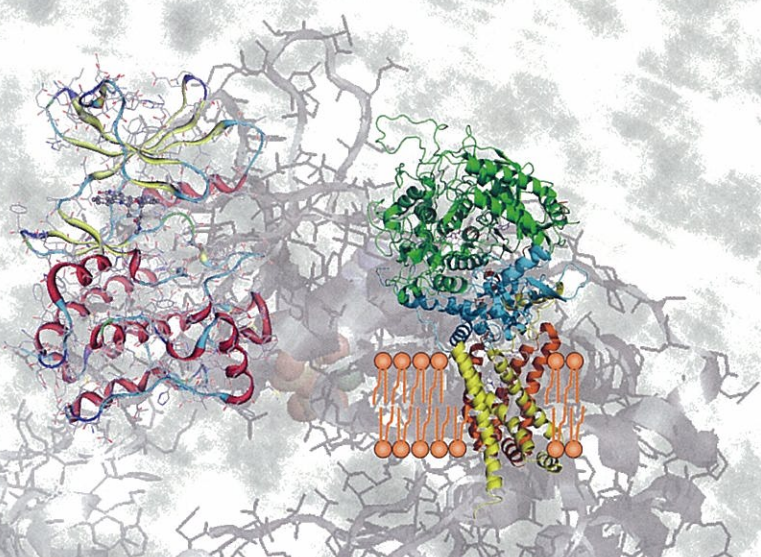
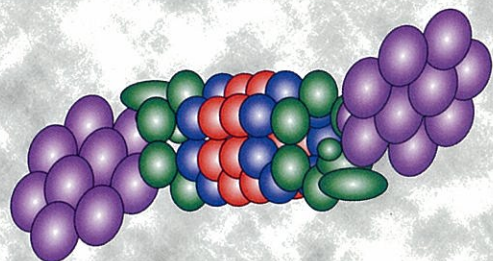


【主催】文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム公開シンポジウム実行委員会



[平成20年度]ターゲットタンパク研究プログラム公開シンポジウム

ターゲットタンパク研究 プログラムから見える未来—2



東京国際フォーラムホールB5

平成**21**年**1**月**15**日^木

予稿集

タンパク質の生産・解析・ インシリコスクリーニングに基づく 制御化合物創出への挑戦

東京大学大学院薬学系研究科／東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構 長野 哲雄

「ターゲットタンパク研究プログラム」がスタートしてから1年半経つが、このプログラムのように化合物ライブラリーを基盤にして、タンパク質の活性を制御する機能性化合物の創出を目指したプロジェクトが世界各国で行われている。はじめに日本のこのプロジェクトと外国、特に米国のプロジェクトとの違いについて解説し、その後で本プロジェクトにおける種々の連携の現状について紹介する。

米国では NIH Roadmap に従って Molecular Libraries Initiative として2004年から2008年まで第1期の Pilot Phase が行われた。このプロジェクトでは化合物ライブラリーの管理運営を研究支援会社 BioFocus DPI に委託し、スクリーニングは

NIH を含め全米10箇所の施設 (Vanderbilt Univ, Scripps など) で行われ、公開データベースとして PubChem が整備運営されている。この米国のシステムはタンパク質を見出した研究者自らが hit 化合物のためのスクリーニングをするわけではなく、スクリーニングは上記のスクリーニング施設で行われることになる。すなわち、全て分業体制になっている。また、そこで得られた成果は特許申請あるいは論文執筆などの猶予期間が60日間あるが、基本的には即時公開である。External Scientific Advisory Panel ではアッセイ系の申請数の少なさが指摘された。昨年9月から第2期の Production Phase が開始されたが、第1期との違いは、スクリーニング施設が4箇所の Comprehensive Screening Center と

