

Mapping and manipulating protein proximity as a therapeutic paradigm

-治療パラダイムとしてのタンパク質近接のマッピングと操作-

Scott Lesley, Ph.D. 最高科学責任者 (CSO)

InduPro (www.induprolabs.com)

タンパク質の近接性は、ほとんどのシグナル伝達機構を動かします。すなわち、固有のタンパク質の近接性は、ある程度の共機能性を示唆しており、タンパク質相互作用を定義することは、新しい創薬標的の発見に向けた一般的なアプローチとなり得ます。近年の分子接着剤とタンパク質分解剤の研究の急増は、治療法としてもタンパク質の近接を誘導することの可能性を示していると言えるでしょう。InduPro 社では、固有のタンパク質の近接性を高解像度でマッピングし、細胞表面タンパク質の近接性を誘導する革新的なアプローチを活用することで、新しいシグナル伝達パラダイムを作り出す新しいプラットフォームによるバイオ医薬品企業です。

短寿命の化学反応性を備えた InduPro 社の光活性化近接標識によって、高解像度の近接マッピングが可能となります。この標識は、これまで天然のリガンドを同定し、大きなタンパク質複合体と細胞間界面の一時的な形成を追跡するために使われてきました。私たちは新規タンパク質相互作用の豊富な情報源および関心のある標的に対する天然リガンドとして、タンパク質近接性のデータベースを継続的に構築してきました。この知識を活用し、新しいシグナル伝達分子を構築するために、二重特異性抗体を利用して、細胞表面に関連する翻訳後修飾酵素を細胞表面受容体に近接させます。この誘導された近接性は、目的の翻訳後修飾 (PTM) を動かすために使うことができます。例えば、細胞表面ホスファターゼの誘導された近接は、天然のリガンドの非存在下でホスホシグナル伝達カスケードに影響を与えるために使われてきています。InduPro 社は、固有の近接性を定義する機能と、誘導近接を介して PTM を操作する機能を組み合わせることにより、癌および免疫疾患の治療のための新しい治療パラダイムを作りだしています。

参考文献

[Immune receptor inhibition through enforced phosphatase recruitment.](#)

Fernandes RA, Su L, Nishiga Y, Ren J, Bhuiyan AM, Cheng N, Kuo CJ, Picton LK, Ohtsuki S, Majzner RG, Rietberg SP, Mackall CL, Yin Q, Ali LR, Yang X, Savvides CS, Sage J, Dougan M, Garcia KC. *Nature*. 2020 Oct;586(7831):779-784.

[Detection of cell-cell interactions via photocatalytic cell tagging.](#)

Oslund RC, Reyes-Robles T, White CH, Tomlinson JH, Crotty KA, Bowman EP, Chang D, Peterson VM, Li L, Frutos S, Vila-Perelló M, Vlerick D, Cromie K, Perlman DH, Ingale S, Hara SDO, Roberts LR, Piizzi G, Hett EC, Hazuda DJ, Fadeyi OO. *Nat Chem Biol*. 2022 Aug;18(8):850-858.

[Microenvironment mapping via Dexter energy transfer on immune cells.](#)

Geri JB, Oakley JV, Reyes-Robles T, Wang T, McCarver SJ, White CH, Rodriguez-Rivera FP, Parker DL Jr, Hett EC, Fadeyi OO, Oslund RC, MacMillan DWC. Science. 2020 Mar 6;367(6482):1091-1097.

講演者のご略歴

Scott Lesley 博士は、InduPro の最高科学責任者（社員番号 1 番）であり、InduPro 社の全てのプラットフォームおよび創薬機能を率いています。

InduPro 社の前には、Merck 社の Discovery Biologics の Vice President を務めており、Merck 社内の全ての治療領域にわたる分子の幅広い前臨床パイプラインを担当していました。これには多機能抗体や人工タンパク質、ADC、腫瘍溶解性ウイルス、細胞療法などの多様なモダリティが含まれています。

それ以前には、Novartis 社におられ、ノバルティス研究財団 (GNF) のゲノミクス研究所の発足時から参画していました (1999 年~2018 年)。その際には、バイオ医薬品、タンパク質工学、タンパク質の構造と機能、およびハイスループット技術の研究および技術プラットフォームを確立しています。また、バイオ医薬品およびバイオテクノロジー担当の Executive Director として、バイオ医薬品の発見と最適化、構造生物学、HTS、機能ゲノミクス、自動化、エンジニアリングを担当する科学者とエンジニアを監督していました。Lesley 博士はまた 2005 年から 2016 年まで The Scripps Research Institute での教員も兼務し、Joint Center of Structural Genomics (JCSG) の Co-PI として独立した研究ラボを率い、宿主/微生物相互作用に重点をおいてタンパク質の構造と機能の研究を行いました。JCSG では 1600 以上の新規タンパク質構造の解析に貢献しています。

Novartis 社の GNF に参画する前は、Promega Corporation の Senior Research Scientist であり、カリフォルニア大学バークレー校とウィスコンシン大学マディソン校でポスドクの職に就いていました。ウィスコンシン大学で分子生物学の学士号を取得し、イリノイ大学で微生物学の博士号を取得しています。

Lesley 博士はこれまでに 200 以上の論文を発表しており、新しい治療標的、治療法、低分子および生物療法の臨床候補と登録薬に貢献し、HTS およびその他の創薬自動化におけるプラットフォーム技術の開発にも貢献してきています。

オーガナイザーからのご紹介：

InduPro 社は、免疫分野（特に構造生物学）において世界的な貢献をされ続けていらっしゃるスタンフォード大学医学部 K Chris Garcia 研究室からのスピンアウト企業として、本年立ち上がっています。シアトルとボストンの 2 つのサイトをもち、Lesley 博士を筆頭に、現在急速に発展中のバイオ医薬品企業となります。

この未来バイオ技術勉強会—テクニカルセミナーにおいては、国内外の最新機器や技術をいち早く日本のバイオコミュニティにご紹介するべく本年4月に立ち上がりましたが、まさに本年、米国西海岸の最先端のイノベーションに基づいたバイオ医薬品企業の創業の背景となる技術について、本勉強会でご紹介させていただけることに、企画者一同、大変エキサイトし、また演者である Lesley 博士のご厚意に感謝しております。また座長には、タンパク質科学分野の KOL でいらっしゃる津本浩平・東京大学大学院工学系研究科・医科学研究所 教授にお務めいただきます。

日本のバイオインダストリー、アカデミアから多くの皆様にご参加いただけますことを願っております。（企画・オーガナイザー 湯本（Ginward Japan K.K.））