タンパク質分解誘導薬の医薬化学

東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所　教授　伊藤　幸裕

タンパク質分解誘導薬は、標的タンパク質の機能を阻害する従来型の低分子医薬とは異なり、細胞内のタンパク質分解機構を利用して標的タンパク質そのものを除去する新しい創薬モダリティである。なかでも、標的タンパク質（protein of interest: POI）に結合するリガンドと E3 ユビキチンリガーゼに結合するリガンドをリンカーで連結した PROTAC（proteolysis-targeting chimera）は、POI と E3 リガーゼとの三者複合体形成を介して標的のユビキチン化を促進し、プロテアソーム依存的な分解を誘導する。このような作用機序により、標的タンパク質への持続的な占有を必ずしも必要とせず、従来の阻害薬とは異なる薬理作用を引き出せる可能性がある。

タンパク質分解誘導薬の創製においては、その出発点となる POI リガンドをいかに見いだすかが重要である。既知の阻害薬やリガンドを利用できる標的にとどまらず、これまで有効な低分子リガンドが得られていないタンパク質に対しても、分解誘導へと展開可能な結合分子を見いだすことができれば、タンパク質分解創薬の標的範囲を大きく拡張できる。化合物スクリーニング、フラグメントベースのアプローチ、構造情報を活用した分子設計など、多様な手法を用いた POI リガンド探索は、そのための重要な基盤となる。

一方、POI リガンドが得られたとしても、それを分解誘導分子へと変換するだけで十分な分解活性が得られるとは限らない。POI リガンドと E3 リガーゼリガンドの組み合わせ、リンカー設計、三者複合体形成、細胞膜透過性など、複数の要因が分解活性を左右する。そのため、候補分子を設計・合成・評価しながら、実際に強い分解活性を示す化合物をいかに効率よく見いだすかが、次の重要な課題となる。

本講演では、我々の研究例を交えながら、分解誘導薬の出発点となる POI リガンドをどのように見いだすか、さらに、そこからどのように活性を有するタンパク質分解誘導薬へと展開していくかについて紹介する。標的タンパク質に「結合する分子」を見いだし、それを「分解を引き起こす分子」へと変換する一連のプロセスを通じて、タンパク質分解創薬における医薬化学の役割と今後の可能性について議論する。

略歴

氏名：伊藤　幸裕（いとう　ゆきひろ）　博士（薬学）
現職：東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所　教授
　　大阪大学産業科学研究所　招へい教授
　　京都府立医科大学　客員教授

学歴・職歴

2008 年　名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程　修了
2010 年　日本学術振興会特別研究員（DC2）
2011 年　東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程　修了
2011 年　スクリプス研究所　博士研究員
2012 年　京都府立医科大学大学院医学研究科　学内講師（助教）
2015 年　京都府立医科大学大学院　医学研究科　講師
2019 年　京都府立医科大学大学院　医学研究科　准教授
2020 年　大阪大学産業科学研究所　准教授
2025 年　東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所　教授
2025 年　大阪大学産業科学研究所　招へい教授
2026 年　京都府立医科大学　客員教授

受賞歴

2010 年　第 8 回次世代を担う有機化学シンポジウム優秀発表賞
2015 年　CREST 分子技術ライジング・スター賞受賞
2015 年　日本薬学会メディシナルケミストリーシンポジウム優秀賞
2018 年　有機合成化学協会大正製薬研究企画賞
2019 年　日本薬学会奨励賞
2019 年　ENT M Dr.浅野登＆暉子基金医学基礎研究助成事業奨励賞
2020 年　第 14 回バイオ関連化学シンポジウム講演賞
2022 年　Top Reviewer Award for CPB
2024 年　日本薬学会医薬化学部会賞