

報道関係各位

2022年8月12日
東京医科大学

**新たな「タンパク質分解誘導薬」への扉を開いた
サリドマイドの細胞内標的因子セレブロンを発見し
本研究開発分野を長年、牽引
～ 臨床的に重要なタンパク質分解誘導薬の歴史と展望を総括 ～**

【概要】

低分子化合物を用いて特定の疾患関連タンパク質を選択的に分解するという新しい治療戦略が創薬の分野で注目されています。「タンパク質分解誘導薬」の研究開発が精力的に進められていますが、この種の薬理作用を示す化合物のうち現在までに薬事承認されているのはレナリドミドやポマリドミドといったサリドマイド系の薬剤のみです。サリドマイド系の薬剤は体内でセレブロン (CRBN) という選択的タンパク質分解に関わる因子に結合して多様な薬効を発揮しますが、このことは2010年、東京医科大学(学長: 林 由起子/東京都新宿区)の半田宏兼任教授と伊藤拓水客員准教授らが世界ではじめて突き止め、同グループは「米国 セルジーン社及び BMS 社」と共同で、この成長著しい研究開発分野を牽引してきました。

今回、同グループが東京工業大学の山本淳一助教、山口雄輝教授とともに、これまでの長年にわたる国内外の関連研究を総括し、臨床的に重要なタンパク質分解誘導薬の歴史と展望について執筆した20ページおよび総説記事が、英国王立化学会の *Chemical Society Reviews* 誌 (インパクトファクター 60.615) に2022年8月1日掲載されました。

【本文】

半田宏兼任教授らの研究グループは長年、薬剤と薬剤標的タンパク質のような分子間の相互作用に注目した研究を行い、その過程で相互作用解析に優れたFGビーズというナノ磁性ビーズを開発しました。

一方、サリドマイドは、1950年代に鎮静剤として開発され、日本を含む40数カ国で販売されましたが、妊娠初期の女性が本薬剤を服用すると胎児の手足や耳などに奇形が生じたことから、世界的な薬害事件に発展しました。サリドマイドは1960年代前半に市場から撤退しましたが、その後、ハンセン病や血液がんの一種である多発性骨髄腫などの難治性疾患に対して優れた治療効果を示すことが判明し、2000年前後に再び世界各国で認可

