

DNA Damage Response, Repair and Apoptosis: p53 & PARP



The life science
business of Merck
operates as
MilliporeSigma in
the U.S. and Canada.

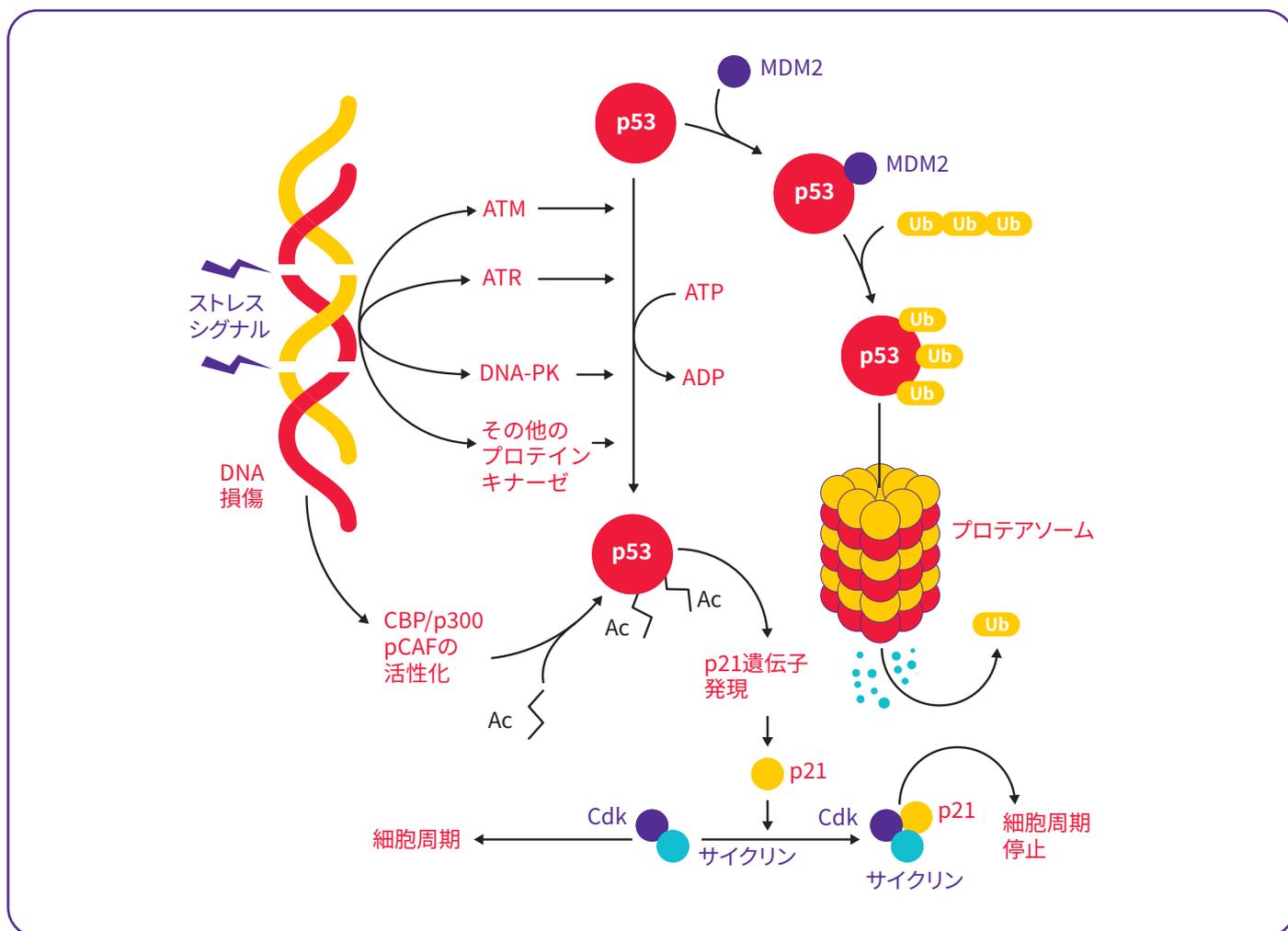
Sigma-Aldrich[®]
Lab & Production Materials

配列特異的な転写因子であるp53は、DNA内の規定されたコンセンサス配列に四量体として結合し、細胞増殖刺激に関与する一連の遺伝子の転写を抑制する一方で、細胞周期制御に関与する別の一連の遺伝子を活性化します。p53の最も際立つ役割は、DNA複製前のG1期または有糸分裂前のG2期に増殖を停止させることにあります。これにより、DNAの修復や大きく損傷したDNA鎖を伴う細胞を排除する機会が生じます。p53の活性化は、大きく損傷した細胞を排除する手段としてアポトーシスを引き起こすことがあります。p53のシグナル伝達は、発がん過程における種々のシグナルに対する応答として細胞内で活性化されます。発がん物質によって誘導されるDNA損傷、異常増殖シグナル、低酸素症、および細胞接着の喪失は、p53を活性化するシグナルの中で最も一般的です。

ストレスを受けていない細胞では、p53は潜在的であり、MDM2/HDM2やその他の多くのユビキチンリガーゼによる、標的のユビキチン依存性分解によって低レベルに維持されています。MDM2は、p53のN末端に結合してその活性を負に調節するp53誘導性リン酸化タンパク質です。MDM2がp53に結合することで、その転写活性が拮抗され、p300/CBPに干渉することによって、アセチル化とトランス活性化が阻害されます。MDM2は、E3リガーゼとして機能してp53をユビキチン化し、核から細胞質へ強制的に輸送し、p53は細胞質でプロテアソームによって分解されます。

ヒトp53は、ストレス活性化プロテインキナーゼ、DNA-PK、カゼインキナーゼIおよびII、ならびにサイクリン依存性キナーゼによって多くの部位でリン酸化されます。ほとんどのp53リン酸化部位は、N末端トランス活性化ドメイン内に集まっています。p53のリン酸化は、MDM2からの解離を促進して転写活性を増強することにより、安定性をもたらします。ATMおよびATRキナーゼは、DNA損傷後のp53の活性化に不可欠な、Ser15およびSer20でのヒトp53のリン酸化を促進します。DNA-PKは、p53の重要なN末端領域でSer15をリン酸化し、転写装置およびMDM2タンパク質とのp53の相互作用を調節します。DNA-PKはSer9とThr18もリン酸化します。ただし、これらの部位でのリン酸化は全長p53の存在に依存して生じ、他の部位でのリン酸化とは無関係です。

p53は、ほとんどのヒトがんにおいて、機能しないか変異していることが示されています。多くの変異は一塩基置換によるもので、これらの変異の約30%はホットスポットコドンで生じることが報告されています。機能的p53は腫瘍増殖に対する保護機構をもたらすため、p53機能の喪失は腫瘍カスケードにおける重要な段階です。変異p53が存在する腫瘍では治療に対する反応が大幅に低下し、これらの腫瘍はしばしば治療が極めて困難になります。



