



佐伯 泰 (蛋白質代謝プロジェクト)

saeki-ys@igakuken.or.jp, 03-6834-2329

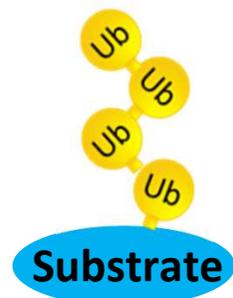
タンパク質代謝異常による疾患発症機構の解明と制御

連携先 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻
筑波大学大学院 人間総合科学学術院 生命システム医学専攻
(卒研性の受け入れ：お茶の水女子大学、都立大学、日本大学など)

キーワード：ユビキチンコード・プロテアソーム・LLPS・標的タンパク質分解誘導剤

ユビキチン化
タンパク質

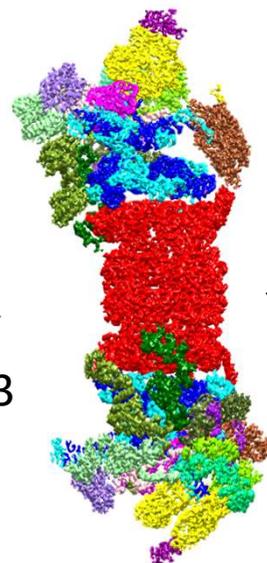
プロテアソーム



>9,000種類

選別・運搬

→
p97, RAD23



分解



ユビキチン・プロテアソーム系の仕組みを理解して関連疾患の治療戦略を立てる！

発表論文

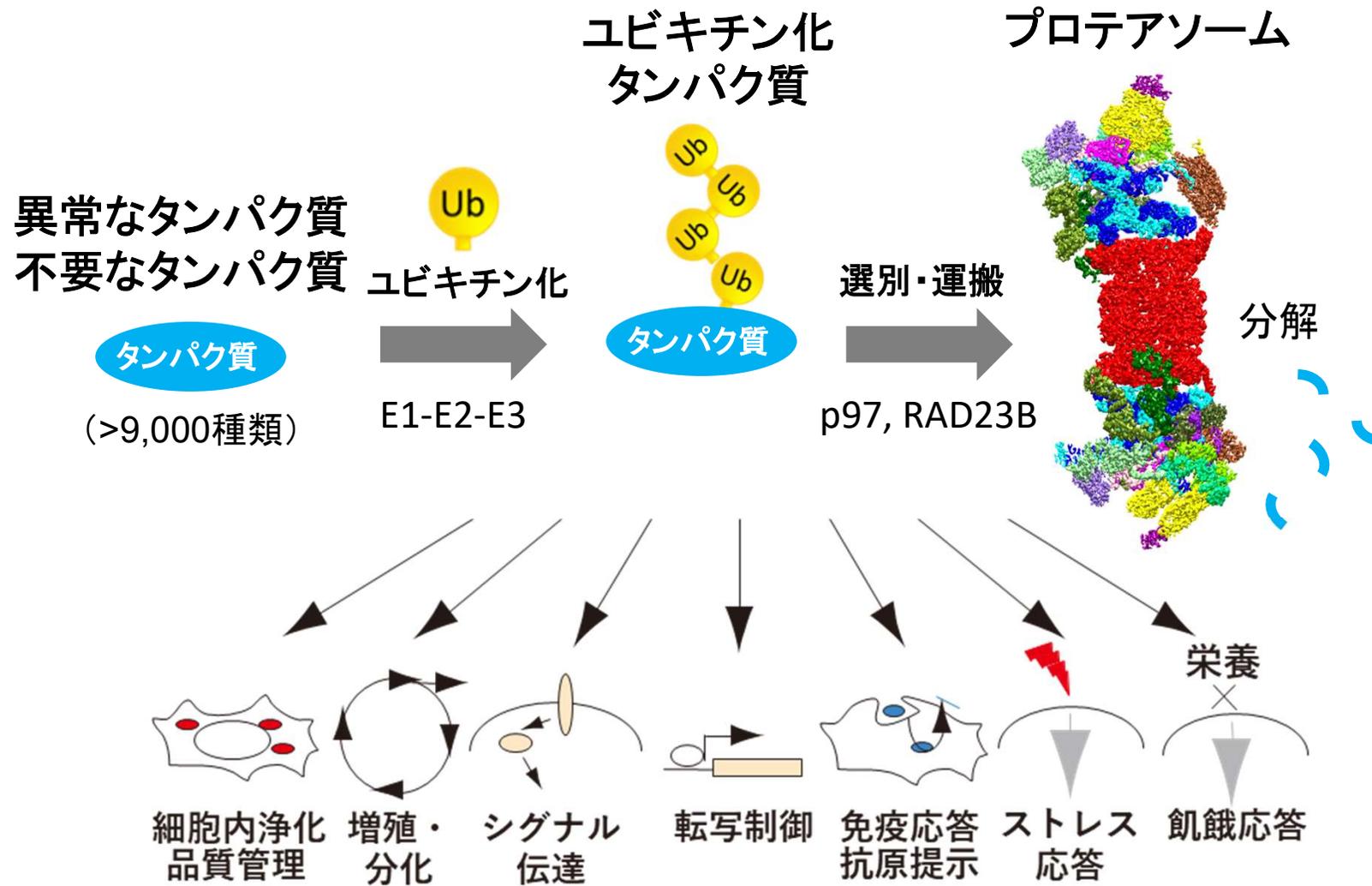
Yasuda, Tsuchiya, Kaiho, et al. *Nature* 2020 「プロテアソームの液-液相分離の発見」

