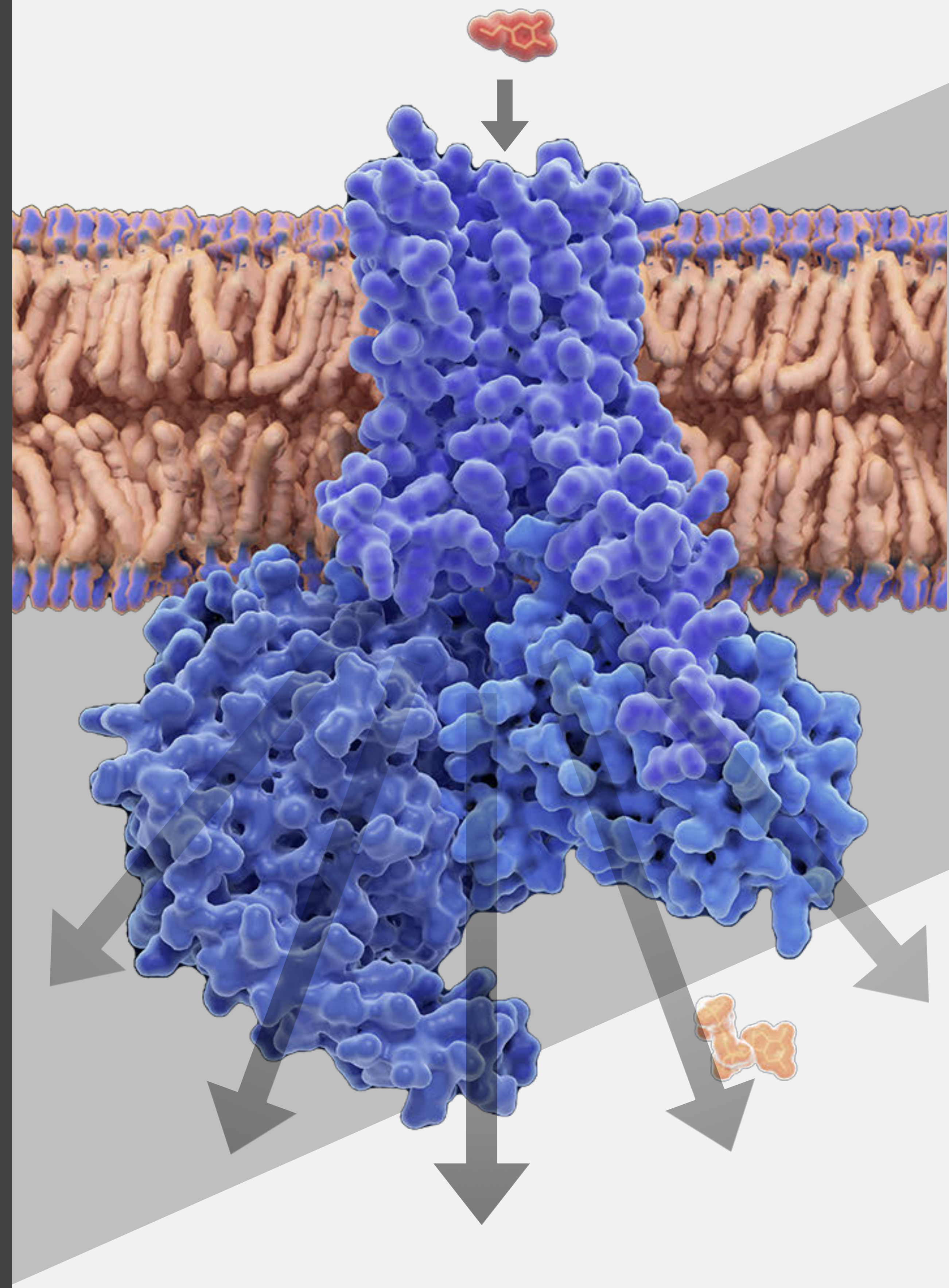


分子～個体ワイドな “包括的” 生理シグナル情報収集

京都大学 高等研究院
物質-細胞統合システム拠点(iCeMS)
稲盛科学研究機構(InaRIS)フェロー 兼担

主任研究者/准教授 藤田 大士



分子～個体ワイドな “包括的” 生理シグナル情報収集

京都大学

藤田大士

東北大学

井上飛鳥

筑波大学

斉藤毅

東京大学

水野忠快

東京大学

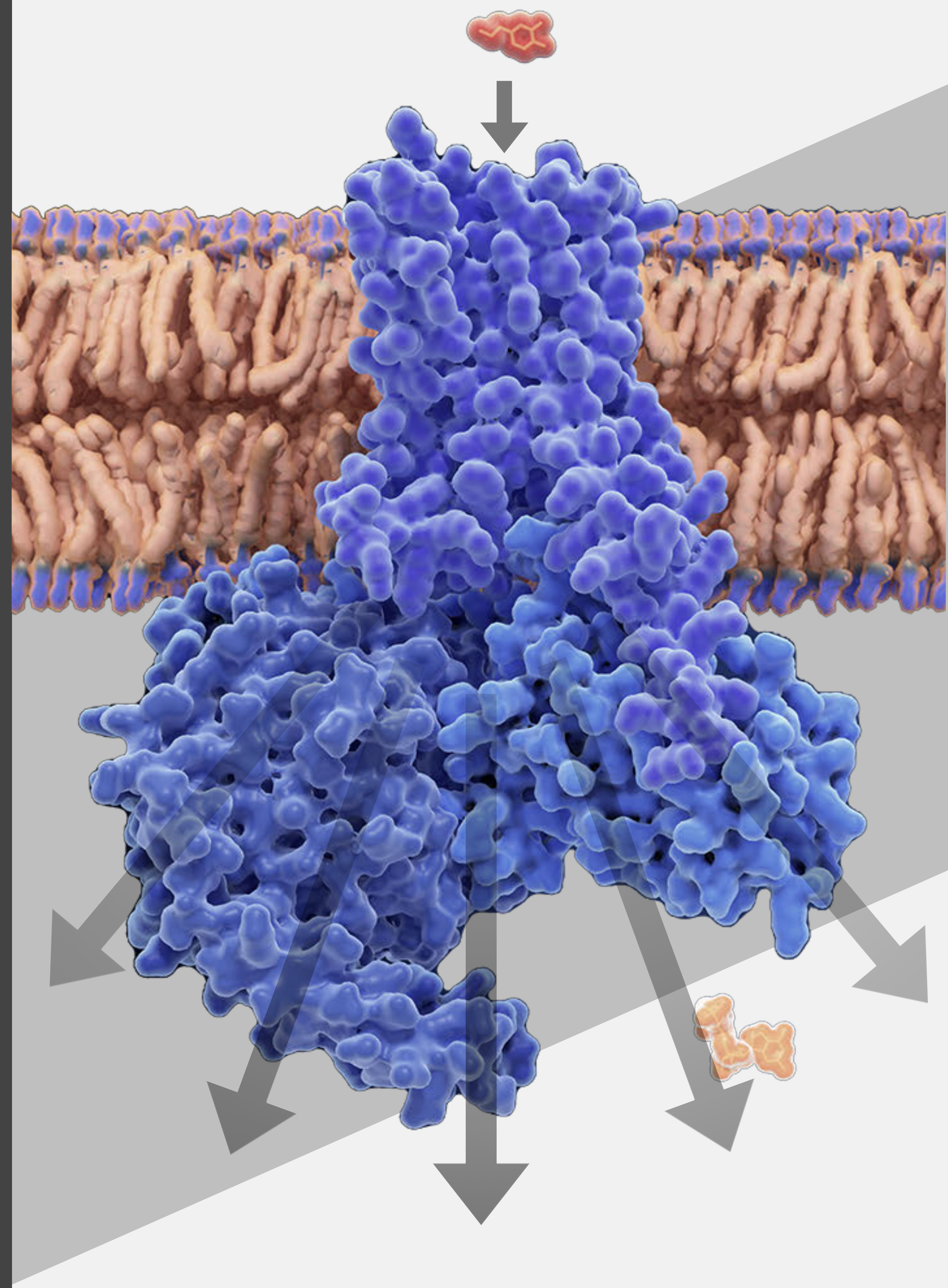
梅谷信行

京都大学

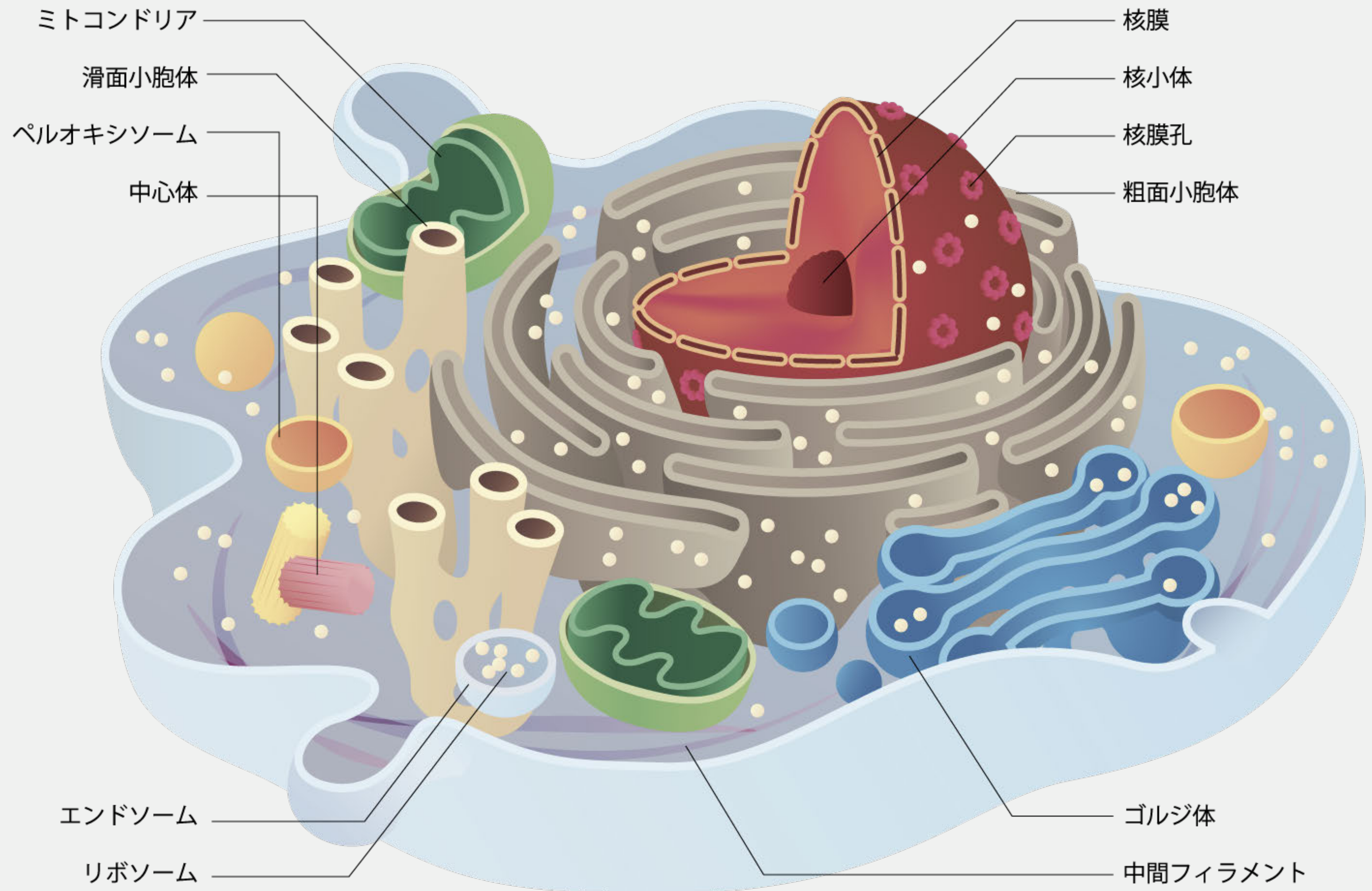
鹿島久嗣

統計数理研究所

