

標的タンパク質
分解誘導剤 -
創薬における
分子糊の概況

CAS

A division of the
American Chemical Society



はじめに

標的タンパク質分解誘導 (TPD) は、創薬における画期的な戦略で、この 10 年間に登場したものです¹⁻³。TPD では、アンドラッグブル (創薬の対象とすることが不可能) な疾患の原因となるタンパク質が、ユビキチン-プロテアソームシステムを通じて急速に破壊・除去されます¹⁻⁵。ユビキチン-プロテアソームシステムは、細胞のハウスキーピングプロセスの一環として酵素カスケードを通じて起こるもので、タンパク質のユビキチン化とそれに続く分解をもたらします^{4,5}。ユビキチンプロテアソーム系 (UPS) は、細胞内タンパク質の分解とタンパク質のホメオスタシスを維持するための主要機構のひとつであり、細胞の通常のハウスキーピングプロセスの一部です。したがって、TPD の適用範囲には、無限の可能性があるといえましょう。UPS プロセスには、対象タンパク質 (protein of interest: POI) がユビキチン化される酵素カスケードが関わっています。

ユビキチン化は、プロテアソームおよびオートファジーによるタンパク質分解の両方において重要であり、カスケードの重要な構成要素として E3 リガーゼが関与しています。ヒトゲノムにコードされている 600 以上の E3 ユビキチンリガーゼのうち、標的タンパク質の分解に利用されるものはわずかです。ユビキチンリガーゼのサブユニットは、分子糊型分解剤によって標的とされることがあり、それにより POI との三元複合体の形成を促進する高次構造的変化を引き起こし、ユビキチンの転移とそれに続く POI のプロテアソーム分解が促進されます^{6,7}。E3 リガーゼに結合する POI へのリガンドを発見するための戦略を同定することは、魅力的かつ有望な研究目的となっています。なぜなら、がんや炎症性疾患、免疫疾患そして感染症など、病原性タンパク質の異常発現を原因とする疾患に対する新たな治療法につながる可能性があるためです¹⁻³。

従来の薬理的な標的タンパク質阻害に比べて、タンパク質分解アプローチには大きな利点があります。分子糊型分解剤は、競合的な占有ではなく、一過性の結合を介して作用し、疾患の原因となるタンパク質のポリユビキチン化を促進した後に解離します。その結果、単一の分解薬で多くの病原性タンパク質を破壊でき、低用量でより優れた効果を発揮できます。タンパク質阻害剤は単に病原性タンパク質の活性部位をブロックするのに対し、分子糊型分解剤はその機能を全て除去するため、薬剤耐性標的に対する感度が高くなり、非酵素的なタンパク質の機能に影響を与えやすくなります⁸⁻¹⁰。

治療用キメラ分解剤の開発は、この 20 年間で大きく発展しています^{11,12}。ユビキチンによる天然のタンパク質分解を利用する最初の治療目的のキメラ分解剤の特許は、1999年に Proteinix 社が出願したもので、これは POI を分解するため、E3 リガーゼのリクルートに低分子を使うことを狙ったものでした¹³。2001年には、最初の *in vitro* 概念実証研究が発表され、E3 リガーゼ β -TrCP をリクルートするペプチドベースのタンパク質標的キメラ分子 Protac-1 が、がん関連タンパク質 MetAP2 の分解に成功したことが示されました。こうして PROTAC (PROteolysis-TArgeting Chimera) という用語が生まれました¹⁴。

続いて、VHL E3 リガーゼと結合する HIF1 α 由来のペプチドが開発され、そしてさまざまな場所でさまざまなタンパク質を分解する細胞透過性 PROTAC も作られました^{15,16}。初期の PROTAC は大きな分子構造でした。低分子のアンドロゲン受容体 (AR) の分解剤で MDM2 のリクルートに nutlin-3 を用いたものは、2008年に初めて報告されています¹⁷。その後、HIF1 α



ペプチドの低分子模倣物質が発見され、低分子 PROTAC の合理的な設計が促進されました¹⁸⁻²⁰。今のところ、TPD で臨床試験に至っているのは少ないものの、2019 年には 2 つの標的タンパク質分解誘導剤が臨床試験まで進んでいます。これは PROTAC ARV-110 (NCT03888612) および ARV-471 (NCT04072952) など、それぞれアンドロゲン受容体とエストロゲン受容体を標的としていますが、両方とも第 2 相試験まで進んでいます。他にも複数の市販薬が開発中です¹⁰。

分子糊の発見により 2 つのタンパク質表面 (E3 リガーゼと標的タンパク質) と相互作用し、これら 2 つのタンパク質の親和性を誘導・強化する TPD の戦略がさらに発展しました²¹。分子糊には、サリドマイドとその類似体、レナリドミドとポマリドミド (免疫調節イミド薬) があり、これらは E3 リガーゼのセレブロンを標的にします²²。現在は、さまざまなアンドロゲン受容体やエストロゲン受容体、そしてその他の疾患関連タンパク質を標的とする複数のタンパク質分解誘導剤が同定されています²³⁻²⁶。

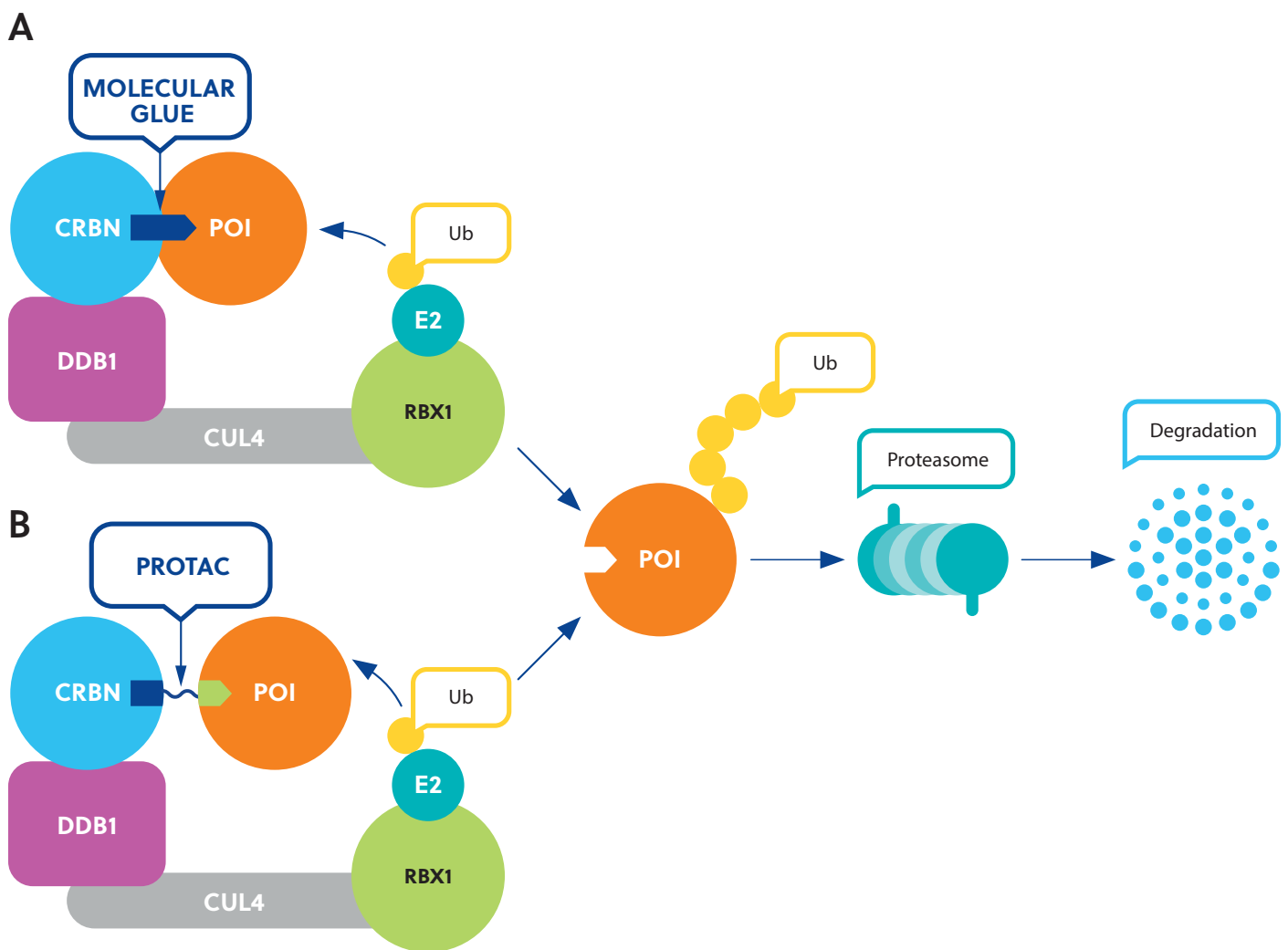
リガーゼと基質との間の分子糊の初の合理的発見には、発がん性転写因子 β カテニンとその同族 E3 リガーゼである SCF β -TrCP との間の相互作用を増強する一連の化合物が関与していました²⁷。分子糊は、オートファジーによるタンパク質分解をはじめ、MEK 塩基性複合体の安定化、KRAS 変異抑制、 α チューブリン重合安定化、そして FK506-結合タンパク質 12 (FKBP12) 分解など、他にもさまざまな作用機序との関連で同定されています²⁸。分子糊の研究、特に医薬品化学と創薬における昨今の状況を評価するために、このホワイトペーパーでは CAS コンテンツコレクション™の関連文献のデータを分析します。



標的タンパク質分解誘導剤と分子糊

分子糊は、E3 ユビキチンリガーゼと標的タンパク質を化学的に誘導し近づけ、プロテアソームを介して特定のタンパク質をユビキチン化・分解する一価の低分子 (<500 Da) です (図 1A)⁶。分子糊分解誘導剤は偶発的に発見されたもので、本来は親和性を示さないため予測できない2つのタンパク質の間の相互作用を誘発、増強するで、独特の生物活性を示します²⁹⁻³¹。これに対して、PROTAC は、POI と E3 リガーゼに結合する2つの構成成分がリンカーで結合した2価の分子となっています (図 1B)。POI のポリユビキチ

ン化と分解のあとで、これらの低分子分解剤はリサイクルされ、このプロセスが繰り返されます。したがってこれは、触媒機構になっています³²。大部分の PROTAC の合理的発見は、E3 リガーゼと標的タンパク質との結合様式に基づくものであり、その次にはリンカーと E3 リガーゼ結合基を拡張するために E3 リガーゼの適切な部位の選択によるものです³²。そのため PROTAC の標的タンパク質は予測可能となっています。



E3-ubiquitin-ligase complex (CRL4^{CRBN})

図 1. E3 ユビキチンリガーゼ CUL4-RBX1-DDB1-CRBN (CRL4^{CRBN}) 複合体に結合した分子糊 (A) または PROTAC (B) を用いたユビキチン (Ub) プロテアソーム系による対象タンパク質 (POI) の分解の略図。



分子糊の薬理学的特性は、PROTAC より優れていると予想されます。分子糊のほうがはるかに小さいため、薬剤の薬物動態にとって重要な分子特性を定義する Lipinski の薬物適合性の「5つの法則」に従うことができます³³。これらの薬剤は膜透過性が高く、細胞への取り込みも改善され、

そして中枢神経系疾患の治療の重要な要件である血液脳関門の透過性において、一般的には PROTAC よりも大きな問題を引き起こす可能性は低いと予想されます。分子糊と PROTAC の主要な特性の比較を表 1 に示します。

表 1. 分子糊と PROTAC の比較

	分子糊	PROTAC
特徴	1 価	2 価
リンカー	無	有
分子量	500 Da 未満	700–1000 Da
Lipinski の「5つの法則」	従う	従わない
標的	未決定	予測可能
結合ポケット	不必要	必要
結合親和性	E3 リガーゼまたは標的タンパク質のいずれにも弱い結合親和性が必要。イベント駆動型の触媒機構を示す	E3 リガーゼと標的タンパク質が結合し、2つのリガンドがリンカーで連結される

小さい分子糊は、足場タンパク質の結合パートナーを再プログラムしたり、または 2 つのタンパク質間の内因性相互作用を強化することも示されています³⁴。分子糊は、タンパク質間の相互作用を阻害するのではなく、安定させます。従って、新しい治療メカニズムや、潜在的に未解明の標的基質をもたらすこととなります。さらに、分子糊は PROTAC よりも構造活性相関がシンプルで、合成しやすいと予想されます³⁵。ただし、PROTAC の重要な利点はその汎用性です。モジュラーな設計が可能であり、ひとつの酵素と多くの標的をすばやく結びつけることができます³⁶。

