

## 化合物ビーズを用いた HDAC 阻害剤のプロファイリング

室井 誠

薬剤標的を同定するためのプロテオミクスを利用したプロファイリング法として、我々は化合物処理細胞のタンパク質の増減を、2次元電気泳動を用いた系で解析する事によってプロファイリングを行う解析系を構築してきた。一方、キノビーズに代表されるように、無細胞系に化合物ビーズを用いて細胞内のタンパク質を捕捉して質量分析機で解析する chemoproteomics によるプロファイリング法が大きな成果を収めている。今回、HDAC 阻害剤のビーズを用いてプロファイリングが行われた。HDAC は遺伝的系統や機能をベースとしてクラス分けされているが、さらに、HDAC が巨大複合体に含まれる事が知られている。解析の結果、HDAC 阻害剤のクラスに対する薬剤の感受性の違い、ならびに、複合体によって結合が異なる事まで示されたので紹介する。

### 紹介論文

Chemoproteomics profiling of HDAC inhibitors reveals selective targeting of HDAC complex.

Bantischeff, M., et al. & Drewes G\* (Cellzomel, Hidelberg, Germany)

Nature Biotechnology 29, 255-265 (2011)

### 要旨

抗がんや抗炎症作用をもつヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の選択的阻害剤の開発には、巨大蛋白質複合体と小分子の相互作用をとらえることが難しいが故に、未だに困難な事である。アフィニティーキャプチャー法と定量的質量分析法の組み合わせによって、新しい分裂期脱アセチル化コンプレックス (MiDAC) を含む ELM-SANT ドメインサブユニットによる足場となる多数からなる HDAC 複合体を標的とする 16 個の HDAC 阻害剤の選択性を明らかにした。アミノベンズアミドは HDAC Sin3 複合体よりも強く HDAC NCoR 複合体へ結合することが示されるように、化合物の標的に応じたプロファイルによって阻害剤がクラスタリングされた。筆者らは、ヒドロキサム酸の HDAC 以外のいくつかの標的を同定した。異なるプロファイルを持つ HDAC 阻害剤はその下流のターゲットへの異なる作用を示す。筆者らは抗炎症剤の bufexmac がクラス IIb (HDAC6, HDAC10) の HDAC 阻害剤である事を見いだした。この方法が新規な標的や阻害剤の発見を可能にし、精製されたカタリティックサブユニットではなく HDAC 複合体の状態での HDAC 阻害剤の感受性評価の可能性を示した。

### 参考論文

Holson EB, Schreiber SL. Chemoproteomics quantifies complexity. Nat. Biotechnol. 2011 29(3):235-6