

プロテオミックスによる Gefitinib の細胞内標的分子の特定

室井 誠

タンパク質を網羅的に直接解析することができるプロテオミックスは薬剤の作用解析にも多用されるようになってきた。プロテオミックスを用いて薬剤の作用を解析する場合、細胞などを用いて薬剤処理細胞内のタンパク質の網羅的解析を行うことによって薬剤の作用を解析する手法と、ビーズなどに固定化された薬剤を用いて結合タンパク質を解析する手法が考えられる。後者は従来から行われている手法ではあるが、結合タンパク質が複数ある場合、非特異的な結合などで目的のタンパク質の解析が困難な場合に、少量のタンパク質の分離・同定することのできるプロテオミックスを用いることによって詳細な解析が可能となる。今回、EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤として開発された抗ガン剤である gefitinib の結合タンパク質についてプロテオミックスをもちいて解析し、今までの予想とは異なった細胞内の標的分子が明らかになった。この様な解析によって得られた結果が、選択的と呼ばれている薬剤を用いる際に有用な知見となるはずである。

紹介論文

Cellular Targets of Gefitinib.

Brehmer, D., Greff, Z., Godl, K., Blencke, S., Kurtenbach, A., Weber, M., Müller, S., Klebl, B., Cotton, M., Kéri, G., Wissing, J. and Daub, H. (Axxima Pharmaceuticals, Germany, Semmelweis University, Hungary)

Cancer Res, 65, 163-175 (2005)

要旨

低分子化合物でプロテインキナーゼを標的とした阻害剤が、癌治療において現実的に可能な段階まで進んできている。しかしながら、これらの薬剤の本当の選択性は、まだ、不明である。この研究において、上皮成長因子受容体キナーゼの阻害剤である gefitinib の細胞内標的を明らかにするためにプロテオミックスの手法をもちいた。得られた結果は、細胞内における gefitinib の異なった作用機序を示唆するもので、関連薬剤の開発に有用な情報となるものである。

参考論文

An efficient proteomics method to identify the cellular targets of protein kinase inhibitors, Godl, K., Wissing, J., Kurtenbach, A., Habenberger, P., Blencke, S., Gutbrod, H., Salassidis, K., Stein-Gerlach, M., Missio, A., Cotton, M., and Daub, H. (Axxima Pharmaceuticals, Germany) PNAS 100, 15434-15439 (2003)