

2023 年度年次報告書
細胞内現象の時空間ダイナミクス
2021 年度採択研究代表者

上田 昌宏

大阪大学 大学院生命機能研究科
教授

細胞におけるゆらぎの階層性と情報統合ダイナミクス

研究成果の概要

細胞を構成する生体分子は熱ゆらぎによる無秩序な攪乱の中で動作するため、個々の分子の運動や反応は確率的な性質を持つ。生体分子の確率的な振る舞いを細胞内で捉えるため、我々は、細胞内1分子イメージング法の観測・解析プロセスの全自動化に成功し、受容体などのシグナル伝達分子の大規模1分子解析を実現した。本年度は、この手法を細胞内シグナル伝達系に適用することで、次の二つの研究課題について成果を得た。

[A] 分子レベルのマイクロなゆらぎから細胞レベルの自発運動のゆらぎが生じる仕組みの解明：細胞のランダムな自発運動のシグナル生成に働く3種類の RasGEFs を同定し、Ras のマイクロなゆらぎが増幅される仕組みとしてポジティブフィードバックが示唆された [Iwamoto et al (2023); Matsuoka et al. (2024)]. また、細胞膜上の蛋白質が空間的に分離する仕組みとして「ダイナミックパーティショニング」と命名した新しい細胞極性形成機構を提唱した [Banerjee et al. (2023)]. 今後は、確率的に作動する生体分子から情報処理機能を有する階層システムが組織化される仕組みの解明を目指して、受容体シグナル伝達と Ras 興奮系の1分子粒度細胞モデルの構築を進める。

[B] 1分子薬剤スクリーニング法の確立：上皮成長因子受容体 (EGFR) を対象とし、FDA 承認薬ライブラリーに含まれる約 1000 種類の薬剤の影響を1分子イメージングで調べた。これにより、ライブラリーに含まれる EGFR の既存薬 (TKIs) を全て検出することができ、開発したスクリーニング手法の有効性が明らかになった。また、EGFR への作用が未報告の薬剤も検出された [Watanabe et al (2023); Hiroshima and Ueda (2024)]. 創薬基盤技術としての発展が期待できる。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Banerjee, T., Matsuoka, S., Biswas, D., Miao, Y., Pal, D. S., Kamimura, Y., Ueda, M., Devreotes, P. N. and Iglesias, P. A. A dynamic partitioning mechanism polarizes membrane protein distribution, *Nature Communications* **14**, Article number 7909, (2023).
- 2) Iwamoto, K., Matsuoka, S. and Ueda, M. RasGEFX triggers spontaneous Ras excitation with RasGEFB/M/U for random cell migration, *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2023.08.13.553116>, (2023).
- 3) Watanabe, D. Hiroshima, M. and Ueda, M. Single-molecule tracking-based drug screening, *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2023.11.12.566743>, (2023).
- 4) Hiroshima, M. and Ueda, M. Automated single-molecule imaging for drug discovery, *SPIE Proceedings*, **12853** High-Speed Biomedical Imaging and Spectroscopy IX, 1285308, (2024).
- 5) Matsuoka, S., Iwamoto, K., Shin D. Y. and Ueda, M. Spontaneous Signal Generation by an Excitable System for Cell Migration, *Front. Cell Dev. Biol.*, **12**, 1373609, (2024).