Sato, Tsuchiya, et al. *Nat Commun* 2019 「p97のユビキチン鎖認識機構の解明」

Tsuchiya, Burana, et al. *Nat Commun* 2018 「ユビキチン鎖の長さもコードである」

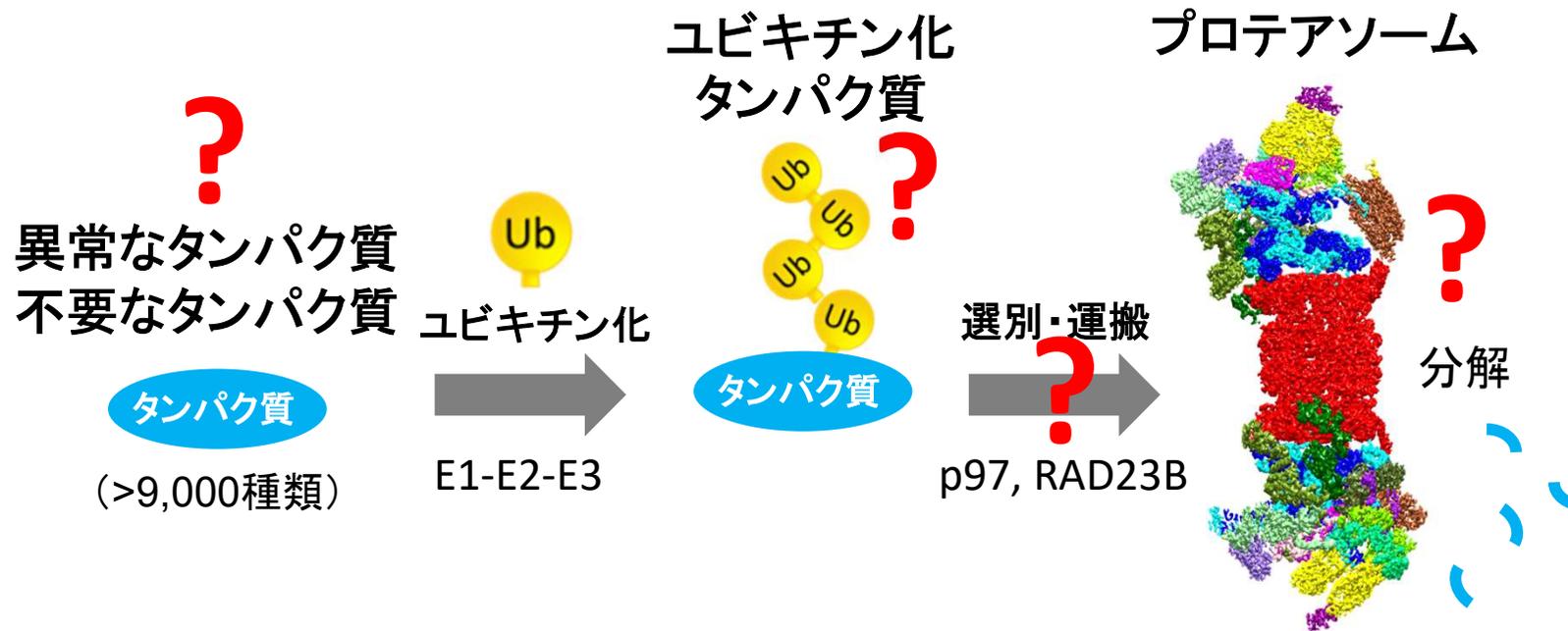
Tsuchiya et al. *Mol Cell* 2017 「プロテアソーム基質選別機構の解明」

