

標的タンパク質分解誘導（TPD）技術

—難治性疾患に対する新たな治療法を提供—

三井物産戦略研究所 技術・イノベーション情報部

執筆：インダストリーイノベーション室 戸口 侑

知財分析：知的財産室 松浦 由依

Biz Tech フォーカス 2025

なぜこの技術を取り上げるのか

TPD (Targeted Protein Degradation) 技術は、従来の低分子医薬や抗体医薬では標的化が困難であった「アンドラッグブル (undruggable) ¹」な分子に対し、創薬の可能性を広げるとして注目を集めている。TPD技術の一つであるPROTAC (Proteolysis Targeting Chimeras) は、複数の候補品が臨床試験に進んでおり、新薬の上市（社会実装）が近づいている。本稿では、TPD技術の背景、メカニズムを解説するとともに、企業動向や課題、そして創薬における意義について論じる。

Summary

- TPD技術を活用した創薬の臨床試験の進展や規制整備により、技術の実用化が近づいている。
- 技術の進展に伴い、低分子化合物や低分子医薬品への関心が高まり、効率的な創薬が期待される。
- 低分子化合物による経口薬の開発は、治療継続率の向上と患者負担の軽減により、慢性疾患治療の改善が見込まれる。

1. TPD（標的タンパク質分解誘導）技術とは

TPD (Targeted Protein Degradation) 技術は、細胞内で対象のタンパク質を選択的に分解し、その機能を制御する新しい創薬技術である。2001年に初めてカリフォルニア工科大学で開発された本技術は、従来の薬では標的にするのが困難だったアンドラッグブルなタンパク質にもアプローチ可能な特徴を有する²。

これまで治療では、薬剤が結合しやすい「ポケット」を持つタンパク質が中心で、このポケットに薬剤が結合することで作用を発揮する酵素タンパク質や受容体タンパク質が、主に対象とされてきた。一方で、アンドラッグブルとされるタンパク質は、分子構造上、薬剤が結合するためのポケットがない、または極めて小さいため、創薬の対象から外れてきた。このようなタンパク質は、タンパク質全体の約80%を占め、治療が困難な疾患に関連する重要なタンパク質も多い^{3, 4}。TPD技術は、これらのタンパク質を分解することで、がんや免疫疾患への新たな治療の可能性を提供し、次世代の医薬品開発を支える基盤技術として期待されている。

¹ アンドラッグブル (undruggable) とは、従来の創薬技術では標的化が困難または不可能と考えられてきた分子、またはその概念を指す。標的分子の構造や機能の特性上、従来型の低分子医薬品や抗体医薬品では効果的に作用できないものが含まれる (*Nature Digest* 12, 7 (2015))。

² *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 15 (2001)

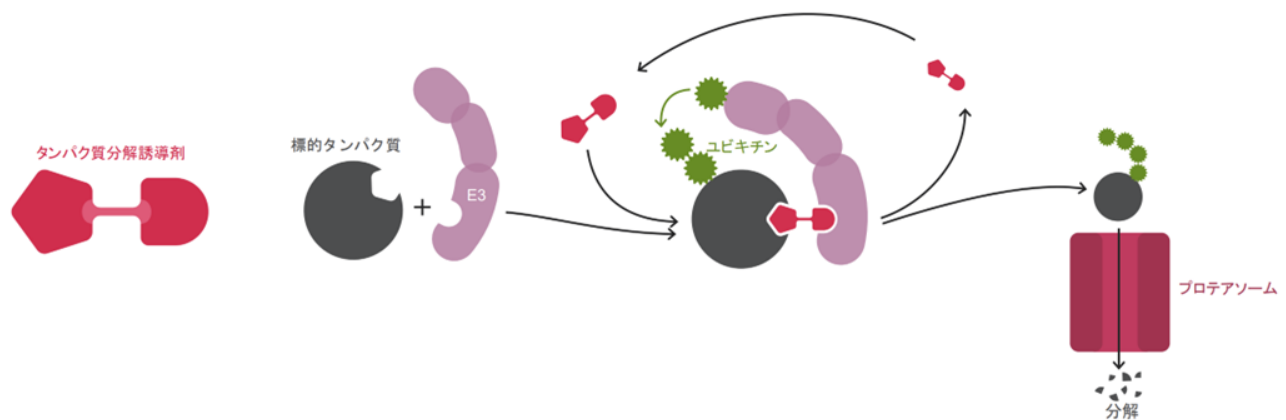
³ アステラス製薬 R&Dミーティング(2022/12/9)

