

N-terminal Proteome 解析による薬剤プロファイリング

室井 誠

プロテオーム解析は、網羅的解析ではあるが発現している全ての蛋白質を一度に解析が可能なわけではない。以前紹介したようにキナーゼやHDACにフォーカスを絞ったプロテオーム解析が成果を上げている。今回は、蛋白質のN末を標識して濃縮後、質量分析で定量解析をもとにしたプロファイリングについて紹介する。

紹介論文

Quantitative profiling of caspase-cleaved substrates reveals different drug-induced and cell-type patterns in apoptosis Shimboa, K., et al. & Wells J.A. (UCSF, CA) PNAS 109, 12432-7 (2012)

要旨

アポトーシスを誘導する薬はガンの薬剤療法にとっては頼みの綱である。これらの薬剤は細胞にストレスをかけ、最終的には、アスパラギン酸の後ろで切断するシステインプロテアーゼであるカスパーゼの活性化の引き金を引き、細胞を分解する。アポトーシス誘導剤処理に対して細胞は異なった応答を示す事は知られている。大規模なバイアスのかからない定量的N-terminomics 技術を使って、500あまりのカスパーゼ切断産物とそのカイネティクスが細胞種や細胞障害性を持つ薬剤処理によって劇的に異なる事をここに示す。細胞の種類によってベースとなるプロテオームの組成の違いや、薬剤処理によって誘起される変化は、カスパーゼが最終的に標的とする固有の仲間の蛋白質の違いによってもたらされる可能性を示している。多くの標的となる基質は薬剤処理でも細胞種の違いでも特異的であり、それは、アポトーシスの特異的なバイオマーカーの候補蛋白質となる。例えば、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブを処理した多発性骨髄腫において、活性化トランスクリプションファクター4のレベルが薬剤処理において早い時期に非常に増加して、それから、活性化したカスパーゼによる切断によって減少する。このように、カスパーゼ由来の切断産物は細胞のタイプや、薬剤処理によって引き起こされるストレスの高感度な反映であり、薬剤の作用や応答のメカニズムにとって有効なフィンガープリントとなる。

参考論文

- 1) Global kinetic analysis of proteolysis via quantitative targeted proteomics. Agarda, NJ et al. (2012) PNAS 109: 1913–1918
- 2) Selected reaction monitoring-based proteomics: workflows, potential, pitfalls and future directions. Picotti, P. & Ruedi Aebersold R. (2012) Nat methods .9:555-566