

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06567

研究課題名(和文) 新たなユビキチンリガーゼをリクルートするプロテインノックダウン法の開発

研究課題名(英文) Development of small molecule chimeras that recruit a new E3 ligase to target proteins

研究代表者

大岡 伸通 (Ohoka, Nobumichi)

国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部・室長

研究者番号：80568519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：近年、細胞内の標的タンパク質を特異的に分解するキメラ化合物(PROTACもしくは SNIPER)を創製する技術(プロテインノックダウン法)が確立され、新しい創薬技術として注目を浴びている。本研究では、標的タンパク質をユビキチン化するE3リガーゼにAhRを利用した新しいプロテインノックダウン法を開発することに成功した。AhRリガンドである *-naphthoflavone*やITEをE3リガンドとして導入したキメラ化合物がAhR依存的に標的タンパク質をユビキチン化して分解することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロテインノックダウン法は、リガンドを置換することで様々なタンパク質を標的とすることが可能な汎用性の高い技術である。また、E3リガーゼに関しても様々なE3を利用できると考えられるが、そのために必要なリガンド化合物(E3リガンド)はほとんど見つかっていない。本研究では、標的タンパク質のユビキチン化に利用できるE3リガーゼ(およびE3リガンド)のレパートリーを増やすことに成功した。本成果により、プロテインノックダウン法の汎用性がさらに高まる(標的タンパク質の適応範囲が広がる)ことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Targeted protein degradation using chimeric small molecules (PROTACs and SNIPERs) is an emerging modality in drug discovery. Here, we expand the repertoire of E3 ligases capable of ubiquitylating target proteins using this system. By incorporating *-naphthoflavone* (*-NF*) as a ligand, we developed a novel class of chimeric molecules that recruit the AhR E3 ligase complex. *-NF-ATRA*, a chimeric degrader directed against CRABPs, induced the AhR-dependent degradation of CRABP-1 and CRABP-2 via the ubiquitin-proteasome pathway. A similar compound ITE-ATRA, in which an alternative AhR ligand was used, also degraded CRABP proteins. Finally, we developed a chimeric compound *-NF-JQ1* that is directed against BRD proteins. *-NF-JQ1* induced the interaction of AhR and BRD proteins and displayed effective anticancer activity that correlated with protein knockdown activity. These results demonstrate a novel class of chimeric degrader molecules that recruit an AhR E3 ligase to target proteins.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：PROTAC ユビキチン プロテアソーム 標的タンパク質分解 キメラ化合物

1. 研究開始当初の背景

病気の原因となっているタンパク質を特異的に分解することができれば、がんを中心とした様々な疾患に対する有効な治療戦略になる。近年、ユビキチン・プロテアソーム系を利用して標的タンパク質を特異的に分解する化合物を合理的に設計して創製する手法（プロテインノックダウン法）が開発され、国内外で新しい創薬技術として注目されている。プロテインノックダウン法で創製される化合物は、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リンカーで繋いだキメラ構造をしており、細胞内で標的タンパク質に E3 リガーゼを強制的にリクルートしてユビキチン・プロテアソーム系により分解する。私達は E3 リガーゼ IAP を標的タンパク質にリクルートして分解するキメラ化合物を SNIPER (Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein Eraser) と名付けて開発してきた。一方、海外のグループは別の E3 リガーゼである Cereblon (CRBN) や VHL を標的タンパク質にリクルートして分解するキメラ化合物を PROTAC (Proteolysis-Targeting Chimera) と名付けて開発している。どちらも細胞レベルでは数 nM 程度もしくはそれ以下の濃度で標的タンパク質を効果的に分解できること、マウス in vivo でも効果的なノックダウン活性及び薬理活性を示すことが証明され、医薬品リードとしても有望な化合物を創製できることが明らかになっている。

