

🏠 ダッシュボード

📊 スtockリスト

🏢 企業一覧

🏠 自社ページ

📈 自社アクティビティ

📄 お知らせ

⊕ スtockリスト作成

ダッシュボード / スtockリスト / "Next PROTAC" Targeting Chimera技術注目企業5社



Collectio公式 2022-12-02 Update

## "Next PROTAC" Targeting Chimera技術 注目企業5社

♡ お気に入り

標的タンパク質にE3 ligaseをリクルートし、ユビキチン化することで標的タンパク質を分解するproteolysis-targeting chimera (PROTAC)に注目が集まる一方で、targeting chimeraのコンセプトを応用した様々な「...TAC技術」が生まれている。

標的タンパク質と、タンパク質分解機構や酵素などのエフェクター分子の両方に結合するhetero-bifunctionalな化合物を用いることで、以下の様な様々なTargeting Chimera技術が生まれている[1]。

- 1) 標的タンパク質をリソソームやオートファジーで分解する(LYTAC, AUTAC)
- 2) タンパク質ではなくRNAを分解する(RIBOTAC)
- 3) タンパク質を分解するのではなく、脱ユビキチン化することで安定化する(DUBTAC)
- 4) 翻訳後修飾によって標的タンパク質の機能を調節する(脱リン酸化：PhoRC/PhosTAC、リン酸化：PHICS、アセチル化：AceTAG、脱グリコシル化：Nanobody-splitOGA)

標的タンパク質のbinderに低分子以外のモダリティを用いるアプローチについても研究が進展しており、抗体(AbTAC)やペプチド(Peptide PROTAC)、ADC、核酸、Aptamerなどのnon-small molecule PROTACs (NSM-PROTACs)が報告されている[2]。

一例として、膜タンパク質分解技術のGlueTACは、PD-L1に近接し共有結合を形成するcovalent Nanobody(GlueBody)を用いており、GlueBodyと細胞透過性ペプチド、リソソームソーティング配列を融合することでPD-L1のInternalization, リソソーム分解を誘導している[3]。

また、標的転写因子を分解するTRAFTACは、E3 ligase/Haloタグ結合bivalent化合物、dCas9-Halotag7融合タンパク質、crRNA末端に転写因子結合配列を付与したキメラオリゴを用いている[4]。

今後もbinder分子のモダリティの多様化、およびエフェクター分子の多様化によって、undraggableな標的に対する様々な創薬アプローチが発展していくものと考えられる。

参考文献[1]： <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35686733/>

参考文献[2]： <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35865099/>

参考文献[3]： <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34596400/>

参考文献[4]： <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836141/>

### Autotac Bio



オートファジーの機構を利用した、標的タンパク質分解技術を開発する企業。オートファゴソームの内膜に局在するLC3タンパク質と相互作用する オートファジーカーゴタンパク質のp62に対するリガンド分子を持ち、標的タンパク質とp62の両方に結合する化合物を用いることで分解を誘導する。神経変性疾患、アミロイドーシス、がん、筋ジストロフィー...

Autophagy Targeted Protein Degradation (TPD)

メモ

オートファゴソームの内膜に局在するLC3タンパク質と相互作用するオートファジーカーゴタンパク質のp62に対するリガンド分子を持ち、標的タンパク質とp62の両方に結合する化合物を用いることで分解を誘導する。

### Lycia Therapeutics



PROTACでは対応が難しい細胞外タンパク質の分解技術进行研究する企業。リソソームの細胞分解機構を利用しており、リソソームへのタンパク質輸送シャトル機能を持つマンノース-6-リン酸受容体(M6PR)と結合する化合物を利用して、標的分子をリソソームに輸送するリソソームターゲティングキメラ化合物(LYTAC)を創成する。標的に結合するバインダー分子は...

Lysosomal Targeting Chimera (LYTAC) Targeted Protein Degradation (TPD)

メモ

リソソームへのタンパク質輸送シャトルの機能を果たす受容体(M6PRなど) に結合する化合物を用いて、標的分子をリソソームに輸送する。標的分子への結合は抗体やbi-specific抗体、低分子、ペプチドなど様々なモダリティを活用。

### Photys Therapeutics



2種類のタンパク質を近接化させるbifunctionalなキメラ化合物を開発する企業。PROTACなどとは異なり、標的タンパク質を分解するのではなく、リン酸化させる分子を開発している。KinaseIに結合するbinderと、リン酸化を行いたい標的タンパク質に対するbinderを連結したキメラ化合物を用いることで、標的タンパク質の部位特異的なリン酸化を誘導すること...

