

マスサイトメトリーによる高次元の包括的解析

須藤龍彦

in vitro の HTS が医薬の候補化合物の発見を加速しているにも拘らず、承認される薬は急激に減少している。候補化合物が承認に結びつかない大きな要因のひとつとして、探索系に使用される条件とヒトの生理的な環境との乖離がある。そこで今回は、微量サンプル（例えばヒトの生検由来のひとつの細胞）の強力な解析法として導入されつつあるマスサイトメトリーを概説し、この方法の発展型として、効率を格段に上げて、創薬、診断、治療戦略への応用を可能にする barcode 技術の概念と実施例を紹介する。生命現象の網羅的解析の一つの大きな流れになるのではないかと考えている。

紹介論文

“Multiplexed mass cytometry profiling of cellular states perturbed by small molecule regulator.” Bodenmiller B., et al. and Nolan GP. Dept. Microbiol. and Immunology, Stanford Univ. USA. CA. USA *Nature Biotechnology* 30, 858-867 (2012)

要旨

マスサイトメトリーは、生理活性物質のヒトサンプルに対する効果を、単一細胞レベルでも高次元に定量出来る。しかし、これまでは、一度に 1 サンプルしか出来ないという制限があった。そこで、ここでは、n 種の金属タグを用い最多 2^n サンプル同時に解析可能な mass-tag cellular barcoding (MCB) による効率化について発表する。7 つのタグと 96 穴プレートを用いて、peripheral blood mononuclear cell (PBMC) におけるシグナルの動的変化と細胞間相互作用、8 人のドナーから提供された PBMC の差異、そして 27 種の阻害剤の効果について MCB を用いて解析した。それぞれの阻害剤に関して、96 の異なる条件で、PBMC に含まれる 14 種類のそれぞれの細胞中の 14 のリン酸化状態、つまり延べ 18,816 のリン酸化レベルを一度に定量した。この方法を用いた高次元で包括的なデータ取得は、細胞間と情報伝達経路間の情報の流れの解析を可能にし、PBMC における阻害剤標的を再評価し、off-target も明らかにした。この MCB は、創薬、前臨床およびヒト疾患研究に役立つはずである。

参考文献(いずれも紹介論文のグループ)

1: “From single cells to deep phenotypes in cancer” *Nature Biotechnology*, Review, 30, 639-647 (2012). 2: “Extracting a cellular hierarchy from high-dimensional cytometry data with SPADE” *Nature Biotechnology*, Analysis, 29, 886-891(2011). 3: “Single-cell mass cytometry of differential immune and drug responses across a human hematopoietic continuum” *Science*, 332, 687-695 (2011).