

光ケミカルプロテオミクスを用いた創薬標的解析法の開発

森本 正大

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

研究紹介

光ケミカルプロテオミクスを用いた創薬標的解析法の開発

森本 正大

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

キーワード： 有機化学, 分析化学, ケミカルバイオロジー, プロテオミクス, クリックケミストリー

要 旨

創薬研究において薬物標的を探索・同定することは命題の一つとなっている。その解析法として近年発展・開発されてきた一つがケミカルバイオロジーを用いた手法である。その中でも光アフィニティーラベル法 (PAL) はその汎用性から多様な手法が開発されてきた。特に質量分析を用いたプロテオミクス手法とは相性が良く、著者らはこれらを組み合わせた光ケミカルプロテオミクス法 (PCP) を開発し、迅速で簡便な薬物標的の同定に成功した。本稿では、これまでの研究において開発に成功した光反応基ジアジリンを組み込んだ発蛍光性ユニットを軸に本手法の最新の研究を紹介する。

1. はじめに

薬物を含む生物活性小分子の多くは生体内に存在する標的受容体や酵素の特定部位に結合することでその活性を発現し、生命における複雑な活動を制御している。この個々の小分子が解明されていく一方で、各小分子が認識する標的受容体や酵素の同定は未だ多くの未知を抱えており、これらが織りなす複雑な生体機能ネットワークを解析することがケミカルバイオロジー研究の主要課題となっている^{1), 2), 3)}。この課題解決にむけた汎用的解析法の一つにアフィニティーラベル法がある^{4), 5)}。本手法は、リガンド分子の親和性を利用して架橋反応基を標的分子に接近、共有結合でタグ付けすることでそれを指標にして SDS-PAGE や LC-MS などの質量分析により解析していく。特に架橋反応基として光反応基を選択し、光照射で発生する高反応性活性種によるクロスリンクを起こす光アフィニティーラベル法 (PAL) は、活性エステルを代表とする化学反応基に比べて非特異的なラベル反応を抑えることが特徴である^{6), 7)}。また、結合部位近傍にタグが存在するため、ラベル部位配列を同定することで標的分子の結合標的を同定するいわゆるプロテオミクス (photo-affinity labeled chemical proteomics : PCP) や、その標的の結合ドメイン構造情報を得ることも可能である (Figure 1)⁴⁾。この結合部位ドメインの解析はより実際の系、すなわち細胞内環境下に近い形で解析を行えるため、

結晶構造解析や NMR 解析との解析結果と照合していくことでより詳細な生体分子相互作用を解き明かすことができる⁸⁾。最終的に、本手法により薬物標的を同定するだけでなく、結合情報を基にした *in silico* による創薬研究を加速させる基盤情報を与え、合理的で迅速なドラッグデザインが可能となると考えられる⁹⁾。

2. 光アフィニティーラベル法の発展

PAL 法は、その標的結合小分子に光反応基を導入したプローブを作成し、それを *in situ* で適用させていく。この光反応基については、現在主にフェニルアジド・ベンゾフェノン・ジアジリンの 3 種類が多用されている。アリールアジドであり、これはリガンド分子のプローブ合成が容易なことと、構造が小さいことによる^{10), 11)}。しかし、チオールなどの還元条件下で不安定であり、その活性種である一重項ニトレンは副反応として環拡大反応を起こして失活する。また、N 原子によるクロスリンクでは、形成した結合が化学的に不安定であることがあり、解析が困難になる場合が多い^{11), 12)}。ベンゾフェノンは光照射により、励起三重項カルボニル基が反応活性種として近傍の水素原子を引き抜くことでラジカルを生成しクロスリンクする¹³⁾。この時、反応相手がない励起状態では基底状態に戻るといった特徴がある。しかし、反応相手として特定残基との反応が主であることから、リガンド結合部位で

