

令和元年 10 月 11 日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

細胞内有害物質を取り除く創薬手法開発に成功 選択的オートファジーを自在に制御できる AUTAC 分子の発明

【発表のポイント】

- 疾患の原因となる有害タンパク質や機能不全ミトコンドリアなどを取り除く分子 AUTAC (オートタック) を発明した。
- 疾患原因の直接的分解は、特に製薬企業において活用が見込まれる。
- AUTAC は、わが国が伝統的に強いオートファジー研究の最新成果をもとにデザインされた。

【概要】

オートファジーは、我が国が強みを持つ研究領域で、創薬応用にも期待が高まっています。しかしながら、既存のオートファジー活性化剤は、分解する相手を選ぶ能力を持たない短所がありました。

東北大学大学院生命科学研究科 有本博一教授、高橋大輝研究員らは、オートファジーの創薬応用を容易にする新手法 AUTAC (オートタック) を発明しました。AUTAC は、細胞内に存在する特定の物質を狙い撃ちすることによって、選択的にオートファジー分解します。例えば、ミトコンドリアに障害のある患者由来細胞に対する AUTAC をデザインすると、短期間の処理でミトコンドリア機能や形態に顕著な改善をもたらします。

AUTAC は、多様な疾患標的について個別にデザインできることから、幅広い応用が考えられます。今後の創薬研究の手法を大きく変える可能性があります。

本研究成果は、米国の主要科学誌『モレキュラー・セル』 (*Molecular Cell*) オンライン版に日本時間 10 月 10 日に発表されます。

【詳細な説明】

オートファジーは、2016年に大隅良典教授がノーベル賞を授与されたことで知られています。機能不全に陥った細胞小器官、細胞外から侵入する病原体、タンパク質凝集体など多様な相手を分解できます(図1)。

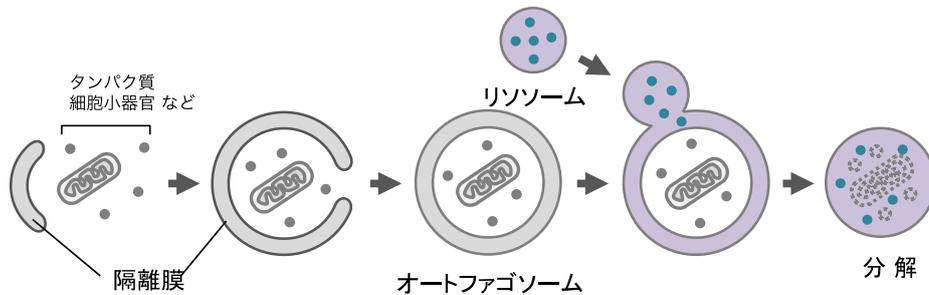


図1 オートファジー

隔離膜が細胞内物質を囲みこみながらオートファゴソームを形成する。オートファゴソームは続いてリソソームと融合する。リソソーム内には分解酵素が多種含まれており、オートファゴソームの中身は分解される。

今回の研究では、オートファジー機構を利用して、細胞内の疾患標的を分解することを目指しました。まず、「オートファジーを呼び寄せる働き」を持つ化学構造(グアニン誘導体)を発見しました(下図では赤い五角形で表現しています)。続いて、疾患に関係する相手に結合する「標的化リガンド(下図では青色)」を用意し、両者を結合してAUTACを作りました(図2)。

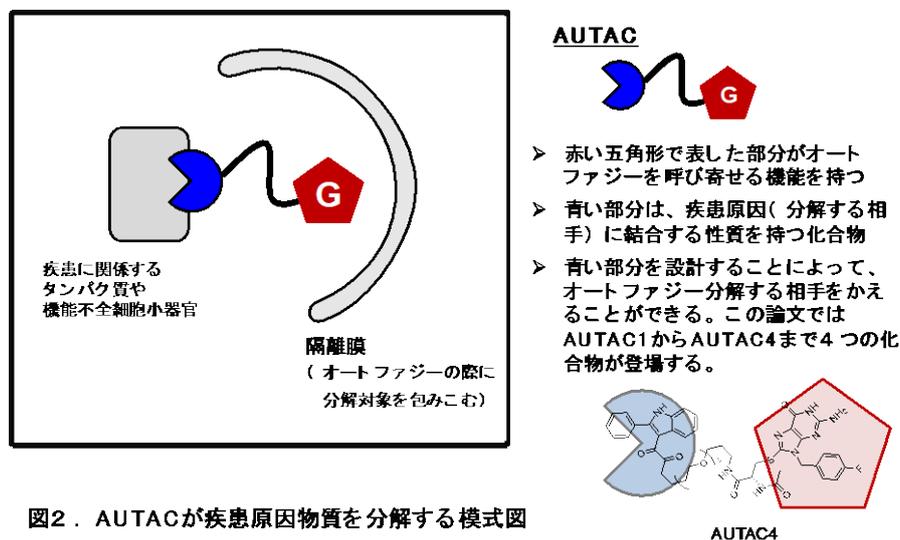


図2. AUTACが疾患原因物質を分解する模式図

例えば、AUTAC2は、細胞内のFKBP12タンパク質の量を約70%減少させることがわかりました(図3)。また、AUTAC4はミトコンドリア表面に結合するように設計されています(図2)。