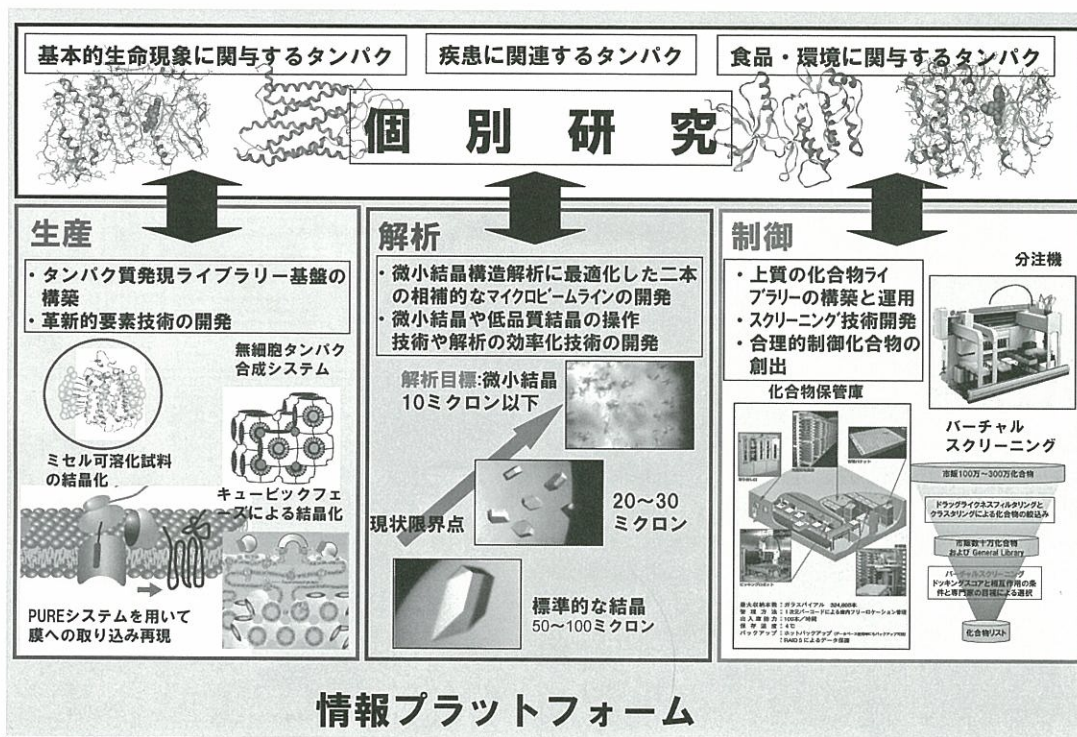


図1 技術基盤領域による個別研究への研究支援・協力

3箇所のSpecialized Screening Centerにまとめられた事、新たに2箇所のSpecialized Chemistry Centerが設けられた事である。これは研究者間のコミュニケーションを重視すると共に、Chemistry部門の強化を目的に行われたもので、この新設されたChemistry部門ではhit化合物からprobe化合物を創出することが求められている。

一方、本「ターゲットタンパク研究プログラム」は米国とは全く異なる体制で制御化合物の創出を行う。基本的生命現象に関連するタンパク質、疾患に関連するタンパク質および食品・環境に関連するタンパク質から計33テーマが選ばれたが、これら採択された研究グループ内にはタンパク質を見出した研究者だけではなく、そのタンパク質の構造解析を担当する研究者が加わってプロジェクトを推進する。更にスクリーニングにより見出されたhit化合物をlead化合物にする有機化学者が加わっているチームもある。3者の異なる研究者が共同して3～5年間の研究を行う。

このような個別の研究チームに対して、基盤技術領域ではタンパク質の生産、解析、制御の基盤的な技術開発を行うことで研究の支援・協力を行う(図1)。得られた成果は情報プラットフォームにより管理され、最終的には公開されることになるが、即時ではなく特許など知財の取得が終了した後に公開となる。この体制の特徴は、タンパク質を見出