Phosphorylation-Inducing Chimeric Small Molecules (PHICS)

メモ

標的タンパク質を分解するのではなく、リン酸化させる分子を開発している。キナーゼに結合するbinderと、リン酸化を行いたい標的タンパク質に対するbinderを連結したキメラ化合物を用いることで、キナーゼが標的タンパク質の部位特異的なリン酸化を誘導し、標的タンパク質の活性の調節を行う。

### Vicinitas Therapeutics



タンパク質分解を促進するのではなく、標的タンパク質を脱ユビキチン化するキメラ分子(Deubiquitinase Targeting Chimera : DUBTAC)を用いることで標的タンパク質を安定化させる創薬アプローチを取る。UC BerkeleyのDaniel Nomura教授とNovartisが発見したDUBTAC技術のライセンスを受けており、脱ユビキチン化酵素のOTUB1に共有結合するアロステ...

Deubiquitinase (DUB) Targeted Protein Stabilization

メモ

脱ユビキチン化酵素のOTUB1に共有結合するアロステリックリガンドを保有し、標的タンパク質を脱ユビキチン化することで安定化する。

### PAQ Therapeutics



オートファゴソーム結合化合物(ATTEC)を用いた標的タンパク質分解創薬を行う企業。オートファゴソーム膜に存在するLC3に結合するリガンド分子を特定しており、標的分子と結合させる2価分子を用いることで標的分子をオートファジーによって分解する。遺伝性神経変性疾患の研究に取り組んでおり、将来的に凝集体タンパク質やオルガネラ、病原体の分解に...

Autophagy Targeted Protein Degradation (TPD)

メモ

オートファゴソーム膜に局在するLC3と標的タンパク質に結合するキメラ化合物を用いて、標的タンパク質をオートファジー機構によって分解する。タンパク質分解だけでなく、脂質滴などのより大きな構造体やオルガネラの分解を行う研究を進めている。

## こちらもおすすめ

**共有結合性阻害剤(Covalent  
Drugs)の注目企業5社**

2022.11.30 Update

Collectio公式

collectio

より詳細な分析をお求めの方は  
お気軽にお問い合わせください

お問い合わせ

ダッシュボード

ストックリスト

企業一覧

自社ページ

自社アクティビティ

お知らせ

+ スtockリスト作成

ダッシュボード / 企業一覧 / PAQ Therapeutics

PAQ Therapeutics [🔗](#)

オートファゴソーム結合化合物(ATTEC)を用いた標的タンパク質分解創薬を行う企業。オートファゴソーム膜に存在するLC3に結合するリガンド分子を特定しており、標的分子と結合させる2価分子を用いることで標的分子をオートファジーによって分解する。遺伝性神経変性疾患の研究に取り組んでおり、将来的に凝集体タンパク質やオルガネラ、病原体の分解に創薬対象を広げる予定。

📍 Cambridge, Massachusetts, United States

Autophagy Targeted Protein Degradation (TPD)

