

## 細胞形態変化を指標とした 生理活性物質の探索

二村 友史、長田 裕之  
理研CSRS・ケミカルバイオロジー



### 形態変化を収集したデータベースがあれば・・・

標的分子	薬剤	表現型
Protein A	Compd A	
Protein B	Compd B	
Protein C	Compd C	
Protein D	Compd D	
Protein E	Compd E	
Protein C	Unknown X	
新規作用?!	Unknown Z	

簡便に化合物の作用を予測し、既知物質のふるい落としが可能

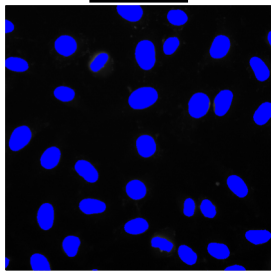
**“表現型プロファイリング”**

vehicle		tsNRK	HeLa	ICRF193 BNS22	TOP2 cat.		
latrunculin cytochalasin jasplakinolide	Actin			geldanamycin radicicol	HSP90		
vinblastine nocodazole taxol	Microtubule			lactacystin			
terpendole monastrol							
cycloheximide reveromycin				leptomycin B	CRM1		
actinomycin D toyocamycin	RNA syn.			briferdin A	ARF-GEF		
aphidicolin doxorubicin etoposide	DNA syn.			nigericin monensin	Metal chelate		

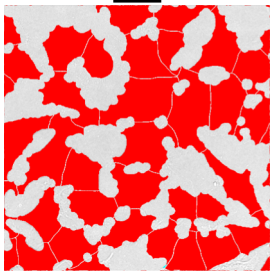
典型的な抗がん作用は「目視(Eye)」で分類可能

### INCA2000を使った細胞形態の数値化

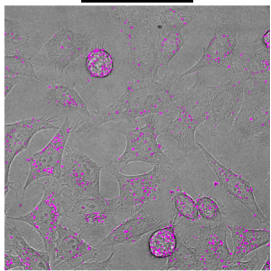
**Nuclear**




**Cell**




**Granular**




↓ 12パラメータの数値化



- 1) 面積
- 2) 数
- 3) 真円率
- 4) 蛍光強度
- 5) 長軸・短軸比
- 6) 周辺長



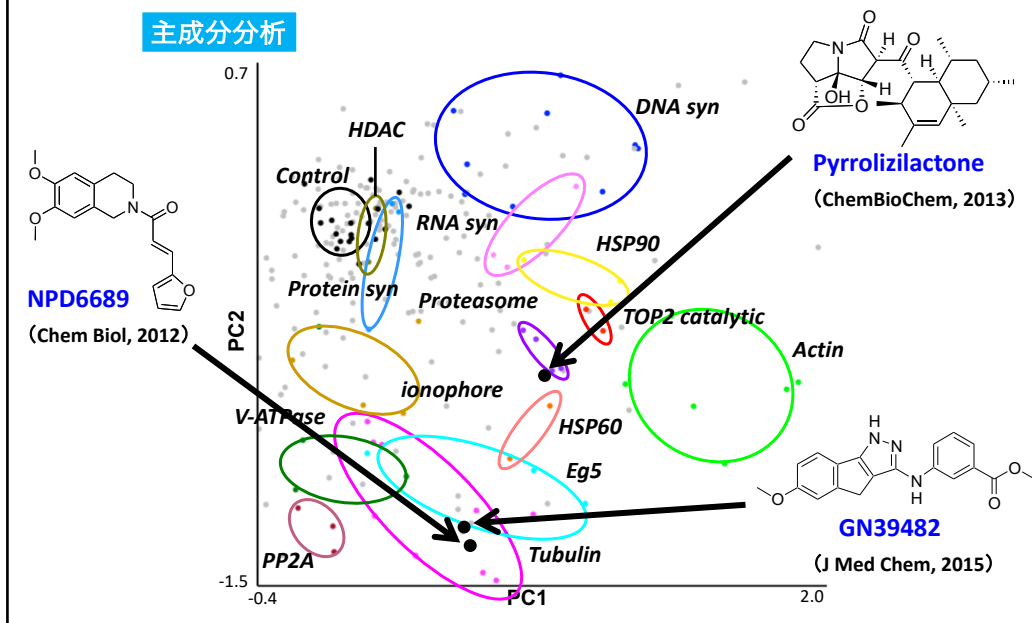
- 7) 面積
- 8) 真円率
- 9) 長軸・短軸比
- 10) 周辺長



- 11) 面積
- 12) 数

## モルフォベースの構築と応用

### 主成分分析



## イネいもち病

### イネいもち病：イネに発生する重要病害

- ◆ 経済的損失：数百億円／年
- ◆ 品質・食味の劣化
- ◆ 冷害の年には特に被害が甚大（1993年米騒動）



### 病原菌：糸状菌 *Pyricularia Oryzae*

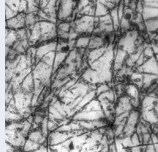
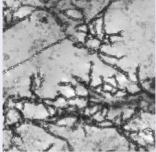
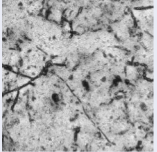
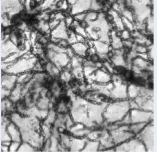
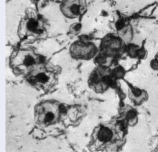
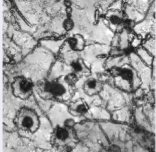
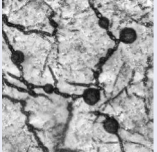
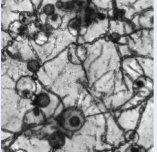


抗生物質：ポリオキシシン、カスガマイシン  
 有機リン：IBP、EDDP  
 メラニン生合成阻害：カルプロバミド、ピロキロン  
 ストロビルリン系：アゾキシストロピン  
 植物防御機構活性化剤：プロベナゾール

ほとんどの殺菌剤で耐性菌の出現が報告

既存薬と骨格や作用の異なる抗真菌物質が必要

## イネいもち病菌 *P. oryzae* の8種の形態変化

	Normal hyphae	Short	Toxic	Beads
表現型				
化合物	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehicle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miconazole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amphotericin B</li> <li>• Reveromycin A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligomycin A</li> <li>• Bafilomycin A</li> <li>• Folimycin A</li> </ul>
	Swelling	Clear swelling	Black swelling	Mixed swelling
表現型				
化合物	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipopeptin A</li> <li>• Cystamycin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyoxin D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piericidin</li> <li>• Antimycin A</li> <li>• UK-2A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monensin</li> </ul>

## いもち病菌の形態判別モデルの構築