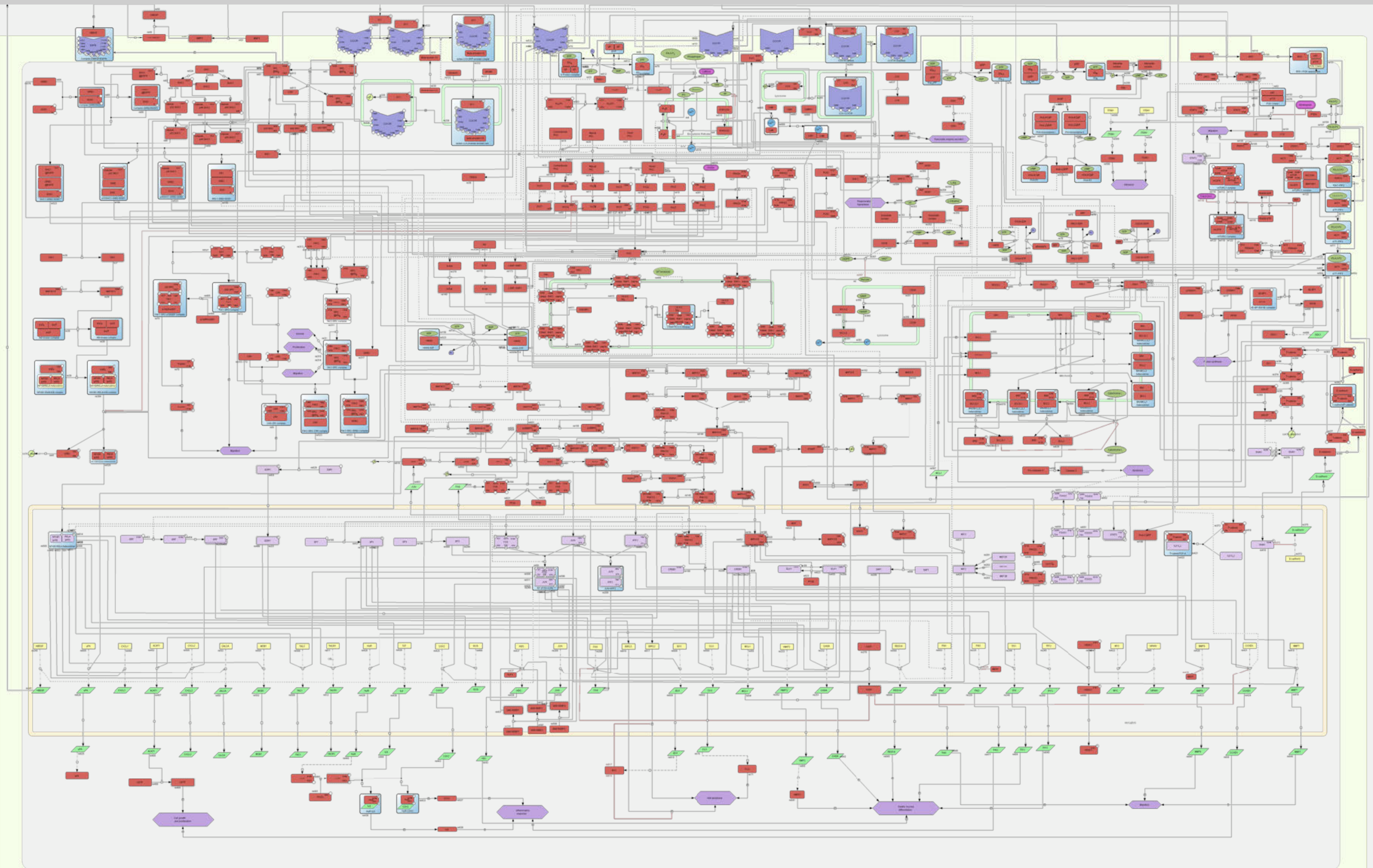
池田思朗



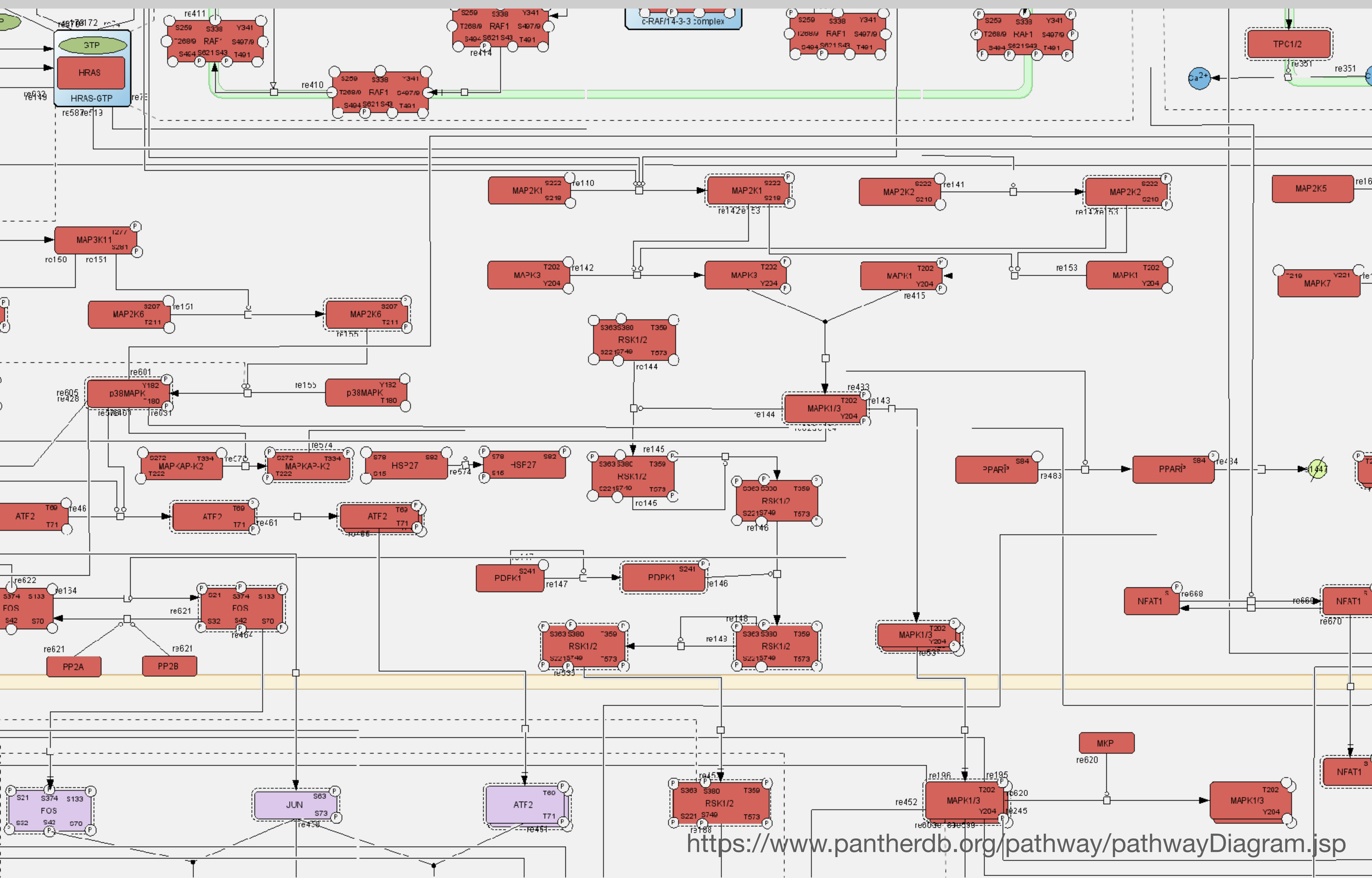
生命の基礎単位「細胞」の機能解明は、加速度的に進んでいる



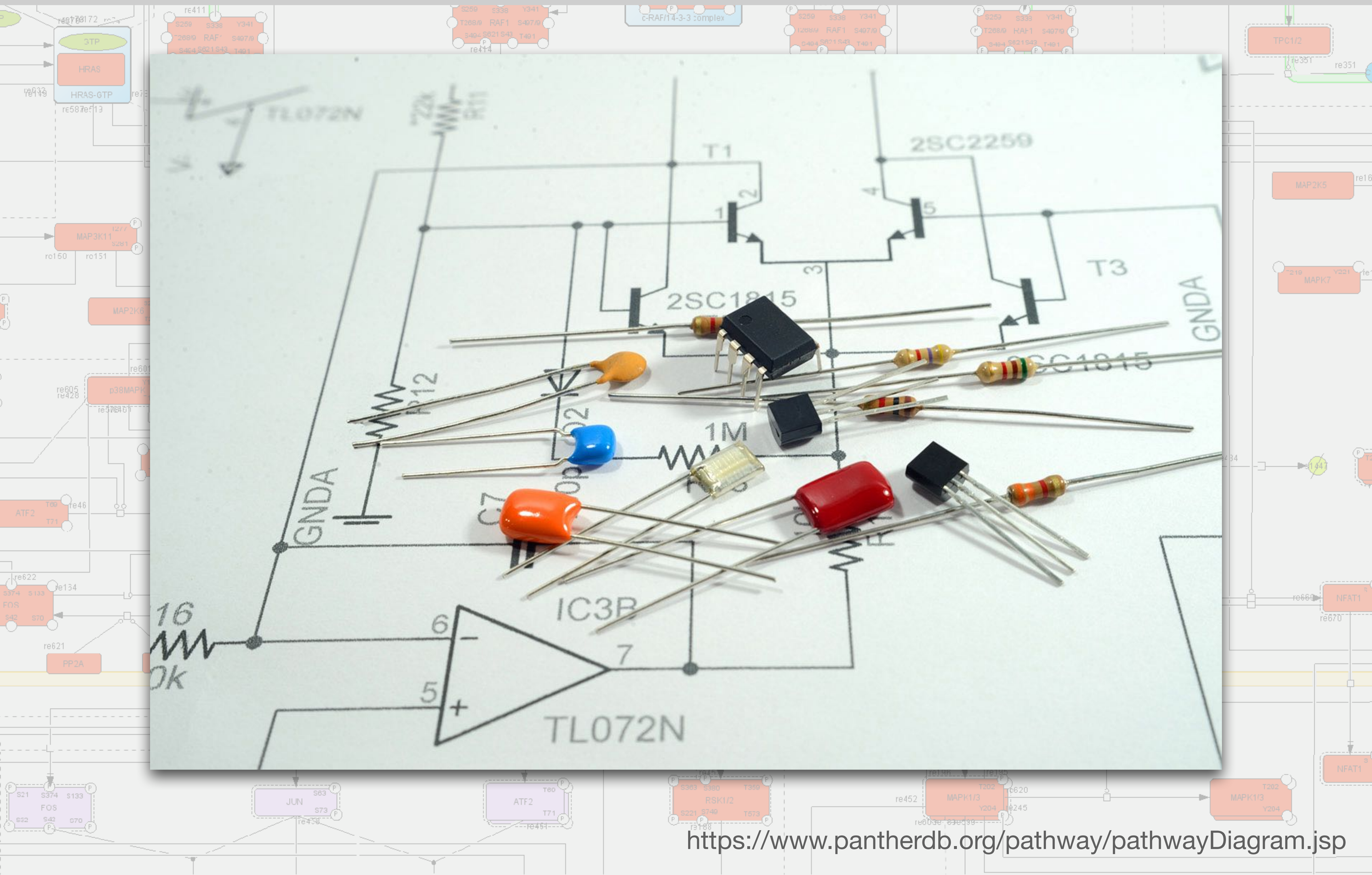
細胞内には、タンパク質と核酸分子が基礎単位となる回路が存在



細胞内には、タンパク質と核酸分子が基礎単位となる回路が存在



果たして、電子回路のようにリバーズエンジニアリング可能か？



基礎科学に加え、バイオテック業界を中心に多くのニーズが存在



医薬品開発や診断など、広くバイオテック/メディカル分野

+

その他、人間の知覚に関わるものすべて



嗅覚



