日刊薬業

2022年12月7日（水）

タンパク質分解誘導薬、国内も開発広がる　アステラスなど臨床試験、ADDPはライブラリー着手

2022/12/7 04:30

特定の標的タンパク質を分解誘導する低分子化合物である「PROTAC」や「モレキュラーグルー」の研究開発が国内外で進んでいる。両化合物の発展で、低分子化合物としての標的タンパク質が拡大。がんや神経変性疾患などでの臨床応用が期待されている。既存の低分子化合物や抗体医薬品と比べ、強力な薬効を発揮できるといい、国内でもアステラス製薬やエーザイが臨床開発を推進。またこの状況を踏まえ、Axcelead Drug Discovery Partners（ADDP）はモレキュラーグルーのライブラリー作成に取りかかっている。

PROTACやモレキュラーグルーは、疾患に関連するタンパク質とそのタンパク質を分解する生体内酵素をくっつける「のり」のような性質を持ち、総じて「標的タンパク質分解誘導薬」などと呼ばれている。

これまで疾患関連タンパク質の活性阻害をコンセプトに、低分子や抗体を用いた医薬品の開発が数多く行われてきた。しかし活性阻害物質など、生体内酵素が結合するポケットを持たないタンパク質を標的とする医薬品の開発は、従来の創薬技術では困難とされてきた。

●ポケット持たないタンパク質にアプローチ

そこに標的タンパク質分解誘導薬の研究が進み、これらのタンパク質にくっつける性質を活用することで、酵素が結合できるポケットを持たないタンパク質にもアプローチできるようになった。そのため低分子化合物で狙える標的タンパク質が増え、創薬の幅が広がっている。

ADDPの池浦義典社長によると、PROTACとモレキュラーグルーは性質こそ似ているが異なった構造を持つ。PROTACは標的タンパク質に結合する低分子と、タンパク質を分解する生体内酵素に結合する低分子がリンカーでつながれたキメラ化合物。標的タンパク質と生体内酵素を強制的に接近させ、分解に導く。一方、モレキュラーグルーは単

体で標的タンパク質と生体内酵素を引きつける役割を果たす。研究ではサリドマイドなどが、のちにモレキュラーグルーであったことも判明している。

●強力な薬効発揮に期待、対象はがんなど

取材に応じたAxceleadの池浦社長

池浦氏は「既存の受容体拮抗薬などの低分子では標的タンパクにくっついた後、離れてしまうため、薬理作用として極端に強いものを作ることができなかった」と説明。両方とも標的タンパク質を分解することから、強力な薬効を発揮することが期待できるという。加えて抗体ほど分子量が大きくないため、細胞内や脳内に行き渡らせることもできる。

また、「モレキュラーグルーはPROTACよりも優れている点がある」と解説した。2つを比較した際のモレキュラーグルーの利点について▽分子量がより小さく、体内での分布範囲が広い▽標的タンパク質の分解だけではなく、賦活化などの効果も見込める―などを挙げた。

PROTACとモレキュラーグルーの開発対象となっている主な疾患には、標的タンパク質をピンポイントに分解することから、がん、神経変性疾患、自己免疫疾患などがある。さらに両方とも発展途上であるため、これから対象疾患が広がる可能性があるという。

●パイプラインのほとんどが海外企業

現時点においてPROTACとモレキュラーグルーで新たに承認を取得した医薬品は、まだ存在しない。日刊薬業が確認したところ両方とも複数の医薬品が臨床入りしているが、パイプラインのほとんどを海外企業が占める。

内資系企業ではアステラスがPROTACで、KRASを標的タンパク質としたがん治療薬ASP3082（開発コード）の開発を進めており、臨床第1相（P1）試験まで来ている。さらにエーザイがモレキュラーグルーとして、がんを対象とした医薬品の開発を実施中で、P1/2試験を行っている。だが両方とも、実用化にはまだ時間がかかる見通し。

●6400種を用意予定、来年にも開始

ADDPは研究開発がさらに拡大すると見通し、モレキュラーグルーのライブラリー作成に着手している。まずは文献情報をベースにモレキュラーグルーになりそうな構造を探索し、見いだされた構造を武田薬品工業から承継した低分子化合物ライブラリーからピックアップしていく。他にも計算化学を駆使し、文献にもない新たな化合物を探していくことも想定している。

池浦氏はライブラリーの規模について、「現時点で6400種類の構築を予定している。これくらいあればドラッグディスカバリーに使用できるだろう」と話した。現状で

同規模のライブラリーを構築している企業はないという。ライブラリーを用いたサービスの開始時期は2023年中を見込む。池浦氏は「どの製薬企業も手探りでモレキュラーグルーを探しているような状況。モレキュラーグルーに関するライブラリーと評価技術を併せ持つわれわれをぜひ活用してもらいたい」と述べた。（刑部 智弘）

All documents,images and photographs contained in this site belong to JIHO,Inc.
Use of these documents, images and photographs is strictly prohibited.
Copyright (C) JIHO,Inc.

株式会社じほう