

令和 7 年 9 月 19 日

愛 媛 大 学  
徳 島 大 学  
東 北 大 学

## 「従来薬では狙えないタンパク質」を標的とする 新薬の評価法を確立

～新技術で薬の働きを可視化し、効果を高める道を開く～

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンターの山田航大特別研究員、山中聡士特定助教、澤崎達也教授、徳島大学の小迫英尊教授、東北大学の山越博幸助教、岩渕好治教授らの研究グループは、新しいタイプの薬「PROTAC（プロタック）」が細胞の中でどのように働くのかを調べる技術を開発しました。

私たちの体には、がんなどの病気に深く関わりながらも、従来の薬では標的にできない“創薬困難（Undruggable）”なタンパク質が数多く存在します。PROTAC は、このようなタンパク質と、「分解の目印」を付ける酵素を近接させることで、標的が細胞内の分解装置へ送られる仕組みを作り出します。これにより、これまで薬では狙えなかったタンパク質も標的にできるようになり、世界中で研究が急速に進んでいます。しかし、PROTAC の効き方は複雑で、どのように働いているかを調べるのが難しいのが課題でした。

今回、研究チームは独自の「AirID」技術を用いて、PROTAC が細胞内で作用したときに生じるタンパク質間相互作用を網羅的に可視化できる新しい評価法を開発しました。これにより、薬の効き方をより詳しく理解でき、他の薬と組み合わせて効果を高める研究につながります。本研究成果は、2025 年 8 月 30 日付で Nature Portfolio 発行の学術誌『Communications Biology』に掲載されました。

### 【本件に関する問い合わせ先】

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター (PROS)

教授 澤崎 達也

電話: 089-927-8530 E-mail: sawasaki@ehime-u.ac.jp

徳島大学先端酵素学研究所

教授 小迫 英尊

電話: 088-634-6413 E-mail: kosako@tokushima-u.ac.jp

東北大学大学院薬学研究科

教授 岩渕 好治

電話: 022-795-6846 E-mail: y-iwabuchi@tohoku.ac.jp

# 「従来薬では狙えないタンパク質」を標的とする新薬の評価法を確立 ～新技術で薬の働きを可視化し、効果を高める道を開く～

愛媛大学  
徳島大学  
東北大学

## 【研究成果のポイント】

- 愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター（PROS）で独自開発した酵素である AirID を用いて、近年注目されている標的タンパク質分解薬 PROTAC の周囲環境を把握し、新たな薬効理解や副作用予測、効果の最大化を実現する技術を開発
- AirID 技術が PROTAC 以外のヘテロバイファンクショナル化合物への評価適用も可能なことを証明

## 【概要】

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター（PROS）の山田航大特別研究員、山中聡士特定助教、澤崎達也教授、徳島大学先端酵素学研究所の小迫英尊教授、東北大学大学院薬学研究科の山越博幸助教、岩渕好治教授らの研究グループは、新薬として注目されている標的タンパク質分解薬 PROTAC が細胞内で作用したときに生じるタンパク質間相互作用を網羅的に可視化できる新しい評価法を開発しました。この方法は、PROTAC と他の薬を組み合わせ、効果を高めるための基盤技術となります。本研究成果は、2025 年 8 月 30 日付で Nature Portfolio 発行の学術誌『Communications Biology』に掲載されました。

## 【詳細】

### <背景>

私たちの体には、がんや様々な病気に関わりながらも、従来の薬では標的にできない「創薬困難（Undruggable）」なタンパク質が数多く存在します。薬は一般的に、タンパク質の一部に結合してその働きを邪魔することで効果を発揮しますが、結合できる「隙間」が存在しない場合、薬の開発は難しくなります。

この問題を解決する方法として注目されているのが「標的タンパク質分解」で、その代表が PROTAC（プロタック）※<sup>1</sup> と呼ばれる分子です。PROTAC は標的タンパク質と、「分解の目印（ユビキチン※<sup>2</sup>）」を付ける酵素を近接させることで、標的が細胞内の分解装置※<sup>3</sup> へ送られる仕組みを作り出します（図 1）。これにより、これまで薬では狙えなかったタンパク質も標的にできるようになり、世界中で研究が急速に進んでいます。すでに 200 種類以上の PROTAC が開発され、その一部は臨床試験にも進んでいます。