味覚



触覚

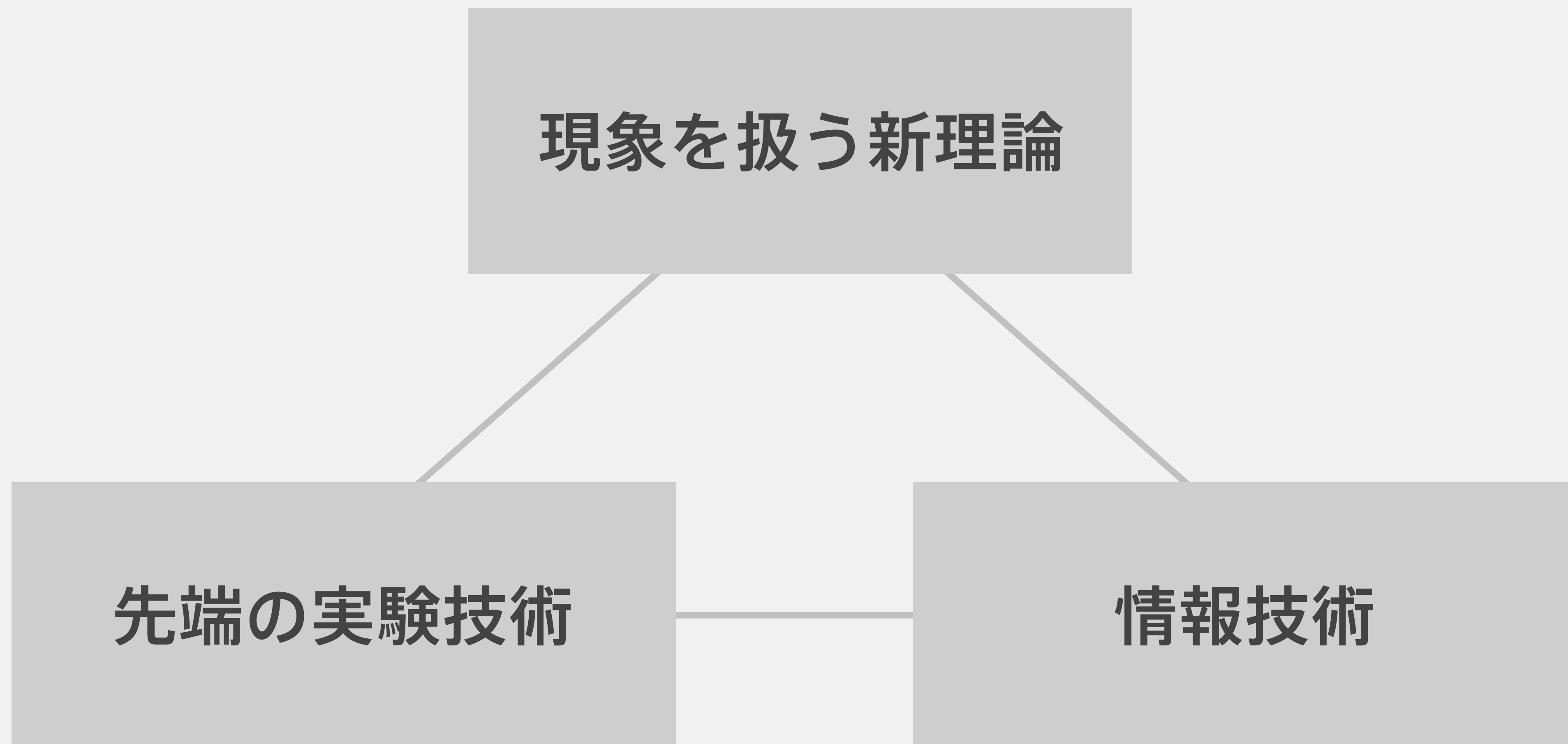
「弱くコンビナトリアルな相互作用」は解析が困難

生体ネットワークは、
明確な構造を持つ電子回路とは異なり、
曖昧で有機的である特徴を持つ

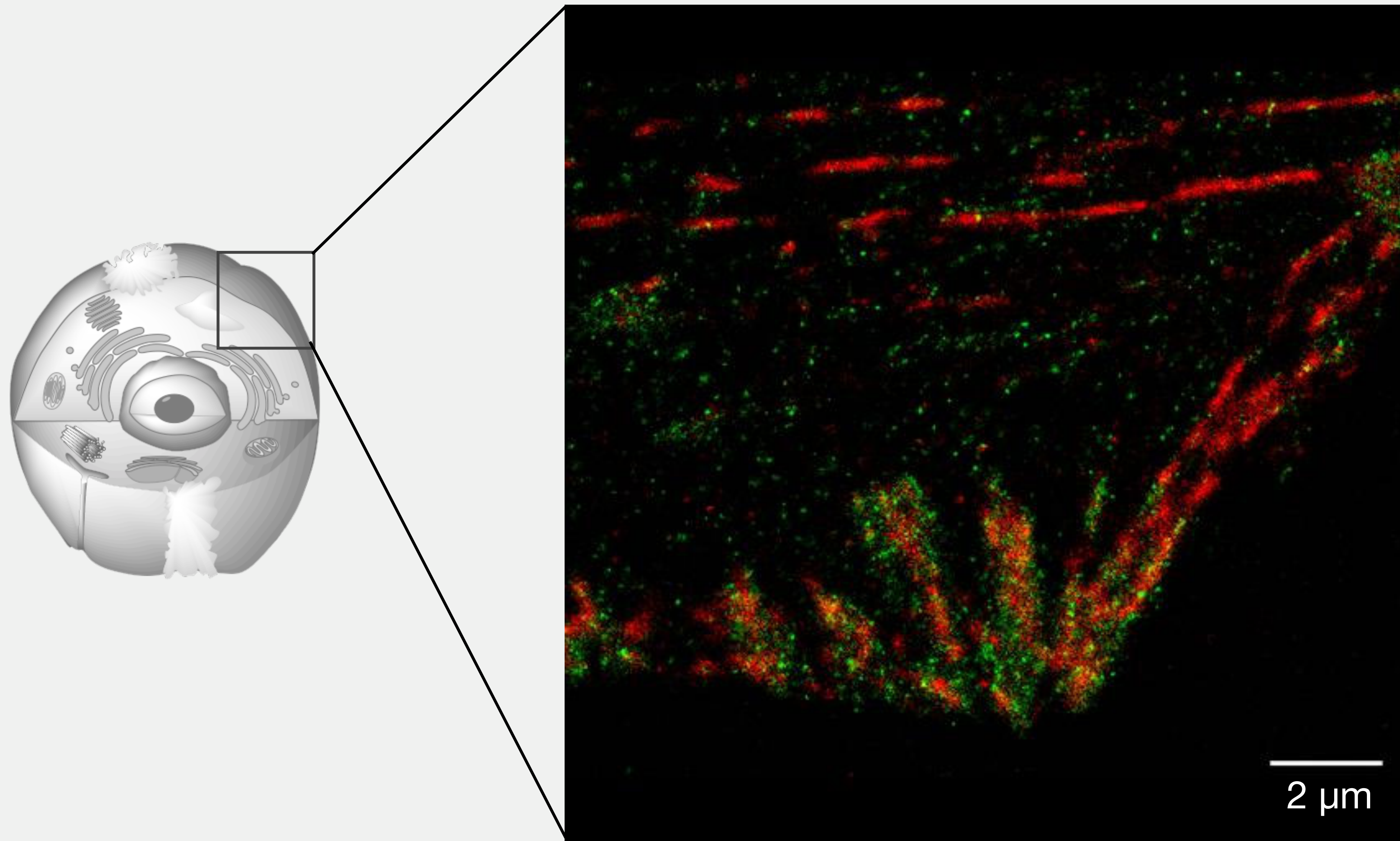


しかし、弱くコンビナトリアルな
相互作用の評価は実験的に困難だった

現象を扱う新理論、先端の実験技術、情報技術の組み合わせが鍵



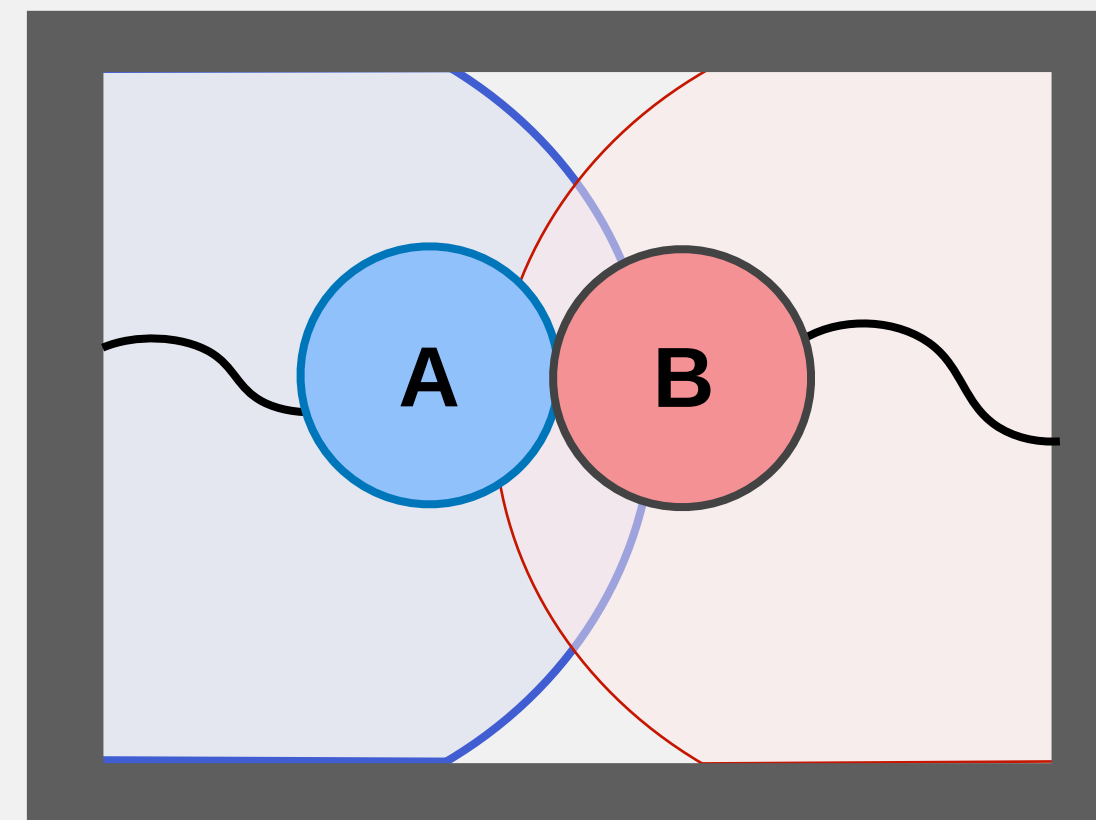
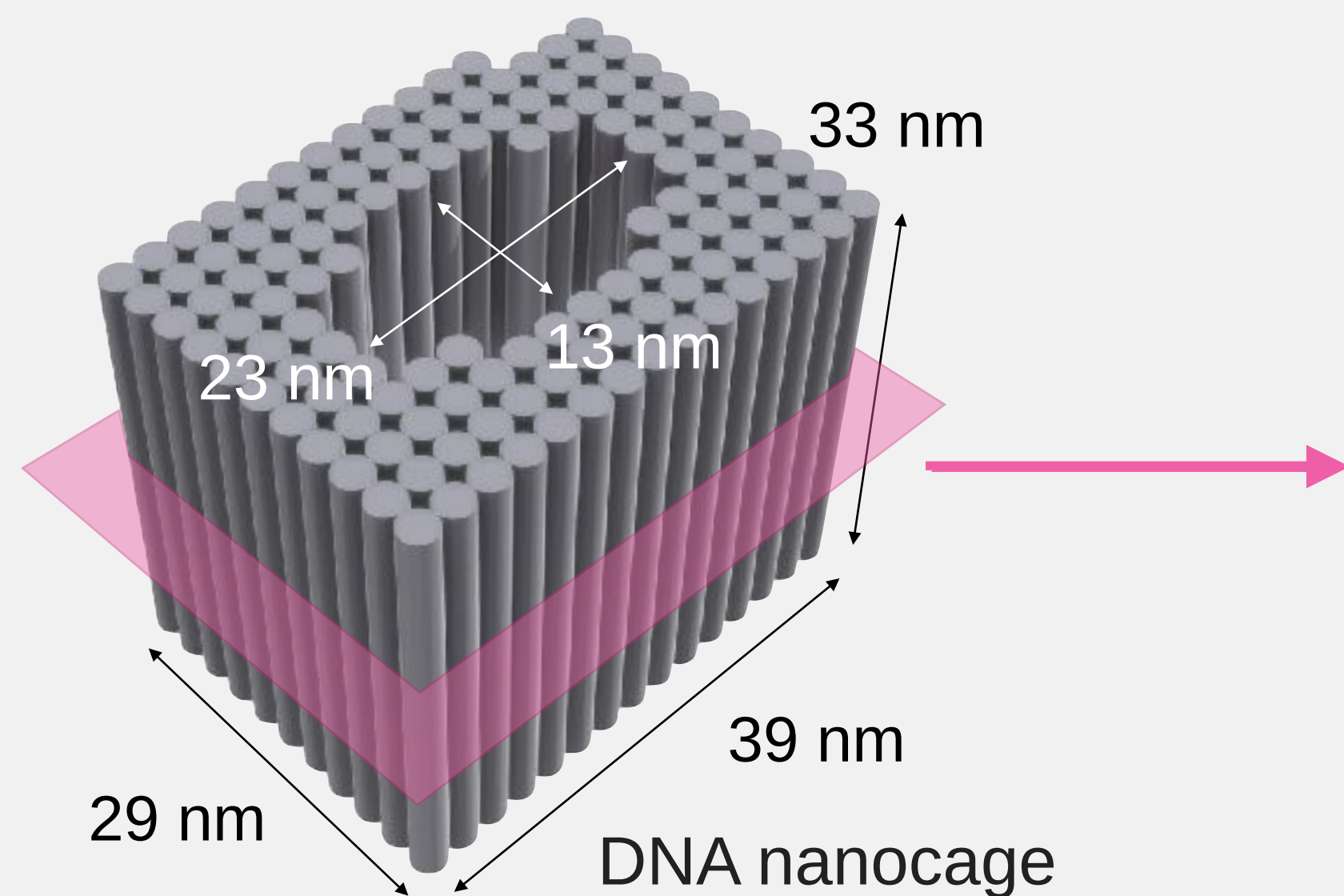
「局所」の弱い相互作用を取り扱える理論体系は存在してなかった