⁴ *Harvey Lect.* 102 (2006)

1-1. TPD技術のメカニズム

TPD技術は、細胞が持つ「タンパク質分解システム」を活用した治療手法の総称であり、対象のタンパク質を選択的に分解することで、その機能を制御する。代表的な例として、PROTAC (Proteolysis Targeting Chimeras) が挙げられる (図表1)。PROTACでは、タンパク質分解誘導剤が、対象のタンパク質 (標的タンパク質) と分解の目印であるユビキチンを付加する役割を持つE3タンパク質を結びつける。この作用により、標的タンパク質にユビキチンが付加されると、標的タンパク質は細胞内の分解工場 (プロテアソーム) に送られて分解される。薬剤は触媒的に作用するため、ユビキチンを付加するために繰り返し利用され、タンパク質を効率よく分解することが可能である。

図表1 : PROTACによる標的タンパク質分解のメカニズム



出所 : アステラス製薬 R&Dミーティング(2022/12/9)

1-2. TPD技術の主要なアプローチ

TPD技術には、タンパク質の分解を誘導するさまざまな手法が存在する。それぞれ、メカニズムや適用範囲に特徴があり、治療対象や課題に応じて最適な手法が選択されている (図表2)。

図表2 : TPD技術の主要な手法

手法	メカニズム	特徴
PROTAC (Proteolysis Targeting Chimeras)	標的タンパク質にユビキチンを付加し、プロテアソームで分解	- アンドラッグアブルなタンパク質など広範なタンパク質に対応可能 - 触媒的に作用し、少量の薬剤で繰り返し分解を誘導
分子グルー (Molecular Glue)	小分子が標的タンパク質とE3タンパク質を結びつけ、分解	- 単一分子で分子間の接着剤として作用 - シンプルな設計で特定のタンパク質に作用
LYTAC (Lysosome Targeting Chimeras)	標的タンパク質をリソソーム (細胞内分解装置) に送り込み、分解する仕組みを活用	- 主に膜タンパク質や細胞外タンパク質を対象 - プロテアソームを介さず、リソソームを利用
AUTAC (Autophagy Targeting Chimeras)	オートファジー (細胞の自己分解機構) を利用し、異常タンパク質を分解	- 異常タンパク質や凝集体を対象

出所 : *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7, 113 (2022) 、*Signal Transduction and Targeted Therapy* 9, 308 (2024)から三井物産戦略研究所作成

2. 注目すべき動向

2-1. 主要企業の戦略とパイプライン

近年、TPD技術を活用した医薬品の開発が進展し、PROTACをはじめとする複数の治療薬が臨床試験段階に進んでいる。TPD技術の特許出願動向は、PROTACを中心に2020年以降大きく増加している。多くの製薬企業やバイオテクノロジー企業が、がんや免疫疾患など治療が難しかった疾患に対する新しい治療法を目指し、TPD技術を活用している（図表3）。

注目すべきは、本技術をリードする（米）Arvinas社である。同社が（米）Pfizer社と共同開発している乳がんを対象とした医薬品候補ARV-471は、既にPhase1および2で有望な結果が得られている。同社のCSOであるCacase氏は、2025年初頭にPhase3試験の主要な結果を公表予定と述べており、本技術を用いた医薬品の初の上市が期待される⁵。

