

プログラム共同セミナー

今回は、代謝と疾患から進化まで、GTP センサーの意義解明に先駆的な取組をされている佐々木敦朗先生（広大理修士卒）に熱く語っていただきます。海外日本人研究者ネットワーク UJA の創設メンバーでもあり、海外に飛び出し世界を股にかけるご経験についても、紹介いただく予定です。奮ってご参加下さい。

日時：12/21（水曜日） 16:20 から 1 時間～1 時間半程度
場所：理学部 E 棟 209 号室



GTP 代謝からみる生命機能のスペクトラムと疾患治療開発

佐々木 敦朗（シンシナティ大学医学部・慶應義塾大学先端生命科学研究所）

“What is Life?”

生命の定義の一つたるエネルギー代謝に、ATP を代表としたリボヌクレオチドは深く関わっている。例えば、脂質合成は CTP、糖鎖合成は UTP、ATP はそれらを支える基盤として使われている。我々が着目する GTP は、細胞の主要成分であるタンパク質合成を駆動するエネルギーである。なぜ生命発生そして進化

の過程で GTP エネルギーが使われるようになったのか？生命は ATP と GTP を使い分けることで、どのような機能を獲得し進化を可能としてきたのか？ダイナミックに変動する GTP エネルギー代謝を支える仕組みと変動が持つ意味は？

我々はこうした生命システムの根源的なメカニズムの謎に取り組んでいる。これまで、GTP エネルギーを感知する“GTP センサー”が哺乳類細胞に備わっていることを見出した (Sumita *et al.*, 2016; Takeuchi *et al.*, 2022)。GTP センサーの正体は、GTP を基質としリン酸転移反応を行う、キナーゼ=ATP のドグマを破る、脂質キナーゼであった。さらに、がん細胞において GTP 代謝プログラムが起こり、同化反応促進の原動力となることを見出した (Kofuji *et al.*, 2019)。GTP エネルギー代謝には、多くの秘めたる驚くべき働きがある。本セミナーでは GTP の視点からみる新たな生命機能—その癌や代謝疾患やストレス制御への関与—について最新のデータとともにご紹介する。

参考文献：

1. Takeuchi *et al.*, The GTP responsiveness of PI5P4K β evolved from a compromised trade-off between activity and specificity. *Structure* 30:886-899.e4, 2022
2. Wolfe *et al.*, Metabolic compartmentalization at the leading edge of metastatic cancer cells. *Front Oncol* 10:554272, 2020
3. Kofuji *et al.*, IMP dehydrogenase-2 drives aberrant nucleolar activity and promotes tumorigenesis in glioblastoma. *Nat Cell Biol* 21:1003-1014, 2019
4. Sumita *et al.*, The lipid kinase PI5P4K β is an intracellular GTP sensor for metabolism and tumorigenesis. *Mol Cell* 61:187-198, 2016

Judge GTP by size do you?



細胞内のGTPは、ATPの約10%量しかありません。しかし、35億年の進化は、GTPに特別な役割を与えました。本セミナーでは、佐々木ラボで進行中のプロジェクトを、湯気がでるほどにホットな未発表データをもとにディスカッションします。

問い合わせ先：生命医科学プログラム 今村拓也 (timamura@hiroshima-u.ac.jp)