

次世代創薬技術「標的タンパク質分解」を加速 ～DCAF タンパク質群の相互作用ネットワークを解明～

愛媛大学
徳島大学
東京薬科大学
かずさ DNA 研究所
科学技術振興機構（JST）

【概要】

このたび、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らの研究グループは、細胞内のタンパク質分解機構に関わる DCAF（DDB1-and CUL4-associated factor）ファミリーの機能を網羅的に解析し、各 DCAF が関与するタンパク質相互作用ネットワーク（インタラクトーム）を体系的に明らかにしました。

本研究では、研究グループが 2020 年に開発した新規近接タンパク質標識技術「AirID」を用いたプロテオミクス解析により、各 DCAF タンパク質の周囲に存在するタンパク質群を細胞内で網羅的に同定しました。さらに、生化学的解析や細胞生物学的解析と統合することで、タンパク質分解活性の高い DCAF 群を体系的に抽出する解析フレームワークを構築しました。本研究成果は、近年注目されている創薬戦略「標的タンパク質分解（Targeted Protein Degradation: TPD）」に利用可能な E3 ユビキチンリガーゼを拡大するための重要な基盤となるものであり、次世代創薬アプローチの可能性を広げる研究成果です。

本研究成果は、2026 年 4 月 3 日付（日本時間）で米国学術誌「Molecular Cell」に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- タンパク質分解創薬の鍵となる DCAF ファミリーの網羅的機能解析を実施
- 独自開発した近接タンパク質標識技術 AirID を用いた大規模プロテオミクス解析
- 約 60 種類存在すると考えられる DCAF のタンパク質相互作用ネットワークを体系的に整理
- タンパク質分解活性の高い DCAF 群を抽出する解析フレームワークを構築
- 次世代創薬技術「標的タンパク質分解（TPD）」の研究開発を加速する基盤研究

【背景】

近年、細胞内のタンパク質分解機構を人工的に利用して、病気の原因となるタンパク質を選択的に分解する「標的タンパク質分解 (Targeted Protein Degradation: TPD)¹⁾」という新しい創薬戦略が世界的に注目されています。従来の薬剤はタンパク質の活性を阻害することを主な作用としていましたが、TPD では標的タンパク質そのものを分解できるため、これまで薬剤で標的化することが難しかったタンパク質に対しても新しい治療アプローチを提供できる可能性があります。

この概念は、免疫調節薬として広く使用されているサリドマイドおよびその誘導体の研究から発展しました。サリドマイドやその誘導体は、複合体型の E3 ユビキチンリガーゼ²⁾ CRL4 の基質認識因子である CRBN に結合することで、CRBN の基質選択性を変化させることが知られています。その結果、通常は分解されないタンパク質(ネオ基質)を分解へと誘導するタンパク質分解薬 (TPD 薬)として機能します (図 1)。現在、サリドマイド誘導体は多発性骨髄腫などの治療薬として世界中で使用されており、関連医薬品の売上は世界で年間 1 兆円規模に達しています。このような成功例を背景に、E3 ユビキチンリガーゼを利用した TPD 薬の研究開発は世界的に急速に進んでいます。しかし、現在開発されている多くの TPD 薬は CRBN などごく限られた E3 リガーゼに依存しており、利用可能な E3 ユビキチンリガーゼの種類が少ないことが大きな課題となっています。より多様なタンパク質を標的とするためには、新しい E3 ユビキチンリガーゼを探索し、それらを創薬に利用するための基盤研究が必要とされています。