平均的な PROTAC よりずっと小さいため、分子糊は、どのようなタンパク質上でも結合部位を見つけやすく、分子糊の効果が見込める表面をより広範囲に探索できます³⁵。その一方、分子糊の設計と同定を極めて困難にしています³⁷。実際に、最近まで分子糊の同定は主に偶然に頼っていましたが、後述するように、創薬およびアンドラッグgable タンパク質の標的を促進する合理的設計にシフトしてきています¹¹。こういったコンセプトを合理化して新しい機能を持つ分子糊型分解薬を開発する、早期の例がいくつか登場し始めています。しかし、まだ明らかにすべきことは数多く残っています³⁷。

分子糊研究の現状 - CAS による文献サーチ結果の概要

CAS コンテンツコレクションは、出版公表された科学知識を人間が収集したものとしては世界最大のコレクションです³⁸。時間、研究分野、処方、用途、化学組成などの変数を用いて世界の科学出版物を定量分析する上で特に役立ちます。現在、主に学術

論文と特許を含む TPD 関連の出版物を 1,000 点以上収録しています。図 2 は、過去 10 年間におけるタンパク質分解剤に関する論文と特許の爆発的な伸びを示しています。2014 年には 1 桁だった出版数がここ 2～3 年で数百に達しています。

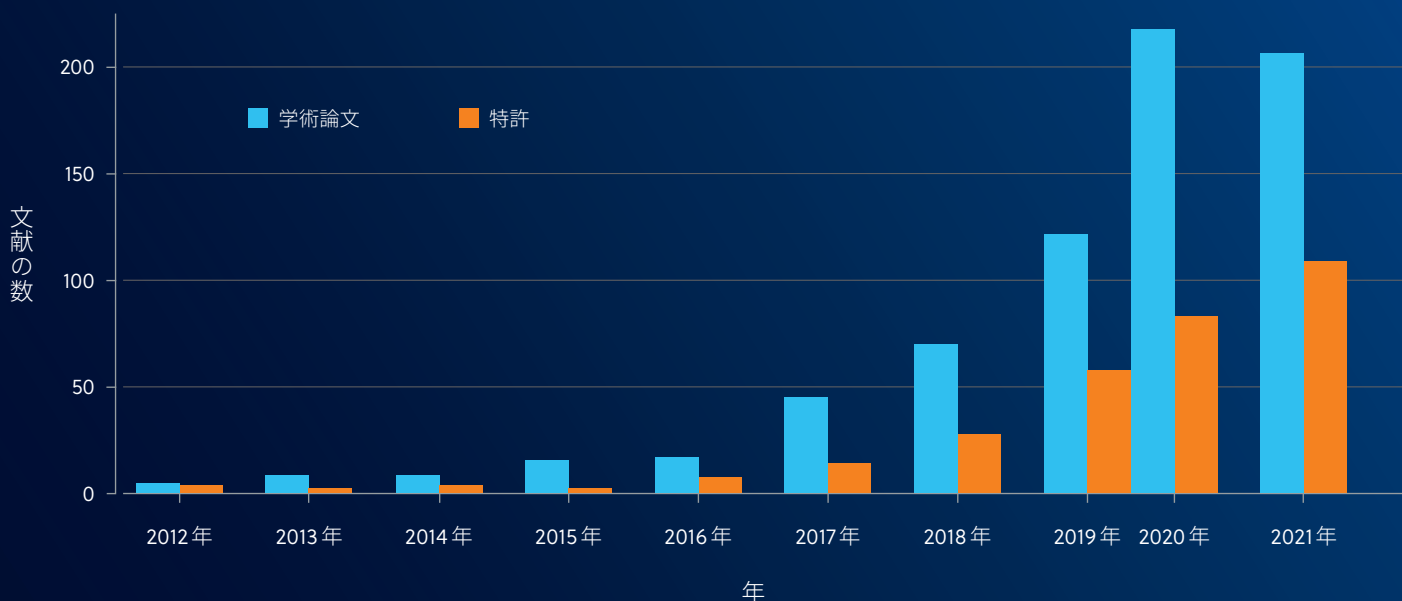


図 2 過去 10 年間のタンパク質分解剤関連の学術論文と特許を含む文献数における研究動向

さらなる解析の結果、タンパク質分解剤に関する学術ジャーナルが最も多かったのは、米国、中国、英国、日本、ドイツなどでした(図 3A)。タンパク質分解剤関連の特許出願件数が最も多かったのは、中国および米国でした(表 3C)。学術機関の中で TPD 関連の学術論文を最も多く発表しているのは、ダナファー

バーがん研究所とダンディー大学でした(表 3B)。TPD 関連論文が頻繁に掲載されるジャーナルのリストを図 3D に示します。これは医学研究における TPD の重要性を示しているもので、TPD 関連論文の数が最多だったのは Journal of Medicinal Chemistry と European Journal of Medicinal Chemistry でした。



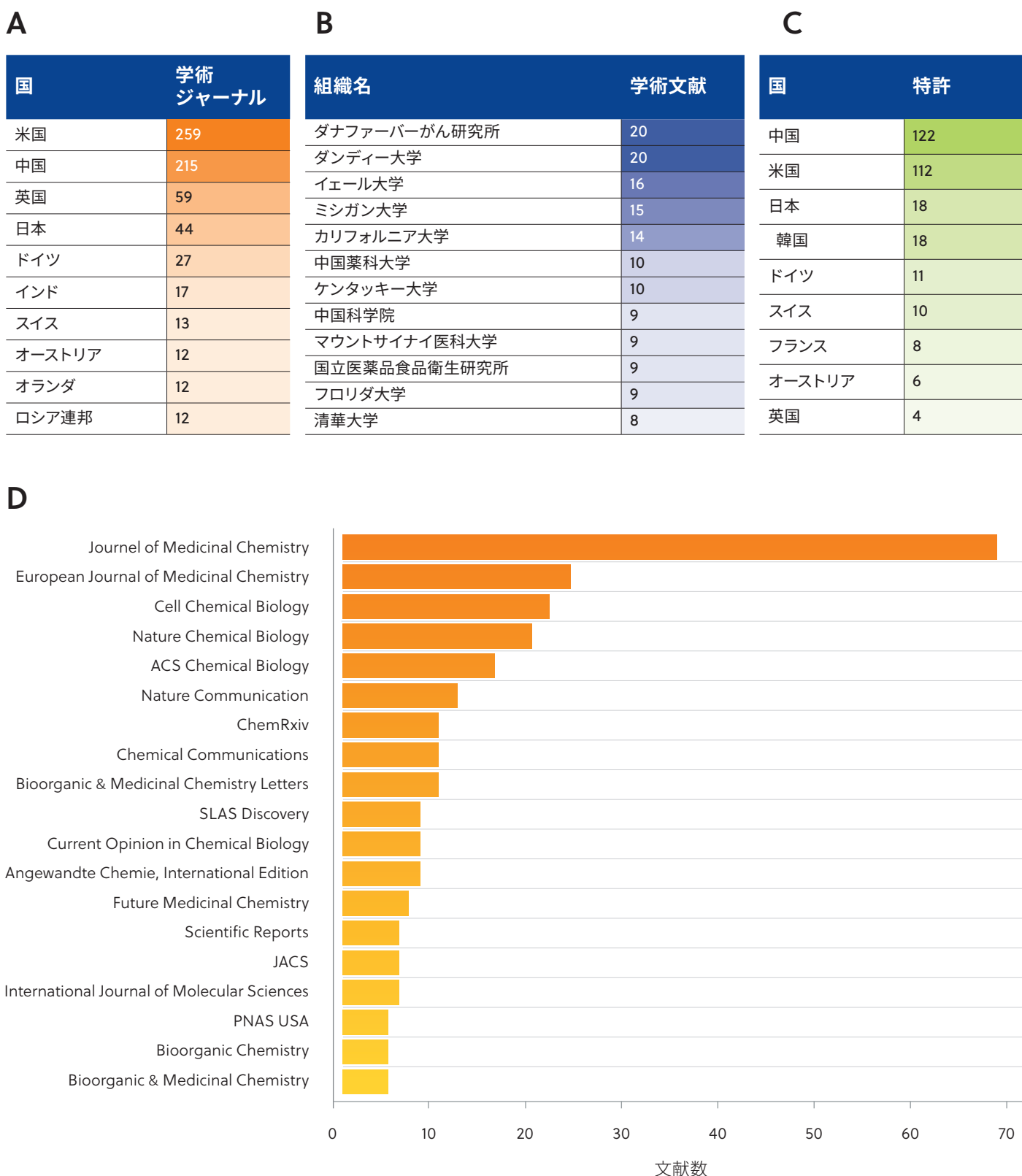


図 3 TPD 関連論文を公表している上位の国 (A)、組織 (B)、科学ジャーナル (D)、および TPD 関連特許を出願した上位の国 (C)

化学物質の種類別のTPD文献分析では、低分子 (85.8%) が圧倒的に多く、次いでペプチド、タンパク質、核酸を含む配列 (7.7%)、そして塩類 (6.2%) となりました (図 4 左側)。これは、ペプチドベースだった初期のタンパク質標的キメラ分子とは対照的です。E3 ユビキチン・タンパク質リガーゼ MDM2 (マウスダブルミニッツ 2 ホモログ) をリクルートするために、nutlin-3 を用いた小分子アンドロゲン受容体ディグレーダーの最初の開発と設計は、2008 年に発表されました¹⁷。

タンパク質分解剤関連の研究における TPD の役割を 図 4 右図に示します。タンパク質分解剤は数段階の化学反応によって合成されるため、文献解析結果でも合成に関わる合成調剤と反応物の役割が大部分を占める結果になっています。治療的使用と薬理学的活性は治療に関連していることから、医療現場におけるタンパク質分解剤の新たな役割が反映されています。CAS コンテンツコレクションにインデックスされている化合物のうち、非常に多くの数が特許に由来するものになっているのは明白です。

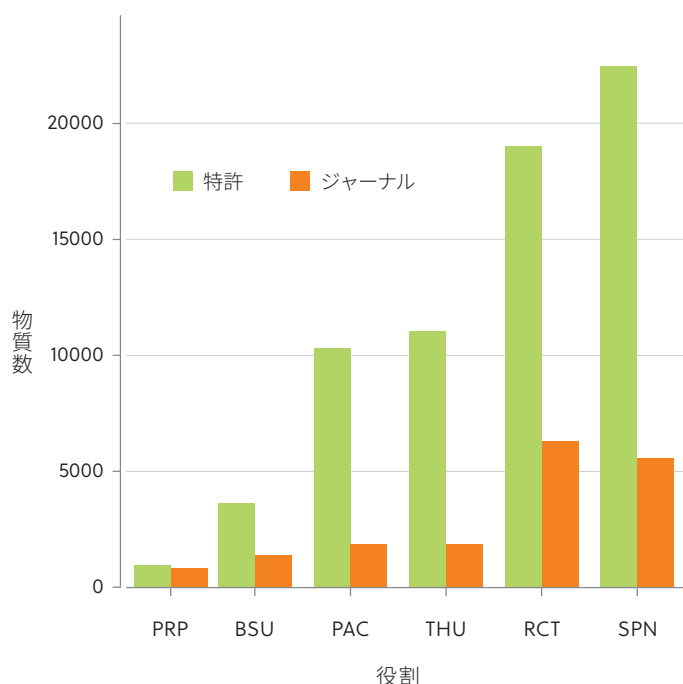
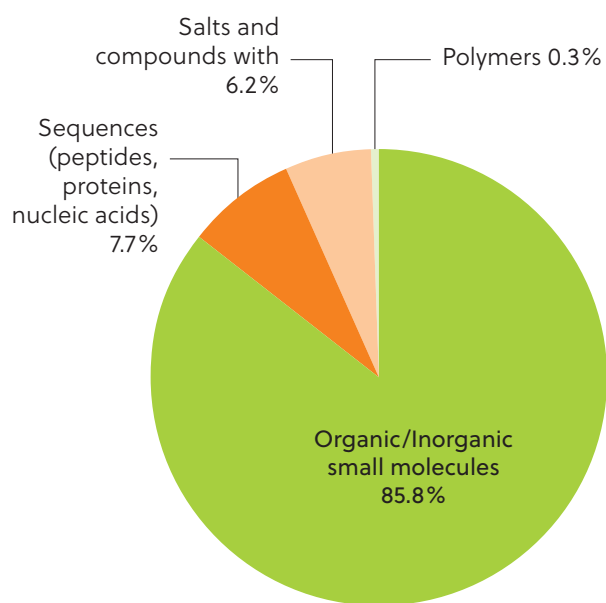