販売取扱について：製品番号またはカタログ番号を青で表記している製品の取り扱いにはメルク株式会社、赤で表記している製品の取扱いはシグマ アルドリッチ ジャパン合同会社となります。

p53活性化因子

製品名	製品番号	製品詳細
GSK2830371	SML1048	p53のリン酸化を促進してp53の持続的な活性化をもたらす、経口投与の非常に強力な、Wip1ホスファターゼのアロステリック阻害剤 (IC ₅₀ = 6 nM)。
Kevetrin, HCl	SML2184	野生型p53の活性化によりアポトーシスを誘導し、p53変異細胞においてもアポトーシスを誘導する、水溶性チオウレイドプテロニトリル化合物。
NSC 146109, HCl	SML2570	遺伝毒性を示すことなく形質転換細胞の増殖を選択的に阻害する、細胞透過性の強力なp53活性化因子。腫瘍細胞中の内因性p53のレベルを上昇させ、MDM2媒介性分解からp53を保護することが報告されています。
NSC59984	SML1601	特に変異p53を発現する大腸がん細胞において、p73の活性化によって野生型p53シグナル伝達を回復させる低分子。MDM2とユビキチン-プロテアソーム経路を介して変異p53タンパク質分解を誘導すると報告されています。
NSC697923	SML0618	p53野生型細胞においてp53の核内輸送を促進することにより神経芽細胞腫の細胞死を誘導する、強力なユビキチン結合酵素E2 N (Ubc13) 阻害剤。
p53 Activator III, RITA	506149	p53-MDM-2相互作用とp53ユビキチン化を阻害する、細胞透過性、p53標的、三環チオフェン誘導体。野生型p53を発現する腫瘍細胞において、p53依存性アポトーシスを誘導します。
p53 Activator VII, STIMA-1	506168	細胞透過性ステリルキナゾリン化合物。変異p53を有するH1299-His175腫瘍細胞 (IC ₅₀ = 3.4) のアポトーシス細胞死を選択的に誘導する一方で、p53-null (IC ₅₀ = 9.6 μM) または野生型p53発現細胞 (IC ₅₀ = 13.2 μM) に対しては非常に低い効力を示します。
p53-Snail binding Inhibitor, GN25	506170	K-Ras依存的にp53を活性化する、細胞透過性、水溶性、および特異的なp53-Snail結合阻害剤。K-Ras変異ヒトがん細胞株におけるGN25治療後に、Snailおよびp53の発現は用量依存的に増加します。p53WT/MTがん細胞では、野生型p53を選択的に活性化します。
PRIMA-1	P0069	変異p53に対する生化学的および生物学的機能を回復させて、p53依存性アポトーシスを <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で誘導する、細胞透過性キヌクリジノン類似体。
PRIMA-1 Met (APR246)	SML1789	変異p53の再活性化因子として作用するメチル化PRIMA-1。PRIMA-1よりも強力な、変異p53のコアドメインを共有結合的に修飾し、腫瘍細胞中のp53の野生型の構造と活性を回復させ、細胞周期停止とアポトーシスを引き起こします。
Tenovin-1	580566	MDM-2による分解からp53を保護することが示されている細胞透過性p53活性化因子。
WR 1065	W2020	細胞保護作用を示す、アミホスチンの細胞透過性活性代謝物。活性酸素種スカベンジャーとして作用し、JNK依存性シグナル伝達機構を介してp53を活性化します。
WRN Helicase Inhibitor, NSC 19630 (MIRA-1)	681647	細胞透過性マレイミド化合物で、ウェルナー症候群WRNヘリカーゼ活性を選択的に阻害します (IC ₅₀ = 20 μM)。数種類の固形腫瘍において、変異p53依存性アポトーシスを誘導します。

注目製品

GSK2830371 (製品番号SML1048)

GSK2830371は、DNA損傷応答経路においてタンパク質を負に調節するホスファターゼであるWip1の経口アロステリック阻害剤です。高い選択性でWip1を特異的に標的とします。GSK2830371は、Wip1触媒部位に近い特定のサブドメインと相互作用する点で、プロテインホスファターゼ2C (PP2C) ファミリーの他のメンバーとは異なります。

野生型TP53を伴う造血腫瘍細胞株およびWip1増幅乳がん細胞では、GSK2830371は、Wip1基質のリン酸化を促進して細胞増殖を阻害します。神経芽細胞腫 (NB) 細胞株では、GSK2830371は、ドキシソルピシンおよびエトポシドという2種類の化学療法薬の細胞毒性効果を増強します。また、NB細胞のサブセットの増殖とコロニー形成を阻害します。

全体として、GSK2830371は、Chk2/p53が媒介する細胞死を刺激することによって神経芽細胞腫の発症を予防する可能性を示しています。化学療法薬の細胞毒性を増強して、NB細胞の増殖を阻害できるため、神経芽細胞腫を治療できる可能性が示唆されています。

References

- Zhenghu Chen et al. Scientific reports, 6, 38011-38011 (2016-12-20)
- Marcus J G et al. Journal of Molecular Cell Biology, 11, Issue 3, March 2019, Pages 245–254”

p53阻害剤

製品名	製品詳細	製品番号
Pifithrin-α	p53の細胞透過性化学阻害剤。p53応答性遺伝子のp53依存性トランス活性化を可逆的に阻害し、またp53誘導アポトーシスを可逆的に遮断します。	506132 P4359
Pifithrin-α, Cyclic-	細胞透過性で非常に安定な、ピフィスリン-αの類似体 (製品番号506132)。生物学的機能は同様ですが、細胞毒性は低下しています。	P4236
Pifithrin-α, p-Nitro, Cyclic	ピフィスリン-α (製品番号506132) よりも10倍高い効力 (エトポシド誘発性皮質ニューロン死の保護においてED50 = 30 nM) および50%長い半減期を示す、細胞透過性p53阻害剤。	506154
Pifithrin-μ	Bcl-xLおよびBcl-2タンパク質とのp53の相互作用を阻害する細胞透過性遮断薬。p53のトランス活性化機能に影響を与えることなく、p53のミトコンドリアへの移動を選択的に阻害します。ミトコンドリアのp53経路のみを標的とし、p53の重要な転写機能には影響を及ぼしません。	506155 P0122