ただし、PROTAC の作用メカニズムは単純ではありません。特に、標的タンパク質に分解の目印を付ける酵素（E3 リガーゼ※<sup>4</sup>）の種類の違いが薬の効果に影響を与えることが知られています。現在は主に CRBN と VHL という2種類の E3 リガーゼが使われていますが、それぞれによって標的タンパク質の周囲にどのような違いが生じるかを直接比較する方法は、これまで確

立されていませんでした。そこで研究チームは、PROTAC が標的に結合したときに細胞内で何が起きるのかをより深く理解できる新しい解析技術の開発に取り組みました。

#### <研究成果>

PROS が独自に開発した近接ビオチン化酵素 AirID<sup>※5</sup> は、標的タンパク質の近くに存在するタンパク質に「ビオチン<sup>※6</sup>」という物質を結合させることができます(図 2A)。これによって「標的タンパク質が、どのような他のタンパク質と相互作用しているか」が明らかになります。今回、研究チームは AirID を用いて、PROTAC が作用したときの標的タンパク質の周囲環境を比較解析しました。その結果、E3 リガーゼの種類によって、標的の周囲に存在するタンパク質が大きく異なることを発見しました。さらに、その情報をもとに、併用投与によって PROTAC の効果を高める薬を同定することに成功しました。

まず、代表的な E3 リガーゼである CRBN と VHL を用いて、PROTAC の働きによって近接したタンパク質を AirID で比較解析しました(図 2A)。たとえば、ARV-825 (CRBN 結合型 PROTAC) と MZ1 (VHL 結合型 PROTAC) の場合、35 種類の共通タンパク質が検出されましたが、それ以外に 95 種類と 184 種類の異なる相互作用タンパク質が見つかりました(図 2B)。これは、同じ標的を狙っていても、どの E3 リガーゼを選択するかによって、相互作用するタンパク質の種類や数が大きく異なることを示しています。

さらに、E3 リガーゼ全体ではなく、薬と結合する「薬剤結合ドメイン部分」だけを AirID と融合させた「ThBD-AirID<sup>※7</sup>」という手法を導入しました。これにより、従来困難だった高い発現レベルを実現し、標的タンパク質の周囲環境を精度高く解析できるようになりました。実際、部分的な E3 リガーゼ領域を利用しても、標的タンパク質との相互作用やその周辺の分子を的確に検出できます(図 3A)。

この ThBD-AirID 法を活用して、前立腺がん治療薬候補として臨床試験が進んでいる ARV-110<sup>※8</sup> (CRBN 結合型 PROTAC) について解析を行いました。その結果、ARV-110 と、その標的であるアンドロゲン受容体 (AR)<sup>※9</sup> が核内で強く相互作用することが分かり、薬が「細胞内のどこで働いているのか」という重要な情報を得ることに成功しました(図 3B)。さらに、PROTAC が働くときに BRD4<sup>※10</sup> というタンパク質が AR に結合していることを発見しました。そこで BRD4 の活性を阻害する化合物である JQ1 を PROTAC と同時投与したところ、PROTAC を介した AR の分解が促進されることが分かりました(図 3C)。これらは、AirID を活用した実験系が、PROTAC の薬効理解や副作用予測、効果の最大化に直結する成果です。

#### <波及効果>

今回の成果は、今後の創薬研究に大きな波及効果をもたらすと期待されます。まず、PROTAC 依存的な標的タンパク質の周囲の環境変化を評価できるようになったことで、PROTAC 設計の指針がより明確になります。これにより、PROTAC の効果を最大化する併用療法の研究が進めやすくなります。また、この AirID を用いた解析は特別な装置を必要とせず、標準的な質量分析装置を備えた研究室であれば実施可能です。そのため幅広い研究機関での導入が期待でき、分解誘導薬の研究の加速につながります。さらに応用範囲は PROTAC にとどまりません。近年、タンパク質を分解するのではなく、安定化や修飾制御を狙う DUBTAC や PhosTAC などの「ヘテロバイファンクショナル化合物<sup>※11</sup>」も登場しています。本研究の AirID

プラットフォームは、これらの分子が細胞内でどのように働くかを解析する上でも有用です。総じて、本研究は「薬で狙えなかった標的」に挑む新薬開発を大きく前進させる成果であり、今後の PROTAC 研究と創薬基盤の発展に広く貢献すると期待されます。

