

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 複合領域



研究領域名 ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア

東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・副参事研究員

さえき やすし
佐伯 泰

研究課題番号：18H05497 研究者番号：80462779

【本領域の目的】

ユビキチンは、プロテアソーム依存的なタンパク質分解だけではなく、シグナル伝達、膜タンパク質の輸送、DNA修復、選択的オートファジーなど様々な細胞機能を制御すること、様々な疾患に関与することが明確となってきた。このユビキチンの多彩な機能はユビキチン修飾の構造多様性に由来しており、ユビキチン鎖の連結様式、鎖長、分岐、ユビキチン自身の翻訳後修飾の組合せにより生じる多種多様なユビキチンコードが特異的なデコーダー分子に読み解かれることで機能を発現する。しかし、ユビキチンコードは想定外に多様かつダイナミックであり、また、デコーダー分子も多様であるため、ユビキチンコードの全容はいまだ不明である。したがって、個々のユビキチン依存的経路を解析する新たな手法やツールの開発が望まれている。

世界に目を向けると、プロテアソーム阻害剤によるがん治療の成功を契機として、ユビキチン化酵素や関連分子を標的とした阻害剤開発「ユビキチン創薬」が大規模に進展している。特に、低分子化合物による標的タンパク質分解誘導技術は新世代の創薬手法として大きく注目されており、ユビキチン研究とケミカルバイオロジーの融合によるグループ形成の機運が高まっている。

そこで本領域では、有機化学によるケモテクノロジーを新たな武器としてユビキチンコードを「識る」「操る」「創る」研究を展開し、ユビキチンコードの動作原理を解き明かすとともに、ユビキチンを利用した新しい細胞機能制御技術の創成を目指す。

【本領域の内容】

本領域は、ユビキチンコードをキーワードとして生命科学者と有機化学者が密接に連携し、ケモテクノロジーによる新機軸のユビキチン解析ツールを共に開発し活用することで、次世代型ユビキチン研究

を展開する（図1）。そのため、ケモテクノロジーを利用してユビキチンコードの作動機構を解明する研究（A01）と、ユビキチンコード制御のためのケモテクノロジー開発に主軸を置く研究（A02）の二つの研究項目を設定する。また総括班には、化合物スクリーニングやペプチド合成、最先端プロテオミクス解析、構造解析などの研究拠点を設置し、領域内全ての研究を強力に支援する。具体的には、個々のユビキチン修飾やデコーダー分子の特定の機能を瞬時に喪失させることが可能な低分子化合物や側鎖架橋ペプチド（ステーブルペプチド）を開発し、各ユビキチン依存的経路におけるユビキチンコードの機能発現の作用機序を時空間的に解明する。特に、これまで解析が困難であったプロテアソーム、ユビキチン依存的オートファジー、炎症シグナル経路、膜タンパク質のエンドサイトーシスなどに焦点を当て解析を進める。また、ケモテクノロジーと最先端プロテオミクス解析法を組み合わせることで、新規のユビキチンコードやデコーダー分子を探索するとともに、ユビキチン鎖の高次構造の直接解析を実現する。さらに、低分子化合物による標的タンパク質分解誘導法を拡大し、ユビキチンコードを利用することで、量的制御のみならず、タンパク質の局在や機能発現を制御する方法論の創成を目指す。

【期待される成果と意義】

本領域によって、ユビキチンコードの作動機構の理解が飛躍的に進展する。そして、本領域で開発された化学ツールは、ユビキチンが関与する新しいバイオロジーの発見、ユビキチン関連疾患の発症機構の正確な理解、さらにはユビキチン創薬に応用展開が可能であり、生命科学・医科学のイノベーションに多大に貢献できる。また、密接な異分野連携研究を通じて、生命科学者は新視点でのユビキチン研究を、有機化学者は新たな生命科学解析の方法論を開拓できることが期待される。

【キーワード】

ユビキチンコード：多種多様なユビキチン修飾の高次構造に内包された機能情報
ケモテクノロジー：低分子化合物や側鎖架橋ヘリカルペプチド、標的タンパク質分解誘導剤などの化学技術

【研究期間と研究経費】

平成30年度～34年度
1,170,100千円

【ホームページ等】

<http://www.ubiquitin.jp/>

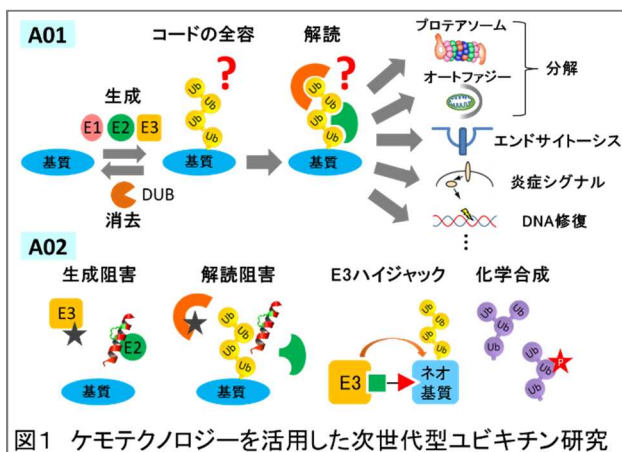


図1 ケモテクノロジーを活用した次世代型ユビキチン研究