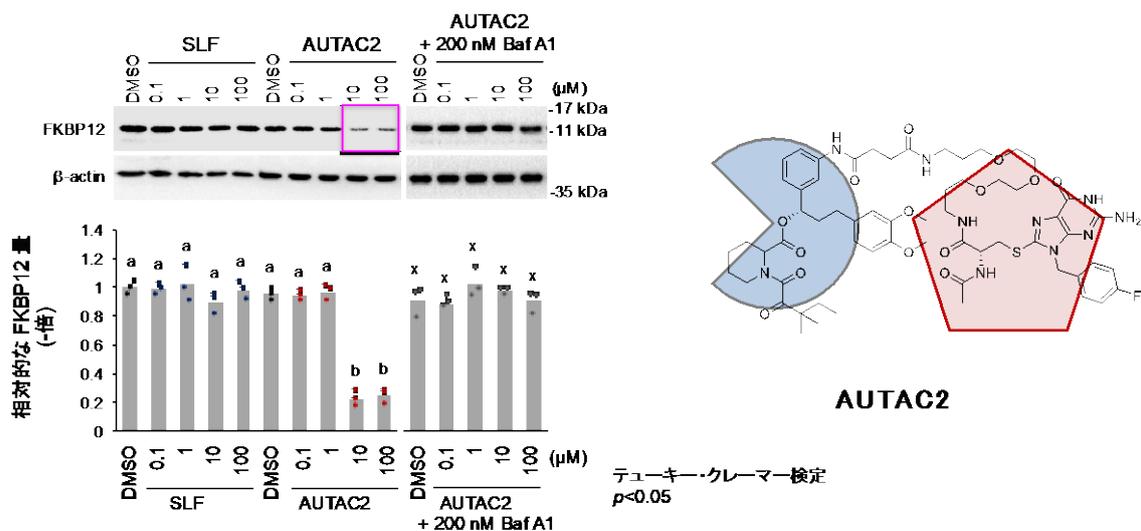


図3. AUTAC2による標的タンパク質(FKBP12)の分解(HeLa細胞)
AUTAC2 (10-100 μM)は、細胞内のFKBP12タンパク質の量を約70%抑制した。

ミトコンドリアは、エネルギーの通貨(ATP)を合成するほか、細胞の生死を決定づける機能も持っています。疾患や老化によって機能低下が進むとミトコンドリアは小さく断片化することが知られていました。そこで、疾患患者から樹立された線維芽細胞株 Detroit 532 に AUTAC4 を3日間投与したところ、ミトコンドリア機能(膜電位、ATP産生)が顕著に改善しました。また、AUTAC4投与前に存在していた断片化ミトコンドリアは除去され、ネットワーク状の健康な形態に復帰することも確認できました。

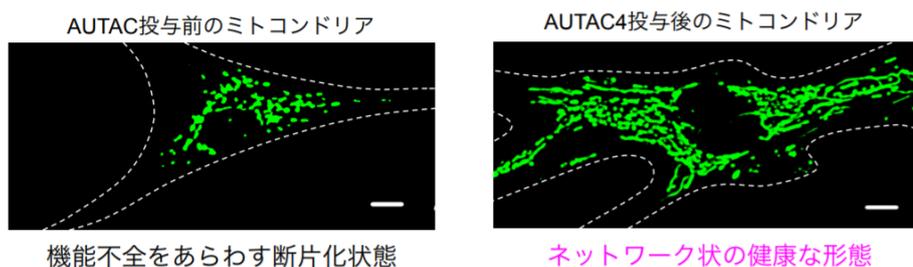


図4. AUTAC4によるミトコンドリア機能の改善
線維芽細胞株Detroit532は、ミトコンドリア機能が低下した患者から樹立した細胞。AUTAC4を処理していない細胞(左)と比較して、3日間のAUTAC4処理をした細胞(右)ではミトコンドリアネットワークが細胞内に広がり、健康な状態を示した。スケールバーは5 μm。

【今後の展開】

今回発明した AUTAC は、多彩な分解対象を選んで除去できる点で、世界初のオートファジー活性化剤です。オートファジーは多様な物質の分解に応用できるため、

製薬会社において、それぞれの疾患に合わせた AUTAC 分子が研究されていくと期待されます。この技術は東北大学より国際特許出願がなされています。

本研究の一部は、科学研究費補助金・助成金（課題番号 JP15H0117, JP16H03289, JP17K19190, JP18H04604, JP18H04377, JP19H02844, JP25282236, JP26102706）、AMED「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業・革新的中分子創薬技術の開発（課題番号 JP18ae0101048, JP18am0101100, and JP19ae0101048）」、内藤記念科学振興財団、上原生命科学財団の助成を受けて実施されました。

【論文題目】

題目: AUTACs: Cargo-Specific Degraders Using Selective Autophagy

著者: Daiki Takahashi, Jun Moriyama, Tomoe Nakamura, Erika Miki, Eriko Takahashi, Ayami Sato, Takaaki Akaike, Kaori Itto-Nakama, and Hirokazu Arimoto

掲載誌: Molecular Cell (2019)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.009>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 有本 博一(ありもと ひろかず)

電話 022-217-6201

E メール: arimoto@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか(たかはし さやか)

電話: 022-217-6193

E メール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp