

創薬研究のための スクリーニング学 実践テキスト

目次

序 3

序章 総論——ようこそ「スクリーニング学」へ! 新井好史 10

第1章 スクリーニングカスケード 25

1 スクリーニングカスケードの設定と戦略 新井好史 26

第2章 創薬アプローチ(ターゲット別) 35

1 Target-Based Screening と Phenotypic Screening 岡部隆義 36

2 酵素阻害(活性化) 武本 浩 42

3 受容体結合阻害(活性化) 村越路子 49

4 タンパク質-タンパク質相互作用(PPI)を標的とした創薬 小田上剛直 61

5 イオンチャネルをターゲットとしたスクリーニングの考え方 守口由紀子, 我謝徳一 67

第3章 アッセイ手法(検出・測定法別) 73

1 吸光度・濁度測定 佐藤朝実 74

2 発光法 桃井道子 81

3 蛍光法 高城多恵子, 笹又美穂 88

4 蛍光偏光 和田玲子 98

5 ELISA法 出井晶子 102

6 TR-FRET(HTRF と LANCE) 村越路子, 武本 浩 108

7	Alpha 技術による HTS	竹田浩之	115
8	質量分析 (MS) High-Throughput Mass Spectrometry (HTMS)	寺西文恵	120
9	ラジオアイソトープ (RI: 放射性同位元素)	佐藤秀樹, 村越路子	126
10	細胞イメージング	大野 研	132
11	物理化学的手法 特異的相互作用を評価するための定量解析	長門石 暁, 津本浩平	138
12	レポーターアッセイとその HTS への応用	片岡健輔	144
13	GPCR でよく使われるアッセイ	村越路子	150
14	イオンチャンネルをターゲットとした化合物スクリーニングの概要	日比野良祐, 関 梓	156
15	細胞毒性アッセイ	米倉慎一郎	161
16	タンパク質断片相補アッセイ	出井晶子	168

第4章 スクリーニング方法と結果の検証 175

1	アッセイ系評価	岡部隆義	176
2	スクリーニング実施評価	和田玲子	180
3	フォールスポジティブ・フォールスネガティブ	岡部隆義	185

第5章 化合物ライブラリー 193

1	化合物ソースの種類 (低分子, 中分子), DEL	神山 務	194
2	化合物管理 スクリーニングアッセイは化合物の分注からはじまる	高宮万里	202
3	化合物自動倉庫 導入に至る経緯と役割	濱田幸宣	209

第6章 プレートアッセイ関連技術 215

1	マイクロプレートアッセイ	村越路子	216
2	分注機の種類と特徴	樽井 寛	222
3	プレートリーダー	菅 郷志	227
4	アッセイに必要な周辺装置	笹又美穂, 村越路子, 内田 実	232

第7章 自動化（オートメーション）

237

- 1 概論—実験の自動化の歴史を知り新たな革新へ 笹又美穂 238
- 2 自動化に貢献する機器の進化
分注機を中心に 三井郁雄 243
- 3 実験の自動化に関する基礎知識
周辺機器の特徴と選び方 笹又美穂, 内田 実 246
- 4 実験自動化システムの分類と導入時の考察ポイント 須山英悟 251
- 5 自動化システムの構築にあたり知っておくべきこと 浅野秀光 256
- 6 自動化システム実践編 “ソフトウェアと自動化”
ソフトウェア選択とエラー対策の重要性 内田 実 264

第8章 ヒットtoリード

273

- 1 ヒットバリデーション 谷口友美 274
- 2 リード認定・過程 神山 務 281

第9章 特徴のあるスクリーニング

287

- 1 コンピュータを利用したバーチャルスクリーニング 大田雅照 288
- 2 プーリングアッセイ 新井好史 297
- 3 フラグメントベースドスクリーニング 幸 瞳 302
- 4 天然物スクリーニング 村松康範, 奥田彰文 308
- 5 感染症スクリーニング 新井好史 313
- 6 DNA encoded library (DEL) スクリーニング 須田三記也 322

第10章 データ登録と網羅的解析

329

- 1 HTS データ処理
データの登録, 可視化, 網羅的解析 妹尾千明, 和田玲子 330

1	カップリング反応によるキナーゼ阻害剤のスクリーニング	今村理世	340
2	Echo MSを利用したスクリーニング	長谷川 司	352
3	HTRF法を用いた細胞系HTS	武本 浩	357
4	ロミデプシンの発見に学ぶ系設計のノウハウ	上田博嗣	362
索引			367
執筆者一覧			371



目次

1	データ解析時の信頼性にかかわる用語	笹又美穂	33
2	<i>in vivo</i> (個体)アッセイ	辻 直城	41
3	IC ₅₀ と阻害定数(inhibitor constant: K _i)の関係(酵素編)	新井好史	47
4	結合実験(binding assay)の基本	新井好史	57
5	競合実験(competition assay)におけるK _i とIC ₅₀ (結合阻害編)	新井好史	59
6	界面活性剤(Detergent)をうまく使おう	笹又美穂	79
7	クロストーク	工藤 勤	86
8	クエンチング:カラークエンチングとケミカルクエンチング	工藤 勤	96
9	ベイズの定理:ヒットしたのに再現性がない?	岡部隆義	191
10	ライブラリー化合物の純度について	新井好史	200
11	DMSOの怖い吸湿	高宮万里	208
12	攪拌が重要	村越路子, 笹又美穂	236
13	静電気によって発生する問題と対応について	内田 実	250
14	リガンド効率(ligand efficiency: LE)	新井好史	307
15	HTS実施時の試薬類, 消耗品などの調達, 調製	今村理世	350