2. 研究の目的

プロテインノックダウン法は、リガンドを置換することで様々なタンパク質を標的とすることが可能な汎用性の高い技術である。また、E3 リガーゼに関しても様々な E3 を利用できると考えられるが、そのために必要なリガンド化合物 (E3 リガンド) はほとんど見つかっていない。本研究では、プロテインノックダウン化合物の創製に利用できる新しい E3 リガーゼとそのリガンドを明らかにすることで、この技術の汎用性をさらに高めることを目的とする。プロテインノックダウン法により標的タンパク質を効果的にユビキチン化するためには、標的タンパク質と E3 リガーゼによって構成される 3 者複合体がユビキチン化修飾に適した立体配置を取ることが重要である (限られた数のリガンドでこれを達成するには、標的タンパク質と E3 リガーゼの相性も重要である)。従って、プロテインノックダウン法に利用できる E3 リガーゼのバリエーションを増やすことは、標的タンパク質の適応範囲を広げるために非常に重要である。

3. 研究の方法

(1) AhR リガンドを E3 リガンドに利用したキメラ化合物の合成と標的タンパク質分解活性の検証

リガンド依存的に活性化する転写因子である Aryl hydrocarbon receptor (AhR) には、リガンド依存的に活性化する E3 リガーゼとしての機能も知られている。そこで、AhR を標的タンパク質分解の E3 リガーゼとして利用したキメラ化合物を開発するために、AhR リガンドを標的リガンドに繋いだキメラ化合物を各種合成した。具体的には、AhR リガンドとして、 β -Naphthoflavone (β -NF)、 α -Naphthoflavone (α -NF)、2-(1H-Indol-3-ylcarbonyl)-4-thiazolecarboxylic acid methyl ester (ITE) を、標的リガンドとして、cellular retinoic acid binding protein-1 (CRABP-1) や CRABP-2 に結合する All-trans retinoic acid (ATRA)、BRD ファミリーに結合する JQ1 を導入したキメラ化合物をそれぞれ合成した (AhR リガンドと標的リガンドはポリエチレングリコール (PEG) リンカーで接合した)。

合成したキメラ化合物を培養細胞に処理し、ウエスタンブロットにより標的タンパク質に対する分解活性を評価した。

(2) 活性キメラ化合物による標的タンパク質分解誘導機構の解析

活性の見られたキメラ化合物に関して、分解誘導メカニズムの解析を行った。具体的には、ユビキチン・プロテアソーム系を介しているか、阻害剤を用いた回復実験及びユビキチン化アッセイにより検証した。また、siRNA を用いたノックダウン実験により、想定した E3 リガーゼ (AhR) によるユビキチン化を介した分解であるか解析した。さらに、免疫沈降法により、標的タンパク質-キメラ化合物-E3 リガーゼ (AhR) で構成される 3 者複合体形成能を検証した。

(3) 生物学的アウトプット (抗がん活性) の検証

AhR を発現しているヒトがん細胞株を用いて、活性キメラ化合物を処理したときの増殖抑制活性、細胞障害性、細胞死 (アポトーシス) 誘導について、各リガンドの混合処理 (リンカーで接合していないコントロール) と比較した。また、siRNA を用いたノックダウン実験により、AhR 依存的な活性であるか検証した。

4. 研究成果

(1) AhR リガンドを E3 リガンドに利用したキメラ化合物の合成と標的タンパク質分解活性の検証

AhR リガンドの一つである β -NF を ATRA に繋いだキメラ化合物 (β -NF-ATRA) を合成した。AhR を発現しているヒト培養細胞株に β -NF-ATRA を処理すると、ATRA 結合タンパク質である CRABP-1 や CRABP-2 の発現量が低下した (図 1A)。 β -NF-ATRA の β -NF 部位を別の AhR リガ

ンドである α -NF や ITE に置き換えたキメラ化合物においても CRABP 分解活性が確認されたが、AhR リガンドを繋がない化合物では CRABP 分解活性が見られなかったことから、E3 リガンドの AhR 結合活性が CRABP 分解に重要であることが示唆された (図 1B, 図 1C)。

AhR リガンドを利用した分解誘導剤の開発における β -NF の有用性を調べるために、 β -NF-ATRA の標的リガンド (ATRA) を別の標的 (BRD ファミリー) リガンドである JQ1 に置き換えたキメラ化合物 (β -NF-JQ1) を新たに合成した。 β -NF-JQ1 を培養細胞に処理すると、BRD ファミリーの発現量が低下したことから、この分解系における β -NF リガンドの汎用性が明らかになった (図 1D)。