図表3：TPD技術に注力する主要企業の戦略と開発パイプライン

企業	注力手法	戦略動向	主なパイプライン/Phase	主な治療領域
（米）Arvinas	PROTAC	Pfizerや、Novartisなどの大手製薬企業との提携を通じた市場シェア拡大	ARV-471（乳がん/P3） ARV-110（前立腺がん/P2）	がん
（米）C4 Therapeutics	分子グループ PROTAC	独自の分解誘導技術プラットフォームを活用	CFT7455（多発性骨髄腫/P1） CFT8634（軟部肉腫/P1）	がん
（米）Kymera Therapeutics	PROTAC	免疫系疾患への適用を拡大、（仏）Sanofiと連携	KT-474（アトピー性皮膚炎/P2） KT-413（血液がん/P1）	免疫、がん
（米）Monte Rosa Therapeutics	分子グループ	がんの原因遺伝子を標的化	MRT-2359（血液がん/P1）	がん
（日）アステラス製薬	PROTAC	重点テーマに設定、強みを活かした実用化を目指す	ASP-3082（固形がん/P1）	がん
（スイス）Novartis	PROTAC 分子グループ	ArvinasやMonte Rosa Therapeuticsと提携 内部技術基盤の強化	DYK709（固形がん/P1）	がん
（米）Nurix Therapeutics	PROTAC	幅広い適応症への展開を図る	NX-5948（B細胞リンパ腫/P1） NX-1607（固形腫瘍/P1）	がん
（米）Foghorn Therapeutics	PROTAC	遺伝子発現制御に関するエピジェネティクスの知見を活かした開発を推進	FHD-609（軟部肉腫/P1）	がん

出所：Frost&Sullivan「Top 5 Growth Opportunities for the Pharmaceutical Industry, 2024」、*Nature Medicine* 30, 3030-3031 (2024)、*Signal Transduction and Targeted Therapy* 9, 308 (2024)、各社HP（2024年12月4日最終閲覧）から三井物産戦略研究所作成

⁵ *Nature Medicine* 30, 11 (2024)

2-2. 規制緩和と市場動向、課題

TPD技術を活用した新薬の開発は、規制の緩和により、実用化に向けた環境が大きく改善されている。特に、米国FDAの迅速承認プログラムである「Breakthrough Therapy」や「Fast Track」に選定されるケースが増加しており、承認プロセスが加速している。これにより、新薬の迅速な実用化が進み、患者への治療提供までの期間が短縮されつつある。また、製薬企業間の提携も活発化しており、特に大手企業とTPD技術を有するバイオベンチャーとの協業が増加している点は、この分野への注目の高さを示している。

一方で、課題も残されている。現在、米国では安全性評価基準が見直されており、医薬品が本来の標的以外のタンパク質にも作用してしまう「オフターゲット効果」が課題とされている。この課題を克服することで、実用化がさらに拡大し、多様な疾患への応用が一層進むと期待される。

