

2024年8月29日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

ミトコンドリア局在タンパク質の分解誘導技術 mitoTPD を開発 新しい創薬方法論やミトコンドリア研究技術への展開に期待

【発表のポイント】

- ミトコンドリア内のタンパク質分解酵素を利用して、ミトコンドリアに局在する標的タンパク質の分解を誘導する薬剤を開発しました。
- ミトコンドリア形態を変化させる標的タンパク質を分解することで、ミトコンドリア形態変化を制御することに成功しました。
- がんや神経変性疾患など、ミトコンドリアが関わりとされる疾患治療や、ミトコンドリア研究のための技術へつながることが期待されます。

【概要】

近年、がんや神経変性疾患といった疾患とミトコンドリアとの関わりが明らかになり、ミトコンドリアを標的とする創薬手法の開発に関心が寄せられています。低分子化合物を用い、生体内のタンパク質分解機構を利用して任意のタンパク質を選択的に分解へと導く技術 targeted protein degradation (TPD)^(注1) が新しい創薬モダリティ^(注2) として注目されています。しかし、ミトコンドリアは独自のタンパク質分解機構を持っており、従来の TPD 技術ではミトコンドリアに局在するタンパク質を標的にできませんでした。

東北大学大学院生命科学研究所の友重秀介助教、石川稔教授らのグループは、これまでとは異なる化合物デザインによってミトコンドリアで機能する TPD 技術「mitoTPD」を開発しました。ミトコンドリアを断片化するタンパク質をミトコンドリアに過剰発現させた細胞に本技術を用いることで、ミトコンドリア形態の正常化にも成功しました。これは、ミトコンドリアの形態操作やミトコンドリア異常の回復への活用が可能な技術であり、新たなミトコンドリア創薬手法や新規研究技術への展開が期待されます。

本成果は、英国王立化学会の学術誌 Chemical Science 誌にて、2024年8月29日付けで公開されました。

【詳細な説明】

研究の背景

近年、がんや神経変性疾患など様々な疾患とミトコンドリアとの関わりが明らかになり、ミトコンドリアを標的とする創薬手法の開発に関心が寄せられています。創薬の分野では、低分子化合物（以降、分解薬）によって、生体の持つタンパク質分解機構を利用し、任意のタンパク質を選択的に分解へと導く技術 targeted protein degradation (TPD) が新しい創薬モダリティとして非常に注目されています。TPD はミトコンドリア創薬にも応用が期待される技術ですが、従来の技術は細胞が有する分解機構を利用するものであり、独自のタンパク質分解機構を持つミトコンドリアに局在するタンパク質の分解誘導事例は本研究開始時点ではありませんでした。

今回の取り組み

今回、研究チームはミトコンドリアマトリックス^(注3)において主要なタンパク質分解を担うプロテアーゼ複合体 caseinolytic protease P (ClpP)^(注4)に着目し、ミトコンドリアにおける TPD 技術「mitoTPD」を開発しました。本技術では、ClpP 活性化薬と標的タンパク質のリガンド^(注5)をリンカー^(注6)で連結した分解薬により、標的タンパク質を ClpP と人工的に近接させて分解へと導きます（図1）。研究チームはまず、人工タンパク質単量体ストレプトアビジン (mSA)^(注7)を標的として概念実証を行いました。mSA のリガンドであるデスチオビオチンと既知の ClpP 活性化薬 TR79 を連結させた化合物 WY165 を設計・合成し、mSA をミトコンドリアに局在させた細胞に処理したところ、WY165 は ClpP 依存的かつ mSA 選択的に mSA の分解を誘導しました（図2）。さらに、ミトコンドリアを断片化させるペプチド short-transmembrane peptide 1 (STMP1) を融合した mSA (mSA-STMP1) をミトコンドリアに局在させた細胞では、mSA-STMP1 によるミトコンドリアの断片化を WY165 によって部分的にキャンセルでき、mitoTPD 技術がミトコンドリアの形態を制御できることを示しました（図3）。

今後の展開

今回成功した mitoTPD によるミトコンドリアの形態制御は、異常ミトコンドリアを回復できる可能性を示しており、新たなミトコンドリア創薬手法への展開が期待されます。また、ミトコンドリアのタンパク質存在量を制御できることから、本技術はミトコンドリア研究のためのツールとしても利用可能で、ミトコンドリア生物学への貢献も期待されます。研究チームは分解薬のさらなる高活性化に向けて研究を続けており、より実用的な技術へと高度化するほか、実際に疾患原因となるタンパク質の分解誘導にも取り組んでいるところです。



