

Keio University



JSPS研究開発専門委員会

「宝探し」と「謎解き」の ケミカルバイオロジー



慶應義塾大学
理工学部
生命情報学科
井本正哉



生命情報学科（2002年開設）

実験生命科学と計算機生命科学の機能的融合

発生・生殖生物学研究室

生物機能化学研究室

生命分子工学研究室

バイオインフォマティクス研究室

バイオ分子化学研究室

システム生物学研究室

ケミカルバイオロジー研究室

生物物理・神経情報学研究室

リハビリテーション神経科学研究室

必修科目

分子細胞生物学の基礎

情報の基礎

生命系の
有機化学

細胞生物学1

バイオ
プログラミング1

バイオ
プログラミング2

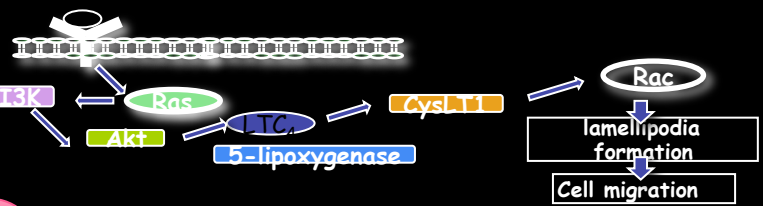
分子生物学1

生命系の物理化学1

生命系の物理化学2

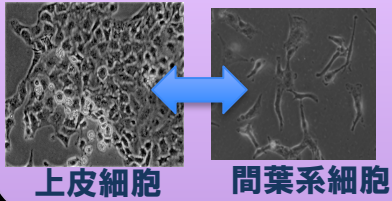
システム制御論1

ケミカルバイオロジー研究室

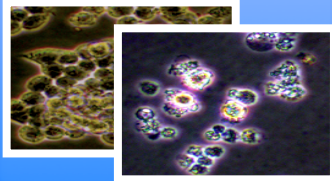


天然物スクリーニング

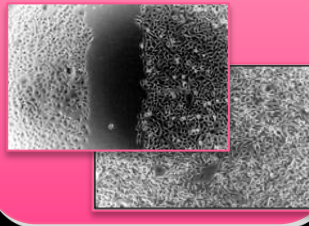
上皮・間葉転換



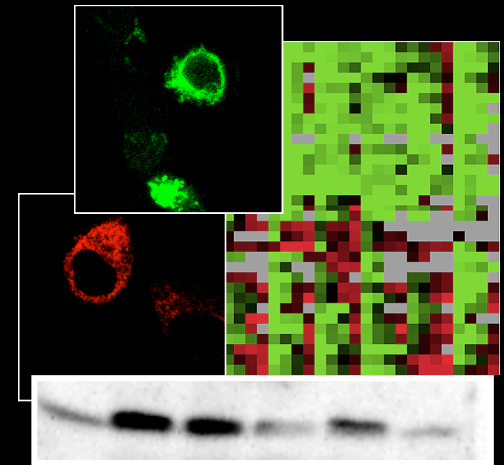
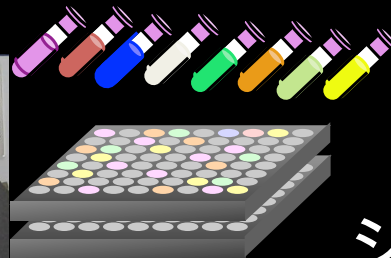
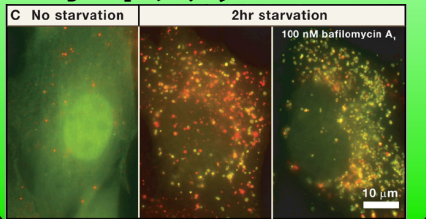
アポトーシス



がん細胞遊走

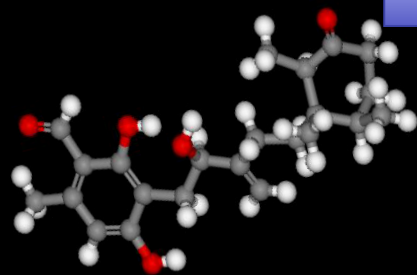


オートファジー

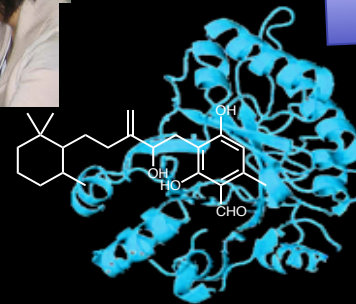


シグナル伝達機構解析

単離・精製 構造解析



標的分子同定



創薬研究





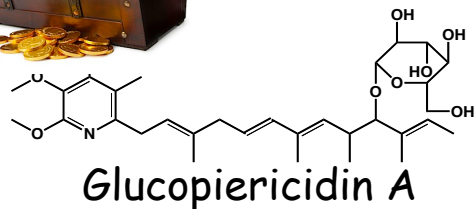
Compound

Screening system

Target

Method

Reference

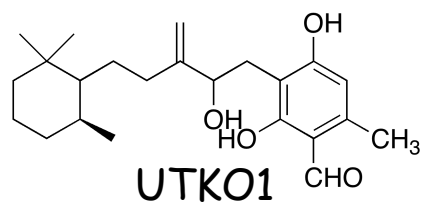


フィロポディア
形成阻害

GLUT1

メタボローム
解析

*Chemistry &
Biology* 2010

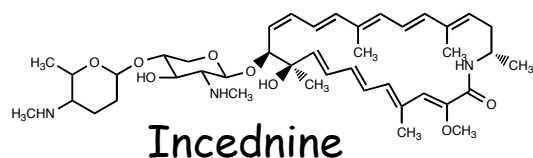


がん細胞
遊走阻害

14-3-3 ζ

ビオチン
標識ビーズ

J. Biol. Chem.
2011

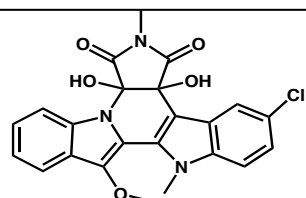


Bcl-2
機能阻害

ACC ?