ユビキチン・プロテアソーム系 (UPS) と機能

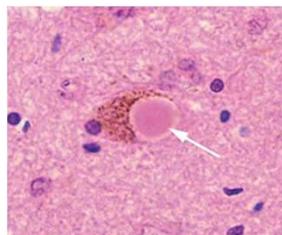


UPSによるタンパク質分解はほぼ全ての生命現象を制御

ユビキチン・プロテアソーム系と関連疾患・病態



神経変性疾患



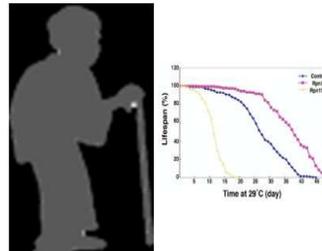
ユビキチン陽性封入体

発達障害・自閉症



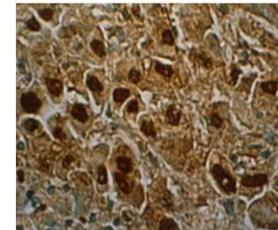
プロテアソーム変異

個体老化



UPS機能低下

がん



UPS異常亢進

UPS創薬

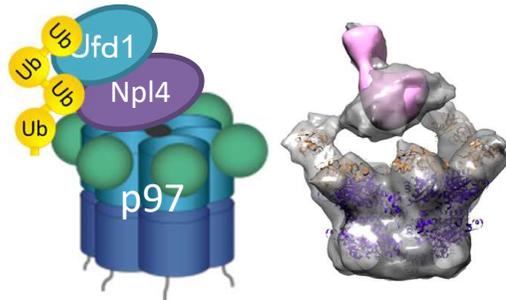


UPS阻害剤
PROTACなど

UPSの分子メカニズム・疾患発症の機構は不明

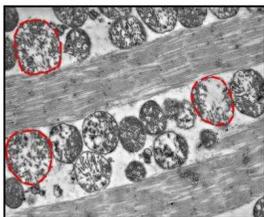
テーマ① プロテアソーム経路の制御分子と疾患

p97-NPL4-UFD1
ユビキチン選択的シャペロン

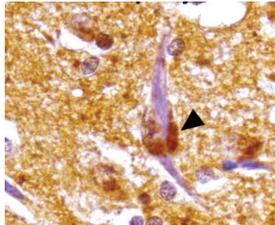


Multisystem proteinopathy
(p97 GOF変異)
Vacuolar Tauopathy
(p97 LOF変異)

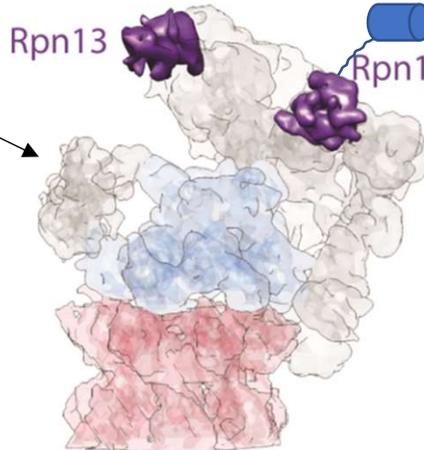
MSP



AD

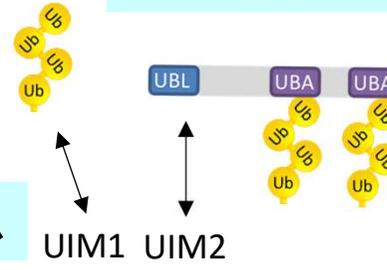


プロテアソーム



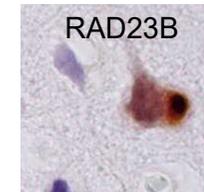
神経変性疾患
発達障害
老化?