図 4 TPD 関連文書に記載されている物質クラス (図左側) と、CAS コンテンツコレクションにおけるそれらの役割指標 (SPN = 化学合成、RCT = 反応物、THU = 医薬用途、PAC = 薬理活性、BSU = 生物学的研究 (その他の分類)、PRP = 物性)



CAS コンテンツコレクションに掲載されているタンパク質分解剤が標的としている各種疾患を分析したところ、がんの治療（乳がん、前立腺がん、多発性骨髄腫、白血病など）に関する論文が最も多い（44%）ことがわかりました（図5）。神経変性疾患、感染症、炎症性疾患、自己免疫疾患、および代謝性疾患も高い比率を示しています。

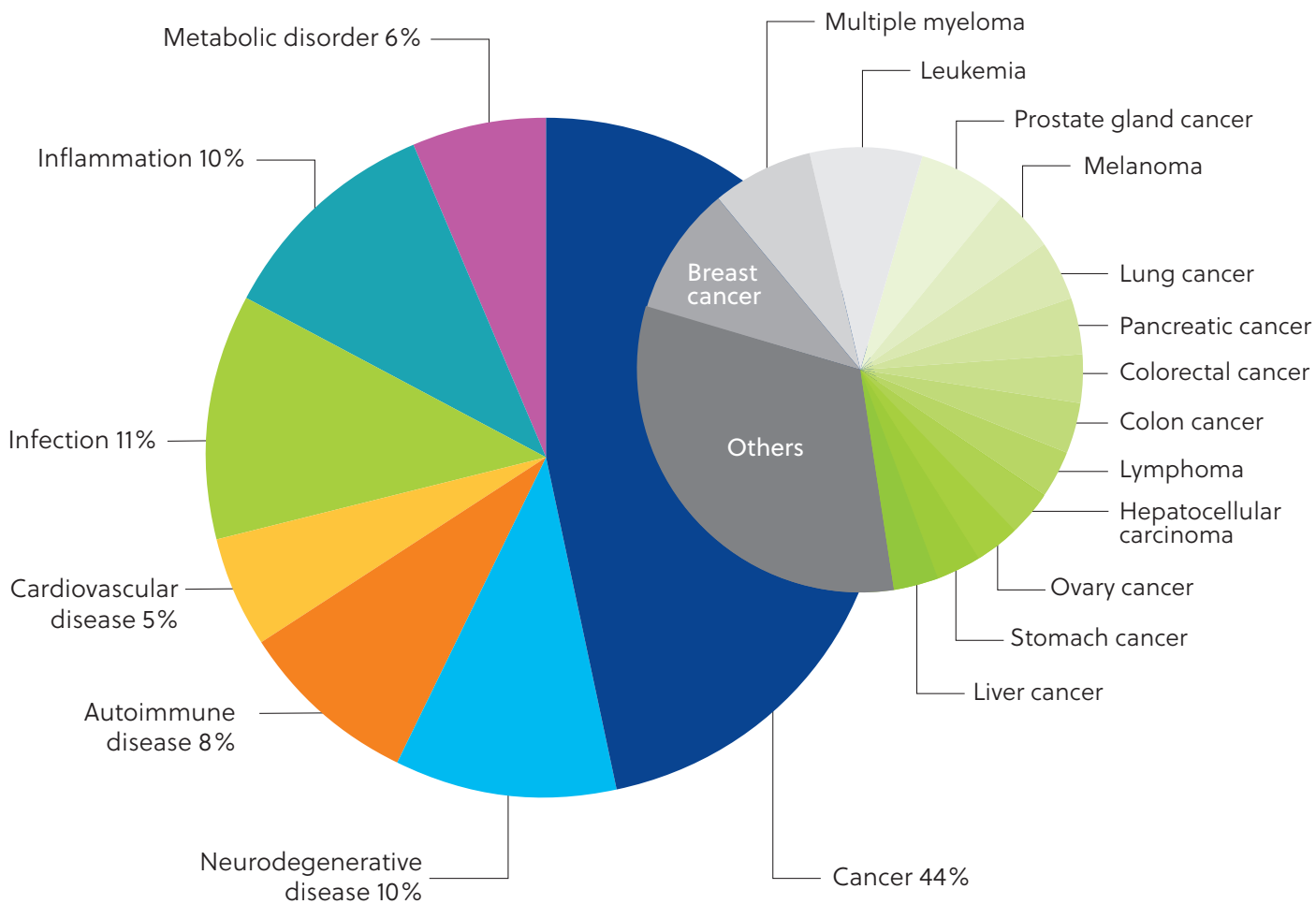


図5. CAS コンテンツコレクションにおけるタンパク質分解剤関連文献の対象疾患の分布

文献解析の結果、がん、炎症、神経変性、自己免疫、そして感染症において、標的タンパク質のコビキチン化とその後のプロテアソーム分解を誘導するために TPD のリクルートに用いられる最も一般的なタイプの E3 リガーゼは、CRBN、VHL、そして MDM2 であることが判明しました (表 2)。

表 2. 最も広く使われている 3 種類の E3 リガーゼに関するタンパク質分解剤関連の CAS コンテンツコレクションにおける論文数と、それぞれの対象疾患との相関関係 (割合はタンパク質分解剤関連文献の合計数から)。

	がん	炎症	神経変性疾患	自己免疫疾患	感染性疾患
CRBN	20.1%	3.2%	2.3%	2.1%	1.7%
VHL	12.6%	1.5%	0.9%	1.1%	0.8%
MDM2	2.6%	0.8%	0.4%	0.4%	0.2%

2017 年から 2021 年の TPD 文献 (文献数) では、最も論文数が多かったのは、PROTAC と E3 コビキチンリガーゼで、次いでセレブロン、プロテアソーム、コビキチン化となっています (図 6A)。この期間、分子糊とタンパク質分解誘導剤に関する文献は全体的に少なくなったものの、2019 年以降に爆発的な増加と関心の伸びを示す元となったキーコンセプト (コンセプトを含む文献の割合) でした。コビキチン化や E3 リガーゼ、セレブロン、PROTAC、プロテアソームなどその他のコンセプトも、2017 年から 2021 年の期間を通して継続的に高い伸びを示しています (図 6B)。

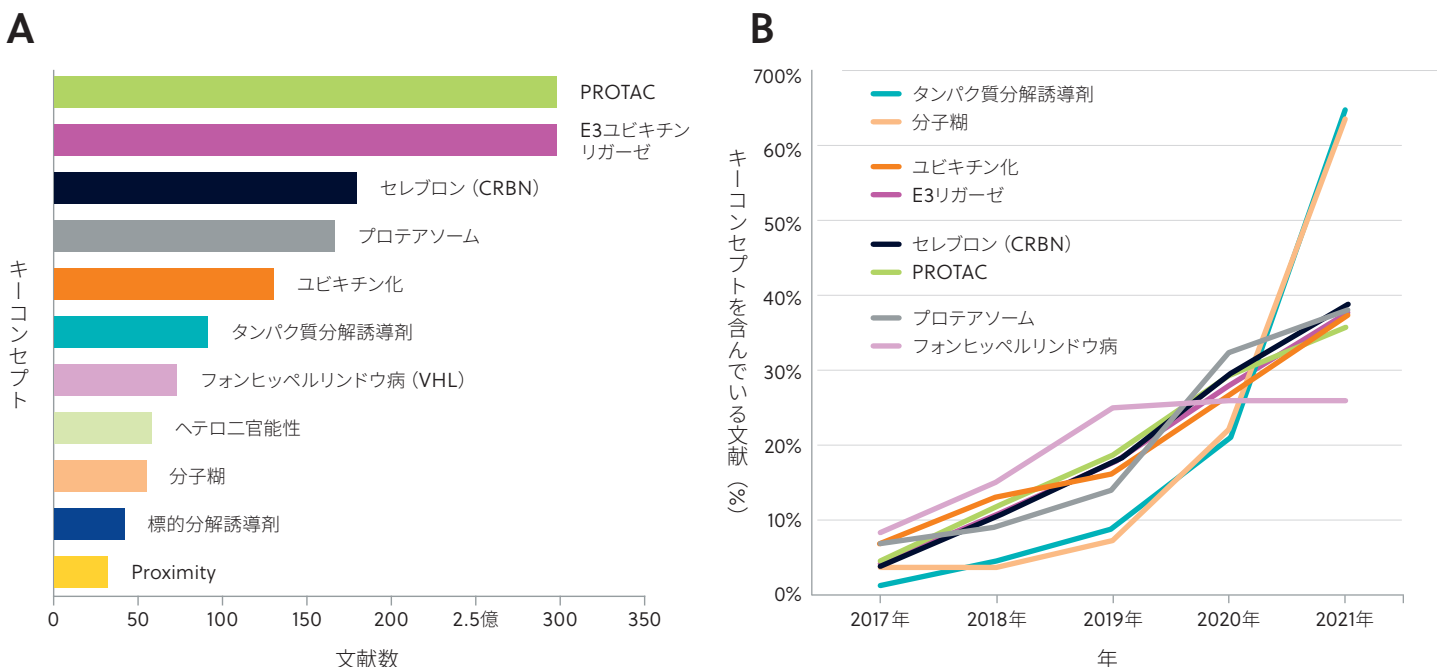


図 6 (A)2017 ~ 2021 年で TPD 関連をキーコンセプトにしている論文件数。(B)2017 ~ 2021 年で TPD 関連の論文におけるキーコンセプトの傾向。比率は、各キーコンセプトの年間出版数を、同期間の同コンセプトの総出版数で正規化したもの



表 3 は主要な E3 リガーゼをリクルートする TPD をまとめたもので、CAS コンテンツコレクションに含まれる文献数を反映したものです。CRBN が依然として最も頻繁に利用されているリクルーターである一方、他のさまざまなタイプのリクルーターにも多くの関心が寄せられていることは明らかであり、このアプローチに多様性が生まれつつあることを示しています。

表 3. 標的タンパク質の分解のために利用される E3 リガーゼリクルーターに関する CAS コンテンツコレクションにおける文献数

E3 リガーゼ / サブユニット	レコード数
CRBN	309
VHL	207
MDM2	189
SCF	86
RNF	63
SKP	55
cIAP	50
DDB1	47
KEAP1	31
FBXO	23
UBR2	19
β -TrCP	9
DCAF	8
SIAH1	4
STUB1	4
ASB6	2
CDC34A	1
UBE4A	1

分子糊型分解剤の創薬アプローチの進化

分子糊の化合物に関する研究への関心の高まりにより、E3リガーゼ、分子糊、その新基質、そしてそれらが治療の対象としている関連疾患、特にこれまでアンドラッグラブルだったタンパク質の分解など、この分野の領域は急速に拡大しています。分子糊は当初は偶然発見されていたものの、化学ライブラリーのスクリーニングでも見つかっています。分解誘導剤の同定のための化学ライブラリーのハイスループット・スクリーニ

ングに関する詳細は、cas.org/molecularglue に掲載されている CAS の論文を参照してください。分子糊開発における発展的でよりのを絞ったルートは、合理的な設計によるものです^{34,39}。作用機序、構造活性相関、およびタンパク質構造の研究は、構造に基づいた分子糊設計の基礎になっています。これらのアプローチにより、**表 4** に示すような、さまざまな高活性かつ選択的な分子糊の発見と検証が可能になっています。

