

Jan. 28, 2014

表現型を指標とした化合物の探索と遺伝学的なアプローチによる標的の同定**-次世代型 NAMPT 阻害剤の発見-**

表現型を指標とした化合物スクリーニングは、興味深い生理活性を有する化合物の発見や創薬への応用が可能な有用な化合物の創出につながる一方、化合物の標的の同定や作用機序の解明にしばしば多大な労力を必要とする。筆者等は化合物の標的の同定の手法として、RNAi を用いた遺伝学的なアプローチが有効であることを示した。すなわち、shRNA ライブラリーを用いて網羅的に遺伝子をノックダウンした後、目的の薬剤を添加し、セレクションを図る。その後、細胞を回収し、shRNA 内の配列を次世代シーケンサーにより解析することで、薬剤に感受性を示す遺伝子を同定することが可能となる。筆者等は本手法により、作用機序が不明であった STF-118804 の標的遺伝子を同定した。物理的な相互作用による化合物の標的の同定が困難な際には、このような手法は有効であると考えられる。

紹介論文

Next-Generation NAMPT Inhibitors Identified by Sequential High-Throughput Phenotypic Chemical and Functional Genomic Screens

Matheny, C.J. et al and Cleary, M.L. (Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA)

Chemistry & Biology 20, 1352-1363 (2013)

要旨

筆者等は急性白血病細胞 (ALL) に対し細胞毒性を示す化合物の探索を行い、STF-118804 を得た。次に shRNA ライブラリーを用いて網羅的に遺伝子のノックダウンを行い、STF-118804 の感受性の変化を検討した。その結果、NAD 生合成経路の律速酵素である NAMPT (nicotinamide phosphoribosyl transferase) のノックダウンにより STF-118804 の感受性が増加することを見出した。実際に STF-118804 は *in vitro* で NAMPT を阻害し、また STF-118804 による細胞死の誘導はニコチン酸の添加により抑制された。更に STF-118804 は xenograft モデルでも ALL に対し抗腫瘍活性を示した。以上の結果より、RNAi を用いた遺伝学的なアプローチは、表現型を指標とした化合物スクリーニングからのヒット化合物の標的の同定、及び作用機序の解明に有効であることが示された。