

がん治療にも！マウスでタンパク質分解

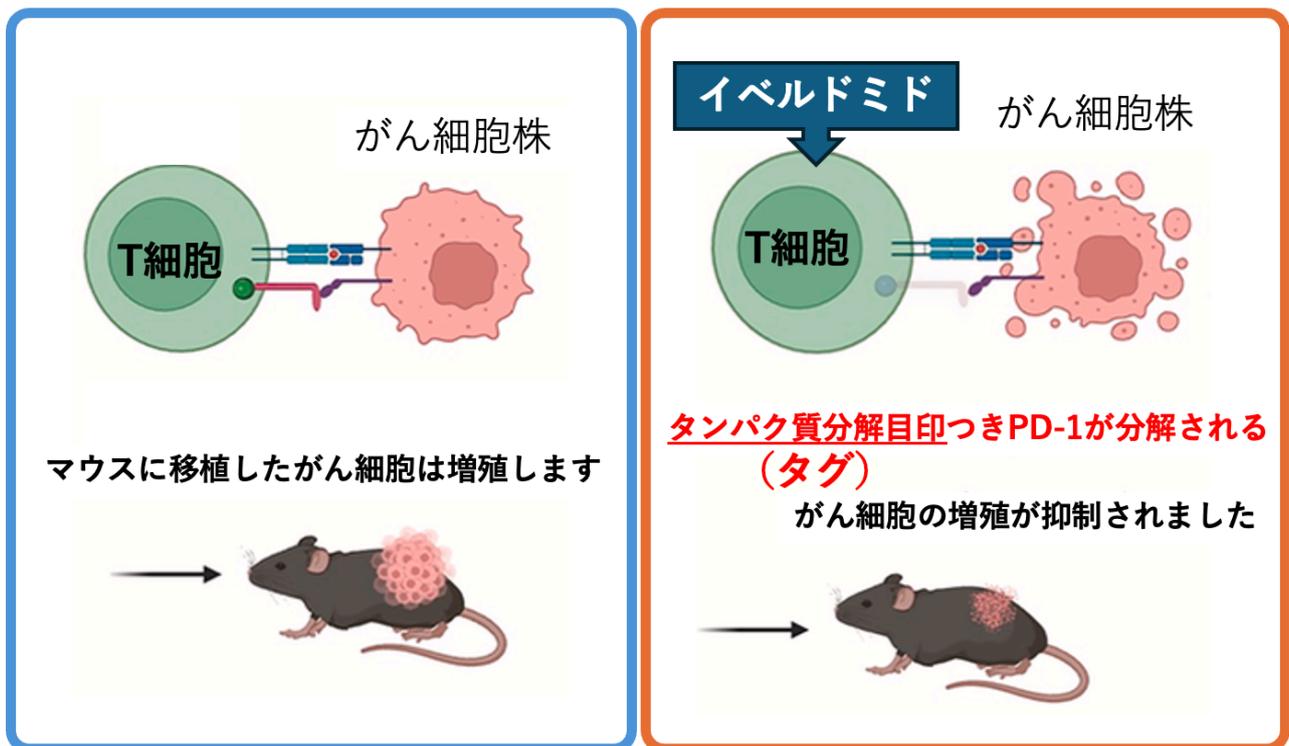
—デグロンタグで体内のタンパク質分解—

概要

京都大学大学院医学研究科 成瀬智恵 准教授、浅野雅秀 同教授（当時）、岐阜大学 医学部附属病院 宮崎龍彦 教授、筑波大学トランスポーター医学研究センター 杉山文博 教授らの研究グループは、特定のタンパク質を必要な時だけ除去するデグロンシステム（注1）を用いて、人工的にマウス、ラットおよびヒト細胞に導入した蛍光タンパク質や、マウスの内在性（注2）PD-1の分解および移植したがん細胞株の増殖抑制に成功しました。

本研究で使用したタンパク質分解システムは、同研究グループが以前開発した実験系よりも、予期せぬタンパク質の分解が少なく、様々な生物現象の研究や病気の治療法の研究などに応用することが期待できます。

本成果は、2025年7月18日に米国の国際学術誌「*iScience*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

細胞内の不要なタンパク質は「プロテアソーム」という装置で壊され、細胞の健全性を保っています。しかし、特定のタンパク質だけを自在に分解・制御する技術は限られており、特にマウス体内では分解を引き起こす部品（E3 リガーゼと小分子）がヒトとの種差によりうまく働かない課題がありました。加えて、従来の

遺伝子ノックアウトやRNA干渉は不可逆的・効果発現に時間がかかるため、短時間で可逆的にタンパク質量を操作できる手法が求められていました。

2. 研究手法・成果

研究グループは「スーパー・デグロン (SD)」と呼ぶ小型のタグを対象タンパク質に付け、薬剤 (例: イベルドミド) を投与するとタグ付きタンパク質だけがプロテアソームで速やかに分解される手法を用いました。まずEGFP (緑色蛍光タンパク質) にSDを付けたところ、マウス、ラット、人の細胞で有効に分解が起こることを確認しました。マウスCRBNの1アミノ酸をヒト型に置換したCRBN^{I391V}マウスでは、EGFPの分解効率が10~100倍向上しました。続いて免疫チェックポイント分子PD-1にも応用し、SDをPD-1にノックイン (注3)したCRBN^{I391V}マウスに薬剤を経口投与すると、腫瘍細胞株を移植したモデルでPD-1が速やかに失われ、CD8⁺T細胞の活性化と腫瘍抑制が抗体療法よりも迅速に促進されました。

