

# 蛋白質分解誘導剤の開発

## Development of Targeted Protein Degraders

和山 満利<sup>1</sup> / 蒲 香苗<sup>2</sup> / 富成 祐介<sup>3</sup>

Mitsutoshi Wayama Kanae Gamo Yusuke Tominari

ファイメクス株式会社 バイオロジー 主席研究員<sup>1</sup>, バイスプレジデント バイオロジー<sup>2</sup>, CEO/CSO<sup>3</sup>

### SUMMARY

低分子化合物による蛋白質分解誘導 (targeted protein degradation) 技術は、新たな創薬モダリティとして近年大きな注目を集めている。PROTACs, SNIPERsなどと呼ばれる蛋白質分解誘導剤は、標的蛋白質に結合するリガンド, E3ユビキチンリガーゼに結合するリガンドおよび両者をつなぐリンカーから構成されるBi-functional化合物である。これらの蛋白質分

解誘導剤はE3ユビキチンリガーゼにより標的蛋白質のユビキチン化を促進し、さらにプロテアソームによる分解を誘導することで標的蛋白質をノックダウンする。蛋白質分解誘導剤は酵素活性のない蛋白質など、これまで制御が難しいとされていた分子を制御し得る手法として創薬分野における応用が期待される。

Targeted Protein Degradation is drawing attention as an emerging modality in the pharmaceutical industry. Bi-functional degraders, which are known as Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) and Specific and Nongenetic Inhibitors of Apoptosis Protein (IAP)-dependent Protein Erasers (SNIPERs), consist of a ligand binding a protein of interest, a ligand recognizing an E3 ubiquitin ligase and a connecting linker. These molecules induce ubiquitination of the target protein by hijacking the E3 ligase and subsequent proteasome-mediated degradation. Targeted Protein Degradation is expected to be a novel therapeutic modality that can regulate protein levels that have been regarded as undruggable such as proteins with no enzymatic activity.

### KEY WORDS

◆蛋白質分解誘導剤  
targeted protein degradation

◆ケミカルノックダウン  
chemical knockdown

◆ユビキチン  
ubiquitin

◆プロテアソーム  
proteasome

### はじめに

蛋白質分解誘導 (targeted protein degradation) は、生体内の蛋白質分解機構を利用して標的蛋白質の分解を誘導する技術である。ユビキチン・プロテアソーム系を利用する技術として、サリドマイドとその誘導体である immunomodulatory drugs (IMiDs) やインドールスルホンアミド化合物 Indisulam などの Molecular Glue<sup>1,2)</sup>、標的蛋白質のリガンドおよびE3ユビキチンリガーゼのリガンドをリンカーでつないだBi-functional型の化合物である proteolysis targeting chimeras (PROTACs<sup>®</sup>)<sup>3)</sup>、specific and nongenetic inhibitor of apoptosis protein (IAP)-dependent protein erasers (SNIPERs)<sup>4)</sup> が知られている。また、オートファジー系を利用する autophagy-targeting chimeras (AUTACs)<sup>5)</sup>、エンドソーム系を利用する endosome targeting chimeras (ENDTACs)<sup>6)</sup>、リソソーム系を利用する lysosome targeting chimeras (LYTACs)<sup>7)</sup> などとも報告されている。本稿では、主にユビキチン・プロテアソーム

系を利用するBi-functional型の蛋白質分解誘導技術を概説すると共に、当社が開発している蛋白質分解誘導剤を紹介する。

### ユビキチン・プロテアソーム系と蛋白質分解誘導剤

ユビキチン化はE1, E2およびE3リガーゼによりユビキチンが標的蛋白質に付加される酵素反応である。ユビキチンは主に標的蛋白質のリジン(K)に付加され、ユビキチンのリジンにさらにユビキチンが付加されることでポリユビキチン鎖が形成される。主にユビキチンのK48を介したポリユビキチン鎖を付加された蛋白質は26Sプロテアソームにより分解される。標的蛋白質にユビキチンを付加するE3リガーゼは、ヒトでは約600種類存在し、それぞれが基質特異性を有する。ポリユビキチン鎖の種類により、プロテアソームによる蛋白質分解以外にもさまざまな細胞内応答(蛋白質局在変化, DNA修復など)を制御することが知られているものの、約270種類のE3リガーゼがプロテアソーム