ゲノム創薬・創発フォーラム 第 16 回シンポジウム
The 16th Sympodium of Genome Drug Discovery and Emergence Forum

「細胞内分解と創薬」
“Intracellular Degradation and Drug Discovery”

2024 年 7 月 4 日 (木) 13:00 – 17:20

東京大学医科学研究所 1 号館 1 階講堂

開催趣旨

ゲノム創薬・創発フォーラムはヒトゲノム解明が進みつつあった 1998 年に発足したゲノム創薬フォーラムに源流をもちます。2013 年には創薬だけでなく様々な医療分野への展開を目指したゲノム創薬・医療フォーラムとなり、2019 年より、異なる分野の専門家の議論によるイノベーションを誘発したいという思いが「創発」という言葉に込められ、新たにゲノム創薬・創発フォーラムとして発足しました。

今回のシンポジウムでは、「細胞内分解と創薬」をメインテーマとして取り上げます。現在、PROTACに代表される標的タンパク質分解誘導薬が大きく脚光を浴びておりますが、さらに AUTAC や LYTAC など新たな作用機序をもつ分解誘導法が次々と開発されており、分解創薬のポテンシャルが大きく拡大しております。これら多様な分解誘導薬は、細胞に本来備わっている大規模な細胞内分解システムであるユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー・リソソーム系を利用しています。しかしながら細胞内分解に関する研究は、生命科学の中でも特に活発な分野の一つであり、現在もなお、新たな制御分子や疾患との関係が次々と発見されています。よって、細胞内分解の仕組みと多様なコンセプトの分解誘導法に関して知識をアップデートすることは、分解誘導薬の合理的なデザインと評価に必要なことはもちろんのこと、新たな分解創薬のアイデア創出に繋がるのは間違いありません。

そこで本シンポジウムでは、まずプロテアソーム研究とオートファジー研究の第一人者をお招きし、細胞内分解の分子メカニズムや疾患・病態との関係について最新の知見を紹介していただきます。次いで、これらの細胞内分解系を利用した多様な標的分解薬について、最前線で活躍されている専門家の方々をアカデミアおよび企業からお招きし、研究・創薬の最新動向と課題について紹介していただきます。本シンポジウムが、細胞内分解の理解と新たな分解創薬の創出に向けたアイデアを共有する場となることを期待しています。

今回も会場とオンラインの併設開催となりますが、多くの皆様にご参加いただき、専門家との意見交換を通じて、 新たな気付き「創発」が得られる会になりますと幸いです。

オーガナイザー：

東京大学医科学研究所 タンパク質代謝制御分野 教授 佐伯 泰
アステラス製薬株式会社 イムノオンコロジー 部門長 守屋 隆一

ゲノム創薬・創発フォーラム 第 16 回シンポジウム

The 16th Symposium of Genome Drug Discovery & Emergence Forum

日時：2024 年 7 月 4 日（木）13:00-17:20 / Time & Date: 13:00-18:00, July 4th, 2024

場所：会場およびオンライン会議 / Venue: On-site and Web Meeting
東京大学医科学研究所 1 号館 1 階講堂 / Auditorium at Building 1, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

主要テーマ：「細胞内分解と創薬」
Main Theme: "Intracellular degradation and drug discovery"
座長：東京大学医科学研究所 タンパク質代謝制御分野 教授 佐伯 泰
アステラス製薬株式会社 イムノオンコロジー 部門長 守屋 隆一
Chairs: Yasushi Saeki, PhD, Professor, Division of Protein Metabolism, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
Ryuichi Moriya, PhD, Unit Head, Immuno-oncology, Astellas Pharma Inc.