【製品の技術的なお問い合わせ (テクニカルサービス)】

< **ムルク製品** > TEL : 03-4531-1140 Email : jpts@merckgroup.com < **シグマ製品** > TEL : 03-6756-8245 Email : jpts@merckgroup.com

p53関連研究のためのリコンビナント抗体

リコンビナント抗体をp53研究に用いれば、特異性、感度、再現性、拡張性、カスタマイズオプションが強化されるため、リコンビナント

抗体はさまざまな生物学的プロセスや疾患におけるp53の役割と機能を調べるための重要なツールとなっています。

注目製品

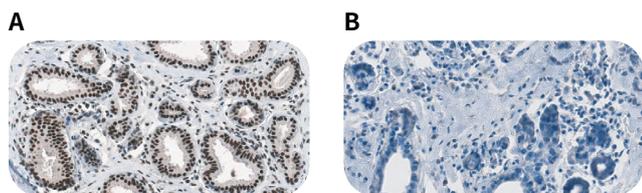
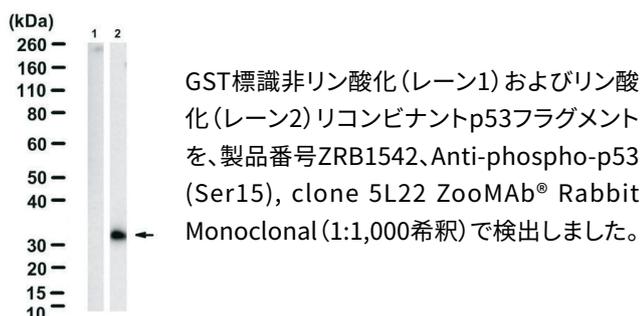


Anti-phospho-p53 (Ser15)
Antibody, clone 5L22 ZooMAb® Rabbit Monoclonal

製品番号 **ZRB1542**

アプリケーション: ICC, IHC (p)、WB、アフィニティ結合アッセイ

交差性: ヒト、サル



ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) ヒト乳がん (A) およびネガティブコントロール (原発なし) (B) 組織切片を、加熱抗原賦活化 (HIER) を用いて調製しました。免疫染色を、1:100希釈の製品番号ZRB1542、Anti-phospho-p53 (Ser15), clone 5L22 ZooMAb® Rabbit Monoclonalを用いて行い、ヤギ抗ウサギIgGおよびHRP-DABを用いて検出しました。乳がん組織切片で核/細胞質の染色が観察されました。

注目製品

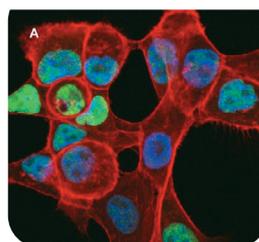


Anti-p53 Antibody, clone 6O23,
ZooMAb® Rabbit Monoclonal

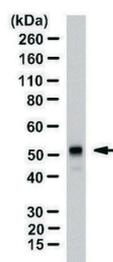
製品番号 **ZRB1175**

アプリケーション: CC, IHC (p)、WB

交差性: ヒト



A431細胞の免疫蛍光染色を、1:100希釈の製品番号ZRB1175、Anti-p53, clone 6O23 ZooMAb® Rabbit Monoclonalを用いて行い、Alexa Fluor® 488 (緑色) に結合させたヤギ抗ウサギ二次抗体で可視化しました。アクチンフィラメントはファロイジン (赤色) で標識されています。核はDAPI (青色) で染色されています。この抗体は核を染色します。



A431細胞ライセートを、製品番号ZRB1175、Anti-p53, clone 6O23 ZooMAb® Rabbit Monoclonal (1:1,000希釈) で検出しました。HRPに結合させたロバ抗ウサギIgG二次抗体および化学発光検出システムを用いてタンパク質を可視化しました。

リコンビナントタンパク質

リコンビナントp53およびMDM2タンパク質は、機能的アッセイ、タンパク質-タンパク質間相互作用研究、構造解析、薬剤スクリーニング、および診断用途に使用されています。これらは、p53の生物

学を理解し、治療標的を同定し、またp53関連疾患に関する診断アッセイを開発するための貴重なツールをもたらします。

製品名	純度、製品詳細	発現システム	製品番号
p53 human	90%超 (SDS-PAGE)	バキュロウイルスSf21	P6374
p53 human	75%超 (SDS-PAGE)	<i>E. coli</i>	P6249
p53 Protein	全長。N末端c-Myc、Hisタグ標識。固定化金属アフィニティークロマトグラフィーを用いて精製。酵素アッセイに使用。ユビキチン化アッセイにおける基質	<i>E. coli</i>	23-034
p53 (1-363) C-terminal deletion human	80%超 (SDS-PAGE)	昆虫細胞	SRP2077
p53 (1-81), mutant, GST tagged human	80%超 (SDS-PAGE)	<i>E. coli</i>	SRP2108
p53 (1-342) C-terminal deletion human	80%超 (SDS-PAGE)	昆虫細胞	SRP2078
MDM2, 8-His tagged human	80%超 (SDS-PAGE)	<i>E. coli</i>	SRP2095

販売取扱について：製品番号またはカタログ番号を青で表記している製品の取り扱いはメルク株式会社、赤で表記している製品の取り扱いはシグマ アルドリッチ ジャパン合同会社となります。