3. 今後の展望

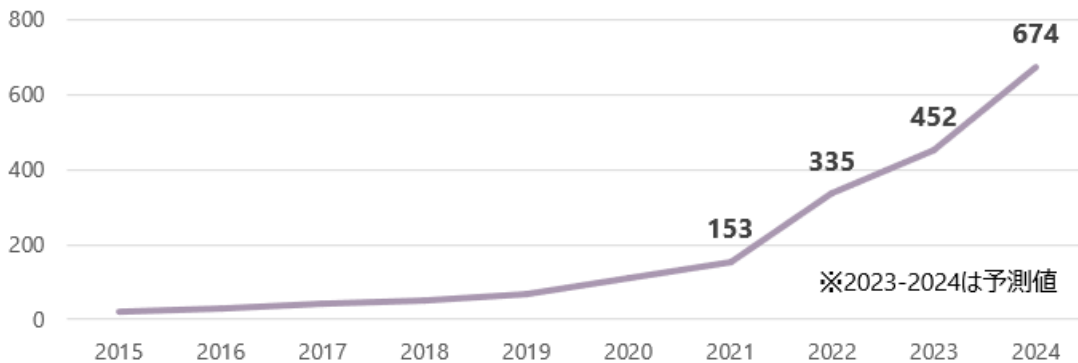
TPD技術は、アンドラッグブルなタンパク質を対象にできる点で、医薬品開発における新たな可能性を切り開いている。今後、本技術が進展し、より多くの疾患に適用範囲が広がっていくことで、バイオ医薬品を中心とした中分子・高分子創薬が主流になっている現在の流れに対し、変化をもたらすだろう。低分子を活用するTPD技術により、低分子医薬品や低分子化合物ライブラリーに再び注目が集まる可能性があると考えられる。また、AIを活用した分子スクリーニングやタンパク質の特性解析においては、低分子化合物は研究データが豊富で計算処理も比較的容易なため、バイオ医薬品に比べてAI創薬プロセスへの適用が進めやすい。

さらに、TPD技術を活用した治療薬は、患者視点でも大きな利点がある。多くの低分子医薬品は、経口薬として開発されるため、注射や点滴が必要なバイオ医薬品に比べて患者の負担を軽減することができる。特に、慢性疾患や長期間の治療が必要な場合、自宅で服用可能な経口薬の利便性が、治療の継続率向上に寄与する点は大きい。TPD技術は、難治性疾患に対する新たな治療法を提供し、医療経済の効率化や患者の生活の質（QOL）向上に寄与する重要な基盤技術として、医療の進歩を支える重要な役割を果たしていくだろう。

TPD技術に関する知財分析

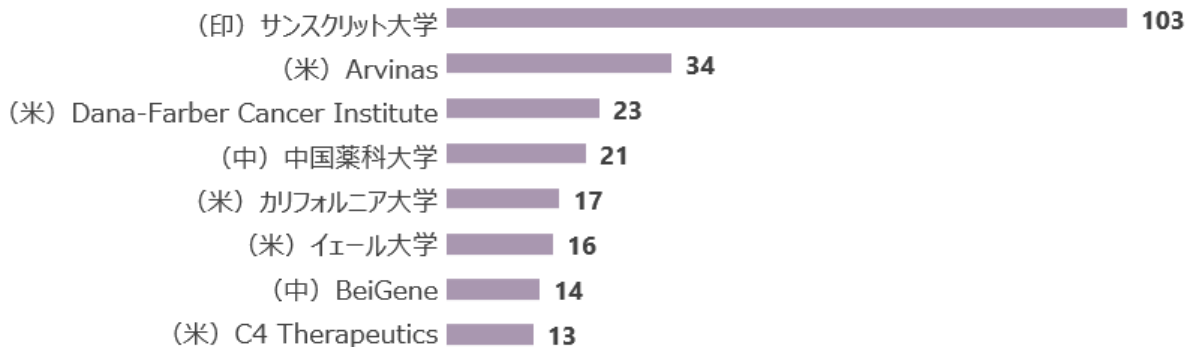
TPD技術に関する知財分析として、当該技術に関する特許データを抽出し、技術をめぐる状況を分析した。分析対象は、グローバル特許検索ツールPatSnapを用いて検索した、2015年から2024年出願の1,359件（ファミリー件数）である。

図表4：TPD技術に関する特許出願件数/年



出所：三井物産戦略研究所作成

図表5：出願人別件数上位ランキング（2015年-2024年）



出所：三井物産戦略研究所作成

図表4に示すように、2015年から2019年は年平均成長率：約30%と比較的緩やかに増加していた出願件数が、2020年以降は年平均成長率：約57%と急激に増加している。2020年以降の急増の要因として、新規プレイヤーの参入、既存プレイヤーの知財戦略強化などが考えられる。図表5に示す主要出願人のうち、サンスクリット大学やBeiGeneは2020年以降に登場している。これらの新規プレイヤーは、中国やインドにおける地域的な競争の活発化を裏付けている。Arvinasは全期間で出願活動を継続するが、2019年までに7件の出願、2020年以降に27件の出願と、知財活動を明らかに強化している。