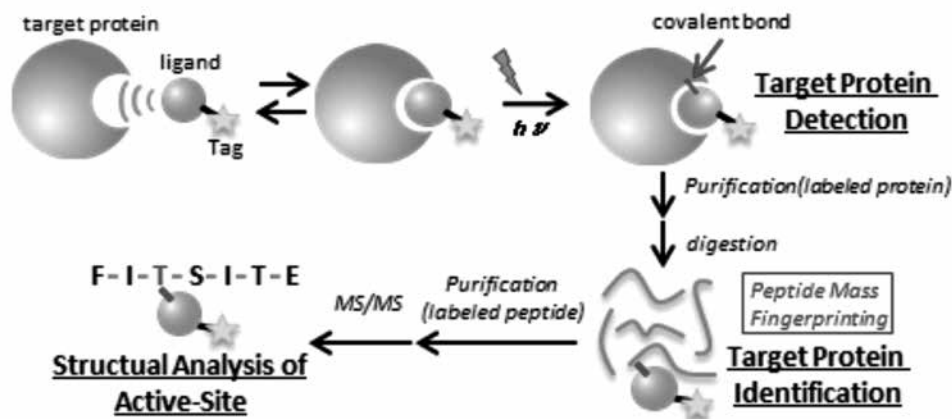


Figure 1. PAL 法を用いたラベル産物の解析スキーム

はない非特異的なラベルの増加が懸念される。また、アリアルジドやジアジリンに比べて光照射時間が比較的長いこと、そして他2つに比べてその構造が大きいこと、プローブのアフィニティーの低下が懸念される。一方、1980年に Brunner らにより開発されたトリフルオロメチルフェニルジアジリン基は通常の合成条件で安定であり、光照射により生じた一重項カルベンは極めて短寿命で、反応相手を選ばず極近傍の分子と反応する¹⁴⁾。カルベンは水や緩衝液成分とも反応するため、結合ドメインにないプローブはそのまま失活することから、ラベルの特異性は非常に高い。さらに、一重項フェニルカルベンはニトレンに比べて環拡大反応の活性エネルギーが非常に高く、通常条件下では起こりにくい上に、主な副生成物であるジアゾ誘導体の反応性はトリフルオロ基により低下している。炭素原子によるクロスリンクも安定であることから、リガンド結合状態の解析には有効である。また、フェニル基の誘導体化法も開発されプローブ化が容易になった^{5), 15)}。これらの光反応基は、光照射条件の差異や用途・プローブの合成戦略から使い分けられているが、迅速な反応性と特異性を併せ持つ光反応基ジアジリンはその中でも扱いやすさから選択されやすい^{7), 15), 16)}。また、合成中の安定性を利用した、後の標的およびその結合部位同定を迅速化・容易化することが可能となるタグを導入する多機能

化戦略を狙ったユニークなプローブが開発された^{17), 18), 19)}。例としては、代表的な検出タグとしてビオチンや RI を光反応基と共に導入したプローブである (Figure 2a, b)^{17), 18)}。特に、タグとしてビオチン基を導入することでアビジン-ビオチン系を利用した化学発光検出のみならず、ラベル化標的のみの釣り上げ精製システムを構成し、迅速な標的的同定を可能とした^{18), 19)}。

この手法以外にも、ポストラベルでの精製を指向した、リガンドとなる ATP を利用したキレート精製機構を組み込んだ手法²⁰⁾ やトリフルオロフェニルジアジリンのフルオロ基を利用したパーフルオロカラムを用いた LC 精製法²¹⁾ などの様々な解析の容易化を主眼とした様々な手法が開発されてきた。しかしながら、高純度の精製法を駆使しても極微量なラベル化標的を解析するためには、非特異的に溶出してくるタンパク質や小分子などの混入してくる夾雑物との差別化が必須であり、その精製条件の精査や様々な条件下での反復の実験が不可欠であった。そこで、より一層の精製効率と再現性の高精度化を目指し、アビジン-ビオチンシステムを基にラベル産物精製において、容易な切断機構を持ち合わせたプローブが開発された (Figure 2c)¹⁹⁾。このように多種多様なタグや機構を組み合わせたプローブが開発される一方、その構造の肥大化により本来の結合小分子の構造からプローブ構

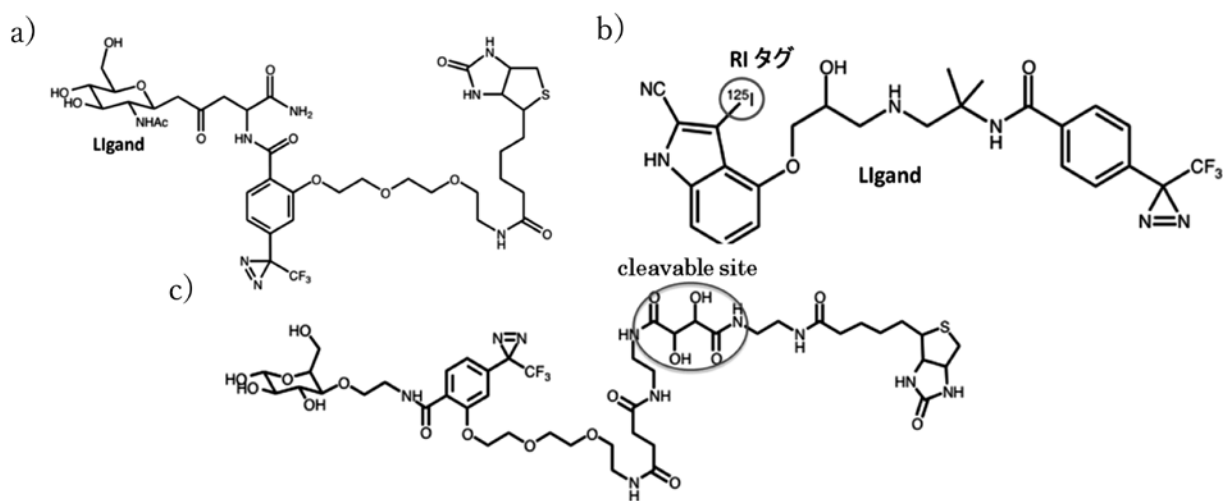


Figure 2. PAL 法を用いた解析プローブの構造

a) 糖結合型光プローブ¹²⁾ b) RI 導入型光プローブ¹³⁾ c) 切断部位導入型光プローブ¹⁵⁾

造がかけ離れていく問題点が指摘され始めた。この解決方法として、我々が目指したのが「極限にコンパクトであり、光反応基・蛍光タグ化・切断機構を併せ持つ多機能性ユニット」を開発するというものであった。