表 4. 分子糊型分解誘導剤の探索とデザイン設計

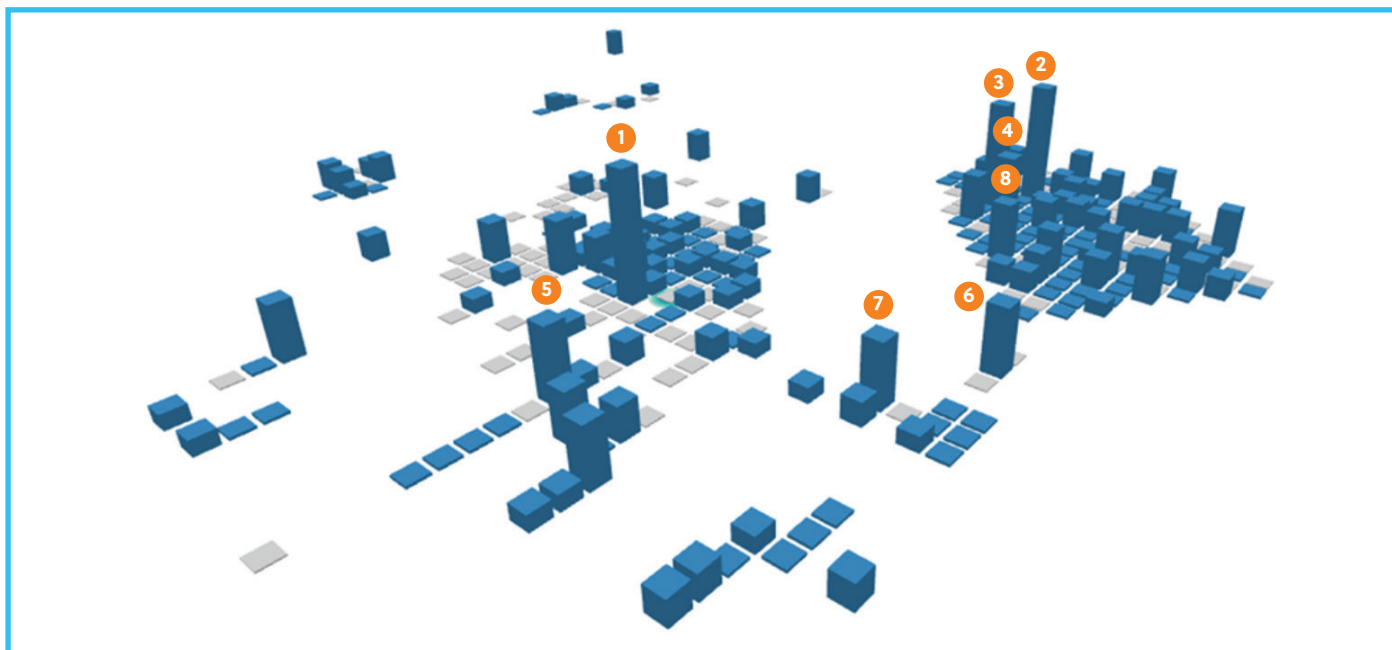
初期探索	足場の定義	最適化	検証
<ul style="list-style-type: none"> - 偶発的²² - HTS (ハイスループット・スクリーニング)^{27,39,40} - データマイニング^{40,41} 	<ul style="list-style-type: none"> - 結晶学^{42,43} - 分子ドッキング^{44,45} - 構造活性相関 (SAR) 研究^{44,46,47} 	<ul style="list-style-type: none"> - 骨格類似体のタンパク質間相互作用アッセイ⁴⁶ - 骨格類似体の E3 リガーゼ依存活性アッセイ^{44,47} 	<ul style="list-style-type: none"> - 結合アッセイ⁴⁸ - 標的分解を検証する生化学的方法^{47,49} - 細胞ベースの活性アッセイ⁴⁶ - 分子ドッキング解析⁴⁷ - 結晶学^{48,50}

サリドマイドが分子糊であることが明らかになったのは、最初に治療薬として開発されてから（しかも深刻な催奇形作用があることがわかるわけですが）、かなり後のことです^{22,31,42,43,51,52}。これによる有効性により、E3リガーゼに基づく標的タンパク質分解という治療戦略コンセプトが証明され、そして新たな分子糊やE3リガーゼ、そしてその新基質ターゲットの探索が始まります。催奇形性を抑えた上で効果が強化され、より優れた標的特異性を有する有望なサリドマイドベースの

類似体が、現在前臨床段階から第 II 相臨床段階まで開発が進んでいます。これらの類似体には、CC-122⁴⁷、CC-220⁵⁰、CC90009⁴⁶、CC-92480⁵³、ZXH-1-161⁴⁷ および SJ6986⁴⁴ が含まれます。SciFinderⁿ⁵⁴ の ChemScape ソフトウェアを使用し、サリドマイドと 90%以上の類似性のある化合物について CAS 特許コンテンツコレクションの構造類似性解析を行ったところ、サリドマイドベースの類似体に関連する最近の特許がかなり多いことが示されました (**図 7**)。

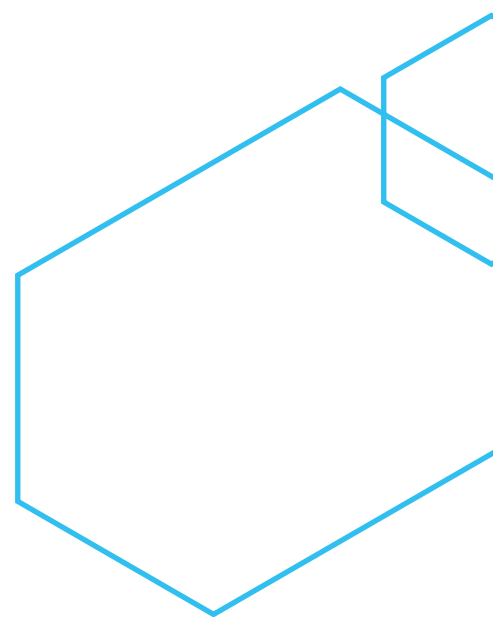


タンパク質分解誘導剤として使用されるサリドマイドとの類似性限界 90% 以内の化合物の Chemscape マップ (SciFinder[®])



化合物の CAS 登録番号	化学構造	特許件数
1 50-35-1 (サリドマイド)	<chem>O=C1NC(=O)c2ccccc12</chem>	1,060
2 191732-72-6 (レナリドミド)	<chem>Nc1ccc2c(c1)nc(=O)[nH]c2=O</chem>	962
3 19171-19-8 (ポマリドミド)	<chem>O=C1NC(=O)c2ccccc12</chem>	496
4 5054-59-1	<chem>Oc1ccc2c(c1)nc(=O)[nH]c2=O</chem>	104
5 64567-60-8	<chem>Oc1ccc2c(c1)nc(=O)[nH]c2=O</chem>	39
6 1061604-41-8	<chem>Oc1ccc2c(c1)nc(=O)[nH]c2=O</chem>	28
7 191732-76-0	<chem>Nc1ccc2c(c1)nc(=O)[nH]c2=O</chem>	24
8 191732-70-4	<chem>Nc1ccc2c(c1)nc(=O)[nH]c2=O</chem>	23

図 7. タンパク質分解誘導剤として使用されていたサリドマイドとの類似性限界 90% 以内の化合物を SciFinder[®] で検索すると、219 の化合物がヒットしました。図の行は、それぞれがひとつの化合物を表し、上位 8 つは数字で示されています。2 本の柱の間の距離は、その 2 つの化合物の類似性を反映しています。柱の高さは、分子糊の開発において、その化合物に関連する特許件数を表しています。



結晶化と変異解析により、CRBN とサリドマイドおよびその類似体（レナリドミドやポマリドミドを含む）との相互作用が理解できるようになりました^{42,43}。主なファーマコフォア構造は保存グルタルイミド環で、CRBN に結合し、2 つの CRBN β シートと C2 および C6 のカルボニルとの間の疎水性結合腔を占めています。さらに N1 のアミドが CRBN と水素結合を形成します。この理解が、構造に基づいた新しい分子糊の設計の基礎となっています。

分子糊の特異性と効力を最適化する取り組みの結果、Bristol Myers Squibb (BMS)/Celgene 社の第 2 世代の化合物 CC-122、CC-220、CC-885 などの有望な新規抗腫瘍剤が誕生しました^{49,55,56}。これらは、CRBN 結合の主要なファーマコフォアであるグルタルイミド環を保持したまま、溶媒に露出した環のバリエーションにより、的を絞ったコンビナトリアルライブラリーの一部として合成されました。CC-122 では、プロテアソーム依存的なタンパク質の分解が見られる一方、CC-220 はレナリドミドやポマリドミドよりも高い親和性で CRBN に結合します⁴⁹。CC-885 の貧弱な毒性プロファイルを改善するために、BMS/Celgene 社は、正常細胞と比較して幅広い AML 細胞株のパネルに対して抗増殖作用のある類似体を開発しました。SAR 研究では、CC-885 を構造テンプレートとして使用することで良好な *in vitro* 選択指数を維持するジフルオロアセトアミドリンカーの骨格を定義しました⁴⁶。最近、30 の骨格を持つ 415 化合物に的を絞った化学ライブラリーからセレブロン E3 リガーゼ調節薬 (CELMoD) SJ6986 が発見されたことにより、表現型スクリーニングの前に、*in silico* 分子ドッキング解析と物理化学的記述子の評価によってライブラリーを評価することの有用性が示されました⁵⁷。

分子糊の候補が同定されたら、その治療特異性と効力をさらに検証する必要があります。検証において、その作用機序と機能的生体活性を判断します。リード CELMod の化学的相互作用を確認する検証アッセイには、以下があります。結晶構造解析⁴⁸、ドッキング解析⁴⁴、蛍光偏光アッセイ⁴⁴、TR-FRET⁴⁷、そして共沈⁴⁸ またはプルダウンアッセイ⁴⁸ などです。分解の標的は、免疫プロット法^{44,46,47}、ケミルミネッセン

スのアッセイ⁵⁰ および発現プロテオーム解析^{44,47,49} により検証されています。対象の CELMod の細胞活性を確認する方法としては、リード化合物の細胞株の特異性、効力そして治療価値を検証する、特定の細胞株を用いた抗増殖性アッセイなどがあります^{44,46}。

E3 コビキチンリガーゼは、デグロンを通して基質を認識します。これは、コビキチンリガーゼの基質レセプターとの相互作用に必要なかつ十分な一次タンパク質配列の短い部分です⁵⁸。ケモプロテオミクスは、有利なデグロン特性を持つタンパク質をヒトプロテオームから同定する有用なアプローチを提供するため、それらの標的は、CRBN にリクルートするための実行可能な候補になります⁵⁹。最適なディグレーダーの供給源は、既存の重点的な化学ライブラリーコレクションの中や、または新しい CRBN 新基質結合腔空間内での化学的実現可能性と空間的多様性を考慮して編成された、新しい *in silico* 支援のカスタム設計化学ライブラリーの構築を通じて探すことができる可能性があります⁴²。こういった手法は、CAS SciFinder[®] のリソースを活用すれば大幅に強化できます。これは包括的な化学データベースの形で、最新かつ正確な物資および反応情報、化学構造、物性、実験スキーム、規制情報を提供するものです⁵⁴。

新しい分子糊を同定する別の手法として、DNA エンコード化学ライブラリー (DECL) テクノロジーを用いる方法があります⁶⁰⁻⁶⁵。この方法では、候補低分子を化合物に関する読み取り可能な情報を持つ DNA 配列と共有結合させます。この「DNA タグ付け」により、膨大な数の化学合成された薬らしい化合物を効率的に合成、処理、そして調査できるようになります。DNA エンコードライブラリーを形成するこれら数十億の化合物はタンパク質との結合でスクリーニングでき、数多くの生物活性化合物がこの方法で同定されています。これら化合物の一部は、標的タンパク質上で未知のアロステリック結合部位を検出しているほか、複雑な生態の解明に使用されたものもあります。昨今の化合物設計および選択法の改良によって、分子糊を含むタンパク質結合化合物の探索における DECL の価値と可能性は高まっています^{61,62,65}。



最近発見された分子糊、E3 ユビキチンリガーゼと標的タンパク質

最も研究されている分子糊は、E3 リガーゼ CRBN を結合する低分子と、DCAF15 とエンゲージするアリアルスルホンアミドです^{66,67}。その他の分子糊はさまざまな作用機序でタンパク質分解を誘導します。これには、オートファジーを介したタンパク質分解、タンパク質間相互作用の安定化、KRAS 変異体の阻害、微小管重合の安定化、PI3K 阻害、FKBP12 タンパク質結合、そして mTOR 阻害などがあります。分子糊の既知の種類と構造の数は、すでに相当数になっており、さらに増加しています。表 5 に、これらのタイプの概要、例および CAS 登録番号を示します。分子糊にはさまざまな種類、および標的のタンパク質があることから、多くの種類のがんや自己免疫疾患、そして神経変性疾患など、幅広い疾患に対して潜在的影響があります。また、従来ア

ンドラッグブル（創薬の対象とすることが不可能）だった標的に対してさまざまな作用機序が広範囲に対応していることも示しており、分子糊に対する研究者の関心が近年急速に高まっていることもこれを物語っています。発見された分子糊の大半は E3 リガーゼを利用して標的タンパク質を分解するものの、中には E3 を利用せず、オートファゴソームのテザリング、タンパク質間相互作用の安定化、KRAS 変異体の阻害など、他の機構を利用するものも出現しています。さらに、シクロスポリン A やルプキニスなど、抗炎症作用を持つ特定の天然分子接着剤も同定されています。こういった進展は、分子糊アプローチの拡大という重要な側面と、潜在的な活動範囲の多様化を表しています。

