

2023 年度年次報告書

社会課題解決を志向した革新的計測・解析システムの創出

2023 年度採択研究代表者

小松崎 民樹

北海道大学 電子科学研究所
教授

個体差を活かした計測介入型の迅速スクリーニング計測基盤

主たる共同研究者:

合田 圭介 (東京大学 大学院理学系研究科 教授)

園下 将大 (北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授)

研究成果の概要

研究成果は3つに大別される。

第一は多腕バンディット手法に基づき、薬効(平均)に加えて薬効のリスク(分散)を同時に最適化する多目的最適化手法、各薬物に対する最大薬剤耐量(MTD)を迅速に同定する手法を開発した。前者では個体差に由来する薬効分布のモーメントを反映したものであり、サンプリング手法、停止条件を開発した。後者では一定数の個体に投与し、それら集団の生存率を実験的に同定してきた従来法に比して、より少ない実験回数で効率かつ正確に MTD を推定できることを実証した。

第二に、膵がんの多様な遺伝子型を組み合わせた動物モデルを構築すべく、これらの組み合わせを模倣したモデルハエライブラリ DLP (*Drosophila library for pancreatic cancer*) を構築した。模倣する遺伝子変異の数が増加するほど個体の生存性が低下する臨床と矛盾しない結果を確認し、DLP の膵がんのモデル動物群としての有用性を示した。この他これらのハエに各遺伝子のヘテロ接合性変異をそれぞれ導入した網羅解析を行い、膵がんの有用な新規治療標的である可能性のあるキナーゼ群を見出した。

第三に、ショウジョウバエの三齢幼虫の大規模かつ個体レベルのハイコンテントスクリーニングを可能にする「フローゾメトリー」(Flow zoometry)を開発した。ショウジョウバエ全身を自動で透明化し、かつ自動で単一個体の 3D マルチカラー蛍光トモグラムを単一細胞レベルの体積解像度で撮影する。約 2,000 匹の DLP モデルの 3D 蛍光画像を取得し、表現型マーカーである翅原基部位近傍を自動抽出するセグメンテーション手法を開発し、アンサンブル学習により膵がんモデル幼虫ハエ、対照幼虫ハエの識別可能性を検証した。この方法により、対照ハエと 4-hit ハエを約 70% の精度で識別できることが判明した。現在、さらなる精度の向上を目指している。

【代表的な原著論文情報】

1) Peterson, W. Arenson, J. Hata, S. Kacenauskaitė, L. Kobayashi, T. Otsuka, T. Wang, H. Wada, Y. Hiramatsu, K. He, Z. Clement, J.-E. Zhang, C. Hu, C. McCann, P. Kanazawa, H. Nagasaka, Y. Uechi, H. Watanabe, Y. Yamamura, R. Hayashi, M. Nakagawa, Y. Huang, K. Kanno, H. Zhou, Y. Ding, T. Herbig, M. Makino, S. Nonaga, S. Takami, R. Kanca, O. Tabata, K. Amaya, S. Furusawa, K. Ishii, K. Emoto, K. Arai, F. Cagan, R. Carlo, D.D. Igaki, T. Kuranaga, E. Yamamoto, S. Bellen, H.J. Komatsuzaki, T. Sonoshita, M. Goda, K. Flow zoometry of *Drosophila*. *bioRxiv* 2024.04.04.588032; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.04.04.588032>