

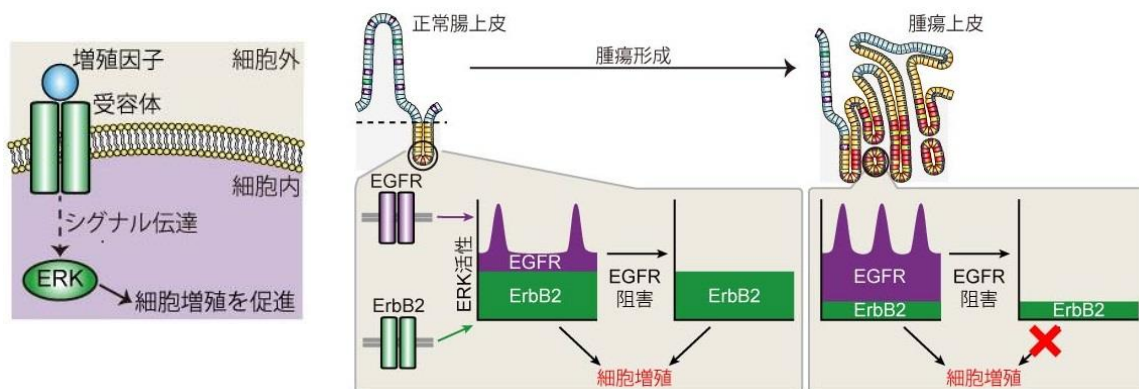
松田 道行

京都大学大学院生命科学研究科
教授

マイクロからマクロまでシームレスに細胞と会話する光技術の開発

§ 1. 研究成果の概要

生体内では、細胞の増殖は“増殖因子”という物質が細胞表面の受容体に結合し、それを合図として細胞内で ERK というタンパク質が活性化することで開始される。この機構の異常な活性化は発癌と関係しており、この機構を標的とした抗癌剤が開発されている。これまで、この ERK の活性を生体内でリアルタイムに観察したり、操作したりすることは技術的に困難だった。本研究では、まず生きたマウスの腸上皮組織内で ERK の活性を可視化することに成功し、腸上皮において ERK 活性には一定した活性と一過的なパルス状の活性の 2 種類が存在すること、それらの活性がそれぞれ EGFR と ErbB2 という異なる増殖因子受容体によって制御されていることを示した。さらに腫瘍形成過程では、EGFR の機能が增強されることで、ERK 活性の動態が変化することを見出した。興味深いことに、発生過程のマウス受精卵においても同様の ERK 活性の動態変化が観察できている。一方、このようなパルス状の ERK 活性変動を生体組織内で再現するために、光により ERK 活性が制御できる系を作成し、この系をマウスに導入した。さらにマウスに装着可能な光を ON/OFF するマイクロデバイスの開発も行い、生きたマウスで細胞シグナルの ON と OFF をコントロールすることができるようになった。これらの成果は、生体内における細胞増殖の制御機構の一端を解明し、新しい癌治療戦略の開発への貢献が期待される。



【代表的な原著論文】

1. Yu Muta, Yoshihisa Fujita, Kenta Sumiyama, Atsuro Sakurai, Makoto M. Taketo, Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno, Kazuhiro Aoki, Michiyuki Matsuda, and Masamichi Imajo, Composite Regulation of ERK Activity Dynamics Underlying Tumour-Specific Traits in the Intestine. *Nature Communications*, vol. 9, 2174, 2018
2. Haruko Miura, Yohei Kondo, Michiyuki Matsuda, and Kazuhiro Aoki, Cell-to-Cell Heterogeneity in p38-Mediated Cross-Inhibition of JNK Causes Stochastic Cell Death. *Cell Reports*, vol. 24, 2658–2668, 2018
3. Naoki Komatsu, Kenta Terai, Ayako Imanishi, Yuji Kamioka, Kenta Sumiyama, Takashi Jin, Yasushi Okada, Takeharu Nagai, Michiyuki Matsuda, A Platform of BRET-FRET Hybrid Biosensors for Optogenetics, Chemical Screening, and In Vivo Imaging. *Scientific Reports*, vol 8, 8984, 2018

§ 2. 研究実施体制

(1) 研究代表者グループ

① 研究代表者: 松田 道行 (京都大学大学院生命科学研究科、教授)

② 研究項目

- ・ 二光子励起用 2paCRY2 の開発
- ・ 赤色 FRET バイオセンサーの開発
- ・ FRET マウスおよび hyBRET マウスを用いた生命現象の探索
- ・ SPREAD の発生機構の解明
- ・ 免疫系細胞における分子活性と細胞機能の解明
- ・ 網膜細胞での情報伝達系の解明

(2) 光スイッチ開発グループ

① 主たる共同研究者: 青木 一洋 (自然科学研究機構、生命創成探究センター、教授)

② 研究項目

- ・ PCB の哺乳類動物培養細胞内合成系の改良
- ・ PCB 合成系の分裂酵母と線虫への適用と光操作

(3) イメージングセンサ開発グループ

① 主たる共同研究者: 笹川 清隆 (奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科、助教)

② 研究項目

- ・ FRET 観察用レンズレスイメージングデバイスの特性改善
- ・ 生体埋植用小型イメージングデバイスの無線化

(4) 初期発生イメージンググループ

① 主たる共同研究者: 藤森俊彦 (自然科学研究機構、基礎生物学研究所、教授)

② 研究項目

- ・ マウス胚における光誘導型 Cre による組換え誘導の検討
- ・ 着床前マウス胚における ERK 活性の解析