p53抗体セレクション

製品名	アプリケーション*	交差性	製品番号
Anti-phospho-p53 (Ser15), clone 5L22	ICC, IHC (p), WB, affinity binding assay	Human, Monkey	ZRB1542
Anti-p53, clone 6O23	ICC, IHC (p), WB	Human	ZRB1175
Anti-p53	IHC (p), IP, WB	Human, Mouse, Rat	P4235
Anti-p53, clone BP53-12 (200 µl)	IHC, IP, WB	Human	05-224
Anti-p53, clone BP53-12 (25 µl)	IHC, IP, WB	Human	05-224-25UL
Anti-p53, clone PAb421	IHC, IP, WB	Human, Mouse	MABE283
Anti-p53 (Ab-11) (Pantropic) Mouse mAb (PAb1802)	IP, WB	Human, Mouse	OP104L
Anti-p53 (pantropic) Antibody, clone DO-1	ICC, IF, IHC, IP, WB	Human	MABE327
Anti-acetyl-p53 (Lys373, Lys382) (200 µl)	WB	All Vertebrates	06-758
Anti-acetyl-p53 (Lys373, Lys382) (25 µl)	WB	All Vertebrates	06-758-25UL
Anti-acetyl-p53 (Lys120)	DB, IP	Human	ABE286
Anti-acetyl-p53 (Lys320)	WB	Human	06-1283
Anti-Acetyl-p53- K370	WB	Human, Mouse, Rat	SAB5701380
Anti-acetyl-p53 (Lys373)	IP, WB	Human	06-916
Anti-phospho-p53 (pSer15)	ELISA, IHC, WB	Human, Mouse, Rat	SAB4504499
Anti-p53 (Acetyl-Lys386), C-Terminal	ELISA, IF, IHC	Human	SAB4503020
Anti-p53 (Acetyl-Lys317), C-Terminal	ELISA, IF, WB	Human, Mouse, Rat	SAB4503014
Anti-Acetyl-p53 (K370)	WB	Human, Mouse, Rat	SAB5701380
Anti-p53 (Acetyl-Lys379), C-Terminal	ELISA, IF, IHC	Human, Mouse, Rat	SAB4503018
Anti-Phospho-p53 (S9)	IHC, WB	Human, Mouse, Rat	SAB5701828
Anti-Phospho-p53 (S15)	IHC, WB	Human, Rat	SAB5701738
Anti-phospho-p53 (pSer20)	ELISA, WB	Human, Mouse, Rat	SAB4503953
Anti-Phospho-p53 (S33)	WB	Human	SAB5701827
Anti-phospho-p53 (pSer37)	ELISA, WB	Human, Mouse, Rat	SAB4504502
Anti-Phospho-p53 (S46)	IP, WB	Human	SAB5700364
Anti-Phospho-p53 (T55)	WB	Human, Mouse, Rat	SAB5701829
Anti-Phospho-p53 (S376)	WB	Human, Mouse	SAB5701830
Anti-phospho-p53 (pThr387)	ELISA, IHC	Human, Mouse, Rat	SAB4504591
Anti-phospho-p53 (pSer392)	ELISA, IF, IHC, WB	Human, Mouse, Rat	SAB4503954
Anti-Phospho-p53 (S392)	WB	Human, Mouse, Rat	SAB5701904

*DB: Dot Blot; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; ICC: Immunocytochemistry; IF: Immunofluorescence; IHC: Immunohistochemistry; IP: Immunoprecipitation; PLA: Proximity ligation assay; WB: Western blotting

MDM2抗体セレクション

製品名	アプリケーション*	交差性	製品番号
Anti-MDM2	ELISA, IF, WB	Human, Mouse	SAB4501849
Anti-Phospho-MDM2 (S166)	IF, WB	Human, Mouse, Rat	SAB5700317
Anti-MDM2, Monoclonal	ELISA (i), PLA, WB	Human, Mouse, Rat	WH0004193M1
Anti-MDM2 (Ab-166)	IF, IHC (p), WB	Human	SAB4300601
Anti-MDM2, clone SMP14	IHC (p), IP	Human, Mouse, Rat	MAB3776
Anti-MDM2, clone IF2	IHC, WB	Human	MABE340
Anti-MDM2, clone 4B2C1.11	ICC, IP, WB	Human, Mouse	MABE331
Anti-MDM2, clone 2A10	IP, WB	Human	MABE281
Anti-MDM2, clone 3G9 (100 µg)	ICC, IHC, IP, WB	Human	04-1530
Anti-MDM2, clone 3G9 (25 µg)	ICC, IHC, IP, WB	Human	04-1530-25UG
Anti-MDM2 (Ab-3) Mouse mAb (4B11)	IF, IHC, IP	Human, Mouse	OP143
Anti-phospho-MDM2 (pSer166)	ELISA, IF, IHC, WB	Human, Mouse, Rat	SAB4503937
Anti-phospho-MDM2 (pSer186+Ser188)	ELISA, IF	Human, Mouse, Rat	SAB4504281
Anti-MDM2, clone IF2 ZooMAb® Mouse Monoclonal	FC, ICC, IHC (p), WB	Human	ZMS1041
Anti-MDM2, clone Z6H3 ZooMAb® Rabbit Monoclonal	IHC (p), WB, Affinity binding assay	Human, Mouse	ZRB1127

【製品の技術的なお問い合わせ (テクニカルサービス)】

<メルク製品> TEL : 03-4531-1140 Email : jpts@merckgroup.com <シグマ製品> TEL : 03-6756-8245 Email : jpts@merckgroup.com