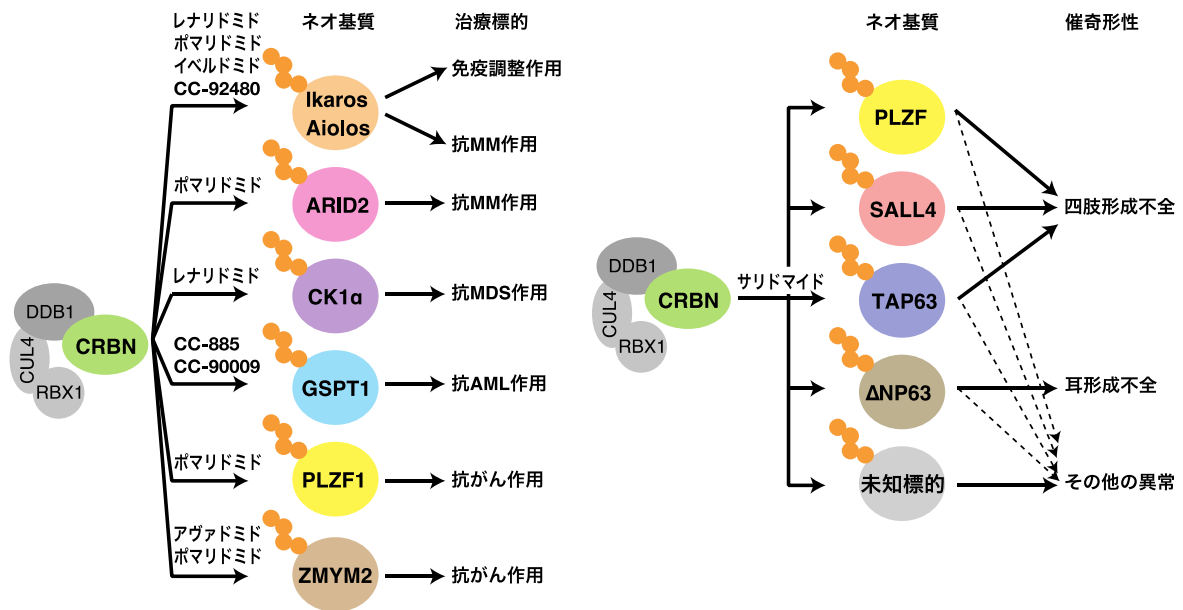


図 1. サリドマイド系薬剤の多様な薬効と関係するネオ基質。MM：多発性骨髄腫、MDS：骨髄異形成症候群、AML：急性骨髄性白血病。

されるに至りました。しかし、サリドマイドの催奇形性を含む多様な薬効のメカニズムは長い間、謎に包まれていました。

研究グループは 2010 年、サリドマイドの催奇形性の主要な細胞内標的がセレブロン (CRBN) というタンパク質であることを FG ビーズを用いて突き止め、さらにその後の研究から、CRBN がサリドマイドの多様な薬効の発現に不可欠であることを証明しました。CRBN は細胞内タンパク質の選択的分解を担う E3 ユビキチンリガーゼという酵素複合体の構成因子であり、サリドマイド系の化合物が CRBN に結合すると CRBN の基質特異性が変化し、通常は分解されない細胞内のタンパク質 (ネオ基質) が分解されるようになります。このネオ基質の分解こそがサリドマイド系薬剤の多様な薬効の鍵を握っており、CRBN の発見以降、猛烈な「ネオ基質発見競争」が世界的に繰り広げられてきました。図 1 のとおり、現在までに多数のネオ基質が同定され、サリドマイド系薬剤の薬効との関係が示されています。

最近見つかったネオ基質として PLZF や ZMYM2 がありますが (図 1)、これらはそれぞれ急性前骨髄球性白血病 (APL) と急性骨髄性白血病 (AML) の原因遺伝子としても知られ

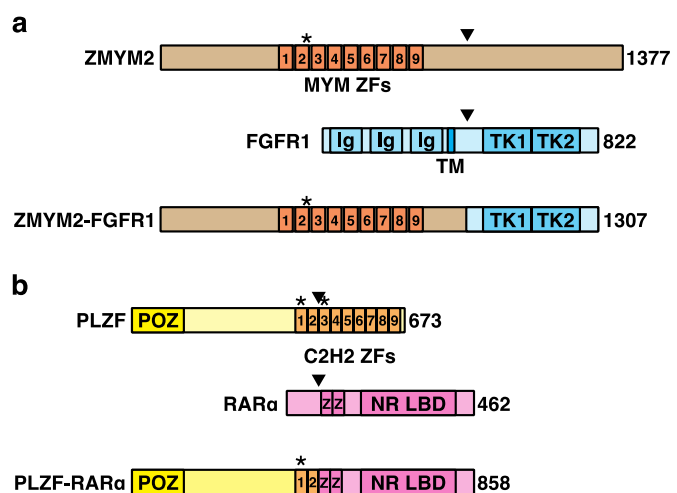


図 2. サリドマイド系薬剤の標的となる白血病関連タンパク質の分子構造。

ています。PLZF と ZMYM2 をコードする遺伝子はそれぞれ染色体転座によって異常な融合遺伝子を形成し、それらが白血病を引き起こします (図 2)。既承認薬のポマリドミドは、少なくとも実験室レベルで PLZF や ZMYM2 だけでなく、異常な融合タンパク質 ZMYM2-FGFR1 や PLZF-RAR α の分解をも引き起こし、白血病モデル細胞の増殖を抑えることが示されています。これらの知見が今後、がんゲノム医療 (プレジジョン・メディシン) に活かされ、特定の遺伝子異常を有する白血病がポマリドミドやその誘導体で治療可能となる日が来るかもしれません。このように、ネオ基質の研究は既承認薬の適応拡大にもつながる大きな可能性を秘めています。

