
【演題 6】

タンパク質の選択的分解技術と細胞機能制御

東京大学大学院薬学系研究科

特任教授 内藤 幹彦 (ないとう みきひこ)

勤務先：

東京大学大学院薬学系研究科 タンパク質分解創薬社会連携講座
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

学歴・職歴：

1982年 東京大学薬学部卒業
1982年 東京大学大学院薬学系研究科入学
1987年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 薬学博士取得
1987年 (財) 癌研究会がん研究所 博士研究員 (学術振興会特別研究員)
1989年 東京大学応用微生物研究所 助手
1995年 東京大学分子細胞生物学研究所 助教授
(この間 1997-98年 米国 Burnham 研究所客員研究員)
2009年 国立医薬品食品衛生研究所 部長
2020年 東京大学大学院薬学系研究科 特任教授

学位： 博士 (薬学)

所属学会：

日本がん分子標的治療学会 (理事)、日本癌学会 (評議員)、日本 Cell Death 学会 (評議員)、日本病態プロテアーゼ学会 (評議員) 日本分子生物学会、日本生化学会、日本薬学会、日本ケミカルバイオロジー学会、レギュラトリーサイエンス学会、米国癌学会、米国化学会

専門分野：

がん化学療法、分子生物学、ケミカル・バイオロジー

受賞歴

1999年 日本癌学会 奨励賞
2017年 日本がん分子標的治療学会 鶴尾隆賞

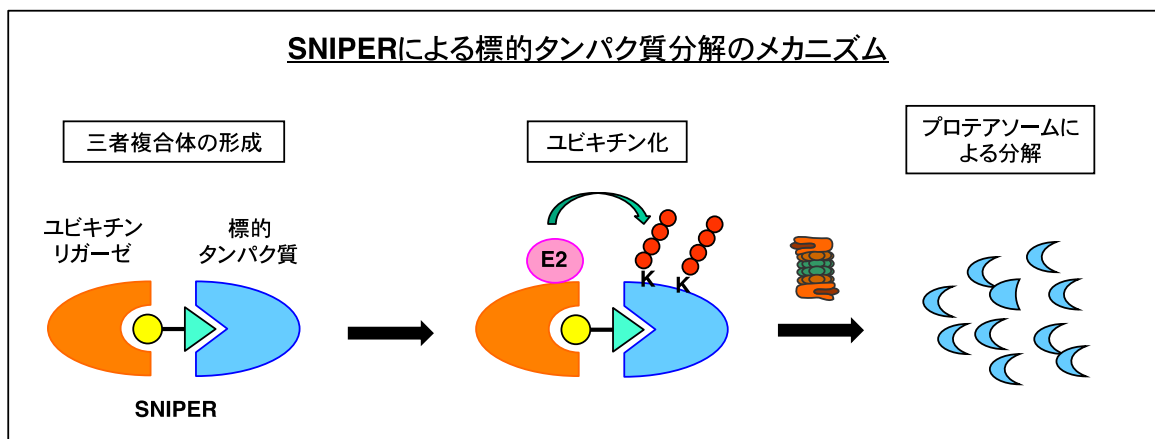
公職・その他

厚生労働省 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会委員 (2014-2016年)
人事院 国家公務員総合職試験専門委員 (2013-2016年)
特許庁 弁理士試験問題作成委員 (2002-2004年)

タンパク質の選択的分解技術と細胞機能制御

近年の疾患ゲノムや疾患生化学の進歩によって治療のための標的分子が明確になるとともに、これらを標的とした治療薬（いわゆる分子標的薬）が数多く開発されるようになってきた。これら分子標的薬の多くは小分子阻害剤と抗体であるが、小分子阻害剤は細胞内外の酵素タンパク質を主な標的とし、抗体は細胞外もしくは細胞表面のタンパク質を標的とする。従って酵素活性のない細胞内タンパク質に対して有効な分子標的薬を開発することは一般的に難しく、細胞の全タンパク質のおよそ7割を占めるこれらのタンパク質はUndruggableな標的とされてきた。これらUndruggableな標的タンパク質に対する新しい創薬手法として、化合物を使って標的タンパク質を選択的に分解する技術（プロテインノックダウン技術）が近年開発され注目を集めている。

我々は、IAPのユビキチンリガーゼ活性を利用して、細胞内タンパク質を特異的に分解する化合物SNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser)を開発してきた。SNIPERは、標的タンパク質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繋いだキメラ化合物であり、細胞内で標的タンパク質とユビキチンリガーゼとの三者複合体を形成することにより、標的タンパク質を強制的にユビキチン化してプロテアソームによる分解を引き起こす。標的リガンドを置換することによって様々なタンパク質を狙って分解する化合物を合理的に設計できるため、汎用性の高いプラットフォーム技術になると考えられている。海外では、別のユビキチンリガーゼ (VHL、CRBN) を利用して標的タンパク質を分解するPROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) 等の化合物が開発されており、これらの技術を基盤としたバイオベンチャーが続々と設立され、創薬研究を加速させている。本講演では、SNIPER開発の経緯、我々がこれまでに開発した各種SNIPERの活性、基礎研究への応用と今後の展望等について紹介する。



(参考文献)

1. Itoh, Y., Ishikawa, M., Naito, M. & Hashimoto, Y.: Protein knockdown using methyl bestatin-ligand hybrid molecules: design and synthesis of inducers of ubiquitination-mediated degradation of cellular retinoic acid-binding proteins. *J Am Chem Soc* 132, 5820-5826 (2010)
2. Ohoka, N., Okuhira, K., Ito, M., Nagai, K., Shibata, N., Hattori, T., Ujikawa, O., Shimokawa, K., Sano, O., Koyama, R., Fujita, H., Teratani, M., Matsumoto, H., Imaeda, Y., Nara, H., Cho, N. & Naito, M.: In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP)-dependent Protein Erasers (SNIPERs). *J Biol Chem* 292, 4556-4570 (2017)
3. Naito M, Ohoka, N. & Shibata, N.: SNIPERs-Hijacking IAP activity to induce protein degradation. *Drug Discov Today: Technol* 31, 35-42 (2019)