インシリコ

*BMC Chemical
Biology*, 2012

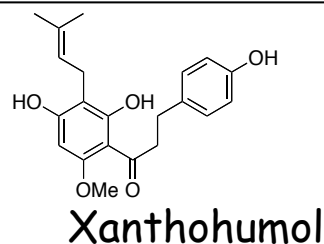


EGFR過剰
合成致死誘導

V-ATPase

細胞生物学

Org. Lett. 2012



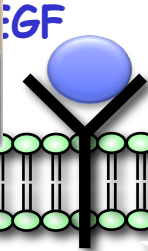
オートファジー
制御

Valosin
Containing
Protein
(VCP)

光親和性
ビーズ

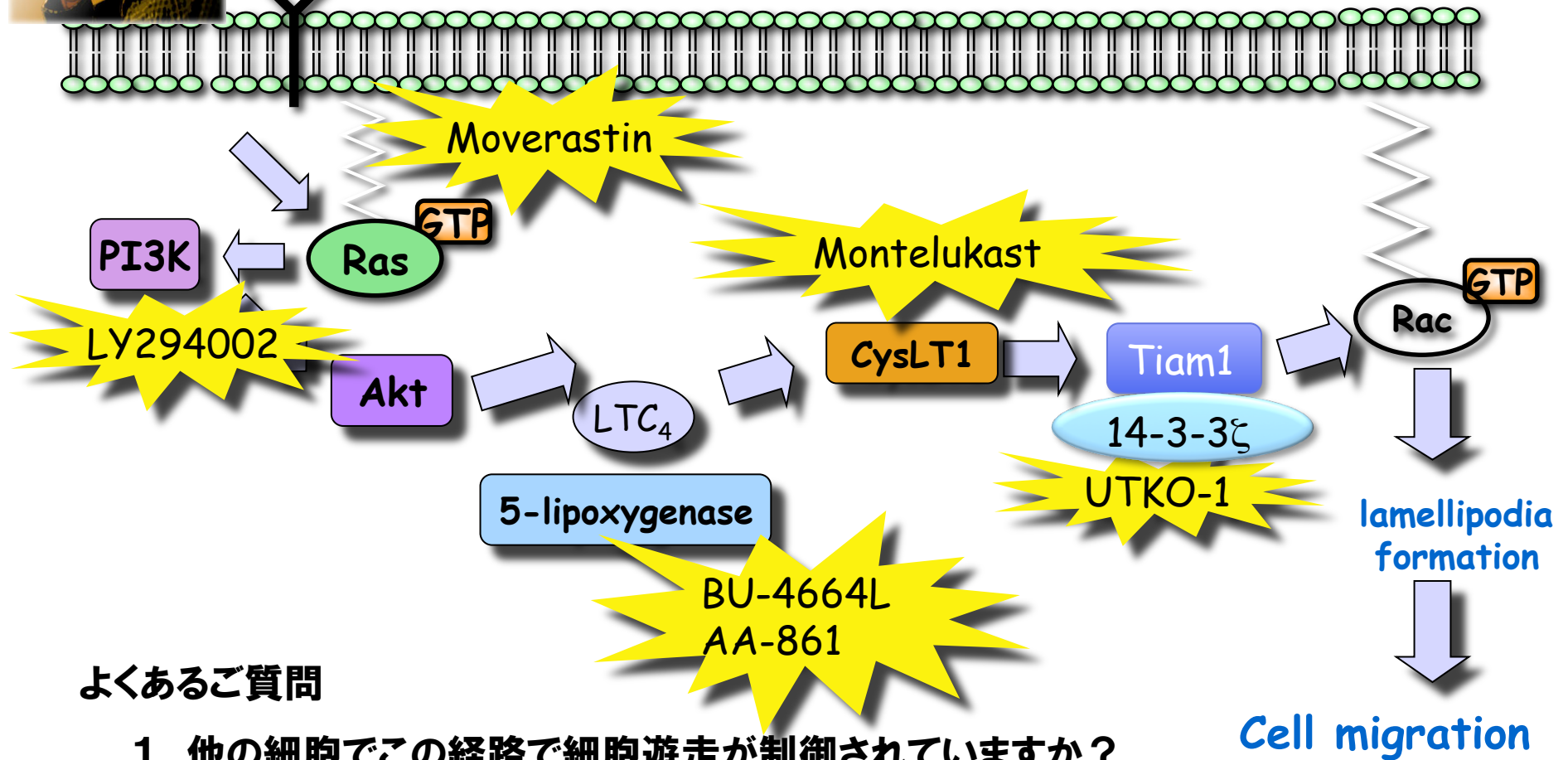
*ACS Chemical
Biology* 2012

ケミカルバイオロジー による細胞遊走機構解析



Takemoto Y et al. *Chem & Biol* 12: 1337-1347 (2005)

Kobayashi et al. *J. Biol. Chem.* 286: 39259-39268 (2011)



よくあるご質問

1. 他の細胞でこの経路で細胞遊走が制御されていますか？

がんの多様性、不均一性

様々な発症器官
(発現している分子が異なる)