3. 発蛍光性タグの開発^{22), 23), 24)}

開発に際して注目したのが、汎用的に用いられている光反応基フェニルジアジリンと *o*-ヒドロキシ桂皮酸構造である。これらを組み合わせて設計した発蛍光性ユニット (FT ユニット) は、二段階の光反応性を有している。この二つの光反応による、ジアジリン基の標的へのラベル化とその標的上で *o*-ヒドロキシ桂皮酸骨格が起こす *E-Z* 異性化反応を経て、リガンド結合部位を切断しながら蛍光基クマリンを形成する (Figure 3a)^{21), 22)}。

この二種類の光反応は条件により段階的に進行させることが可能であり、1段階目の光ラベル化条件は 0°C、照射波長 360 nm で進行し、光切断条件は 37°C、照射波長 315 nm で進行する。それを利用したラベル化標的の精製・濃縮化方法がアビジン - ビオチンシステムの光切断精製である (Figure 3b)²³⁾。この機能を利用して、蛍光基を用いたラベルペプチドの差別化、LC-MS/MS を用いた質量分析によるラベル部位同定解析を、シグナルペプチドとそれを認識する大豆内の受容体の系に応用した^{23), 24)}。

この系では、リガンドとなるシグナルペプチドにビオチン基と N 末端に FT ユニットを導入したプローブ (Figure 4a)²³⁾ を用いて、標的受容体とインキュベート後にアビジン固相を用いた光切断精製を行った。このラベル産物をタンパク質消化後、そのラベルペプチドを HPLC の蛍光解析により同定 (Figure 4b)²³⁾、このラベル産物を分取し、多段階質量解析 (MSⁿ) により配列を同定することで、シグナルペプチド結合部位の受容体構造の解析に成功した。しかしいくつかの点において課題も挙げられ、大きな問題点としては高精度の濃縮・精製が可能となったとはいえ、非特異的な吸着による夾雑物の影響やより微量なサンプルの取り扱いという点において改良が必要であった。

4. 安定同位体導入型発蛍光性タグ (isoFT) を用いた多段階解析手法の開発²²⁾

安定同位体を利用した質量差を用いた解析法は、質量分析を用いた定量プロテオミクスなどにも広く応用されている²³⁾。そこで、前述した発蛍光性ユニットに安定同位体を導入した新規ユニットを合成し、同位体を含まないユニットとの二種類を組み込んだプローブ (Figure 5a)²²⁾ を用い、MS 分析による質量差解析手法をスキームの中に組み込んだ新たな戦略 (isoFT-PAL 法) を組み上げることにした (Figure 5b)²²⁾。

