

## 細胞増殖における薬剤濃度依存性グラフから読み取れる情報

室井 誠

薬剤の作用解析において細胞増殖阻害濃度を決定する際には、WST-8 試薬などを用いて細胞の増殖曲線を書く。この場合、薬剤の評価には、増殖を 50%阻害する濃度である IC50 が評価に用いられることが多い。がん細胞パネルでは、IC50 を用いて薬剤プロファイルをすることによって、薬剤の標的をも推測することができる。しかし、実際に増殖曲線を書かせると、細胞の種類によって IC50 が異なることの他に、増殖曲線の傾きが異なったり、阻害の度合いが様々だったりすることが往々にして生じる。今回は、増殖曲線からもう少し多くの情報が得られることに言及した論文があったので紹介する。

### 紹介論文

Metrics other than potency reveal systematic variation in responses to cancer drugs

Mohammad Fallahi-Sichani, Saman Honarnejad, Laura M Heiser, Joe W Gray & Peter K Sorger

(Harvard Medical School, Cambridge, MA)

Nat. Chem. Biol., 9, 708-100 (2013)

### 要旨

抗がん剤に対する細胞応答の大規模解析では、通常 IC50 (50%阻害濃度) で表される効果が着目される。それは IC50 が、薬剤の効果の有無や細胞の感受性の有無での、最も重要な違いであると考えられているからである。我々は濃度依存曲線の傾き、曲線下の面積、最大効果濃度 (Emax) の解析を含む、多変数解析法を用いた。そこで、これの幾つかのパラメータが細胞株に、また、他のパラメータが化合物のクラスに、呼応して変化しているのを見いだした。細胞周期に作用する阻害剤では、Emax が、必ずではないが、しばしば細胞分裂速度と相関した。Akt/PI3K/mTOR 経路を標的とする薬剤では、濃度依存曲線は大抵、浅い形状であった。古典的な薬学ではこの現象を説明できないが、1細胞解析ではこの現象が、標的分子の阻害の程度と、明らかに、また、個々の細胞の変化に呼応していることを示すことができた。薬剤の強さではなく他のパラメータの薬剤応答を、比較分析において、特に、IC50 に近いまたはそれ以上の濃度においては、考慮に入れるべきである。