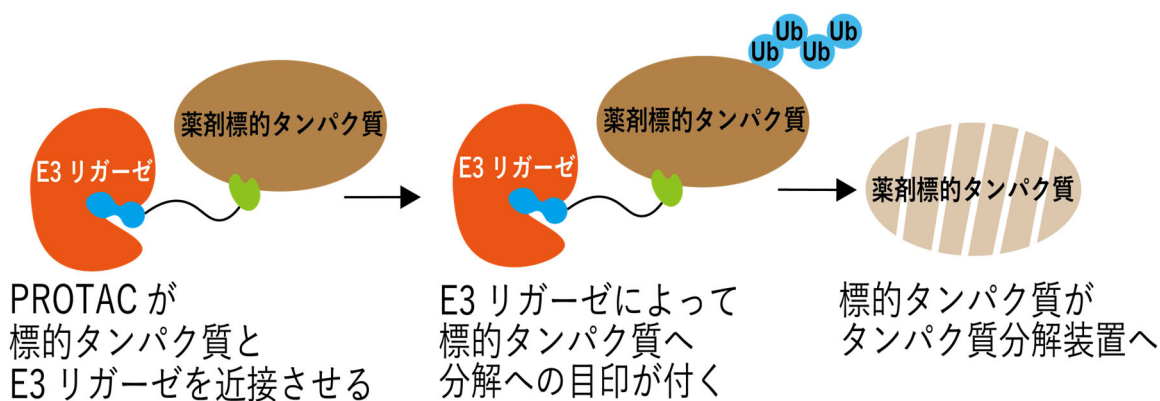
#### <研究チーム>

山田航大、山中聡士、澤崎達也（愛媛大学）

小迫英尊（徳島大学）

山越博幸、高山亜紀、岩渕好治（東北大学）

#### 【図】



#### 図 1. PROTAC が働く仕組み

PROTAC は細胞内で標的タンパク質と E3 リガーゼの両方に結合し、両者を近接させる。その結果、E3 リガーゼによって標的タンパク質に「分解の目印 (Ub: ユビキチン)」が付けられ、細胞内の分解装置へと送られる。これにより標的タンパク質が分解されることで、PROTAC は薬効を発揮する。

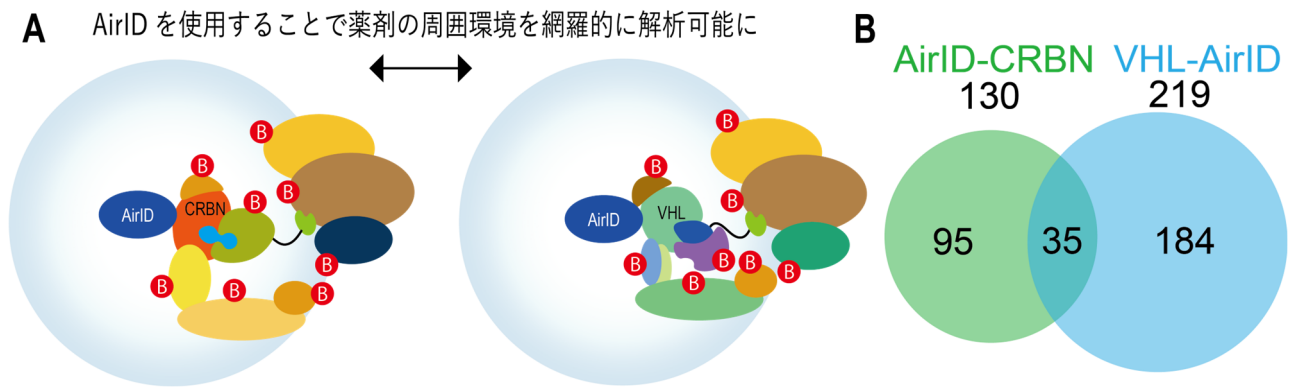


図 2. PROTAC 投与時の、異なる E3 リガーゼによるタンパク質相互作用の比較

A. PROTAC を介したタンパク質相互作用を、AirID で解析するイメージ図（赤色はビオチンを示す）。

AirID は近接したタンパク質にビオチンという化合物を付加することができる。そのため AirID を E3 リガーゼに融合した 2 種類の細胞株を使用することで、E3 リガーゼと近接したタンパク質の違いを比較することが可能になる。

B. CRBN と VHL の違いによる、標的周囲のビオチン結合タンパク質の比較

CRBN と VHL という 2 つの E3 リガーゼにそれぞれ AirID を融合したタンパク質を使用することで、ARV-825 (CRBN 結合型 PROTAC) と MZI (VHL 結合型 PROTAC) の周囲環境の違いを比較した。AirID-CRBN では 130 種類のタンパク質のビオチン化が確認され、VHL-AirID では 219 種類のビオチン化が確認された。それらの共通したタンパク質は 35 種類であり、CRBN 結合型 PROTAC と VHL 結合型 PROTAC の周囲環境の相違点を把握できた。

