

## ポリプロリンの竿で標的タンパク質を釣り上げる -インドメタシンの新しい標的タンパク質の同定-

森 美穂子

ケミカルバイオロジー研究において、興味深い生理活性を示す低分子化合物の発見に続く重要なステップが、活性化化合物の標的となるタンパク質の同定である。標的タンパク質の同定には、化合物にビオチンを結合させたプローブを調製し、アビジン-ビオチンの高い親和力を利用した検出・精製系がしばしば用いられている。しかし、ビオチンの認識部位がアビジンの深部にあるために、リンカーの長さが不十分であるとアビジンが結合できず、その結果検出あるいは同定に十分な量のタンパク質が得られないことがある。今回紹介する論文では、これらの問題を解決すべく、活性低分子化合物を「餌」、リンカー部分を「釣竿」ととらえ、「釣竿」をどのような強度、長さによれば「餌」を遠くに投げることができ、目的の「獲物」である標的タンパク質を大量に釣ってこられるかについて実験し、「餌」に抗炎症薬として知られているインドメタシンを用いたときに、これまで標的分子と考えられてきた cyclooxygenases (COXs) の他に、新たな「獲物」として glyoxalase 1 (GLO1) を釣ることができたことを報告しているので紹介する。

### 紹介論文

Polyproline-Rod Approach to Isolating Protein Targets of Bioactive Small Molecules: Isolation of a New Target of Indomethacin.

Sato, S., et al. & Uesugi, M\*. (Baylor College of Medicine, USA & Kyoto University)

*J. Am. Chem. Soc.*, 129 (4), 873-880 (2007)

### 要旨

生理活性低分子化合物の標的タンパク質の同定は、化学遺伝学において技術的なハードルとなっている。今回、我々は細胞破砕物から低分子化合物の標的タンパク質を単離することを目的とした、ポリプロリンの竿を用いる方法について報告する。実験の結果、小分子の「餌」とビオチンタグの間に、長鎖で、強固なポリプロリンヘリックスを挟み込むとアフィニティー精製能が上昇し、それにより少量しか存在しない、アフィニティーの低いタンパク質の単離が可能であることが示唆された。このコンセプトを証明するための一連の実験において、我々は、広く使用されている抗炎症薬インドメタシンの新しい標的タンパク質として glyoxalase 1 (GLO1) を単離した。分子生物学実験から GLO1 の酵素活性阻害は、非ステロイド系抗炎症薬の中でもインドメタシンファミリーが示す、臨床的に認められる有用な副作用 (anthracyclin 系抗がん剤の効果の増強作用) に関係することが示唆された。