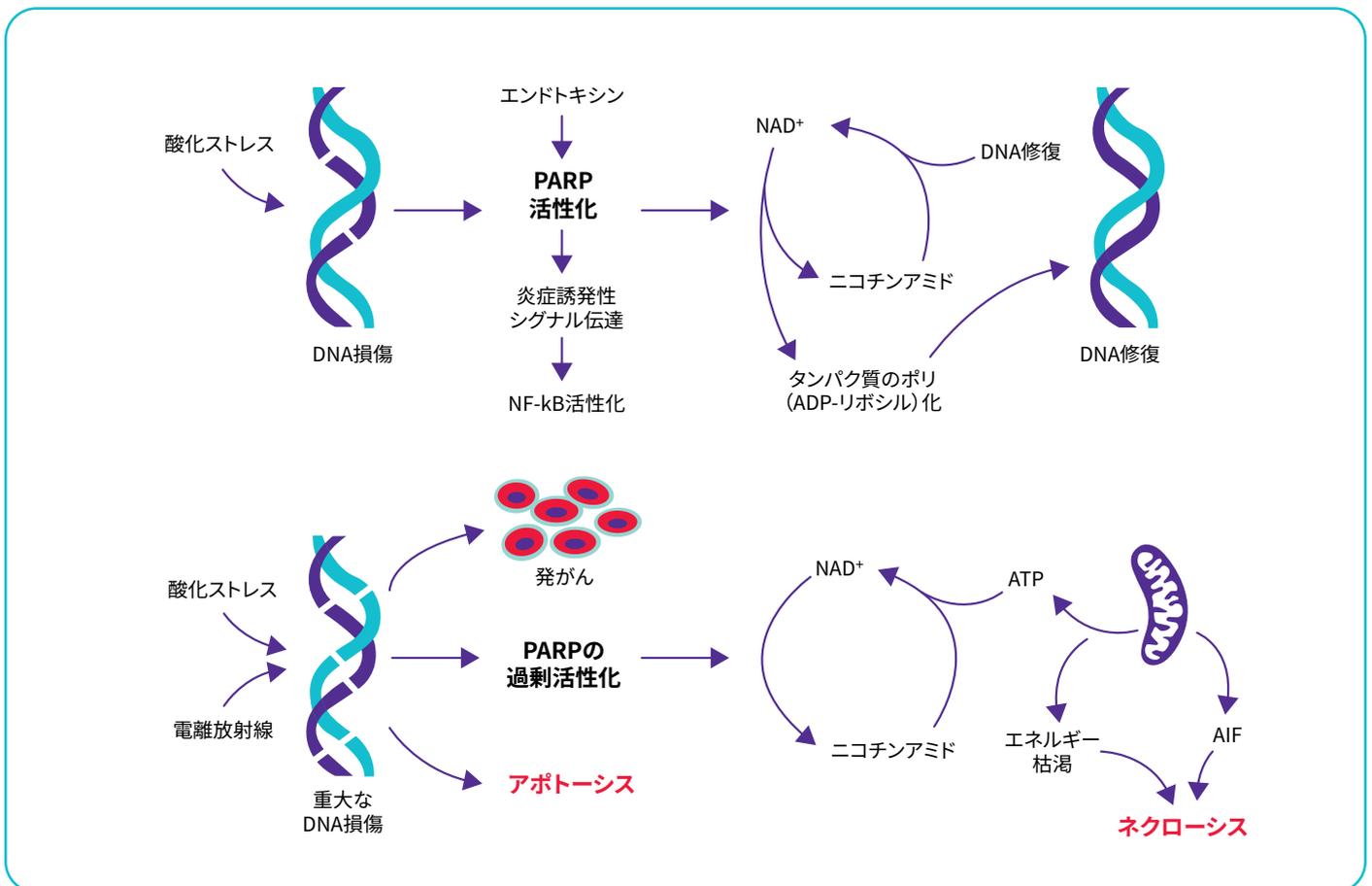
ポリ(ADP-リボシル化)：DNA修復とアポトーシスにおけるPARP

ポリ(ADP-リボシル)化(pADPr)は、DNAの修復、複製、および転写の際に起こる共有結合的翻訳後修飾過程であり、DNA鎖の切断によって活性化されるポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)によってもたらされます。PARPは、Zn²⁺結合酵素群であり、ADP-リボース(ADPr)単位がNAD⁺からタンパク質受容体へ転移する際の触媒として働き、ADPrの直鎖状および/または分岐状ポリマーを生成します。PARPファミリーの17種類の各メンバーは、異なる構造を有し、細胞においてさまざまな役割を果たします。

このスーパーファミリーの標準的で豊富に見られる代表例である、古典的な113 kDaのI型PARPは、高等真核生物におけるポリ(ADP-リボシル)化活性の主要な寄与因子です。このPARPは、全細胞PARP活性の約85%を占めています。その主な機能は、さまざまな細胞ストレスにตอบสนองしてポリ(ADP-リボース)ポリマーを付加することにより、DNA損傷を修復することにあります。がん、糖尿病、炎症、レトロウイルス感染や、その他の疾患を治療するための薬剤を設計する上で、このPARPは主要な標的となっています。II型PARPは、古典的なPARPよりも小さく(62 kDa)、アポトーシスにおけるDNA修復に関与すると考えられています。III型PARPは、アンキリンリピートとPARP触媒ドメインを含む大きなタンパク質であり、このサブグループの既知のメンバーはタンキラーゼ1および2のみです。ヒトタンキラーゼは生細胞のテロメアに局在し、テロメア機能の調節に関与することが報告されています。ポリ(ADP-リ

ボシル)化反応の生理学的基質のほとんどは核タンパク質であり、これには核酸の代謝およびクロマチン構造の維持に関与するものが含まれます。

ポリ(ADP-リボシル)化反応の調節における極めて重要かつ唯一の因子であるDNA損傷は、PARPの触媒活性を刺激して約500倍にすることができます。DNA切断部に結合して活性化したPARPは、NAD⁺を切断してニコチンアミドとADP-リボースを生成します。その後、ヒストン、転写因子、およびPARP自体を含む核受容体タンパク質上にADP-リボースが重合します。正常細胞では、NAD⁺濃度は400~500 μMの範囲です。しかし、DNA損傷後にPARPが活性化すると、NAD⁺濃度は約15分で約100 μMまで低下します。ADPrの各残基は分子に2つの負電荷を付加するため、自己修飾中のPARPは比較的強く帯電すると考えられます。これにより、酵素に共有結合したADPrのポリマーとDNAとの間に静電反発的な勾配が確立されます。負電荷が過剰になると、反応は「反発点」に達し、PARPとDNAの相互作用は失われます。その結果、ポリ(ADP-リボシル)化PARP分子はDNA鎖切断部から解放され、その触媒活性は消失します。続いて、ポリ(ADP-リボース)グリコヒドrolラーゼ(PARG)が、PARP上に存在するポリマーを加水分解します。これにより、PARPはDNA損傷にตอบสนองして自己修飾の新しいサイクルを再開できるようになります。PARPの自己修飾中にPARGが存在すると、DNAに対する親和性と触媒活性の両方が回復します。



販売取扱について：製品番号またはカタログ番号を青で表記している製品の取扱いはメルク株式会社、赤で表記している製品の取扱いはシグマ アルドリッチ ジャパン合同会社となります。

PARPを阻害すると、DNA修復が低下し、DNA損傷物質の細胞毒性が増加し、テロメア短縮が生じ、アポトーシスが增強されることが分かっています。PARP阻害剤の細胞毒性はDNA鎖切断の半減期の延長によるもので、これによりゲノムの不安定性が高まります。カスパーゼ-3によるPARP切断は、アポトーシス細胞死の初期の事象であると考えられます。ネクローシスの際にもPARP分解が生じるとの報告もありますが、異なる過程を経ると考えられています。ネクローシスの場合は、PARPは89 kDaおよび50 kDaの2つの

大きいフラグメントと、35 kDaおよび40 kDaの2つの小さいフラグメントに切断されます。しかし、アポトーシスの際には、PARPは89 kDaと24 kDaの2つのフラグメントのみに切断されます。89 kDaのフラグメントは、自己修飾ドメインと触媒ドメインを含んでいます。このフラグメントはDNA結合能が非常に低く、核から解放されて細胞質へ向かいます。24 kDaのフラグメントは核の中に保持され、ニックの入ったDNAに不可逆的に結合し、そこで活性PARP-1のトランスドミナント阻害剤として作用します。