表 5. 分子糊の発見と活用 タンパク質分解誘導剤の種類に関する詳細は cas.org/molecularglue を参照

タンパク質分解誘導剤の種類	説明	例： CAS 登録番号 (CAS RN [®])
標的タンパク質分解誘導剤を利用した E3 リガーゼ		
転写因子 IKZF1 および IKZF3 の分解	リンパ球系譜転写因子 - 多発性骨髄腫における悪性形質細胞の生存に重要な制御因子 - これはドラッグブルな結合ポケットがないためアンドラッグブルとされている。	Revlimid: 191732-72-6 ³⁴ サリドマイド: 50-35-1 ⁵² Pomalyst: 19171-19-8 ³⁹
サイクリン K および CDK12 の分解	ヒト腫瘍形成におけるサイクリン E1 過剰発現腫瘍を治療する創薬標的。	CR8: 294646-77-8 ⁶⁸ Glue01: 1226443-41-9 ⁶⁹ HQ005: 2750644-31-4 ⁴⁰
カゼインキナーゼ 1α (CK1α) の分解	自己免疫疾患、神経変性疾患、がんに関与するさまざまなシグナル伝達経路を制御する CK1 ファミリーのタンパク質のひとつ。	FPFT-2216: 2367619-87-0 ⁷⁰ TMX-4116: 2766385-56-0 ⁷¹
G1-S 相転移タンパク質 1 (GSPT1) の分解	翻訳終結因子 GSPT1 は、数種のがんで過剰発現し、発がん性がある。	Eragidomide: 1860875-51-9 ¹⁰ BTX-1188: CAS RN [®] は未定 ⁷² MG-277: 2411085-89-5 ⁷³
Sal-like protein 4 (SALL4) の分解	SALL4 は spalt-like の発生転写因子で、四肢の発生に重要である。サリドマイドとその誘導体は SALL4 の分解を誘導する。よって、観察された先天性異常の原因である可能性が高い。	サリドマイド: 50-35-1 ⁵¹ ポマリドミド: 19171-19-8 ⁵¹ レナリドミド: 191732-72-6 ⁵¹
RNA 結合モチーフタンパク質 39 (RBM39) の分解	転写の共同制御と代替 RNA スプライシングに関与する RNA 結合タンパク質。	Indisulam: 165668-41-7 ⁷⁴ E7820: 289483-69-8 ⁷⁵ dCeMM1: 118719-16-7 ³⁴
β-カテニンの分解	多くの疾患に関与しているとされているにもかかわらず、発がん性の転写因子は標的化するのが極めて困難なタンパク質。	NRX-252114: 2763260-39-3 ²⁷ NRX-252262: 2438637-61-5 ²⁷
腫瘍タンパク質 p53 の安定化と活性化	腫瘍抑制因子として動作する。つまり、細胞が無秩序に増殖しないようにすることで細胞分裂を制御する。	Asukamycin: 61116-33-4 ³⁴ Manumycin: 52665-74-4 ⁷⁶
BCL6 タンパク質の分解	BCL6 タンパク質を標的とするのは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の治療に有効な手法である。	BI-3802: 2166387-65-9 ⁷⁷ CCT369260: 2253878-44-1 ⁷⁸

表 5. 分子糊の発見とその活用 タンパク質分解の種類に関する詳細は cas.org/molecularglue を参照

タンパク質分解誘導剤の種類	説明	例： CAS 登録番号 (CAS RN®)
非 E3 リガーゼ分子糊		
オートファジーによるタンパク質分解	オートファゴソームのテザリング化合物 (ATTEC)、これは POI とオートファゴソームタンパク質 LC3 の直接結合により、POI をオートファゴソームにテザー係留する分子糊の一種である。	10O5: 220904-83-6 ³⁷ 8F20: CAS RN® 該当なし ³⁷ AN1: 486443-73-6 ²⁸ AN2: 7758-73-8 ²⁸
タンパク質間相互作用安定剤	<ul style="list-style-type: none"> - 14-3-3 タンパク質の安定化：数百のタンパク質の制御に關与するアダプタータンパク質の高度に保存されたクラス。 - MAX ホモ二量体安定化：増殖、分化、アポトーシスなどさまざまな細胞機能を仲介する。 - MEK サブ複合体安定化：MEK と結合するが、複合体界面で Ras のキナーゼ抑制因子 (KSR) とも關与する。 	Raf, p53, Cdc25, Cdk2、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) : CAS RN® 該当なし ⁷⁹ KI-MS2-008 : CAS RN® 該当なし ⁸⁰ Trametinib: 871700-17-3 ⁸¹
KRAS 変異体阻害	非小細胞肺癌 (NSCLC) を含む固形がんで頻繁にみられる発がん促進因子であり、RM-018 や RM-108 のような分子糊など、これまでは「アンドラッグアブル」な標的と考えられていた。	RM-018: 2641993-55-5 ⁸² RMC-6291: CAS RN® 該当なし ⁸³
チューブリン重合安定化	特に β チューブリンヘテロ二量体からの安定した微小管の集合を促進し、その解重合を阻害することによって細胞分裂を防ぐ。	Discodermolide: 127943-53-7 ⁸⁴ パクリタキセル : 33069-62-4 ⁸⁵
PI3K 阻害	腫瘍細胞の増殖に中心的な役割を果たす。p110 α は最も頻繁に変異するサブユニット。	Fusicoccin A: 20108-30-9 ⁸⁶ Epibestatin: 61046-23-9 ⁸⁷ Trametinib: 871700-17-3 ⁸¹
FK506 結合タンパク質の結合	カルシニューリン、mTOR、CEP250 の 3 つの標的タンパク質と結合し、結合部位で異なるアミノ酸残基と特異的に相互作用する。	FK506: 104987-11-3 ⁸⁸ Rapamycin: 53123-88-9 ⁸⁹ FK1012: 152406-17-2 ⁹⁰
天然の分子糊分解誘導剤		
各種の分子糊分解誘導剤	分子糊としての作用があることが発見されたいくつかの天然化合物。例えば、シクロフィリン 18 (Cyp18)-CsA 複合体に結合し、T細胞のサイトカイン転写を阻害するシクロスポリン A やボクロスポリン、T細胞や B細胞の増殖を阻害するサングライフリン A など。	シクロスポリン A: 59865-13-3 ⁹¹ ルブキニス : 515814-01-4 ⁹² サングライフリン A: 187148-13-6 ⁹³

企業や機関による分子糊治療の開発とそれぞれが対象としている疾患

潜在的な分子糊はこれまで多く同定されてきている一方、臨床での治療効果が評価されたものは非常に少なく、規制当局の承認を受けたものはさらに少ないのが現状です。分子糊治療薬を前臨床開発している有望な企業の一部を表 6 に示します。これらは主に、アンメットな臨床ニーズが相当高い各種のがん、神経変性疾患、炎症性疾患への使用を目的としています。これらの企業は主に米国とヨーロッパに拠点があります。



表 6. 分子糊治療薬が前臨床開発中の企業

組織名	ハイライト
Ranok (中国・杭州)	候補薬「RNK05047」、固形がんおよびリンパ腫の治療薬として 2022 年前半に臨床試験を開始 ⁹⁴
Monte Rosa Therapeutics (米国マサチューセッツ州 ボストン)	GSPT1 を標的としたがん治療リードプログラム、およびそれに続く流れで IND 取得のための活動を開始。IND 申請は 2022 年半ばに FDA に提出される予定。固形腫瘍と液状腫瘍、自己免疫疾患、血液疾患などを標的としたその他の分子接着剤は創薬段階。 ⁹⁵
Plexium、Amgen と提携 (米国カリフォルニア州 サンディエゴ)	免疫疾患およびがんの治療を目的とした IKZF2 を標的とするセレブロン分子糊がリード最適化段階。公開された新規 E3 リガーゼ分子接着剤および未公開の提携分子糊プログラムは創薬段階 ⁹⁶
Frontier Medicines、AbbVie と 提携 (米国カリフォルニア州 サンフランシスコ)	難治性の免疫およびがんの標的に対する低分子共有結合薬が創薬段階。 ⁹⁷
f5 Therapeutics (米国 カリフォルニア州サンディエゴ)	肝細胞がん、乳がん、肺がん、頭頸部がん、大腸がん、胃がん、多発性硬化症、関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎、そして肝線維症のための分子候補のパイプラインがある。 ⁹⁸
Ambagon Therapeutics、 BMS そして Merck と提携 (米国カリフォルニア州 サンカルロス)	5 つの早期発見がん治療化合物が創薬段階。同社は遺伝子のシグナル伝達と発現をはじめ、細胞周期を乱すなどその他のがんの原因となる異常調節を標的としており、2023 年第 2 四半期までには開発候補薬を最低ひとつ用意する予定になっている。 ⁹⁹
Captor (ポーランド、ヴロツワフ)	肝細胞がんおよび自己免疫液性腫瘍の治療薬候補。 ¹⁰⁰
Amphista Therapeutics (英国ロンドン)	ユビキチン E3 リガーゼのセレブロン使用からの移行を目指す。最初のがん治療に重点を置き、将来的には神経疾患、神経変性疾患、免疫疾患や、その他アンメットメディカルニーズが高い分野の治療にも手を広げる可能性がある。 ¹⁰¹
Dunad Therapeutics (英国ケンブリッジ)	中枢神経系がアクセスしやすい治療法を活用する創薬段階。 ¹⁰²
Proxygen、Boehringer Ingelheim と提携 (オーストリア、ウィーン)	肺がんおよび消化管がん治療の創薬段階。 ¹⁰³
Neomorph、Dana Farber Cancer Institute と提携 (米国 カリフォルニア州サンディエゴ)	アンドラッグダブル (創薬の対象とすることが不可能) な標的に対する分子糊開発パイプラインを進展させるためのフェーズ。 ¹⁰⁴
Seed Therapeutics、Lilly と 提携 (米国ニューヨーク州 ニューヨーク)	がん、神経変性疾患および感染症の治療のための分子糊パイプライン候補の創薬段階。リード化合物は癌遺伝子 KRAS を標的としている。 ¹⁰⁵
Pin Therapeutics (韓国、ソウル)	創薬段階。 ¹⁰⁶
Venquis Therapeutics (米国カリフォルニア州 サンディエゴ)	がんおよび変性疾患に対する創薬段階。 ¹⁰⁷
IRB Barcelona、Almirall と提携 (スペイン、バルセロナ)	皮膚疾患治療のための創薬段階。 ¹⁰⁸
Shanghai Dage Biomedical Technology Co., Ltd. (中国、上海)	がん、炎症性疾患、および代謝性疾患の標的を対象とする分子糊のパイプライン。がん分子糊候補がリード最適化段階。 ¹⁰⁹
Triana Biomedicines (米国 マサチューセッツ州ウォルサム)	対処が不十分な疾患を治療するために合理的に設計された分子糊パイプラインを確立するため 2022 年 4 月より開始。 ¹¹⁰
Evotec、BMS と提携 (ドイツ・ハンブルグ)	分子糊分解誘導薬のパイプラインを開発するための創薬段階。 ¹¹¹

他のいくつかの企業にも、いくつもの有望な分子糊化合物が各種臨床開発段階にあり、それらはさまざまな固形・液状腫瘍、そして全身性エリテマトーデスなどの炎症性疾患や自己免疫疾患の治療を目的としています（図 8）。中には、単一の疾患や治療領域に対する分子糊を開発している企業もあります。Bristol-Myers Squibb 社やエーザイ社など、複数の疾患の適応症に対して開発を進めている企業も存在します。

