

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02777

研究課題名（和文）がん特異的融合タンパク質の分解を阻害する脱ユビキチン化酵素と分子標的治療

研究課題名（英文）Deubiquitinase that inhibits degradation of oncogenic fusion proteins and its implication to cancer therapy

研究代表者

内藤 幹彦（Naito, Mikihiro）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・特任教授

研究者番号：00198011

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：染色体転座等によってがん細胞に生じた融合遺伝子は、正常細胞には存在しないがん特異的融合タンパク質をコードする。これらの融合タンパク質の一部は細胞がん化に決定的な役割を果たしている事が知られており、がん治療の標的タンパク質としても重要である。本研究では、がん特異的融合タンパク質が安定に発現するために必要な脱ユビキチン化酵素の探索を行うと共に、各種がん特異的融合タンパク質の分解を誘導する新規化合物の開発を行い、FGFR3-TACC3、EML4-ALK、NPM-ALK、FLT3-ITDを分解するPROTAC/SNIPIER化合物を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん特異的融合タンパク質の一部は細胞のがん化に決定的な役割を果たしており、がんの治療標的分子として重要である。本研究で開発した、FGFR3-TACC3、EML4-ALK、NPM-ALK、FLT3-ITDを分解する新規PROTAC/SNIPIER化合物は、これらの融合タンパク質を発現するがん細胞に対する特異的な抗がん剤を開発するためのリード化合物となる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：Cancer cells often express oncogenic fusion genes generated by chromosomal translocations. Such fusion genes are not present in normal cells and play crucial role in oncogenesis. Therefore, the encoded fusion proteins are promising targets for cancer therapy. In this study, we searched for deubiquitinating enzymes required for the expression of oncogenic fusion proteins. We also developed novel PROTAC/SNIPIER compounds that induce the degradation of oncogenic fusion proteins such as FGFR3-TACC3, EML4-ALK, NPM-ALK and FLT3-ITD.

研究分野：細胞生物学

キーワード：融合タンパク質 脱ユビキチン化酵素 タンパク質分解 PROTAC SNIPIER

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

染色体転座等によってがん細胞に生じた融合遺伝子は、正常細胞には存在しないがん特異的融合タンパク質をコードする。これらの融合タンパク質の一部は細胞がん化に決定的な役割を果たしている事が知られており、がん治療の標的タンパク質としても重要である。これらの融合タンパク質は構造異常を伴うことが多いため、通常は細胞内でタンパク質の品質管理機構によって認識され、ユビキチン修飾を受けた後プロテアソームで分解される。しかし多くのがん細胞でこれらの融合タンパク質が安定に発現することから、がん細胞にはこれらの融合タンパク質の分解を抑制する機構が存在することが示唆されている。例えば慢性骨髄性白血病で発現する BCR-ABL 融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素 USP25 等によって分解から逃れていることが示されている。また USP25 の選択的阻害剤はイマチニブ感受性の BCR-ABL だけでなく、T315I 変異型の BCR-ABL タンパク質の分解を誘導し、キナーゼ阻害剤耐性の克服にも有効である。他のがん特異的融合タンパク質も脱ユビキチン化酵素によって分解を免れていることがこれまでの予備的な検討から示唆されている。これらの知見から、脱ユビキチン化酵素の阻害剤などを利用してがん特異的融合タンパク質を分解に導くことは、抗がん剤開発の新しいアプローチとして有望であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、がん細胞の増殖に重要ながん特異的融合タンパク質の分解を抑制する脱ユビキチン化酵素を同定し、がん細胞で融合タンパク質が安定に発現するメカニズムを明らかにする事を目的とする。またがん特異的融合タンパク質の分解を誘導する脱ユビキチン化酵素阻害剤あるいは PROTAC/SNIPER を開発することも本研究の目的とする

3. 研究の方法

本研究では、滑膜肉腫の SS18-SSX1、非小細胞肺がんの EML4-ALK、CCDC6-RET、急性リンパ性白血病の DUX4-IGH、大腸がんの VT11A-TCF7L2、ユーイング肉腫の EWS-FLI1、横紋筋肉腫の PAX-FKHR、乳がんの ARID1A-MAST2、膀胱がんの FGFR3-TACC3 等の融合タンパク質を発現する細胞株を用いて、非特異的脱ユビキチン化酵素阻害剤を処理した際にこれらの融合タンパク質が減少するかどうかを調べる。減少した融合タンパク質は脱ユビキチン化酵素によって細胞内で安定に発現している可能性があるため、約 100 種類の脱ユビキチン化酵素の発現を個々に抑制する shRNA を利用して融合タンパク質の安定化に重要な脱ユビキチン化酵素を同定し、安定化機構を解析する。またがん細胞の増殖に重要な機能を持つがん特異的融合タンパク質を分解する PROTAC/SNIPER 化合物の開発を進める。

4. 研究成果

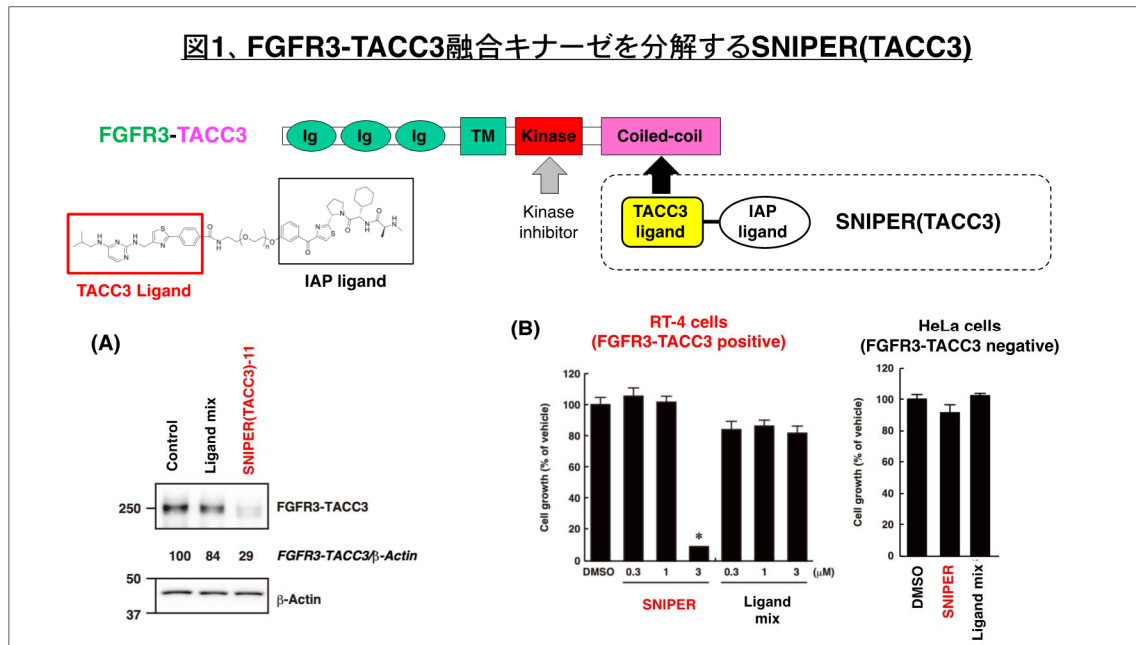
(1) がん特異的融合タンパク質の安定化に寄与する脱ユビキチン化酵素の同定

慢性骨髄性白血病細胞に発現している BCR-ABL と同様に細胞内の脱ユビキチン化酵素によって細胞内で安定に存在できるがん特異的融合タンパク質を探索するために、各種がん細胞を非特異的脱ユビキチン化酵素阻害剤 PR619 で処理し、融合タンパク質の発現量をウェスタンブロットで解析した。その結果、非小細胞肺がん細胞株 H2228 では PR619 処理によって EML4-ALK タンパク質量が約 34% にまで減少した。同様に肺腺がん細胞 LC-2/ad では CCDC-RET タンパク質が 4% に減少し、軟骨肉腫細胞 A673 では EWS-FLI1 タンパク質が約 50% に減少した。一方で膀胱がん細胞 RT-4 では FGFR-TACC3 の発現量はそれほど変化が見られなかった。これらの結果から、少なくともいくつかのがん特異的融合タンパク質は脱ユビキチン化酵素によってがん細胞内で安定に存在できることが示唆された。そこでこれら融合タンパク質の安定発現に寄与する脱ユビキチン化酵素の同定を試みたが、残念ながら同定することはできなかった。

(2) がん特異的融合タンパク質を分解する PROTAC/SNIPER の開発

FGFR3 と transforming acidic coiled-coil containing protein 3 (TACC3) が融合した融合タンパク質が、神経膠芽腫、肺がん、膀胱がん、口腔がん、頭頸部扁平上皮がん、胆嚢がん、子宮頸がんなどの多くのがん種で同定され、FGFR3-TACC3 が様々ながん種に共通して生じる融合タンパク質である可能性が示されている。FGFR3-TACC3 は FGFR3 のチロシンキナーゼドメインと TACC3 の C 末端コイルドコイルドメインを含んでいるため、TACC3 の二量体化によって FGFR シグナルの恒常的な活性化が生じていると推測される。FGFR-TACC3 の分解を誘導するために、KHS108 (TACC3 リガンド) と LCL161 (IAP リガンド) をリンカーで繋いだキメラ化合物 SNIPER(TACC3)-11 を新規に開発した。FGFR3-TACC3 を発現する膀胱がん細胞 RT-4 を SNIPER(TACC3)-11 で処理すると、FGFR3 及び TACC3 タンパク質の量には変化が見られなかったが、融合タンパク質 FGFR-TACC3 の量が著しく減少した。また SNIPER(TACC3)-11 は、FGFR-TACC3 を発現する RT-4 細胞に対して選択的な増殖阻害活性を示した。これらの結果から SNIPER(TACC3)-11 は FGFR-TACC3 を発現するがん細胞に対する選択的な治療薬となる可能性が考えられた。(図 1)

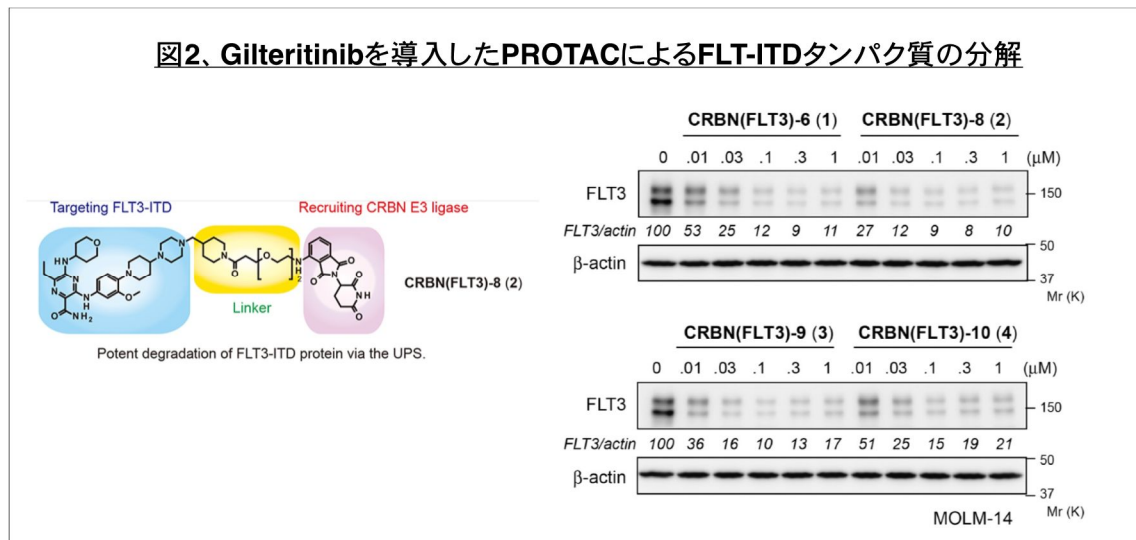
図1、FGFR3-TACC3融合キナーゼを分解するSNIPER(TACC3)



FMS 様チロシンキナーゼ 3 (FLT3) は膜貫通型リガンド活性化受容体チロシンキナーゼであり、造血細胞の初期発生に重要な役割を果たしている。FLT3 はリガンド依存的に PI3K、ERK1/2、STAT5などを介したシグナル伝達を活性化し、細胞の生存、増殖、分化を促進する。FLT3 をコードする遺伝子の変異は、急性骨髄性白血病 (AML) 患者の約 30% で認められ、その多くは FLT3 キナーゼを恒常的に活性化し、AML 細胞の生存と増殖をもたらす。FLT3 の一部がタンデムに重複した FLT3-ITD は AML 患者全体の約 25% に認められ、AML 患者の予後不良をもたらす重要な因子である。

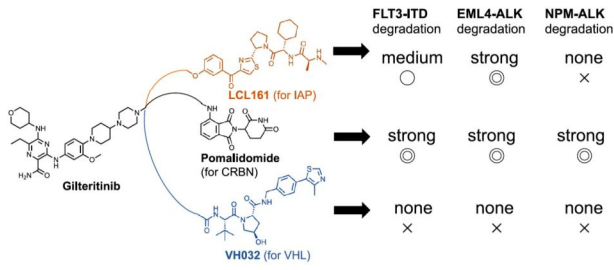
我々は FLT3 阻害剤 Gilteritinib と各種 E3 バインダーを組み合わせた PROTAC/SNIPER 化合物を合成し、FLT3-ITD 分解活性を検討した。その結果、CRBN バインダーと組み合わせた PROTAC が強い FLT3-ITD 分解活性を示す事を見いだした。これらの PROTAC は野生型の FLT3 タンパク質に対しては分解を誘導しなかった。合成した化合物の中で CRBN(FLT3)-8 は、FLT3-ITD を発現する AML 細胞に対してキナーゼ阻害剤 Gilteritinib よりも強い増殖阻害活性を示し、これらの PROTAC が AML に対する新規抗がん剤のリード化合物となる可能性が示された。(図 2)

図2、Gilteritinibを導入したPROTACによるFLT-ITDタンパク質の分解

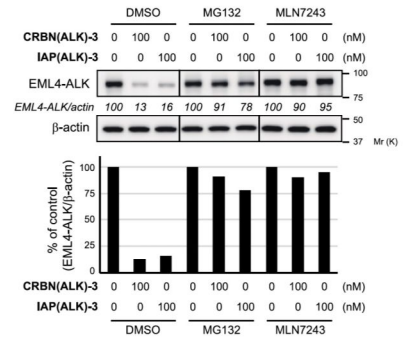


上記の PROTAC で利用した Gilteritinib は FLT3 阻害だけでなく ALK 阻害活性を示す。そこで Gilteritinib を Wwarhead として導入した各種 PROTAC/SNIPER の ALK 融合タンパク質に対する分解活性を検討した。その結果 CRBN バインダー組み合わせた PROTAC は EML4-ALK 及び NPM-ALK の分解活性を示し、IAP バインダーと組み合わせた SNIPER は EML4-ALK の分解活性を誘導したが NPM-ALK の分解を誘導しなかった。一方 VHL バインダーと組み合わせた PROTAC は両方の ALK 融合タンパク質に対して分解活性を示さなかった。分解活性を示した化合物についてリンカーの検討を行った結果、リンカーの短いキメラ化合物が長い化合物よりも強い活性を示す事が明らかになった。これらの結果から ALK 融合タンパク質の分解誘導には CRBN 及び IAP をリクルートする PROTAC/SNIPER が有効である事が示唆された。(図 3)

図3. Gilteritinibを導入したPROTAC/SNIPERによるAKL融合タンパク質の分解



	FLT3-ITD degradation	EML4-ALK degradation	NPM-ALK degradation
LCL161 (for IAP)	medium ○	strong ⊙	none ×
Pomalidomide (for CRBN)	strong ⊙	strong ⊙	strong ⊙
VH032 (for VHL)	none ×	none ×	none ×



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Shibata Norihito, Cho Nobuo, Koyama Hiroo, Naito Mikihiro	4. 巻 60
2. 論文標題 Development of a degrader against oncogenic fusion protein FGFR3-TACC3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128584 ~ 128584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2022.128584	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 -
1. 著者名 Ohoka Nobumichi, Yokoo Hidetomo, Okuhira Keiichiro, Demizu Yosuke, Naito Mikihiro	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 in Molecular Biology	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 -
1. 著者名 Yu Shuiliang, Wang Lei, Che Danian, Zhang Mei, Li Ming, Naito Mikihiro, Xin Wei, Zhou Lan	4. 巻 41
2. 論文標題 Targeting CRABP-II overcomes pancreatic cancer drug resistance by reversing lipid raft cholesterol accumulation and AKT survival signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-022-02261-0	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 Nakano Naoko, Fukuda Kazuo, Tashiro Etsu, Ishikawa Haruka, Nagano Waka, Kawamoto Rie, Mori Alice, Watanabe Misao, Yamazaki Ryu, Nakane Takahisa, Naito Mikihiro, Okamoto Iwao, Itoh Susumu	4. 巻 -
2. 論文標題 Hybrid molecule between platanic acid and LCL-161 as a yes-associated protein degrader	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac021	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 -

1. 著者名 Naganuma Miyako, Ohoka Nobumichi, Tsuji Genichiro, Tsujimura Haruna, Matsuno Kenji, Inoue Takao, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke	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 Medicinal Chemistry Letters	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 -

1. 著者名 Yokoo Hidetomo, Shibata Norihito, Naganuma Miyako, Murakami Yuki, Fujii Kiyonaga, Ito Takahito, Aritake Kosuke, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of a Hematopoietic Prostaglandin D Synthase-Degradation Inducer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 236 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.0c00605	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 -

1. 著者名 Yokoo Hidetomo, Shibata Norihito, Endo Akinori, Ito Takahito, Yanase Yuta, Murakami Yuki, Fujii Kiyonaga, Hamamura Kengo, Saeki Yasushi, Naito Mikihiro, Aritake Kosuke, Demizu Yosuke	4. 巻 64
2. 論文標題 Discovery of a Highly Potent and Selective Degradation Targeting Hematopoietic Prostaglandin D Synthase via In Silico Design	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 15868 ~ 15882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c01206	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 -

1. 著者名 Yokoo Hidetomo, Ohoka Nobumichi, Takyo Mami, Ito Takahito, Tsuchiya Keisuke, Kurohara Takashi, Fukuhara Kiyoshi, Inoue Takao, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke	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 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8772 ~ 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 -

1. 著者名 Xu Hanqiao, Ohoka Nobumichi, Yokoo Hidetomo, Nemoto Kanako, Ohtsuki Takashi, Matsufuji Hiroshi, Naito Mikihiro, Inoue Takao, Tsuji Genichiro, Demizu Yosuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of Agonist-Based PROTACs Targeting Liver X Receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 674967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2021.674967	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 Tsukumo Yoshinori, Tsuji Genichiro, Yokoo Hidetomo, Shibata Norihito, Ohoka Nobumichi, Demizu Yosuke, Naito Mikihiro	4. 巻 2365
2. 論文標題 Protocols for Synthesis of and the Methods to Evaluate the Anticancer Effects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 331 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1665-9_18	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 -

1. 著者名 Naito Mikihiro, Komatsu Hirotsugu	4. 巻 156
2. 論文標題 Intermolecular interaction-based ubiquitin-proteasome system-targeting drug discovery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 9 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.20070	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 -

1. 著者名 Ohoka Nobumichi, Suzuki Masanori, Uchida Takuya, Tsuji Genichiro, Tsukumo Yoshinori, Yoshida Masayuki, Inoue Takao, Demizu Yosuke, Ohki Hitoshi, Naito Mikihiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of Gilteritinib-Based Chimeric Small Molecules that Potently Induce Degradation of FLT3-ITD Protein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1885 ~ 1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.2c00402	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 -

1. 著者名 Ohoka Nobumichi, Suzuki Masanori, Uchida Takuya, Tsukumo Yoshinori, Yoshida Masayuki, Inoue Takao, Ohki Hitoshi, Naito Mikihiro	4. 巻 113
2. 論文標題 Development of a potent small molecule degrader against oncogenic <sc>BRAF</sc>V600E</sup></sup> protein that evades paradoxical <sc>MAPK</sc> activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2828 ~ 2838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15401	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 Naito Mikihiro	4. 巻 172
2. 論文標題 Targeted protein degradation and drug discovery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 61 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac041	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 Murakami Yuki, Osawa Hinata, Kurohara Takashi, Yanase Yuta, Ito Takahito, Yokoo Hidetomo, Shibata Norihito, Naito Mikihiro, Aritake Kosuke, Demizu Yosuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Structure-activity relationship study of PROTACs against hematopoietic prostaglandin synthase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1495 ~ 1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2md00284a	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 -

1. 著者名 Xu Hanqiao, Kurohara Takashi, Takano Reina, Yokoo Hidetomo, Shibata Norihito, Ohoka Nobumichi, Inoue Takao, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of Rapid and Facile Solid Phase Synthesis of PROTACs via a Variety of Binding Styles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemistryOpen	6. 最初と最後の頁 e202200131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/open.202200131	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 内藤 幹彦	4. 巻 94
2. 論文標題 タンパク質分解技術と創薬	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 258 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2022.940258	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 -

1. 著者名 Yokoo Hidetomo, Tsuji Genichiro, Inoue Takao, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke, Ohoka Nobumichi	4. 巻 145
2. 論文標題 Expansion of targeted degradation by Gilteritinib-Warheaded PROTACs to ALK fusion proteins	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bioorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 107204 ~ 107204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioorg.2024.107204	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 -

1. 著者名 Shih Po-Chang, Naganuma Miyako, Tsuji Genichiro, Demizu Yosuke, Naito Mikihiro	4. 巻 95
2. 論文標題 Development of decoy oligonucleotide-warheaded chimeric molecules targeting STAT3	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 117507 ~ 117507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2023.117507	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 -

1. 著者名 Shih Po-Chang, Naganuma Miyako, Demizu Yosuke, Naito Mikihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Current Status of Oligonucleotide-Based Protein Degraders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 765 ~ 765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics15030765	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 Sato Waka, Naito Mikihiro	4. 巻 62
2. 論文標題 Inducing Protein Degradation to Overcome Resistance to Kinase Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 557 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.2c00223	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 -

1. 著者名 Cho Nobuo, Naito Mikihiro	4. 巻 681
2. 論文標題 Synthesis of SNIPERs against BCR-ABL with kinase inhibitors and a method to evaluate their growth inhibitory activity derived from BCR-ABL degradation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Enzymol	6. 最初と最後の頁 41 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mie.2022.09.001	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 -