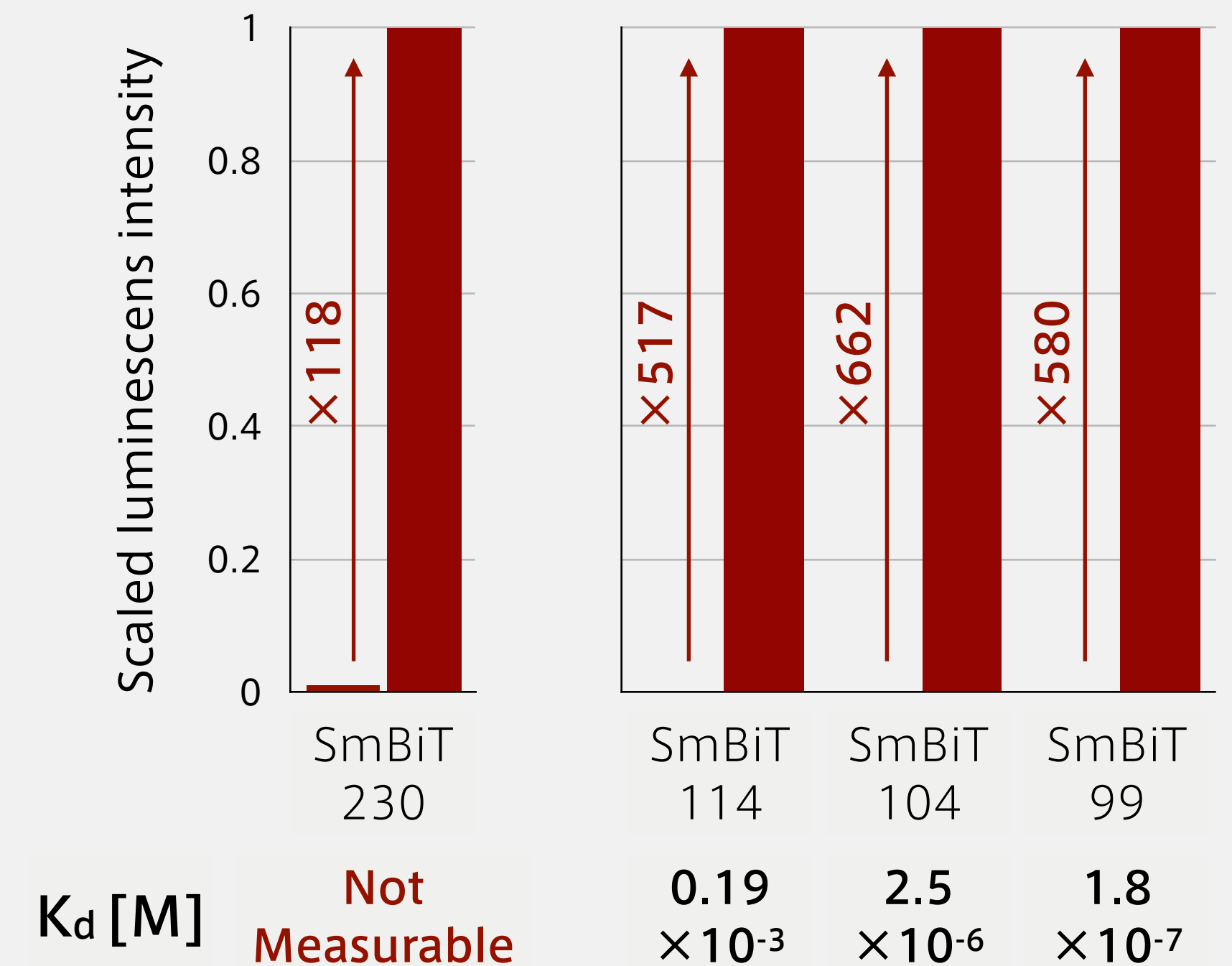
細胞中の生体分子の多くは、均一でなく、局在している

先端の分子生物学/ナノテクノロジーが新たな計測を可能とする

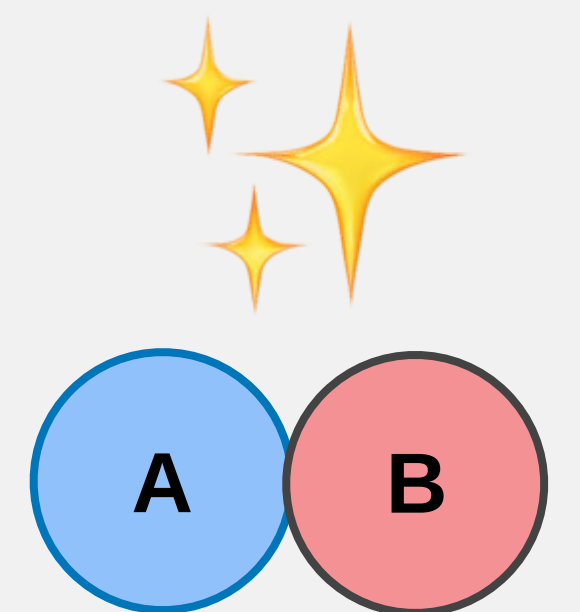
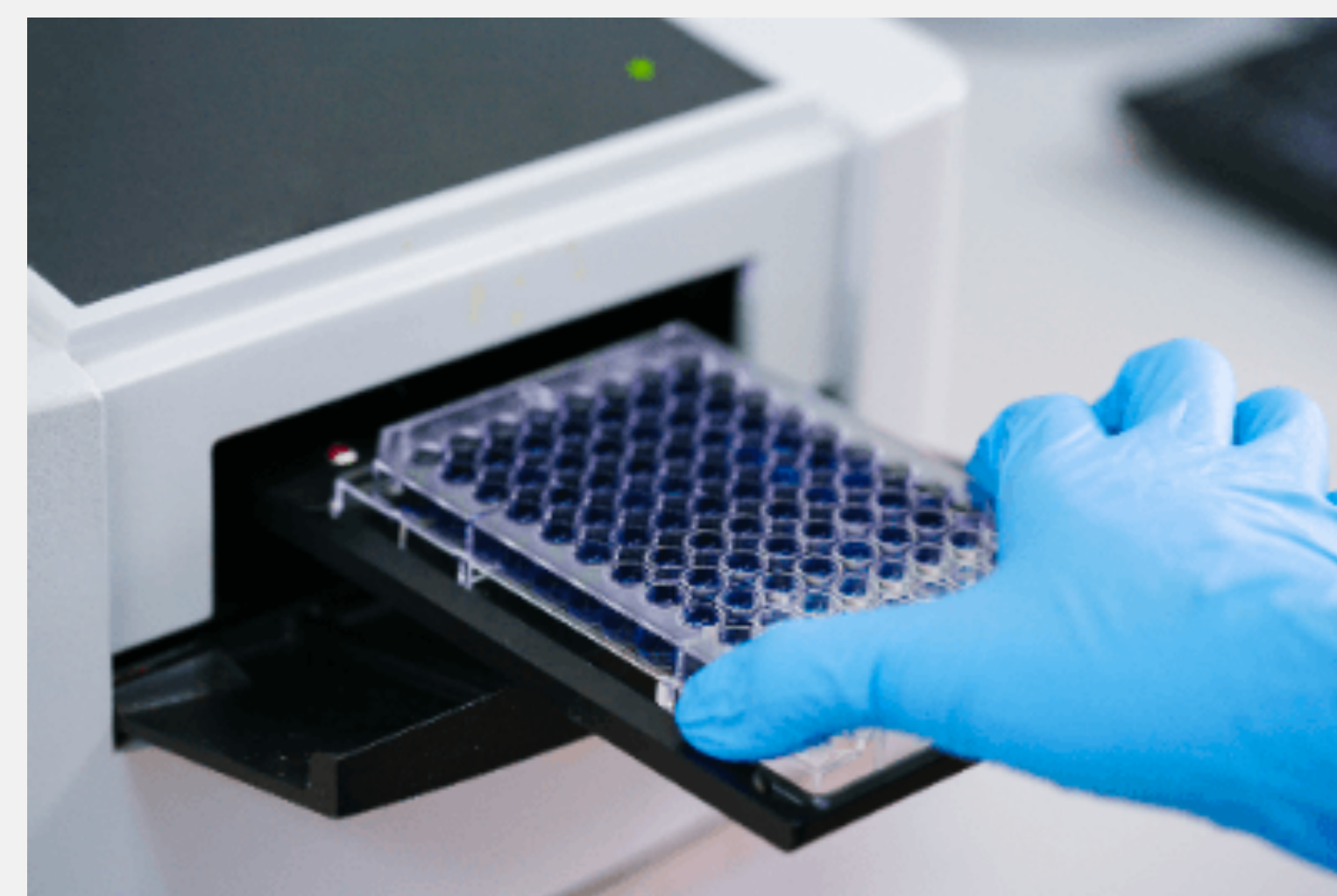
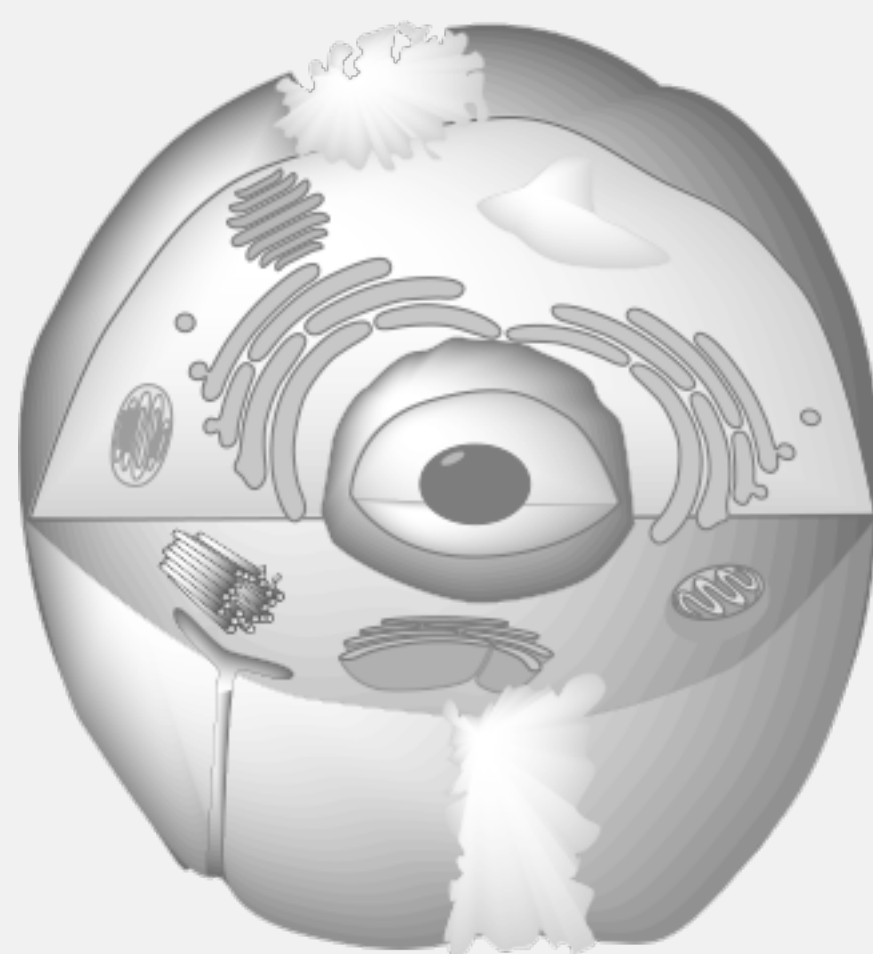
ナノ構造実験系