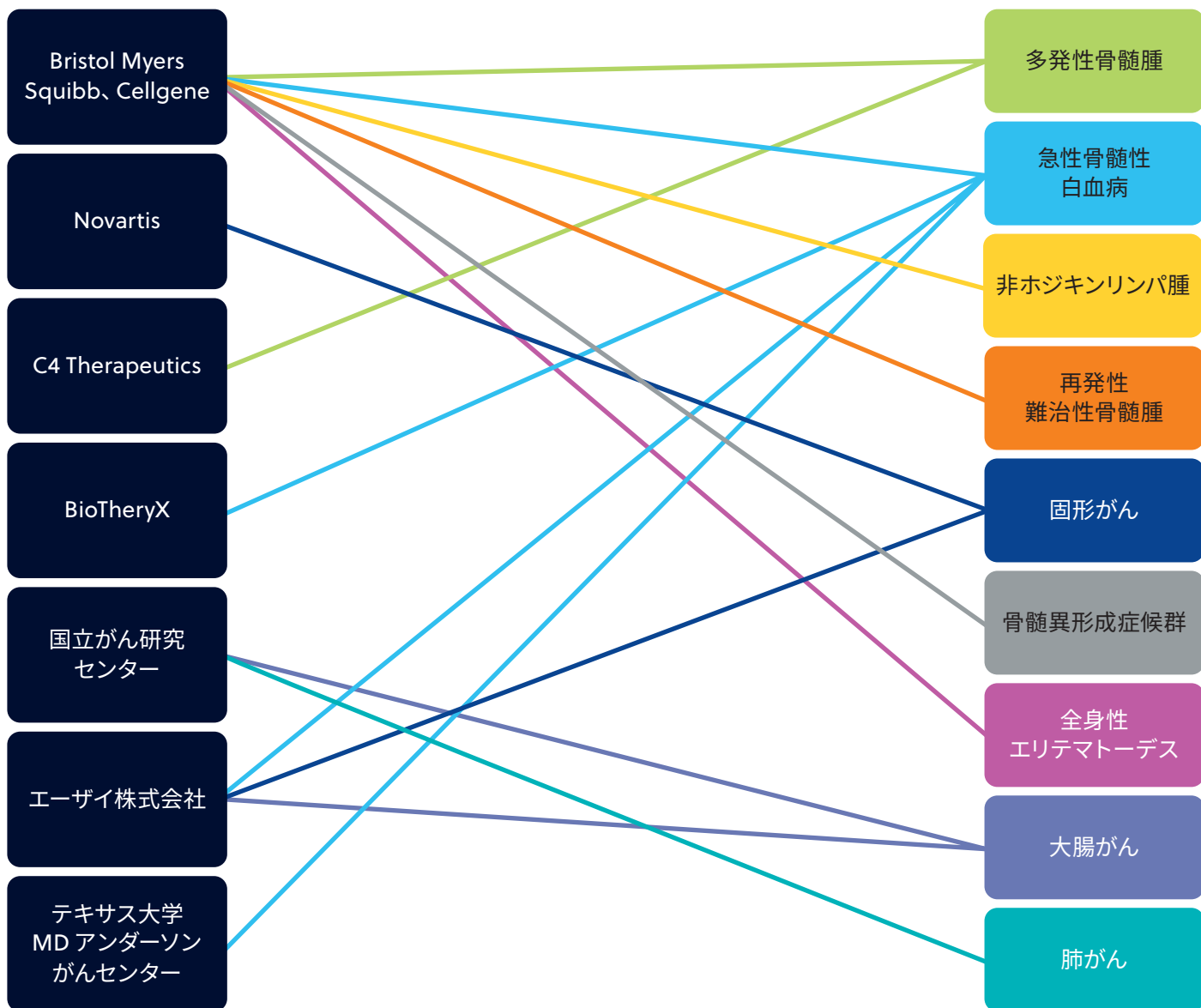
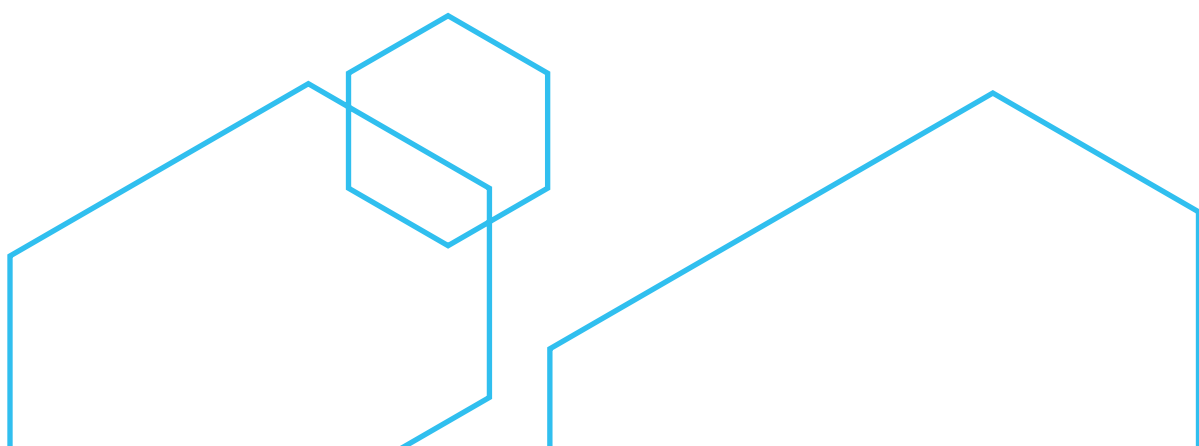


図 8. 臨床開発パイプラインに分子糊がある企業および研究組織と、それぞれが対象としている疾患



最近の注目すべき分子糊の特許

CAS コンテンツコレクションでのサーチによれば、分子糊に関連する特許の数が増えていることがわかります。これら大部分は、大規模な化合物ライブラリーとその合成経路に加え、それぞれの *in vitro* および *in vivo* での試験結果を網羅しています。最近の注目すべき特許およびその発案者には、以下などがあります。WO 2021/053555 は、Novartis 社（スイス、バーゼル）が申請したもので、CRBN 複合体に結合して特異性を変化させ、不特定のタンパク質のコビキチン化と分解を誘導する 18 種類の化合物に関するものです。別の特許 WO 2021/249517 は、National Institute of Biological Sciences（中国、北京）によるもので、DDB1-CUL4-RBX1 の修飾 CDK12 タンパク質結合 DDB1 を作り出すサイクリン K のポリコビキチン化と

分解を誘発する 31 の分子糊について出願されました。ダナファーバーがん研究所（米国マサチューセッツ州ボストン）が出願した特許 WO2020/006264 は、免疫調節活性を有する CRBN に対する 61 個のリガンドに関するものです。さらに、4'-O 置換イソインドリン誘導体化合物については Celgene Corporation（米国ニュージャージー州サミット）が特許 WO 2008/115516 を、そしてアルギニノコハク酸合成酵素などのタンパク質のリクルートおよび／またはコビキチン化および／または分解を通じて疾患を治療する薬剤については、Orionis Biosciences（ベルギー、アントワープ）が WO 2021/126805 を出願しています。分子糊関連のその他の特許については、cas.org/molecularglue を参照してください。



要旨および結論

標的タンパク質分解誘導は、創薬のアプローチとして最近台頭してきたもので、大きな可能性を見せています¹⁻³。過去10年間、PROTACと分子糊は、その治療の可能性を認めた多くの製薬会社や研究機関から、大きな感動と関心を集めてきました^{25,32,77,89}。分子糊による結合は、一価の低分子によってE3リガーゼの作用を再プログラムするという、新しいモダリティ提案となっています。このアプローチは、多くの重篤な疾患において、従来アンドラッグブル（創薬の対象とすることが不可能）とされてきた標的タンパク質を分解できる新しい可能性を生み出しています^{4,5}。CASコンテンツコレクションでの調査でも、こういった低分子を通じたタンパク質分解の誘導が、有望な治療パラダイムとして広く注目されており、また関心が高まっていることがわかります。CASの解析で同定された分子糊は、主にセレブロンE3リガーゼを使っているものである一方、この手法に留まることなく、別の酵素系を利用する取り組みがなされています。この傾向は、利用可能な分子糊の範囲を大幅に拡大し、その有効性を高める可能性を秘めています。

分子糊の作用機序と設計原則に対する理解は不完全なものにとどまっています。よって、これら化合物をより適切に設計しそして利用するには、高度な研究が不可欠です^{32,35,37,89}。現在の新規分子糊の探索方法は、集中的なハイスループットスクリーニングと、それに続く系統的検証に大きく依存しています³²。効率的な

合理的設計戦略が欠如しているため、より効率的な新規化合物の開発や、さまざまな適応症に対するそれらの評価と検証の妨げとなることが考えられます。分子糊によって誘導されるタンパク質間相互作用複合体の結合様式をモデル化し、そして予測する新しい計算ツールを開発することにより、バーチャルスクリーニングや構造に基づいた新しい分子接着剤の合理的な設計にとって、貴重なアプローチとなるかもしれません⁴⁵。結晶化の分野における進展や、タンパク質ドッキングをより良く理解することにより、分子糊の開発はさらに向上するはずで^{27,87,89}。加えて、DECL技術が出現したことで、それが化合物設計で更なる発展をもたらせば、何十億もの候補分子を標的タンパク質との結合のために迅速にスクリーニングすることができるようになります^{61,62,65}。こういった進展により、偶然に頼る方法から合理的な設計への移行が可能になっています³⁴。

CASコンテンツコレクションに見られる公開済みの論文や特許から見るに、全般的には分子糊のメカニズムに関する知識が急速に進歩していること、また治療特性のある潜在的に有用な化合物の数も増加していることを示しています。こういった化合物と、それらが結合するタンパク質の構造生物学そして医薬品化学を解明することは、分子糊を使った標的タンパク質分解戦略を臨床において価値ある実用的な応用へと進展させるためには不可欠です。



参考文献

1. Burslem, G. M.; Crews, C. M. Small-Molecule Modulation of Protein Homeostasis. *Chem Rev.* **2017**, *117* (17), 11269-11301.
2. Cromm, P. M.; Crews, C. M. Targeted Protein Degradation: from Chemical Biology to Drug Discovery. *Cell Chem Biol.* **2017**, *24* (9), 1181-1190.
3. Lai, A. C.; Crews, C. M., Induced protein degradation: an emerging drug discovery paradigm. *Nat Rev Drug Discov.* **2017**, *16* (2), 101-114.
4. Burslem, G. M.; Crews, C. M. Proteolysis-Targeting Chimeras as Therapeutics and Tools for Biological Discovery. *Cell.* **2020**, *181* (1), 102-114.
5. Chen, Y. J.; Wu, H.; Shen, X. Z. The ubiquitin-proteasome system and its potential application in hepatocellular carcinoma therapy. *Cancer Lett.* **2016**, *379* (2), 245-252.
6. Jevtic, P.; Haakonsen, D. L.; Rape, M. An E3 ligase guide to the galaxy of small-molecule-induced protein degradation. *Cell Chem Biol.* **2021**, *28* (7), 1000-1013.
7. Rape, M. Ubiquitylation at the crossroads of development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2018**, *19* (1), 59-70.
8. Burslem, G. M.; Smith, B. E.; Lai, A. C.; Jaime-Figueroa, S.; McQuaid, D. C.; Bondeson, D. P.; Toure, M.; Dong, H.; Qian, Y.; Wang, J.; et al. The Advantages of Targeted Protein Degradation Over Inhibition: An RTK Case Study. *Cell Chem Biol.* **2018**, *25* (1), 67-77 e3.
9. He, M.; Lv, W.; Rao, Y. Opportunities and Challenges of Small Molecule Induced Targeted Protein Degradation. *Front Cell Dev Biol.* **2021**, *9*, 685106.
10. Mullard, A., Targeted protein degraders crowd into the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* **2021**, *20* (4), 247-250.
11. Bond, M. J.; Crews, C. M. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) come of age: entering the third decade of targeted protein degradation. *RSC Chem Biol.* **2021**, *2* (3), 725-742.
12. He, Y.; Khan, S.; Huo, Z.; Lv, D.; Zhang, X.; Liu, X.; Yuan, Y.; Hromas, R.; Xu, M.; Zheng, G.; et al. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) are emerging therapeutics for hematologic malignancies. *J Hematol Oncol.* **2020**, *13* (1), 103.
13. Kenten, J. H.; Roberts, S. F. Controlling protein levels in eucaryotic organisms. US6306663, 1999.
14. Sakamoto, K. M.; Kim, K. B.; Kumagai, A.; Mercurio, F.; Crews, C. M.; Deshaies, R. J. Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2001**, *98* (15), 8554-8559.
15. Hon, W. C.; Wilson, M. I.; Harlos, K.; Claridge, T. D.; Schofield, C. J.; Pugh, C. W.; Maxwell, P. H.; Ratcliffe, P. J.; Stuart, D. I.; Jones, E. Y. Structural basis for the recognition of hydroxyproline in HIF-1 alpha by pVHL. *Nature.* **2002**, *417* (6892), 975-978.
16. Min, J. H.; Yang, H.; Ivan, M.; Gertler, F.; Kaelin, W. G., Jr.; Pavletich, N. P. Structure of an HIF-1alpha-pVHL complex: hydroxyproline recognition in signaling. *Science.* **2002**, *296* (5574), 1886-1889.
17. Schneekloth, A. R.; Pucheault, M.; Tae, H. S.; Crews, C. M. Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics. *Bioorg Med Chem Lett.* **2008**, *18* (22), 5904-5908.
18. Bondeson, D. P.; Mares, A.; Smith, I. E.; Ko, E.; Campos, S.; Miah, A. H.; Mulholland, K. E.; Routly, N.; Buckley, D. L.; Gustafson, J. L.; Zinn, N.; et al. Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs. *Nat Chem Biol.* **2015**, *11* (8), 611-617.
19. Buckley, D. L.; Van Molle, I.; Gareiss, P. C.; Tae, H. S.; Michel, J.; Noblin, D. J.; Jorgensen, W. L.; Ciulli, A.; Crews, C. M. Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1alpha interaction. *J Am Chem Soc.* **2012**, *134* (10), 4465-4468.

