

選択的オートファジーを用いる 創薬プラットフォーム技術

東北大学 大学院生命科学研究科
分子化学生物学専攻
教授 有本 博一

平成31年2月7日

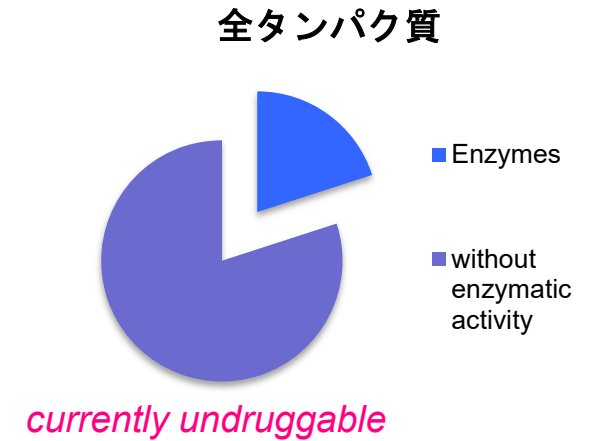
低分子医薬品の現状

● メリット：

- 抗体医薬品等にくらべてコストが低い
- 細胞内の標的タンパク質にも作用
- 酵素や受容体の阻害、活性化に実績

● デメリット：

- アンドラッグアブルなタンパク質が80%を占める
- 特異性が低い



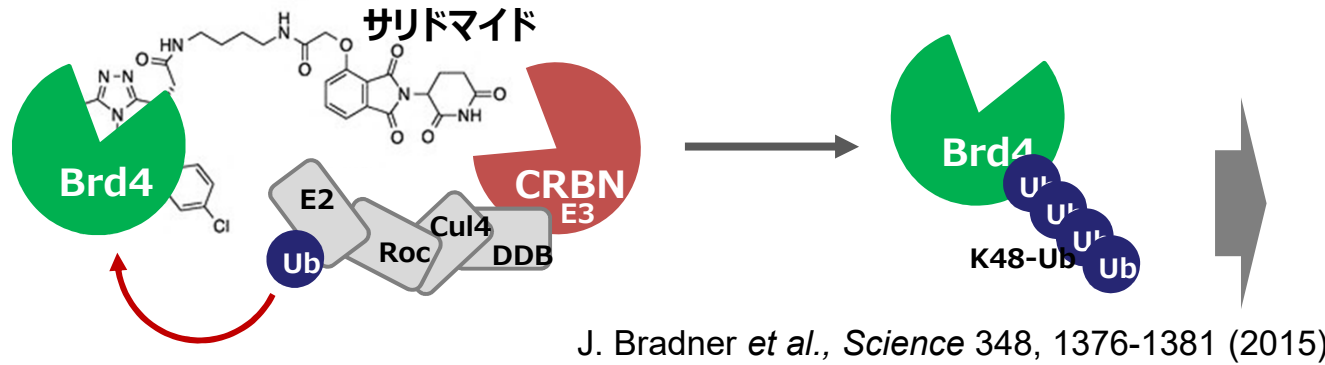
創薬可能な標的を増加させる秘策

- 「標的阻害」から「標的まるごと分解」へのパラダイム転換

従来技術とその問題点

- 実用化されているPROTAC法の研究は、世界中の製薬企業が参入して過熱状態
- 作用メカニズム（プロテアソーム分解）に起因して、PROTACsで分解できる対象には制限がある

既存の標的タンパク質分解法 (PROTACs)



疾患標的タンパク質が
プロテアソーム分解

疾患標的タンパク質（緑）と
ユビキチン化酵素（茶）を近づける
ダンベル型の「キメラ分子」

疾患標的タンパク質が
ユビキチン化される

Arvinas社

estrogen-receptor PROTAC
androgen-receptor PROTAC

C4 therapeutics社

Kymera Therapeutics社

AstraZeneca社

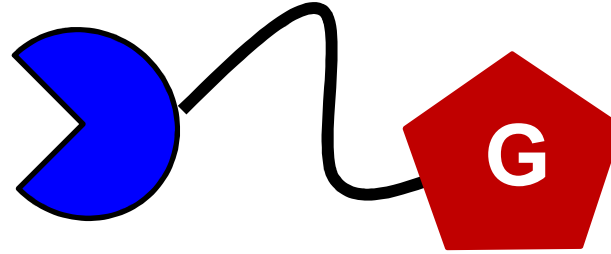
Novartis社

Pfizer社 (最大\$830,000,000)