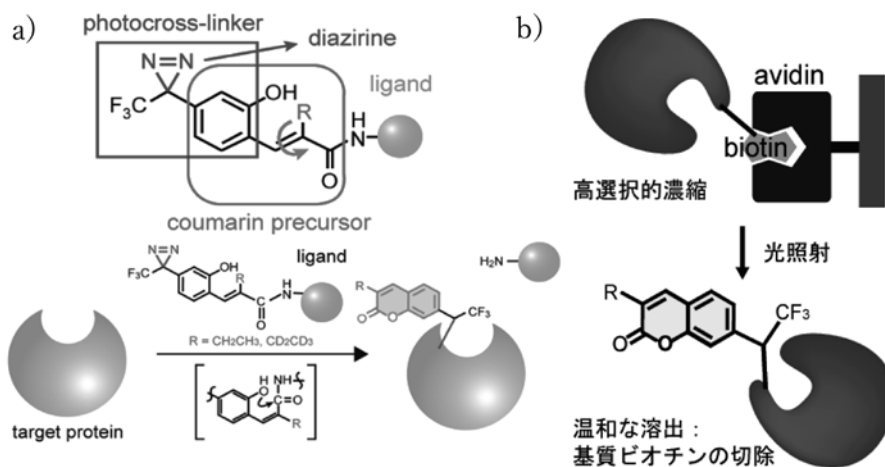


Figure 3. a) FT-PAL 法の特徴^{16,17)} と b) ラベル産物の光切断精製¹⁸⁾

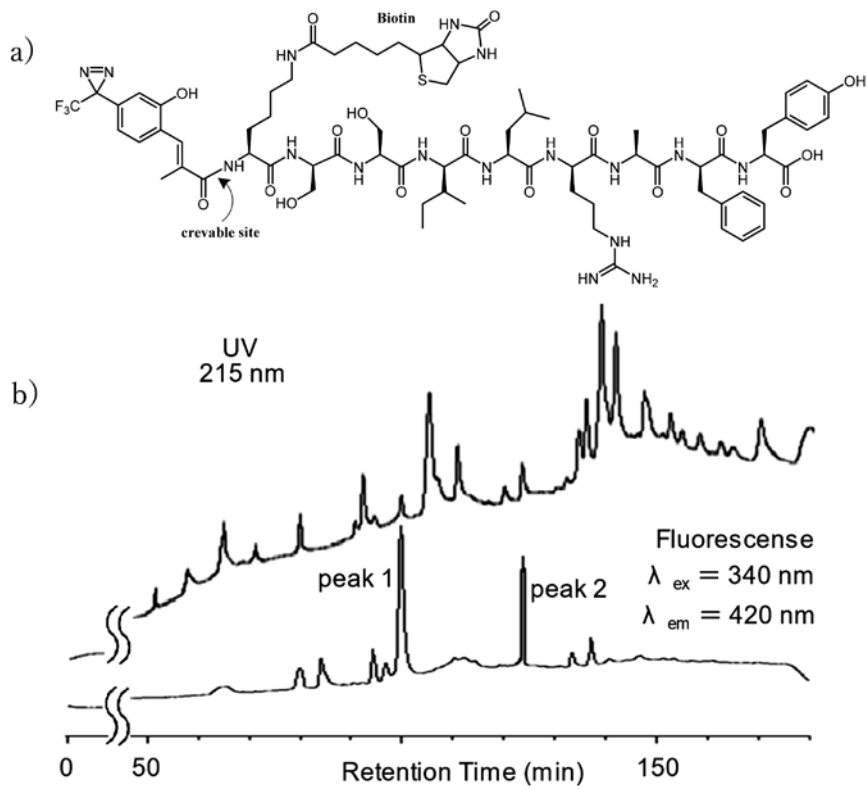


Figure 4. a) FT-シグナルペプチドプローブ¹⁸ と b) 受容体消化物の HPLC 解析結果¹⁸

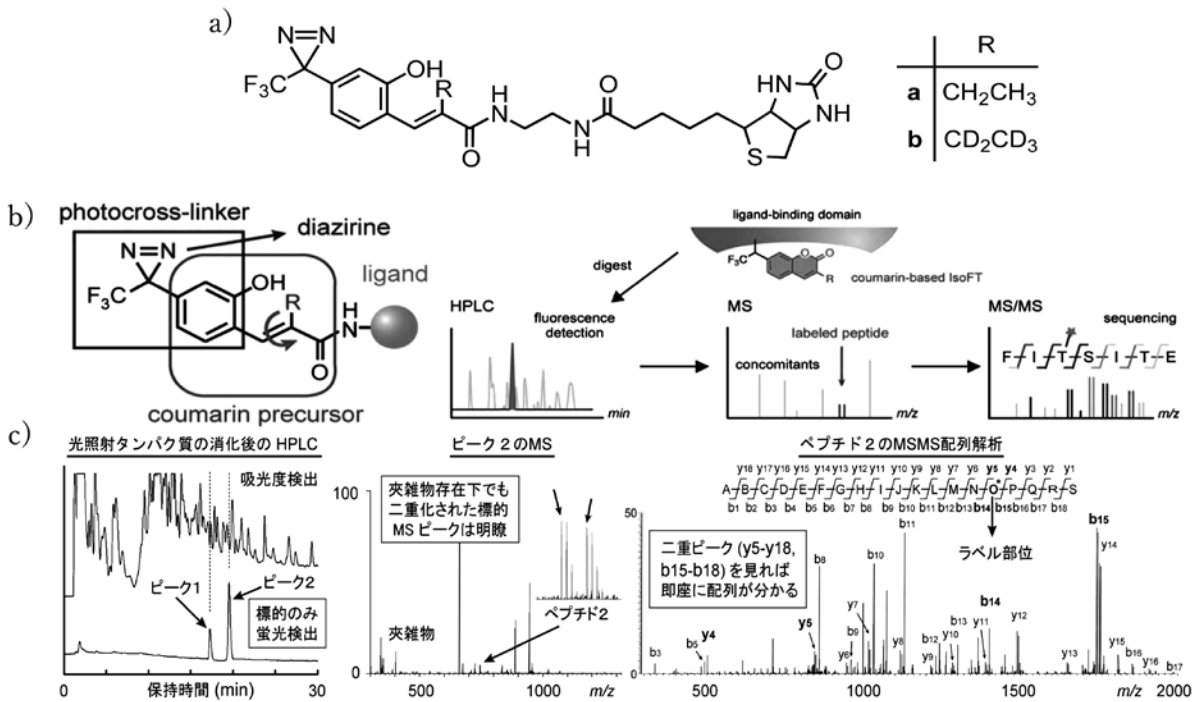


Figure 5. a) isoFT-PAL 法を用いたビオチンプローブ²⁰ と b) 解析戦略²⁰ および c) 解析結果²⁰

この手法の最大の特徴は、ラベル産物を多段階で差別化して絞り込んでいくことにある。ビオチン-アビジンシステムを用いることである程度のラベル産物を選別し、夾雑物があったとしても続く蛍光解析と質量分析を組みわせることで徐々にターゲットを絞り込むことが可能である。また、MS/MS 解析においても、ラベル部位を含む MS/MS イオンにおいても二重化したピークが確認されるため、容易に配列解析およびラベル部位同定が可能となる。この戦略を用いて、実際に 4 種類のタンパク質（アビジン、トランスフェリン、BSA、カルボニックアンヒドラーゼ）を含む mock 混合溶液系で実証に成功した (Figure 5c)²⁰。この系は戦略通り、通常および同位体プローブを 1:1 で混合させた後、ターゲットであるアビジンを混合溶液中でインキュベート・蛍光化し、トリプシン処理後に HPLC 解析を行った。この後、LC-MS にて蛍光化ピークを解析したところラベルピークと思われる質量差 $m/z = 5$ をもつ二重化ピークが検出された。このラベル化ピークを更に MSⁿ により分解・解析したところラベル部位を含む MSi 種においては二重化ピークが確認され、その部位を容易に解析することが可能となった。

この結果から、多成分を含む系においても isoFT-PAL 法が有効であることの有効性を確認したので実際に HeLa S-3 細胞ライセートに上記と同じビオチンプローブ混合溶液をインキュベートし、ビオチン結合タンパク質をターゲットにしたプロテオーム解析を行った。まず、戦略通りターゲットに光クロスリンクし、リガンド兼精製タグであるビオチンを標的に結合した。これを指標にラベルタンパク質をアビジン固相と混合し、光切断精製により精製した。この蛍光化したタンパク質を消化後、HPLC により解析 (Figure 6a)²⁰ し、二つの蛍光ピークを検出した。この二つのピークにおいては対照系としてビオチンをインヒビターとして加えたサンプルとの比較により選別している。これは、前手法で問題点として挙げた精製出来なかった夾雑物やゴーストピークの影響を考慮するためである。こうして選別したピーク情報を基に LC-MS および MSMS 解析を行った (Figure 6b, 6c)²⁰。MSⁿ 結果よりこの配列を有するラベル化標的はピルビン酸カルボキシラーゼであることがわかった。同様にピーク B においてもラベル標的がアセチル CoA カルボキシラーゼであることを確認している。このように複数の細胞内標的の同定が可能とな

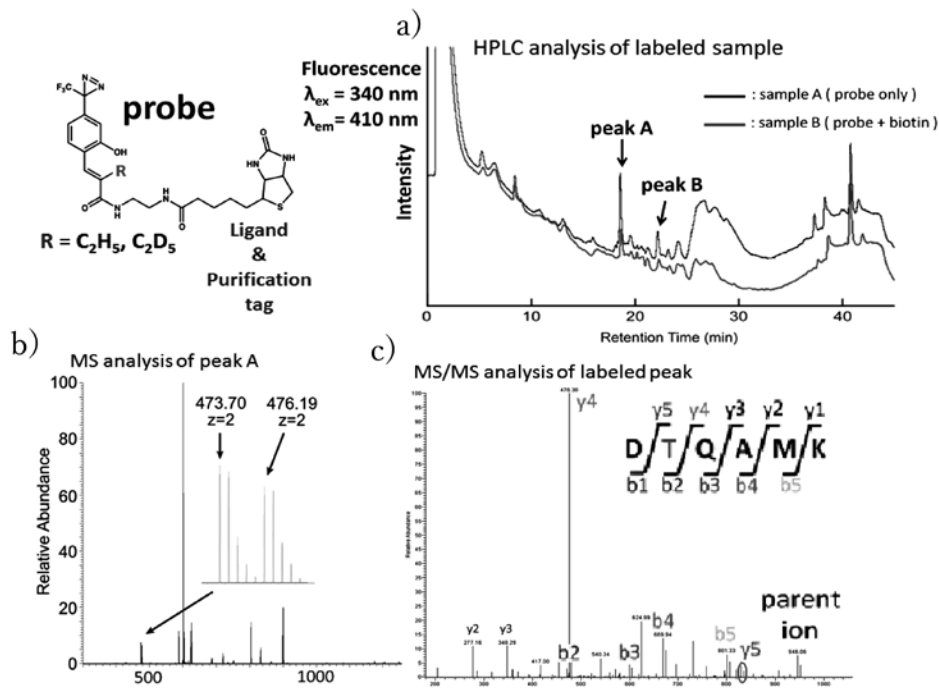


Figure 6. a) isoFT-PAL 法を用いた HPLC 蛍光解析結果²⁰ および b), c) LC-MSn 解析結果²⁰

り, isoFT-PAL 法が細胞系などの複雑な系においても非常に高速かつ効率的に解析できる優れた手法であることがわかった。以降, この戦略の汎用性を広げるため, 様々な応用性を持たせた手法へ展開していった。

5. スルホクリック反応を利用したプローブ合成法の改良と一分子質量差解析²²⁾

isoFT-PAL 法は, その性質上プローブを2種類合成していく必要がある。また, isoFT ユニットの amid 結合で導入するため, リガンド構造によっては厳密な合成戦略が必須となってくる。このように解析面においては非常に有用である一方, プローブの合成という面がボトルネックとなっており, 多種多様な系において1種類ないし2種類しか合成できず, さらには最適リガンドからプローブ構造を誘導できないなどの課題があった。つまり安定同位体導入プローブの利用は非常に有用な反面, 2種類のプローブ合成が必須という面で不便であったと言える。我々はその解決法としてスルホクリック反応を用いることで, 1種類プローブのみでも解析時に有利となる質量差解析を可能とし, なおかつ簡便にプローブの合成やそのライブラリー化を可能とする手法を考案した。スルホクリック反応は, スルホニルアジド基とチオカルボン酸またはその

誘導体であるチオカルボニルエステルを結紮し, スルホニルアミド構造を形成するクリック反応の1種である^{23), 24)}。クリック反応として広く応用されている Huisgen 環化付加反応と比較して, この反応は適切条件下では同速の反応速度, 反応濃度 100 nM でも反応する高反応性, そして無触媒かつ水中で反応するという特徴を持っている。この反応を踏襲するため, isoFT ユニットをチオカルボニルエステル化した (Figure 7a)²²⁾。このユニットをリガンド部位に導入したスルホニルアジド基と組み合わせることで多様なプローブを容易に1段階合成できる。また, FT ユニットの結紮部位であるスルホニルアミド構造は, 適切な条件下では, 従来通りの光切断反応およびヨードアルキル化反応を用いた高切断反応性 (Figure 7b)²²⁾ を有しており, アビジン-ビオチンシステムにおいてほぼ 80% 以上の高収率で標的を精製できることが分かった。この性質を利用し, 光切断により蛍光基クマリンを形成して精製したサンプルとヨードアルキル化反応により切断することで *o*-ヒドロキシ桂皮酸骨格のまま精製したサンプルの2種類を比較検討するという質量差 $m/z=18$ をもつ新たな質量差解析手法を開発することに成功した (Figure 7c)²²⁾。実証系として, PKC α とその結合タンパク質のリン酸化部位ペプチド (RFARKGALRQKNV) を採用した。このリン酸化部位ペプチドは, N 末端を含め内部にアミ