さらに詳細な構造解析により、サリドマイド系薬剤の作用メカニズムが原子レベルで明らかとなってきました。サリドマイド系の分子はグルタルイミドとフタルイミドという 2 つの部分構造からなりますが、グルタルイミド側が CRBN タンパク質の基質認識ドメインにはまり込み、フタルイミド側は外に飛び出す形で結合します (図 3)。一方、ネオ基質は CRBN と相互作用するほか、薬剤のフタルイミド側と結合します (図 3)。つまり、サリドマイド系薬剤はグルタルイミドとフタルイミドを介して CRBN とネオ基質にそれぞれ結合し、いわば「分子糊 (Molecular glue)」として働いて、CRBN とネオ基質をくっつけることが分かってきました。

特筆すべきことに、たとえば GSPT1 というタンパク質は CC-885 や CC-90009 といった化合物の存在下でのみネオ基質として働き、レナリドミドやポマリドミドといった他のサリドマイド系薬剤は GSPT1 の分解を誘導しません (図 1)。CC-885 と CC-90009 はサリドマイド骨格のフタルイミド側に大きな置換基を有しており (図 3)、これらの置換基が GSPT1 との相互作用に重要であることが分かっています。このように、分子糊に属するサリドマイド系薬剤の分子構造を部分的に変えれば、新たな細胞内タンパク質がネオ基質となり、その分解を人為的に誘導できるというコンセプトが確立され、汎用性の高い創薬戦略として注目されるようになりました。

多くの一般的な低分子医薬品が標的タンパク質に可逆的に結合し、その働きを量論的に阻害するのに対し、タンパク質分解誘導薬は触媒的に働き、標的タンパク質の不可逆的な分解を引き起こします。これはタンパク質分解誘導薬の潜在的に大きなメリットです。その一方で、一般的な低分子医薬品では化合物と標的タンパク質、2 者の相互作用を考慮すればよいのに対し、分子糊型のタンパク質分解誘導薬では化合物と標的タンパク質と E3 ユビキチンリガーゼ、3 者の相互作用を考慮する必要があり、分子設計は容易ではありません。これが分子糊型タンパク質分解誘導薬のデメリットですが、しかし現在、人工知能による立体構造予測が急速に進展しています。前述した欠点が克服され、タンパク質分解誘導薬が低分子創薬の本流に躍り出る日が遠からず訪れるかもしれません。

また近年、PROTAC (タンパク質分解誘導キメラ剤) というタイプのタンパク質分解誘導薬も注目されています。PROTAC は標的タンパク質と E3 ユビキチンリガーゼそれぞれに結合する低分子リガンドをリンカーでつなげた分子で、標的タンパク質の分解を誘導します。PROTAC は分子糊よりも分子量が大きく、体に吸収されにくい等の欠点がある一方で、分子設計の自由度が高いという点では優れています。「一部の酵素や受容体しか低分子医

薬品の創薬標的となり得ない」というのが従来の一般的な認識でしたが、PROTAC の出現により、これまで創薬標的と考えられていなかった転写因子を含め細胞内の大多数のタンパク質を創薬標的とすることが可能となりました。これは PROTAC の潜在的に大きなメリットで、夢の薬剤として期待されています。