Genentech社 (最大\$400,000,000)

AUTAC法 (仮称)

キメラ分子

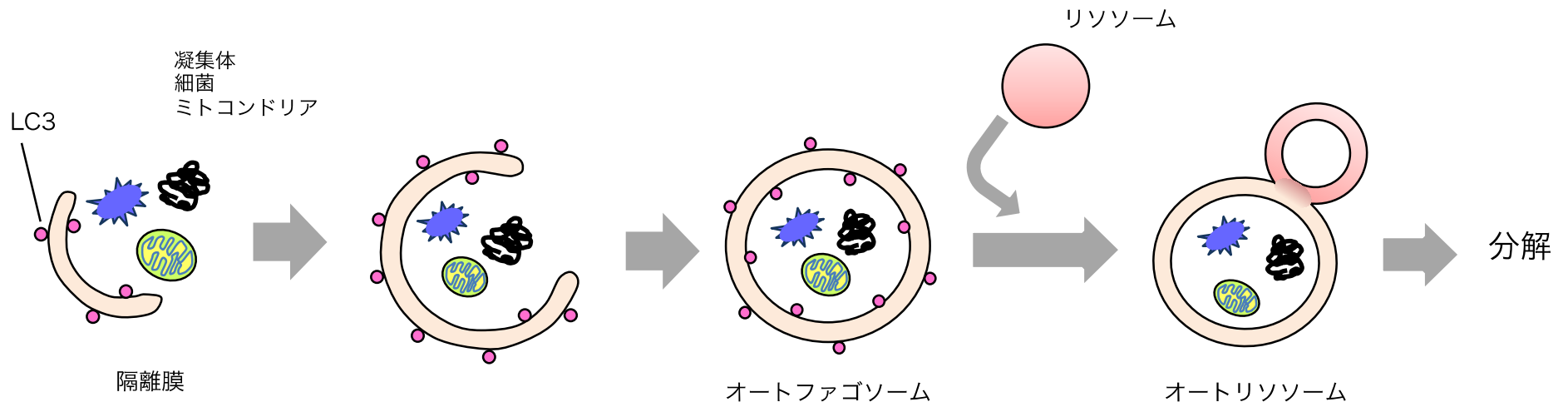


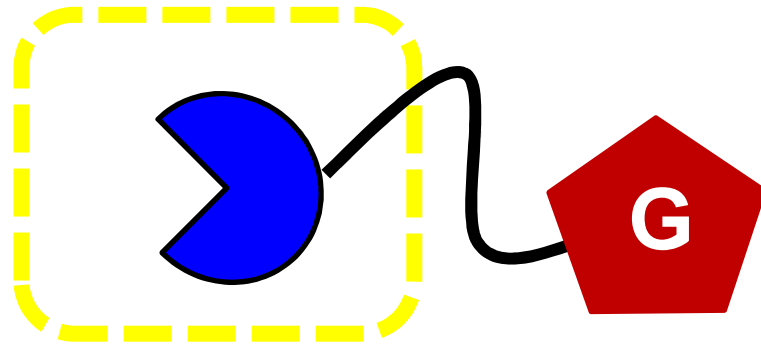
標的化リガンド

オートファジーを
呼び寄せる「目印」

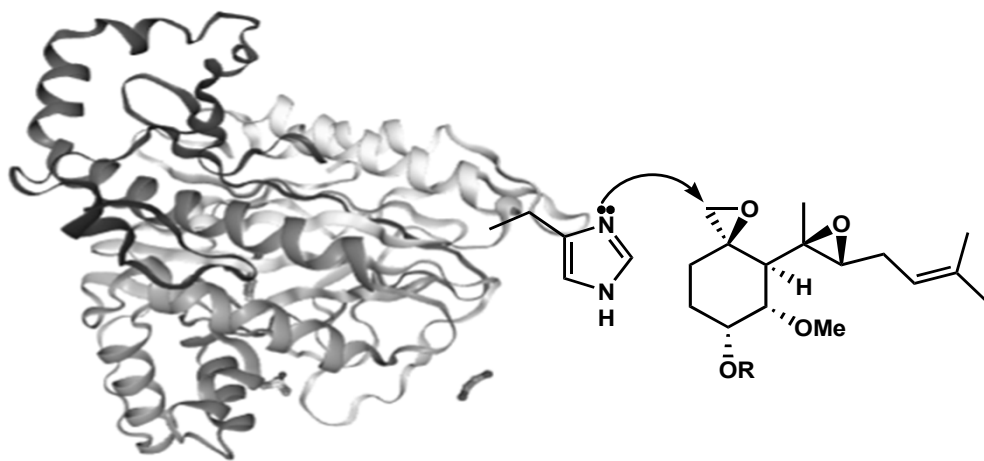
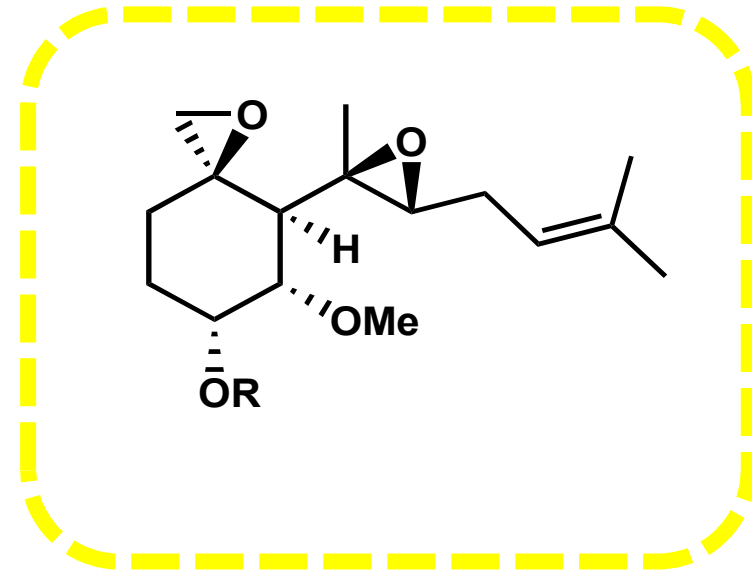
東北大学より国際出願済