プログラム： / Program**:**

13:00-13:05 「開会挨拶」東京理科大学生命医科学研究所 教授 松島 綱治
"Opening Remarks" Kouji Matsushima, MD, PhD, Professor, Research Institute for Biomedical Sciences, Tokyo University of Science

13:05-13:15 「開催趣旨」東京大学医科学研究所 タンパク質代謝制御分野 教授 佐伯 泰
"Organizing Purposes" Yasushi Saeki, PhD, Professor, Division of Protein Metabolism, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

13:15-14:00 1.「多彩な生命活動を支えるプロテアソームの機能制御と病態」
東京大学大学院薬学系研究科 蛋白質代謝学 教授 村田 茂穂
"Functional Regulation and Related Diseases of the Proteasome Supporting Diverse Biological Activities" Shigeo Murata, MD, PhD, Professor, Laboratory of Protein Metabolism, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo,

Break

14:10-14:55 2.「オートファジーの生理的意義」
東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻分子生物学分野 教授 水島 昇
"Physiological Roles of Autophagy" Noboru Mizushima, MD, PhD, Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Graduate School and Faculty of Medicine, The University of Tokyo

14:55-15:40 3.「PROTAC をはじめとする近接性誘導薬の進展と課題」
東京大学大学院薬学系研究科 特任教授 内藤 幹彦
"Recent Progress and Challenges of the PROTACs and Proximity-inducing Drugs" Mikihiko Naito, PhD, Project Professor, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Break

15:50-16:30　4.「KRAS を標的としたタンパク質分解誘導剤の創出」
アステラス製薬株式会社 エンジニアードスモールモレキュールズ 主管研究員 森川 貴裕
"Discovery of KRAS-targeting Protein Degraders" Takahiro Morikawa, PhD, Research Fellow, Engineered Small Molecules, Astellas Pharma Inc.

16:30-17:10　5.「タンパク質分解誘導剤 ADC による膵臓がん治療薬の開発」
エーザイ株式会社 DHBL Cell Lineage & Differentiation ドメイン 主幹研究員 宮野 雅之
"Development of Pancreatic Cancer Therapeutics Using Protein Degrader ADC" Masayuki Miyano, PhD, Principal scientist, Cell Lineage & Differentiation Domain, DHBL, Eisai Co., Ltd.

17:10-17:20「閉会挨拶」アステラス製薬株式会社 イムノオンコロジー 部門長 守屋 隆一
"Closing Remarks" Ryuichi Moriya, PhD, Unit Head, Immuno-oncology, Astellas Pharma Inc.

多彩な生命活動を支えるプロテアソームの機能制御と病態

東京大学大学院理学系研究科 教授
村田 茂穂

細胞内のタンパク質は恒常的な生成と分解により、その構成が緻密に制御されている。ユビキチン・プロテアソーム系は多数の細胞内タンパク質の選択的な分解に関与し、細胞周期、DNA 修復、シグナル伝達、タンパク質品質管理など、様々な生命現象の調節を担う。プロテアソームは酵母からヒトに至るあらゆる真核生物に高度に保存された複合体型タンパク質分解酵素である。近年、プロテアソーム機能の亢進あるいは低下が、がん、全身性炎症、神経変性、老化をはじめとした様々なヒトの病態に関わっていることが知られ、プロテアソーム機能を制御する機構の理解は、これら疾患に対する新しい治療戦略を開発する上で重要な課題と考えられる。しかし、プロテアソーム機能がどのように制御されているのか、未だ不明な点が多い。さらに、脊椎動物においてはプロテアソーム自体が機能変換を行うことにより、'分解の質'に影響を及ぼし、適応免疫系を制御していることも明らかになっている。本講演では、プロテアソームの分子多様性と機能制御による生体調節機構および病態との関わりについて、最近の知見について紹介する。

略歴
1994 年 東京大学医学部医学科卒業
1994 年 東京大学医学部附属病院内科、社会保険中央総合病院内科
2000 年 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻課程修了 博士（医学）
2000 年 東京都臨床医学総合研究所（現東京都医学総合研究所）
（田中啓二研究室）にてポスドク、研究員
2007 年 東京大学大学院薬学系研究科 教授

