

2026 年 3 月 27 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学
国立大学法人筑波大学
国立大学法人愛媛大学**PROTAC 分子の効率的な改良を可能にする合成手法
—タンパク質分解医薬の開発を加速—****【発表のポイント】**

- アトピー性皮膚炎^(注1)の治療薬開発を目指し、標的タンパク質^(注2) BRD4^(注3)を分解する独自の PROTAC^(注4)「TKP-5」を開発しました。
- 「1,3-ブタジイン^(注5)」という構造をリンカー^(注6)に活用することで、完成した PROTACs を土台に、多様な TKP-5 類似分子を効率よく合成できる新たな手法を確立しました。
- 本手法は、ノーベル化学賞の受賞でも知られるクリックケミストリー^(注7)で合成される医薬分子や材料分子の効率的な改良にも応用可能です。これにより、新しい薬の候補や材料分子の開発を、より効率よく進められると期待されます。

【概要】

PROTACs は、標的タンパク質を分解する新しい創薬手法として注目されていますが、分子構造が大きく複雑であるため、有望な分子を効率よく見いだすことが難しいという課題があります。

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、アトピー性皮膚炎の治療薬開発を目指し、標的タンパク質 BRD4 を分解する PROTAC 「TKP-5」を見出しました。さらに、リンカーに「1,3-ブタジイン」構造を導入した新たな合成手法を開発し、類似分子を効率的に合成することに成功しました。また、類似分子の効果を調べ、コンピュータ解析も活用することで、TKP-5 が高い分解効果を示すために重要な構造の特徴を明らかにしました。今後は、本研究で得られた知見を基に分子構造の最適化を進め、より有望な治療薬候補の創出を目指します。また、本手法は他の PROTACs に加え、多成分型機能性分子の設計・最適化にも応用可能であり、創薬研究全体の加速への貢献が期待されます。

本研究の成果は、2026 年 3 月 19 日にアメリカ化学会の学術誌 Journal of Medicinal Chemistry に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

従来の薬づくりでは、病気の原因となるタンパク質（標的タンパク質）の悪い働きをする部分に結合し、その働きを止める薬の開発が主流でした。しかし、このアプローチでは、薬によって働きを止められない標的タンパク質が多いという課題がありました。

近年、こうした課題を解決する新しいタイプの薬「PROTACs」が注目されています。PROTACs は標的タンパク質を体内で分解させる仕組みを持つため、これまで悪い働きを止められなかった標的タンパク質についても、存在そのものをなくすことで悪い働きを抑えることができます。つまり、これまで治療が難しかった病気に対する薬を開発できる可能性があります。一方で、PROTACs は比較的大きく複雑なカタチ（構造）を持ち、「つなぎ目（リンカー）」の設計などに工夫が必要なため（図 1A）、薬として有望な分子を見つけるまでに多くの試行錯誤が必要でした。

今回の取り組み

本研究グループは、完成した PROTACs を土台に、構造の異なる類似分子を効率よく作れる合成手法を開発し、新しい薬候補の探索と最適化を加速することを目的としました。

PROTACs は「病気の原因となるタンパク質に結合する部分」と、「分解の目印をつけるタンパク質に結合する部分」とが、リンカーによって結ばれた構造を持っています。このリンカーの長さや形によって、標的タンパク質を分解する効果は大きく異なります。そのため、有望な薬を開発するには、リンカーの形が異なる類似分子を数多く合成し、効果を比較する必要があります。

今回、研究グループはアトピー性皮膚炎の治療薬開発を目的とし、まず標的タンパク質である BRD4 を分解する PROTAC として TKP-5 を見いだしました（図 1B）。TKP-5 を手がかりに、さらに有用な分子を開発するためには、リンカー構造が異なる類似分子を多数合成する必要がありました。しかし従来、このような分子を得るには、さまざまな原料を用意し、つなぎ方を一つずつ検討する必要があり、多くの時間と労力がかかっていました（図 2）。

そこで研究グループは、4 つの炭素原子が三重結合で一直線につながった構造「1,3-ブタジイン」に着目しました。具体的には、TKP-5 のリンカー部分に 1,3-ブタジインを組み込んだ PROTAC「TKP-21」を共通の原料として用い、その 1,3-ブタジイン構造をさまざまな形に化学変換することで、リンカー構造の異なる類似分子を効率的に合成しました。

TKP-21 のような完成した PROTACs には、カルボニル基や二重結合など、他にも反応しやすい部分が多数含まれていますが、反応条件を適切に選ぶことで、1,3-ブタジイン部分だけを選択的にさまざまな構造へと変換することが可能で

した。その結果、リンカー部分に、鎖状の炭化水素、ベンゼン環、酸素原子を含む環状構造、窒素原子を含む環状構造、二環性構造、分岐型構造など、多様な形を持つ TKP-5 類似分子を効率よく合成することに成功しました。

