

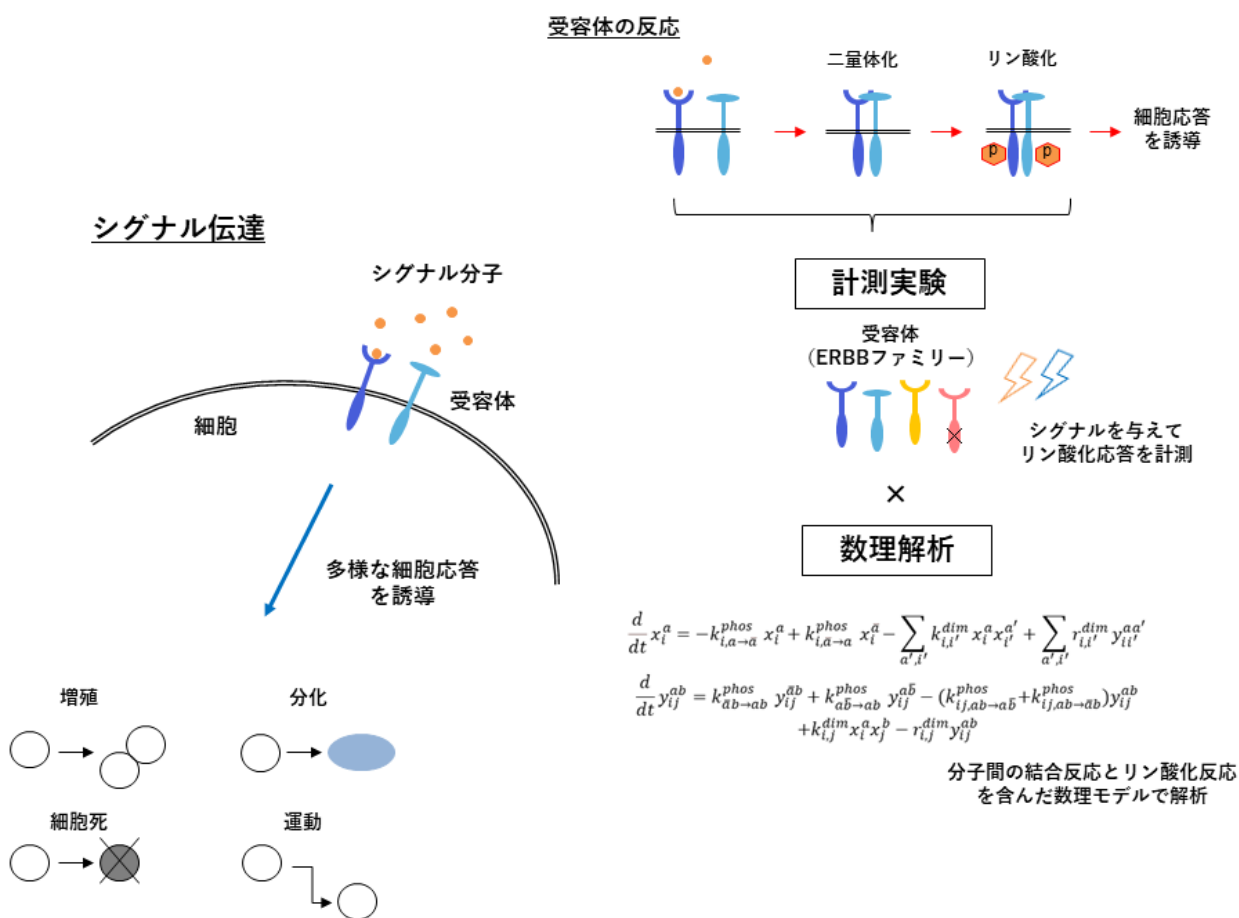
# シグナル伝達による多様な細胞応答の起源

## —実験と理論の融合による反応特性の決定—

### 概要

細胞が外界のシグナル分子を受け取る受容体の1つのグループに、ERBB1、ERBB2、ERBB3、ERBB4からなるERBBファミリーがあります。ERBB受容体は、シグナル分子を受け取ると、互いに結合やリン酸化などの反応を行い、これをきっかけに細胞の増殖や分化などの多様な応答が起こります。ところが、4種のERBBの結合反応やリン酸化反応の詳細は計測が難しく、シグナルに対する多様な応答がどのように作り出されるのかが分かっていませんでした。これに対し、京都大学ウイルス・再生医科学研究所の望月敦史教授、理化学研究所（理研）数理創造プログラムの岡田崇上級研究員、理研開拓研究本部の宮城拓研究員、佐甲靖志主任研究員、広島通夫研究員（理研生命機能科学研究センター上級研究員）らの共同研究グループは、ERBBの組成を様々に変えた細胞と複数のシグナル分子を用いた計測実験を行い、ERBBの可能な反応を全て取り込んだ数理モデルを適用することで、4種のERBBの反応の性質やシグナルによる反応の変化を初めて特定しました。さらに、数理解析を進め、応答の多様性に本質的な役割をになう反応を明らかにしました。ERBBの反応の詳細が分かったことで、将来的には増殖や分化などのシグナル伝達が引き起こす応答を制御できる可能性があります。

本成果は、2021年12月24日に米国の国際学術誌「Biophysical Journal」にオンライン掲載されました。



図：本研究の概要図

## 1. 背景

多細胞生物は、シグナル分子を互いにやり取りすることで、細胞間で協調した振る舞いを実現する、シグナル伝達<sup>注1</sup>といわれる仕組みをもっています。細胞表面でシグナル分子を受け取る受容体<sup>注2</sup>の1つのグループとして、ERBB1、ERBB2、ERBB3、ERBB4 からなる ERBB ファミリーがあります。ERBB にシグナル分子が結合すると、2つの ERBB 分子が結合した各種の二量体<sup>注3</sup>が形成され、二量体の間で互いをリン酸化<sup>注4</sup>する反応が起こり、これをきっかけとして細胞の増殖や分化などの多様な応答が起こります。ヒトでは組織が異なると、細胞が持つ4種のERBBの量の分布(組成)が異なることが分かっており、これが組織ごとに異なる振る舞いを作り出していると考えられています。ところが、4種のERBBの結合反応やリン酸化反応の詳細を実験的に計測することは難しく、シグナルに対する多様な応答がどのように作り出されているのかわかっていませんでした。

## 2. 研究手法・成果

我々は、計測実験と数理モデルを組み合わせることで、4種のERBBがどのような反応特性を持ち、またシグナルを受け取ることでそれらがどのように変化するのか、初めて特定しました。さらに、数理解析を進めることで、応答の多様性に本質的な役割をになう反応特性を明らかにしました。まず実験において、ERBBの組成が異なる7種の細胞を用意し、それぞれに対して2種のシグナルを与えて、4種のERBBのリン酸化応答を計測しました。ただしこれだけでは、結合反応やリン酸化反応の詳細はわかりません。そこで我々は、4種のERBBの間に起こりうる全ての結合反応と全てのリン酸化反応を取り入れた数理モデルを作り、計測結果と比較することで、それぞれの結合反応とリン酸化反応の速度定数を決定しました。さらに、数理モデル上で速度定数を変えたとき、リン酸化応答の多様性にどのような影響が現れるかを調べました。その結果、4種のERBB分子の間でリン酸化反応速度の違いが応答の多様性に大きな効果をもたらしており、結合反応の違いは大きな要因ではないことがわかりました。4種のERBBは進化の過程で、主にリン酸化反応速度を多様化させることで、シグナル応答の多様性を実現したといえます。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究は、シグナル伝達の多様性の本質的な起源を初めて明らかにしました。また、ERBBの反応特性を様々に変えるという実際の実験では不可能な操作を、数理モデルにより仮想的に実現することで問題を解決しました。この研究に基づき、細胞の増殖や分化などのシグナル伝達が引き起こす応答を制御し、将来のがん治療法開発につながられる可能性があります。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST (JPMJCR13W6, JPMJCR1922, JPMJCR1912)、および科学研究費補助金 (19H05670, 19H03196, 19H05647, 18H01839) の援助を受けて遂行されました。

### <用語解説>

**注1 シグナル伝達**：シグナル分子として外界から情報を受け取り、細胞が様々な応答を示すこと。またはその仕組み。

**注2 受容体**：シグナル分子を受け取り、細胞の応答につながる一連の反応を引き起こすタンパク質。本研究で注目した ERBB は細胞膜上に存在し、細胞外のシグナル分子と結合する。

**注3 二量体**：2つのタンパク質が結合した複合体。同じ種類のタンパク質からなる二量体をホモ二量体、異なる種類のタンパク質からなる二量体をヘテロ二量体と呼ぶ。ERBB の場合、ERBB1～ERBB4 の間で、ホモおよびヘテロ二量体が形成されうる。

**注4 リン酸化**：タンパク質のアミノ酸がリン酸化修飾を受ける反応。ERBB の場合、チロシン残基がリン酸化される。これによりタンパク質の静電的性質が変わり、別のタンパク質と結合することで、シグナル伝達がなされる。

#### <研究者のコメント>

現在の生物学や生命科学では、従来からの実験的方法に加え、数理科学が新たな手法として注目されています。このプロジェクトでは、実験と数理モデルを組み合わせることにより、従来は計測が難しかった性質を特定することや、実験が不可能な操作を仮想的に実現することができました。数理的手法を用いることで、生命システムの解明がますます加速する、と考えられます。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Origin of diverse phosphorylation patterns in the ERBB system：(ERBB システムの多様なリン酸化パターンの起源)

著者：Okada T., Miyagi H., Sako Y., Hiroshima M.\*, and Mochizuki A.\*

掲載誌：Biophysical Journal DOI：10.1016/j.bpj.2021.12.031