

がん細胞の遺伝子発現レベルと薬剤感受性と相関から薬剤作用機序を探る

室井 誠

NCI や JFCR のがん細胞パネルのようにがん細胞の感受性を比べることによって、薬剤の標的分子を推測する手法は広く用いられてきた。また、connectivity map のように薬剤による発現タンパク質の変化を利用した薬剤の標的推定法もよく用いられている。これらのプロファイリング法では、可能性の高い標的として複数の候補が選出されるが、他のプロファイリング法と組み合わせることが効果的である。そのほか、バイオインフォマティクスを用いて、特徴的な遺伝子（産物）の発現を手掛かりに標的を推測することことも行われている。

今回米国ブロード研究所で、細胞パネルの薬剤の感受性のパターンと細胞株の基本的な遺伝子発現を用いたバイオインフォマティクスを応用して、薬剤の作用標的、作用機作を推測する論文が発表されたので紹介する。

紹介論文

Correlating chemical sensitivity and basal gene expression reveals mechanism of action.

Rees MG, Seashore-Ludlow B, Cheah JH, Adams DJ, Price EV, Gill S, Javaid S, Coletti ME, Jones VL, Bodycombe NE, Soule CK, Alexander B, Li A, Montgomery P, Kotz JD, Hon CS, Munoz B, Liefeld T, Dančík V, Haber DA, Clish CB, Bittker JA, Palmer M, Wagner BK, Clemons PA, Shamji AF, Schreiber SL. (Broad Institute, Cambridge, MA)

Nat. Chem. Biol., 2015 Dec 14. doi: 10.1038/nchembio.1986.

要旨

小分子化合物処理や遺伝子操作による細胞内の発現応答の変化は、未知と既知の作用メカニズムを結びつけることのできる特徴となる。基礎的な遺伝子発現の差異と、多くの細胞株に対する小分子感受性のパターンが相関し、それが作用機序の知られていない化合物の作用を明らかにすると考えられる。この考えを検証するために、我々は 823 種の異なる人がん細胞株に対する 481 化合物の感受性のパターンと約 19,000 の基礎的な転写レベルの相関をとり、特異的な外れ値を同定した。この仮定で、多くの新奇な作用に関する見識を得た。その中には、活性化メカニズム、細胞のトランスポーターや直接のタンパク質標的が含まれていた。我々は、もともとは乳がん幹細胞の選択的細胞毒性の表現型スクリーニングで得られた ML239 が、fatty acid desaturase 2 (FADS2) の活性化を通して作用していることを見出した。これらのデータ、解析ツールは Cancer Therapeutics Response Portal を通して研究のコミュニティーで利用可能である。