強い信号増強効果



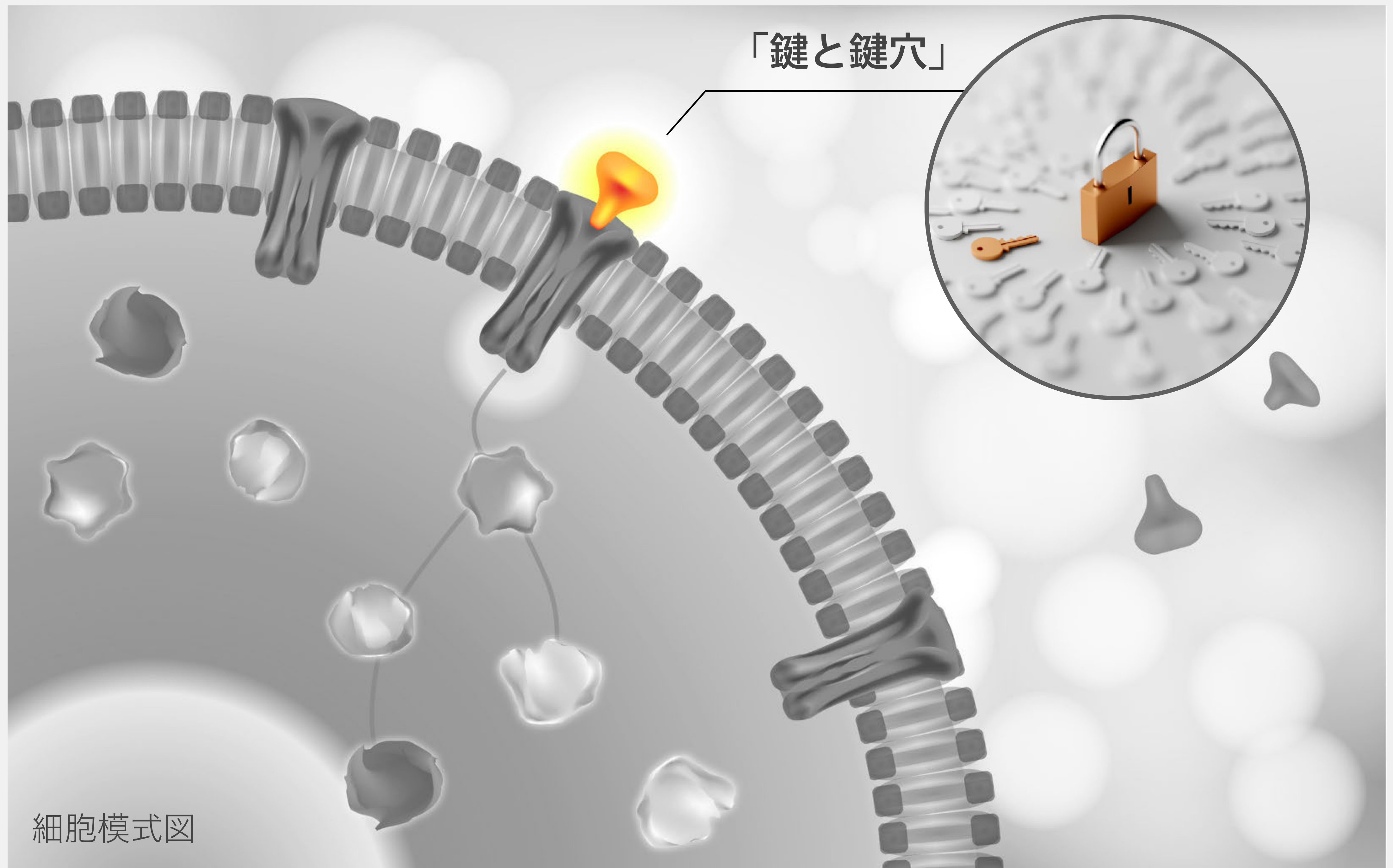
細胞実験系



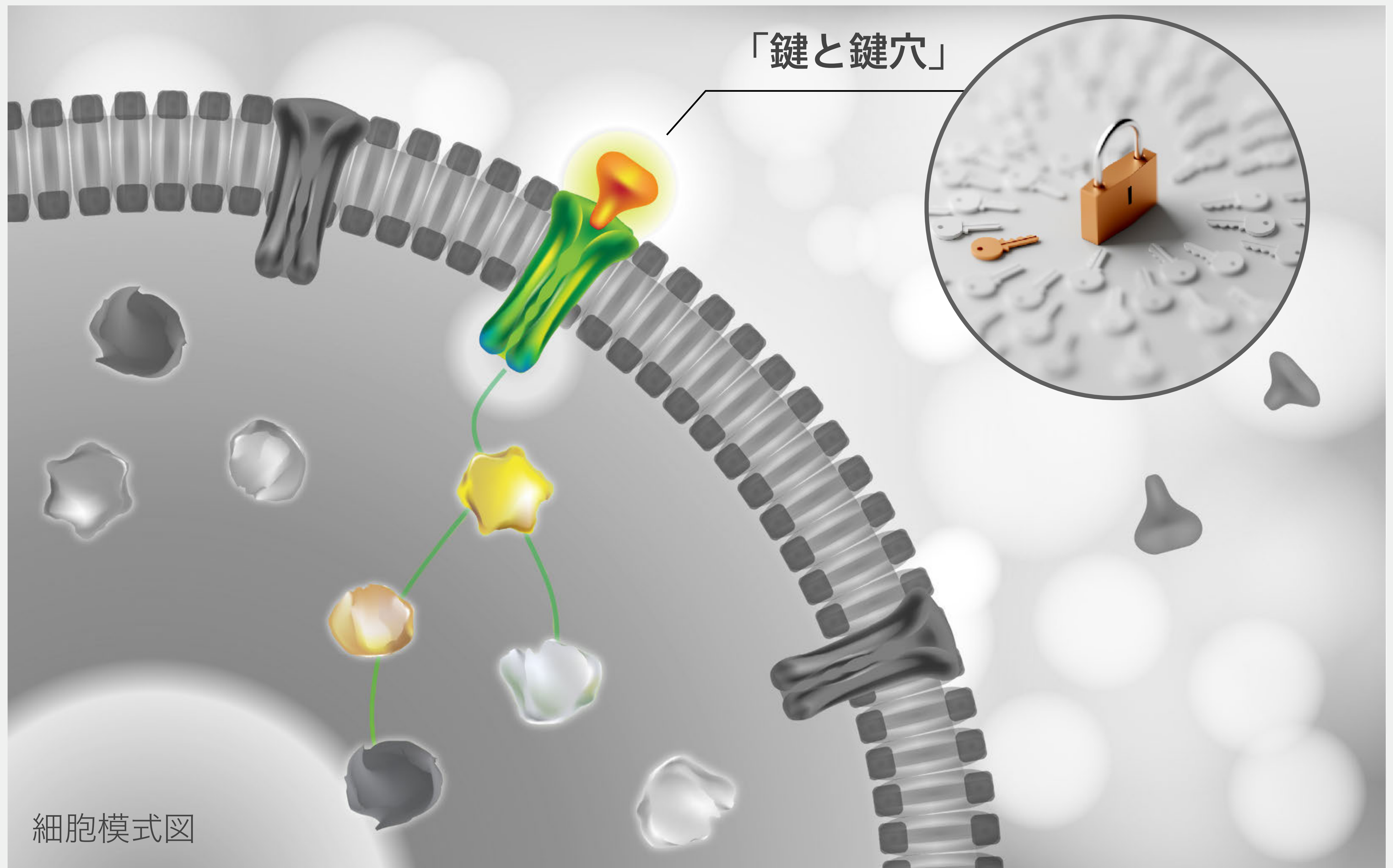
POCとして求められるもの

- ① 新方法論で「弱い相互作用」を検出できるか？
- ② 検出できた弱い相互作用に意味がありそうか？

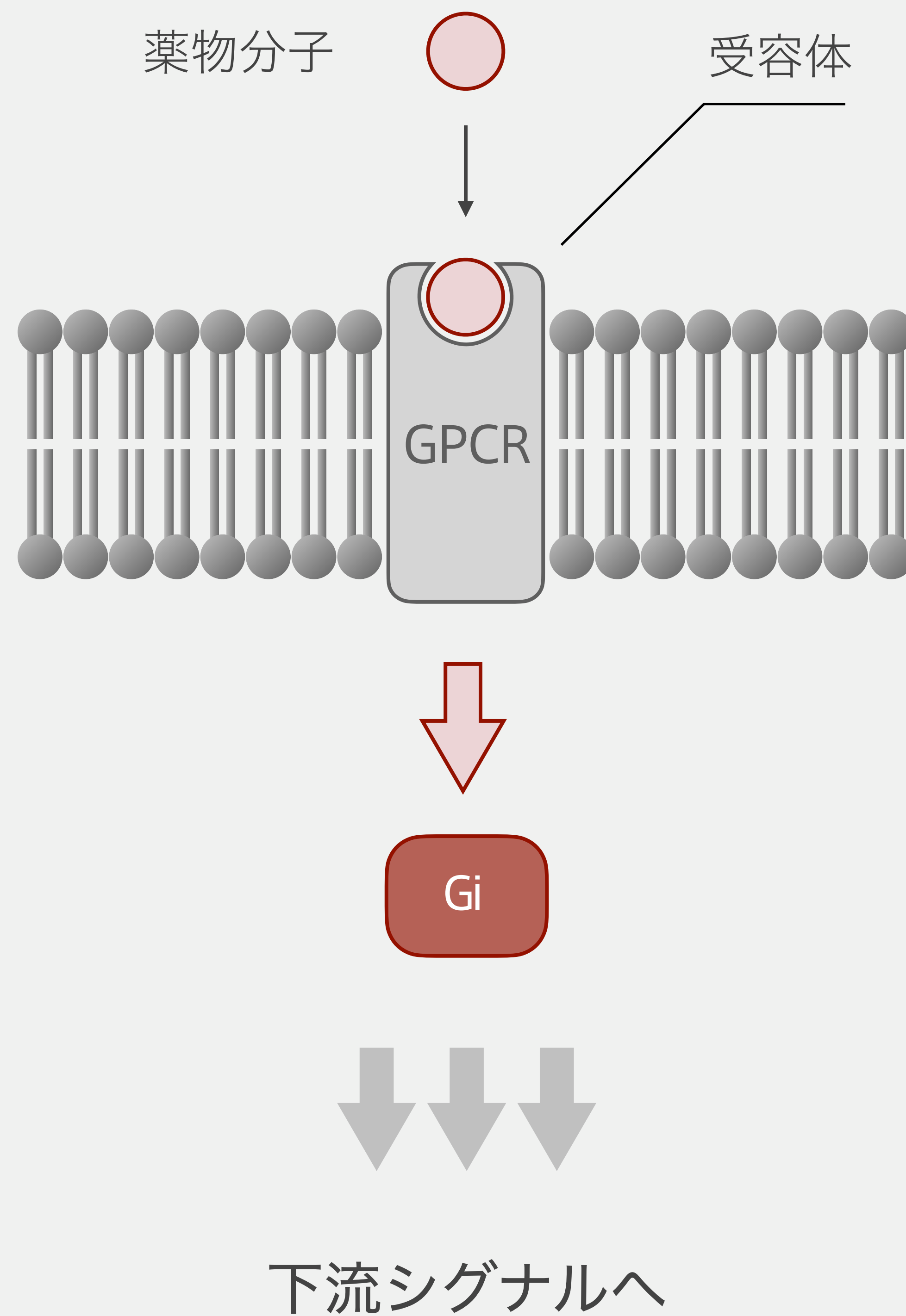
薬物分子：細胞表面の受容体に結合、シグナルを発生させる



薬物分子：細胞表面の受容体に結合、シグナルを発生させる



実際の生体分子間相互作用の網羅測定を通じ、新しい知見が得られた



「GPCR」は、最も主要な細胞受容体の一つ



嗅覚



味覚

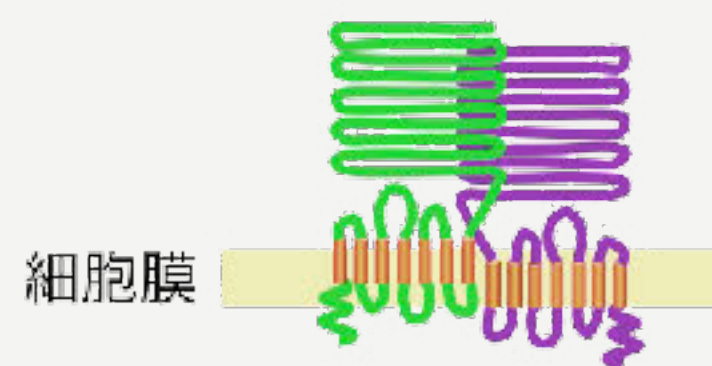


触覚

Gタンパク質共役型受容体

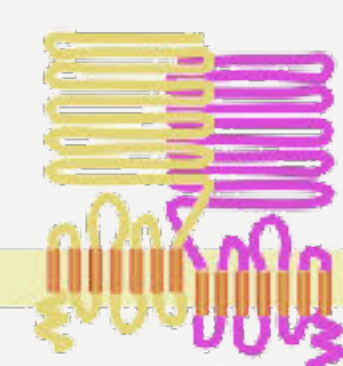
甘味

T1R2/T1R3



うま味

T1R1/T1R3



苦味

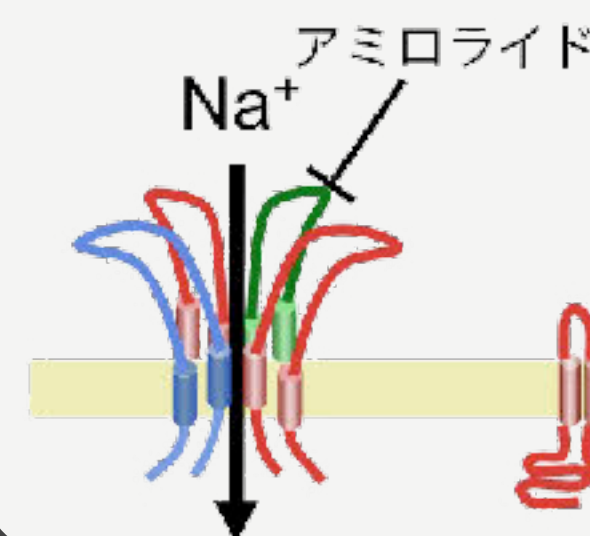
T2Rs



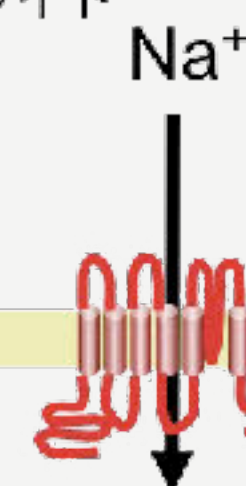
イオンチャネル型受容体

塩味

ENaC

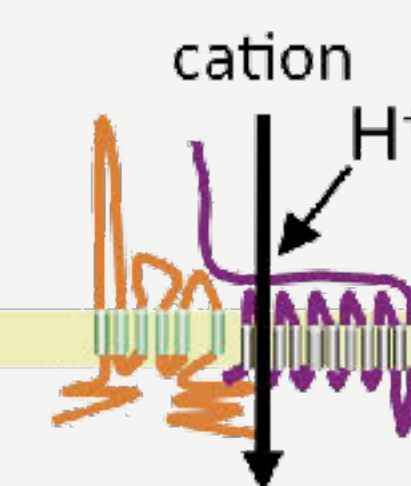


