

Cell-based high-content screening と標的分子予測化の統合

川谷 誠

創薬研究において、細胞表現型をベースにした high-content screening (HCS) は、細胞に対する薬効や毒性を直接評価できるが、ヒット化合物の作用機序（標的）を特定することは一般的に困難である。一方、近年の細胞イメージング技術の発展により、表現型解析の自動化、定量化が可能になってきた。今回、Cell-based HCS から得られるデータをコンピュータ解析(因子分析)し、化合物構造情報と組み合わせることにより、ヒット化合物の作用標的を予測する論文が発表されたので紹介する。筆者らは、薬剤処理によって変化する“DNA (核)の状態”に着目し、36 の観測パラメータを因子分析することで生物活性に相関するプロファイリングが可能となり、ヒット化合物の作用標的を予測できることを明らかにしている。

紹介論文

Integrating high-content screening and ligand-target prediction to identify mechanism of action.

Young, D.W. et al. (Novartis, MA)

Nature Chemical Biology, 4, 59-68 (2008)

要旨

HCS は、化合物の薬効・毒性と相関する多数の表現型データが同時測定できることによって新薬発見につながる。HCS 研究は主として表現型データの膨大な情報量を伴い、いかに生物活性と相関する情報として分析するかが重要である。今回、我々は細胞表現型の特徴づけや化合物活性のプロファイリングをするために因子分析を導入した。この手法により、生物活性相関情報を保持しつつ膨大な情報量を減少でき、表現型データを基にした変数は生物学的に識別できる有意性をもっていた。我々は、化合物ライブラリーをプロファイルするために細胞周期を規定できる蛍光マーカーを使って細胞染色画像データを因子分析し、活性化化合物を 7 つの表現型カテゴリーに分類した。そして、ヒット化合物の表現型プロファイル、化合物類似性や予測される結合タンパク質を比較した。様々な異なる記述子を統合することで、効率的に化合物の作用機序を推定することが可能になることを示す。

参考論文

Cellular imaging in drug discovery. Lang, P. et al. (Serono Pharmaceutical Research Institute, Switzerland). Nat. Rev. Drug Discov., 5, 343-356 (2007)

Cell-based high-content screening of small-molecule libraries. Korn, K., and Krausz, E. (Max Planck Institute, Germany). Curr. Opin. Chem. Biol., 11, 503-510 (2007)