×

遺伝子の変異

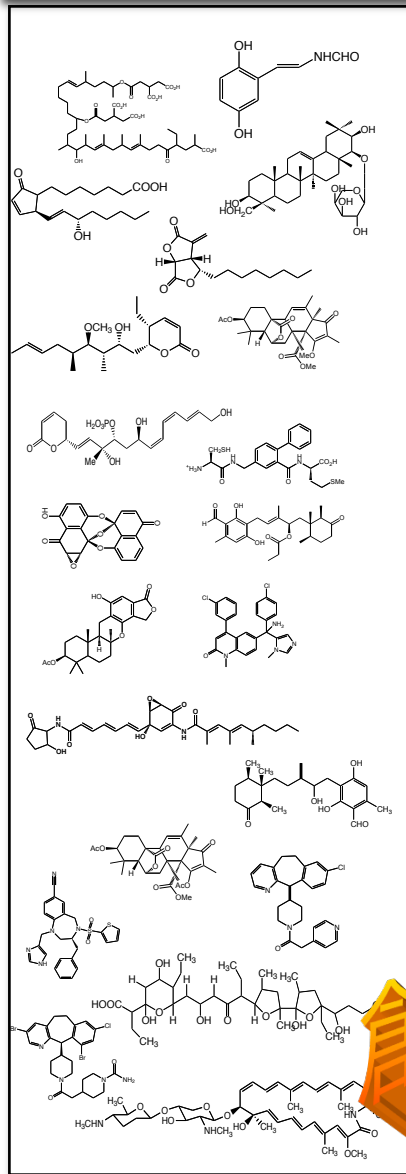


普遍性と多様性解析

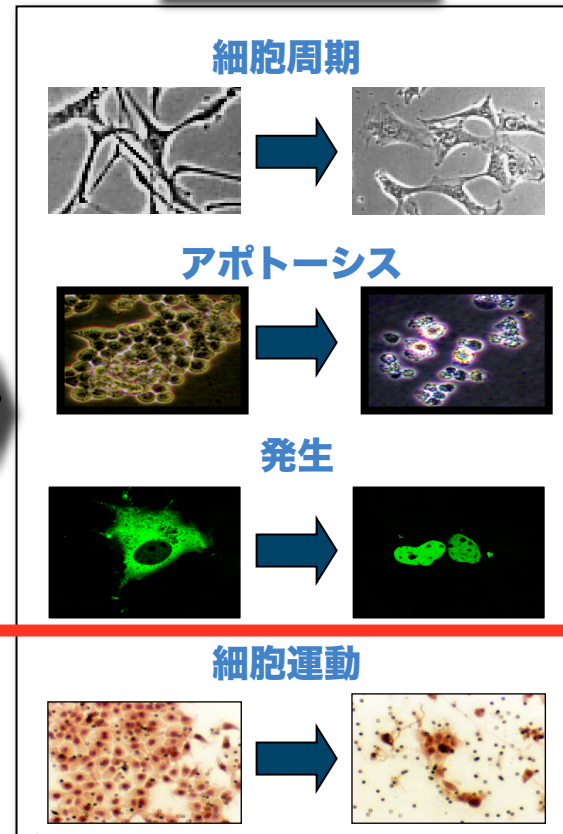
ケミカルシステムバイオロジー

ケミカルシステムバイオロジー

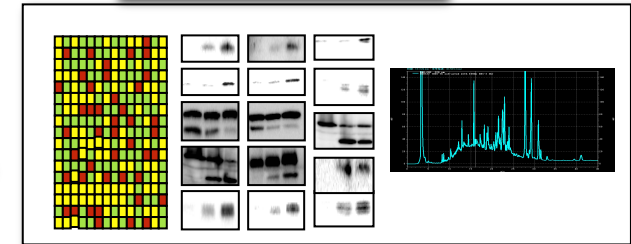
ケミカルライブラリー



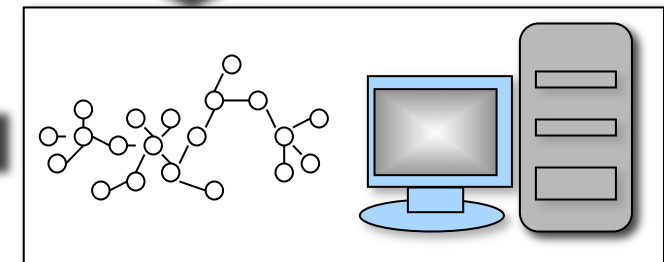
表現型解析



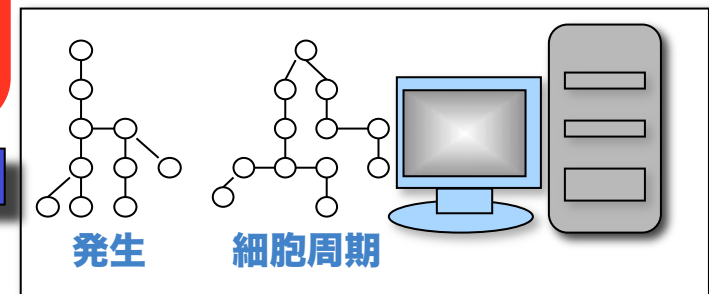
細胞応答解析



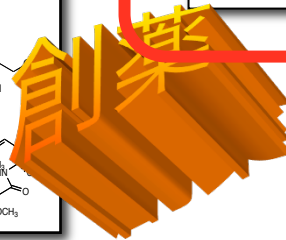
ネットワーク解析

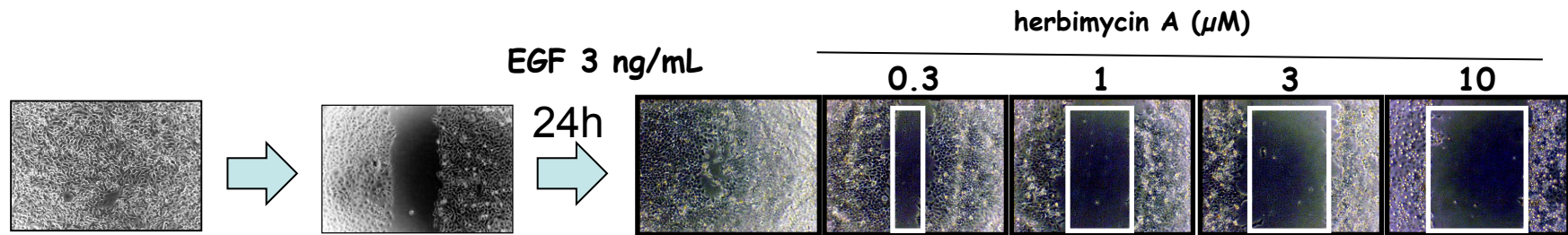


パスウェイ解析



生命機能 パスウェイ 構築





Compounds	Target	Compounds	Target
A23187	Ca ²⁺ ionophore	NSC95397	cdc25A
ionomycin	Ca ²⁺ ionophore	okadaic acid	PP1 and PP2A
actinomycin D	RNA synthesis	oligomycin	F1-ATPase
AG1478	EGFR	PD169316	p38
alendronate	FPP synthetase	SB203580	p38
risedronate	FPP synthetase	rapamycin	mTOR
bafilomycin A	V-ATPase	ALLN	Calpain
camptothecin	topo isomerase I	inostamycin	PI turn over
cycloheximide	protein synthesis	SB218078	Chk1
cytochalasin D	actin filament	SB415286	GSK-3