TRPV1

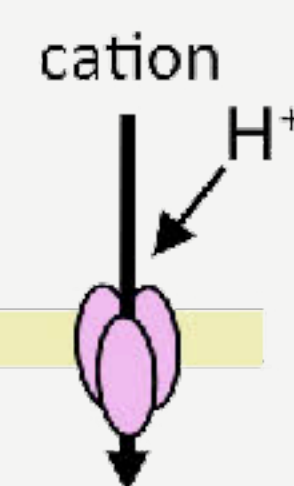


酸味

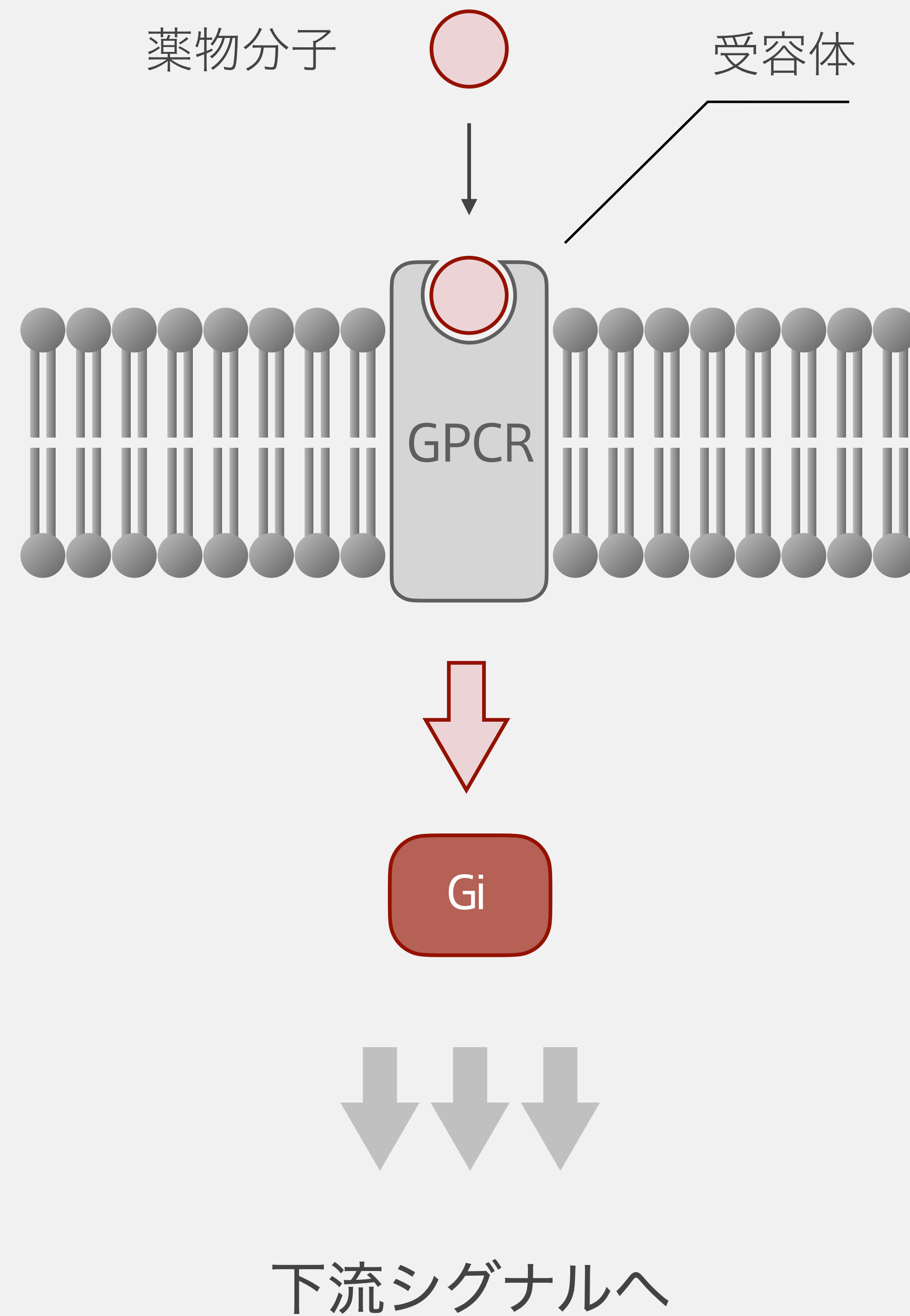
PKDs



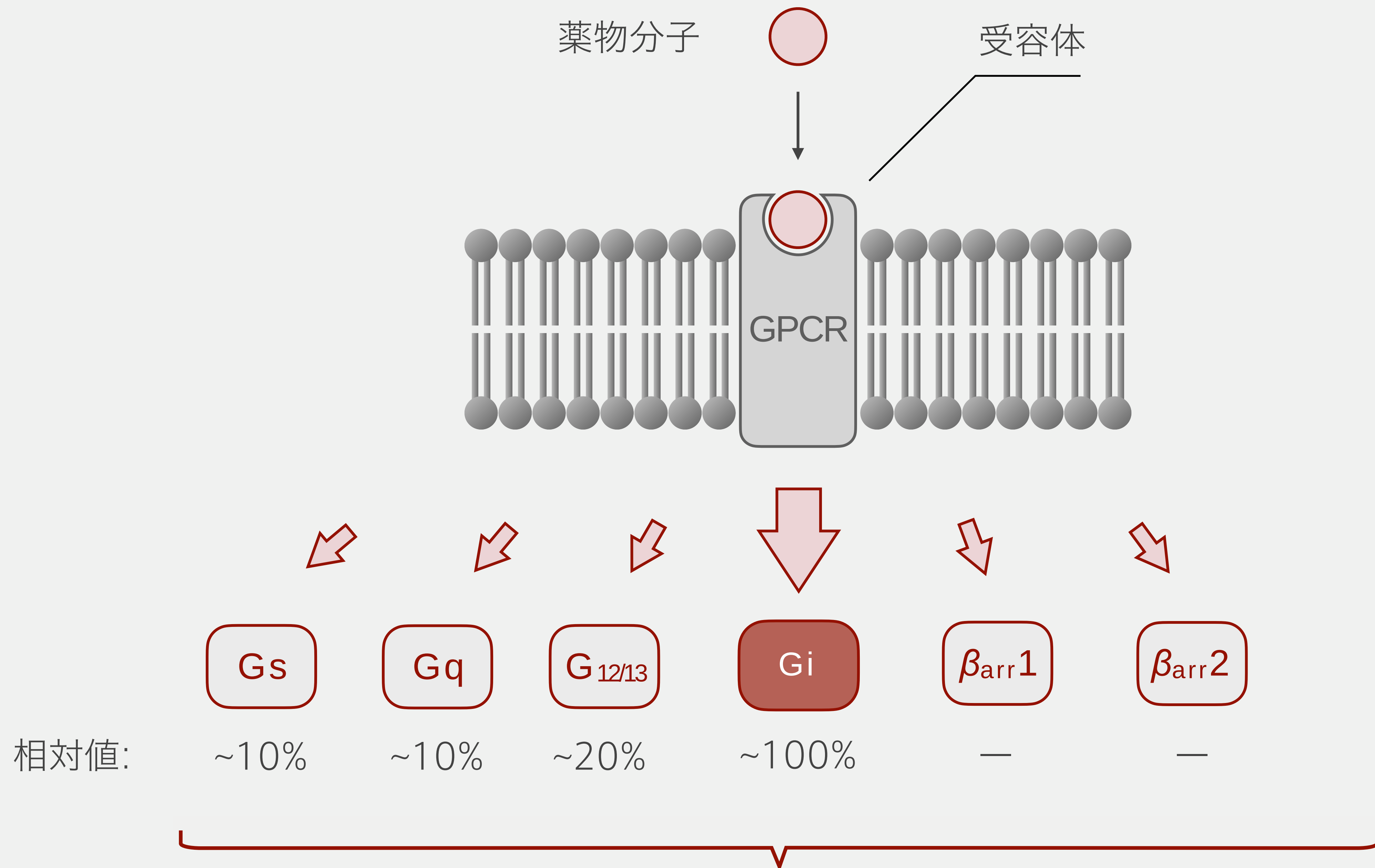
ASICs



検証に用いた受容体は、教科書的には、Gi因子と連携している

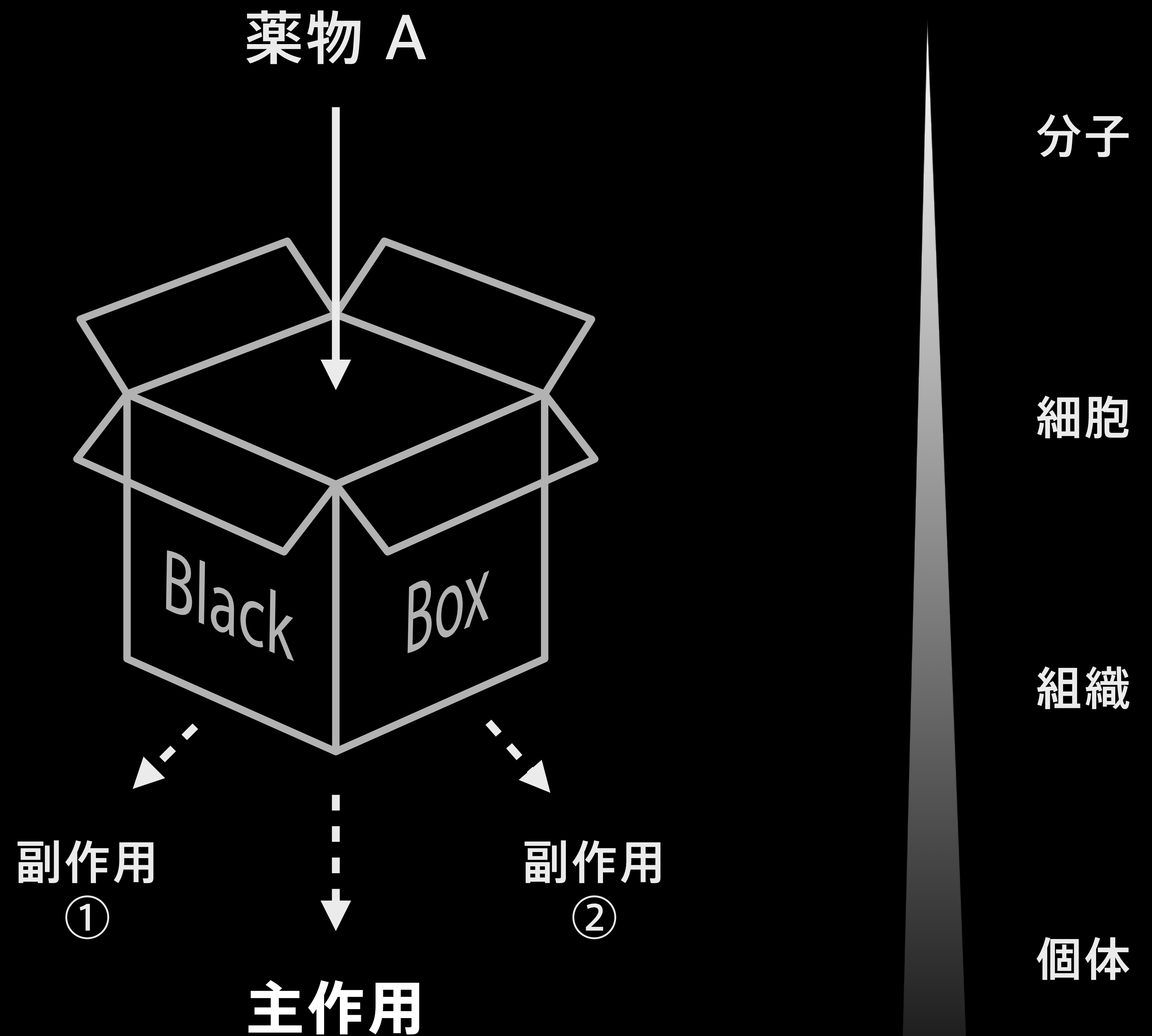


実測：他の因子にも、シグナルがスペクトルのように漏れ出している



サブタイプも含めれば、少なくとも20種以上の多様なシグナル

こうしたスペクトラルな相互作用は、薬の副作用と関係する可能性



こうしたスペクトラルな相互作用は、薬の副作用と関係する可能性

薬理作用：

複雑で有機的な
スケール横断型情報伝達

薬物 A



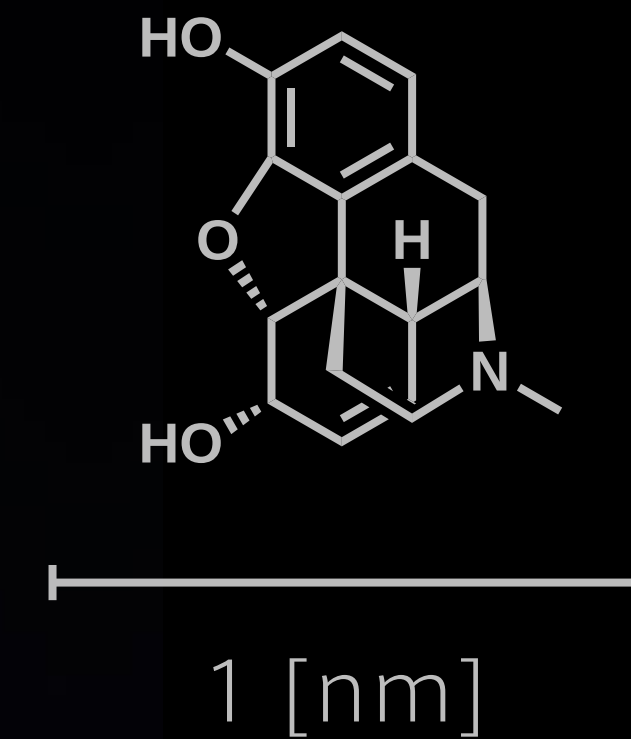
副作用①

例：依存・錯乱

主作用

例：鎮痛作用

例：モルヒネ



分子

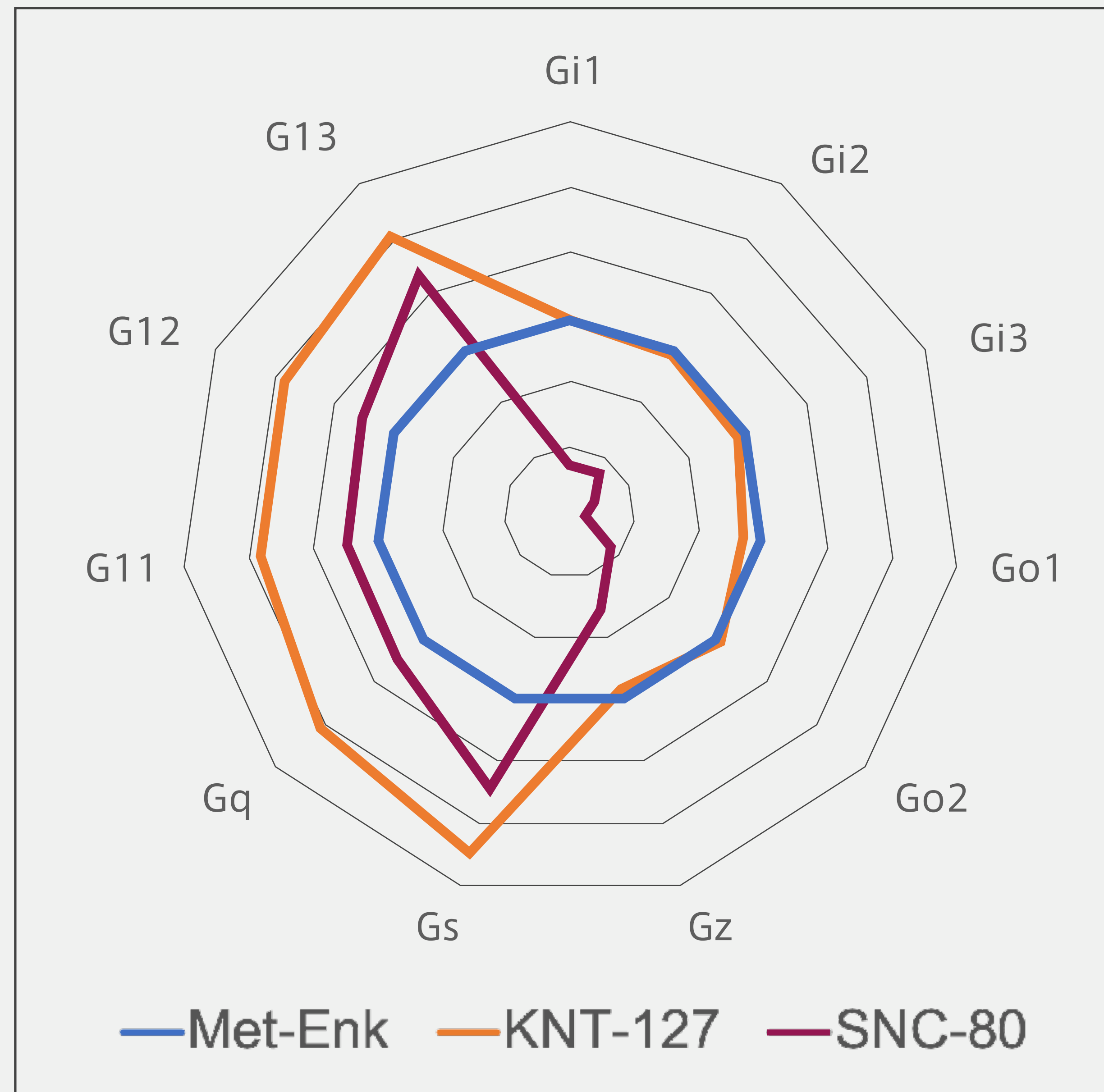
細胞

組織

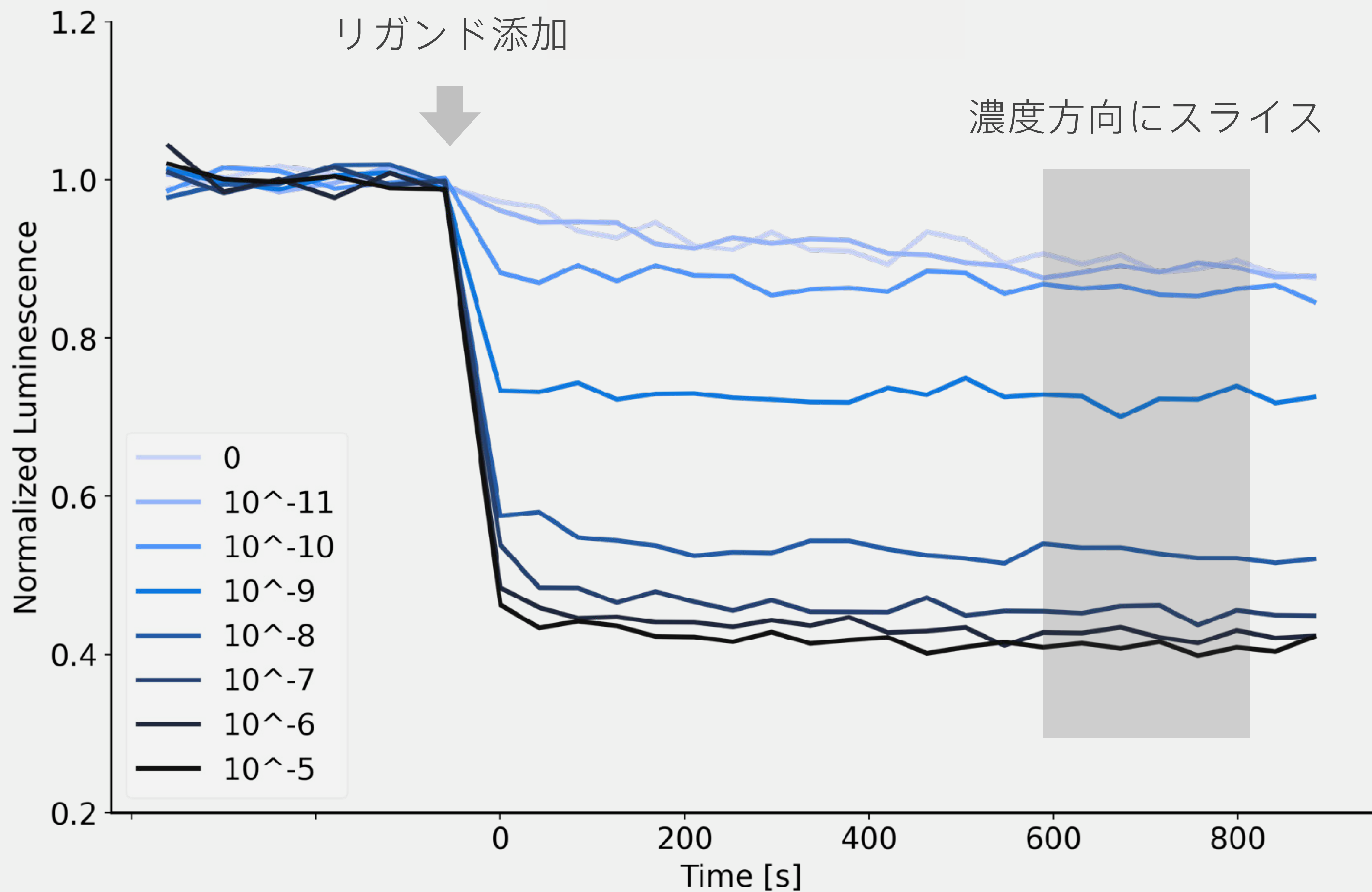
個体

実際、同じ受容体に作用する薬剤も応用スペクトルは異なる