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼに対する阻害剤

製品番号	製品名	製品詳細
A7479	5-AIQ hydrochloride 5-Aminoisoquinolinone hydrochloride	PARP-1の水溶性阻害剤 (IC ₅₀ = 180 nM)。DNA損傷物質の細胞毒性を高めます
B4813	BGP-15	PARP阻害剤 (Ki = 57 μM) として作用し、インスリン感受性を示す、ニコチンアミドキシム誘導体。
B3188	BYK204165 (4-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethylene)-4H-isoquinolin-1,3-dione)	PARP-1 (pIC ₅₀ = 7.35) およびPARP-2 (pIC ₅₀ = 5.38) の強力な阻害剤
SML0397	DR2313 3,5,7,8-Tetrahydro-2-methyl-4H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-4-one	PARP-1 (IC ₅₀ = 200 nM) およびPARP-2 (IC ₅₀ = 240 nM) の強力な細胞透過性阻害剤。
SML0213	MC2050 hydrate 2-[2-(4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl)ethylsulfanyl]-3H-quinazolin-4-one dihydrochloride hydrate	PARP-1の水溶性の強力な阻害剤 (IC ₅₀ = 119 nMで、PARP-2に対しては1.8 μM)。
SML0999	ME0328 (S)-3,4-Dihydro-4-oxo-N-(1-phenylethyl)-2-quinazoline-propanamide)	PARP-3の強力な特異的阻害剤 (IC ₅₀ = 890 nM)。PARP-1 (IC ₅₀ = 6.3 μM) およびPARP-2 (IC ₅₀ = 10.8 μM) に対しては弱い活性を示します。
165350; A0788	PARP Inhibitor I, 3-ABA (3-Aminobenzamide)	PARPの阻害剤として作用する細胞透過性の抗増殖剤 (CHO細胞ではIC ₅₀ = 50 nM)。
300270; D5314	PARP Inhibitor III, DPQ (3,4-Dihydro-5[4-(1-piperidinyloxy)-1(2H)-isoquinoline])	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼの強力な選択的阻害剤 (PARP:IC ₅₀ = 40 nM)。
493800; N7287	PARP Inhibitor VI, NU1025 8-Hydroxy-2-methylquinazolin-4(3H)-one	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼの強力な阻害剤 (PARP:IC ₅₀ = 400 nM)
528150; P4365	PARP Inhibitor VIII, PJ34	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼの強力な阻害剤として作用する、細胞透過性の水溶性フェナントリジノン誘導体 (PARP:EC ₅₀ = 20 nM)。原型のPARP阻害剤である3-アミノベンズアミド(製品番号 A0788)よりも約10,000倍強力であることが示されています。
324473; E8405	PARP Inhibitor IX, EB-47	PARP-1の強力な阻害剤として作用する、細胞透過性、アデニン置換、イソインドリノン化合物 (IC ₅₀ = 45 nM)。
528822	PARP Inhibitor XII (3-(4-Chlorophenyl)quinoxaline-5-carboxamide)	PARP-1 (IC ₅₀ = 33 nM) よりもPARP-2 (IC ₅₀ = 7 nM) に対して約5倍高い選択性を示す強力なキノキサリン系PARP阻害剤。
SML3705	Olaparib Antineoplastic and potent inhibitor of poly(ADP-ribose)	PARP-1に対して5 nMおよびPARP-2に対して1 nMのIC ₅₀ を示す。
SML1858	AZD2461 A potent and selective PARP1 and PARP2 inhibitor that is a poor substrate for drug transporters.	AZD2461は、P-糖タンパク質を過剰発現するOlaparib耐性腫瘍に対して高い有効性を示します。

注目製品

Olaparib

製品番号SML3705

OlaparibはPARP阻害剤であり、既知のBRCA変異を伴う卵巣および乳房の腫瘍に対して有意な活性を示します。第I相および第II相試験が実施され、生殖細胞系BRCA変異型および散発性の卵巣がんにおいて単剤での活性が実証されています。Olaparibは、BRCA1またはBRCA2関連卵巣がんまたは乳がんにおいても単剤としての試験が行われ、これらのタイプのがんに活性を示し、完全および部分奏効と疾患の長期安定が報告されています。この薬剤は、BRCAの変異状態とは無関係の再発性の卵巣腫瘍、卵管腫瘍、および原発性腹膜腫瘍の維持療法と、生殖細胞系BRCA1/2変異型HER2陰性乳がんおよび転移性膵がんの治療に関して承認されています。また、遺伝性のがん、特に生殖細胞系BRCA変異型進行性卵巣がんの治療薬として承認されており、脳卒中や心筋梗塞などの生命に関わる急性疾患や、長期にわたる神経変性疾患に使用される可能性があります^{1,5}。

References

- Senra JM, Telfer BA, Cherry KE, McCrudden CM, Hirst DG, O'Connor MJ, Wedge SR, Stratford IJ. Inhibition of PARP-1 by olaparib (AZD2281) increases the radiosensitivity of a lung tumor xenograft. *Mol Cancer Ther.* 2011 Oct;10(10):1949-58.
- Gunderson CC, Moore KN. Olaparib: an oral PARP-1 and PARP-2 inhibitor with promising activity in ovarian cancer. *Future Oncol.* 2015;11(5):747-57.
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523-533.

【製品の技術的なお問い合わせ (テクニカルサービス)】

<メルク製品> TEL: 03-4531-1140 Email: jpts@merckgroup.com <シグマ製品> TEL: 03-6756-8245 Email: jpts@merckgroup.com

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼに対する抗体

特定のタンパク質を標的にして検出する分子・細胞生物学的研究において、抗体は極めて重要です。以下に示すPARP研究のさまざまな目的を果たす上で、抗体は欠かせません。

標的検出:

PARPは、DNA鎖切断の認識と修復に関与するDNA修復酵素です。細胞内でのその活性と局在を調べるには、PARPを標的にして検出するための特別なツールが必要です。抗体は、非常に特異的であり、またPARPを特異的に認識して結合するように設計できるため、このタンパク質を研究する上で不可欠となっています。

免疫沈降およびウェスタンブロットティング:

抗体は、細胞抽出物中のPARPを単離および可視化するために使用されて、DNA修復研究を補助します。

免疫蛍光および免疫組織染色:

抗体は、細胞および組織におけるPARPの位置を視覚化するために役立ち、機能的洞察をもたらします。

機能研究:

抗体は、PARPの活性を調節することができ、その細胞機能に関する研究を促進します。

製品番号	製品名	アプリケーション*	交差性
ZRB1544	Anti-cleaved PARP-1 Antibody, clone 2G13 Antibody, ZooMAb® Rabbit Monoclonal	FC, ICC, IHC, WB	Human
ZRB1545	Anti-PARP-1 Antibody, clone 12N17 Antibody, ZooMAb® Rabbit Monoclonal	FC, ICC, IHC, WB	Human
AB3565	Anti-PARP (214/215) cleavage site antibody	ICC, WB	Bovine, Human, Mouse, Rat
SAB4500488	Anti-PARP (Cleaved-Gly215) antibody	ELISA, WB	Human
SAB4500487	Anti-PARP (Cleaved-Asp214) antibody	ELISA, WB	Human, Mouse
P248	Anti-PARP antibody, clone C-2-10,	ELISA, ICC, IF, IHC, WB	Hamster, Mouse, Primates, Rat
AV33754	Anti-PARP1 antibody	WB	Bovine, Canine, Guinea Pig, Horse, Human, Mouse, Rabbit, Rat
WH0000142M1	Anti-PARP1 antibody, clone 3G4	ELISA, IF, WB	Human
AMAB90959	Anti-PARP1 antibody, clone CL2220	IF, IHC, WB	Human
AMAB90960	Anti-PARP1, clone CL2209	IHC, WB	Human
AB16661	Anti-PARP Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 antibody	ELISA, WB	Bovine, Human, Mouse, Rat
HPA045168	Anti-PARP1 antibody (Prestige)	IF, IHC, WB	Human
MABC547	Anti-Poly(ADP-ribose) antibody, clone 10H	IF, IP, WB	Human
P7605	Anti-Poly(ADP-ribose) Polymerase antibody	ARR, IF, WB	Human
SAB2108489	Anti-PARP2 antibody	IF, WB	Human
SAB1304746	Anti-PARP2 (N-TERM) antibody	WB	Mouse
SAB1300760	Anti-PARP3 (C-term) antibody	ELISA, WB	Human, Mouse
HPA067657	Anti-PARP3 antibody (Prestige)	IHC, WB	Human

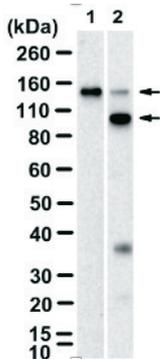
*ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; FC: Flow cytometry; ICC: Immunocytochemistry; IF: Immunofluorescence; IHC: Immunohistochemistry; IP: Immunoprecipitation; WB: Western blotting

注目製品

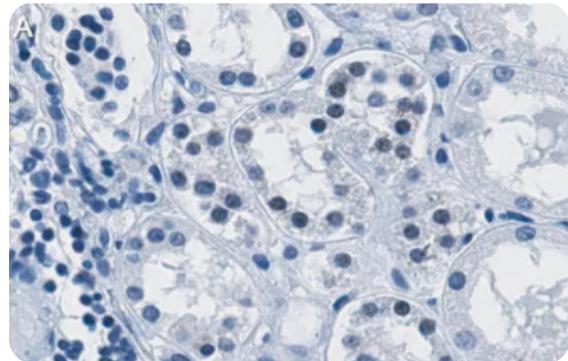
Anti-PARP-1, clone 12N17, ZooMAb® Rabbit Monoclonal 製品番号ZRB1545

PARP-1を検出するリコンビナントウサギモノクローナル抗体。
フローサイトメトリー、免疫細胞染色、免疫組織染色（パラフィン）、およびウェスタンブロットングでの使用で試験済みです。

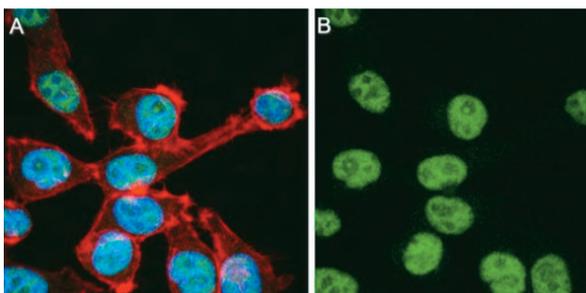
N末端領域に由来する10のアミノ酸からなるエピトープを標的とします。
交差性: ヒト、サルと反応すると予測されます。



レーン1: 未処理のJurkat細胞由来のライセート
レーン2: エトポシドで処理したJurkat細胞由来のライセート
1:1,000希釈で検出しました。



ホルマリン固定パラフィン包埋ヒト腎臓切片を、加熱抗原賦活化（HIER）を用いて調製しました。1:10希釈で免疫染色を行いました。ヤギ抗ウサギIgGおよびHRP-DABを用いて反応性を検出しました。



HeLa細胞の免疫蛍光分析を、1:100希釈の製品番号ZRB1545、Anti-PARP-1, clone 12N17, ZooMAb® Rabbit Monoclonalを用いて行い、Alexa Fluor® 488標識したヤギ抗ウサギ二次抗体で可視化しました。アクチンフィラメントはファロイジン（赤色）で標識されています。核はDAPI（青色）で染色されます。この抗体は核を染色します。

ZooMAb®などのリコンビナントモノクローナル抗体から得られる利点:

- 多様性の向上:** 独自技術により多種多様な抗体を提供し、高親和性抗体を発見する機会を高めます。
- 高い特異性:** 特異性と高親和性に関するスクリーニングが、信頼性の高い結果を保証します。
- 汎用性:** 種々の研究用途に適しており、実験計画を簡素化します。
- 安定性:** 分解することなく長期保存できるよう精製および凍結乾燥されています。

 ZooMAb®リコンビナント抗体は、科学的メリットをもたらすだけでなく、抗体産生において廃棄物を最小限に抑え、エネルギー使用を削減し、高い倫理基準を採用することで環境に関するサステナビリティに貢献します。

 高度な抗体バリデーションにより、標的抗原に対する抗体の特異性が以前に定義された発現データと一致しているため、より大きな安心感が得られます。各ZooMAb®抗体および「EV」記号付きで提供されるすべての抗体には、1つ以上の高度なバリデーションによって得られたデータが添付されます。

【製品の技術的なお問い合わせ（テクニカルサービス）】

< **メルク製品** > TEL: 03-4531-1140 Email: jpts@merckgroup.com < **シグマ製品** > TEL: 03-6756-8245 Email: jpts@merckgroup.com

製品番号	製品名	アプリケーション*	交差性
SAB1406914	Anti-PARP3 antibody	IF, WB	Human
AV33760	Anti-PARP3 antibody	IHC, WB	Human, Horse, Rabbit
HPA011739	Anti-PARP4 antibody (Prestige)	IF, IHC	Human
HPA026991	Anti-PARP6 antibody (Prestige)	IF, IHC	Human
AV34087	Anti-PARP6 antibody	IHC, WB	Bovine, Canine, Guinea Pig, Horse, Human, Mouse, Rat, Rabbit
HPA049183	Anti-PARP8 antibody (Prestige)	IF, IHC, WB	Human
SAB1301469	Anti-PARP9 (C-TERM) antibody	IHC, WB	Mouse
HPA066708	Anti-PARP9 antibody (Prestige)	IF, WB	Human
HPA052427	Anti-PARP10 antibody (Prestige)	IF	Human
HPA026895	Anti-PARP11 antibody (Prestige)	IHC	Human
SAB2101721	Anti-PARP11 antibody	WB	Guinea Pig, Human, Mouse, Rabbit, Rat
SAB2104087	Anti-PARP12 antibody	IHC, WB	Human, Pig
SAB1300762	Anti-PARP12 (N-term) antibody	ELISA, IHC	Human
SAB1300763	Anti-PARP12 (C-term) antibody	ELISA, WB	Human
HPA003584	Anti-PARP12 antibody (Prestige)	IHC	Human
HPA012063	Anti-PARP14 antibody (Prestige)	IF, IHC	Human
SAB1408407	Anti-PARP15 antibody	WB	Human
SAB2101722	Anti-PARP16 antibody	IHC, WB	Human
SAB1300765	Anti-PARP16 (C-term) antibody	ELISA, WB	Human, Mouse