glucopiericidin A	-	SP600125	JNK
herbimycin A	HSP90	staurosporine	Protein kinase
radicol	HSP90	SU5402	FGFR
AA-861	5-Lipoxygenase	SU9518	PDGFR
JJ	-	tamoxifen	estrogen receptor
leptomycin B	CRM1	taxol	tubulin
LY294002	PI3K	vinblastine	tubulin
wortmannin	PI3K	trichostatin A	HDAC
MG132	proteasome	tunicamycin	glycosylation
MK-571	cysLT-R1	U0126	MEK
MK-886	FLAP	UTKO1	-
NDGA	Lipoxygenase	thapsigargin	Ca-ATPase
nigericin	K ⁺ ionophore	mevastatin	HMG-CoA reductase

ヒト扁平上皮がん(A431細胞)
 ヒト食道がん(EC17細胞, EC109細胞, TE8細胞, TT細胞)
 ヒト子宮頸がん(HeLa細胞)
 ヒト線維肉腫(HT1080細胞)
 ヒト大腸がん(Lovo細胞)
 マウス悪性黒色腫(B16細胞)
 ラット正常繊維芽細胞(3Y1細胞)

小分子化合物 × 濃度 × 細胞 / 遊走刺激
 46 種類 × 4 点 × 10 種類

▪ ツール : R (統計計算言語・環境)

▪ 階層的クラスタリング

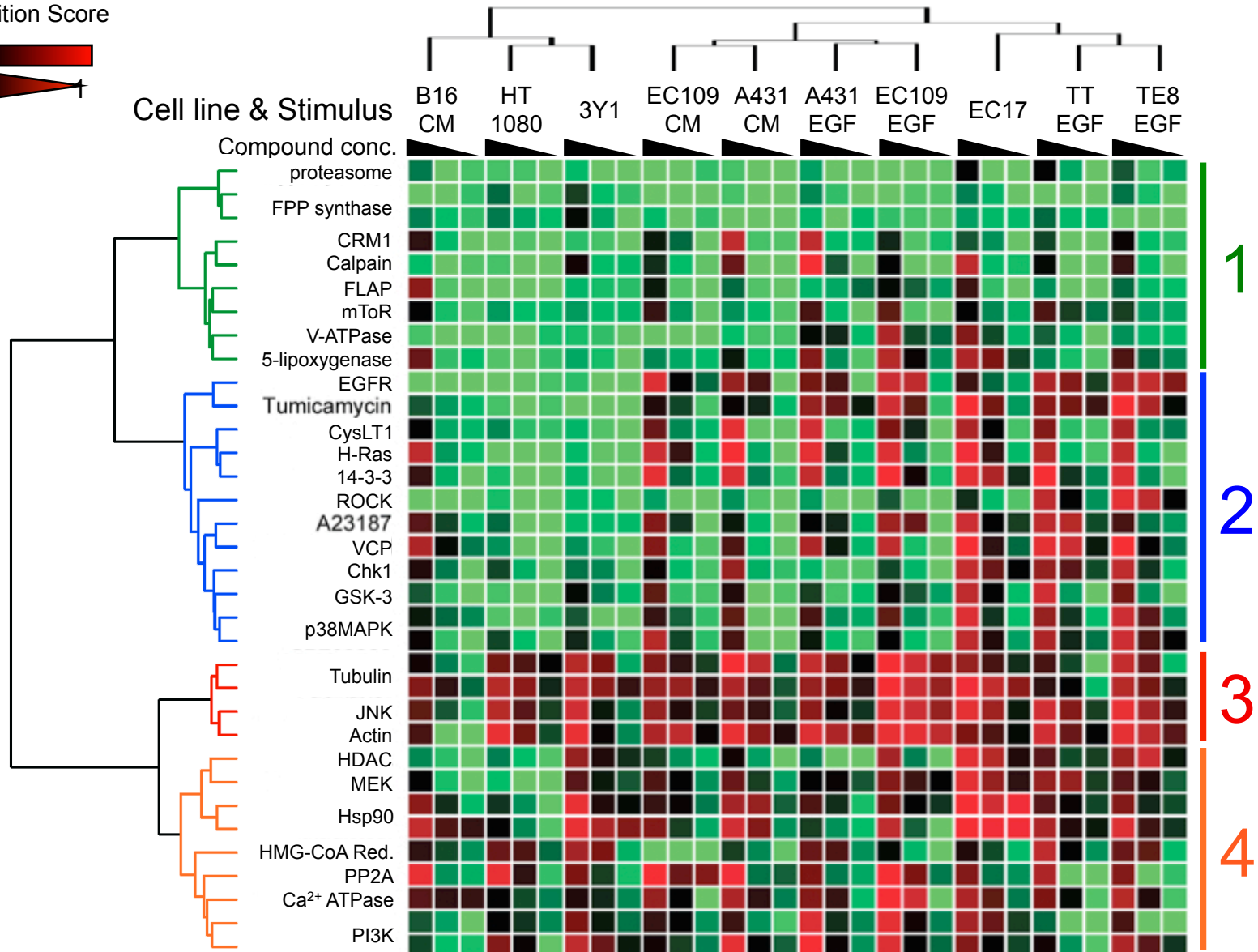
▪ 手法 : ウォード法

▪ 類似度 : ユークリッド距離

遊走阻害パターンのクラスター解析 (化合物ベース)

Magi S et al. *Scientific Reports* 2: 823 (2012)