RAD23A/B, UBQLNs
シャトル分子



筋萎縮性側索硬化症
(RAD23集積、UBQLN2変異)

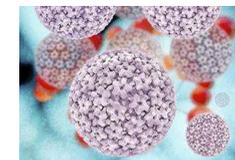
C9ALS



E6-AP (UBE3A)
ユビキチンリガーゼ



子宮頸がん
(HPV16感染)



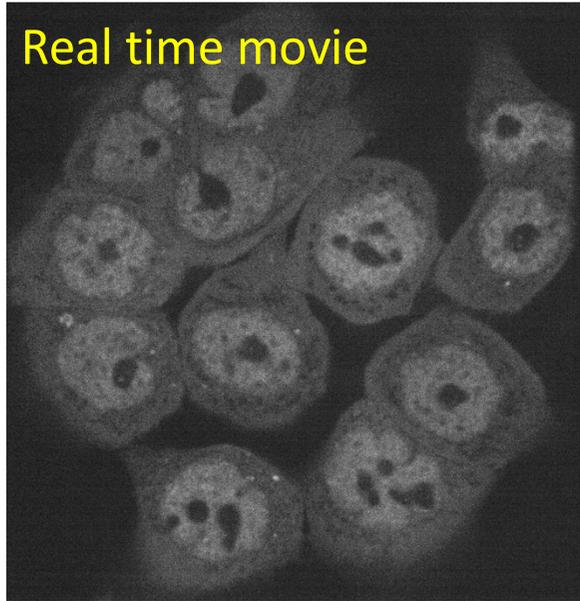
Angelman症候群
(UBE3A変異)



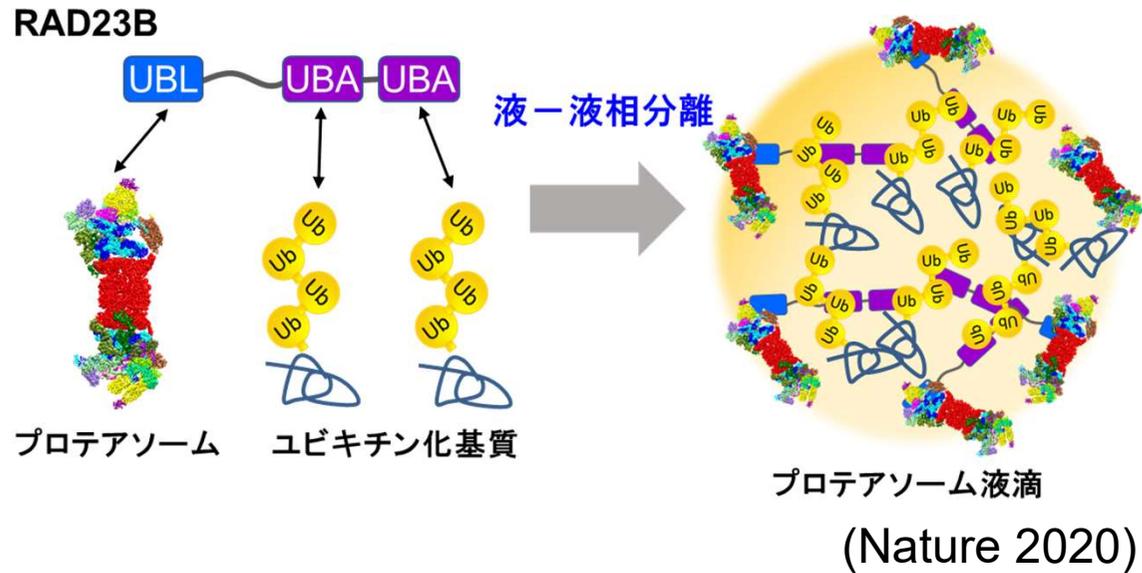
【目標】プロテアソームを中心とした分子ネットワークの解明

テーマ② 液-液相分離とタンパク質分解

Real time movie



液-液相分離がタンパク質分解を促進

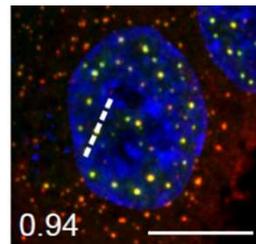


液-液相分離のイメージ

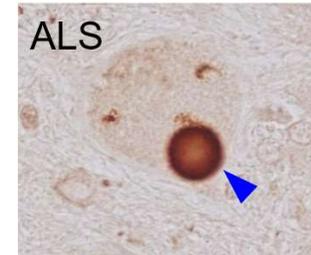


プロテアソーム
ユビキチン(液滴)

ユビキチン陽性封入体



相分離
異常?



