



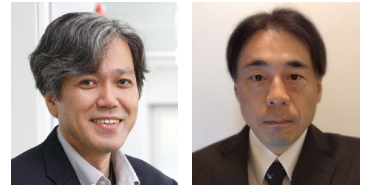
大規模細胞内1分子イメージングによる新規薬剤スクリーニング

生命機能研究科 1分子生物学研究室

教授 上田 昌宏

<https://researchmap.jp/MasahiroUeda2018-SBC>

特任教授 廣島 通夫

<https://researchmap.jp/read0208996>

ライフサイエンス

研究の概要

細胞内の生体分子の挙動を観測する1分子イメージングを活用し、生体分子の機能を阻害する化合物をスクリーニングする新規手法の開発に成功しました。この手法では、シグナル伝達に伴う標的分子の拡散運動の変化、多量体形成、内在化などの分子挙動を指標とし、薬剤の作用を評価します。こうした指標は従来の薬剤探索では活用されていなかったため、既存薬とは異なる作用機序を持つ新規薬剤の開発や、承認済み薬剤のリポジショニングへの応用が期待されます。

細胞増殖、分化、アポトーシスなどのシグナル伝達を担い、生体の恒常性維持に不可欠です。多くのがん細胞でその過剰発現や突然変異が見られるため、抗がん剤開発の主要な標的となっています。本手法でEGF受容体の挙動を観察し、1000種類を超える承認薬ライブラリに対しスクリーニングを実施した結果、既知のEGF受容体阻害薬（チロシンキナーゼ阻害薬）をすべて正確に検出できました。さらに、EGF受容体への作用が未知の承認薬も発見しました。これにより、従来法では除外されがちな有効化合物を捕捉できるようになり、新規の治療薬候補の探索や承認薬のリポジショニングへの応用が期待されます。

研究の背景と結果

細胞内1分子イメージングは、生体分子の活性化/不活性化に伴う拡散運動の変化や多量体形成を観察可能であり、薬剤スクリーニングへの応用が期待されてきました。しかし、熟練した手技に依存する工程を多く含むために計測の効率が悪く、薬剤スクリーニングに必要とされる大規模計測には不向きでした。そこで我々は、機械学習やロボティクスを活用した自動化技術を導入し、2018年に大規模細胞内1分子イメージングシステムを完成させました。この計測システムのスループットをさらに向上させ、手動計測の100倍を超える速度を実現しました。従来の手動計測では現実的な時間内で実行することが極めて難しかった大規模の1分子計測が可能となったことから、上皮成長因子（EGF）受容体を対象とした薬剤スクリーニングに応用しました。EGF受容体は、

研究の意義と将来展望

大規模細胞内1分子イメージングを上皮成長因子受容体（EGFR）に影響する薬剤のスクリーニングに適用することで、EGFRの拡散運動の変化、多量体形成、内在化といった複数のイベントに影響を与える化合物を取得できました。このアプローチは、従来のスクリーニングで検出されにくい化合物を選択できるため、新規の薬剤探索や従来法では評価が難しかった標的分子に対する薬剤開発に有効な選択肢となります。また、本手法の基盤技術である自動化された大規模細胞内1分子イメージングは、細胞膜上の受容体やイオンチャネルなどの膜タンパク質の機能発現メカニズムを解明する基礎研究にも有力なツールを提供します。

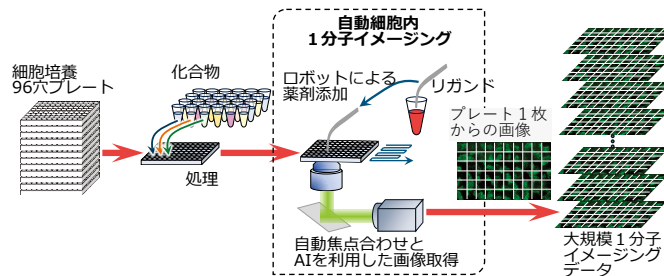


図1 大規模1分子イメージングによる薬剤スクリーニングの概要

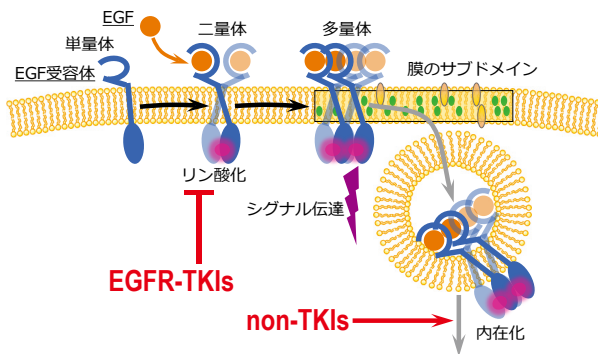


図2 1分子スクリーニングから得られた、EGFRに対して異なる効果を示す化合物

特許 特許第6952300号、特許第7226825号、US11002728B2、US11567293B2、特願2023-031358

論文 Yasui, Masato; Hiroshima, Michio et al. Automated single-molecule imaging in living cells. Nature Communications. 2018, 9, 3061.

doi: 10.1038/s41467-018-05524-7

Watanabe, Daisuke; Hiroshima, Michio et al. Single molecule tracking based drug screening. Nature Communications. 2024, 15, 8975.

doi: 10.1038/s41467-024-53432-w

参考URL https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_group/detail/2

キーワード 1分子イメージング、大規模自動化計測、細胞膜受容体、薬剤スクリーニング