



1型糖尿病治療を目指したタンパク質分解医薬の開発

研究代表者 出水 庸介 (国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 部長)

研究のゴール 1型糖尿病の治療法開発

研究の特徴 1型糖尿病の新しい治療法として「PROTAC (プロタック)」というタンパク質を分解する薬の開発に取り組みます。様々な研究分野のトップランナー研究者たちと協力し、AI(人工知能)技術を使って効果的なPROTACを合理的にデザインし、合成します。その後、iPS細胞(体の細胞をもとに作られた万能細胞)を使って薬の効果を確認し、さらにPROTACを抗体と結びつけて、より強力な安全な治療薬(次世代抗体医薬Antibody-Drug Conjugate, ADC)を作り出すことを目指します。

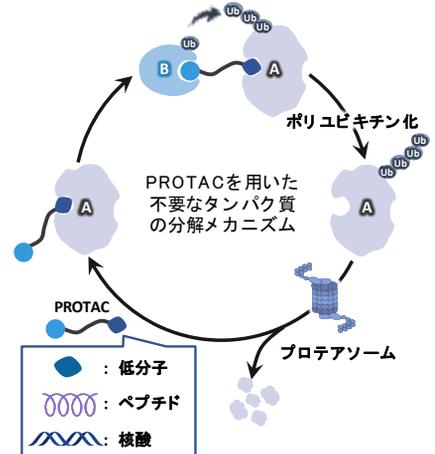
研究概要

タンパク質分解医薬の一つであるPROTACは、体内で不要なタンパク質(病気に関わるタンパク質)を分解する「ハサミ」のような役割を果たします。具体的には、問題のあるタンパク質を特定して、体の中の分解システムに引き渡すことで、そのタンパク質を取り除きます(ユビキチン-プロテアソームシステムと呼ばれています)。これにより、病気の進行を抑えることができます。私たちの目標は、このプロセスを活用して1型糖尿病の進行を食い止める薬を作ることです。PROTACは2つの異なる部分で構成されています。1つは標的とするタンパク質A(様々な病気に関わるタンパク質)に結びつく部分で、もう1つは体内の分解システムを働かせるタンパク質Bです。これら2つを繋ぐ「リンカー」という構造も含まれています。PROTACが体内でこれらの部位を結びつけることで、標的となるタンパク質Aは分解システムに認識され、分解されます。

PROTACの特徴的な点は、通常の薬とは異なり、標的のタンパク質に直接作用するのではなく、そのタンパク質を分解することです。また、標的タンパク質の特定のポケットに入る必要がないため、タンパク質のいろいろな部分に作用できる柔軟性があります。これにより、これまで難しかったタンパク質も標的にすることが可能となり、新しいタイプの薬として大きな期待が寄せられています。

これまでの研究結果・成果

私たちのグループでは、様々な病気に関連するタンパク質を狙ったPROTACの開発を進めています。これまでに、乳がん、前立腺がん、肺がん、白血病といったがんや、筋肉の病気であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー、アレルギーの原因となるタンパク質を標的にしたPROTACを作ってきました。この薬を作るために、小さな分子(低分子)や短いタンパク質(ペプチド)、さらには体の中で情報を伝える役割を持つ核酸(DNA)という物質を使っています。今回、新たに1型糖尿病の治療にも挑戦しており、これまでに得た知識や技術を最大限に活かして、効果の高い薬を作り出すことを目指しています。



A: 不要なタンパク質(病気に関わるタンパク質)
B: 分解システムを働かせるタンパク質(ユビキチンリガーゼ)
Ub: 小さな目印のようなタンパク質(ユビキチン)

ユビキチン(Ub)の目印がついたタンパク質は、「プロテアソーム」という細胞の中のごみ処理場に運ばれます。プロテアソームは、目印のついたタンパク質(A)を分解して、細胞の中から取り除きます。

現在の状況

現在、1型糖尿病が起こる原因や病気が悪化する仕組みに関わるタンパク質を調べており、そのタンパク質を標的にするための化合物を探しています。この化合物は、病気に関わるタンパク質にピタッと結びつくもので、それが見つければ、PROTACに組み込むことができます。

この研究で患者の生活や他の研究にどのような波及効果があるか(期待されるか)

このプロジェクトでは、様々な研究分野の研究者たちと協力して、1型糖尿病の新しい治療薬の開発を目指しています。AI技術を使って、効果の高いPROTACをデザインし、化学的に合成します。そして、iPS細胞を使って薬の効果を確認します。最終的には、PROTACを抗体に結びつけることで、より強力な安全性の高い治療薬(ADC)を作り出すことを目指します。この方法により、従来の薬の開発よりも短い時間で効率よく新しい薬を作ることができるため、1型糖尿病の患者さんにとって画期的な治療法を提供できることを期待しています。

患者・家族、寄附者へのメッセージ

新薬の開発には多大な時間とコストがかかり、多くの課題を乗り越えなければなりません。その一方で、治療法の進展には、研究の初期段階での理解と支援が非常に重要です。皆さまの温かいご支援により、この研究をスタートすることができました。これからも皆さまの期待に応えられるように、研究を進めていきます。1型糖尿病の患者さんにとって、より良い治療法を提供できる日を目指して全力を尽くします。皆さまのご支援が、未来の治療の可能性を広げる力になっていることに心から感謝しています。

●出水庸介先生プロフィール【①座右の銘 ②趣味 ③特技 ④尊敬する人 ⑤好きな食べ物】

- ①いちばんいけないのはじぶんなんかだめだと思ひこむことだよ。(by のび太)
②旅行・車 ③早起き(3時起床) ④両親 ⑤ラーメン

ロードマップ 現在の進捗 15%

2022年	低分子・ペプチド・核酸型 PROTAC 合成技術の開発
現在	1型糖尿病治療を目指した PROTACの開発
2026年	有効性と安全性を示す PROTACの創出
2028年	ヒトに投与可能なPROTAC 搭載ADCの開発
2029年	ヒトに投与可能な品質・安全基準を満たしたADCの作製及び応用試験
2030年	ADCが適切かつ安全であることを保証する試験と規制当局への治験開始の相談
2032年	治験開始予定
2034年	新しい1型糖尿病治療法の開発