1. 著者名 Yokoo Hidetomo, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke	4. 巻 18
2. 論文標題 Investigating the cell permeability of proteolysis-targeting chimeras (PROTACs)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Expert Opinion on Drug Discovery	6. 最初と最後の頁 357 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17460441.2023.2187047	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 -

1. 著者名 Xu Hanqiao, Kurohara Takashi, Ohoka Nobumichi, Tsuji Genichiro, Inoue Takao, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke	4. 巻 86
2. 論文標題 Development of versatile solid-phase methods for syntheses of PROTACs with diverse E3 ligands	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 117293 ~ 117293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2023.117293	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 -

1. 著者名 Tsujimura Haruna, Naganuma Miyako, Ohoka Nobumichi, Inoue Takao, Naito Mikihiro, Tsuji Genichiro, Demizu Yosuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of DNA Aptamer-Based PROTACs That Degrade the Estrogen Receptor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 827 ~ 832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.3c00126	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 -

1. 著者名 Akizuki Yoshino, Morita Mai, Mori Yuki, Kaiho-Soma Ai, Dixit Shivani, Endo Akinori, Shimogawa Marie, Hayashi Gosuke, Naito Mikihiro, Okamoto Akimitsu, Tanaka Keiji, Saeki Yasushi, Ohtake Fumiaki	4. 巻 19
2. 論文標題 cIAP1-based degraders induce degradation via branched ubiquitin architectures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 311 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-022-01178-1	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 化合物による標的タンパク質の選択的分解
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 Targeted Protein Degradation技術と創薬
3. 学会等名 CBI学会 第424回研究講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 標的タンパク質分解薬のoverview
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mikihiko Naito
2. 発表標題 Development of Highly Selective Anti-Cancer Drugs by Targeted Protein Degradation.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mikihiko Naito
2. 発表標題 Technologies to induce targeted protein degradation and their application for drug development
3. 学会等名 The 95th Annual Meeting of the Japanese Pharmaceutical Society（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mikihiko Naito
2. 発表標題 Targeted protein degradation by chimeric molecules, PROTACs and SNIPERs
3. 学会等名 KSBMB INTERNATIONAL CONFERENCE 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mikihiko Naito
2. 発表標題 Targeted protein degradation as a novel strategy for precision medicine against cancers
3. 学会等名 The International Symposium in Tokyo 2022, Ubiquitin New Frontier (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 新しい創薬モダリティーとしてのタンパク質分解技術
3. 学会等名 第24回インターフェックス ジャパン (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 タンパク質分解技術と創薬
3. 学会等名 ゲノム創薬・創発フォーラム 第10回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 選択的な標的タンパク質分解技術と創薬
3. 学会等名 第39回 J B I C バイオ関連基盤技術研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mikihiko Naito
2. 発表標題 Inducing protein degradation for precision medicine against cancer
3. 学会等名 2nd Targeted Protein Degradation Conference in Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 タンパク質分解を誘導する化合物
3. 学会等名 第34回万有仙台シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 タンパク質分解技術と創薬
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 Targeted protein degradation for anti-cancer drug development
3. 学会等名 第50回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 標的タンパク質を分解する技術と創薬
3. 学会等名 日本薬物動態学会第16回ショートコース（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤幹彦
2. 発表標題 PROTAC/SNIPIERによるタンパク質分解と、最近のキメラ化合物によるタンパク質の機能制御
3. 学会等名 理化学研究所 DMP創薬セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 内藤幹彦（長野哲雄、川西徹 編）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 272
3. 書名 次世代医薬とバイオ医療、第9章新しい創薬手法－標的タンパク質を分解するPROTAC	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規化合物及び医薬組成物	発明者 出水庸介，柴田識人，内藤幹彦，有竹浩介，横尾英知	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021115706	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京大学大学院薬学系研究科タンパク質分解創薬社会連携講座HP
<https://tpd.f.u-tokyo.ac.jp>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------