

新適塾「未来創薬への誘い」第57回会合
1分子レベルの酵素活性網羅的
解析に基づく疾患診断技術の開発

講師：小松 徹 先生

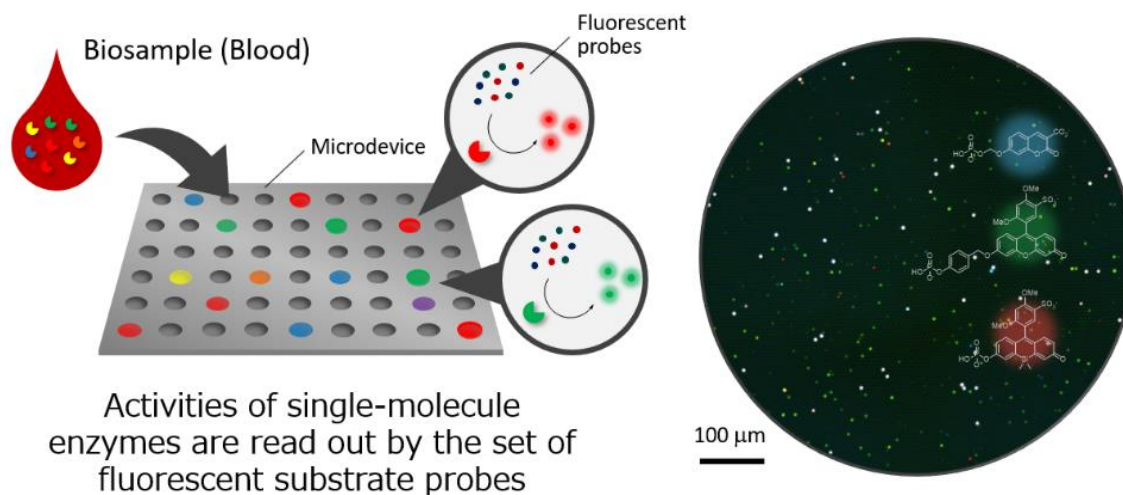
東京大学大学院薬学系研究科薬品代謝化学教室、助教

講演要旨

生体内には数千種類を超える酵素が存在し、これらの活性異常が疾患と関わる例が数多く知られています。血液中や疾患組織中の酵素活性の変化を検出することは、疾患の成り立ちに直結する病態の理解に繋がる診断の基盤となり得ることが提唱されていますが (Soleimany, A. P. et al. *Trends Mol. Med.* **2020**), 血液中に存在する酵素のはたらきを網羅的かつ高感度に検出して疾患と関わる変化を効率的に探索する仕組みはこれまでに十分に確立されていませんでした。

このような背景の中、演者らは、血液中、生体サンプル中に存在する「酵素の機能」を「1分子ごとに」「網羅的に」解析することにより、疾患と関わる酵素の機能異常を理解し、かつこれに基づく疾患の早期診断法の開発を支える基盤技術を樹立することを目指した研究をおこなってきました。

本手法は、微細加工技術によって調整された多数のマイクロチャンバーを有するデバイスに十分に希釈したサンプルをロードすることによって酵素分子を確率論的に1分子ずつ分画した状態で酵素の活性解析をおこなう1分子酵素活性計測法に基づいています。蛍光シグナルの変化によって特定の酵素活性を検出する蛍光プローブ分子を複数用いることで、これらに対する活性の違いからマイクロデバイス中にランダムに封入される1分子ごとの酵素種の違いを見分け、これらを網羅的に数える「1分子機能カウンティング」の方法論を考案し、これを用いて血液中の酵素活性を1分子計測により検出する技術の開発をおこないました (Sakamoto, S. et al. *Science Adv.* **2020**).



疾患の状態を知る，疾患を早期に発見する目的において，身体の状態を簡便な検査によって詳細に知ることを可能とするリキッドバイオプシー法は近年大きな発展を遂げていますが，これらの方法論は，精確な薬効評価，適切な患者層別化など，創薬の高度化に資する技術としての発展も強く期待されます．本講演では，本技術の詳細と，これを疾患の早期診断に活かす直近の取り組みについてご紹介させていただき，未来の創薬において「1分子計測リキッドバイオプシー」技術が果たし得る役割についてディスカッションさせていただきたいと思っています．

略歴：

2012年 東京大学大学院薬学系研究科 博士課程 修了（長野哲雄教授）

2012年 米国 Johns Hopkins 大学 博士研究員（Prof. Takanari Inoue）

2013年 米国 Scripps 研究所 博士研究員（Prof. Benjamin F. Cravatt）

2013年 東京大学大学院薬学系研究科 助教（長野哲雄教授，浦野泰照教授）

2013年-2017年 科学技術振興機構（JST）さきがけ 個人研究者 兼務

主な受賞：2019年度日本薬学会メディシナルケミストリーシンポジウム優秀賞，平成30年度文部科学大臣表彰（若手科学者賞），International Chemical Biology Society, Young Chemical Biologist Award 2017，平成29年度日本薬学会奨励賞