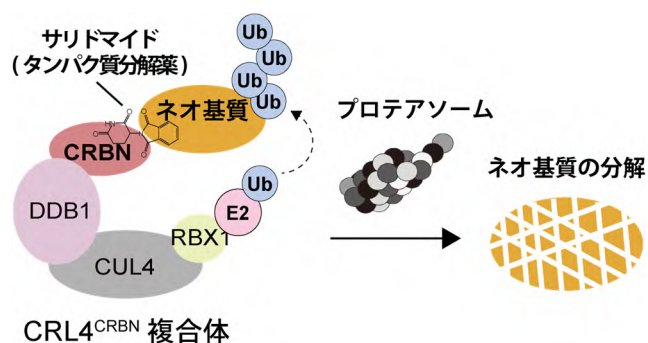


図 1. 代表的 TPD であるサリドマイド依存性なネオ基質の分解の模式図

DCAF (DDB1- and CUL4-associated factor)³⁾ファミリーは、CRL4 型 E3 ユビキチンリガーゼ複合体において基質タンパク質を認識する受容体として働くタンパク質群であり、サリドマイドなどのタンパク質分解薬の標的となっています。ヒトゲノムには約 60 種類の DCAF タンパク質が存在すると考えられており、それぞれが異なるタンパク質を認識して分解へと導く役割を担っていると推測されています。そのため、DCAF ファミリーは TPD 薬において新しい E3 リガーゼとして利用できる可能性を持つ非常に魅力的な分子群と考えられています。しかしながら、これまでの研究では DCAF ファミリーの多くについて、その機能や基質タンパク質、細胞内での役割は十分に解明されていませんでした。また、DCAF タンパク質が細胞内でどのようなタンパク質ネットワークに関与しているのかについても体系的な解析はほとんど行われていませんでした。

そこで本研究では、DCAF ファミリーの機能を体系的に理解することを目的として、近接タンパク質標識技術と質量分析を組み合わせた大規模プロテオミクス解析を行い、各 DCAF が関与するタンパク質相互作用ネットワークを包括的に明らかにしました。さらに、解析データを基盤とした実験的パラメーターを用いて、分解活性の高い DCAF を予測し、タンパク質分解薬の標的とすべき DCAF を提案しました。

【研究成果】

本研究では、複合体型 E3 ユビキチンリガーゼ CRL4 の基質認識因子として働く DCAF ファミリーの機能を体系的に理解するため、近接タンパク質標識技術と質量分析を組み合わせた大規模プロテオミクス解析を実施しました。

研究グループは 2020 年に、標的タンパク質の近傍に存在するタンパク質を細胞内で標識することができる近接ビオチン標識酵素 AirID⁴⁾を開発しました。AirID は、標的タンパク質の周囲に存在するタンパク質を細胞内で効率よくビオチン標識することができるため、タンパク質相互作用ネットワークを解析するための強力なツールとして利用されています(図 2)。従来の手法では検出が難しかった弱い相互作用や一時的な相互作用も検出できるため、細胞内でのタンパク質機能を理解する上で重要な技術となっています。

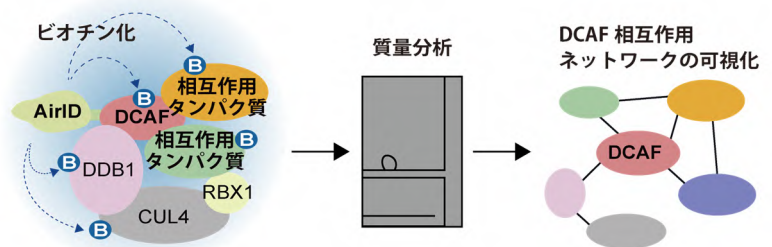


図 2. AirID-DCAF による相互作用解析の模式図

本研究では、AirID を 60 種類の DCAF タンパク質に融合させた細胞株ライブラリーを構築し、各 DCAF タンパク質の近傍に存在するタンパク質を細胞内で網羅的に標識しました。標識されたタンパク質は質量分析によって同定され、各 DCAF が細胞内でどのようなタンパク質群と相互作用しているのかを示す「タンパク質相互作用ネットワーク (インタラクトーム⁵⁾)」が構築されました(図 3)。

