

様式3

令和2年度愛媛大学プロテオサイエンスセンター共同研究報告書

令和3年2月2日

国立大学法人愛媛大学
プロテオサイエンスセンター長 殿

研究代表者
所属機関：カルナバイオサイエンス株式会社
部局・職名：研究開発本部・本部長
氏名：澤 匡明

1. 研究課題

疾病原因タンパク質を特異的に分解誘導するシステムの構築

2. 研究組織

氏名	所属機関・部局	職名	分担内容
研究代表者 澤 匡明	カルナバイオサイエンス株式会社・研究開発本部	本部長	SPOP 結合化合物の同定および誘導体合成
研究分担者 小川 敦司	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター	准教授	DNA アプタマーの獲得およびコンジュゲートの作製
東山 繁樹	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター	教授	コンジュゲートのバリデーション

3. 研究成果

別紙のとおり

研究課題名：

疾病原因タンパク質を特異的に分解誘導するシステムの構築

研究者所属・職・氏名：

カルナバイオサイエンス株式会社・研究開発本部長・澤匡明

研究目的：

遺伝子解析技術の進化に伴い、疾患に関連する様々な遺伝子変異が報告されている。最近では、ゲノム編集技術によって変異遺伝子を正常化する試みが盛んであるが、オフターゲットの問題など課題が多い。一方、遺伝子変異によって作られる変異タンパク質を標的とする治療薬の開発も進んでいる。ただし、現状は、個々のタンパク質に対して別々の戦略を用いているため、急速な進展は望めない。そこで本研究では、ヒトが有する「ユビキチン・プロテアソームによるタンパク質分解システム」を上手く利用することで、標的タンパク質を任意に標的・分解する「共通技術プラットフォーム」の創製を目指す。

研究内容：

CUL3 型ユビキチン E3 リガーゼの基質受容体の 1 つである SPOP に結合する化合物を同定し、標的タンパク質認識 DNA アプタマーと結合させることで、当該タンパク質の分解誘導を試みる。

研究成果：

SPOP-基質結合の阻害 or 促進を指標として弊社の有する化合物ライブラリーをスクリーニングした結果、幾つかの SPOP 結合物質を同定した。また、最も強く結合した化合物の類縁体について 2 次スクリーニングを行い、コンジュゲート作製に適した化合物 X を発見した。一方、標的タンパク質には、デモンストレーション用として血管新生関連転写因子 CBF1 を選択し、研究分担者らが開発した CBF1 結合 DNA アプタマーと化合物 X の各誘導体の特異的化学反应によって結合させた。細胞外実験の結果、当該コンジュゲート分子は、CBF1（のアプタマー結合部位）および SPOP の結合を濃度依存的に増加させることがわかった。

成果発表：

特になし

今後の課題：

創製したコンジュゲート分子によって、CBF1（標的タンパク質）のポリユビキチン化および分解が実際に促進されることを確認する。