

令和6年6月27日

分野：生命科学、薬学 キーワード：がん、創薬、タンパク質分解薬

【情報解禁設定 7月2日18時（日本時間）】

タンパク質分解薬の効果を高める新原理を発見 —がんなどに対する新たな治療戦略、作用向上に道筋—

星薬科大学の大竹史明准教授らの研究グループは、がんなどの疾患に対する次世代の創薬として脚光を浴びている「タンパク質分解薬」の効果を向上させる新原理を発見し、7月2日に英国科学誌『ネイチャー・コミュニケーションズ』に発表します。

【研究成果のポイント】

1. 疾患原因タンパク質を細胞内で分解する創薬「タンパク質分解薬」は、がんやその他様々な疾患に対する治療法を刷新する可能性のある次世代の創薬コンセプトです。世界的に脚光を浴び、乳がんや前立腺がんで臨床試験が進むなど開発競争が活発です。
2. 本研究は、タンパク質分解薬の効果を高める化合物を発見しました。製薬業界や研究機関が分解薬の開発・改良にしのぎを削っていますが、本研究は、標的タンパク質の分解に適した細胞環境を整えることで分解薬の効果自体を向上できるという新たなコンセプトを示しました。
3. 発見した化合物の作用メカニズムを検討した結果、「標的タンパク質が細胞内で他のタンパク質と結合しているのを阻害すると、標的タンパク質が分解に必要な複合体を形成しやすくなる」ことがわかりました。これは標的タンパク質の分解効果を向上させる一般的な新原理だと考えられます。
4. この知見は今後、乳がんや前立腺がんなどのがんに対する高効率・高精度な治療薬の開発につながることを期待されます。

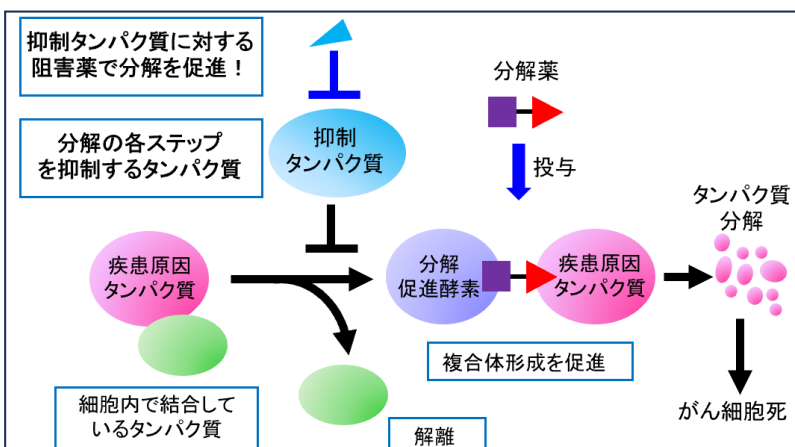


図1. がんに対するタンパク質分解薬の促進化合物を発見

(上段) 標的タンパク質(疾患原因タンパク質)の分解を抑制するタンパク質を見出し、その阻害薬によって分解薬の効果を向上できることを示した。
(下段) そのメカニズムとして、標的タンパク質が細胞内で結合している因子の解離を促すことで、分解に必要な複合体形成を促進するという一般原理を示した。

【概要】

星薬科大学 先端生命科学研究所の大竹史明准教授（責任著者）、森友紀さん（薬学研究科修士2年：筆頭著者）、秋月慶乃さん（薬学研究科博士1年：筆頭著者）、らは、星薬科大学の服部奈緒子特任准教授（現・群馬大教授）、牛島俊和学長、東京大学の佐伯泰教授、村田茂穂教授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「タンパク質分解薬」の効果を高める新たな原理を世界で初めて発見しました。

「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する創薬技術です。従来の方法では標的にできなかったタンパク質を標的にできるため、医療を革新する画期的な創薬コンセプトとして脚光を浴びています。乳がんや前立腺がんなどのがん治療薬の臨床試験が進められるなど、現在大きな注目を集めています。しかし、この技術を幅広い疾患に実用化するためには、さらなる分解効率の向上が必要です。

今回研究グループは、タンパク質分解薬^{注1)}の作用を促進する化合物を探索しました。その結果、タンパク質分解の各ステップに対して抑制的に働くタンパク質が明らかになり、それらに対する既知の阻害薬を事前に投与することで、分解誘導の効果を向上できることを見出しました。そのメカニズムとして、ある種の阻害薬は、タンパク質分解薬の標的の一つである「BRD4^{注2)}（がん細胞の増殖に重要な役割を果たすタンパク質）」のクロマチン^{注2)}への結合を弱め、分解に必要なタンパク質複合体の形成を促進することをつきとめました。さらにBRD4の分解が促進されることで、がん細胞のアポトーシス（細胞死）が促進されることも明らかになりました。

この結果は、標的タンパク質が細胞内で通常時に結合しているパートナータンパク質との結合を阻害することで、分解に必要な必要な複合体形成を促し、分解を促進できる、という一般的な新原理を示唆しています。