オートファジー

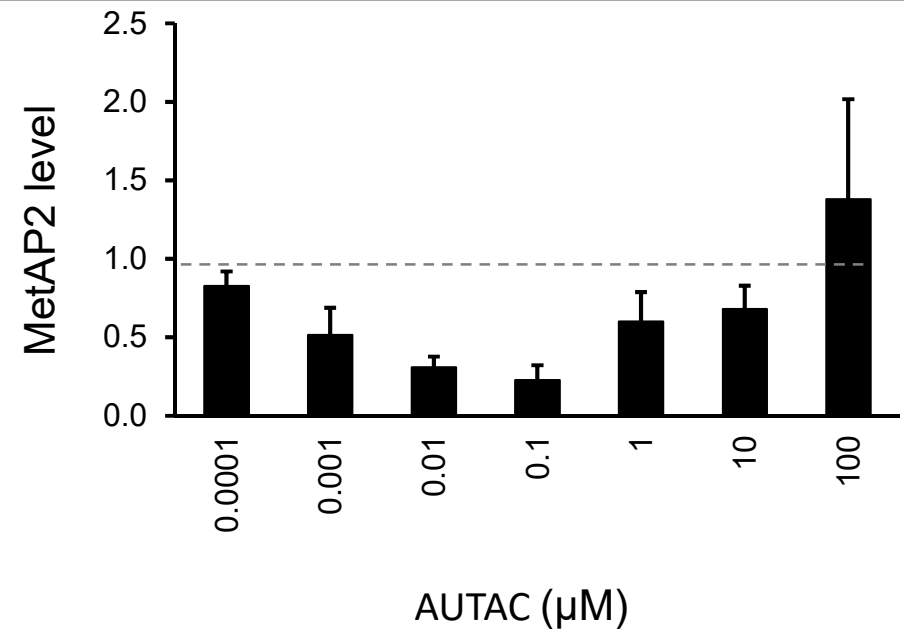




標的化リガンド

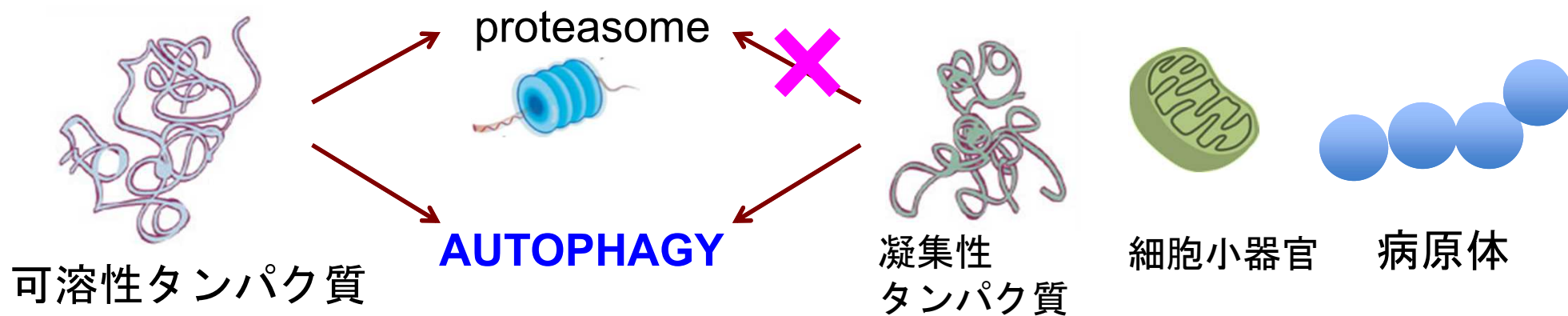


MetAP2
(血管新生に関与する酵素)



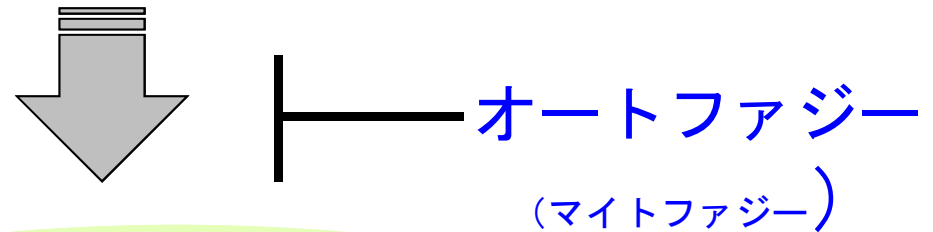
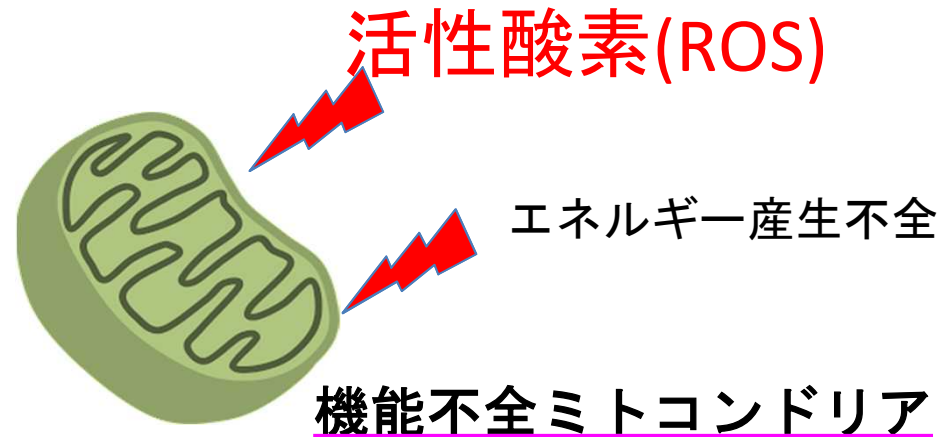
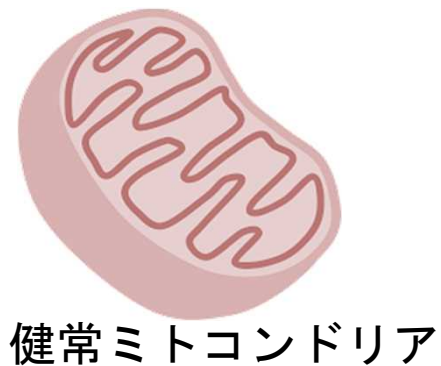
10 ~ 100 nMの範囲で強い分解活性

Mechanism	ユビキチン-プロテアソーム系	オートファジー
Tag	サリドマイドなど	グアニン誘導体
Ub code	K48鎖	K63鎖?
Targets	可溶性タンパク質	タンパク質, 細胞小器官, 病原体
Research Grs.	Crews (Yale, USA) Bradner (Novartis) Naito (NIHS, Japan)	Arimoto (Tohoku) (to be published)