(2) 活性キメラ化合物による標的タンパク質分解誘導機構の解析

β -NF-ATRA の各リガンド (β -NF および ATRA) を混ぜて処理しても CRABP-1 や CRABP-2 の発現低下は見られなかったことから、両リガンドをリンカーで繋いだキメラ構造が重要であることが示唆された (図 2A)。また、ユビキチン化修飾の E1 阻害剤 (MLN7243) もしくはプロテアソーム阻害剤 (MG132) 処理およびユビキチン化アッセイにより、 β -NF-ATRA による CRABP タンパク質の発現低下はユビキチン・プロテアソーム系を介した分解により起こることが明らかになった (図 2A, 図 2B)。

AhR に対する siRNA を用いた解析により、 β -NF-ATRA による CRABP の分解および β -NF-JQ1 による BRD ファミリーの分解は AhR 依存的に起こっていることがわかった (図 2C)。また、免疫沈降法により、AhR- β -NF-JQ1-BRD ファミリーで構成される 3 者複合体が細胞内で形成されることが明らかになった (図 2D)。

(3) 生物学的アウトプット (抗がん活性) の検証

AhR を発現しているヒトがん細胞株において、 β -NF-JQ1 を処理したときの細胞増殖抑制活性と細胞障害性を調べたところ、 β -NF-JQ1 は各リガンドの混合処理 (リンカーで接合していないコントロール) よりも効果的な細胞増殖抑制活性と細胞障害性を示すことが明らかになった (図 3A)。また β -NF-JQ1 によるがん細胞死は、caspase の活性化から、一部はアポトーシスであることが示された (図 3B)。さらに、AhR を siRNA でノックダウンし BRD ファミリーの分解を抑制すると、 β -NF-JQ1 によるがん細胞死も抑制されることから、BRD ファミリーの分解依存的な抗がん活性であることが示唆された (図 3C)。