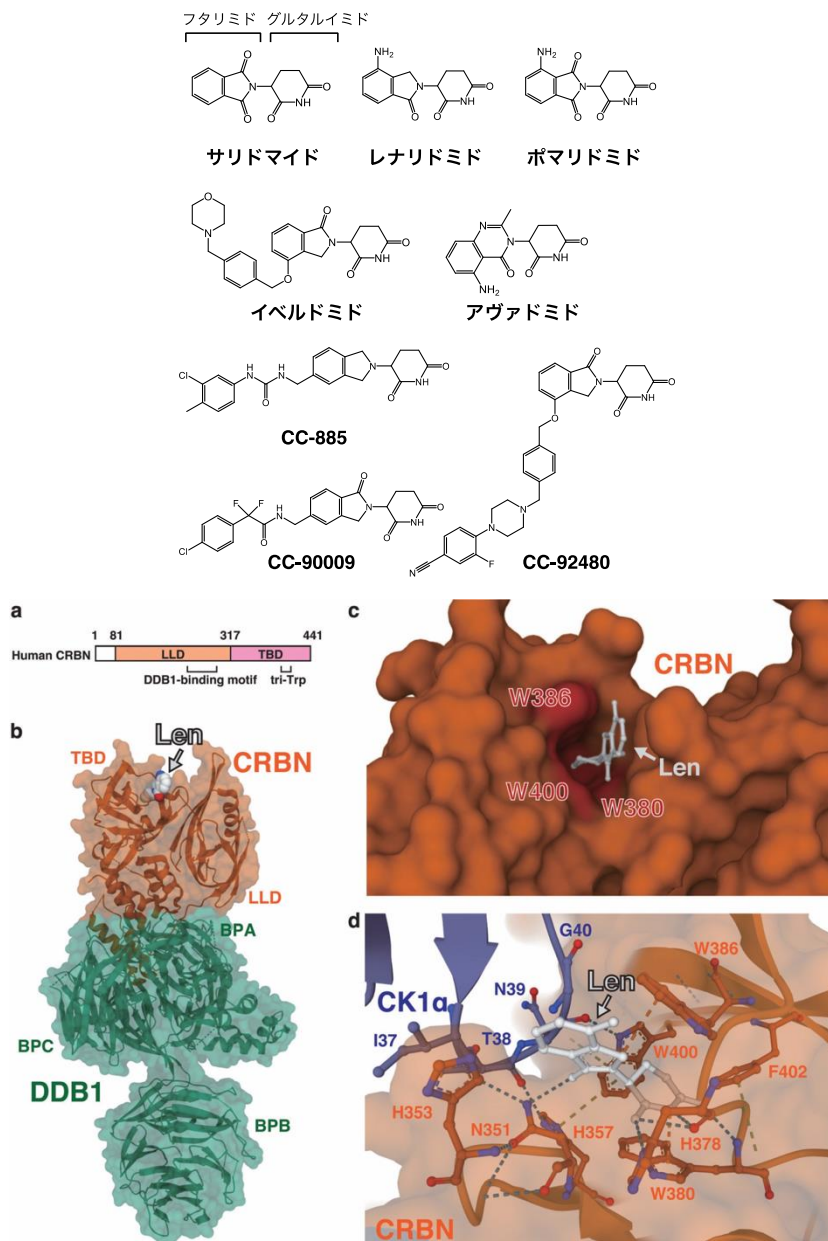


図 3. サリドマイド系薬剤の分子構造（上）と E3 ユビキチンリガーゼ（CRBN-DDB1）ならびにネオ基質（CK1 α ）と相互作用している様子（下）。構造 b と c はプロテインデータベース登録番号 4TZ4 に基づく。構造 d はプロテインデータベース登録番号 5FQD に基づく。

【掲載誌名・DOI】

Chemical Society Reviews
DOI: 10.1039/d2cs00116k

【論文タイトル】

Discovery of CRBN as a target of thalidomide: a breakthrough for progress in the development of protein degraders

【著者】

Junichi Yamamoto, Takumi Ito, Yuki Yamaguchi, Hiroshi Handa

- 山本淳一（東京工業大学生命理工学院・助教）
- 伊藤拓水（東京医科大学医学総合研究所・客員准教授）
- 山口雄輝（東京工業大学生命理工学院・教授）
- 半田宏（東京医科大学生化学分野・兼任教授）

【主な競争的研究資金】

文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(C) 20K08741（山本淳一）
文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(B) 20H03182（山口雄輝）
文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型) 18H05502（伊藤拓水）
文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(B)（伊藤拓水）

○本研究に関する問い合わせ

東京医科大学 生化学分野
半田宏 兼任教授
TEL: 03-5323-3250
E-mail: hhanda@tokyo-med.ac.jp

○プレスリリースに関する問い合わせ

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室
TEL : 03-3351-6141（代表）
E-mail : d-koho@tokyo-med.ac.jp