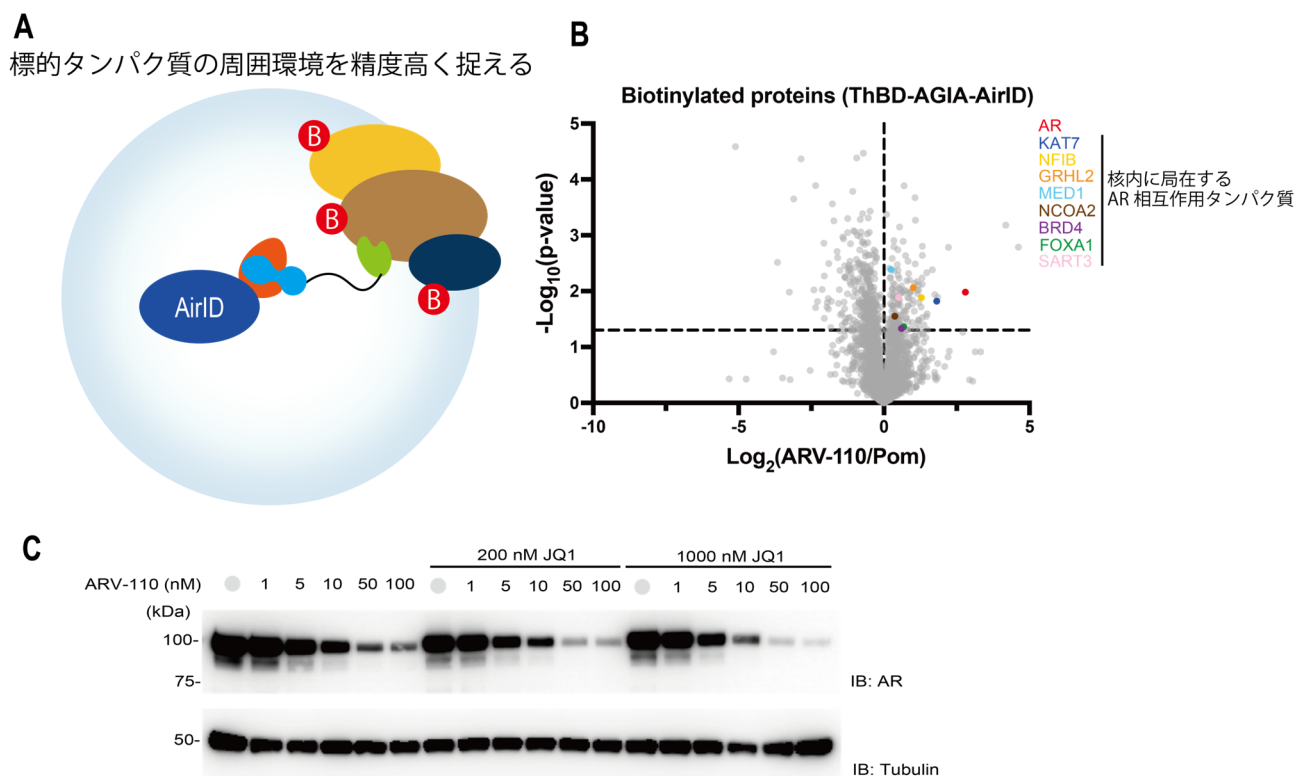


図 3. ThBD-AirID による PROTAC 解析の概要と ARV-110 の解析

- A. E3 リガーゼの薬剤結合ドメイン部のみを使用した標的タンパク質周囲環境の解析イメージ図。ドメイン部のみを使用することで標的タンパク質にフォーカスした周囲環境の把握が可能となる。
- B. 前立腺がん細胞に ARV-110 を投与した際の、標的タンパク質（アンドロゲン受容体（AR））と近接するビオチン化タンパク質の解析。右上にプロットされたタンパク質ほど、ARV-110 の作用によって標的タンパク質の周囲に近接することを示す。
- C. ARV-110 を介して近接することが確認されたタンパク質の阻害剤を ARV-110 と同時併用して投与することで ARV-110 の効果を高めることがわかった。