+ スtockリスト追加

♡ お気に入り

📄 この企業に関する、詳細な分析をご希望の方はお問い合わせください

お問い合わせ

設立

2020年

推定従業員数

1~10名

累計調達額

\$ 30M

Ave : \$114.8M  
Mid : \$20.3M

提携企業数

1社

Ave : 1.2  
Mid : 0

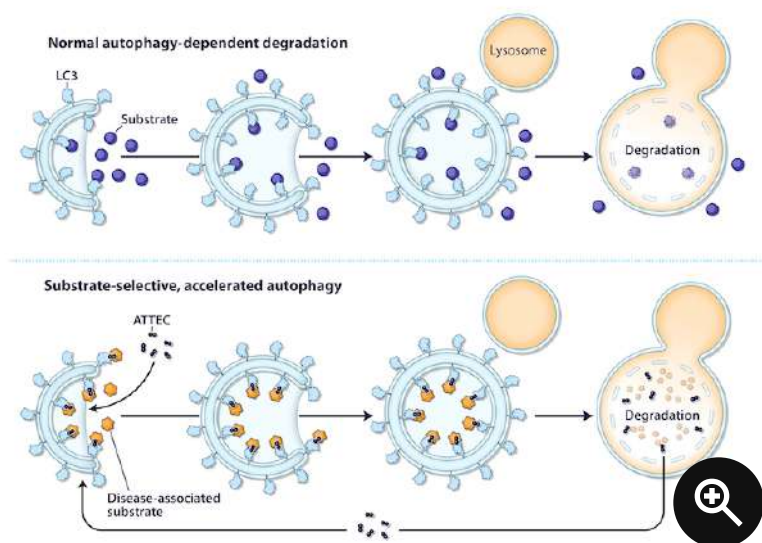
論文数

0件

Ave : 10.2  
Mid : 2

## テクノロジー

## Autophagosome-tethering compounds (ATTECs)



オートファゴソーム膜に局在するLC3と標的タンパク質に結合するキメラ化合物を用いて、標的タンパク質をオートファジー機構によって分解する。

共同創業者の1人で上海Fudan UniversityのBoxun Lu教授の研究技術が活用されている。同教授は2022年にオートファジーによる標的タンパク質分解アプローチの現状をまとめた総説を報告している。

2019年の論文で、Autophagosome-Tethering Compound(ATTEC)のスクリーニング系を報告している。約3,000種類の化合物を用いた化合物アレイを作成し、LC3と標的タンパク質(変異型ハンチンチン:mHTT)のそれぞれに対してスクリーニングを実施。wtHTTのカウンタースクリーニングを行い、LC3とmHTTの両方に結合する化合物を特定。mHTTを特異的に分解することを細胞モデルとマウスモデルで確認している。

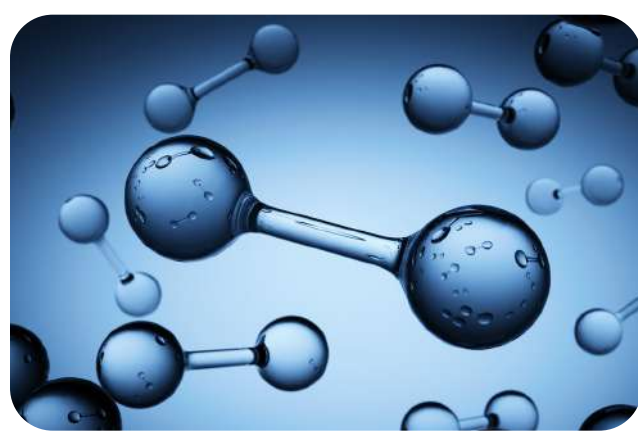
この事例ではLC3とmHTT両方に結合する単一の化合物を特定しているが、もしそれが難しい場合はそれぞれの分子に結合する化合物をリンカーで接続すれば良いと説明している。また、ハイコンテンツスクリーニングで20,000化合物を評価した2021年の論文では、LC3-IIの発現を誘導しオートファジーを活性化する化合物を特定。タンパク質クリアランス自体を改善することでmHTT量を減少させている。

加えて、2021年の論文で、タンパク質よりも大きな構造体の分解事例として、脂質滴(Liquid Droplet : LD)を分解するATTECを報告している。LC3結合リガンドと、既知のLD染色剤分子(Sudan III/IV)をリンカーで連結した分子を用いて、LDの分解を確認。マウス脂肪肝モデルで、体重、肝臓のLD、肝臓と血中のトリアシルグリセロール/総コレステロールの減少を確認している。タンパク質分解だけでなく、より大きな構造体やオルガネラの分解に応用していることが特徴的である。

## 提携企業

提携企業	日付	プレスリリース
InSilico Medicine	2021-09-09	PAQ Therapeutics Announces Collaboration with InSilico Medicine to Develop Novel Therapies through Autophagy-Dependent Degradation

## PAQ Therapeutics が登録されているストックリスト



“Next PROTAC” Targeting Chimera技術注目企業5社

2022.12.2 Update

Collectio公式