

新たな低分子医薬の創薬モダリティ 「タンパク質分解医薬」

大岡 伸通 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 第三室 室長

1 はじめに

低分子医薬の多くは、疾患に関連するタンパク質の活性に重要なポケットに結合することで、そのタンパク質の機能を阻害する。一方で、疾患との関連は指摘されていても適切なポケットがない細胞内のタンパク質に対しては阻害剤を開発することは困難であり、これを起因とした創薬標的の枯渇が低分子医薬開発における大きな課題となっている。そのような中、細胞内のタンパク質を特異的に分解して薬理作用を発揮する新しいタイプの低分子医薬（タンパク質分解医薬）を創製する技術が近年開発され、製薬業界を中心に大きな注目を集めている。これらの薬剤は、従来では狙えなかったタンパク質に対しても標的にできることから、新しい創薬モダリティとして大いに期待されている。本稿では、タンパク質分解医薬の開発の現状や特徴を概説するが、開発の経緯や企業の動向などについては、他稿¹⁻³⁾を参照していただきたい。

2 タンパク質分解医薬とは

2.1 種類と作用機序

タンパク質分解医薬とは、内在性のタンパク質であるユビキチン E3 リガーゼを活用して疾患関連タンパク質の分解を誘導する薬剤であり、「Molecular Glue（分子糊）」と呼ばれる従来の低分子医薬と大きく変わらない構造をした化合物（ネオ基質型タンパク質分解医薬）と、「PROTAC（Proteolysis-targeting chimera）」と呼ばれる

キメラ構造をした化合物 [キメラ型（ハイブリッド型）タンパク質分解医薬] に分類される（図 1）。どちらも分解の標的となるタンパク質と E3 リガーゼの結合を仲介する化合物であるが、ネオ基質型は E3 リガーゼに結合してその基質認識特異性を変化させることで、本来の基質ではないタンパク質（ネオ基質）をユビキチン化して分解を誘導する。一方、キメラ型は二つのリガンドがそれぞれの分子に結合することにより、標的タンパク質に E3 リガーゼを強制的にリクルートしてユビキチン化と分解を誘導する¹⁾。

2.2 臨床開発状況

ネオ基質型では、CRBN もしくは DCAF15 を含む E3 リガーゼ複合体に結合して、転写因子（IKZF1/IKZF3）やスプライシング制御因子（CAPER α ）をネオ基質として分解する薬剤がこれまでに開発されている（図 1）。特定のタンパク質を狙って分解する化合物を合理的に開発することは難しいが、キメラ型よりも低分子量で設計できることから、従来の低分子医薬と同様の優れた薬物動態が期待できる。表 1 に示すように、ネオ基質型では既に 3 品目が実用化されているほか、6 品目が臨床段階にあるが、上市済みの薬剤に関しては承認後に上記の作用機序が明らかになった。

キメラ型には、筆者らが開発した IAP ファミリーの E3 リガーゼを標的にリクルートして分解する SNIPER (specific and non-genetic IAP-dependent protein eraser)⁴⁾ や、海外のグループが開発した VHL や CRBN などの E3 リガーゼを標的にリクルートする PROTAC が