20. Itoh, Y.; Ishikawa, M.; Naito, M.; Hashimoto, Y. Protein knockdown using methyl bestatin-ligand hybrid molecules: design and synthesis of inducers of ubiquitination-mediated degradation of cellular retinoic acid-binding proteins. *J Am Chem Soc.* **2010**, *132* (16), 5820-6.
21. Geiger, T. M.; Schäfer, S. C.; Dreizler, J. K.; Walz, M.; Hausch, F. Clues to molecular glues. *Curr. Res. Chem. Biol* **2022**, *2*.
22. Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science.* **2010**, *327* (5971), 1345-1350.
23. Itoh, Y.; Kitaguchi, R.; Ishikawa, M.; Naito, M.; Hashimoto, Y. Design, synthesis and biological evaluation of nuclear receptor-degradation inducers. *Bioorg Med Chem.* **2011**, *19* (22), 6768-78.
24. Rodriguez-Gonzalez, A.; Cyrus, K.; Salcius, M.; Kim, K.; Crews, C. M.; Deshaies, R. J.; Sakamoto, K. M. Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer. *Oncogene.* **2008**, *27* (57), 7201-7211.
25. Sakamoto, K. M.; Kim, K. B.; Verma, R.; Ransick, A.; Stein, B.; Crews, C. M.; Deshaies, R. J. Development of PROTacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation. *Mol Cell Proteomics.* **2003**, *2* (12), 1350-1358.
26. Schneekloth, J. S., Jr.; Fonseca, F. N.; Koldobskiy, M.; Mandal, A.; Deshaies, R.; Sakamoto, K.; Crews, C. M. Chemical genetic control of protein levels: selective in vivo targeted degradation. *J Am Chem Soc.* **2004**, *126* (12), 3748-3754.
27. Simonetta, K. R.; Taygerly, J.; Boyle, K.; Basham, S. E.; Padovani, C.; Lou, Y.; Cummins, T. J.; Yung, S. L.; von Soly, S. K.; Kayser, F.; et al. Prospective discovery of small molecule enhancers of an E3 ligase-substrate interaction. *Nat Commun.* **2019**, *10* (1), 1402.
28. Li, H.; Dong, J.; Cai, M.; Xu, Z.; Cheng, X. D.; Qin, J. J. Protein degradation technology: a strategic paradigm shift in drug discovery. *J Hematol Oncol.* **2021**, *14* (1), 138.
29. Gao, S.; Wang, S.; Song, Y. Novel immunomodulatory drugs and neo-substrates. *Biomark Res* **2020**, *8*, 2.
30. Kronke, J.; Udeshi, N. D.; Narla, A.; Grauman, P.; Hurst, S. N.; McConkey, M.; Svinkina, T.; Heckl, D.; Comer, E.; Li, X.; et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science.* **2014**, *343* (6168), 301-305.
31. Stewart, A. K. Medicine. How thalidomide works against cancer. *Science* **2014**, *343* (6168), 256-257.
32. Bekes, M.; Langley, D. R.; Crews, C. M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat Rev Drug Discov.* **2022**, *21* (3), 181-200.
33. Benet, L. Z.; Hosey, C. M.; Ursu, O.; Oprea, T. I. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv Drug Deliv Rev.* **2016**, *101*, 89-98.
34. Dong, G.; Ding, Y.; He, S.; Sheng, C. Molecular Glues for Targeted Protein Degradation: From Serendipity to Rational Discovery. *J Med Chem.* **2021**, *64* (15), 10606-10620.
35. Sygnature Discovery. Devil in a glue dress – molecular glues in targeted protein degradation. <https://www.sygnaturediscovery.com/news-and-events/blog/devil-in-a-glue-dress-molecular-glues-in-targeted-protein-degradation/> (accessed 2022-05-22).
36. Lim, S.; Khoo, R.; Peh, K. M.; Teo, J.; Chang, S. C.; Ng, S.; Beilhartz, G. L.; Melnyk, R. A.; Johannes, C. W.; Brown, C. J.; et al. bioPROTACs as versatile modulators of intracellular therapeutic targets including proliferating cell nuclear antigen (PCNA). *Proc Natl Acad Sci USA.* **2020**, *117* (11), 5791-5800.
37. Alabi, S. Novel Mechanisms of Molecular Glue-Induced Protein Degradation. *Biochemistry.* **2021**, *60* (31), 2371-2373.
38. CAS. CAS Content. <https://www.cas.org/about/cas-content> (accessed 2022-05-16).



39. Mayor-Ruiz, C.; Bauer, S.; Brand, M.; Kozicka, Z.; Siklos, M.; Imrichova, H.; Kalthener, I. H.; Hahn, E.; Seiler, K.; Koren, A.; et al. Rational discovery of molecular glue degraders via scalable chemical profiling. *Nat Chem Biol.* **2020**, *16* (11), 1199-1207.
40. Lv, L.; Chen, P.; Cao, L.; Li, Y.; Zeng, Z.; Cui, Y.; Wu, Q.; Li, J.; Wang, J. H.; Dong, M. Q.; et al. Discovery of a molecular glue promoting CDK12-DDB1 interaction to trigger cyclin K degradation. *Elife* **2020**, *9*.
41. Slabicki, M.; Kozicka, Z.; Petzold, G.; Li, Y. D.; Manojkumar, M.; Bunker, R. D.; Donovan, K. A.; Sievers, Q. L.; Koepfel, J.; Suchyta, D.; et al. The CDK inhibitor CR8 acts as a molecular glue degrader that depletes cyclin K. *Nature.* **2020**, *585* (7824), 293-297.
42. Chamberlain, P. P.; Lopez-Girona, A.; Miller, K.; Carmel, G.; Pagarigan, B.; Chie-Leon, B.; Rychak, E.; Corral, L. G.; Ren, Y. J.; Wang, M.; et al. Structure of the human Cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs. *Nat Struct Mol Biol.* **2014**, *21* (9), 803-809.
43. Fischer, E. S.; Bohm, K.; Lydeard, J. R.; Yang, H.; Stadler, M. B.; Cavadini, S.; Nagel, J.; Serluca, F.; Acker, V.; Lingaraju, G. M.; et al. Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide. *Nature.* **2014**, *512* (7512), 49-53.
44. Nishiguchi, G.; Keramatnia, F.; Min, J.; Chang, Y.; Jonchere, B.; Das, S.; Actis, M.; Price, J.; Chepyala, D.; Young, B.; et al. Identification of Potent, Selective, and Orally Bioavailable Small-Molecule GSPT1/2 Degraders from a Focused Library of Cereblon Modulators. *J Med Chem* **2021**, *64* (11), 7296-7311.
45. Nowak, R. P.; DeAngelo, S. L.; Buckley, D.; He, Z.; Donovan, K. A.; An, J.; Safaei, N.; Jedrychowski, M. P.; Ponthier, C. M.; Ishoey, M.; et al. Plasticity in binding confers selectivity in ligand-induced protein degradation. *Nat Chem Biol.* **2018**, *14* (7), 706-714.
46. Hansen, J. D.; Correa, M.; Alexander, M.; Nagy, M.; Huang, D.; Sapienza, J.; Lu, G.; LeBrun, L. A.; Cathers, B. E.; Zhang, W.; Tang, Y.; Ammirante, M.; Narla, R. K.; Piccotti, J. R.; Pourdehnad, M.; Lopez-Girona, A. CC-90009: A Cereblon E3 Ligase Modulating Drug That Promotes Selective Degradation of GSPT1 for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *J Med Chem.* **2021**, *64* (4), 1835-1843.
47. Powell, C. E.; Du, G.; Che, J.; He, Z.; Donovan, K. A.; Yue, H.; Wang, E. S.; Nowak, R. P.; Zhang, T.; Fischer, E. S.; et al. Selective Degradation of GSPT1 by Cereblon Modulators Identified via a Focused Combinatorial Library. *ACS Chem Biol.* **2020**, *15* (10), 2722-2730.
48. Matyskiela, M. E.; Lu, G.; Ito, T.; Pagarigan, B.; Lu, C. C.; Miller, K.; Fang, W.; Wang, N. Y.; Nguyen, D.; Houston, J.; et al. A novel cereblon modulator recruits GSPT1 to the CRL4(CRBN) ubiquitin ligase. *Nature.* **2016**, *535* (7611), 252-257.
49. Hagner, P. R.; Man, H. W.; Fontanillo, C.; Wang, M.; Couto, S.; Breider, M.; Bjorklund, C.; Havens, C. G.; Lu, G.; Rychak, E.; et al. CC-122, a pleiotropic pathway modifier, mimics an interferon response and has antitumor activity in DLBCL. *Blood.* **2015**, *126* (6), 779-789.
50. Matyskiela, M. E.; Zhang, W.; Man, H. W.; Muller, G.; Khambatta, G.; Baculi, F.; Hickman, M.; LeBrun, L.; Pagarigan, B.; Carmel, G.; et al. A Cereblon Modulator (CC-220) with Improved Degradation of Ikaros and Aiolos. *J Med Chem.* **2018**, *61* (2), 535-542.
51. Donovan, K. A.; An, J.; Nowak, R. P.; Yuan, J. C.; Fink, E. C.; Berry, B. C.; Ebert, B. L.; Fischer, E. S. Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome. *eLife* **2018**, <https://elifesciences.org/articles/38430>.
52. Steins, M. B.; Bieker, R.; Padro, T.; Kessler, T.; Kienast, J.; Berdel, W. E.; Mesters, R. M. Thalidomide for the treatment of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* **2003**, *44* (9), 1489-1493.
53. Hansen, J. D.; Correa, M.; Nagy, M. A.; Alexander, M.; Plantevin, V.; Grant, V.; Whitefield, B.; Huang, D.; Kercher, T.; Harris, R.; et al. Discovery of CRBN E3 Ligase Modulator CC-92480 for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Med Chem.* **2020**, *63* (13), 6648-6676.
54. CAS. SciFinder-n. <https://scifinder-n.cas.org/> (アクセス日 2022-05-15)