***ELISA**: Enzyme-linked immunosorbent assay; **IF**: Immunofluorescence; **IHC**: Immunohistochemistry; **WB**: Western blotting

メルクは、一次、二次、およびリコンビナントモノクローナル抗体の豊富な品ぞろえにより、ELISA、ウェスタンブロット、免疫組織染色、およびその他のアッセイの要件にお応えします。私たちは、Sigma-Aldrich®抗体、Millipore®抗体、Upstate®抗体、Chemicon®抗体、およびCalbiochem®抗体などの広く知られ信頼性の高いブランドを提供することを誇りに思っています。

メルクのZooMAb®リコンビナントモノクローナル抗体は、少なくとも3種類のアプリケーションに関して高い再現性とバリデーションを保証しています。これらは、ハイブリドーマ、防腐剤、および殺生物剤を含みません。

活性ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼタンパク質

リコンビナントPARP(ポリ[ADP-リボース]ポリメラーゼ)タンパク質は、特にDNA修復とがん治療の分野における研究と創薬のための有用なツールです。リコンビナントPARPタンパク質の一般的な用途の例を以下に示します。

- 機能的研究:** PARP酵素活性およびDNA修復機能を調べるために使用されます。
- 創薬:** がん治療におけるPARP阻害剤の試験および開発に不可欠です。
- タンパク質相互作用:** 他のDNA修復タンパク質との相互作用が研究されています。
- アッセイの開発:** 薬剤スクリーニングおよびPARP活性研究のためのアッセイの開発に有用です。
- バイオテクノロジー:** DNA修復過程の診断やモニタリングに応用されます。

製品名	製品番号	発現システム	容量	製品詳細	比活性
PARP-1, Human	P0996	<i>E. coli</i>	1000 units	細胞の全PARP活性の約85%を占める古典的PARP。複数のDNA損傷修復経路を媒介します。20 mM Tris-HCl、pH 8.0、200 mM NaCl、1 mM DTT、0.1% Triton™-X 100、50%グリセロール、および0.1 mg/mL BSA溶液として提供されます。	Not specified
PARP1 Active, Human	SRP0192	Baculovirus-infected insect cells	20 µg	複数のDNA損傷修復経路を媒介します。比活性:9067.5 U/mg。25 mM Tris-HCl、pH 8.0、100 mM NaCl、0.05% Tween-20、50%グリセロール、および3 mM DTTに溶解して提供されます。	9067.5 U/mg
PARP2 Active, Human	SRP0193	Baculovirus-infected insect cells	10 µg	92 kDaの酵素。触媒ドメインを含み、ポリ(ADP-リボシル)化反応を触媒する能力を有しますが、N末端DNA結合ドメインを欠損しています。比活性:17094 U/mg。25 mM Tris-HCl、pH 8.0、100 mM NaCl、0.05% Tween-20、20%グリセロールおよび3 mM DTTに溶解して提供されます。	17094 U/mg
PARP3 Active, Human	SRP0194	Baculovirus-infected insect cells	10 µg	PARP3は、DNA損傷に反応してグアニン四重鎖DNAを調節します。N末端GST標識付き全長酵素として、25 mM Tris-HCl、pH 8.0、100 mM NaCl、0.05% Tween-20、50%グリセロールおよび3 mM DTTに溶解して提供されます。比活性:207.5 U/mg。	207.5 U/mg
PARP6 Active, Human	SRP0195	Baculovirus-infected insect cells	10 µg	PARP6は、モノ(ADP-リボシル)トランスフェラーゼであり、PARP1よりも有意に短いニコチンアミド-リボース結合部位を有します。N末端GST標識付き全長酵素として、25 mM Tris-HCl、pH 8.0、100 mM NaCl、0.05% Tween-20、50%グリセロールおよび3 mM DTTに溶解して提供されます。比活性:358 U/mg。	358 U/mg

リコンビナントPARPタンパク質は、基礎研究、創薬、およびバイオテクノロジーにおいてさまざまに用いられる多目的ツールです。これらは、DNA修復機構の理解を深め、DNA損傷および修復と関連のあるがんやその他の疾患の治療薬を開発する上で、重要な役割を果たします。

【製品の技術的なお問い合わせ (テクニカルサービス)】

<メルク製品> TEL: 03-4531-1140 Email: jpts@merckgroup.com <シグマ製品> TEL: 03-6756-8245 Email: jpts@merckgroup.com

Sigma-Aldrich®

Lab & Production Materials



サイエンス系
お役立ちメディア
M-hub



かんたんカタログ検索
**カタログ
ファインダー**



メルクライフサイエンス - メールニュース
www.merckmillipore.com/wm



メルクライフサイエンス公式
SNS、動画コンテンツをご覧ください。

本紙記載の製品は試験・研究用です。ヒト、動物への治療、もしくは診断目的として使用しないようご注意ください。掲載価格は希望販売価格(税別)です。実際の価格は弊社製品取扱販売店へご確認ください。なお、品目、製品情報、価格等は予告なく変更される場合がございます。予めご了承ください。記載内容は2025年7月時点の情報です。Merck, the vibrant M, and Sigma-Aldrich are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources. ©2025 Merck KGaA, Darmstadt, Germany. All rights reserved.

シグマ アルドリッチ ジャパン

ライフサイエンス リサーチソリューションズ事業部

〒106-0041 東京都港区麻布台1-3-1 麻布台ヒルズ 森JPタワー 26階

製品の最新情報はこちら www.sigmaaldrich.com/JP/ja

製品に関するお問い合わせは、テクニカルサービスへ

E-mail: jppts@merckgroup.com Tel: 03-6756-8245

在庫照会・ご注文に関するお問い合わせは、カスタマーサービスへ

E-mail: sialjpcs@merckgroup.com Tel: 03-6756-8275

シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社はメルクのグループ会社です。

RBM452-2507-PDF-E