

生物活性分子標的タンパク質探索に向けたアフィニティープローブの新しいデザイン： 金ナノ粒子ラベリングプローブの開発

東京農工大学 大学院工学研究院
櫻井香里

標的タンパク質の合理的な探索同定法の開発は、天然物などの生物活性分子の作用機構の解明および新規薬剤標的の開拓において不可欠な第一ステップである。近年のケミカルバイオロジー分野における技術の発展により、標的タンパク質探索の様々なケーススタディが報告され、生物活性分子は単一のタンパク質に作用するとは限らず、細胞内で多数のタンパク質と相互作用し得ることが明らかになってきた。このため生物活性分子の作用を理解する上で、標的タンパク質のみならずオフターゲットを含めた interactome を解明する重要性が増している。最近では高感度定量質量分析などを用いた網羅的な標的タンパク質解析が可能となっているが、多数の候補分子が同定されるため、生物活性分子-標的タンパク質相互作用の validation 方法の確立も急務である。生物活性分子を基盤とした分子釣り竿を用いて、親和性を指標として標的探索を行う化学プローブ法は、生物活性分子の interactome 解析にも有効な手法である。一方で非特異的なタンパク質が混入しやすいことや細胞プロテオーム内から精製可能なタンパク質が限定されることが依然として課題である。このためより汎用性が高い効率的な手法の開発が望まれる。

私たちは、プローブの基盤として簡便で自在な高機能化が期待される金ナノ粒子に着目し、親和性を指標とした標的タンパク質の探索同定の合理化を目的に、新たなアフィニティープローブのデザイン開発に取り組んでいる。フォトアフィニティーラベリングはプロテオーム探索の高い網羅性が利点であるが、プローブ合成からラベル化タンパク質の精製解析までの工程が煩雑であり、技術的なハードルが高い。そこで私たちはこれらの課題を統一的に解決すべく、合成調達が容易で、ラベリングと濃縮精製の効率と選択性を向上させるための種々の設計を検討した。本講演では、これまでに開発した糖鎖や低分子をリガンドとした金ナノ粒子ラベリングプローブの例について紹介する。

- 1) K. Sakurai, Y. Hatai, A. Okada, Chem. Sci. 2016, 7, 702-706.
- 2) K. Sakurai, A. Kato, K. Adachi, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018, 28, 3227-3220.
- 3) S. Narita, N. Kobayashi, K. Mori, K. Sakurai, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019, 29, 702-706