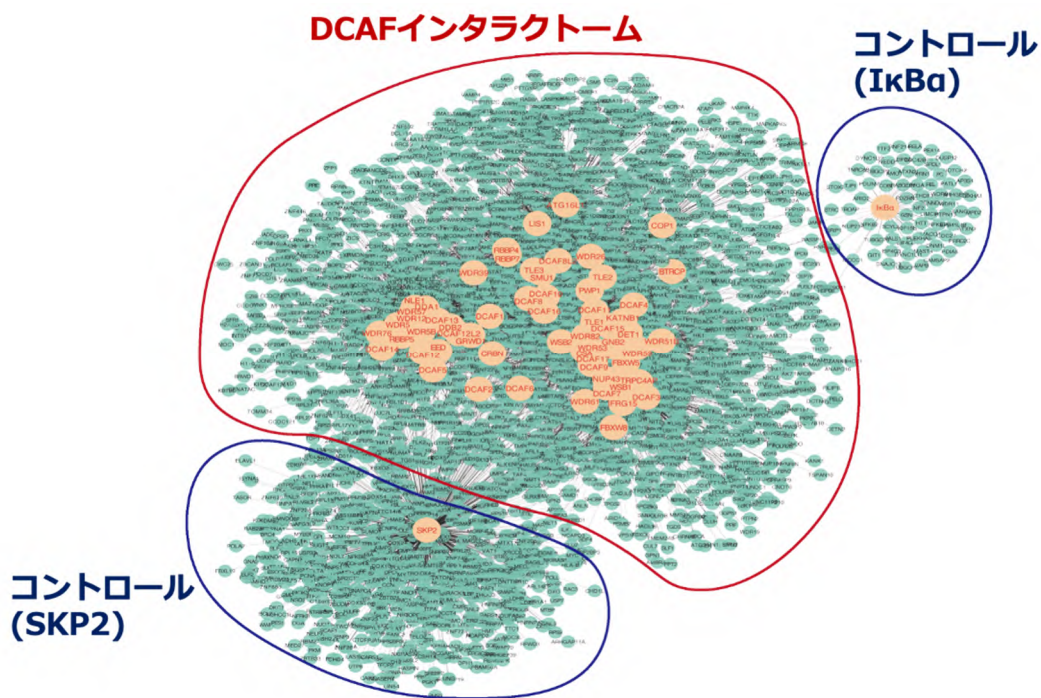


図 3. 本研究で得られた DCAF インタラクトームの全体像

この解析により、各 DCAF タンパク質について、それぞれが関与する細胞内機能や相互作用パートナーを体系的に解析することが可能となりました。また、相互作用タンパク質の機能解析を行うことで、DCAF タンパク質の細胞内局在や DCAF タンパク質が関与する細胞内プロセスの特徴を明らかにすることができました。

さらに本研究では、インタラクトーム解析に加えて、DCAF タンパク質の分解活性を評価するために、

- ・ CRL4 複合体の形成能力
- ・ DCAF 自身の分解活性（オートデグラデーション）
- ・ 近接タンパク質ネットワーク

といった複数の生化学的および細胞生物学的指標を統合的に解析しました。

その結果、解析対象とした 60 種類の DCAF のうち、48 種類が CRL4 複合体を形成する可能性を示し、タンパク質分解を誘導する基質受容体として機能する DCAF 群を体系的に同定することに成功しました（図 4）。さらに、これらの実験データを基に機械学習解析を行い、各 DCAF のタンパク質分解活性を予測する解析フレームワークを構築しました。この解析により、21 種類の DCAF が高いタンパク質分解活性を持つ候補として抽出されました（図 4）。

興味深いことに、分解活性が高いと予測された DCAF には、これまで TPD 創薬に利用されてきた DCAF がすべて含まれていることが明らかとなり、本研究で構築した分解活性予測モデルの信頼性が支持されました。

これらの成果は、TPD 薬の開発において重要となる E3 ユビキチンリガーゼの選択や優先順位付けを可能にするものであり、利用可能な E3 リガーゼの候補を大きく拡張できる可能性を示しています。

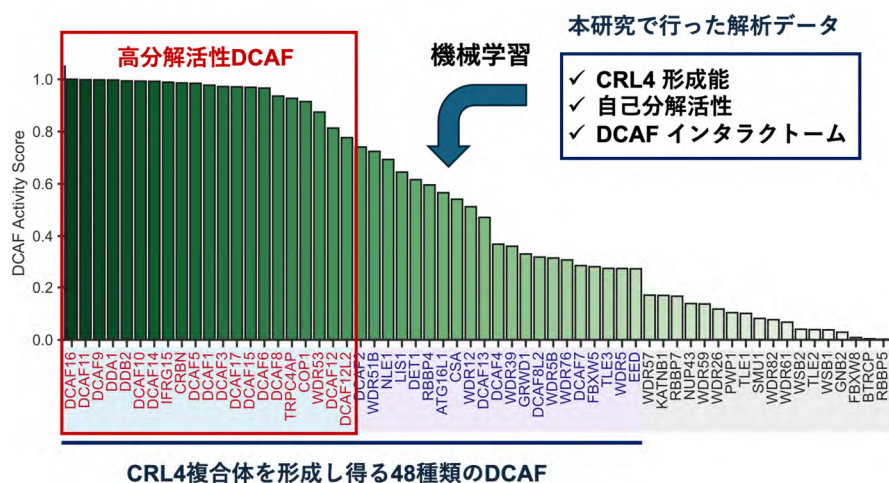


図 4. 本研究で予測された DCAF の分解活性

さらに、本研究で構築した DCAF インタラクトームデータに加え、プロテオミクスやトランスクリプトームなどのオミクス解析を組み合わせることで、各 DCAF が関与する細胞機能の予測や基質タンパク質候補の探索が可能であることを実証しました（図 5）。これにより、これまで機能が十分に解明されていなかった多くの DCAF について、その生物学的役割や分解基質の候補を体系的に推定できることが示されました。

