

受領No. 1601

## PROTAC 製剤のオフターゲットユビキチン化評価系の 確立

代表研究者 渡部 昌（北海道大学大学院医学研究院 講師）



### Establishment of an evaluation system for off-target ubiquitination of PROTACs

Representative Masashi Watanabe (Lecturer, Graduate School of Medicine, Hokkaido University)

### 研究概要

近年、治療が困難な疾患に対する新たなモダリティとして PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimeras)、タンパク質分解誘導キメラタンパク質が注目されている。低分子医薬あるいは抗体医薬でアプローチ可能なタンパク質は現状約 20%にとどまる一方で、PROTACでは残り約 80%のタンパク質を標的とし分解に導くことが可能になると考えられている。PROTAC は標的タンパク質とユビキチンリガーゼに同時に結合することで、標的のポリユビキチン化とプロテアソーム系によるタンパク質分解へと導く。PROTAC の安全性評価は重要な課題であり、特に標的外のタンパク質（オフターゲット基質）を分解することで毒性を発揮する可能性について精査する必要があるが、その手法は未だ確立されていない。これはオフターゲット基質のみならずユビキチンリガーゼの生理的な基質の網羅的同定自体が困難であったためであった。本研究では、PROTAC 製剤が結合・分解する標的外のタンパク質を網羅的かつ迅速に予測する評価系の確立をめざす。これにより、企図しない毒性を未然に排除することが可能となる。