

話 題

創薬に関わる加速器利用

西島 和三*

Drug Discovery by Accelerators Use

Kazumi NISHIJIMA *

Abstract

Today, pharmaceutical manufacturers have very high expectations for the contribution of precise 3D structural information regarding proteins and their complexes that may be obtained using ultra-brilliant synchrotron radiation. These expectations relate to their drug discovery process and to the promise of the actual discovery of innovative drugs in the future.

1. はじめに

日本製薬工業協会（加盟 73 社，2015 年 11 月時点）の集計資料では，新薬の誕生までには莫大な経費と長い期間が必要であり，新薬誕生への成功確率は 30,000 分の 1 という極めて低いことが報告されている．新薬への研究開発では臨床（ヒト）試験以降の開発経費が急増することを考慮すると，非臨床（動物）試験までの創薬プロセスの加速化および合理化によって，優れた開発候補化合物を見出すことが重要である．即ち，臨床試験を開始するに値する開発候補化合物探索の成功が創薬研究の要である．しかし，依然として探索ステージの不確実性は極めて高いというのが現実である．そこで，合理的な創薬プロセスへの方策として，大型放射光を利用した疾患関連標的タンパク質の X 線構造情報の有効活用が実践されている．なお，「創薬に関わる加速器利用」とは，放射光を発生させるための加速器（入射系加速器および蓄積リング）利用を指している．

2. 合理的な創薬：標的タンパク質情報の有効活用

新薬誕生への道のりは長い，病気の診断および治療の研究開発には，疾患関連タンパク質（酵素，受容体等）を同定し，その機能を解析するプ

ロテーム研究が重要である．しかし，以前の創薬では，疾患関連タンパク質の構造や機能を十分解明できない状況から，推定情報を利用しながら多くの化合物から新薬の種を探すという手探りの研究であった（図 1）．

創製された新薬の多くは病気の症状を緩和する対症療法薬であり原因療法には及ばなかった．しかし，ゲノム・ポストゲノム研究等の成果を活かしながら創薬探索を進めていく合理的な創薬（ゲノム創薬）では，病気の原因となる疾患遺伝子を発見しつつ薬物が標的とする疾患関連タンパク質（遺伝子産物）の立体構造および機能を詳細に解析することが可能になった．構造解析のスピード

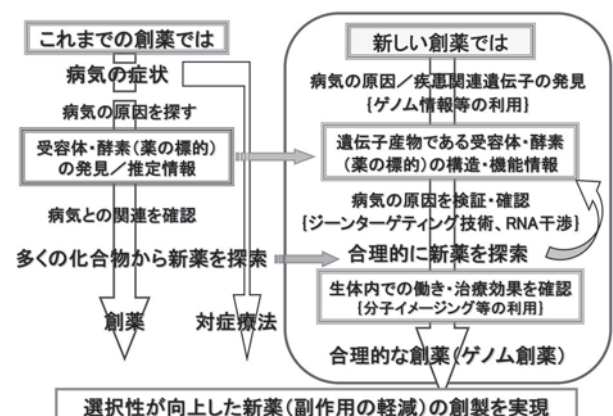


図 1 合理的な創薬：標的タンパク質情報の有効活用

* 持田製薬株式会社 Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.
(E-mail: kazumi@mochida.co.jp)

が急速に向上した要因は、遺伝子工学の進展により、大量の高純度タンパク質が発現可能になったこと、および加速器高度化等に伴う大型放射光という極めて高輝度の X 線が利用可能になったことである¹⁾。

さらに、ジーンターゲット技術（ノックアウトマウス等）、RNA 干渉、あるいは分子イメージング等を利用した標的分子の検証、薬物治療効果の確認が実施され、合理的創薬が一段と加速される状況である。その結果として、標的分子への選択性が向上して副作用が軽減された新薬が原因療法薬として創製されつつある。

3. 標的タンパク質との相互作用を活用した創薬プロセスの実践

多くの製薬企業の創薬スクリーニングでは、まず標的とする疾患関連タンパク質の構造情報を活用したコンピュータ薬物スクリーニング (*in silico* screening) を実施する。標的とする疾患関連タンパク質の三次元構造情報はプロテインデータバンク (Protein Data Bank: PDB) および実測データを利用し、リガンド (低分子化合物、ペプチド) のデータベースとしては、社内構築あるいは社外購入による化合物の三次元構造データベースが利用される (図 2)。薬物スクリーニングでは予想よりも少し多めの化合物がヒットする条件下で創薬に携る研究者 (合成研究者および薬理研究者等) を交えながらリード化合物を選定かつ誘導化することになる。