Migration Inhibition Score

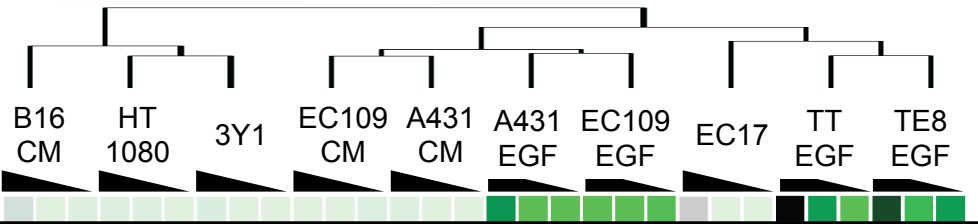


細胞遊走の形態：2つのモード

Migration Inhibition Score

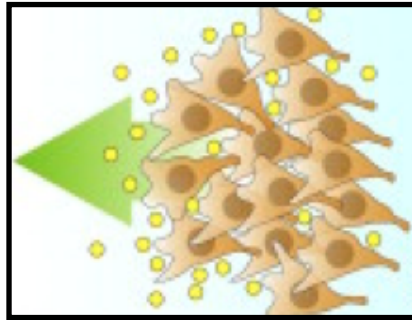


Cell line & Stimulus
Compound conc.



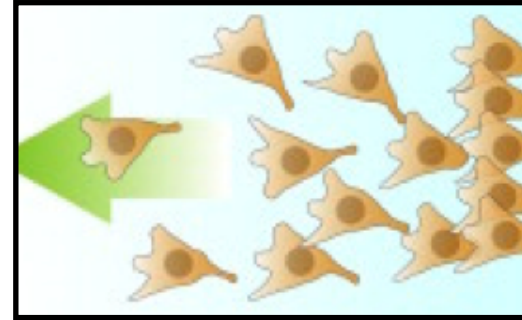
Collective migration

- 細胞-細胞間接着を伴う

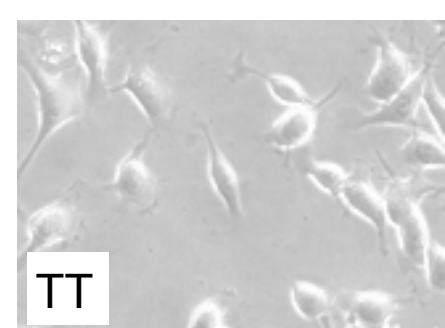
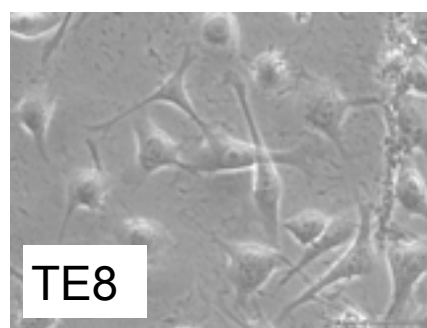
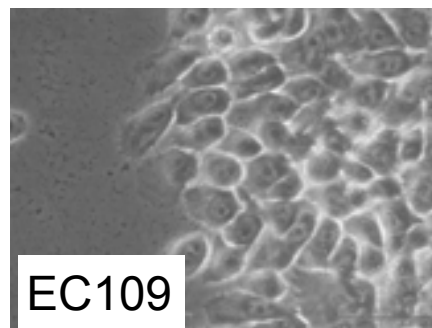
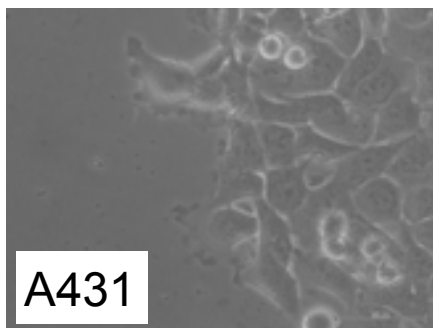


Individual migration

- 細胞-細胞間接着を伴わない



(Carmona-Fontaine, et al. *Dev. Cell*, 2011,挿絵)



A431

EC109

TE8

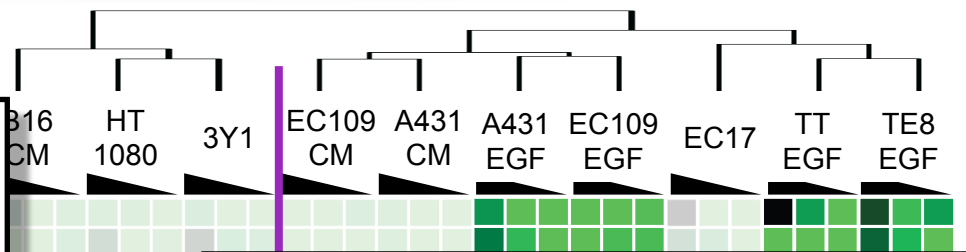
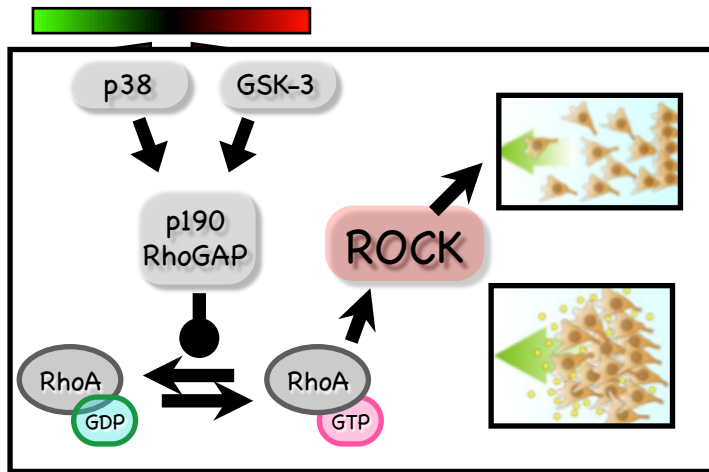
TT

集団的遊走 (collective migration)

