

補助事業番号 2024M-471

補助事業名 2024年度 生体分子構造ダイナミクス1分子時系列計測手法の開発 補助事業

補助事業者名 東京科学大学 助教 近藤洋平

1 研究の概要

医薬品開発には生体分子間の相互作用メカニズムの理解が重要である。本事業では、生体分子の相互作用メカニズムの理解に大きく貢献する生体分子構造ダイナミクス情報を取得することを目指して、1分子蛍光時系列計測手法の開発に取り組んだ。具体的には、モデル分子を用いた蛍光計測による構造ダイナミクスの読み出しならびに外部環境変化に応答した構造ダイナミクスの評価に取り組んだ。結果として、外部環境に応答してモデル分子が蛍光明滅パターンを変化させることが確かめられた。今後は、外部環境応答メカニズムを進めることで、生体分子構造ダイナミクスへの理解をより深めることを計画している。

2 研究の目的と背景

パンデミックや新興感染症の勃興に対応するためには、新規医薬品の迅速な開発が人類社会の急務である。抗体等のバイオ医薬品が近年注目を集めており、医薬品開発の加速にはタンパク質、核酸、ペプチド、脂質といった生体分子間の相互作用メカニズムの理解が重要である。本事業では、生体分子間の相互作用メカニズムの理解を通じた創薬研究への貢献を目的として、生体分子の相互作用メカニズム理解を深めるための生体分子構造ダイナミクス1分子計測手法の開発に取り組んだ。

3 研究内容(研究成果を公表しているウェブサイト)

(1) モデル分子を用いた1分子蛍光計測による構造ダイナミクスの読み出し

生体分子構造ダイナミクス情報を取得するためのモデル分子として蛍光色素とクエンチャーを有する分子をモデル分子として選択した(図1)。固相合成法により、蛍光計測に利用可能な赤色蛍光色素標識モデルペプチド分子を取得した。取得したモデル分子を用いた蛍光計測を実施した結果、期待通り蛍光シグナルが観測された。さらにモデルペプチド分子の構造変化を誘起する有機溶媒であるエタノールを添加したところ、蛍光相関解析における励起三重項由来と考えられる成分の時定数(τ_{OFF})が13 μ sから6 μ sへと変化した。この結果はモデル分子が設計通り、ペプチド構造変化に従って蛍光明滅パターンを変化させることを示唆している。

色素とクエンチャーの近接度合によって異なるパターンの時系列蛍光シグナルを与える

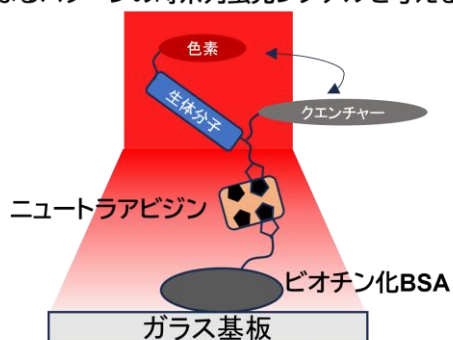


図1. 計測手法の概念図

(2) 外部環境変化に応答した構造ダイナミクスの評価

1分子計測条件を確立するために、avidin-biotinケミストリーを用いて、ガラス基板上にDNA分子を固定し、酸化剤・還元剤共存下で1分子蛍光計測を実施した。結果として、50分子以上の1分子について1分子蛍光計測を行うことで、蛍光オフ時間のヒストグラムを描くことができた。得られたヒストグラムはガウシアンフィッティング可能であり、1分子計測の測定手技、条件検討、解析手法が確立されたことを示唆している。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

本研究が実社会に活かされる点としては、開発した計測手法が生体分子構造の動的な動きや標的分子との相互作用メカニズムの深い理解を促し、新規医薬品開発の加速へ貢献することが挙げられる。核酸、脂質、タンパク質等の生体分子についても、本計測手法は適用可能であるため、幅広い生体分子の1分子かつ微細な構造ダイナミクス情報が取得できる。本事業で開発した計測手法が広く用いられることにより、生体分子と薬剤分子の相互作用メカニズムがより深く理解され、バイオ医薬品等の新規医薬品開発の加速により一層貢献すると考えられる。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

これまでに本事業担当者は、生体内における代謝反応・分子局在を可視化するペプチド型分子プローブの開発に取り組んできた。ペプチド型分子プローブの開発のために、ペプチド構造と磁気的パラメータの関係性に着目して研究を進めていた。本事業はペプチド等の生体分子構造の動的な動き(=ダイナミクス)に関する1分子情報を取得する方法論開発であり、「生体分子構造の理解」という本事業担当者の研究を深める位置づけである。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

現在は該当なし。今後関連学会にて発表、論文として投稿予定。

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

補助事業に関する研究紹介ウェブサイト

<https://sites.google.com/view/fluorescence-blinking/%E7%A0%94%E7%A9%B6%E5%86%85%E5%AE%B9jp/%E5%8A%A9%E6%88%90%E3%82%92%E5%8F%97%E3%81%91%E3%81%9F%E7%A0%94%E7%A9%B6%E6%88%90%E6%9E%9C?authuser=0>

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

該当なし。

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 東京科学大学 生命理工学院

(トウキョウカガクダイガク セイメイリコウガクイン)

住 所： 〒226-8501

神奈川県横浜市緑区長津田町 4259 B52 B2棟 1129号室

担 当 者： 助教 近藤 洋平(コンドウ ヨウヘイ)

担 当 部 署： 生命理工学院 川井研究室(セイメイリコウガクイン カワイケンキュウシツ)

E - m a i l： ykondo@life.isct.ac.jp

U R L： <https://sites.google.com/view/fluorescence-blinking/home>