本研究は、DCAF ファミリーの機能を網羅的に解析した初めての研究の一つであり、タンパク質分解機構の理解を大きく前進させる成果です。本研究で構築された DCAF イ

インタラクトームおよび解析フレームワークは、DCAF タンパク質の生物学的機能を体系的に解析するための重要な研究基盤となるとともに、次世代創薬アプローチである標的タンパク質分解技術の可能性を大きく広げ、その研究開発を加速させる重要な基盤研究となることが期待されます（図 5）。

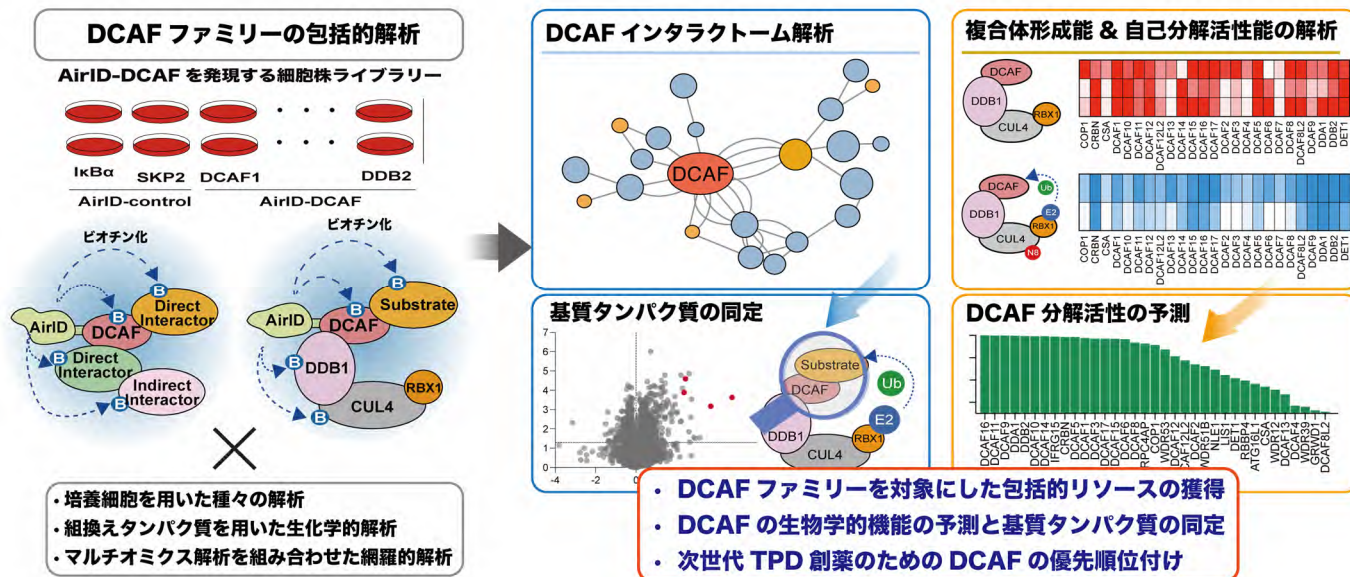


図 5. 本研究で行った DCAF ファミリーの包括的研究の概略図

【波及効果】

本研究で構築された DCAF インタラクトームは、DCAF ファミリーの機能解析を加速させるとともに、TPD 創薬に利用可能な E3 ユビキチンリガーゼを体系的に探索するための重要な基盤リソースとなります。現在、TPD 創薬では CRBN など限られた E3 リガーゼに依存した薬剤開発が進められていますが、利用可能な分解装置の種類が限られていることが大きな課題となっています。

本研究により、多数の DCAF タンパク質の機能や相互作用ネットワークが明らかになったことで、これまで利用されてこなかった新しい E3 リガーゼを創薬に応用できる可能性が広がります。特に、本研究で抽出された高活性 DCAF 群は、今後の TPD 創薬において新しい E3 ユビキチンリガーゼとして利用される可能性があります。これにより、これまで治療が困難とされてきた疾患関連タンパク質を標的とする新しい創薬戦略の開発が期待されます。さらに、本研究で得られた DCAF インタラクトームデータは、特定の DCAF が関与する細胞機能の予測や基質タンパク質候補の探索など、さまざまな研究に応用することが可能です。そのため、本研究成果はタンパク質分解機構の理解を深める基礎研究としてだけでなく、創薬研究や疾患研究など幅広い分野に波及することが期待されます。