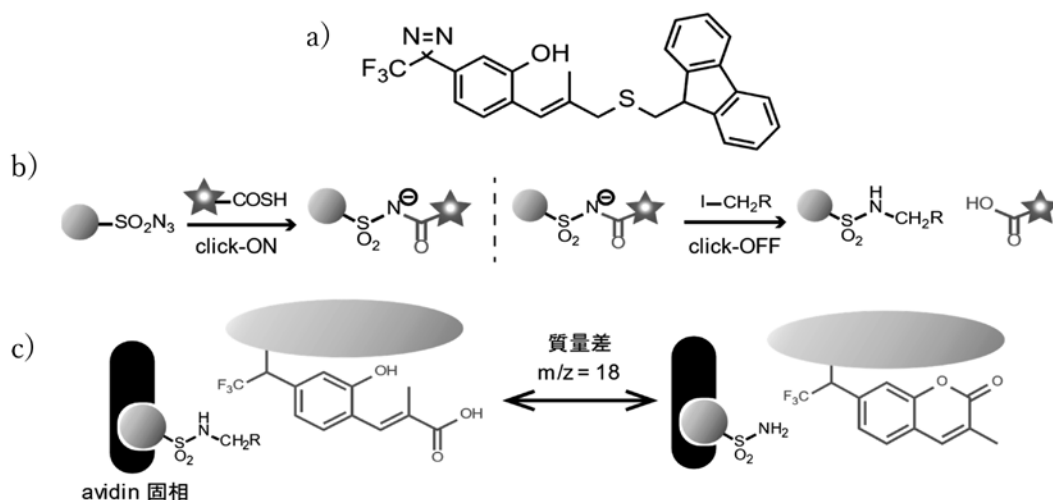


Figure 7. スルホクリック反応およびスルホニルアミド構造を利用した質量差解析戦略²²⁾

a) チオエステル化 FT ユニットの合成²²⁾ b) スルホクリック反応の結紮および分解反応²²⁾ c) 質量差を用いた標的の同定戦略²²⁾

ノ基をもつリシンを複数含んでおり、従来の FT ユニットの導入するには厳密な合成戦略が必要である。しかし、スルホクリック反応基であるスルホニルアジド基を側鎖に

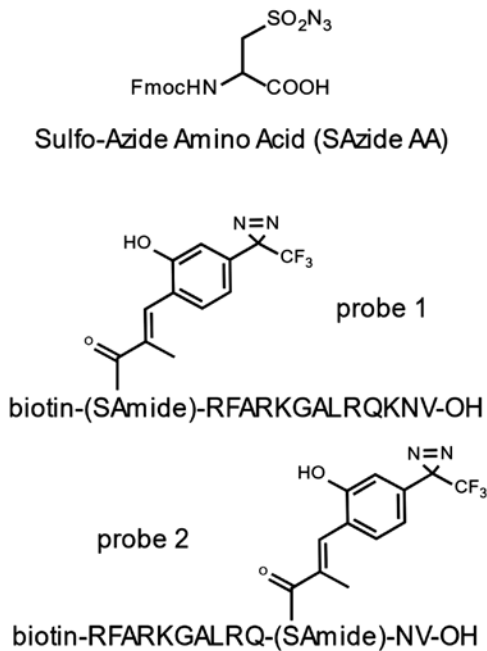


Figure 8. スルホニルアジド型アミノ酸と二種類のペプチドプローブ構造²²

もつアミノ酸を、Fmoc 固相合成を利用してペプチド内に導入することで、FT ユニットの任意の配列中に導入できる。この手法により N 末端にビオチンをもち、二種類のプローブを容易に合成できた (Figure 8)²²。

この二つのプローブのうち、probe 1 を用いたラベル化実験では、アビジン-ビオチンシステムを用いた固相精製からアルキル化反応および光切断精製した二種類の精製ラベル体をタンパク質消化およびその LC-MS/MS 解析により比較することで、質量差 18 が生じた PKC α のラベル部位を同定することが出来た (Figure 9)²²。この結果より、スルホクリック反応を利用することでより効率的なラベル産物の精製を可能とし、容易な小分子のプローブ化、さらには質量差戦略によるタンパク結合解析が可能となる新規戦略を打ち立てることに成功した。