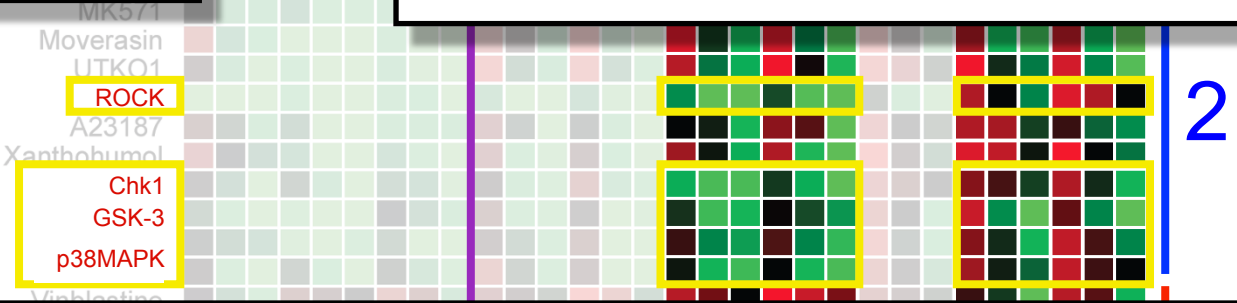
個別遊走 (individual migration)

細胞遊走の形態：2つのモード

Migration Inhibition Score

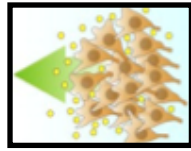


本手法を用いた解析は、細胞の遊走モードと特徴的な遊走制御分子を対応付けすることができる



Collective migration

- 細胞-細胞間接着を伴う
- 尾部の収縮が不必要



Individual migration

- 細胞-細胞間接着を伴わない
- RhoA, ROCKによる尾部の収縮

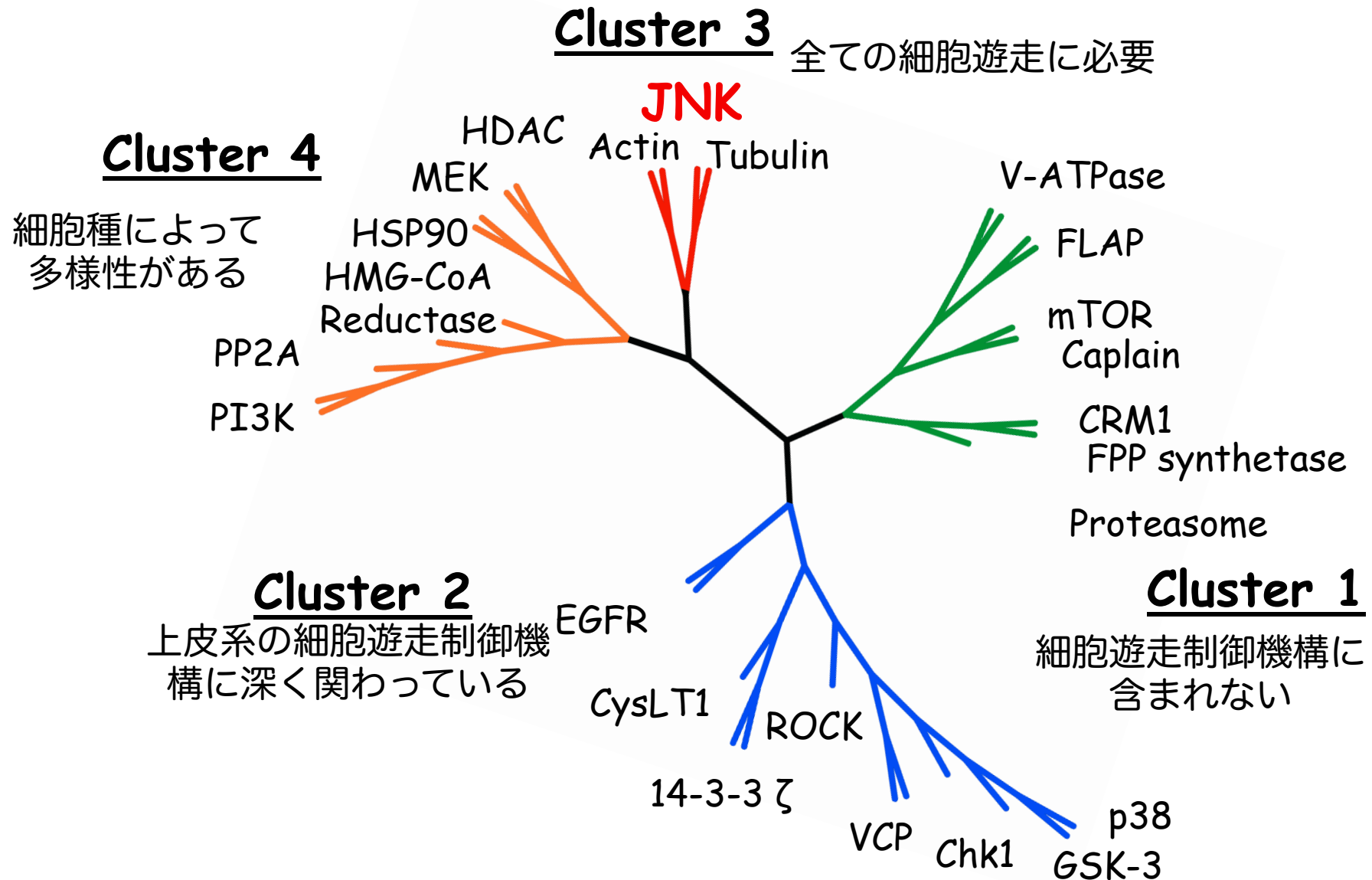


集団的遊走 (collective migration)

個別遊走 (individual migration)