【目標】 ユビキチン相分離と疾患との関連性を解明

テーマ③ プロテアソーム病モデルマウス

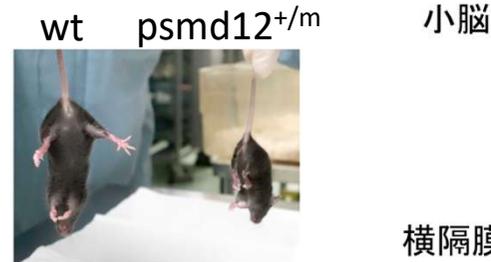
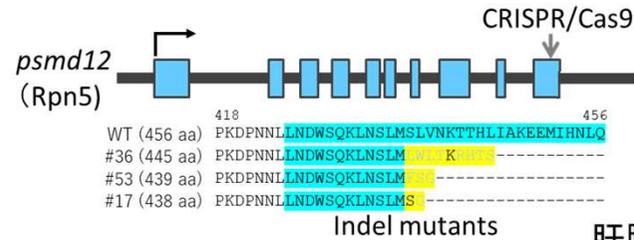
PSMD12変異病



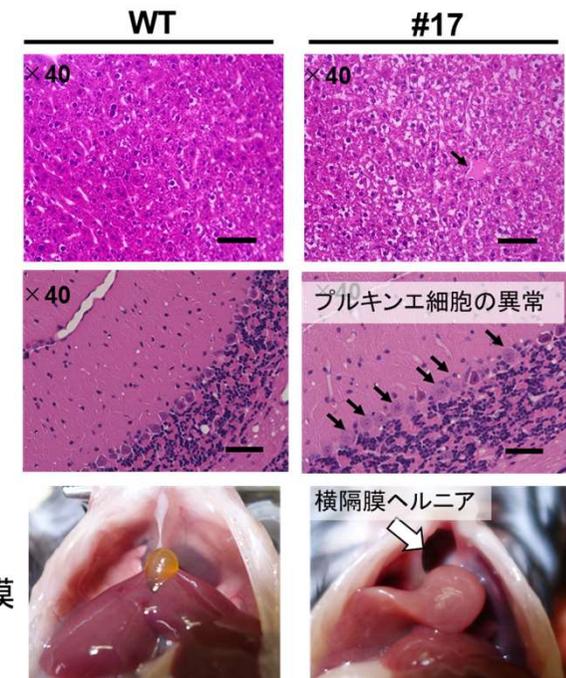
発達障害(自閉症、ADHD)、
成長遅滞、心房中隔欠損、腎
障害など多面的な症状



psmd12ヘテロ変異マウス



発育遅延、運動障害



世界初となる全身性プロテアソーム機能減弱マウスの開発に成功！
(特願2021-166891)

【目標】 個体レベルのプロテアソーム機能の理解
プロテアソーム調節剤の開発

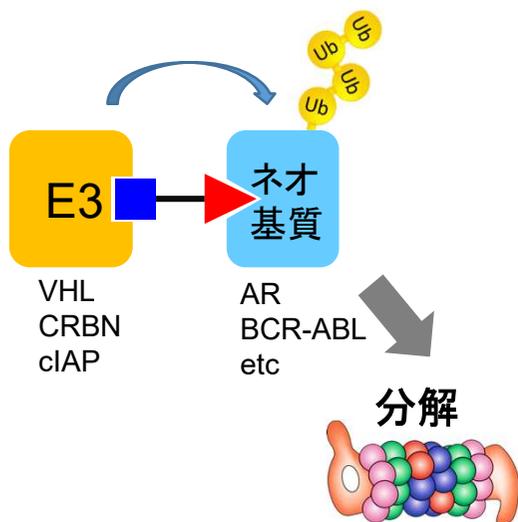


テーマ④ 標的タンパク質分解誘導剤の作用機序

(国立衛研、第一薬科大との共同研究)