これまで、より活性の強いタンパク質分解薬の開発が世界的に行われてきましたが、本研究は、標的タンパク質が分解されやすい細胞内の状況を整えることによって、標的タンパク質分解自体の効果を向上させることをはじめて示しました。今回示された道筋を応用して、同様の手法によって「タンパク質分解の促進化合物」を見出すことができれば、がんなどに対する分解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2024年7月2日（日本時間18時）に英国科学誌『ネイチャー・コミュニケーションズ』オンライン版に掲載されます。

【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薬（分解薬）」^{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3)}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3)}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、分解促進酵素（ユビキチン化酵素^{注3)}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分解促進酵素とを近接させ、強制的にユビキチン化を引きおこして分解を誘導することができます（図1下）。

タンパク質分解薬は多くの製薬会社などで研究開発が進められており、乳がんや前立腺がんに対する治療薬として臨床試験も進められています。しかし、より幅広い標的や疾患へと応用するために、タンパク質分解薬のさらなる高効率化・高精度化が望まれています。

【本研究の成果】

私たちは、タンパク質分解薬の標的の一つである「BRD4^{注2)}（がん細胞の増殖に重要な役割を果たすタンパク質）」に対する分解誘導薬^{注1)}を用いて、分解誘導をハイスループットに測定する系を構築しました。この系を利用して、BRD4の分解を促進する化合物群を探索しました。その結果、既知の阻害薬を事前に投与することで、タンパク質分解薬の効果を向上できることを見出しました。さらなる解析の結果、これらの阻害薬の標的であるタンパク質群は、BRD4の分解の様々なステップにおいてそれぞれ抑制的に働いていることがわかりました。例えば化合物 PDD00017273 は「PARG」という酵素の阻害薬であり、PARG阻害はクロマチンの状態を変化させることで、BRD4のクロマチンへの結合を弱めることを突き止めました。BRD4がクロマチンと解離した結果、分解に必要な複合体（BRD4と分解促進酵素、タンパク質分解薬の三者複合体）の形成が促進されました。さらに、いくつかの種類のがん細胞を用いたところ、これらの阻害薬を共投与することでBRD4の分解が促進された結果、細胞全体の遺伝子発現状態が変化し、がん細胞のアポトーシスが促進されることがわかりました。

【今後の展望および波及効果】

標的タンパク質分解は世界的に注目され、より活性の強いタンパク質分解薬を開発するための研究は製薬会社や研究機関を中心に世界的に進んでいます。これに対して本研究は、分解薬自体の性能向上ではなく、標的タンパク質が分解されやすい細胞内の状況を整えることに着目しました。研究の結果、分解に対して抑制的に働いているタンパク質の阻害薬を共投与することで、標的タンパク質分解の効果を向上させるというコンセプトを示しました。今後、今回示された道筋を応用して、同様の手法によって「標的分解の促進化合物」を

大規模に探索することが考えられます。このような化合物の利用によって、がんなどに対する分解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。

【研究者のコメント】

星薬科大学・大竹史明准教授

標的タンパク質分解の効果を左右する細胞内経路の発見は、分解薬の効きやすさを事前に予測する診断薬への応用も考えられます。今後は、今回示した新概念の一般性や有用性を示したいと思います。

【論文タイトル】

Intrinsic signaling pathways modulate targeted protein degradation
細胞内シグナル伝達経路が標的タンパク質分解を調節する

【著者】

Yuki Mori#, Yoshino Akizuki#, Rikuto Honda, Miyu Takao, Ayaka Tsuchimoto, Sota Hashimoto, Hiroaki Iio, Masakazu Kato, Ai Kaiho-Soma, Yasushi Saeki, Jun Hamazaki, Shigeo Murata, Toshikazu Ushijima, Naoko Hattori, and Fumiaki Ohtake *

森友紀（筆頭著者）、秋月慶乃（共同筆頭著者）、本田陸斗、高尾美優、土本彩加、橋本創太、飯尾浩章、加藤雅和、相馬愛、佐伯泰、濱崎純、村田茂穂、牛島俊和、服部奈緒子、大竹史明（星薬科大学：責任著者）

【掲載誌】

英国科学誌『**Nature Communications**』
doi: 10.1038/s41467-024-49519-z

【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））、文部科学省科学研究費補助金（学術変革領域研究「タンパク質寿命が制御するシン・バイオロジー」）、AMED-CREST（プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出）、（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薬

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) BRD4

クロマチンに結合して、遺伝子発現に必要な複合体を呼び込むタンパク質。BRD4 の機能を阻害すると、遺伝子発現が行えなくなり、がん細胞のアポトーシス（細胞死の一種）を引き起こす。そのため抗がんターゲットとして注目されている。クロマチンとは、ゲノム DNA がヒストンと呼ばれるタンパク質に巻き付けられた構造で、クロマチンに様々なタンパク質が結合することで特定の遺伝子からの転写（遺伝子発現）が制御されている。

注3) 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。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＝ユビキチン付加酵素が、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。



HOSHI UNIVERSITY



AMED



Protein Lifetime



KAKENHI

【問い合わせ先】

〈研究に関すること〉

星薬科大学先端生命科学研究所

准教授 大竹史明

E-mail: f-ohtake[at]hoshi.ac.jp

〈星薬科大学および報道に関すること〉

星薬科大学

〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41

星薬科大学イノベーションセンター

部長 吉田秀保

E-mail: h-yoshida[at]hoshi.ac.jp



HOSHI UNIVERSITY



KAKENHI



AMED