

2024 年度年次報告書

革新的な計測・解析技術による生命力の解明

2024 年度採択研究代表者

王子田 彰夫

九州大学 大学院薬学研究院
教授

細胞反応活性力のケミカルバイオロジー解析

主たる共同研究者:

松岡 悠太 (京都大学 大学院医学研究科 特定助教)

村岡 賢 (医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター 研究員)

研究成果の概要

細胞内におけるプロテインキナーゼの活性化を検出できる手法の開発を目指して、開発したコバレントプローブのケミカルプロテオミクスにより評価を行った。その結果、細胞刺激に伴いコバレントプローブのキナーゼ反応性が変化するなどの初期知見を得る事ができた。タンパク質の主鎖切断を可能とする新たな化学反応としてシステイン残基のホルミル化を見出すことに成功した (*J. Am. Chem. Soc.* 2025)。この切断反応は中性、室温の穏やかな条件で進行する高い生体適合性を有する。また、標的タンパク質のアフィニティー切断が可能であることを明らかにした。これらの利点を活かして、細胞表層上に発現するGPCRタンパク質を切断できることを明らかにした。本研究は今後、ホルミル化による切断を受ける細胞内タンパク質をケミカルプロテオミクスで検出することを予定している。

細胞の代謝活性を検出する新たなケミカルバイオロジーアプローチの開拓を目指して、ペルオキシソームの脂肪酸ベータ酸化を検出できる分子プローブの開発を進めた。開発した分子プローブを用いることで、ペルオキシソーム異常細胞が正常細胞と異なるベータ酸化活性を有する事を明らかにし、マウス肝臓組織におけるペルオキシソームのベータ酸化活性変化を捉えることに成功した。分子プローブを用いて脂肪酸の de novo 合成を蛍光検出する研究においては、種々の蛍光イメージングにより、本手法が脂肪酸の de novo 合成を蛍光イメージングにより捉えていることを支持する結果を得た。また、メタボロミクス解析により、分子プローブが脂肪酸合成の代謝経路に取り込まれリン脂質等やトリアシルグリセロールなど変換されていることを示すデータを得ることに成功した。

【代表的な原著論文情報】

1. A Protein Cleavage Platform Based on Selective Formylation at Cysteine Residues, Naoki Zenmyo, Yuya Matsumoto, Akihiro Yasuda, Shohei Uchinomiya, Naoya Shindo, Kaori Sasaki-Tabata, Emi Mishihiro-Sato, Tomonori Tamura, Itaru Hamachi, Akio Ojida, *J. Am. Chem. Soc.*, 147, 4, 3080-3091 (2025)
2. Longitudinal phosphoproteomics reveals the PI3K-PAK1 axis as a potential target for recurrent colorectal liver metastases, Daigo Gunji, Yuichi Abe, Satoshi Muraoka, Ryohei Narumi, Junko Isoyama, Narumi Ikemoto, Mimiko Ishida, Akina Shinkura, Takeshi Tomonaga, Satoshi Nagayama, Yu Takahashi, Yosuke Fukunaga, Yoshiharu Sakai, Kazutaka Obama, Jun Adachi, *Cell Rep.*, 43, 12, (2024)
3. Construction of a screening system for lipid-derived radical inhibitors and validation of hit compounds to target retinal and cerebrovascular diseases, Ryota Mori, Masami Abe, Yuma Saimoto, Saki Shinto, Sara Jodai, Manami Tomomatsu, Kaho Tazoe, Minato Ishida, Masataka Enoki, Nao Kato, Tomohiro Yamashita, Yuki Itabashi, Ikuo Nakanishi, Kei Ohkubo, Sachiko Kaidzu, Masaki Tanito, Yuta Matsuoka, Kazushi Morimoto, Ken-ichi Yamada, *Redox Biol.* 73, (2024)
4. Identification of genes supporting cold resistance of mammalian cells: lessons from a hibernator. Masamitsu Sone, Nonoka Mitsuhashi, Yuki Sugiura, Yuta Matsuoka, Rae Maeda, Akari Yamauchi, Ryoto Okahashi, Junpei Yamashita, Kanako Sone, Sachiyo Enju, Daisuke Anegawa, Yoshifumi Yamaguchi, *Cell Death Dis.* 15:685, (2024)