

第 7 回日本生殖発生毒性フォーラム案内 (2)

初夏の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

第 7 回日本生殖発生毒性フォーラムのご案内を下記の通りご連絡申し上げます。本年は、シンフォニアテクノロジー響ホール伊勢（第 65 回日本先天異常学会学術集会と同じ会場）で開催することに決定いたしました。また、同企業、同施設の方にもお知らせいただければ幸いです。なお、当フォーラムの参加には**原則事前登録**をお願いします。

当フォーラム翌日より開催される第 65 回日本先天異常学会学術集会（会期：2025 年 7 月 25～27 日）もぜひご参加賜りますようお願い申し上げます。

敬具

記

名称： 第 7 回日本生殖発生毒性フォーラム

日時： 2025 年 7 月 24 日（木）13 時 30 分～17 時 00 分（受付：13 時 10 分～）

会場： シンフォニアテクノロジー響ホール伊勢（伊勢市観光文化会館）

三重県伊勢市岩渕 1 丁目 13-15 （アクセス：<https://www.ise-kanbun.jp/>）

JR 伊勢市駅から徒歩 10 分、近鉄宇治山田駅から徒歩 2 分

参加費： 2000 円

懇親会会場： 海鮮肉酒場 キタノイチバ宇治山田駅前店（三重県伊勢市岩渕 2-2-51F）

懇親会費： 3500 円

参加方法：以下の QR コードあるいは URL からお申し込みください（期限：7 月 14 日）。



<https://forms.office.com/e/D12D6fMd05>

本フォームよりお申込みできない方は、日本生殖発生毒性フォーラム幹事（takafumi.oota@mediford.com）宛へ電子メールにて、①氏名、②企業名・団体名、③メールアドレス④「参加のみ」、「参加及び懇親会」あるいは「懇親会のみ」⑤ご所属名でお振込みの際は、参加者全員の氏名及びメールアドレスをお知らせください。

参加者には日本先天異常学会の生殖発生毒性専門家受験資格のための評点が付与されます。参加証明書が必要な方は、「フォーラムの「参加証明証」は必要ですか？」の項目に必ずご回答いただきますようお願いいたします。

参加お申込み後、下記口座へ参加費及び懇親会費をまとめてのご入金をお願い致します（期限：7 月 14 日）。入金確認後、お一人ごとに領収書を e-mail で発行致します。

【振込口座】

名前：ニホンセイショクハッセイドクセイフォーラム	
ゆうちょ銀行からのお振込み 記号 14030, 番号 56566431	他金融機関からのお振込み 店名 408, 店番 408, 普通, 口座番号 5656643

入金の際は下記の点にご注意いただきますよう、よろしくお願い致します。

＊振込手数料はご負担ください。

＊原則として個人名でお振込ください（企業名・団体名でお振込みされる場合は参加申し込みのフォームにその旨を入力いただくか、担当幹事までお知らせください）。

プログラム

1. 教育講演

「生殖発生毒性試験のための生体模倣システム」

梶 弘和 先生（東京科学大学）

2. 話題提供

「PROTAC 創薬現場」

角谷 友美 先生（住友ファーマ株式会社）

松田 葵 先生（田辺三菱製薬株式会社）

柴山 寛司 先生（日本新薬株式会社）

3. 教育講演

「タンパク質分解薬の解析技術の確立と応用」

山中 聡士 先生（愛媛大学 プロテオサイエンスセンター）

気軽な服装でご参加下さい。なおフォーラム終了後、2 時間程度の懇親会を予定しております。

以上

生殖発生毒性試験のための生体模倣システム

梶 弘和

東京科学大学

総合研究院 生体材料工学研究所 診断治療システム医工学分野

/ 自律システム材料学研究センター(ASMat)

大学院医歯学総合研究科

医薬品の生殖発生毒性試験は、生殖発生過程のさまざまな段階に対する医薬品の毒性を調べる非常に複雑な試験である。たとえば、被験物質が受精や着床に与える影響や、胎児の成長や母体への影響を調べる。これまでこうした毒性は主に動物実験で試験されてきたが、ヒトと動物の種差や、動物実験の 3R を考慮し、生殖発生毒性を評価するための種々の *in vitro* 試験法（生体模倣システム）が開発されてきた。例えば、多能性幹細胞を使用し、被験物質が幹細胞の分化や増殖、細胞内シグナル伝達に与える影響を評価する方法がある。2021 年には、多能性幹細胞を用いて、初期のヒト胚をモデル化したブラストイドの作製が報告され、さらにその後、ヒトブラストイドとヒト子宮内膜モデルを組み合わせた着床モデルが続々と報告されている。これらのモデルは、胚や着床への影響を調べる生殖毒性試験の発展に貢献すると期待されている。一方、発生毒性試験では、医薬品が胎児等に及ぼす影響を試験する。この試験を部分的に *in vitro* で行うために、最近我々は、ヒト胎盤幹細胞を用いてヒト胎盤バリアモデルを開発した。このモデルは、従来の胎盤絨毛癌由来細胞株を用いたバリアモデルよりも高い精度で薬物の胎盤透過性、つまり胎児への薬物移行性を評価できるものと期待されている。