## 【用語解説】

### ※1 PROTAC (プロタック)

「細胞の中の“不要なタンパク質”に目印をつけて分解させる薬」です。通常の薬は、悪さをするタンパク質の働きを止めるだけですが、PROTAC はそのタンパク質自体を細胞に分解させる点が特徴的です。まるで“不要なものにタグを貼って回収車に持って行ってもらう”ように、細胞の仕組みを利用して、病気の原因になるタンパク質を消し去ります。

### ※2 ユビキチン

細胞の中で「不要になったものに貼る“処分シール”」のような役割をする小さなタンパク質。細胞は、このユビキチンがついたタンパク質を「処分対象」とみなし、ゴミ箱のような分解装置（プロテアソーム）へ送り込みます。つまり、ユビキチンは“捨ててください”という印をつける仕組みで、細胞の中の整理整頓を助けています。またユビキチンはタンパク質を捨てさせるだけのタグではなく、多様な機能を持っており細胞の活動全般をコントロールする多機能なタグです。

### ※3 細胞内の分解装置(プロテアソーム)

細胞の中には「いらなくなったタンパク質を処分する分解装置」が備わっており、プロテアソームと呼ばれるタンパク質が分解装置です。この分解装置は、ユビキチンという“処分シール”が貼られたタンパク質を見つけて、細かく切り刻みます。こうして出てきた材料は、リサイクルされて新しいタンパク質を作るために再利用されます。つまり、細胞内の分解装置は“ごみ収集とリサイクル工場”のような存在で、細胞をきれいに保ち、必要な材料を無駄なく使えるようにしています。

### ※4 E3 リガーゼ

細胞の中で「ユビキチンの貼り付け係」をする酵素です。E3 リガーゼは、数あるタンパク質の中から「どのタンパク質にユビキチンを貼るか」を選び出し、ユビキチンをつけます。この働きによって、不要なタンパク質がきちんと分解装置に送られ、細胞の整理整頓が保たれます。さらに、ユビキチンのつけ方によっては「分解」だけでなく多様な指示を与えることができます。つまり、E3 リガーゼは“誰にどんなタグを貼るか決める仕分け係”として働いており、細胞の秩序を守るための重要なタンパク質です。

### ※5 AirID

細胞の中で「どのタンパク質がどのタンパク質と近接しているか」を調べるために、PROS が独自に開発した酵素です。興味のあるタンパク質に AirID を融合することで、そのタンパク質の周りに存在するタンパク質にビオチンという目印が付くため、タンパク質同士の相互作用を見つけ出すことが可能です。これにより「普段どのタンパク質と一緒に働いているのか」や「病気のときに異常なタンパク質と結びついていないか」を調べることができます。つまり、AirID は細胞内での“タンパク質関係性マップを描く酵素”のようなもので、生命現象の理解や新しい薬の標的探索に役立ちます。

### ※6 ビオチン

水に溶けるビタミンの一種で、ビタミン B 群 (ビタミン B7) に含まれます。体の中では、糖や脂肪、アミノ酸などの栄養をエネルギーに変える反応を助ける「補酵素」として働いています。研究の世界では、ビオチンは「目印をつける便利なタグ」としても活躍します。たとえば、タンパク質にビオチンを結合させることで、そのタンパク質を検出したり相互作用タンパク質を調べたりすることができます。つまり、ビオチンは日常生活では“体の代謝を助ける栄養素”、研究の現場では“分子ラベル”という二つの顔を持つ物質です。

#### ※7 ThBD-AirID

PROTAC などの薬が作用した際の標的タンパク質の周囲環境を把握するために、AirID を改良した方法です。ThBD-AirID は PROTAC の標的タンパク質にフォーカスした“より狭い範囲”で、相手を特定できるのが特徴です。これにより「標的タンパク質の周囲環境」だけを効率よく検出できるため、PROTAC が作用する際の標的タンパク質の周囲環境をよりクリアに描き出せます。言い換えると、ThBD-AirID は“AirID を PROTAC 研究に重点を置いた拡張ツール”です。

#### ※8 ARV-110

がん治療のために開発された、世界で初めて臨床試験に進んだ PROTAC 薬のひとつです。ARV-110 は「男性ホルモン受容体 AR」というタンパク質を狙って分解させます。このタンパク質が異常に働くと前立腺がんの進行につながるため、従来の薬はその働きを止めることで治療してきました。しかし ARV-110 は働きを止めるだけでなく、不要なタンパク質を“処分”させるのが特徴です。これにより、薬が効かなくなる耐性の問題を克服できる可能性があります。つまり、ARV-110 は“病気の原因タンパク質を根本から除去する新しいタイプの薬”として注目されています。

