

生理活性化合物の標的同定法

二村友史、室井誠、川谷誠

生理活性化合物の標的分子を明らかにすることは、ケミカルバイオロジー研究や創薬研究において最も重要なステップであるが、同時に時間と労力を費やすボトルネックでもある。その理由として、①化合物は一つ以上のタンパク質を標的にすること、②化合物はタンパク質以外の生体分子をも標的にすること、③化合物の標的分子に対する阻害様式は多様であること、④化合物は細胞内で代謝されうること、などがあげられる。

標的同定のアプローチは、化合物とタンパク質との直接的な相互作用に基づく“直接法”と、表現型や遺伝学をベースにした“間接法”に大別される。近年の技術進歩により、両者とも高度化および高精度化が着実に進んできた。ビオチン化プローブを用いたアフィニティ精製に代表される直接法は、様々な機能性プローブが開発されるとともに、定量プロテオミクスの導入により標的分子の網羅的探索が可能になった。また最近では、化合物をプローブ化しないラベルフリーのアプローチも開発されてきている。間接法では、オミックス解析や次世代シーケンサーの発展により、化合物の生物活性に関する膨大なデータを取得することが可能になった。

本セミナーでは、様々な標的同定法の原理を概説した後、最近の研究動向を実例をあげながら述べる。

1. 生理活性化合物の標的同定：直接法（二村）
2. 生理活性化合物の標的同定：間接法（二村・室井）
3. 定量プロテオミクス解析の現状（室井）
4. 生理活性化合物の標的同定に関する最近の研究動向（川谷）