Targeted Protein Degradation 創薬の現状と課題

角谷 友美（住友ファーマ株式会社）

松田 葵（田辺三菱製薬株式会社）

柴山 寛司（日本新薬株式会社）

細胞のユビキチン-プロテアソームシステムを利用し、疾患に関連する標的タンパク質の分解を誘導するモダリティとして、タンパク質分解剤（TPD、Targeted Protein degrader）が新たな低分子モダリティとして着目されている。TPD は細胞内タンパク質のユビキチン化とこれに続く分解を利用することで、それまで undruggable であった標的に対してもアプローチが可能となったため、世界中で開発が加速している。しかしながら、TPD 創薬を進めるにあたって、製薬業界で催奇形性リスクとなり得る課題が複数認識されている。TPD はその構造と機序によって複数のカテゴリーに分類されるものの、主要なカテゴリーである molecular glue 及び PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) はいずれも E3 リガーゼ、標的タンパク質、そして低分子またはリンカーの複合体を形成し、標的タンパク質の分解を誘導するものである。催奇形性リスクとして最も重視されているのは、E3 リガーゼとして汎用されている CRBN (Cereblon) である。CRBN はサリドマイド投与時に発生に重要なタンパク質分解を誘導することが知られており、CRBN を利用する場合は催奇形性が認められる可能性を否定できない。また、TPD は選択性が比較的低いことから、主要な標的タンパク質以外のタンパク質、つまりオフターゲットタンパク質の分解を引き起こすことで胚発生に影響を及ぼす可能性もある。タンパク質には種差があるため、ヒトにおけるオフターゲットタンパク質分解の影響は非臨床試験で検出することが難しい場合が多い。これらの懸念を踏まえ、TPD 開発における催奇形性への対応について、既存の文献及び本フォーラムが実施したアンケート結果を共有し、議論の呼び水としたい。

タンパク質分解薬の解析技術の確立と応用

山中 聡士

近年のタンパク質分解薬研究の大きな進展は、低分子薬剤サリドマイドの作用メカニズム解明に端を発する。サリドマイドは、1950 年代に胎児における重篤な催奇性を引き起こし、世界的な薬害として広く知られる。現在では、サリドマイド誘導体であるレナリドミドやポマリドミドが多発性骨髄腫などの血液がんに対して使用されており、年間 1 兆円を超える市場規模を有する代表的な低分子薬剤となっている。しかし、サリドマイドおよびその誘導体（通称 IMiDs）の作用メカニズムは、半世紀以上にわたり不明のままであった。過去 15 年の研究により、サリドマイドがタンパク質分解を担う複合体型 E3 ユビキチンリガーゼ（E3 リガーゼ）の基質認識受容体セレブロン（CRBN）に結合し、基質選択性を変化させることで、本来標的でない「ネオ基質」の分解を誘導し、抗血液がん作用や催奇性を発揮することが示された。このように、IMiDs は従来の低分子阻害剤とは異なり、標的タンパク質やネオ基質を分解誘導する「タンパク質分解誘導薬」として機能することが明らかとなった。さらに近年では、IMiDs を E3 リガーゼ結合化合物として用い、標的タンパク質に結合する化合物と化学的に連結したキメラ化合物（Proteolysis Targeting Chimeras : PROTACs）への応用も進んでいる。タンパク質分解薬は触媒的に作用し、転写因子のような酵素活性を持たない“Undruggable”なタンパク質も標的とし得るため、革新的な創薬モダリティとして注目されている。実際、世界中の研究機関で精力的に研究開発が進められており、一部のタンパク質分解薬はすでに臨床段階に到達している。

このようなタンパク質分解薬の強力な作用や、サリドマイドの歴史的背景を考慮すると、タンパク質分解薬が標的とするタンパク質の同定・解析は、今後の開発と応用において極めて重要な課題である。我々はこれまでに、コムギ無細胞タンパク質合成系を基盤とした組換えタンパク質アレイを用いた生化学的な相互作用解析により、サリドマイドによる催奇性に関与するネオ基質の同定に成功してきた。さらに、近接標識法を基盤とした細胞内での相互作用解析技術を確認し、新規ネオ基質の同定にも成功している。これらの技術を統合することで、催奇性を軽減したサリドマイド誘導体の開発にも結びつけている。しかし、サリドマイドは種特異性を有する典型的な薬剤であり、マウスにおける評価系が存在しないため、生体内での相互作用解析は依然として困難である。現在我々は、ゲノム編集マウスを用いた生体内における解析技術の確立に取り組んでいる。

本講演では、これまでに構築してきた試験管内および細胞内におけるタンパク質分解薬の解析技術について、実例を交えて紹介するとともに、今後構築を目指す生体内での解析技術についても議論したい。