

生命現象と機能性物質  
2022 年度採択研究代表者

2022 年度  
年次報告書

横尾 英知

京都府立医科大学 大学院医学研究科  
客員講師

ナノ粒子型タンパク質分解誘導剤の活用

## 研究成果の概要

生体内のタンパク質を分解してその機能を抑制するタンパク質分解誘導剤は、創薬モダリティや基礎生命科学分野における研究ツールとして期待されている。タンパク質分解誘導剤の一つである PROTAC は、ユビキチンリガーゼ (E3) リガンドおよび標的タンパク質リガンドをリンカーを介して結合したキメラ分子であり、ユビキチン・プロテアソームシステムを利用して任意のタンパク質を分解する。しかし、細胞内送達へ適した物性を有していないことや、利用可能な E3 が少ない課題がある。これらの克服を目指して PROTAC をナノ粒子化し、E3 の機能を補うことができる核酸を送達するナノ粒子型 PROTAC の開発を目指す。

本年度は、核酸とナノ粒子を形成する PROTAC の合成およびその機能評価を行った。合成した PROTAC の分解活性を確認した後、核酸との複合体形成を検討した。その結果、合成した PROTAC が核酸とナノ粒子を形成できることを確認した。そこで、得られたナノ粒子型 PROTAC による細胞内への核酸送達の効率を評価した。核酸と共に細胞内へ到達して機能する PROTAC の開発には、細胞内への核酸送達の最適化が必要であることを明らかとした。

そこで今後は、PROTAC を模倣したキメラ分子をモデル化合物として、核酸とのナノ粒子形成やその送達機能の評価を進め、PROTAC 開発に有用なモデルキメラ分子の取得を目指す。