

# 29TG-am07

低分子化合物を用いたプロテインノックアウト法の開発：CRABP 分解誘導剤の創製

○伊藤 幸裕<sup>1</sup>, 石川 稔<sup>1</sup>, 内藤 幹彦<sup>2</sup>, 橋本 祐一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東大分生研, <sup>2</sup>国立衛研)

【目的】低分子化合物を用いて翻訳後タンパク質の量を制御する手法は遺伝子ノックアウトやノックダウンといった遺伝工学的な手法の代替方法になり得る。また、疾患に関するタンパク質を標的とした場合、その手法は治療薬への応用展開が期待できる。そこで、我々は低分子化合物により標的タンパク質を選択的に分解する手法（プロテインノックアウト法）を見出すべく研究を行った。

【方法と結果】プロテインノックアウト法の創出にはユビキチン-プロテアソーム系を利用した。Cellular inhibitor of apoptosis protein 1 (cIAP1)は、タンパク質のユビキチン化を行うユビキチンリガーゼ活性を有し、カスパーゼなどのタンパク質のユビキチン化とそれに続くプロテアソームによる分解を導く。そのため、cIAP1 に対する結合活性を示す低分子化合物の MeBS と標的タンパク質の特異的リガンドを連結させた化合物は、cIAP1 と標的タンパク質の物理的な接近を誘起し、標的タンパク質のユビキチン化と分解を導けると考えた。本研究では標的タンパク質として cellular retinoic acid-binding protein (CRABP)を選択し、その特異的リガンドの all-trans retinoic acid (ATRA)と MeBS を連結させた化合物 **1** を合成した。合成した **1** で CRABP 発現細胞を処理したところ、**1** は濃度依存的に CRABP を分解した。

