

・イブニングセミナー(1)

Druggable Target プロテイン相互作用部位の解析に用いる

MS-based Technologies

The analysis of druggable target protein interacting binding sites by MS-based technologies

中山 登

Noboru NAKAYAMA

(株) バイオシス・テクノロジーズ※

聖マリアンナ医科大学分子病態情報研究講座

※〒152-0031 東京都目黒区中根2-13-18 文保堂ビル5F

TEL: 03-5726-2870

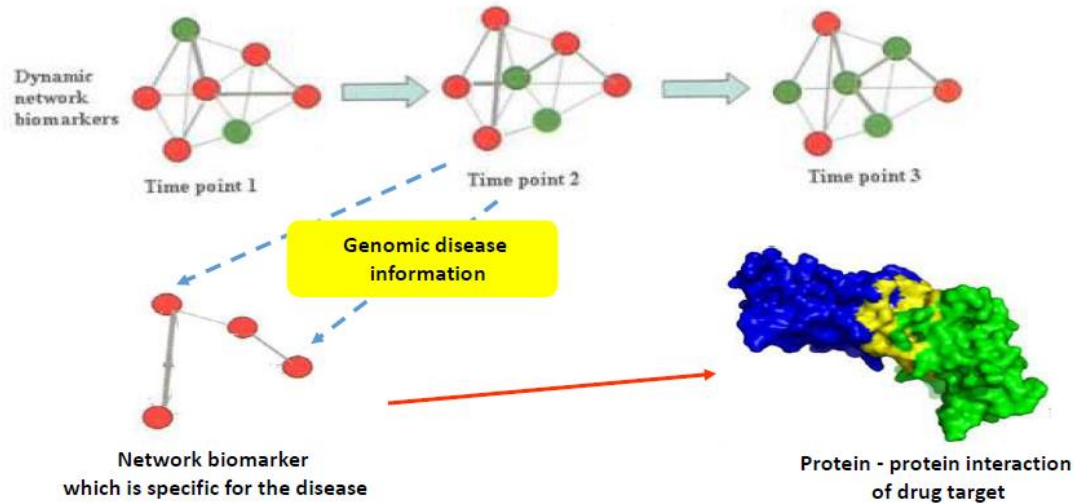
E-mail: n-nakayama@biosys-tech.co.jp

近年、個別化医療が重要性を増す中で、医薬品においても患者を層別できるようなものが求められている。そのためには、臨床試料を有効に利用した新しい創薬開発が必要となっておりその手法について紹介する。

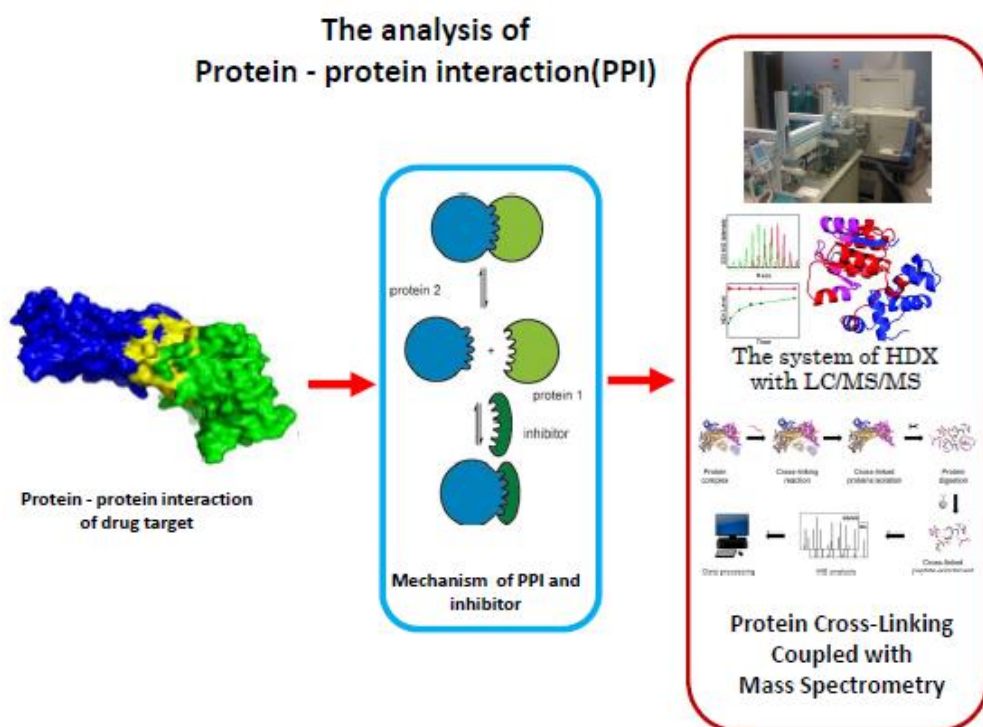
初めに臨床試料を使い、LC/MS/MSを用いた「ショットガンプロテオーム解析」手法を用い、標的疾患サブタイプの臨床試料から抽出される「動的ネットワーク」を構成するタンパク質群を解析することで、疾患メカニズムを解析することが可能になって来ている。この方法で得られた疾患の動的ネットワークのプロテイン-プロテイン相互作用のシステムを解析することで臨床バイオマーカーを選別できる。

さらに遺伝子・ゲノムの情報より、遺伝子変異からタンパク質の変異リストを作成し、質量解析によりタンパク質の変異リストから疾患に特異的なタンパク質を特定してバイオマーカーと創薬のターゲットのプロテイン-プロテイン相互作用を探索できる。

The searching for the innovative drug target from the dynamic network biomarker



このように探索されたプロテイン-プロテイン相互作用が創薬標的になると考えられ、そのためにはターゲットのプロテイン-プロテイン相互作用部位などの立体構造を含めた詳細な解析が必要となる。このプロテイン-プロテイン相互作用の機能解明にはクライオ電顕やNMRの手法が有効な手段と考えられる。しかし、これらの手法は大量のタンパク量が必要なのと、Drug Screeningの際の評価には不向きである。そこで、我々はプロテイン-プロテイン相互作用部位の解明にMS-based Technologiesの手法が有効であると考え、今回はHydrogen/Deuterium Exchange (HDX) by Mass SpectrometryとProtein Cross-Linking Coupled with Mass Spectrometry を用いる例を説明する。



参考文献

P.D.Smith, Application note of LEAP Technologies. www.leaptec.com

A.N.Holding, Methods, **89**, 54-63 (2015)