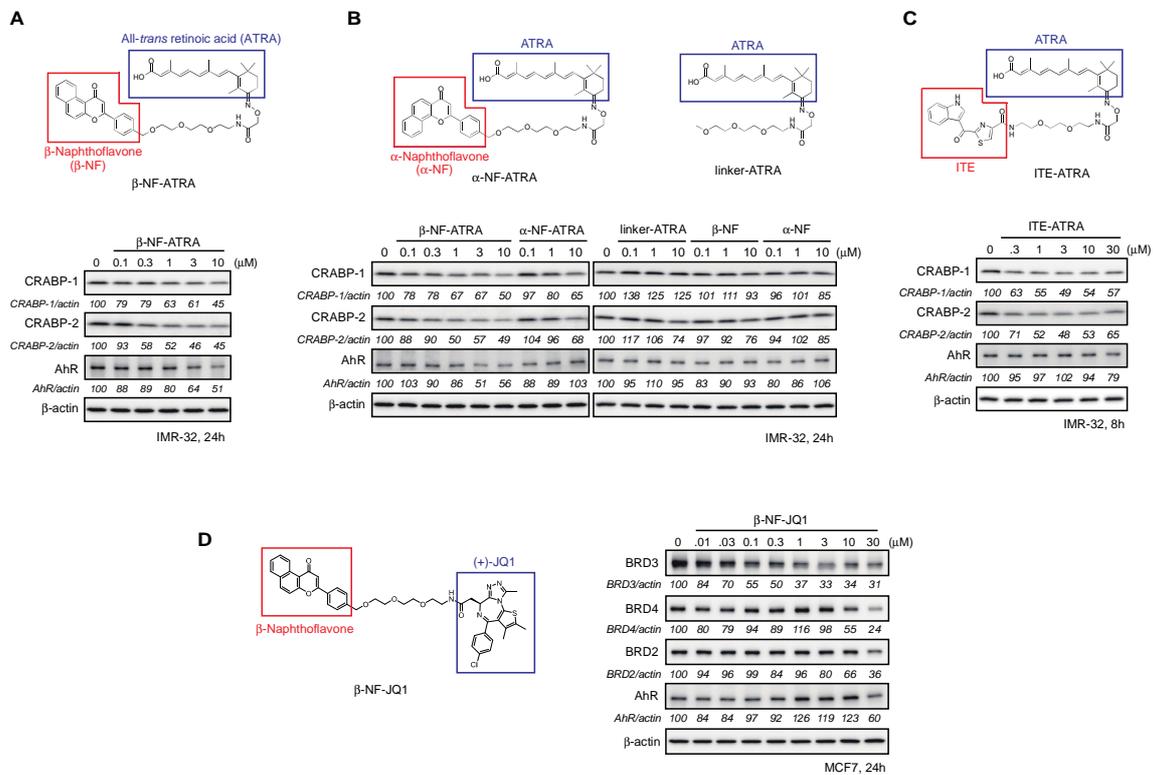


図 1. 開発したキメラ化合物による標的タンパク質の発現量の低下

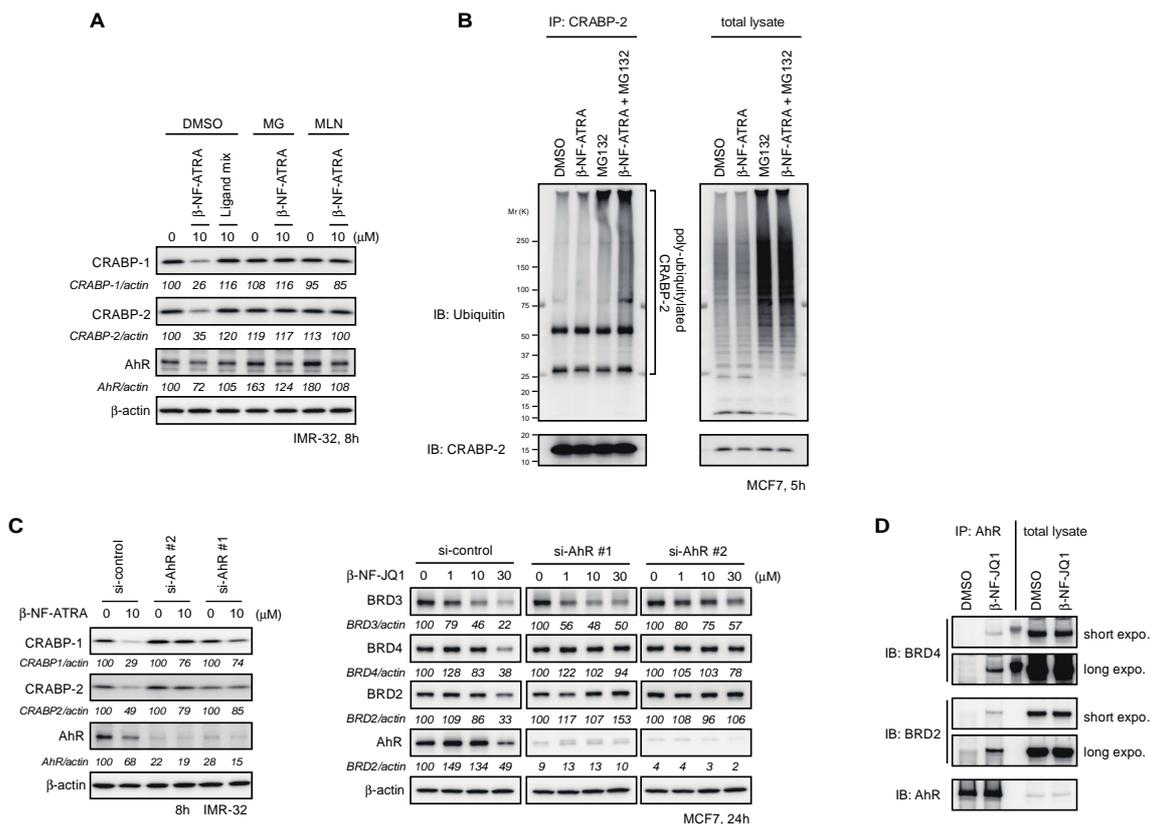


図 2. 開発したキメラ化合物による標的タンパク質分解のメカニズム解析

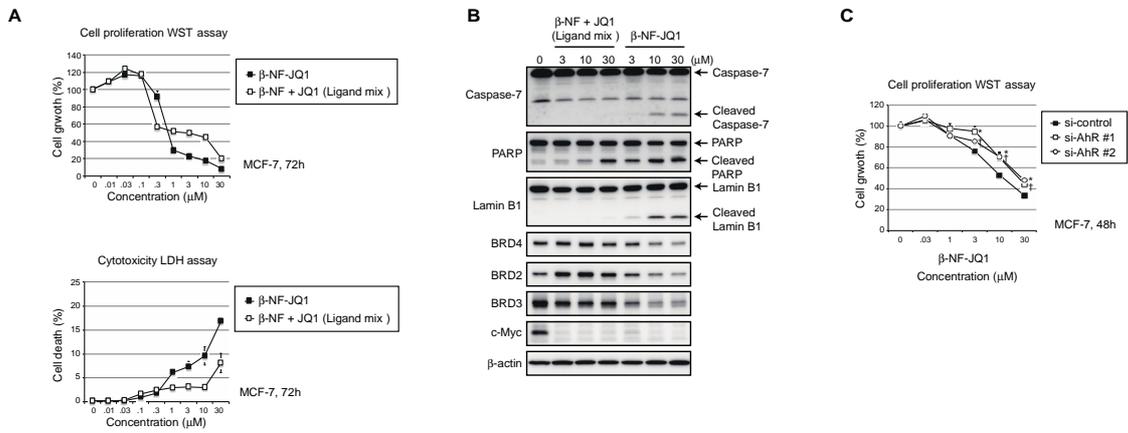


図 3. 開発したキメラ化合物による抗がん活性とその作用機序

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 15件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yokoo H, Ohoka N, Takyo M, Ito T, Tsuchiya K, Kurohara T, Fukuhara K, Inoue T, Naito M, Demizu Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Peptide Stapling Improves the Sustainability of a Peptide-Based Chimeric Molecule That Induces Targeted Protein Degradation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 8772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168772.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Naganuma M, Ohoka N, Tsuji G, Tsujimura H, Matsuno K, Inoue T, Naito M, Demizu Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of Chimeric Molecules That Degrade the Estrogen Receptor Using Decoy Oligonucleotide Ligands	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Med Chem Lett.	6. 最初と最後の頁 134-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.1c00629.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ohoka N, Yokoo H, Okuhira K, Demizu Y, Naito M.	4. 巻 2418
2. 論文標題 Molecular Design, Synthesis, and Evaluation of SNIPER (ER) that Induces Targeted Protein Degradation of ER	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 363-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1920-9_20.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yokoo H, Ohoka N, Takyo M, Ito T, Tsuchiya K, Kurohara T, Fukuhara K, Inoue T, Naito M, Demizu Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Peptide Stapling Improves the Sustainability of a Peptide-Based Chimeric Molecule That Induces Targeted Protein Degradation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 8772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168772.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Naganuma M, Ohoka N, Tsuji G, Tsujimura H, Matsuno K, Inoue T, Naito M, Demizu Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of Chimeric Molecules That Degrade the Estrogen Receptor Using Decoy Oligonucleotide Ligands	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Med Chem Lett.	6. 最初と最後の頁 134-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.1c00629.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohoka N, Yokoo H, Okuhira K, Demizu Y, Naito M.	4. 巻 2418
2. 論文標題 Molecular Design, Synthesis, and Evaluation of SNIPER (ER) that Induces Targeted Protein Degradation of ER	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 363-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1920-9_20.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yokoo H, Ohoka N, Naito M, Demizu Y	4. 巻 28
