

未来社会創造事業 探索加速型
「共通基盤」領域
年次報告書(探索研究期間)

令和2年度 研究開発年次報告書

令和元年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：村田 昌之]

[東京大学 大学院総合文化研究科 教授]

[研究開発課題名：超解像蛍光抗体法による共変動ネットワーク
解析法の開発]

実施期間：令和2年4月1日～令和3年3月31日

§1. 研究開発実施体制

(1)「村田」グループ(東京大学)

- ① 研究開発代表者:村田 昌之 (東京大学大学院総合文化研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・病態進行の未病・病態を反映した糖尿病モデル肝細胞サンプルの作成
 - ・高精度 PLOM-CON 解析法を用いた薬剤の作用・副作用を司るマスター蛋白質群の抽出

(2)「佐藤」グループ(東京大学)

- ① 主たる共同研究者:佐藤 守俊 (東京大学大学院総合文化研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・超解像プローブを用いた超解像蛍光抗体法の構築

(3)「加納」グループ(東京工業大学)

- ① 主たる共同研究者:加納 ふみ (東京工業大学科学技術創成研究院、准教授)
- ② 研究項目
 - ・病態進行の未病・病態を反映した糖尿病モデル肝細胞サンプルの作成
 - ・高精度 PLOM-CON 解析法を用いた薬剤の作用・副作用を司るマスター蛋白質群の抽出

§2. 研究開発実施の概要

本研究開発課題では、超解像蛍光プローブによる高空間分解能の蛍光抗体法と、蛋白質の「量・質・局在」の時間変化の同調性を指標にした共変動ネットワーク解析法「Protein localization-and modification-based covariation network (PLOM-CON)解析法」を組み合わせ、“細胞状態”を規定する新規蛋白質ネットワーク作成技術を構築する。そこで得られた分子情報の多角的な検証と利用法を統合した先進的創薬支援技術を確立し、前臨床での創薬プロセスの格段の効率化を目指す。本年度の進捗として、以下の3つの項目の開発について報告する。

- (1) **超解像プローブを用いた超解像蛍光抗体法の構築:**光の回折による空間分解能の限界を超えて、極めて高い空間分解能での蛍光イメージングを実現する新たな超解像プローブを開発し、生化学的手法や細胞生物学的手法、画像処理手法等を用いて当該プローブの評価と最適化を行った。加えて、マルチカラーでの超解像イメージングを目指して、超解像プローブのさらなる長波長化のための開発研究を行った。
- (2) **病態進行の未病・病態を反映した糖尿病モデル肝細胞サンプルの作成:**「リシール細胞」技術と正常・糖尿病モデルマスの肝臓由来の細胞質を用い、肝細胞における糖尿病の進行過程

の細胞内環境をミミックした「糖尿病進行モデル肝細胞」系列を作成できた。

(3) 高精度 PLOM-CON 解析法を用いた薬剤の作用・副作用を司るマスター蛋白質群の抽出:

独自に開発した PLOM-CON 解析法を実施し、「インスリン刺激時の正常モデル肝細胞」における共変動ネットワークを作成した。それをもとに graph clustering 法等を駆使し、インスリン刺激後の肝細胞内で実際に動く重要なバイオマーカー蛋白質群を抽出した。

(4) 抽出したマスター蛋白質群の作用機序の実験的検証:

「糖尿病進行モデル肝細胞」系列を利用し、病態進行に伴うバイオマーカー蛋白質(群)の状態変化を定量的に解析し、糖尿病進行過程において「未病」状態から「病態発現」に細胞状態が急激に相転移する時の指標となり得るバイオマーカー蛋白質を見だし、細胞レベルでその有用性を実験的に検証した。