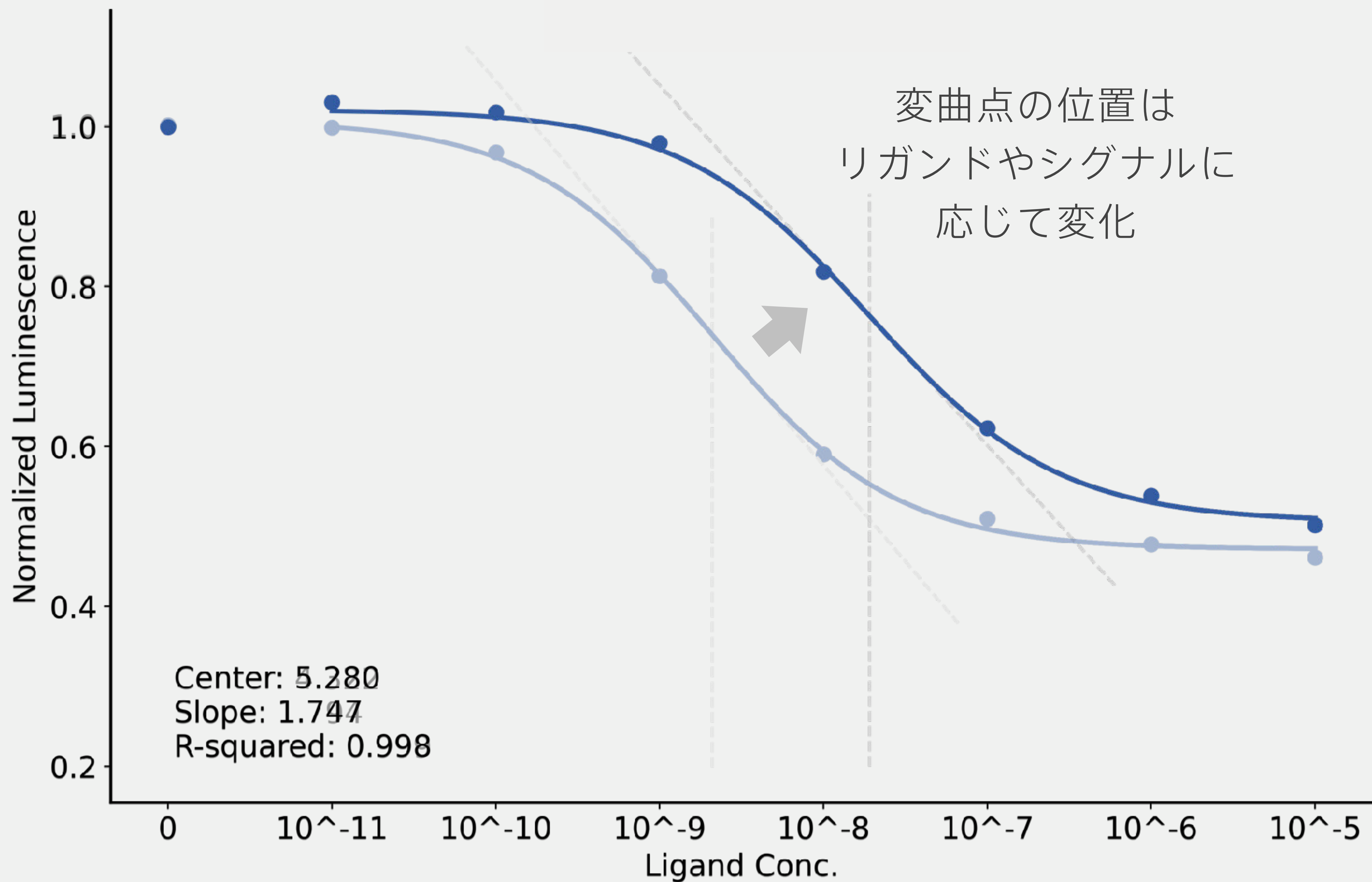
人工的な薬剤に対する応答挙動



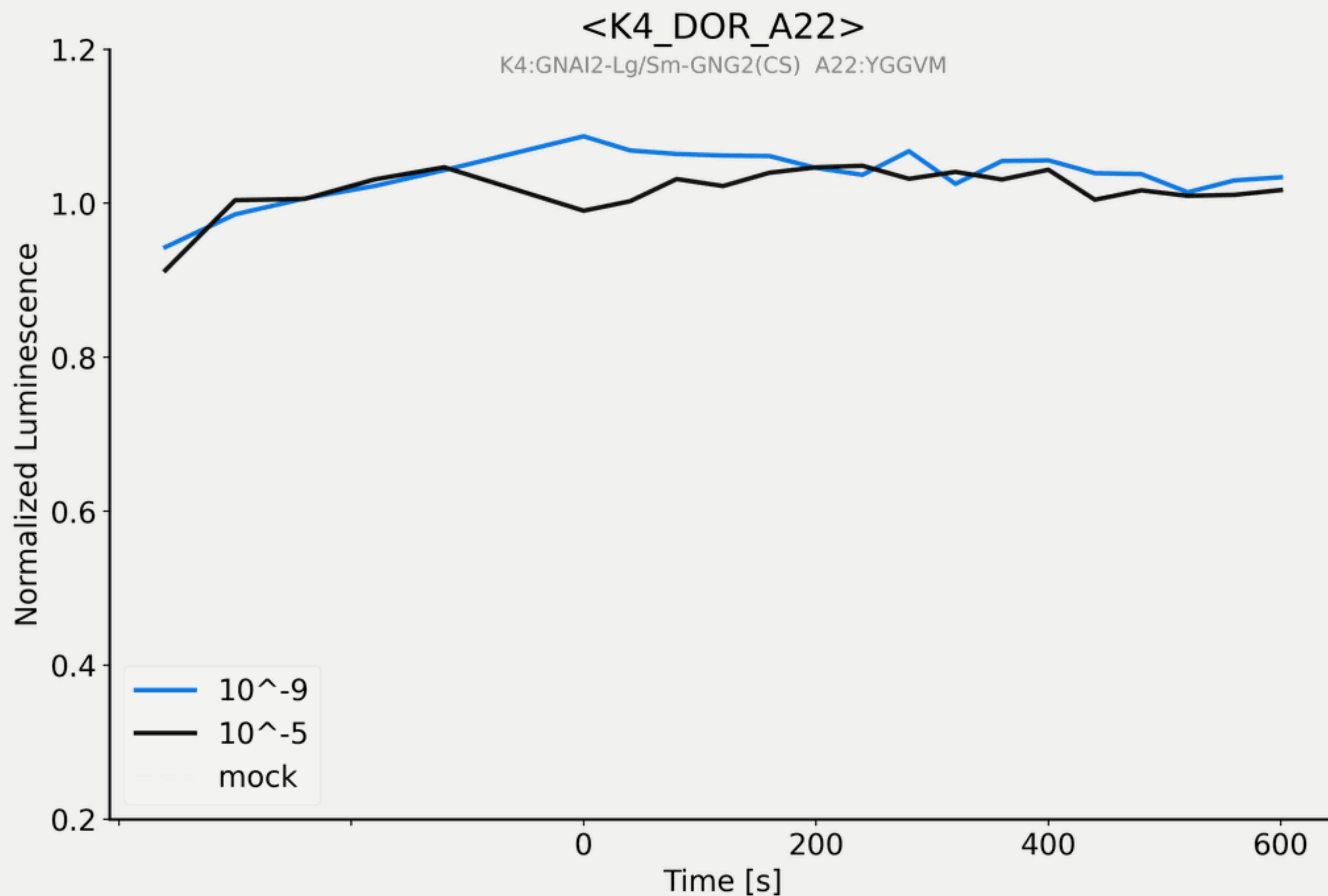
それぞれのシグナル応答は、細胞の発光強度変化で検出



リガンドリガンド濃度に応じてシグモイダルに応答



入力分子の構造を変化させて行くと、応答挙動も非線形に変化する



■目指す将来像

従来は技術的に収集が困難であった弱くコンビナトリアルな分子間相互作用データを収集する方法論に確立、これらのデータが生体の応答を理解する上で重要な役割を果たすことを明らかにする。

■研究の特徴、従来研究との比較

【技術面】

- ・従来ではデータ取得が困難だった、弱くコンビナトリアルな相互作用を観測する実験系を立ち上げた。
- ・従来では、感覚的にしか扱えなかった、弱い局所の相互作用を、定量的に取り扱える理論を確立した。

【研究全体】

- ・本技術の適用により、細胞内の生体分子間の、弱くコンビナトリアルな相互作用の情報を取得する方法論の目処がたった。
- ・本研究の特徴は、これまで十分に着目もされておらず、直感的な解釈も難しいデータセットを活用し、従来研究では実現されていない、生体応答の定量的な評価法の確立を目指す。

■研究推進における課題

【技術面の課題】

- ・今後、現在手作業で行っているため時間がかかっているデータ取得の速度を、実験ロボットの導入などによる自動化等により大幅に向上する必要がある。
