

ケミカルバイオロジー手法を用いた新規ケミカルプロテオミクス手法の開拓

薬学部 物理系薬学研究室 森本 正大

ソフトウェア・ハードウェア共に質量分析技術の進歩により、サンプルの極微量解析が可能となり、LC-MS を主体としたオミクス研究は各分野で目覚ましい研究成果を挙げている。特に、プロテオミクス分野での大規模定量解析などにより新たな生命現象や病態解明、薬物評価などの創薬研究等の多くの研究において、新規の様々な科学的知見を得られるようになった。一方、解析の利便性のため、物理的手法や生物学的手法などを含めた新しい解析手法・プロトコルが日夜開発されているのもプロテオミクスの特徴である。その中でも近年数多く報告されているのが、ケミカルバイオロジー手法を併用した、解析すべき標的に何らかの特徴づけを行う新規手法である。今回のセミナーにおいて、ケミカルバイオロジー手法を基としたケミカルプロテオミクス手法について、以下の二つのテーマに分けて報告する。

① 新規発蛍光性光反応基を用いた汎用的リガンド開発法とラベル化標的の効率的解析

1 つ目は、光アフィニティーラベル法 (Photo Affinity Labeling: PAL) を用いた薬物標的探索法についての新規手法である。光アフィニティーラベル法とは、光反応基であるジアジリンを標的とアフィニティーのあるリガンドに組み込み、このプローブと標的に反応させた後、光反応によるクロスリンク形成により標的にタグ付けする手法である。タグ付けされた箇所は共有結合でプローブと結合しているため、LC-MS により解析することでラベル産物を特定・その配列より標的の同定およびリガンド結合部位の情報が得られる。

本セミナーでは、より効率的なプロテオミクス手法として有用なリガンドと結合させるプローブ合成法の改良と光反応基ジアジリンの工夫による PAL 法を軸とした新規手法について報告する。

② 標的に特異的なヒドラジド形成反応を用いたタンパク質異性化部位同定手法の開発

近年、生体内においても異性化したアミノ残基を持つタンパク質類が発見され、特にアルツハイマー型認知症などの加齢性疾患において、生体内タンパク質中のアスパラギンおよびアスパラギン酸残基 (以下 Asx 残基) の異性化による立体構造の変異や異常凝集が病因の一つとして報告されている。この異性化反応は全ての Asx 残基に起こるわけではなく、特定タンパク質の特定部位のみで反応が進行する。よって、そのタンパク質種および異性化部位の同定は疾患の発症機構解明や治療法開発において非常に重要である。しかしながら、光学的な分離解析手法を代表として、同定手法は限られているのが現状である。

本セミナーでは、この異性化プロセスにおいて中間体構造として存在するスクシンイミド構造を標的とした、化学反応を基にしてこれら異性化部位へ特異的にヒドラジドを形成させて解析することができる新規ケミカルプロテオミクス手法を考案したので報告する。