オートファジーの生理的意義

東京大学大学院医学系研究科 教授
水島 昇

オートファジーは多くの真核生物に備わっている細胞内分解システムである。オートファジーでは、細胞質の一部がオートファゴソームに取り囲まれた後にリソソームへと輸送されて分解される。大隅博士らによる酵母を用いた遺伝学的研究をブレークスルーとして、オートファジーの分子機構と生理的機能の研究はこの約 20 年あまりでめざましい発展を遂げた。オートファジーの役割は二つに大別することができる。一つ目は、アミノ酸などの分解産物を調達するための栄養素のリサイクルであり、この機能は飢餓に対する適応や着床までの胚発生などにおいて重要である。二つ目は、細胞内の品質管理や浄化を目的としたもので、変性タンパク質や不良・損傷小器官（ミトコンドリアや小胞体など）の除去、細胞内侵入病原菌の除去などを行うものである。この機能は神経細胞変性や腫瘍発生を抑制するものであり、特に長寿命細胞において重要であると考えられる。講演では、オートファジー研究や検出方法の現状を整理したうえで、オートファジー不全による細胞機能障害の可逆性などの最近の知見について紹介したい。

略歴

1991 年	東京医科歯科大学医学部医学科卒業
1996 年	東京医科歯科大学大学院医学研究科修了　博士（医学）
1997 年	基礎生物学研究所（大隅良典研究室）にてポスドク、助手など
2004 年	東京都医学研究機構　東京都臨床医学総合研究所 室長
2006 年	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科　細胞生理学分野　教授
2012 年	東京大学大学院医学系研究科　分子生物学分野　教授

PROTAC をはじめとする近接性誘導薬の進展と課題

東京大学大学院薬学系研究科　特任教授
内藤　幹彦

細胞内のタンパク質分解系を利用して、標的とするタンパク質を分解誘導する技術を利用した創薬が活発になっている。サリドマイド等の Molecular Glue とキメラ型化合物 PROTAC が代表的な化合物であるが、どちらも細胞内で標的タンパク質をユビキチンリガーゼと近接させる事により標的タンパク質を強制的にユビキチン化しプロテアソームでの分解に導く。この技術を利用すると従来小分子化合物ではアンドラッガブルと考えられてきた標的タンパク質をも分解することができるため、新しい創薬モダリティーとして期待されている。現在までに医薬品として承認されているのはレナリドミド等の 3 品目だけであるが、PROTAC、Molecular Glue 合わせて約 50 の新規薬剤の臨床開発が現在進行中である。また最近は細胞内のもう一つのタンパク質分解系であるオートファジー・リソソーム系を利用してタンパク質や細胞内オルガネラを分解する化合物（LYTAC、AUTAC など）、ユビキチン化されたタンパク質を脱ユビキチン化して標的タンパク質の分解を抑制する DUBTAC、さらにはリン酸化、アセチル化などタンパク質の翻訳後修飾を人為的に制御するキメラ化合物などが報告され、PROTAC 技術は二つのタンパク質を近接させることによってその機能を人為的に制御する技術へと拡大している。講演では、PROTAC 開発の現状と課題を整理すると共に、タンパク質を近接させることによってさまざまな反応を誘導する化合物について紹介する。

略歴

1987 年	東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
1987 年	（財）がん研究会がん研究所 博士研究員
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
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

KRAS を標的としたタンパク質分解誘導剤の創出

アステラス製薬株式会社 エンジニアードスモールモレキュールズ 主管研究員
森川 貴裕

RAS 遺伝子の突然変異によりアミノ酸置換が生じると、GTPase としての機能低下や GAP に対する反応低下により、RAS は恒常的な活性化状態となり、下流にシグナルを送り続ける。この過剰なシグナルが、発がんやがんの増殖亢進をもたらす。例えば、膵管腺癌の 90%以上の患者において KRAS 遺伝子の変異が認められており、また、肺癌や大腸癌においても KRAS 遺伝子の変異が高頻度に認められている。KRAS 遺伝子の変異としては KRAS エクソン 2 に位置するコドン 12 の点突然変異（G12C、G12D、G12V 変異等）の例が多く知られている。近年、KRAS G12C 変異選択的な阻害剤が複数開発されており、特に非小細胞肺癌の治療に有効性を示している。一方で、KRAS 変異のうち、膵臓癌や大腸癌においては G12D や G12V 変異の頻度が高く、G12C 変異以外の KRAS 変異体を対象とした治療薬への期待は高い。
標的タンパク質分解（TPD）は、病気の原因となるタンパク質を分解し、その機能を特異的に排除するという近年急速に進化している創薬研究のアプローチである。TPD では標的の阻害ではなく分解を誘導できることに加え、三者複合体形成を介することで従来の小分子では標的とすることが難しいタンパクを狙うことが可能である。我々は TPD の技術を活用し、高い薬効と選択性を有する KRAS G12D 分解誘導剤の ASP3082 を創出した。ASP3082 は KRAS G12D 変異体を有するがん細胞を移植した複数のマウスモデルにおいて、用量依存的に増殖阻害を誘導し、体重減少なしで腫瘍退縮を示した。種々の非臨床試験を通して、ASP3082 は KRAS G12D 変異を有する患者の治療薬となることが確認され、現在第 1 相臨床試験が進行中である。
講演では、ASP3082 の非臨床データに加え、ASP3082 の創出を応用することで得た pan-KRAS degrader に関しても一部紹介する。また、今後の TPD 技術に関する展望についても議論したい。

略歴
2008 年　千葉大学薬学部薬科学科卒業
2017 年　千葉大学医学薬学府先端創薬科学専攻修了 博士（薬科学）
2017 年　アステラス製薬株式会社入社
2018 年　阻害剤を用いたがん研究に従事
2020 年　タンパク質分解誘導剤を用いたがん研究に従事

タンパク質分解誘導剤 ADC による膵臓がん治療薬の開発

エーザイ株式会社、DHBL、Cell Lineage & Differentiation ドメイン、主幹研究員
宮野　雅之

膵臓癌の中でも大部分を占める膵管腺癌（PDAC：pancreatic ductal adenocarcinoma）は、早期発見が難しく、5 年生存率はいまだ 10%前後と全癌腫の中でも極めて予後不良の難治癌である。PDAC は高い抗癌剤耐性を示すことが知られており、特徴の一つである豊富な間質細胞から構成される複雑で不均一な癌微小環境は、抗癌剤に対する耐性や転移・浸潤などの悪性形質との関連性が指摘されている。

一方、新たな癌治療薬として注目を集めている抗体薬物複合体（ADC：antibody-drug conjugate）は、抗体の持つ標的への高い選択性によって、これまで適用が不可能であった強力な薬物の送達を可能とする次世代抗体医薬品である。その ADC の特徴の一つである腫瘍細胞の細胞死を引き起こしたのちに、漏出したペイロードが隣接する癌細胞や間質細胞にも作用するバイスタンダー効果は、不均一性の極めて高い PDAC に対しても有効な戦略と考え、我々は PDAC に対する ADC 薬の創出に取り組んだ。

初めに PDAC 患者由来腫瘍と間質細胞との共培養による *in vitro* オルガノイドモデルを樹立し、化合物のスクリーニングを行った。その結果、BET タンパク質分解誘導剤を ADC のペイロード候補として見出した。ADC の標的となる抗原に関しては、PDAC に特異的に発現している CEACAM6/CD66c を選択し、自社オリジナルの抗 CEACAM6 抗体からなる CEACAM6-BET タンパク質誘導剤 ADC (84-EBET)を創出した。

84-EBET は、複数の PDAC オルガノイドモデルに対して、非常に強力な殺細胞効果を示すとともに、CEACAM6 陰性の PDAC 細胞やがん関連繊維芽細胞に対しても強力なバイスタンダー効果を示した。また、複数の PDAC 患者由来腫瘍移植モデルにおいて、84-EBET の単回投与で顕著な腫瘍の退縮が認められた。さらに抗 PD-1 抗体との併用試験においても顕著な併用効果が確認され、84-EBET によるがん免疫抑制環境の改善効果が示唆された。

本シンポジウムでは、84-EBET の創出の経緯と非臨床データを紹介し、PDAC に対する治療の可能性について議論したい。

略歴

2006 年　早稲田大学大学院理工学研究科化学専攻修士課程修了
2006 年　エーザイ株式会社 入社
2006 年～　癌領域を主軸に低分子・天然物に加えて、近年は ADC やタンパク質分解誘導剤の創薬研究に従事

引用文献

Y Nakazawa, M Miyano, S Tsukamoto *et al*., Delivery of a BET protein degrader via a CEACAM6-targeted antibody–drug conjugate inhibits tumour growth in pancreatic cancer models, *Nature Comm* (2024), 15:2192