

令和3年2月10日

標的タンパク質分解誘導剤の効果を促進する酵素を発見 —がんに対するタンパク質分解創薬を新たなステージへ—

星薬科大学の大竹史明特任准教授らの研究グループは、がんなどの疾患の原因となるタンパク質を細胞内から取り除く薬剤「標的タンパク質分解誘導剤」の新たな作用メカニズムを解明し、2月10日（日本時間）に米国科学誌『Molecular Cell』に発表します。

【研究成果のポイント】

- ・ がん細胞で高発現する疾患原因タンパク質を分解除去する薬剤「標的タンパク質分解誘導剤」の作用を促進する酵素を世界で初めて発見しました。
- ・ 現在、「標的タンパク質分解誘導剤」が脚光を浴びていますが、本研究により新たな分子作用メカニズムが明らかとなりました。
- ・ この知見は今後、高効率・高精度ながん治療薬の開発につながることを期待されます。

【概要】

「標的タンパク質分解」^{注1)}は、がんなどの疾患の原因タンパク質を細胞内で分解除去することで、従来の方では標的にできなかったタンパク質を狙うことを可能とする画期的な創薬コンセプトです。がん治療薬の臨床試験が開始されるなど、大きな注目を集めています。しかし、作用メカニズムには不明な点がありました。

今回研究グループは、分解誘導剤^{注1)}の作用を促進する酵素（TRIP12）を世界で初めて見出しました。TRIP12はがん細胞において疾患タンパク質の

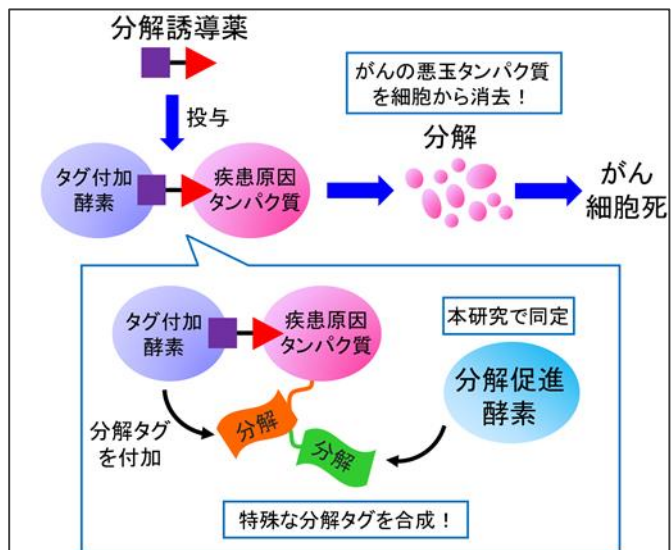


図1. がんに対する分解誘導薬の作用メカニズムを解明

分解を促進し、分解誘導剤によるがん細胞死を促進していました。さらにこのメカニズムとして、TRIP12がタンパク質を分解に導く特殊な「目印（タグ）」の合成に関与していることを突き止めました（図1）。この知見をもとにTRIP12を活性化することができれば、がん治療薬の効果を高めることができる可能性があります。また、同様の手法によって分解誘導

剤の促進因子・抑制因子が明らかになっていけば、がんで高発現する疾患原因タンパク質を分解し、薬の効果を高効率化・高精度化していくことが期待されます。

研究成果は2021年2月10日（日本時間）に米国科学誌『**Molecular Cell**』オンライン版に掲載されます。

星薬科大学 先端生命科学研究所の**大竹史明**特任准教授（責任著者）、**相馬愛**特任助教、**五十嵐勝秀**研究所長、**秋月慶乃**さん（創薬科学科3年生）らは、公財東京都医学総合研究所の**田中啓二**理事長および**佐伯泰**参事研究員、東京大学の**内藤幹彦**特任教授、国立医薬品食品衛生研究所の**出水庸介**部長らとの共同研究により、がんなどの疾患の原因となるタンパク質を細胞内から取り除く薬剤「**分解誘導剤**」の新たな作用メカニズムを解明し、作用を促進する酵素を世界で初めて発見しました。

【研究の背景】

私たちの細胞内には疾患の原因となるタンパク質が数多く存在しますが、いわゆる阻害薬など既存の薬剤の標的となっているタンパク質はほんの一握りで、それ以外の多くのタンパク質は薬剤によって阻害できませんでした。これに対して、疾患原因タンパク質を細胞内で分解して除去する「**標的タンパク質分解誘導剤**」^{注1)}が、創薬ターゲットの範囲を大幅に広げる革新的な創薬コンセプトとして脚光を浴びています。

標的タンパク質分解の原理は、細胞内にもともと備わっている**ユビキチン・プロテアソーム系**^{注2)}という機構を利用するものです。細胞内で不要になったタンパク質は、「**ユビキチン**」^{注2)}と呼ばれる**タグ**（目印）を付加されます。タグ付けされたタンパク質はタンパク質分解酵素「**プロテアソーム**」によって分解されます。そこで、疾患原因タンパク質に結合する薬剤と、**ユビキチン化酵素**^{注3)}（タグ付加酵素：CRLと呼ばれる）に結合する薬剤とを連結させた**ハイブリッド型**の化合物を用いれば、疾患原因タンパク質とユビキチン化酵素とを近接させ、強制的にユビキチン化を引き起こして分解を誘導することができます（図1上）。

