

標的タンパク質分解誘導薬

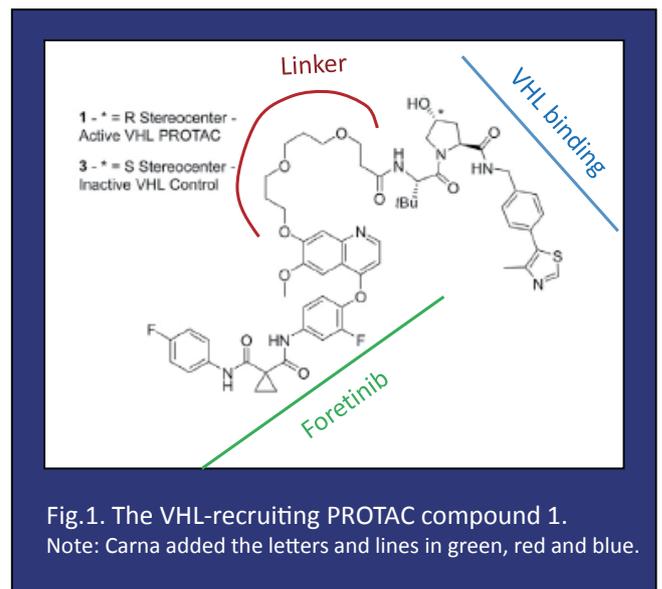
標的タンパク質分解誘導薬、PROTAC™ (proteolysis-targeting chimaera) の世界初の臨床試験が Arvinas 社により前立腺がん（標的タンパク質は androgen receptor）を対象として今年開始されました。続いて標的タンパク質を estrogen receptor (ER) とした同社の新たな PROTAC™ も局所進行性または転移性の乳がん（ER 陽性 /HER2 陰性）を対象とし、IND 許可を得て臨床試験の準備段階に入っています。こうした動きにより、PROTAC™、Degronimid、SNIPER といった標的タンパク質分解誘導薬はこれまで低分子薬では攻略出来なかったタンパク質を標的とした創薬においてパラダイムシフトになるのではないかと期待が益々高まっています。

標的タンパク質分解誘導薬の概念は 1999 年の特許申請で初めて紹介され¹⁾、PROTAC™ が 2001 年に論文で報告されました²⁾。標的タンパク質分解誘導薬とは、E3 ユビキチンリガーゼ (E3) 結合ドメインと標的タンパク質結合ドメインをリンカーで繋いだ 2 機能性の低分子化合物のことで、この化合物に捉えられた標的タンパク質はユビキチン化・プロテアソーム分解機能により強制的に分解が誘導されます。このしくみを利用すれば、これまで創薬できなかった標的タンパク質や薬物耐性変異体を対象とした薬作りが実現するかもしれません。

例えば、がんや免疫疾患への関与が示唆されている IRAK4 や RIPK はキナーゼとしての機能だけでなくキナーゼ非依存的に足場タンパク質としても働くという 2 機能を備え持つため、低分子阻害剤ではそれら 2 つの機能を十分に阻害することができませんでした。しかし、標的タンパク質分解誘導薬により目的タンパク質を分解できれば 2 つの機能は同時に阻害され、このよ

うな問題を解決できると推測されます。そして実際に IRAK4 及び RIPK を標的とした標的タンパク質分解誘導薬の研究開発は現在進行しております³⁾。

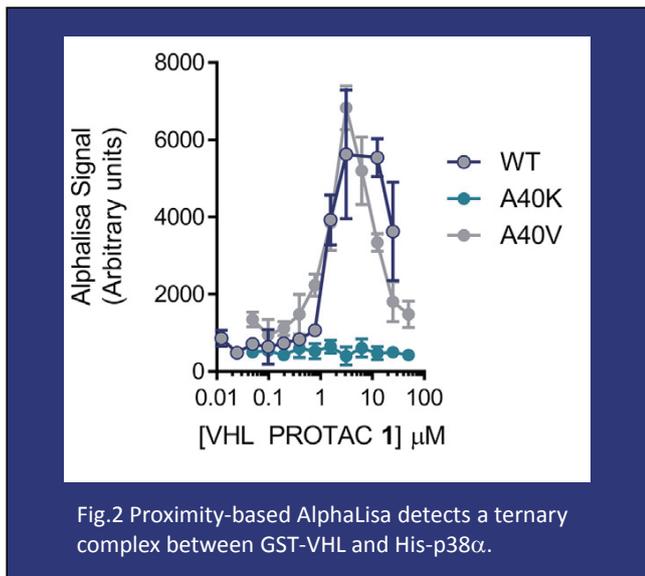
ではどのように標的タンパク質分解誘導薬の創薬は進められているのでしょうか？標的タンパク質分解誘導薬研究の先駆者であり、Arvinas の創設者でもあるエール大学の Craig M. Crews 博士らは、133 のキナーゼと結合することが知られている薬剤 foretinib と E3 リガーゼ VHL 又は CRBN に結合するドメインから成る 2 種の PROTAC™⁴⁾(Fig.1) を用いて各キナーゼの分解量を調べました。その結果、分解量は foretinib 及び



PROTAC™ とキナーゼの結合親和性には相関せず、PROTAC™ を介した E3 と標的キナーゼの複合体形成が安定する程、増加することを明らかにしました。

また彼らは VHL 結合型 PROTAC™ と CRBN 結合型 PROTAC™ との間で分解量が大きく異なるキナーゼを多数見つけ、標的キナーゼと標的 E3 に最適な組み合わせが存在することを示しました⁴⁾。

タンパク質複合体を検出するために最も広く知られている方法として、タグや抗体を使ったタンパク質複合体の免疫沈降と Western blot の組み合わせがありますが、この方法は操作ステップが多いため時間がかかり定量化及び大規模評価が困難です。一方で Perkin Elmer 社の AlphaScreen™/AlphaLISA™は、接近するとシグナルを発光する 2 種のビーズを用いて標的タンパク質分解誘導薬を介した標的タンパク質と E3 の結合を簡便に検出することができます。本手法は簡便で定量化できるタンパク質複合体の検出方法として既に PROTAC™の研究開発において利用されております⁴⁾(Fig.2)。



AlphaScreen™/AlphaLISA™ではストレプトアビジンやグルタチオンをコートしたビーズが提供されており、弊社のビオチン化キナーゼ蛋白質や GST 融合キナーゼ蛋白質をご利用頂ければ質の高いデータを取得して頂くことができます⁵⁾。

- ビオチン化キナーゼ蛋白質
- キナーゼ蛋白質 (大部分が GST 融合型)

引用)

- 1) US Patent US6306663B1 1999 J Kenten & S Roberts.
- 2) Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(15): 8554–8559. Sakamoto KM & Crews CM.
- 3) Nat Rev Drug Discov. 2019; 18: 237-239. Mullard A.
- 4) Cell Chem Biol. 2018; 25(1):78-87. Bondeson DP & Crews CM.
- 5) PerkinElmer, Technical note “Development of an AlphaLISA MEK1 Kinase Assay Using Full-Length ERK2 Substrate” , Jeanine H.

このニュースレターの中で論文から引用した情報の日本語翻訳文はカルナバイオサイエンス社が作成しました。