

No.	24-1007	
Project Title	分岐型ユビキチン鎖によるタンパク質分解制御機構の解明	
Principal Investigator	Fumiaki Ohtake (Hoshi University Institute for Advanced Life Sciences ・ 准教授)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Yasushi Saeki (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo ・ Professor)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

本研究ではユビキチン修飾の機能的多様性＝ユビキチンコードの分子機能と役割について、プロテオミクス解析などを利用して研究を進めている。ユビキチン化を利用して疾患に関連する標的タンパク質を分解する標的タンパク質分解法においては、PROTAC などの化合物によってユビキチンリガーゼと標的タンパク質の近接が誘導される。本研究では、標的タンパク質 BRD4 の PROTAC 誘導性分解において分解に拮抗する因子として CBP/p300 を見出した。プロテオミクスを用いたラベルフリー定量の結果、BRD4 や SMARCA2 の標的分解は CBP/p300 阻害剤である SGCCBP30 によって顕著に促進されることが明らかとなった。CBP/p300 阻害はヒストンアセチル化を減少させ、BRD4 のクロマチン遊離を促進する。そこで、アセチル化ヒストンペプチドの存在下で BRD4 の CRL2-VHL によるユビキチン化を検討した。質量分析計を用いたユビキチン鎖の定量の結果、BRD4 は CRL2-VHL-UBE2D/UBE2R によって K48 鎖修飾を受け、このユビキチン化は非アセチル化ヒストンペプチドでは変化しないが、H3K27 アセチル化ヒストンペプチドの共存下では減少することが示された。以上より、本研究では、CBP/p300 が BRD4 や SMARCA2 の標的分解を抑制する内在性因子であることを示した（Honda et al., 論文未発表データ）。