3. 波及効果、今後の予定

このSD+薬剤投与システムは、特定のタンパク質を短時間で可逆的にノックダウンできる点が大きな特徴です。本研究では、脳のように薬が届きにくい組織でもPD-1の分解が確認されており、神経科学の分野にも応用可能です。また、従来の遺伝子改変技術より小さなタグで済むため、あらゆるマウスモデルに導入しやすく、がん免疫、神経変性疾患、シグナル伝達解析など、幅広い基礎・応用研究を加速させる可能性があります。今後はさらなるタグ特異性の向上、野生型マウスで使用できる適用範囲の拡大を進める予定です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 (18K19269、20H03171)、文部科学省先端モデル動物支援プラットフォーム、京都大学教育研究振興財団の支援を受けて行われました。

<用語解説>

(注1) デグロンシステム

目的のタンパク質に「デグロン」と呼ばれる短いペプチドタグを人工的に結合し、そのタグを合図に細胞内の分解機構 (ユビキチン-プロテアソーム系など) に取り込ませて、特定のタイミングでタンパク質を“狙い撃ち”で除去する技術。本研究で用いたのは、薬剤で分解を誘導するタイプである。

(注2) 内在性

遺伝子組換え技術によって、外部から導入された遺伝子から発現するタンパク質等を外来性と呼ぶのに対して、生物の染色体に本来存在している遺伝子から発現するタンパク質を内在性と呼ぶ。

(注3) ノックインマウス

遺伝子組換え技術によって特定の遺伝子が破壊されたマウスを「ノックアウト (knock-out) マウス」と呼ぶのに対して、特定の遺伝子や特定の染色体領域に外来性の遺伝子が挿入 (in) されたマウスを、ノックアウト (out) と対比して「ノックイン (knock-in) マウス」と呼ぶ。

<研究者のコメント>

これまで野生型マウスでは使用できないと考えられていたデグロンシステムで、タンパク質の分解が誘導されることに驚きました。今まで常識と捉えていた現象と異なる結果が得られたことから、タンパク質分解の実験条件については、慎重な条件検討が必要であることを示すことができました。

<論文タイトルと著者>

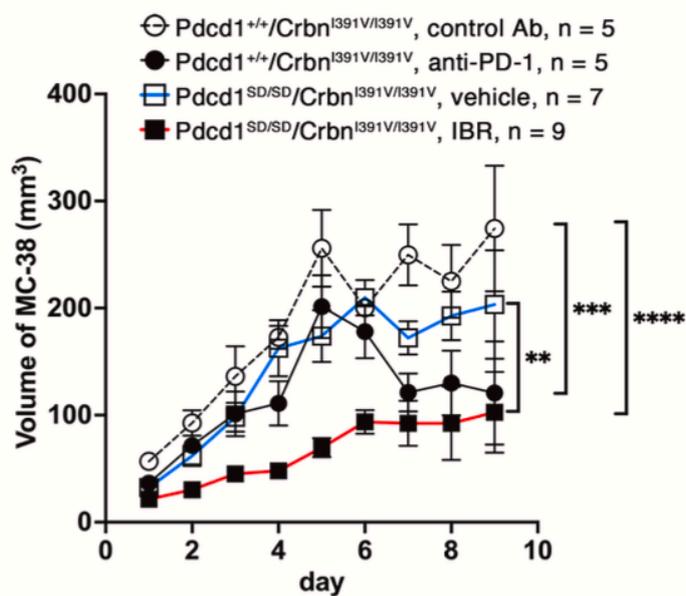
タイトル：Differential substrate degradation by super-degron: EGFP in wild-type mouse cells, PD-1 requires CRBN humanization.

(スーパーデグロンを用いると、EGFPは野生型マウス細胞内で効率的に分解されるが、PD-1の分解にはCRBNヒト化改変が必要である)

著者：Chie Naruse, Ojiro Ishibashi, Masatoshi Ohgushi, Hirohiko Imai, Tomoko Matsuzaki, Xuchi Pan, Tatsuhiko Miyazaki, Yuka Shidahara, Yu Shirakawa, Fumihiko Sugiyama, Masahide Asano (成瀬智恵、石橋旺士郎、大串雅俊、今井宏彦、松崎朋子、パンシュチ、宮崎龍彦、志田原由華、白川裕、杉山文博、浅野雅秀)

掲載誌：*iScience* DOI：10.1016/j.isci.2025.112992

< 参考図表 >



タンパク質分解の目印となるスーパーデグロン (SD) を PD-1 に付けた CRBN^{I391V} マウス (CRBN の 1 アミノ酸をヒト型に置換したマウス) に、MC-38 大腸がん細胞株を移植した。薬剤イベルドミドを投与すると (■)、薬剤投与なしのマウス (□) に比べてがん細胞の増殖が抑制された。また、PD-1 の働きを抑える抗体を投与した場合 (●) よりも早い時期から抑制された。