

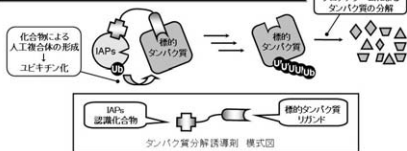
29G-am10

プロテインノックダウン法を利用した核内受容体分解誘導低分子の創製
○北口 梨沙¹, 伊藤 幸裕¹, 石川 稔¹, 内藤 幹彦², 橋本 祐一¹ (¹東大分生研,
²国立衛研)

【目的】核内受容体 (NRs) は、リガンド依存的に遺伝子制御を行なう転写因子で様々な生理作用や疾患に関与している。これまでに NRs に対して多くのアゴニスト、アンタゴニストが創製され、機能解明や医薬に用いられてきた。しかし NRs が関与する生理作用の詳細なメカニズム解析は途上であり、NRs に関わる難治性疾患も存在するため、従来のリガンドに捉われない新しい方法論が求められている。そこで我々は、新たなメカニズムで NRs を制御する分子の創製を目指した。

【方法・結果】我々は、標的タンパク質を選択的に分解する手法であるプロテインノックダウン法の開発に成功している¹。本法はタンパク質分解機構のユビキチン-プロテアソーム系を利用しており、ユビキチンリガーゼ

プロテインノックダウン法によるタンパク質分解機構



活性を持つ inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) のリガンドと標的タンパク質のリガンドを連結させた分子を用いる。この分子は、IAPs と標的タンパク質の人工複合体を形成させ、生体内のタンパク質分解機構と同様に標的タンパク質の分解を誘導する。今回この手法を用いて、NRs の中でも retinoic acid receptor (RAR) と androgen receptor (AR) を例に、それらの分解誘導剤の創製を試みた。その結果、細胞系で RAR、AR 量の減少を誘導する化合物の創製に成功した。

1. Itoh, Y. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5820-5826.