2. 論文標題 Design and synthesis of peptide-based chimeric molecules to induce degradation of the estrogen and androgen receptors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem.	6. 最初と最後の頁 115595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115595.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shoda T, Ohoka N, Tsuji G, Fujisato T, Inoue H, Demizu Y, Naito M, Kurihara M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Targeted Protein Degradation by Chimeric Compounds using Hydrophobic E3 Ligands and Adamantane Moiety.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E34.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph13030034.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Naito M, Ohoka N, Shibata N, Tsukumo Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Targeted Protein Degradation by Chimeric Small Molecules, PROTACs and SNIPERs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Chem.	6. 最初と最後の頁 849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2019.00849.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of Small Molecule Chimeras That Recruit AhR E3 Ligase to Target Proteins.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Chem Biol.	6. 最初と最後の頁 2822-2832.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.9b00704.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Naito M, Ohoka N, Shibata N.	4. 巻 42
2. 論文標題 SNIPERs-Hijacking IAP activity to induce protein degradation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Discov Today Technol.	6. 最初と最後の頁 481-488.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ddtec.2018.12.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohoka Nobumichi, Morita Yoko, Nagai Katsunori, Shimokawa Kenichiro, Ujikawa Osamu, Fujimori Ikuo, Ito Masahiro, Hayase Youji, Okuhira Keiichiro, Shibata Norihito, Hattori Takayuki, Sameshima Tomoya, Sano Osamu, Koyama Ryokichi, Imaeda Yasuhiro, Nara Hiroshi, Cho Nobuo, Naito Mikihiko	4. 巻 293
2. 論文標題 Derivatization of inhibitor of apoptosis protein (IAP) ligands yields improved inducers of estrogen receptor degradation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 6776 ~ 6790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA117.001091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohoka Nobumichi	4. 巻 138
2. 論文標題 Development of Protein Knockdown Technology as Emerging Drug Discovery Strategy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shibata Norihito, Shimokawa Kenichiro, Nagai Katsunori, Ohoka Nobumichi, Hattori Takayuki, Miyamoto Naoki, Ujikawa Osamu, Sameshima Tomoya, Nara Hiroshi, Cho Nobuo, Naito Mikihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Pharmacological difference between degrader and inhibitor against oncogenic BCR-ABL kinase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31913-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohoka Nobumichi, Ujikawa Osamu, Shimokawa Kenichiro, Sameshima Tomoya, Shibata Norihito, Hattori Takayuki, Nara Hiroshi, Cho Nobuo, Naito Mikihiro	4. 巻 67
2. 論文標題 Different Degradation Mechanisms of Inhibitor of Apoptosis Proteins (IAPs) by the Specific and Nongenetic IAP-Dependent Protein Eraser (SNIPER)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 203 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c18-00567	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shibata Norihito, Ohoka Nobumichi, Hattori Takayuki, Naito Mikihiro	4. 巻 67
2. 論文標題 Development of a Potent Protein Degradator against Oncogenic BCR-ABL Protein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 165 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c18-00703	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大岡伸通, 築茂由則, 井上貴雄, 内藤幹彦
2. 発表標題 BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAF分解誘導キメラ化合物の開発
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大岡伸通, 築茂由則, 内藤幹彦
2. 発表標題 BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAF分解誘導キメラ化合物の開発
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大岡伸通, 永沼美弥子, 辻巖一郎, 井上貴雄, 出水庸介
2. 発表標題 デオキシ核酸を利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大岡伸通, 内田琢也, 鈴木正則, 築茂由則, 井上貴雄, 吉田将之, 大木仁, 内藤幹彦
2. 発表標題 BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAFタンパク質分解誘導薬の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大岡伸通, 築茂由則, 井上貴雄, 内藤幹彦
2. 発表標題 BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAF分解誘導キメラ化合物の開発
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大岡伸通, 築茂由則, 内藤幹彦
2. 発表標題 BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAF分解誘導キメラ化合物の開発,
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大岡伸通, 永沼美弥子, 辻巖一郎, 井上貴雄, 出水庸介
2. 発表標題 デオキシ核酸を利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大岡伸通, 内田琢也, 鈴木正則, 築茂由則, 井上貴雄, 吉田将之, 大木仁, 内藤幹彦
2. 発表標題 BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAFタンパク質分解誘導薬の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大岡伸通, 柴田識人, 築茂由則, 内藤幹彦
2. 発表標題 Development of chimeric compounds to induce FLT3 degradation for acute myeloid leukemia.
3. 学会等名 第79回日本癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大岡伸通, 内藤幹彦
2. 発表標題 急性骨髄性白血病に対するFLT3分解誘導キメラ化合物の開発
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大岡伸通, 内藤幹彦
2. 発表標題 1.Targeted protein degradation by chimeric small molecules that recruit new E3 ligase.
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大岡伸通, 横尾英知, 内藤幹彦, 井上貴雄, 出水庸介
2. 発表標題 非天然型アミノ酸を有するヘリカルペプチドを利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大岡伸通, 横尾英知, 井上貴雄, 出水庸介
2. 発表標題 ペプチドリガンドを利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤貴仁, 横尾英知, 大岡伸通, 内藤幹彦, 井上貴雄, 出水庸介
2. 発表標題 核内受容体を標的とするペプチド型分解誘導剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永沼美弥子, 辻村はるな, 大岡伸通, 松野研司, 須原義智, 内藤幹彦, 井上貴雄, 辻巖一郎, 出水庸介
2. 発表標題 デコイ核酸をリガンドとしたエストロゲン受容体分解誘導剤の創製
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻村はるな, 永沼美弥子, 大岡伸通, 須原義智, 松野研司, 内藤幹彦, 井上貴雄, 辻巖一郎, 出水庸介
2. 発表標題 アプタマーをリガンドとしたエストロゲン受容体分解誘導剤の創製
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 許涵喬, 辻巖一郎, 大岡伸通, 内藤幹彦, 出水庸介
2. 発表標題 LXRを標的とした分解誘導剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大岡伸通, 内藤幹彦
2. 発表標題 新しいユビキチンリガーゼをリクルートして標的蛋白質を分解するキメラ化合物の開発と抗がん剤としての可能性
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大岡伸通, 内藤幹彦
2. 発表標題 新しいユビキチンリガーゼを標的蛋白質にリクルートして分解する低分子化合物の開発
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大岡伸通
2. 発表標題 新しい創薬パラダイム-狙ったタンパク質を特異的に分解する低分子薬の開発-
3. 学会等名 化学フェスタ(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, Denizu Y, Naito M.
2. 発表標題 Development of small molecule chimeras that recruit aryl-hydrocarbon receptor (AhR) E3 ligase to induce degradation of target proteins
3. 学会等名 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大岡伸通, 服部隆行, 内藤幹彦
2. 発表標題 SNIPERのIAPリガンド誘導体化によるプロテインノックダウン活性及び抗がん活性の改善
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大岡伸通, 服部隆行, 内藤幹彦
2. 発表標題 SNIPERのIAPリガンド誘導体化によるプロテインノックダウン活性及び抗がん活性の改善
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大岡伸通, 辻巖一郎, 正田卓司, 藤里卓磨, 出水庸介, 内藤幹彦
2. 発表標題 芳香族炭化水素受容体ユビキチンリガーゼを利用する新しいプロテインノックダウン技術の開発
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大岡伸通
2. 発表標題 新たなユビキチンリガーゼを利用して標的タンパク質を分解するキメラ化合物の開発
3. 学会等名 第2回ユビキチン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大岡伸通, 辻庵一郎, 正田卓司, 出水庸介, 内藤幹彦
2. 発表標題 新たなユビキチンリガーゼを標的タンパク質にリクルートして分解するキメラ化合物の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 大岡伸通, 内藤幹彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 7
3. 書名 実験医学増刊, 標的タンパク質を分解する新しい低分子医薬モダリティ	

1. 著者名 大岡伸通, 内藤幹彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 5
3. 書名 実験医学2020年9月号, キメラ化合物PROTAC/SNIPERの作用機序と新たな開発の動向	

1. 著者名 大岡伸通, 内藤幹彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 実験医学2018年11月号 (Next Tech Review)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 ホームページ http://www.nihs.go.jp/mtgt/index.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	出水 庸介 (Demizu Yosuke) (90389180)	国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・部長 (82601)	
連携研究者	三澤 隆史 (Misawa Takashi) (40709820)	国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・室長 (82601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------