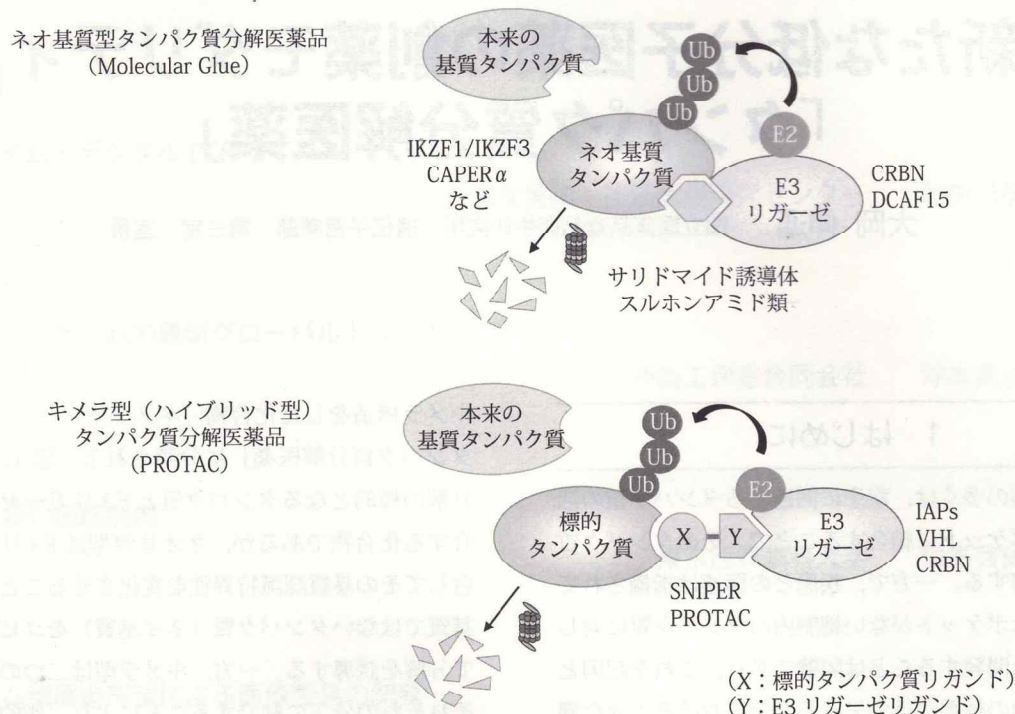


図1 タンパク質分解医薬品の種類と作用機序

ある(図1)(最近ではPROTACがこれらキメラ化合物の総称として定着している)。キメラ型は、狙ったタンパク質を分解する化合物を合理的に設計して開発できることから、汎用性の高い創薬技術としても注目されており、これまでに様々なタンパク質を分解する化合物が開発されている⁵⁾。また、米国ベンチャー企業のARVINAS社が開発した、アンドロゲン受容体やエストロゲン受容体を分解する化合物は、経口投与でも薬理効果を発揮する薬剤として、2019年より世界初のキメラ型タンパク質分解医薬の臨床試験が開始しており、大きな注目を集めている(表1)。

2.3 これまでの低分子医薬との違い

タンパク質分解医薬には従来の低分子医薬とは異なる特徴(利点)がいくつかあると考えられており、これらを理由として注目度が高まっている。

(1) 触媒作用

まず、タンパク質分解医薬が薬理作用を示すときの触媒作用が挙げられる。従来の低分子医薬の大半を占める阻害剤は、常に標的分子に結合し続けないと薬理効果を維持できない。一方のタンパク質分解医薬は、標的分子そのものを分解・除去し、かつ、標的に対して繰り返し作用する(リサイクルされる)ことから、少量でも細胞内に到達すれば十分に薬理効果を発揮し続けられると期待されている。

(2) 特異性の向上

以降の2項目は特にはキメラ型に関連するが、タンパク質分解医薬は、「標的分子-薬剤-E3リガゼ」で構成される3者複合体がユビキチン化修飾に適した立体配置になった時にのみ分解活性を示す。従って、現状では合理的な薬剤設計が困難ではあるが、その分、従来の低分子医薬と比べると標的に対する特異性が大きく向上すると言われている。

表 1 タンパク質分解医薬品の臨床開発状況

ネオ基質型タンパク質分解医薬品 (Molecular Glue)

分類	医薬品名 (商品名/開発コード)	開発企業	標的タンパク質	利用する E3 リガーゼ	対象疾患	開発段階
サリドマイド	サロミド® /サレド®	Bristol Myers Squibb (旧 Celgene) / 藤本製薬	IKZF1/IKZF3	CRBN 複合体	多発性骨髄腫	上市
IMiDs®	レブラミド®	Bristol Myers Squibb (旧 Celgene)	IKZF1/IKZF3 /CK1α	CRBN 複合体	多発性骨髄腫などの血液がん	上市 /Phase2/3
IMiDs®	ボマリスト® /イムノビッド®	Bristol Myers Squibb (旧 Celgene)	IKZF1/IKZF3	CRBN 複合体	多発性骨髄腫などの血液がん	上市 /Phase2/3
CELMoD®	CC-122/ Avadomide	Bristol Myers Squibb (旧 Celgene)	IKZF1/IKZF3	CRBN 複合体	広範囲の DLBCL などの 血液がん及び固形がん	Phase1/2
CELMoD®	CC-220/ Iberdomide	Bristol Myers Squibb (旧 Celgene)	IKZF1/IKZF3	CRBN 複合体	全身性エリテマトーデスや 多発性骨髄腫	Phase1/2
CELMoD®	CC-90009	Bristol Myers Squibb (旧 Celgene)	GSPT1	CRBN 複合体	急性骨髄性白血病	Phase1
CELMoD®	CC-92480	Bristol Myers Squibb (旧 Celgene)	IKZF1/IKZF3	CRBN 複合体	多発性骨髄腫	Phase1
スルホンアミド	E7070/Indisulam	エーザイ	CAPERα (RBM39)	DCAF15 複合体	血液がん及び固形がん	Phase1/2
スルホンアミド	E7820	エーザイ	CAPERα (RBM39)	DCAF15 複合体	血液がん及び固形がん	Phase1/2

キメラ型 (ハイブリッド型) タンパク質分解医薬品 (PROTAC)

基盤技術	医薬品名 (開発コード)	開発企業	標的タンパク質	利用する E3 リガーゼ	対象疾患	開発段階
PROTAC®	ARV-110	ARVINAS	アンドロゲン受容体	未公表	転移性去勢抵抗性前立腺がん	Phase1
PROTAC®	ARV-471	ARVINAS	エストロゲン受容体	未公表	局所進行または転移性 ER 陽性 / HER2 陰性乳がん	Phase1

(3) 創薬ターゲットの拡大

タンパク質分解医薬のリガンドには標的分子へ結合する活性のみが必要であり、さらに原理的には標的タンパク質のどの部位に結合してもよいことから、創薬アプローチの幅が大きく広がる。すなわち、これまでの低分子医薬で標的にできなかった「undruggable」な分子に対しても治療薬を開発することが可能となる。実際、転写制御因子、病原性 Tau, pseudokinase などに対するタンパク質分解医薬の開発が進められている。

3 今後の展望

このように、タンパク質分解医薬の利点をいくつか挙げたが、標的分子に対して E3 を近接させれば必ずユビキチン化と分解が起こるというわけではない。標的分子の効果的なユビキチン化には、標的とリクルートされる E3 の相性 (組み合わせ) も重要であることがわかってきており、そのため最近では、標的分子のユビキチン化に利用できる E3 のレパートリーを拡充する研究に対す