図 1. 本研究で開発した mitoTPD 技術の概要。

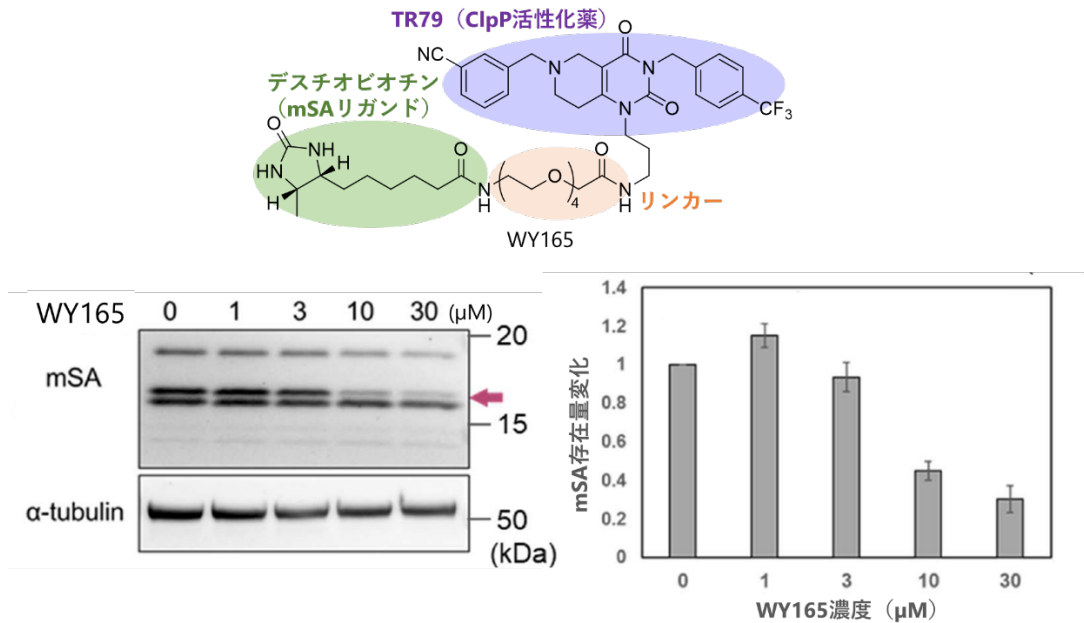


図 2. WY165 の構造と mSA 分解誘導活性。左下は mSA のウェスタンブロットティング像。矢印で示したバンドが mSA のシグナル。右下の棒グラフは左下の mSA シグナルを定量したもの。

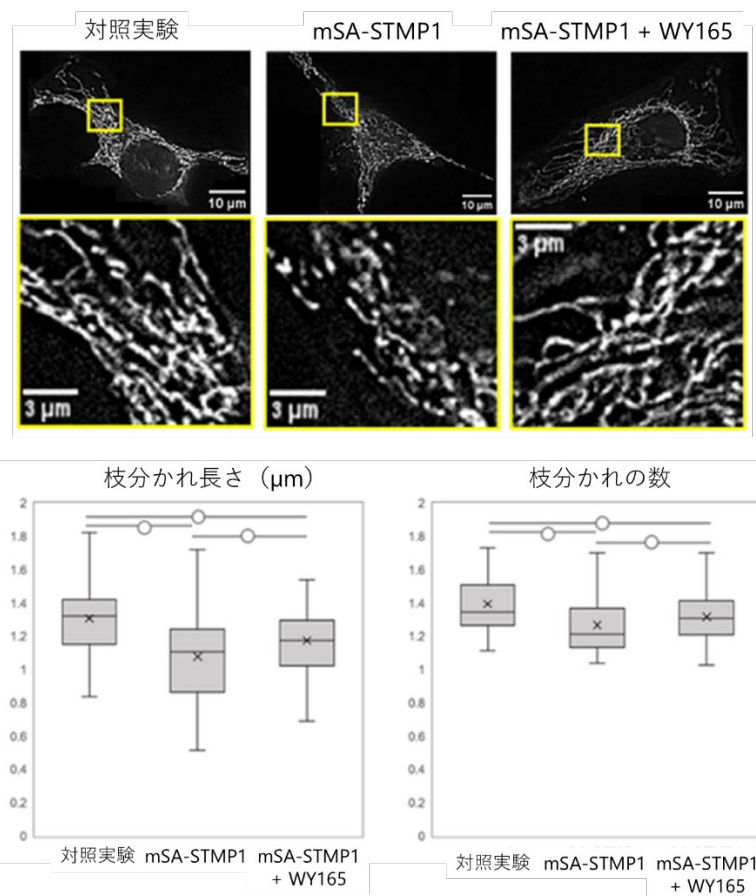


図 3. WY165 によるミトコンドリア形態制御。上はミトコンドリア染色の顕微鏡像。下はミトコンドリア形態の解析結果。

【謝辞】

本成果は、科学技術振興機構（JST）ACT-X（課題番号：JPMJAX2018、研究代表者：友重秀介）、日本学術振興会 科学研究費助成事業（課題番号：JP22K15242、研究代表者：友重秀介；課題番号：JP22H00436、研究代表者：石川稔）、日本医療研究開発機構（AMED）CREST（課題番号：JP21gm1410007、研究分担者：石川稔）、公益財団法人上原記念生命科学財団（研究代表者：友重秀介）の支援を受けて得られました。

【用語説明】

注1. Targeted protein degradation (TPD)

低分子化合物などからなる分解薬によって標的タンパク質の分解を誘導する技術。生体内のタンパク質分解機構へ標的タンパク質をリクルートすることで分解へと導く。特に proteolysis targeting chimeras (PROTACs) と呼ばれる分解薬を用いる方法論が創薬分野で一大トレンドとなっており、PROTACs とは異なるメカニズムの新しい分解薬や技術の開発が盛んにおこなわれている。

注2. 創薬モダリティ

創薬方法論のこと。近年は従来の低分子創薬では対応できない疾患に向けた新しいモダリティとして抗体医薬や核酸医薬、中分子創薬、標的タンパク質分解薬などの研究開発が行われている。

注3. ミトコンドリアマトリックス

ミトコンドリアは外側と内側の二つの脂質二重膜で覆われた細胞内小器官であり、内側の脂質二重膜の内部をマトリックスと呼ぶ。

注4. Caseinolytic protease P (ClpP)

ClpP はミトコンドリアマトリックスに存在するプロテアーゼ（タンパク質分解酵素）である。ClpP 自身は小さなタンパク質だが、ドーナツ型の7量体を形成し、これがさらに2つ重なった14量体がタンパク質分解を行う。

注5. リガンド

特定のタンパク質と相互作用する分子。mitoTPD では、ClpP 活性化薬に連結させるリガンドを変更することで、理論上様々な標的タンパク質を ClpP に近接させ分解できる。

注6. リンカー

リガンドと ClpP 活性化薬を連結する構造。本研究ではジエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ヘキサエチレングリコールに由来するリンカー構造を採用した。リンカーの長さや構造が異なると分解薬の活性が変化することも本研究で見出している。

注7. 単量体ストレプトアビジン (mSA)

ビオチン結合タンパク質であるストレプトアビジンは通常4量体を形成する。今回、単一タンパク質に対する分解誘導を確認するため、4量体を形成せず単量体として存在するストレプトアビジンの変異体 mSA を標的タンパク質に設定した。

【論文情報】

タイトル : Targeted Protein Degradation in the Mitochondrial Matrix and Its Application to Chemical Control of Mitochondrial Morphology

著者 : Wakana Yamada, Shusuke Tomoshige,* Sho Nakamura, Shinichi Sato, Minoru Ishikawa*

*責任著者 : 東北大学大学院生命科学研究科 助教 友重秀介、教授 石川稔

掲載誌 : Chemical Science

DOI : 10.1039/d4sc03145h

URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/sc/d4sc03145h>

【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

助教 友重秀介

TEL: 022-217-6198

Email: stomoshi@tohoku.ac.jp

東北大学大学院生命科学研究科

教授 石川稔

TEL: 022-217-6197

Email: minoru.ishikawa.e4@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

高橋さやか

TEL: 022-217-6193

Email: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp