

過剰発現プラスミド導入酵母と DNA マイクロアレイ法を組み合わせ て低分子化合物—蛋白質相互作用を予測する

齊藤安貴子

低分子化合物の細胞内ターゲットを決定することは、薬剤開発及び生物学的ツールの開発という点からも非常に重要である。もちろん我々を含む多くのグループがその課題に取り組んでおり、様々な手法が報告されている。Schreiber らは、2004 年に rapamycin の *Saccharomyces cerevisiae* に対する生育阻害をキャンセルするような低分子化合物の探索を行い、その相互作用から TOR signaling network の新たなコンポーネントの発見に至っている(参考文献1)。彼らは、その研究を一步進め、それぞれ異なる蛋白質を過剰発現している出芽酵母を低分子化合物で処理し、DNA マイクロアレイを用いてモニターすることにより、低分子化合物のターゲットを(比較的?)簡単に決定できるような包括的な手法の開発を行った。

紹介論文

“Microarray-based method for monitoring yeast overexpression strains reveals small-molecule targets in TOR pathway.” Butcher, B. A., et al. & Schreiber, S. L.* (Harvard Univ.; Broad Institute of Harvard and MIT) *Nature Chemical Biology*, 2, 103-109 (2006)

要旨

~3900 種のそれぞれ異なる過剰発現プラスミドを導入した出芽酵母を低分子化合物で処理し、DNA マイクロアレイを用いてモニターすることにより、低分子化合物の細胞内ターゲットを簡単に決定できるような包括的な手法の開発を行った。今回は、低分子化合物として TOR の阻害剤である rapamycin を用い、この手法の有用性を示した。また、同方法を用いて rapamycin の生育阻害活性を抑制する低分子化合物 LY-83583(生育阻害濃度の rapamycin 存在下、低分子化合物を加えて酵母の生育を観察するスクリーニングにより同定された)の細胞内ターゲットを決定した。その結果、rapamycin と LY-83583 の双方に感受性が高く、それぞれの化合物により逆の制御を受ける6種類の蛋白質が同定され、そのうち4種類がミトコンドリアで機能する蛋白質であったことから、rapamycin 感受性は、ミトコンドリア呼吸に関係していることが示唆された。

参考論文

- 1) “Finding new components of the target of rapamycin (TOR) signaling network through chemical genetics and proteome chips.” Huang, J., et al. & Schreiber, S. L.* (Harvard Hughes Medical Institute, Harvard Univ.; Yale Univ.; Univ. of California) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **101**, 16594-16599 (2004).
- 2) “Discovering modes of action for therapeutic compounds using a genome-wide screen of yeast heterozygotes” Lum, P. Y.*, et al. & Shoemaker, D. D. (Merck & Co., Inc.他) *Cell*, **116**, 121-137 (2004).