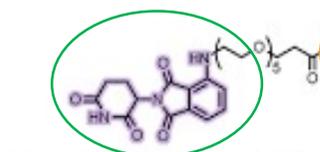
標的タンパク質分解誘導剤

PROTACs
(キメラ化合物)



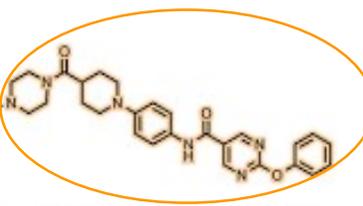
ARV-110 (前立腺がん)
Phase II

E3リガンド



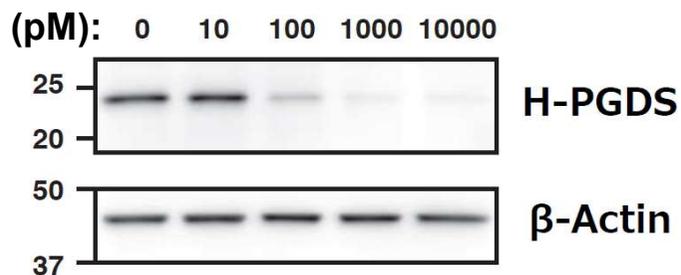
Pomalidomide for CRBN

H-PGDS阻害剤



TFC-007 for H-PGDS

PROTAC (H-PGDS)

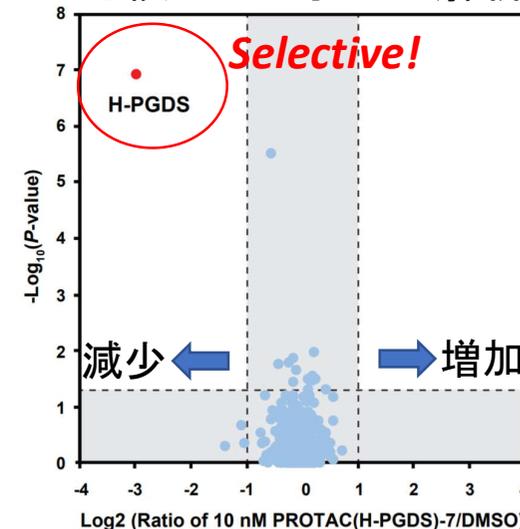


(Mol Cell 2021, J Med Chem 2021)



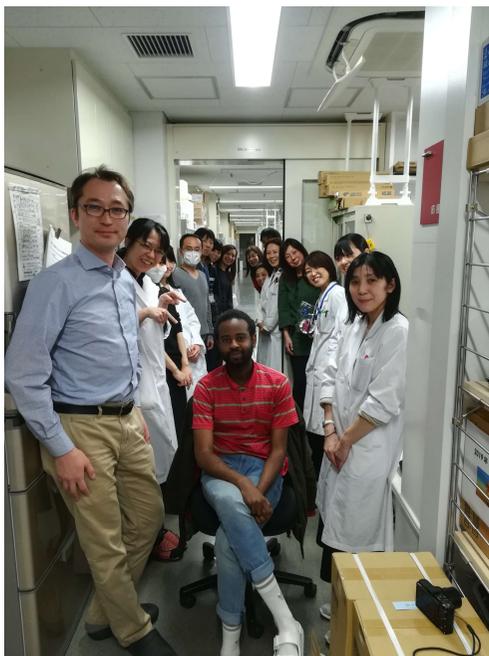
Orbitrap Fusion Lumos

比較プロテオーム解析



【目標】 標的タンパク質誘導剤の合理的設計
のための分子メカニズム解明

ラボの雰囲気



- 1月 新年会
- 2月 研修生所内発表会
- 3月 送別会
- 4月 新入生歓迎会
- 6月 新学術領域班会議
- 11月 所内発表会
- 12月 新学術領域班会議

+ FASEB, EMBO, 日本生化学会、日本分子生物学会 etc



皆さん！

都医学研（TMiMS）にきて、
楽しく、役に立つ（かもしれない）
世界を先導する**独創的な研究**をしませんか？

（公財）東京都医学総合研究所 蛋白質代謝プロジェクト
東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻
筑波大学大学院 人間総合科学学術院 生命システム医学専攻

研究室訪問はいつでも受付けてます！