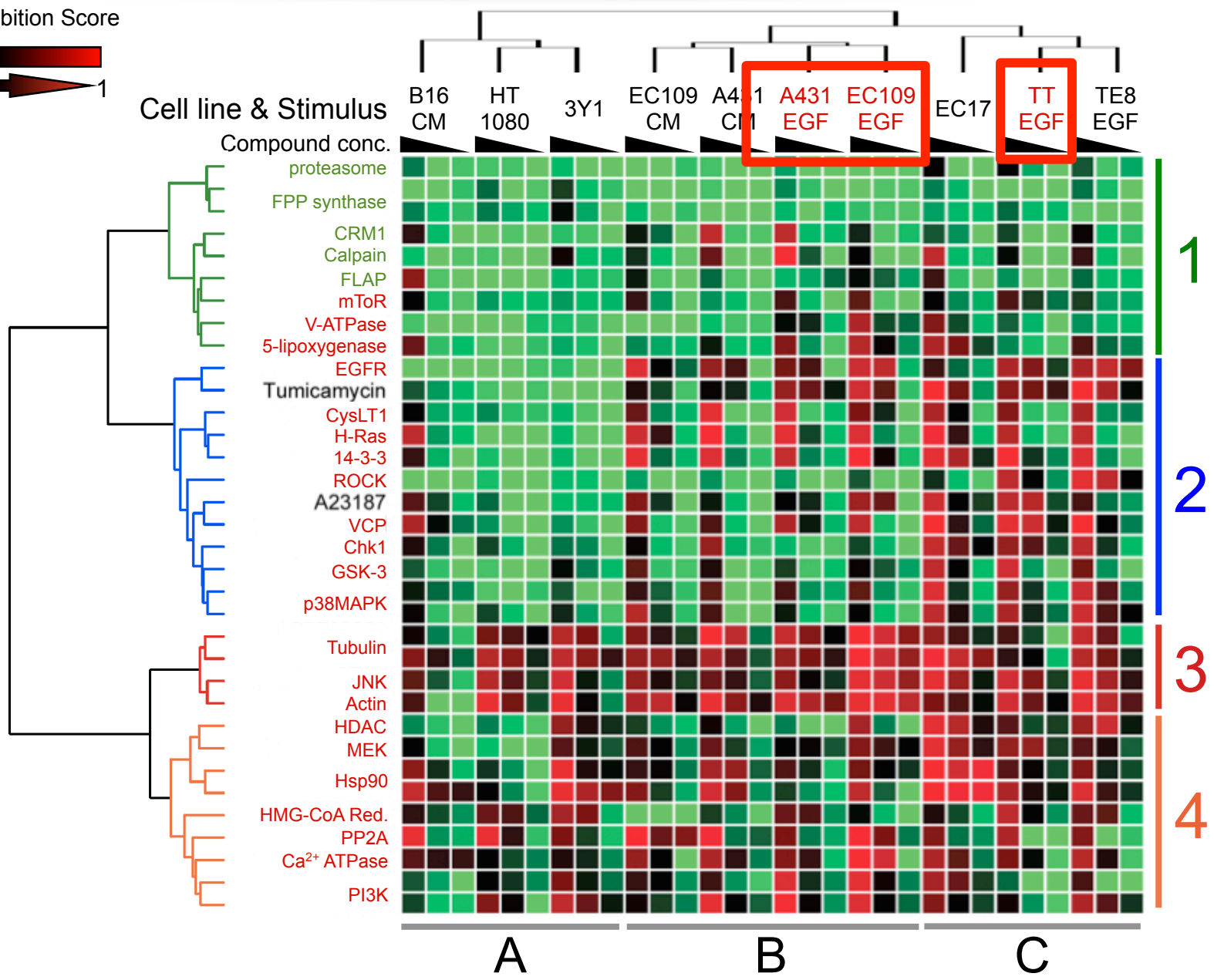
遊走阻害パターンのクラスター解析 (化合物ベース)

Magi S et al. **Scientific Reports** 2: 823 (2012)

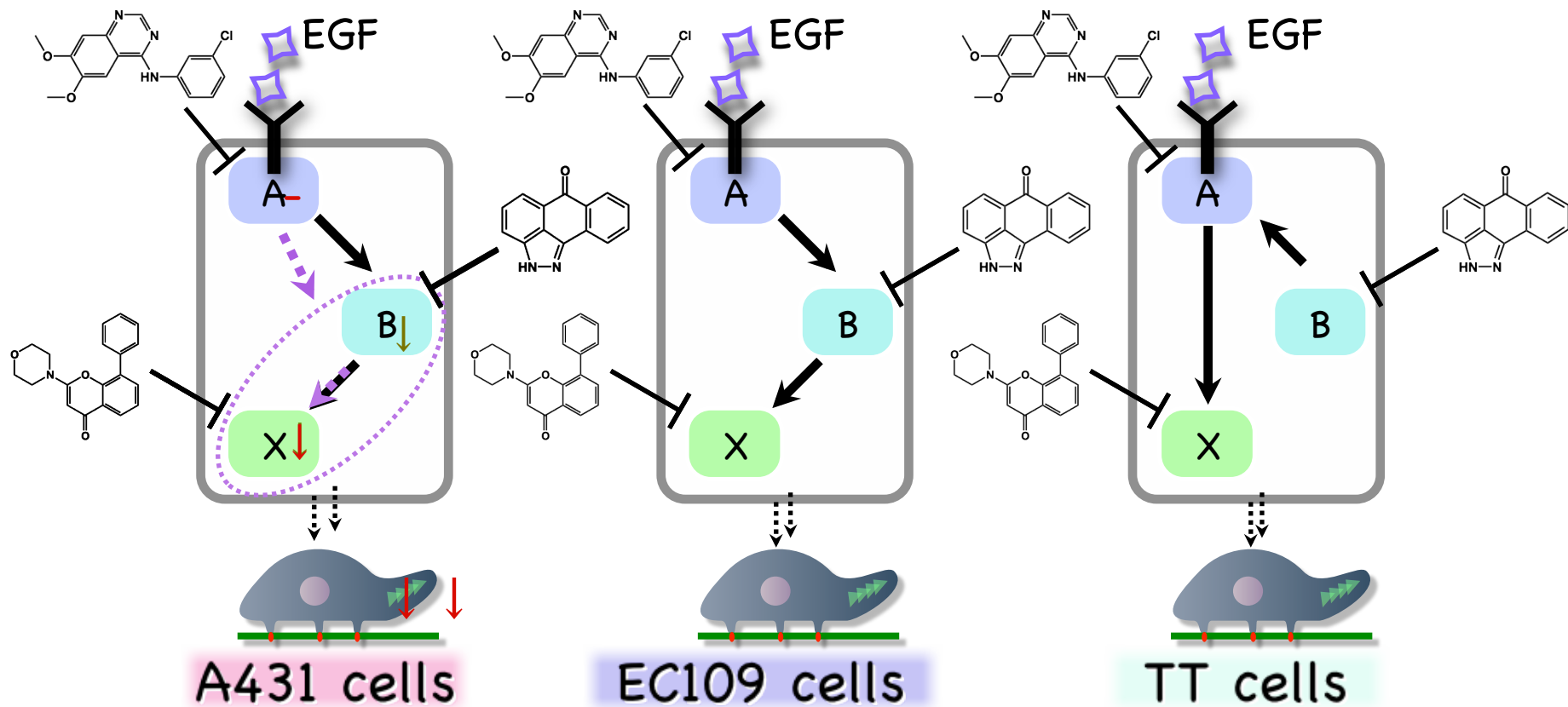


次の課題：分子は判ったが、パスウェイ関係が判らない！

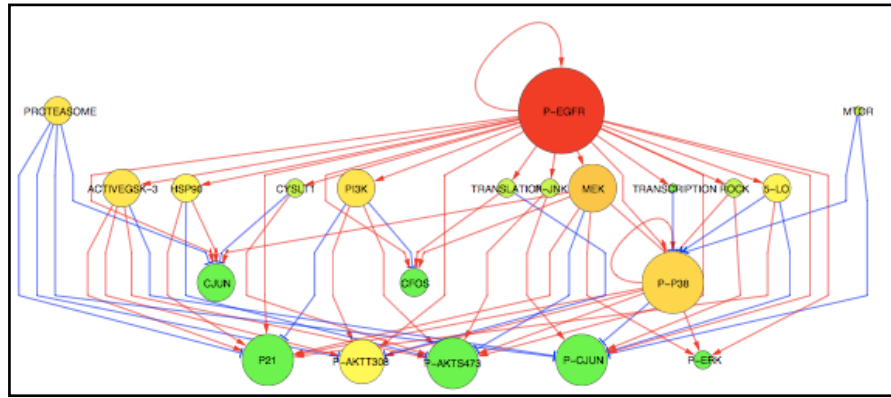
Migration Inhibition Score



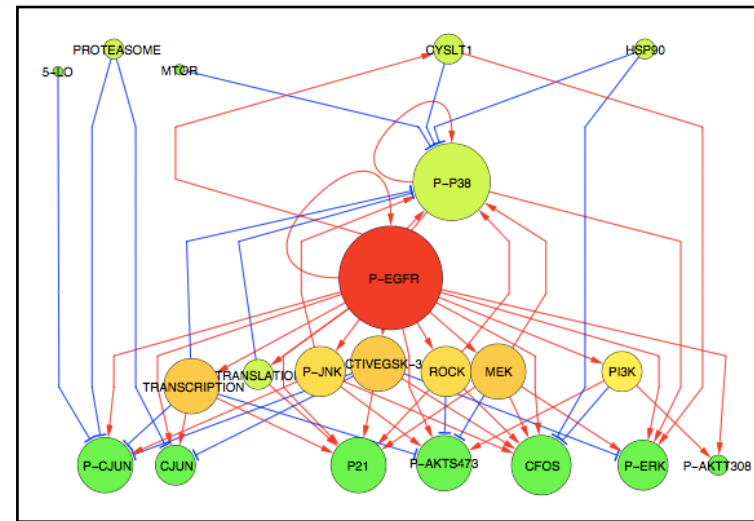
小分子化合物を用いたパスウェイ解析



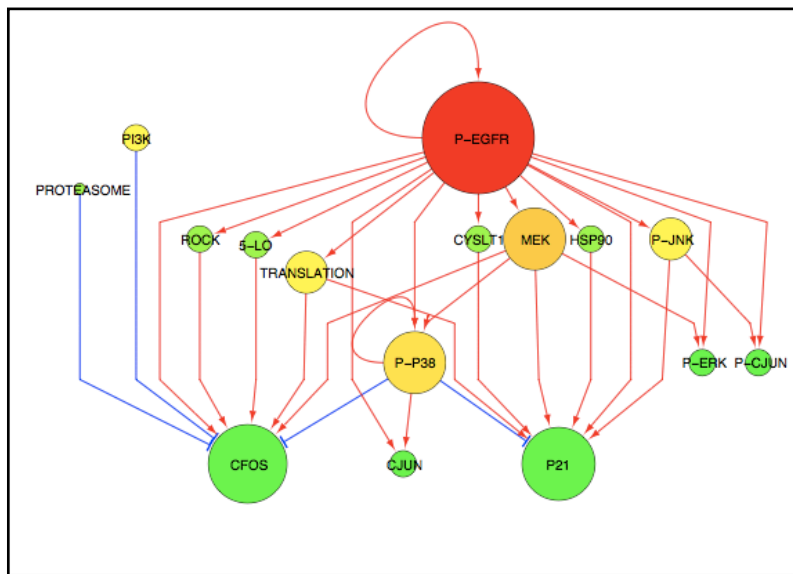
描画された3細胞の遊走制御パスウェイ



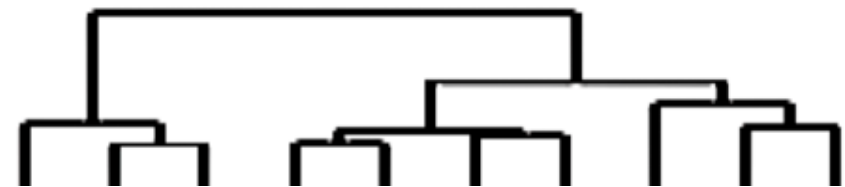
EC109 cells



TT cells



A431 cells



EC109 A431
EGF EGF

TT
EGF