図表6：主要出願人の注力分野（2015年-2024年）

出願人	注力分野	主な出願国	特徴
サンスクリット大学	タンパク質の標的デザインや薬物結合部位の探索 医薬品化学や分子モデリングに関連する技術開発	インド	学術研究に重点を置き、インド国内での技術リードを目指す
Arvinas	PROTAC がん治療やホルモン受容体関連の医薬品開発	米国、欧州、日本、中国、 オーストラリア、ブラジル、 カナダ、インド	競争力を強化するため、特許ポートフォリオを積極的に拡大
Dana-Farber Cancer Institute	がん治療を目的とした基礎研究と臨床応用技術 TPD技術を活用した新規治療法の開発	米国、欧州、オーストラリア、 カナダ、中国、日本	アジアや欧州でも市場を視野に入れ、多様な地域に出願
中国薬科大学	ユビキチンリガーゼを活用した医薬品開発 肝疾患や感染症の治療薬研究	中国	国内医療ニーズに特化した応用研究が多く、基礎研究寄り
カリフォルニア大学	免疫機能に関連するWASPタンパク質やオリゴマーに 関連する基礎研究 細胞内プロセスの可視化や診断技術	米国、欧州、オーストラリア、 カナダ、中国、日本	グローバル市場での技術移転やライセンス活動も想定
イエール大学	がん治療に向けた新規タンパク質分解技術 Arvinasとの共同研究が進行中	米国、欧州、日本、中国、 オーストラリア	学術研究と産業界の連携に強み
BeiGene	がん治療薬の研究開発 タンパク質標的化合物の設計	中国、米国、台湾、欧州、 アルゼンチン、日本	グローバル展開を視野に入れた特許戦略
C4 Therapeutics	PROTAC技術を利用した生体内分解モジュレーター がん治療や炎症性疾患に対する治療法	米国、中国、欧州	多国間出願で広範な市場をカバー

出所：三井物産戦略研究所作成

図表6に主要出願人の注力分野と特許出願の特徴をまとめた。サンスクリット大学や中国薬科大学は、国内市場を重視し、ローカルニーズに合わせた技術開発を進めている。米国企業およびBeiGeneは、国内市場を押さえつつ、欧州、日本、中国などグローバル市場への展開も強化している。イエール大学およびカリフォルニア大学は、学術研究を基盤にしなが、産業界との強い連携が確認できる。たとえば、イエール大学はArvinasとの共同出願が確認でき、イエール大学の研究成果であるPROTAC技術を基に、Arvinasが実用化や商業化を目指している例として、典型的な産学連携の成功例といえる。

特許データからは、Arvinas、C4 Therapeuticsなどの米国企業がAIを活用してTPD技術を発展させていることも確認できる。AI技術の活用により分子設計や薬理モデリングが進化し、新しい治療標的や効率的な分子設計が実現されることが期待される。

戸口 侑 Yu Toguchi / プロジェクトマネージャー

専門分野：医療・ヘルスケア、ウェルネス、Web3・ブロックチェーン

松浦 由依 Yui Matsuura / シニアアナリスト

専門分野：知的財産権、知財コンサルティング

当レポートに掲載されているあらゆる内容は無断転載・複製を禁じます。当レポートは信頼できると思われる情報ソースから入手した情報・データに基づき作成していますが、当社はその正確性、完全性、信頼性等を保証するものではありません。当レポートは執筆者の見解に基づき作成されたものであり、当社および三井物産グループの統一した見解を示すものではありません。また、当レポートのご利用により、直接的あるいは間接的な不利益・損害が発生したとしても、当社および三井物産グループは一切責任を負いません。レポートに掲載された内容は予告なしに変更することがあります。