6. 統括

本論では、PAL 法を用いた小分子結合標的解析に焦点を当ててその手法の発展と我々の独自の研究について概説してきた。PAL 法は本論では触れていないが、最新

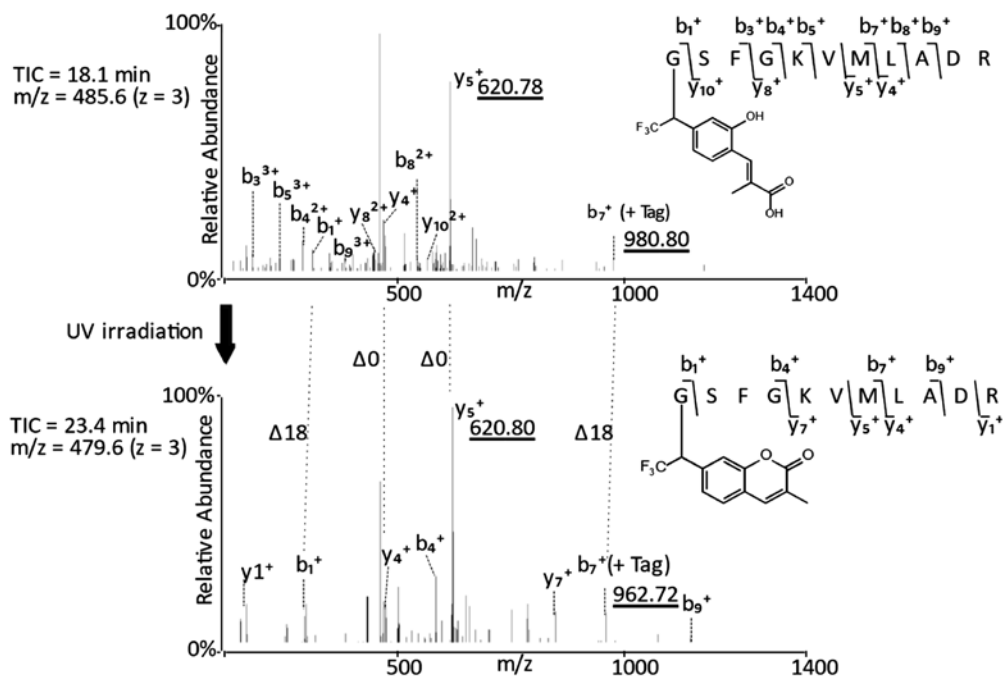


Figure 9. 同一ラベル配列の UV-on/off による LC-MS/MS の質量差解析結果²²

の研究においてもアルキルジアジリンの再評価と共に Huisgen 反応を指向した最小ユニットのようなユニークなラベル化ユニットの開発³¹⁾ やフェニルジアジリン基そのものを修飾することで薬物構造に擬態したプローブを用いた従来の結合解析法では解析不能であった系の解析³²⁾ など様々な新しい報告がされている。企業による創薬研究の面でも、プロテオミクスやメタボロミクスとも相性が良く、生物学的手法やこれらのオミクス手法を複合的に組み合わせることでより確度の高い結果を得られるため、第一手法としても汎用され始めている。更には、LC-MS 機器や低用量 NMR などハード面での発展に伴って、解析系の増加や高感度解析が可能となるため、ますます PAL 法を用いた解析手法も発展していくと考えられる。

引用文献

- Ziegler S, Pries V, Hedberg C, Waldmann H, Target Identification for Small Bioactive Molecules : Finding the Needle in the Haystack., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013; 52:2744-2792.
- Stockwell BR, Exploring biology with small organic molecules., *Nature*, 2004;432:846-854.
- Schreiber SL, Small molecules: the missing link in the central dogma., *Nat. Chem. Biol.*, 2005;1:64-66.
- Singh A, Thornton ER, Westheimer FH, The Photolysis of Diazoacetyl-chymotrypsin., *J. Biol. Chem.*, 1962; 237:3006-3009.
- Hatanaka Y, Sadakane Y, Photoaffinity labeling in drug discovery and developments: chemical gateway for entering proteomic frontier., *Curr. Top. Med. Chem.*, 2002;2:271-288.
- Dormán G, Prestwich GD, Benzophenone Photophores in Biochemistry., *Biochemistry*, 1994; 33:5661-5673.
- Platz MS, Comparison of Phenyl-carbene and Phenylnitrene., *Acc. Chem. Res.*, 1995;28:487-492.
- Geng Y, Bush M, Mosyak L, Wang F, Fan QR, Structural mechanism of ligand activation in human GABA_B receptor., *Nature*, 2013;504:254-259.
- Borshell N, Papp T, Congreve M, Deal watch: Valuation benefits of structure-enabled drug discovery., *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2011;10:166.
- Matzinger S, Bally T, Patterson EV, McMahon RJ, The C7H6 Potential Energy Surface Revisited: Relative Energies and IR Assignment. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996;118:1535-1539.
- Platz MS, Comparison of Phenylcarbene and Phenylnitrene. *Acc. Chem. Res.*, 1995;28: 487-493.
- Brunner J, New Photolabeling and Crosslinking Methods., *Annu. Rev. Biochem.*, 1993;62:483-514.
- Dormán G, Prestwich GD, Benzophenone Photophores in Biochemistry. *Biochemistry*, 1994;33:5661-5676.
- Brunner J, Senn H, Richards FM, 3-Trifluoromethyl-3-phenyldiazirine. A new carbene generating group for photolabeling reagents., *J. Biol. Chem.*, 1980;255:3313-3318.
- Hatanaka Y, Organic Chemistry for Structural Biology : Probing the Functional Structure of Proteins by Photoaffinity Labeling., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, 1998;56: 581-589.
- Tomohiro T, Hashimoto M, Hatanaka Y, Cross-linking chemistry and biology: development of multifunctional photoaffinity probes. *Chem. Rec.*, 2005;5:385-411.
- Burgermeister W, Nassal M, Wieland T, Helmreich JM, Ernst. A carbene-generating photoaffinity probe for beta-adrenergic receptors., *Biochem. Biophys. Acta.*, 1983; 729:219-228.
- Hatanaka Y, Hashimoto M, Nishiharan S, Narimatsu H, Kanaoka Y, Synthesis and characterization of a carbene-generating biotinylated N-acetylglucosamine for photoaffinity labeling of β -(1 \rightarrow 4)-galactosyltransferase. *Carbohydr. Res.*, 1996;294:95-99.
- Hashimoto M, Yang J, Holman GD, Cell-Surface Recognition of Biotinylated Membrane Proteins Requires Very Long Spacer Arms: An Example from Glucose-Transporter Probes., *ChemBioChem*, 2001;2:52-59.

