

2024 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

本研究では、細胞の自発運動を駆動するシグナル伝達系が興奮系であることに着目し、分子の確率的な分子数ゆらぎから細胞のランダムな挙動が生成される仕組み(ゆらぎの階層性)の解明に取り組んでいる。細胞挙動のゆらぎを利用した探索は柔軟な環境適応を可能にする。これまでに細胞内での分子の確率的な振る舞いを捉えるために大規模1分子自動イメージング解析を実現し、シグナル伝達系への適用を進めた。本年度は、次の二つの研究課題について成果を得た。

[A] 細胞の自発運動を駆動する分子メカニズムの解明：細胞の自発シグナル生成に働く3種類の RasGEFs を同定した [Iwamoto et al. (2025)]。RasGEFX と Ras のポジティブフィードバックにより、Ras のミクロな分子数ゆらぎが増幅されることで、細胞運動を制御するシグナルがランダムに生成されることが示唆された。「ゆらぎの階層性」の解明につながる重要な結果が得られたと言える。今後は、Ras 興奮系の細胞内1分子動態解析を進め、1分子粒度細胞モデルの構築を進める。確率的に作動する生体分子から細胞運動を制御するシグナルがランダムに生成される自己組織化ダイナミクスの解明を目指す。

[B] 大規模細胞内 1 分子イメージングによる新規薬剤スクリーニング法の実現：1分子計測・解析を自動化したシステム(AiSIS)を基盤とする薬剤スクリーニング手法として Single Molecule Tracking-based Drug Screening (SMT-DS)法を確立した [Watanabe et al (2024); Hiroshima et al. (2024)]。上皮成長因子受容体(EGFR)に適用した場合、従来法で得られるチロシンキナーゼ阻害剤(TKIs)だけでなく、EGFR の多量体化・内在化を誘導することで細胞増殖を抑制する化合物を得ることができた。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Iwamoto, K., Matsuoka, S. and Ueda, M. (2025). Excitable Ras dynamics-based screens reveal RasGEFX is required for macropinocytosis and random cell migration, *Nature Communications* 16, Article number 117. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55389-2>
プレスリリース: https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2025/20250116_3
- 2) Watanabe, D. Hiroshima, M. and Ueda, M. (2024). Single-molecule tracking-based drug screening, *Nature Communications* 15, Article number 8975. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53432-w>
プレスリリース: https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2024/20241030_2
- 3) Aoki, J., Isokawa M. and Ueda, M. (2024). Site-specific clustering of bioactive signaling molecules predicted in situ by space and time coherent mapping for imaging mass spectrometry, *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 36, 72-84.
<https://doi.org/10.1021/jasms.4c00333>
- 4) Hiroshima, M., Bannai H. Matsumoto G. and Ueda, M. (2024). Application of single-molecule analysis to singularity phenomenon of cells, *Biophysics and Physicobiology* 21, e211018.
<https://doi.org/10.2142/biophysico.bppb-v21.s018>