

要 旨

ユビキチン・プロテアソーム系（UPS : ubiquitin-proteasome system）はほぼ全ての生命現象を制御する生体に必須のタンパク質分解経路であり、UPS の異常は、がん、自己免疫疾患、神経変性疾患などのさまざまな疾患の原因となる。そのため、UPS を標的とした創薬研究が大きく進展しているが、特に、PROTAC に代表される標的タンパク質分解誘導法（化合物で UPS をハイジャックして狙ったタンパク質を分解誘導する方法）が新しい創薬モダリティとして注目を集めており、現在、UPS 研究は第 2 の拡大のフェーズに入っている。しかし、UPS は 1,300 種類以上の制御分子が存在し、さらにユビキチン化される基質タンパク質も多様（約 1 万種類）であるため、まだまだ基本的な分子メカニズムが不明である。私たちは、プロテオームワイドな UPS 研究を進める過程で、プロテアソーム基質の選別と輸送に関与する仲介分子群を見出すとともに、様々なストレス条件下において UPS が液-液相分離（LLPS）を利用することを発見した（Tsuchiya et al, Mol Cell 2017 ; Yasuda et al, Nature 2020）。つまり、プロテアソーム基質はユビキチン化されれば一義的に分解されるわけではなく、様々な仲介分子を介した時空間的な制御が存在することが明らかとなってきた。本講演では、まず、UPS の作動原理とユビキチン創薬について最新の研究動向を概説し、次いでユビキチン依存的な LLPS のバイオロジーに関して私たちの研究成果を中心に紹介する。最後に、ユビキチン依存的な LLPS を利用した疾患治療戦略について議論したい。

UPSによるタンパク質分解と時空間的制御