- 20) Chavan AJ, Nemoto Y, Narumiya S, Kozaki S, Haley BE, NAD⁺ binding site of Clostridium botulinum C3 ADP-ribosyltransferase. Identification of peptide in the adenine ring binding domain using 2-azido NAD. *J. Biol. Chem.*, 1992;25:267-273.
- 21) Burkard N, Bender T, Westmeier J, Nardmann C, Huss M, Wieczorek H, Grond S, Zezschwitz P von, New Fluorous Photoaffinity Labels (F-PAL) and Their Application in V-ATPase Inhibition Studies. *Eur. J. Org. Chem.*, 2010;11:2176-2180.
- 22) Tomohiro T, Kato K, Masuda S, Kishi H, Hatanaka Y, Photochemical construction of coumarin fluorophore on affinity-anchored protein., *Bioconjugate Chem.*, 2011; 22:315-318.
- 23) Tomohiro T, Inoguchi H, Masuda S, Hatanaka Y, Affinity-based fluorogenic labeling of ATP-binding proteins with sequential photoactivatable cross-linkers., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013;23:5605-5608.
- 24) Morimoto S, Tomohiro T, Maruyama N, Hatanaka Y, Photoaffinity casting of a coumarin flag for rapid identification of ligand-binding sites within protein., *Chem. Commun.*, 2013;49:1811-1813.
- 25) Maruyama N, Utsumi S, Analysis of Interactions between Vacuolar Sorting Determinants of Soybean Seed Storage Proteins and Receptors., *Soy Protein Research, Japan*, 2008;11:6-14.
- 26) Tomohiro T, Morimoto S, Shima T, Chiba J, Hatanaka Y, An Isotope-Coded Fluorogenic Cross-Linker for High-Performance Target Identification Based on Photoaffinity Labeling., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014;53:13502-13505.
- 27) Gygi SP, Rist B, Gerber SA, Turecek F, Gelb MH, Aebersold R, Quantitative analysis of complex protein mixtures using isotope-coded affinity tags., *Nat. Biotechnol.*, 1999;10:994-999.
- 28) Hayashi R, Morimoto S, Tomohiro T, Tag-convertible photocrosslinker with click-on/off Naclysulfonamide linkage for protein identification., *Chem-Asian J.*, 2019;14:3145-3148.
- 29) Shangquan N, Katukojvala S, Greenberg R, Williams LJ, The reaction of thio acids with azides: a new mechanism and new synthetic applications., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003;125:7754-7755.
- 30) Namelikonda NK, Manetsch R, Sulfo-click reaction via in situ generated thioacids and its application in kinetic target-guided synthesis., *Chem. Commun.*, 2012;48:1526-1528.
- 31) Zhengqiu L, Piliang H, Lin L, Chelsea Tan YJ, *et al.*, Design and Synthesis of Minimalist Terminal Alkyne-Containing Diazirine Photo-Crosslinkers and Their Incorporation into Kinase Inhibitors for Cell- and Tissue-Based Proteome Profiling, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013;52:8551-8556.
- 32) Grace Yip MS, Zi-Wei C, Christopher JE, Edward HS, *et al.*, A propofol binding site on mammalian GABAA receptors identified by photolabeling, *Nat. Chem. Biol.*, 2013;9:715-720.

— プロフィール —

森本 正大 鈴鹿医療科学大学薬学部薬学科・助手
博士（薬学）

〔経歴〕 2015年富山大学大学院医学薬学教育部博士後期課程修了，2015年富山大学薬学部医学薬学研究部（薬学）博士研究員（AMED），2018年本学薬学部助手。〔専門〕 ケミカルバイオロジー，プロテオミクス，有機化学。

Development of drug discovery target analysis method using photochemical proteomics approach

Shota MORIMOTO

Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Suzuka University of Medical Science

Key words: organic chemistry, analytical chemistry, chemical biology, proteomics, click-chemistry

Abstract

Searching for and identifying drug targets in drug discovery research is one of the main themes. In recent years, one of the analytical methods which has been developed uses chemical biology approaches. In particular, due to its diversity, various new methods have been developed using photoaffinity labeling (PAL). The authors developed chemical proteomics methods that combine PAL with the proteomic method using mass spectrometry (photoaffinity-labeled chemical proteomics : PCP), and succeeded in rapid and convenient drug target identification. In this report, we introduce the latest research on this method centered on the fluorescence unit incorporating the photoreactive group diazirine, which was successfully developed in the previous research.