

## Cell-based kinetic profiling を用いた化合物の標的の推測

室井 誠

生理活性物質の標的分子を解析する為に多次元の表現型を利用したプロファイリング法が利用されてきた。古くは NCI や癌研で行なわれているがん細胞に対する増殖感受性をプロファイリングが有名であるが、これらによって V-ATPase 阻害剤や PI3 キナーゼ阻害剤が発見された。以降、遺伝子発現に及ぼす作用を利用した Connectivity map や顕微鏡のデータをもとにした解析系が開発されるようになった。これらの手法では、通常、化合物の処理時間を 1 点で解析を行なうが、今回紹介する論文では、電気抵抗を測定するシステムを組み、表現型を継時的に記録することによって、マルチターゲットの標的を持つ化合物やキネティック的に作用の異なる化合物の作用をより区別できる様に工夫されている。

### 紹介論文

Kinetic Cell-Based Morphological Screening: Prediction of Mechanism of Compound Action and Off-Target Effects.

Yama A. Abassi, et al. & Xiao Xu\*. (ACEA Biosciences, CA)

Chemistry & Biology, 16, 712-723 (2009)

### 要旨

小分子化合物の作用を測定する為に電気抵抗を利用した細胞系を利用したキネティックプロファイリングを報告する。この非侵襲的手法では生物活性物質に対する応答を持続的にサンプリングが可能であり、また、キネティックプロファイリングが化合物と細胞の一時的な相互作用に関する情報を与える。FDA 認可化合物、試薬、天然物を含むスクリーニングライブラリーを用いて検討した。同じ様な作用を持つ化合物は、同様な抵抗に基づく時間依存的細胞応答性プロファイル (impedance-based time-dependent cell response profile: TCRPs) を示した。本系をもちいて、既存薬剤の作用標的を示し、既に報告があるが COX-2 阻害剤 celecoxib の Ca 調節作用を確認したほか、monastrol の付加的な作用を見いだした。また、新しい分裂阻害剤を同定、キャラクタライズした。これらは TCRP をもちいたアプローチが小分子化合物の予想メカニズムに関する情報を与えることを示している。