55. Bjorklund, C. C.; Kang, J.; Amatangelo, M.; Polonskaia, A.; Katz, M.; Chiu, H.; Couto, S.; Wang, M.; Ren, Y.; Ortiz, M.; et al. Iberdomide (CC-220) is a potent cereblon E3 ligase modulator with antitumor and immunostimulatory activities in lenalidomide- and pomalidomide-resistant multiple myeloma cells with dysregulated CRBN. *Leukemia*. **2020**, *34* (4), 1197-1201.
56. Muller, G.; Man, H. W. 5-Substituted quinazolinone derivatives as antitumor agents. WO/2008/039489, 2008.
57. Network of Cancer Research. SJ6986 is a Selective and Orally Active GSPT1/2 Degradator. <https://www.cancer-research-network.com/leukemia/sj6986-is-a-selective-and-orally-active-gspt1-2-degrader/2021-07-16/> (アクセス日 2022-05-15)
58. Guharoy, M.; Bhowmick, P.; Sallam, M.; Tompa, P. Tripartite degrons confer diversity and specificity on regulated protein degradation in the ubiquitin-proteasome system. *Nat Commun*. **2016**, *7*, 10239.
59. Huang, H. T.; Dobrovolsky, D.; Paulk, J.; Yang, G.; Weisberg, E. L.; Doctor, Z. M.; Buckley, D. L.; Cho, J. H.; Ko, E.; Jang, J.; et al. A Chemoproteomic Approach to Query the Degradable Kinome Using a Multi-kinase Degradator. *Cell Chem Biol*. **2018**, *25* (1), 88-99 e6.
60. Conole, D.; J, H. H.; M, J. W., The maturation of DNA encoded libraries: opportunities for new users. *Future Med Chem*. **2021**, *13* (2), 173-191.
61. Fair, R. J.; Walsh, R. T.; Hupp, C. D. The expanding reaction toolkit for DNA-encoded libraries. *Bioorg Med Chem Lett*. **2021**, *51*, 128339.
62. Huang, Y.; Li, Y.; Li, X. Strategies for developing DNA-encoded libraries beyond binding assays. *Nat Chem*. **2022**, *14* (2), 129-140.
63. Kunig, V.; Potowski, M.; Gohla, A.; Brunschweiler, A. DNA-encoded libraries - an efficient small molecule discovery technology for the biomedical sciences. *Biol Chem*. **2018**, *399* (7), 691-710.
64. Kunig, V. B. K.; Potowski, M.; Klika Skopic, M.; Brunschweiler, A. Scanning Protein Surfaces with DNA-Encoded Libraries. *ChemMedChem*. **2021**, *16* (7), 1048-1062.
65. Sunkari, Y. K.; Siripuram, V. K.; Nguyen, T. L.; Flajolet, M. High-power screening (HPS) empowered by DNA-encoded libraries. *Trends Pharmacol Sci*. **2022**, *43* (1), 4-15.
66. Lopez-Girona, A.; Mendy, D.; Ito, T.; Miller, K.; Gandhi, A. K.; Kang, J.; Karasawa, S.; Carmel, G.; Jackson, P.; Abbasian, M.; et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*. **2012**, *26* (11), 2326-2335.
67. Zhu, Y. X.; Braggio, E.; Shi, C. X.; Bruins, L. A.; Schmidt, J. E.; Van Wier, S.; Chang, X. B.; Bjorklund, C. C.; Fonseca, R.; Bergsagel, P. L.; Orlowski, R. Z.; et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood* **2011**, *118* (18), 4771-4779.
68. Kozicka, Z.; Thoma, N. H. Haven't got a glue: Protein surface variation for the design of molecular glue degraders. *Cell Chem Biol*. **2021**, *28* (7), 1032-1047.
69. Qi, X.; Han, T.; Chen, P.; Lv, L.; Li, Y.; Cao, L.; Wu, Q.; L, J. WO2021249517 - A molecular glueregulating CDK12-DDB1 interaction to trigger cyclin K degradation. 2021.
70. Wu, T.; Yoon, H.; Xiong, Y.; Dixon-Clarke, S. E.; Nowak, R. P.; Fischer, E. S. Targeted protein degradation as a powerful research tool in basic biology and drug target discovery. *Nat Struct Mol Biol*. **2020**, *27* (7), 605-614.
71. Teng, M.; Lu, W.; Donovan, K. A.; Sun, J.; Krupnick, N. M.; Nowak, R. P.; Li, Y. D.; Sperling, A. S.; Zhang, T.; Ebert, B. L.; et al. Development of PDE6D and CK1alpha Degradators through Chemical Derivatization of FPFT-2216. *J Med Chem*. **2022**, *65* (1), 747-756.
72. Williamson, R. Degrading proteins, creating life-saving medicines. <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d43747-021-00003-3/d43747-021-00003-3.pdf> (アクセス日 2022-05-14)
73. Malta-Vacas, J.; Ferreira, P.; Monteiro, C.; Brito, M. Differential expression of GSPT1 GGCn alleles in cancer. *Cancer Genet Cytogenet*. **2009**, *195* (2), 132-142.



74. Rana, S.; Mallareddy, J. R.; Singh, S.; Boghean, L.; Natarajan, A. Inhibitors, PROTACs and Molecular Glues as Diverse Therapeutic Modalities to Target Cyclin-Dependent Kinase. *Cancers (Basel)*. **2021**, *13* (21), 5506.
75. Xu, Y.; Nijhuis, A.; Keun, H. C. RNA-binding motif protein 39 (RBM39): An emerging cancer target. *Br J Pharmacol*. **2022**, *179* (12), 2795-2812.
76. Isobe, Y.; Okumura, M.; McGregor, L. M.; et al. Manumycin polyketides act as molecular glues between UBR7 and P53. *Nat Chem Biol*. **2020**, *16* (11), 1189-1198.
77. Rana, S.; Natarajan, A. Small molecule induced polymerization of BCL6 facilitates SIAH1 mediated degradation. *Signal Transduct Target Ther*. **2021**, *6* (1), 142.
78. Kerres, N.; Steurer, S.; Schlager, S.; Bader, G.; Berger, H.; Caligiuri, M.; Dank, C.; Engen, J. R.; Ettmayer, P.; Fischerauer, B.; et al. Chemically Induced Degradation of the Oncogenic Transcription Factor BCL6. *Cell Rep*. **2017**, *20* (12), 2860-2875.
79. Hermeking, H. The 14-3-3 cancer connection. *Nat Rev Cancer*. **2003**, *3* (12), 931-943.
80. Struntz, N. B.; Chen, A.; Deutzmann, A.; Wilson, R. M.; Stefan, E.; Evans, H. L.; Ramirez, M. A.; Liang, T.; Caballero, F.; Wildschut, M. H. E.; et al. Stabilization of the Max Homodimer with a Small Molecule Attenuates Myc-Driven Transcription. *Cell Chem Biol*. **2019**, *26* (5), 711-723 e14.
81. Khan, Z. M.; Real, A. M.; Marsiglia, W. M.; Chow, A.; Duffy, M. E.; Yerabolu, J. R.; Scopton, A. P.; Dar, A. C. Structural basis for the action of the drug trametinib at KSR-bound MEK. *Nature*. **2020**, *588* (7838), 509- 514.
82. Tanaka, N.; Lin, J. J.; Li, C.; Ryan, M. B.; Zhang, J.; Kiedrowski, L. A.; Michel, A. G.; Syed, M. U.; Fella, K. A.; Sakhi, M.; et al. Clinical Acquired Resistance to KRAS(G12C) Inhibition through a Novel KRAS Switch-II Pocket Mutation and Polyclonal Alterations Converging on RAS-MAPK Reactivation. *Cancer Discov*. **2021**, *11* (8), 1913-1922.
83. Palma, G.; Khurshid, F.; Lu, K.; Woodward, B.; Husain, H. Selective KRAS G12C inhibitors in non-small cell lung cancer: chemistry, concurrent pathway alterations, and clinical outcomes. *NPJ Precis Oncol*. **2021**, *5* (1), 98.
84. De Souza, M. V. (+)-discodermolide: a marine natural product against cancer. *ScientificWorldJournal* **2004**, *4*, 415-436.
85. Kampan, N. C.; Madondo, M. T.; McNally, O. M.; Quinn, M.; Plebanski, M. Paclitaxel and Its Evolving Role in the Management of Ovarian Cancer. *Biomed Res Int* **2015**, 2015, 413076.
86. Oecking, C.; Eckerskorn, C.; Weiler, E. W. The fusicoccin receptor of plants is a member of the 14-3-3 superfamily of eukaryotic regulatory proteins. *FEBS Lett*. **1994**, *352* (2), 163-166.
87. Rose, R.; Erdmann, S.; Bovens, S.; Wolf, A.; Rose, M.; Hennig, S.; Waldmann, H.; Ottmann, C. Identification and structure of small-molecule stabilizers of 14-3-3 protein-protein interactions. *Angew Chem Int Ed Engl*. **2010**, *49* (24), 4129-4132.
88. Wang, Y.; Peng, H.; Guo, Z.; Ullman, B. R.; Yamamoto, K.; Hong, S. Y.; Liu, J. O. Influence of stereochemistry on the activity of rapadocin, an isoform-specific inhibitor of the nucleoside transporter ENT1. *Chem Sci*. **2021**, *12* (34), 11484-11489.
89. Schreiber, S. L. The Rise of Molecular Glues. *Cell* **2021**, *184* (1), 3-9.
90. Shigdel, U. K.; Lee, S. J.; Sowa, M. E.; Bowman, B. R.; Robison, K.; Zhou, M.; Pua, K. H.; Stiles, D. T.; Blodgett, J. A. V.; Udvary, D. W.; et al. Genomic discovery of an evolutionarily programmed modality for small-molecule targeting of an intractable protein surface. *Proc Natl Acad Sci USA*. **2020**, *117* (29), 17195-17203.
91. Matsuda, S.; Koyasu, S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* **2000**, *47* (2-3), 119-125.
92. Guo, Z.; Hong, S. Y.; Wang, J.; Rehan, S.; Liu, W.; Peng, H.; Das, M.; Li, W.; Bhat, S.; Peiffer, B.; Ullman, B. R.; et al. Rapamycin-inspired macrocycles with new target specificity. *Nat Chem*. **2019**, *11* (3), 254-263.
93. Pua, K. H.; Stiles, D. T.; Sowa, M. E.; Verdine, G. L. IMPDH2 Is an Intracellular Target of the Cyclophilin A and Sanglifehrin A Complex. *Cell Rep*. **2017**, *18* (2), 432-442.

94. RANOK Therapeutics. Ranok Therapeutics announces U.S. FDA clearance to proceed with its first-in-human trial of RNK05047 in patients with advanced solid tumor cancers and lymphomas (CHAMP-1). <https://www.ranoktherapeutics.com/newsdetail.html?aid=37> (アクセス日 2022-05-14)
95. Monte Rosa Therapeutics. QuEEN: The crown of drug discovery. <https://www.monterosatx.com/queen/> (アクセス日 2022-05-14)
96. Plexium. A limitless pipeline. We have a diverse and broad portfolio. <https://www.plexium.com/therapeutic-areas-plexium-e3-ligase-drugs/> (アクセス日 2022-05-14)
97. AbbVie. AbbVie and Frontier Medicines Establish Global Partnership to Discover and Develop Novel Therapies and E3 Degradors Against Difficult-to-Drug Targets. <https://news.abbvie.com/news/press-releases/news-type/corporate-news/abbvie-and-frontier-medicines-establish-global-partnership-to-discover-and-develop-novel-therapies-and-e3-degradors-against-difficult-to-drug-targets.htm> (アクセス日 2022-05-14)
98. f5 Therapeutics. Oncology. <https://www.f5therapeutics.com/our-focus> (アクセス日 2022-05-14)
99. Ambagon Therapeutics. Platform & Pipeline. <https://www.ambagontx.com/platform-pipeline/> (アクセス日 2022-05-14)
100. Captor Therapeutics. <https://www.captortherapeutics.com/> (アクセス日 2022-03-24)
101. Amphista Therapeutics. Unlocking the full potential of targeted protein degradation to bring more effective medicines to patients. <https://amphista.com/> (アクセス日 2022-05-14)
102. DUNDAD therapeutics. Transformational therapies targeting protein degradation. <https://www.dunad.co.uk/> (アクセス日 2022-05-14)
103. Proxygen. Boehringer Ingelheim collaborates with Proxygen to explore molecular glue degraders – a novel approach to fight cancer. <https://proxygen.com/news/07-december-2020/> (アクセス日 2022-05-14)
104. Neomorph. About. <https://neomorph.com/index.html#about> (アクセス日 2022-05-14)
105. Seed Therapies: A focus on molecular glue. <https://www.seedtherapeutics.com/#:~:text=Seed%20Therapeutics%20is%20a%20global,believed%20to%20be%20%E2%80%9Dundruggable.%E2%80%9D> (アクセス日 2022-05-14)
106. Pin Therapeutics. PinGLUE. <https://www.pintherapeutics.com/eng/platform/pin-glue.html> (アクセス日 2022-05-14)
107. VENQUIS Therapeutics. Chemically targeted protein degradation. <https://venquistx.com/> (アクセス日 2022-05-14)
108. Almirall feel the science. Almirall and IRB Barcelona announce a research collaboration to discover novel molecular glue therapeutics for severe skin disease. <https://www.almirall.com/newsroom/news/almirall-and-irb-barcelona-announce-a-research-collaboration-to-discover-novel-molecular-glue-therapeutics-for-severe-skin-diseases> (アクセス日 2022-05-14)
109. Degron Therapeutics. R&D Pipeline. <http://www.degrontx.com/index.php?c=category&id=9> (アクセス日 2022-05-14)
110. TRIANA Biomedicines. TRIANA Biomedicines launches with \$110M to unlock the full potential of molecular glues. <https://trianabio.com/press-release-4-6-2022> (アクセス日 2022-05-14)
111. Evotec. Evotec and Bristol Myers Squibb extend and expand strategic partnership in protein degradation. <https://www.evotec.com/en/investor-relations/news/corporate-news/p/evotec-and-bristol-myers-squibb-extend-and-expand-strategic-partnership-in-protein-degradation-6173> (アクセス日 2022-05-14)





分子糊と分解誘導に関する詳細は、
cas.org/molecularglueを
参照してください

CAS は、世界中のイノベーターと提携し科学の進歩を加速する科学情報ソリューションのリーダーです。CAS では、未知との関連性を明らかにするために、1400 人の専門家が科学的知識を精選して関連付け、分析しています。100 年以上もの間、科学者や特許専門家、そしてビジネスリーダーは、hindsight（過去分析）、insight（洞察）、そして foresight（先見の明）を獲得し、過去の知識を基盤としたより良い未来を発見するために、CAS のソリューションと専門知識を信頼してきました。CAS は、米国化学会の情報部門です。

詳細は cas.org をご覧ください。

CAS

A division of the
American Chemical Society