図 2 では主にリンカーの形が変化した部分のみを示していますが、具体例として硫黄環を含む PROTAC の TKP-22 を示しています。これらの類似分子について、コンピュータ解析も活用しつつ BRD4 の分解効果を比較した結果、TKP-5 の構造中に含まれる窒素原子を含む環構造が、高い分解効果を示すうえで重要であることが迅速に明らかになりました。

なお本成果は、東北大学大学院薬学研究科の渡邊凌大学院生、瀬川良佑助教、石原涼介大学院生、立花怜大学院生、長澤翔太助教、伊藤綾乃大学生、土井隆行教授、平澤典保特任教授、筑波大学理工情報生命学術院数理解物質科学研究群（博士後期課程）物理学学位プログラムの工藤玄己大学院生、愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンターの山中聡士特定助教、竹田浩之准教授、澤崎達也教授、筑波大学医学医療系の吉野龍ノ介助教、および広川貴次教授との共同研究によるものです。

今後の展開

研究グループは、本研究で得られた TKP-5 のリンカー構造と効果に関する知見をもとに、体の中で分解されにくく、より高い効果が得られる薬になるよう改良を進めることで、アトピー性皮膚炎の治療薬の開発を目指しています。

一方で、本研究で利用した「1,3-ブタジイン」は、ノーベル化学賞の受賞でも知られる「クリックケミストリー」で使われる「アルキン^(注 8)」という構造をもつ材料から、簡単に作ることができます。そのため、本手法を用いることで、PROTACs の開発に加え、クリックケミストリーで作られるさまざまな医薬分子や材料分子の類似分子の改良も、より効率よく進められると期待されます。

