54 テーマ Theme

標的タンパク質分解誘導剤の創製

Development of targeted protein degraders

研究分野 Department
複合分子化学
Complex molecular chemistry

研究者 Researcher
伊藤幸裕 Y. Itoh　鈴木孝禎 T. Suzuki

キーワード Keyword
プロテインノックダウン、分解誘導剤、ユビキチン
protein knockdown, degraders, ubiquitin

応用分野 Application
医薬品、生物試験用試薬
therapeutic agents, reagents for biological studies

研究開発段階
基 礎 ▼ 実用化準備 ● 応用化 ●

背　景

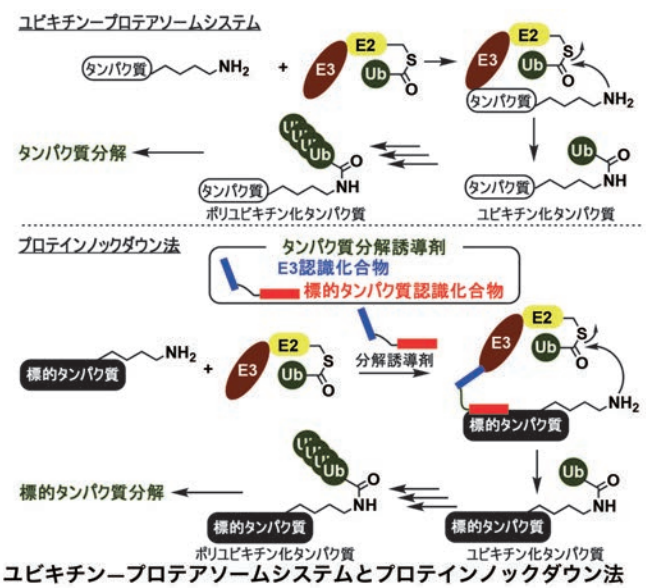
プロテインノックダウン法は、標的タンパク質を分解する新しい技術として注目を集めています。プロテインノックダウン法で用いるタンパク質分解誘導剤は、抗がん剤をはじめとする様々な医薬品として期待されています。

概要・特徴

標的タンパク質を特異的に分解する技術を確立し、疾患に関連するタンパク質を標的とする種々の分解誘導剤を創製しました。

技術内容

- 生体内のタンパク質分解機構であるユビキチン—プロテアソームシステムをハイジャックし、狙ったタンパク質を特異的に分解する技術を確立しました。
- 本技術が様々なタンパク質に適応できることを明らかにしました。
- 神経芽細胞腫や前立腺がんの生育に関与するタンパク質など、種々のタンパク質を分解する分解誘導剤を創製しました。
- タンパク質分解誘導剤は、酵素阻害薬などの従来のタンパク質制御化合物とは異なる作用を示します。



ユビキチン—プロテアソームシステムとプロテインノックダウン法

社会への影響・期待される効果

プロテインノックダウン法で用いるタンパク質分解誘導剤は、狙ったタンパク質を特異的に分解し、その細胞内存在量を減らすことができます。病原性タンパク質を標的とする従来の医薬品の多くは、受容体アンタゴニストや酵素阻害薬であり、それらはタンパク質の特定の機能を阻害します。一方、タンパク質分解誘導剤は、標的タンパク質のみを分解するため、特定の機能のみならず、そのタンパク質が持つあらゆる機能を阻害できます。このように、タンパク質分解誘導剤は、これまでの医薬品とは異なる新たな創薬モダリティとして期待できます。実際、本技術ならびに分解誘導剤は世界中の創薬研究で利用されており、その中には臨床研究に進んでいるものがあります。

【論 文 Paper】

[1] Chem. Commun. 58 (2022) 4635–4638.
[2] ChemMedChem 16 (2021) 1609–1618.
[3] Chem. Rec. 18 (2018) 1681–1700.
[4] J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 5280–5286.