

ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸(PIP3)を光制御するツールの開発と応用

(感染症研究所 品質保証・管理部¹⁾) ○上田 善文¹

Development and application of an optogenetic tool to regulate phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) (¹*Department of quality assurance and radiological protection, National Institute of Infectious Diseases*) ○Yoshibumi Ueda¹

Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) is a functional lipid that is generated at the plasma membrane in response to extracellular stimuli such as hormones. PIP3 is involved in not only normal cellular functions including cell motility and cell differentiation but also cancer and mental disorder by abnormal accumulation. We have developed PPAP (PIP3 production by photo-activated PI3K) as optogenetic tools in order to overcome the limitation with previous methods to produce PIP3, such as inhibitors and knockdown for PIP3-producing enzymes. PPAP1 was developed based on a CRY2-CIBN module, which enabled to observe fine cell motility combined with structured illumination microscopy. Regarding PPAP2, we revealed the mechanism underlying cancer drug resistance by making the cells a cancerous state temporally using PPAP2 combined with mass spectrometry. Thus, we demonstrated that PPAP allows for producing PIP3 with high temporal resolution and aim to apply it to neurons and animals to regulate PIP3 from now on.

Keywords: Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate; optogenetics; Phototropin; Cryptochrome;
ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸(PIP3)は、ホルモンなどの細胞外刺激によって細胞膜に産生され、細胞運動、細胞分化などの細胞機能を制御するのみならず、異常な蓄積によって、がん、精神疾患を誘導する機能性脂質分子である。従来の PIP3 産生酵素の阻害剤やノックダウンの手法ではなし得なかった時間時間分解能での PIP3 の生理的機能を探るために、光モジュール CRY2-CIBN を用いた PPAP1(PIP3 production by photo-activated PI3K (Anal. Sci. 2019))、および、PPAP1 に比べて高 PIP3 産生能力を有する PPAP2 を開発した (Cell Chem. Biol. 2022)。PPAP1 を発現させた細胞においては、超解像顕微鏡(Structured Illumination Microscopy)と組み合わせて、PIP3 産生によって誘導される詳細な細胞運動を明らかにした。PPAP2 においては、細胞に一時的ながん状態を引き起こし、その際に誘導される抗がん剤耐性因子の同定を質量分析器と組み合わせることで実現した。このように、PPAP は PIP3 およびその下流の PI3K シグナル伝達を高時間分解能で活性化することができるツールであることが証明され、今後、神経細胞や小動物への応用を目指す。

- 1) Membrane Dynamics Induced by a Phosphatidylinositol 3,4,5-Trisphosphate Optogenetic Tool. Ueda Y. et. al. Anal Sci. 2019 Jan 10;35(1):57-63.
- 2) Mechanistic insights into cancer drug resistance through optogenetic PI3K signaling hyperactivation. Ueda Y. et. al. Cell Chem Biol. 2022 Nov 17;29(11):1576-1587.e5.