

27AB-am050

ユビキチン・プロテアソーム経路を利用したプロテインノックダウン化合物の開発

○大岡 伸通¹, 伊東 昌宏², 奥平 桂一郎^{1,3}, 永井 克典², 柴田 識人¹, 服部 隆行¹, 長 展生², 内藤 幹彦¹ (¹国立衛研, ²武田薬品, ³徳島大薬)

我々はユビキチン・プロテアソーム系を利用して細胞内の狙ったタンパク質を選択的に分解誘導する低分子化合物の開発を行っている。SNIPER (Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein ERaser) と名付けたこのような化合物はユビキチンリガーゼ IAP に対するリガンド化合物と標的タンパク質に対するリガンド化合物をリンカーで繋いだ構造をしており、これらのタンパク質をクロスリンクすることで標的タンパク質のユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導する様に設計されている。このシステムは理論上、リガンドを置換することにより様々なタンパク質を標的とすることが可能であり、実際これまでに CRABP2、エストロゲン受容体 (ER)、TACC3 といったタンパク質をそれぞれ特異的に分解する SNIPER の創製に成功している。

本研究では、ER α を標的とした SNIPER(ER)を本法開発のモデルとして、リガンド変換によるノックダウン活性への影響を検討した。また、ノックダウン (KD) 活性の最も高い化合物に関して、作用分子メカニズムの解明を行った。その結果、IAP リガンドを Bestatin から結合親和性の高い MV-1 へと置換することで、ER α に対する KD 活性が飛躍的に上昇した。ER リガンドを 4-Hydroxytamoxifen から別のリガンドへと置換したときには様々な活性の違いが見られたが、4-Hydroxytamoxifen を繋げた SNIPER(ER)が最も高い活性を示し、30 nM 程度で効果的に ER α タンパク質量の減少を誘導した。メカニズム解析の結果、この化合物は想定通り ER α のプロテアソームによる分解を誘導すること、cIAP1 と ER α をクロスリンクすること、ノックダウン活性と相関した ER アンタゴニスト活性を示すことが示唆された。