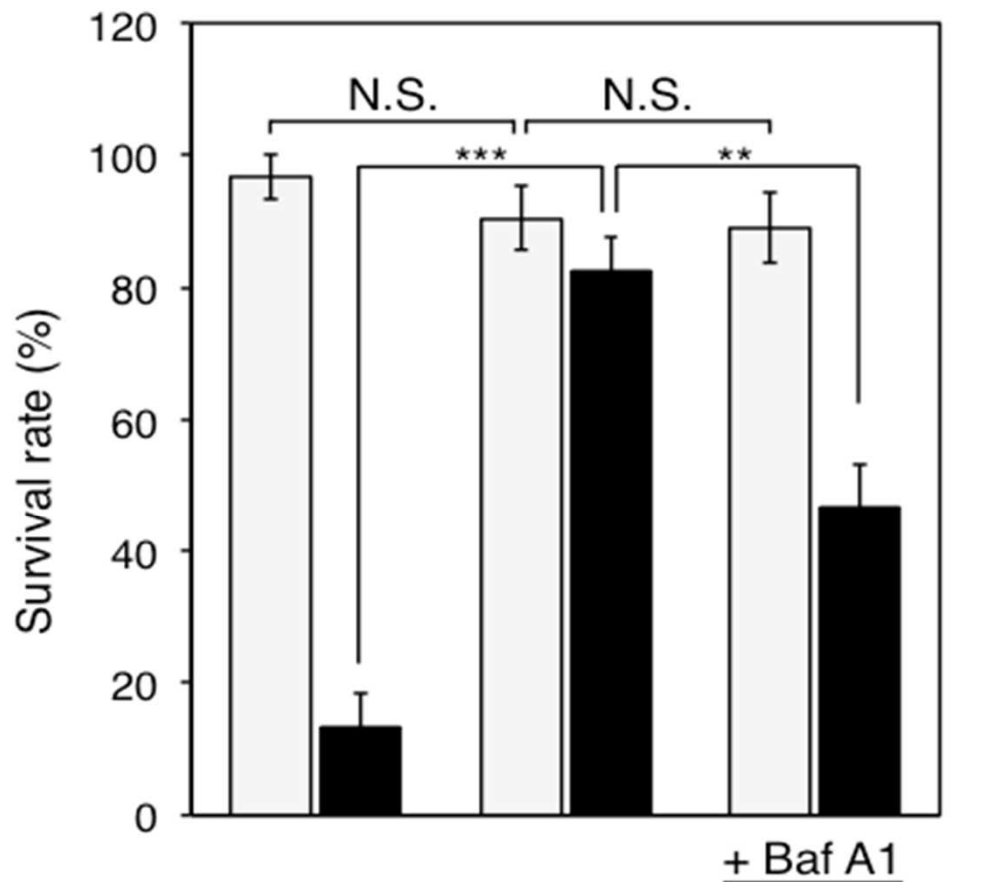
オートファジーは幅広い基質を分解

H. B. Suliman and C. A. Piantadosi, *Pharmacol. Rev.* 68, 28-40 (2016)



- パーキンソン病
- ALS
- 糖尿病
- 炎症
- 心疾患
- がん
- 代謝性疾患

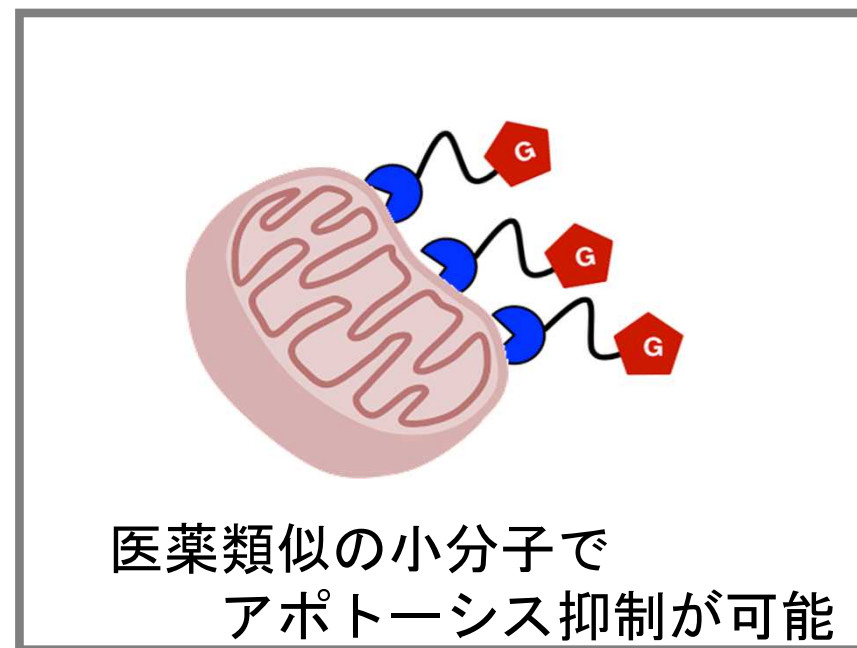
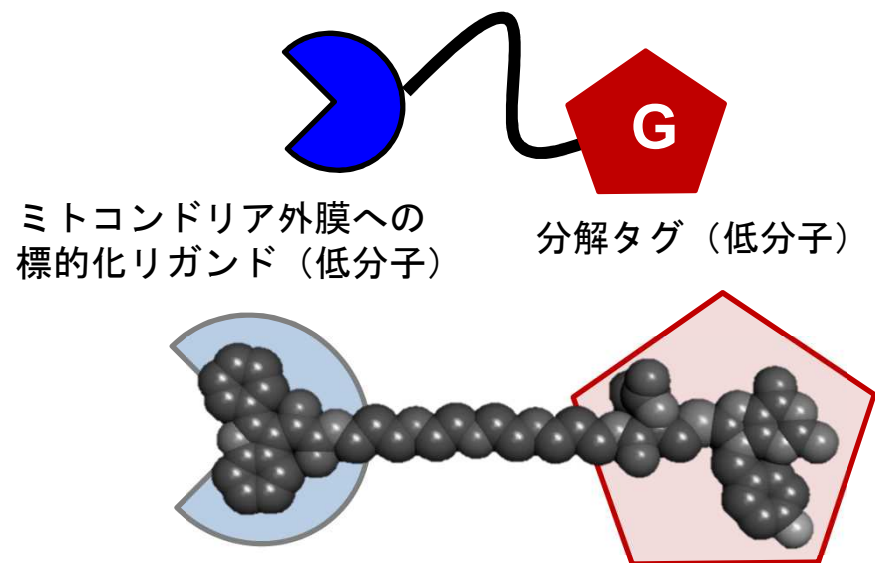
傷害ミトコンドリアの選択的分解による細胞保護効果



(1 μM,
10 h pretreatment)

Hoechst33342 assay

(HeLa細胞)



新技術の特徴・従来技術との比較

- 細胞内疾患標的の周囲にオートファジーを呼び寄せることにより選択的に分解する
- RNAi同様の機能を持つケミカルノックダウン
- 異なる分解メカニズムを使用することによって、PROTACsと異なる対象を分解
 - 現在のPROTACsは可溶性タンパク質の一部にしか働かない
- 機能不全ミトコンドリアを除去して、細胞機能を改善

ゲノム編集
CRISPR/Cas9

RNAi

間接的な
タンパク質レベル抑制

基礎研究では
疾患抑制の成功例多数

似た効果

標的化分解法

- AUTAC
- PROTACs

直接的な
タンパク質レベル抑制

疾患研究の最新成果を、スムーズに薬剤開発に反映できる新手法

実用化に向けた課題

- 培養細胞系でのタンパク質ノックダウン、および機能不全ミトコンドリア排除に成功。
*in vivo*での検討は今後進めていく予定
- 本手法は創薬プラットフォーム技術である。
各社において進行中のプロジェクトに本法を適用していただくことが実用化の近道

企業への期待

- 製薬企業へのライセンス・共同研究を希望
- PROTACsで分解できない標的を有している製薬企業には特に利点がある
- ミトコンドリア機能不全に伴う疾患への応用

本技術に関する知的財産権

● 発明の名称 : 複素環化合物

公開番号 : WO201814340

出願人 : 東北大学

発明者 : 有本博一ほか

● 発明の名称 : 傷害を受けたミトコンドリアの

オートファジー機構による分解剤

出願番号 : PCT/JP2018/025941

出願人 : 東北大学

発明者 : 有本博一ほか

お問い合わせ先

東北大学

産学連携機構 総合連携推進部

TEL 022-795-5267 / 5274

FAX 022-795-5286

e-mail liaison@rpip.tohoku.ac.jp