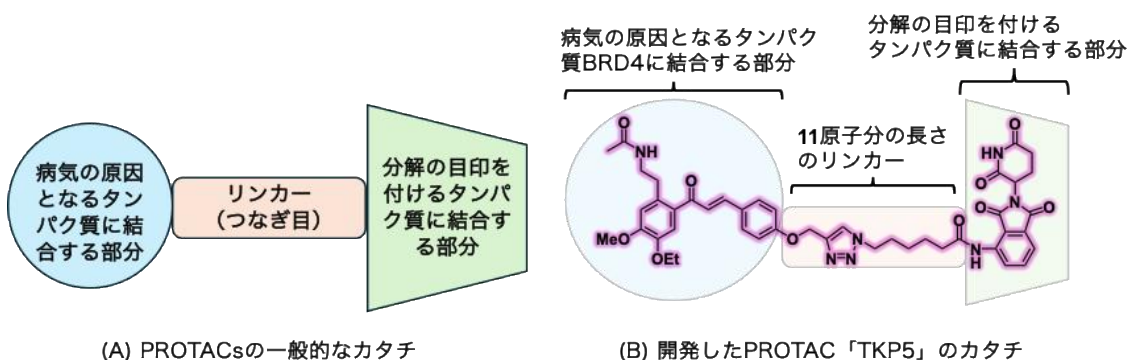


図 1. 一般的な PROTACs と開発した TKP-5 のカタチ

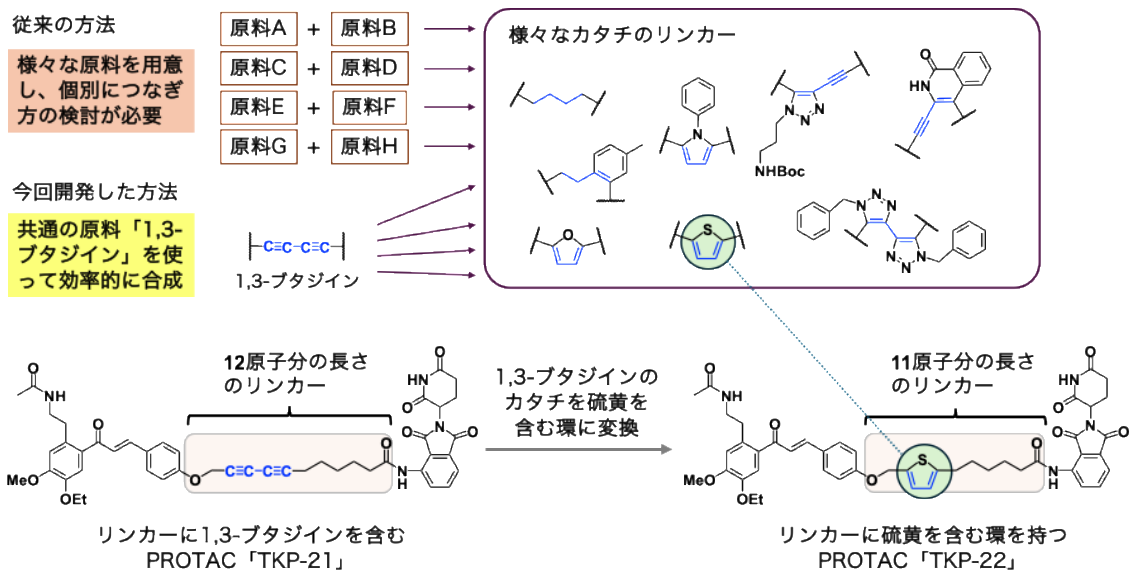


図 2. 「1,3-ブタジイン」を利用した類似分子の効率的な合成

【謝辞】

本研究は、山口育英奨学会、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（JP22ama121040j0001、25ama121010j0004）、および文部科学省科学研究費補助金（25KJ06320、JP24K09843）の支援を受けて行われました。

また、オープンアクセスにあたり、東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業の支援を受けました。

【用語説明】

注1. アトピー性皮膚炎

皮膚の乾燥や強いかゆみ、炎症を繰り返す慢性の病気で、世界で 2 億人以上が罹患しています。完治させる治療法が確立されていないため、症状を抑える治療が中心です。現状の薬では十分な効果を感じられない場合も多いため、より効果的な薬の開発が求められています。

注2. 標的タンパク質

多くの病気は、体の中のタンパク質が本来とは異なる働きをしてしまうことで起こります。薬は、こうした異常な働きをするタンパク質に作用するように作られており、薬が狙って作用する病気の原因となるタンパク質を「標的タンパク質」と呼びます。

注3. BRD4

BRD4（ブロモドメインタンパク質 4）は、炎症が起きている部位で通常より多く見られることから、アトピー性皮膚炎の発症に関わるタンパク質と考えられています。炎症に関係するタンパク質が細胞内でどの程度作られるかを調節する役割を持っています。

注4. PROTAC(s)

PROTACs（プロタック。最後に「s」がつく場合は、複数の PROTAC をまとめて表しています）は、病気の原因となる標的タンパク質と「分解の目印」をつけるタンパク質の両方に同時に結合できる分子です。この 2 つに同時に結合することで、標的タンパク質に分解の目印が付き、体内にもともと備わっているタンパク質分解の仕組みによって分解されます。これにより、病気の原因となるタンパク質を体内から取り除くことができます。

注5. 1,3-ブタジイン

4 つの炭素原子が三重結合で一直線につながった構造のことです。化学反応によって、この部分の形を変えることで、鎖状の炭化水素やベンゼン環、酸素や窒素を含む環状構造、二つの環につながった構造、枝分かれした構造など、さまざまな形に作り替えることができます。

注6. リンカー

分子の中で異なる役割をもつ部分同士をつなぐ「つなぎ目」の部分のことです。PROTACs では、「病気の原因となるタンパク質に結合する部分」

と「分解の目印を付けるタンパク質に結合する部分」をつないでいます。リンカーの長さや形によって、これら 2 つの部分の位置関係が変化し、PROTACs の効果も大きく変わるため、とても重要な部分と考えられています。

注7. クリックケミストリー

2022 年のノーベル化学賞の受賞でも知られる、分子同士を確実にかつ簡単につなぐ合成手法です。医薬分子や材料分子を作るために広く使われています。代表例として、アルキンを含む分子を使い、環状構造をつくりながら分子同士を結びつける反応がよく知られています。

注8. アルキン

2 つの炭素原子どうしが三重結合でつながった構造のことです。アルキンを含む分子は、クリックケミストリーを使うことで、他の分子と簡単につながることができます。このアルキンが 2 つ連なった構造が「1,3-ブタジーン」です。

【論文情報】

タイトル : Alkyne Two-Phase Strategy: Rapid Generation of TK-285-Derived PROTACs as BRD4 Degraders

著者 : Hiroyuki Yamakoshi,* Ryo Watanabe, Ryosuke Segawa, Ryosuke Ishihara, Ryo Tachibana, Genki Kudo, Shota Nagasawa, Satoshi Yamanaka, Ayano Ito, Hiroyuki Takeda, Tatsuya Sawasaki, Ryunosuke Yoshino, Takatsugu Hirokawa, Takayuki Doi, Noriyasu Hirasawa, and Yoshiharu Iwabuchi*

*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科助教 山越博幸、東北大学大学院薬学研究科教授 岩渕好治

掲載誌 : Journal of Medicinal Chemistry

DOI : <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c03771>

URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.5c03771>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科 合成制御化学分野

教授 岩渕好治

TEL: 022-795-6846

Email: y-iwabuchi@tohoku.ac.jp

助教 山越博幸

TEL: 022-795-6847

Email: hiroyuki.yamakoshi.e1@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科・薬学部 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp

愛媛大学総務部広報課

TEL: 089-927-9022

Email: koho@stu.ehime-u.ac.jp

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

Email: kohositu@un.tsukuba.ac.jp