

21PO-am331

新たなユビキチンリガーゼを標的蛋白質にリクルートして分解するキメラ化合物の開発

○大岡 伸通¹, 辻 巖一郎¹, 正田 卓司¹, 出水 庸介¹, 内藤 幹彦¹ (¹国立衛研)

細胞内の標的蛋白質を分解する低分子化合物が新たな創薬モダリティとして大きな注目を集めている。我々や海外のグループは細胞内の狙った蛋白質を特異的に分解する SNIPER もしくは PROTAC と名付けられたキメラ化合物の開発を行ってきた。SNIPER や PROTAC は標的蛋白質リガンドと E3 リガンドを繋いだ構造をしており、細胞内で標的蛋白質と E3 リガーゼをクロスリンクし、標的蛋白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。標的リガンドを置換することにより任意の蛋白質を特異的に分解する化合物を開発することができる汎用性の高い技術である。現在のところ、E3 リガーゼの IAP ファミリー蛋白質、VHL、CRBN、MDM2 を標的蛋白質の分解に利用するキメラ化合物が開発されている。

芳香族炭化水素受容体 AhR は核内受容体型転写因子であり、E3 リガーゼ複合体の基質認識サブユニットとしても機能することが知られている。本研究では、AhR を標的蛋白質分解の E3 として利用する新たなキメラ化合物の開発を検討した。 β -naphthoflavone を AhR のリガンドとして導入した化合物は、標的蛋白質である CRABP を AhR 依存的にユビキチン・プロテアソーム系により分解した。また、 β -naphthoflavone を別の AhR リガンドに置き換えた類似化合物も同様の活性を示した。さらに、 β -naphthoflavone リガンドを利用することにより、別の標的蛋白質 BRD に対して設計したキメラ化合物においても AhR 依存的な標的蛋白質分解活性が確認された。以上の結果は、E3 リガーゼ AhR による標的蛋白質分解が新たな創薬技術として利用できることを示唆している。