

28S-pm05S

芳香族炭化水素受容体のユビキチンリガーゼ活性を利用した新規プロテインノックダウン法の開発

○藤里 卓磨^{1,2}, 正田 卓司¹, 大岡 伸通¹, 井上 英史², 内藤 幹彦¹, 栗原 正明^{1,3} (¹国立衛研, ²東京薬大院生命, ³東工大院生命理工)

【目的】 標的タンパク質を選択的に分解する手法は、そのタンパク質の生理機能の解明だけではなく、そのタンパク質が原因となる疾病に対する治療薬開発につながることを期待される。標的タンパク質を選択的に分解する手法としてプロテインノックダウン法が知られている^{1,2)}。プロテインノックダウン法とは、ユビキチンリガーゼ(E3)に対するリガンドと標的タンパク質に対するリガンドをリンカーで繋いだ分子を用いることで、標的タンパク質のユビキチン化と分解を誘導する手法である。近年、芳香族炭化水素受容体(AhR)が β -Naphthoflavone(β -NF)などのリガンド依存的に E3 活性を示すという報告があった³⁾。そこで我々は β -NFを利用した新規プロテインノックダウン法の開発を行った。

【方法】 既知のプロテインノックダウン法と比較するため、標的タンパク質として CRABP-II を、そのリガンドとして ATRA を選択した。そこで、 β -NF と ATRA をリンカーで繋いだ化合物の設計合成を行った。合成した化合物を MCF-7 細胞に添加し、CRABP-II 量を Western blotting 法にて評価した。

【結果・考察】 Western blotting 法の結果、CRABP-II 量は化合物依存的に減少した。またプロテアソーム阻害剤である MG132 の添加により、CRABP-II 量の減少が阻害されたことから、プロテアソームにより CRABP-II が分解されていることが示唆された。本学会では詳細な化合物の構造と CRABP-II 分解機構の解析結果について発表する。

【参考文献】 1) Y. Itoh, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5820-5826. 2) Y. Demizu, T. Shoda, M. Kurihara, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 1793-1796. 3) F. Ohtake *et al.*, *Nature*, **2007**, *446*, 562-566.