最初のヒット化合物数およびリード化合物の誘導化・最適化等は化合物が相互作用するタンパク

質活性部位の構造データに依存する。即ち、その解像度・分解能が高い場合はより精密な薬物設計が可能であり、その意味では宇宙空間・微小重力場での高品質結晶作製の意義は高いと言える。また、大型結晶が必要という難点はあるが、J-PARC 等の中性子を利用すれば、水素原子を測定できるので、水和結合に伴う薬理作用の分子メカニズム解明等も可能となり、新規な標的部位探索にも貢献すると期待される。さらに、結晶化が困難な膜タンパク質、微量タンパク質等の構造情報については、X 線自由電子レーザー (XFEL: X-ray Free Electron Laser) の利用が検討されている。一方、結晶化を必要としない NMR 利用は、測定対象の分子量に限界はあるが、標的タンパク質の動的解析に有用であり天然変性タンパク質等の構造情報取得に有力な手法となっている。更に、蓄積されたビッグデータをスパコン等で有効活用しながら、立体構造シミュレーションを活用した効率的な創薬も展開されつつある。

しかし、標的とする疾患関連タンパク質の精密な構造情報を入手するまでにはある程度の時間が必要である。そこで、構造解析を検討しつつ、同時にアッセイ系 (生化学的指標による評価法) およびスクリーニング系 (化合物管理, ロボット活用, オートメーション, データ処理等) を構築し、多数の低分子化合物とタンパク質の相互作用をハイスループットスクリーニング (High Throughput Screening: HTS) することが現実的である (図 3)。

もし、HTS 実施中に、標的タンパク質の構造解析が成功して、HTS で抽出された化合物との

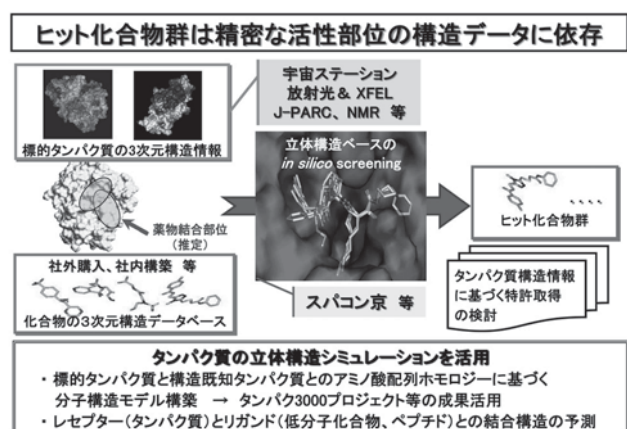


図 2 コンピュータ薬物スクリーニング (*in silico* screening)

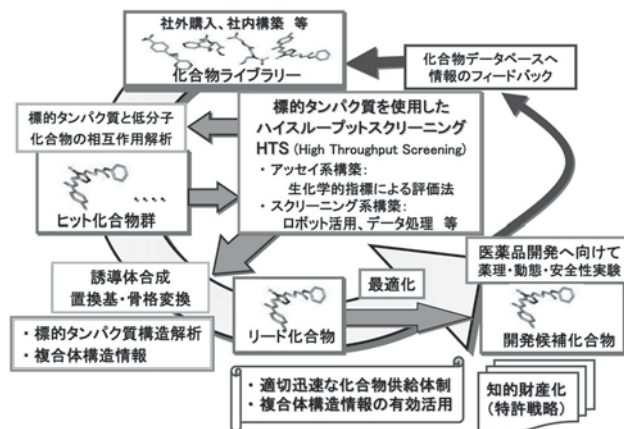


図 3 標的タンパク質との相互作用を活用した創薬プロセス

複合体の構造情報が利用できれば理想的な創薬プロセスが展開できる。大型放射光利用の恩恵を受けて、最近では標的タンパク質の構造解析がこのプロセスの流れに間に合うようになったというのが実感である。たとえば、弊社ではヒト核内酵素フラグメントの構造解析と HTS を同時に開始して、HTS 選定化合物と創薬ターゲット分子の複合体結晶構造情報を入手し、その後の薬物設計に活用した^{2,3)}。

即ち、大腸菌発現系から得られたタンパク質を結晶化し放射光 SPring-8 を利用した構造解析を実施した (図 4)。薬物設計に重要な情報は標的タンパク質単独の構造情報のみでは不十分であり、標的タンパク質と低分子化合物の複合体結晶構造情報を得ることが極めて重要である。生体内のタンパク質は水和された柔軟な構造であり、三次元構造が変化して薬物と強く相互作用した結果として、薬理作用が発現する。たとえば、受容体と薬物との強い相互作用によって、受容体と生体内リガンドの相互作用が阻害された結果として薬理作用 (酵素阻害活性) が発現する。しかし、その相互作用が非選択的であり不可逆であれば、予想外の副作用を伴う場合もある。従って、異なる化合物と標的タンパク質の複合体構造情報を得ることが得策である。放射光専用ビームラインを保有する大手製薬企業では 80 化合物を用いた複合体結晶構造情報を活用しているとの情報であり、弊社でも 40 化合物を用いた複合体結晶構造情報を得た実績がある。大型放射光を駆使して、数時間で構造情報を入手することが可能となり、低分子化合物の数に相当する複合体情報を得ることが比較的容易になった。その結果、戦略的に低分子化合物を薬物として設計することが可能になりつつある (図 5)。

