

未来社会創造事業（探索加速型）

「次世代情報社会の実現」領域

年次報告書（探索研究）

令和4年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名:藤田 大士]

[京都大学高等研究院・准教授]

[研究開発課題名:分子～個体ワイドな包括的生理シグナル情報収集]

実施期間：令和5年4月1日～令和6年3月31日

## §1. 研究開発実施体制

(1)「大規模な分子↔細胞データ取得のための基盤整備」グループ(京都大学)

① 研究開発代表者:藤田 大士 (京都大学高等研究院、准教授)

② 研究項目

- ・ 分子スケールのデータ収集解析基盤の開発
- ・ 生化学実験(細胞実験)のトイデータ収集
- ・ 生化学実験(細胞実験)の継続的データ収集法の確立
- ・ 生化学実験(構造解析)の継続的データ収集・解析法の確立
- ・ 生化学実験の実験設計およびデータ解析基盤案の確立

(2)「薬剤応答の基礎データ収集」グループ(東北大学・筑波大学)

① 主たる共同研究者:井上 飛鳥 (東北大学薬学研究科、教授)

主たる共同研究者:斉藤 毅 (東北大学国際統合睡眠医科学研究機構、准教授)

② 研究項目

- ・ (1)班の生化学実験の立ち上げの支援および指導
- ・ 各種薬物投与時の基礎データ収集
- ・ 各種薬物投与後の作用依存的シグナル・回路・起始核の同定

(3)「情報解析・実験デザイン」グループ(統計数理研究所・京都大学・東京大学)

① 主たる共同研究者:梅谷 信行 (東京大学大学院情報理工学系研究科、准教授)

主たる共同研究者:水野 忠快 (東京大学大学院薬学系研究科、助教)

主たる共同研究者:池田 思朗 (統計数理研究所、教授)

主たる共同研究者:鹿島 久嗣 (京都大学大学院情報学研究科、教授)

② 研究項目

- ・ (1)班の生化学実験の実験デザイン
- ・ (1)班の生化学実験の初期データの解析

## §2. 研究開発成果の概要

本研究開発課題は、生物学分野における革新的なデータ取得法の開発を目指している。従来、ゲノムデータを除いては「包括データ」を取得する概念がなかった生物学分野において、分子から細胞、そして個体の各スケールにおける「素過程」の客観記述量として生理作用に関するデータを包括的に収集し、デジタル上で生理作用を再構築可能とする技術基盤の構築とその有用性のデモを行うことを目的としている。

概念実証のための実験系としては、G タンパク質共役型受容体(GPCR)と関連シグナル経路を選択した。これは、創薬的な目的や視点よりも、社会的需要から機能解析やデータ収集ツールが

整備されており、最も試験しやすい対象であるためである。

初年度の研究では、オピオイド受容体を対象とした培養細胞系の立ち上げと、データ収集対象シグナルの絞り込みを行った。オピオイド受容体には 3 種類の異なるファミリーが存在し、その下流シグナルには数多くのサブタイプが存在するため、組合せ総数は膨大である。そこで、100 程度の実験条件を検討し、その中からデータ収集に適したシグナル因子を 21 種類程度に絞り込んだ。

令和 5 年度の研究では、この絞り込みにより得られた知見を基に、さらなる研究を進めた。まず、シグナル応答が、パスワードマッチングのような完全一致か否かの二値的な応答ではなく、ある程度の幅や裾を持った応答であることが明らかになった。また、生体内に存在する内在型のリガンドを基準として、その配列を変化させた際の応答を調べたところ、各シグナル応答には単純な相関性はなく、少ないサンプル数の検証でも複雑な応答が示された。さらに、混合入力に対する応答挙動は、少なくとも試した組み合わせについては単純な足し合わせであった。このことを上手く活用すると、重ね合わせスクリーニングの解析が簡単になり、線形であれば指定の細胞応答の設計も容易に求められると期待される。

令和 6 年度以降は、実験の機械化と半自動化により、データ取得のスループットを上げることに注力する予定である。

#### 【代表的な原著論文情報】

なし