

生命と化学

2020 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

友重 秀介

東北大学 大学院生命科学研究科
助教

タンパク分解ツールボックスの確立

§ 1. 研究成果の概要

化合物によって標的タンパク質特異的に生体内のタンパク質分解機構を誘導する「標的タンパク質分解技術」は、新たな創薬モダリティやタンパク質発現制御ツールとして注目されている。現在、本技術に利用できる分解機構は限られており、本技術を多種多様なタンパク質に対応できる汎用技術とするには、利用できる分解機構を拡充させ、タンパク質分解ツールボックスを確立する必要があると考えた。そこで本研究では、現時点でタンパク質分解技術への利用が実現されていないタンパク質分解機構である小胞体関連分解 (ERAD) およびシャペロン介在型オートファジー (CMA) を利用したタンパク質分解技術を開発し、タンパク質分解ツールボックスの確立を目指す。

本年度は、主に ERAD 誘導薬ならびに CMA 誘導薬の合成と生物活性評価に取り組んだ。一部の分解薬については目的物の合成を完了した。合成が完了した分解薬については活性評価を行った。その結果、新たにデザインしたペプチド配列を用いた CMA 誘導薬によって HaloTag の存在量を減少できることを確認した。また、その他のタンパク質を標的とした CMA 誘導薬の活性評価のための予備検討を行った。タンパク質凝集体を標的とした CMA 誘導薬の活性評価系を確立し、この評価系を用いて得られた成果を論文として発表した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Conversion of a PROTAC Mutant Huntingtin Degradator into Small-Molecule Hydrophobic Tags Focusing on Drug-like Properties”, ACS Medicinal Chemistry Letters, vol. 13, No. 3, pp.396-402, 2022