このような開発の経緯から、標的タンパク質分解のメカニズムは、ユビキチン・プロテアソーム系の「**ハイジャック**」であると考えられてきました。しかしながら、その詳細なメカニズムは未解明であり、分解誘導剤のさらなる高効率化・高精度化のために、分子メカニズムの解明が望まれていました。

【本研究の成果】

研究グループは、細胞を分解誘導剤で処理した時に標的タンパク質に結合してくるタンパク質を探索したところ、CRLとは別のユビキチン付加酵素である**TRIP12**を同定しました。TRIP12は、CRLが標的タンパク質にユビキチンを付加した後で結合してくることがわかりました。

次に、分解誘導剤の作用における TRIP12 の役割を明らかにするために、TRIP12 を持たないがん細胞を作製しました。すると、TRIP12 を持たないがん細胞では、分解誘導剤で処理した際の標的タンパク質の分解が遅れ、さらに、この分解が引き起こすがん細胞の細胞死も抑制されていました。

そこで、TRIP12 が分解誘導剤の作用を促進する分子メカニズムを検討しました。CRL と TRIP12 はともにユビキチンを付加する酵素ですが、タンパク質分解の目印であるユビキチン鎖^{注2)} (ユビキチンが鎖のように連結したもの) を合成する際の鎖の形状が異なっており、CRL と TRIP12 が協同作業することで、特殊な形状の鎖を合成することがわかりました。つまり、TRIP12 はタンパク質分解に適した形状のユビキチン鎖の合成を手助けする酵素であることがわかりました (図 1 下)。

【今後の展望および波及効果】

近年、分解誘導剤の開発が世界的な潮流になっており、米国で臨床試験が開始されるなど、開発競争が進んでいます。しかしながら、タンパク質分解の視点からの詳細な分子メカニズムの解明は遅れていました。本研究では標的タンパク質分解を特異的に促進する酵素を発見し、この酵素が特殊な形状の「分解タグ」を合成することを突き止めました。すなわち、分解誘導剤の作用メカニズムは単純な「ハイジャック」ではないことが初めて明らかになったのです。したがって、分解誘導剤の効果を高めるためには、分解誘導剤の作用メカニズムをさらに解析し、薬の作用を促進したり抑制したりする因子群を明らかにすることが大事だと考えられます。たとえば、TRIP12 を活性化する薬剤が見つければ、がん治療薬の効果をさらに高めることができる可能性があります。逆に、誘導剤の作用を抑制する因子がわかれば、その因子を阻害することで誘導剤の作用増強も期待できます。

【論文タイトル】

TRIP12 は分岐型ユビキチン鎖を形成し、薬剤による標的タンパク質分解を促進する

TRIP12 promotes small molecule-induced degradation through K29/K48 branched ubiquitin chains.

【著者】

相馬愛 (星薬科大学)、秋月慶乃 (星薬科大学)、五十嵐勝秀 (星薬科大学)、遠藤彬則 (東京都医学総合研究所)、正田卓司 (国立医薬品食品衛生研究所)、河瀬泰子 (東京都医学総合研究所)、出水庸介 (国立医薬品食品衛生研究所)、内藤幹彦 (東京大学)、佐伯泰 (東京都医学総合研究所)、田中啓二 (東京都医学総合研究所)、大竹史明 (星薬科大学: 責任著者)

Ai Kaiho-Soma, Yoshino Akizuki, Katsuhide Igarashi, Akinori Endo, Takuji Shoda, Yasuko Kawase, Yosuke Demizu, Mikihiko Naito, Yasushi Saeki, Keiji Tanaka, & Fumiaki Ohtake *.

【掲載誌】米国科学誌『**Molecular Cell**』**【研究資金】**

本研究は日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究（B））、日本学術振興会学術研究助成基金助成金（挑戦的研究（萌芽）、研究活動スタート支援）、文部科学省科学研究費補助金（新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」）、（公財）武田科学振興財団、（公財）内藤記念科学振興財団などの支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1) 標的タンパク質分解誘導剤

特定の疾患原因タンパク質を分解することで細胞内から取り除く薬剤です。疾患原因タンパク質に結合する薬剤と、ユビキチン付加酵素に結合する薬剤とを連結させたハイブリッド型（双頭型）の化合物が代表例であり、PROTAC と呼ばれています。疾患原因タンパク質とユビキチン付加酵素の両者に結合することにより、これらを近接させ、強制的にユビキチン化を引き起こして分解を誘導します。現在、乳がん、前立腺がんに対する分解誘導剤が臨床試験に入っています。このような創薬コンセプトは「標的タンパク質分解誘導法」と呼ばれています。

注2) ユビキチン

細胞内で不要になったタンパク質は分解され、新しく合成されたタンパク質に置き換わっています。分解されるべきタンパク質を選別するための目印（タグ）の役割を果たすのが「ユビキチン」です。不要になったタンパク質は、ユビキチン付加酵素によって、ユビキチンを付加されます（ユビキチン化と呼ばれる）。ユビキチンを付加されたタンパク質は、タンパク質分解酵素である「プロテアソーム」へと運ばれて、分解されます。ユビキチンが鎖状に連なったものは「ユビキチン鎖」と呼ばれ、形状によって機能が異なると考えられています。一連の細胞内経路は「ユビキチン・プロテアソーム系」と呼ばれています。

注3) ユビキチン付加酵素

細胞内で分解されるべきタンパク質（不要になったタンパク質）にユビキチンを付加する酵素です。細胞内には多種類のユビキチン付加酵素が存在し、各々が特定のタンパク質を見分けてユビキチンを付加する役割を持っています。