- ・現状の実験スループットでは、情報理論による実験計画やデータ解析の有効性が検証できていない。

【社会実装に向けた課題】

- ・本課題で掲げる目標は、未来社会を目指した長期の大目標であるため、足下の社会実装のためには、適した粒度の現実の問題に落とし込む必要がある。

■期待する共同研究・事業連携先

製薬業界を含む、広くバイオテック産業に関わる企業

- ・特に弱い相互作用の評価、低いS/B比のデータ評価に困難を抱えている企業については本技術の導入が有効と考えられる。
- ・発展的な用途：分子糊のスクリーニングなど

■お問い合わせ先

fujita-g@icems.kyoto-u.ac.jp

■本技術に関する知的財産権

出願番号：特願2023-213310

発明者：藤田大士, 吉村 紘彦, 松田冬樹, 池田幸樹

発明の名称：生体分子間相互作用の新規定量解析法

出願人：国立大学法人 京都大学

出願番号：特願2023-175598

発明者：藤田大士, 吉村 紘彦, 松田冬樹, 池田幸樹

発明の名称：生体分子間相互作用の新規解析法およびそ
れを使用した薬物スクリーニング

出願人：国立大学法人 京都大学

出願番号：特願2023-175595

発明者：藤田大士, 吉村 紘彦

発明の名称：生体分子間相互作用の新規解析法

出願人：国立大学法人 京都大学