

トランスクリプトーム解析による薬剤作用及び抵抗性メカニズムの同定

近藤恭光

薬剤の細胞内における生理的な標的を同定することは、ケミカルバイオロジーにおいて重要な課題である。標的同定の方法としては、大きく二つのクラス、分子遺伝学的手法に基づく方法と薬剤と標的タンパク質とのアフィニティーに基づく方法に分けられる。分子遺伝学的手法に基づく方法の一つとして、薬剤を細胞に過剰に与え、その薬剤に対する耐性を獲得した細胞クローンを分離し、変異が生じた遺伝子を同定する方法がある。この方法では、薬剤耐性を引き起こす変異遺伝子をどうやって同定するのかということがこの方法の中で最も大変なところである。近年のシーケンス技術の発展によりゲノムワイドでの配列決定が可能となり、薬剤の標的同定にも革命をもたらすものと思っていたところ、この論文で実際に、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析による薬剤同定の proof-of-concept が成された。標的分子が既知である BI 2536 (PLK1 阻害剤) と bortezomib (プロテアソーム阻害剤) を用いて、それぞれに耐性を示すヒト細胞クローンから変異遺伝子をトランスクリプトーム解析した場合、どれくらいの割合で実際の標的分子の変異が現れるのか、いくつか見つかる変異遺伝子の中から実際の標的をどう絞り込んでいったらいいのかなど、我々に有用な情報を提供してくれている。

紹介論文

Using transcriptome sequencing to identify mechanisms of drug action and resistance

S.A. Wacker¹, B.R. Houghtaling¹, O. Elemento² & T.M. Kapoor¹

(¹Laboratory of Chemistry and Cell Biology, The Rockefeller University, New York, USA,

²Institute for Computational Biomedicine, Weill Cornell Medical College, New York, USA)

Nature Chemical Biology, **8**, 235-237 (2012)

要旨

ヒトの細胞における薬物作用メカニズムを明らかにすることは重要な課題である。我々は、多剤耐性クローンを分離し、トランスクリプトームシーケンスによりそれぞれのクローンの変異を見つけ出すアプローチについて述べる。細胞毒性を示す抗がん剤 BI 2536 と bortezomib を用いた proof-of-concept 研究によって我々が示すように、複数のクローンに共通した変異のさらなる解析は薬剤の生理的ターゲットを同定し、間接的な耐性メカニズムを明らかにする。

参考論文

Identification and validation of protein targets of bioactive small molecules

D.V. Titov & J.O. Liu, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 1902-1909 (2012)

Recent advances and method development for drug target identification

J.N.Y. Chan, C. Nislow & A. Emili, *Trends Pharmacol. Sci.*, **31**, 82-88 (2009)