即ち、疾患に関わる標的タンパク質と複数の低分子化合物との相互作用を X 線構造解析によって測定した場合、その化合物の薬理活性 (*in vitro* : 試験管レベル) も実測すれば、生理機能を制御する化合物として標的タンパク質の動的理解に役立つであろう。スクリーニングヒット化合物からリード化合物への変換、さらに最適化誘導を実施する際、これまで経験なり勘に頼っていた合成戦略が、標的タンパク質との相互作用を加味したより合理的な創薬プロセスとなって実践されつつある。

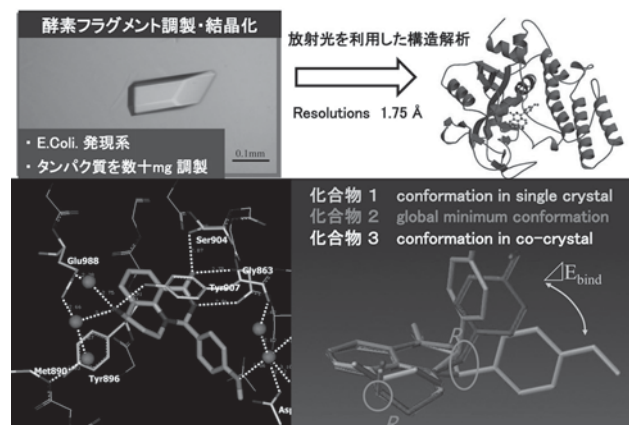


図 4 標的タンパク質と低分子化合物の複合体構造解析

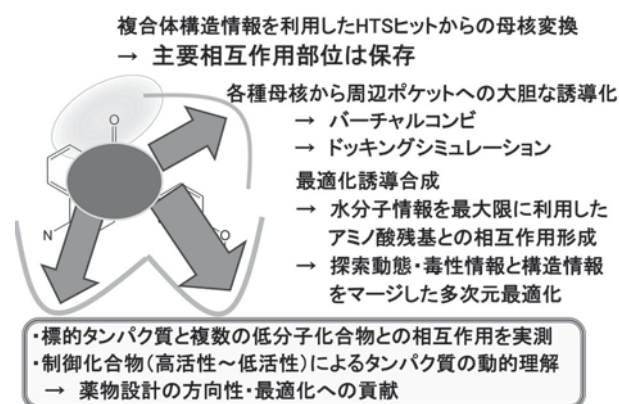


図 5 戦略的な低分子化合物の変換

4. 蛋白質構造解析コンソーシアム

2000 年代に入って、タンパク 3000 プロジェクト (2002 ~ 2006 年度)、ターゲットタンパク研究プログラム (2007 ~ 2011 年度) という国家事業と同調して、医薬産業が大型放射光を利用したタンパク質構造解析を本格的に取組める環境が整備された。即ち、1999 年に製薬協の研究開発委員会が初めて SPring-8 を訪問してから 2002 年の創薬産業ビームライン (BL) 完成まで比較的順調に進展し、製薬協加盟 22 社 (その後、合併で 19 社に) が本格的に構造解析を実施した^{4,5)}。その専用 BL を 10 年間に渡って円滑に運用・利用できたことが合理的創薬プロセス実践を十分に加速した (図 6)。

現在は専用 BL を保有しない創薬産業構造解析コンソーシアム⁶⁾として継続運用されて、理研 BL 等を有償利用しているが、この 10 年間で標的タンパク質の構造情報を活用した合理的な創薬



図6 蛋白質構造解析コンソーシアムの概要

を実践できる時代が急速に到来したと実感している。

5. おわりに

今後、これまで解析困難であったヒト由来膜タンパク質等の構造・機能解析が成功し、疾患関連タンパク質に関する情報が蓄積されれば、新薬創製が大いに加速されることは確実である。近い将来、XFELによる最先端計測とスパコン等によるビッグデータ&シミュレーション等を融合して、より重要な疾患関連膜タンパク質等の構造情報を容易に得ることが実現するであろう。そして、加速器等の最先端基盤施設利用の恩恵を受けて、創薬に関わるメディシナルケミストを含めた探索研究者がそれらの情報を薬物設計に上手く活かしつつ、開発研究者と共に優れた開発候補化合物を選定した結果として、副作用が軽減された革新的な新薬が誕生するであろう。

参考文献

- 1) 西島和三, “標的タンパク質の構造情報を利用した創薬：総論”, メディカル・サイエンス・ダイジェスト, Vol. 33, No. 10, 1047-1048 (2007年, ニューサイエンス社)
- 2) 西島和三, “医薬産業での計算化学を活用した研究開発”, ファインケミカル1月号, Vol. 38, No. 1, 6-15 (2009年, シーエムシー出版)
- 3) 西島和三, “標的タンパク質の構造, その基盤研究および創薬への貢献”, 日本生物工学会誌, 第86巻, 第4号, 183-185 (2008年)
- 4) 西島和三 他, “創薬産業ビームライン (BL32B2) 計画”, SPRING-8 利用者情報, Vol. 6, No. 3, 207-210 (2001年)
- 5) 西島和三 他, “蛋白質構造解析コンソーシアムの創薬産業ビームライン”, 日本結晶学会誌, Vol. 44, 389 (2002年)
- 6) 創薬産業構造解析コンソーシアム
<http://pcstructure.jp/outline.html>