今後は、本研究で得られたデータを基盤として、個々の DCAF タンパク質の機能解析をさらに進めるとともに、新しい TPD 薬の開発につながる研究を推進していく予定です。

【研究助成】

本研究は以下の資金の援助を受けて行われました。

JST 創発的研究支援事業 (JPMJFR226L、山中聡士)

AMED 次世代がん医療加速化研究事業/P-PROMOTE (JP22cm0106181h0002、山中聡士)

AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援 基盤事業/BINDS (JP25ama121010j0004、澤崎達也)

JSPS 科研費 学術変革領域研究 (A) 計画研究 (JP23H04926、山中聡士)

徳島大学先端酵素学研究所共同利用・共同研究拠点事業

愛媛大学プロテオインタラクトーム解析共同利用・共同研究拠点事業 (PRiME)

【論文情報】

タイトル: An interactome-based framework for DDB1- and CUL4-associated factor prioritization in targeted protein degradation

(和訳) 標的タンパク質分解に向けた DDB1・CUL4 関連因子 (DCAF) の優先順位付けのためのインタラクトーム解析基盤

著者:

山中 聡士 (愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター インタラクトーム解析部門)

長岡 昂治 (愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター インタラクトーム解析部門)

庄屋 祐希 (愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター 無細胞生命科学部門)

西野 耕平 (徳島大学先端酵素学研究所 基幹研究部門細胞情報学分野)

三倉 優美 (愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター インタラクトーム解析部門)

田中 賢志 (愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター インタラクトーム解析部門)

小西 慶亮 (愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター インタラクトーム解析部門)

長谷川 嘉則 (かずさ DNA 研究所 遺伝子構造解析グループ)

土方 敦司 (東京薬科大学 生命科学部 生命医科学科 ゲノム情報医科学研究室)

小迫 英尊 (徳島大学先端酵素学研究所 基幹研究部門細胞情報学分野)

澤崎 達也 (愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター 無細胞生命科学部門)

共責任著者

山中 聡士、小迫 英尊、澤崎 達也

掲載誌: Molecular Cell

掲載日: 2026年4月3日 (日本時間)

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター インタラクティブ解析部門
特定助教 山中 聡士

TEL : 089-927-9931 Mail : yamanaka.satoshi.ze@ehime-u.ac.jp

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター 無細胞生命科学部門
教授 澤崎 達也

TEL : 089-927-8530 Mail : sawasaki@ehime-u.ac.jp

徳島大学先端酵素学研究所 基幹研究部門細胞情報学分野
教授 小迫 英尊

TEL : 088-634-6413 Mail : kosako@tokushima-u.ac.jp

(報道に関すること)

愛媛大学 総務部広報課

TEL : 089-927-9022 Mail : koho@stu.ehime-u.ac.jp

徳島大学 先端酵素学研究所事務室

TEL : 088-633-9420 Mail : kousojimc@tokushima-u.ac.jp

東京薬科大学 入試・広報センター

TEL : 042-676-4921 Mail : kouhouka@toyaku.ac.jp

かずさ DNA 研究所 広報・教育支援グループ

TEL : 0438-52-3930 Mail : kdri-kouhou@kazusa.or.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404 Mail : jstkoho@jst.go.jp

(JST 事業に関すること)

科学技術振興機構 創発的研究推進部

永井 諭子

TEL : 03-5214-7276 Mail : souhatsu-inquiry@jst.go.jp

用語説明

1) 標的タンパク質分解 (Targeted Protein Degradation : TPD)

細胞のタンパク質分解機構を利用して特定のタンパク質を分解する創薬技術。

2) E3 ユビキチンリガーゼ

ユビキチンを特定のタンパク質に付加する酵素。どのタンパク質を分解するかを決定する重要な役割を担う。

3) DCAF (DDB1-and CUL4-associated factor)

CRL4 型 E3 ユビキチンリガーゼ複合体の基質認識因子として働くタンパク質群。ヒトでは約 60 種類以上存在する。

4) AirID

研究グループが 2020 年に開発した新規近接ビオチン標識酵素。特定のタンパク質の周囲に存在するタンパク質を細胞内で標識し、相互作用ネットワークを解析することができる。

5) インタラクトーム

タンパク質同士の相互作用ネットワーク全体を指す概念。