

化合物を固定化しない低分子マイクロアレイとその利用法

叶 直樹

低分子(小分子)マイクロアレイは一般的に「特定の蛋白質と結合する低分子化合物をスクリーニングする」技術であり、基本的には低分子化合物の基板上への固定化が必要である。しかしここ数年の間に様々な技術の融合が図られ、「化合物の固定化を必要としない」低分子マイクロアレイの作成とその利用法が報告されている。化合物を固定化しない化合物マイクロアレイは、化合物マイクロアレイの一つの究極の形態である。今回はその中で、(1) B. Stockwell らにより報告された生分解性ポリマーに化合物を「埋めた (embed)」マイクロアレイの作成とその利用法、(2) S. L. Diamond らにより報告された、グリセロールの微細液滴に化合物を保持させたマイクロアレイの作成とその利用法に関して報告する。

紹介論文

- (1) Microarrays of small molecules embedded in biodegradable polymers for use in mammalian cell-based screens
S. N. Bailey, D. M. Sabatini*, and B. R. Stockwell* (Whitehead Institute, MA, and Columbia Univ., NY, USA) *PNAS* 101, 16144-16149 (2004)
- (2) Printing chemical libraries on microarrays for fluid phase nanoliter reactions
D. N. Gosalia and S. L. Diamond* (Univ. of Pennsylvania, PA, USA) *PNAS* 100, 8721-8726 (2003)

要旨

B. R. Stockwell らは、動物細胞中での低分子化合物の挙動をスクリーニングするためのプラットフォームとして、直径 200 μm の生分解性 poly-(D), (L)-lactide/glycerol 共重合高分子の微小ディスクに低分子化合物を埋め込んだ化合物マイクロアレイを作成した。この基板上で動物細胞を培養すると、化合物は少しずつ拡散して近傍の細胞に影響を及ぼすため、微小空間のイメージング解析技術と組み合わせると様々な表現型スクリーニングが可能である。彼らはこのプラットフォームを用いて、siRNA と低分子化合物の種々の組み合わせからなる合成致死スクリーニングを行い、TSC2 (tuberous sclerosis 2) 遺伝子のノックダウンが、低分子化合物 mabecin II の細胞に対する感受性を下げることを見出した。

一方、S. L. Diamonds らは低分子化合物を微小なグリセロール液滴としてマイクロアレイ化した。この基板に各種蛋白質溶液や試薬を吹きかけると、個々の液滴が融合することなしに蛋白質や試薬を拡散させることができる。いわば、一つ一つの液滴を超微小の反応容器として使うことができる。彼らはこのプラットフォームを用いた各種 caspase の阻害剤スクリーニングを行ない、合成化合物ライブラリー中から阻害剤を見出したので報告する。

Fig. 0. Stockwell らの低分子セルマイクロアレイ (small-molecule cell microarrays) 作成法

