The Institute of Medical Science
The University of Tokyo

第 16 回遺伝子細胞治療センター・幹細胞治療研究センター ジョイントセミナー

15th Joint Seminar of Center for Gene and Cell Therapy and Center for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine

2025 年 2 月 28 日　14:00-15:30　2 号館大会議室

ケミストリー ⇌ バイオロジー

―新しい薬剤標的タンパク質の同定法と薬剤の作用機序の理解―

高橋まり子

Mariko Takahashi, Ph.D.

Assistant Research Scientist, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Michigan

近年システイン残基に着目したケミカルプロテオミクスにより、共有結合阻害剤の標的となるタンパク質のレパートリーが拡大し、新たな抗がん剤の開発に大きく貢献している。 しかし、薬剤の標的となるシステイン残基が異なるがん種でどのように保存されているかは依然として不明である。我々は システイン残基特異的プローブを用いて 25 系統 416 種類のがん細胞株におけるシステインのリガンダビリティ（Ligandability）*を解析し、”DrugMap”を作成した。 興味深いことに、我々は特定のシステインのリガンダビリティが細胞ごとに変動していることを発見し、これは主に細胞の酸化還元状態、タンパク質の構造変化、そしてがん細胞の遺伝子変異の違いによるものであることを明らかにした。 さらに我々は薬剤標的としてがん種特異的転写因子に注目し、NFkB1 と SOX10 のシステインに特異的に結合して転写機能を抑制するプローブを開発した。NFkB1 プローブは DNA 結合能を阻害し、また SOX10 プローブはドミナントネガティブ複合体の形成によってメラノーマの増殖を阻害した。これらの結果は、がん細胞におけるシステインのリガンダビリティの不均一性を明らかにし、これまで薬剤標的にならないと考えられていた転写因子に対し共有結合プローブを作ることが可能であることを示した。我々の”DrugMap” データベースはがんの分子標的薬の開発を促進する重要なリソースとなりうる。

*Ligandability: あるタンパク質に対して低分子化合物（もしくはペプチド、抗体等）が結合できるかどうかを示す単語。プローブ/薬剤の標的となるタンパクは ligandable/druggable、そうでないタンパクは not ligandable/undruggable と呼ばれる。

参考文献：

1. Takahashi, M. et al. DrugMap: A quantitative pan-cancer analysis of cysteine ligandability. Cell, doi:10.1016/j.cell.2024.03.027 (2024)
2. 実験医学 2024 年 11 月号 Vol.42 No.18. ケミカルプロテオミクスを用いた抗がん剤標的分子の網羅的探索 【高橋まり子，Liron Bar-Peled】

Contact Information: Atsushi Iwama, Division of Stem Cell and Molecular Medicine, IMSUT

(03aiwama@ims.u-tokyo.ac.jp, Ext. 72180)