#### ※9 アンドロゲン受容体 (AR)

男性ホルモン (アンドロゲン) を受け取って、その情報を細胞に伝えるタンパク質です。アンドロゲン受容体は、筋肉や骨、毛髪などの発達に関わる一方で、前立腺の働きにも大きな影響を与えます。この受容体が異常に活性化すると、前立腺がんの発症や進行に関わることが知られています。そのため、アンドロゲン受容体は“ホルモンの信号を伝える役者”でありながら、“前立腺がんの治療標的”としても非常に重要視されています。

#### ※10 BRD4

DNA から遺伝子を読み取る際に、BRD4 はクロマチンと呼ばれる構造に結合し、必要な遺伝子のスイッチを入れる手助けをします。この働きは細胞の成長や分化に欠かせませんが、がん細胞では BRD4 が異常に活性化し、がんの増殖を後押ししてしまうことがあります。そのため BRD4 は“遺伝子の読み出しを調整する司令役”であり、同時に“がん治療の新しい標的”として注目されています。

#### ※11 ヘテロバイファンクショナル化合物



「両端に違う役割を持つ“つなぎ役”の分子」です。この化合物は一方の端で特定のタンパク質に結合し、もう一方の端で別のタンパク質に結合します。つまり「A と B をつなぐ二股のカギ」のような働きをします。代表例が PROTAC で、片側で病気の原因となるタンパク質をつかみ、もう片側で“処分係”の E3 リガーゼを呼び寄せることで、不要なタンパク質を細胞内で分解させます。つまり、ヘテロバイファンクショナル化合物は“違う二者をつなぎ、標的タンパク質に新しい運命を生み出す分子”として、創薬研究の大きな武器になっています。

## 【論文情報】

タイトル: In-cell proximity target validation methods for heterobifunctional molecules with CRBN- or VHL-binder using AirID

(和訳) AirID を用いた CRBN または VHL 結合体を有するヘテロバイファンクショナル化合物に対する細胞内近接標的タンパク質探索法

著者: 山田航大、山中聡士、山越博幸、高山亜紀、岩渕好治、小迫英尊\*、澤崎達也\*

\*共責任著者: 小迫英尊、澤崎達也

掲載誌: Communications Biology

DOI: 10.1038/s42003-025-08761-x

掲載日: 2025 年 8 月 30 日(日本時間)

## 【研究助成】

日本医療研究開発機構(AMED)創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(BINDS)

「コムギ無細胞系と AirID を基盤とした複合体生産・探索・解析技術の支援と高度化」

「特異な構造を有する新規ケミカルスペースの開拓と創薬展開」

日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業

「抗体融合近位依存性ビオチン化酵素によるウイルス侵入解析技術の開発」

「近位依存性ビオチン標識酵素を用いた EGFR の細胞膜上相互作用ダイナミクスの解析」

「膜タンパク質の生化学的機能解析に適したコムギ無細胞ナノディスク技術の開発」

武田科学振興財団

徳島大学先端酵素学研究所共同利用・共同研究拠点事業

愛媛大学プロテオインタクトーム解析共同利用・共同研究拠点事業(PRiME)

## 【問い合わせ先】

(研究に関すること)

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター(PROs)

教授 澤崎 達也

電話:089-927-8530 E-mail:sawasaki@ehime-u.ac.jp

徳島大学先端酵素学研究所

教授 小迫 英尊

電話:088-634-6413 E-mail:kosako@tokushima-u.ac.jp

東北大学大学院薬学研究科

教授 岩渕 好治

電話:022-795-6846 E-mail:y-iwabuchi@tohoku.ac.jp

(プレスリリースに関すること)

愛媛大学 総務部 広報課

電話:089-927-9022 E-mail:koho@stu.ehime-u.ac.jp

愛媛大学 先端研究院 プロテオサイエンスセンター(PROOS)

電話:089-927-8284 E-mail:saiboss@stu.ehime-u.ac.jp

徳島大学 研究・産学連携部 蔵本研究・産学支援課

電話:088-633-9420 E-mail:kousojimc@tokushima-u.ac.jp

東北大学 薬学部・薬学研究科 総務係

電話:022-795-6801 E-mail:ph-som@grp.tohoku.ac.jp