

There are a variety of electrophiles that are able to covalently modify protein thiols, resulting in formation of the protein adducts in the atmosphere, foods, favorite items and living environment. Such environmental electrophiles have been definitely believed for a long time as a “baddie” because of their chemical property and experimental observations as reported by toxicologists. In this seminar, however, I introduce our findings regarding environmental electrophiles-mediated modulation of redox signal transduction pathways that are regulated by reactive sulfur species.

## 心疾患における受容体シグナル

黒瀬 等

九州大学大学院薬学研究院・薬効安全性学分野

Gタンパク質共役型の受容体は、ホルモンや神経伝達物質のみでなく、アミノ酸やイオンなどによっても活性化される。また、これまで受容体の活性を調節するのみと考えられていた受容体キナーゼや $\beta$ アレスチンも、Gタンパク質とは独立したシグナルを生成させることが明らかになってきた。これらの分子を介したシグナルの乱れは疾患へとつながると容易に予想できる。心疾患における受容体シグナルの役割について紹介したい。

G protein-coupled receptors are activated by binding hormones, neurotransmitters, amino acids, and ions. Receptor kinases and  $\beta$ -arrestins that are believed to work only as modulators of receptor activity also work as signal transducer in a G protein-independent manner. It is obvious that signaling disorder causes various diseases. I would like to introduce the roles of receptor-mediated signal in cardiac diseases.