した研究者自らが構造生物学者あるいはメディカルケミストなどの研究協力を受けながら、制御化合物を見出す事にあり、モチベーションが極めて高いのが特徴で、この点が米国のシステムと大きく異なる。すなわち日本のシステムでは異なる研究分野の連携がkeywordである。

連携研究の現状は、制御領域(図2)を例に取れば現在までに制御領域内で収集した化合物の評価を行う実証研究として8つの連携研究が進行しており、個別チームとの連携では13チームと共同研究を行っている。12月末の時点で計30回を超える研究打ち合わせ会議が行われた(図3)。

米国のプロジェクトとの違いの2つ目としてインシリコスクリーニングの導入が挙げられる。今回の「ターゲットタンパク研究プログラム」は創薬の種になる制御化合物を創出することが最終目標であるが、その創出過程においてタンパク質の構造解析に基づいて行うことが求められている。米国においては別のプロジェクトとしてProtein Structure Initiativeがあり、Molecular Libraries Initiativeと多少の連携はあるが、日本のこのプロジェクトほど明確ではなく、インシリコスクリーニングも前面には出ていない。

タンパク質の立体構造を基にしてフォーカス化合物ライブラリーを構築してhit化合物を見出す方法

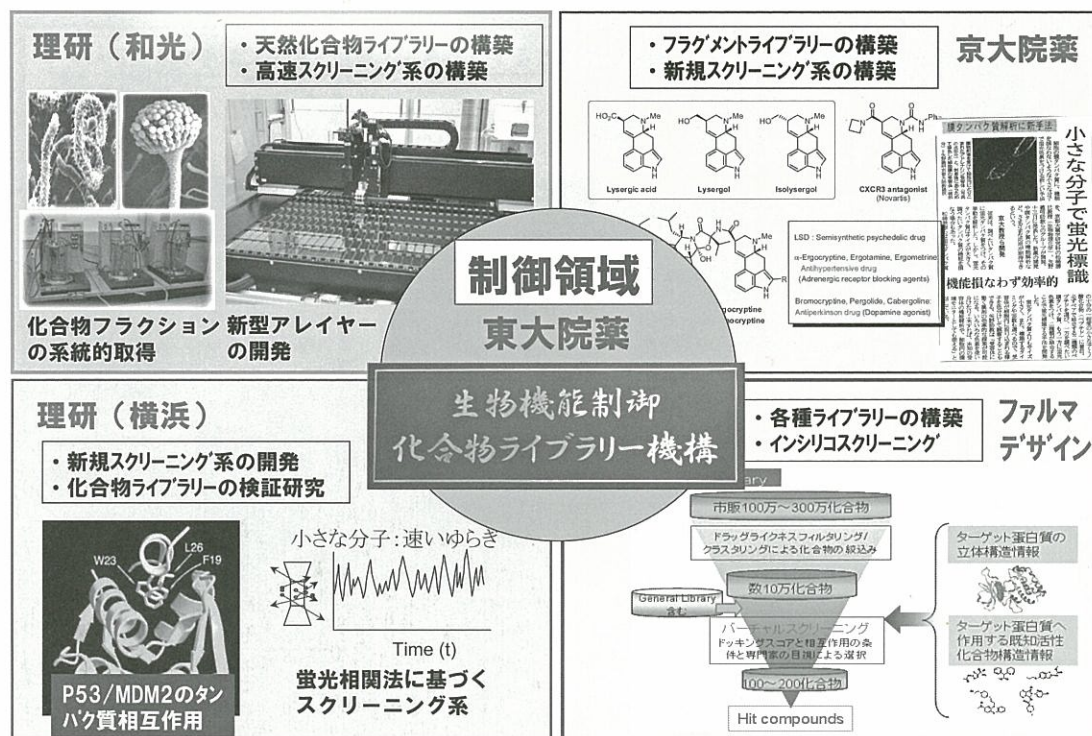


図2 制御領域内の連携

は、将来的には理論的な創薬に結びつくものである。ランダムスクリーニング、すなわち数十万から100万化合物を超える大量スクリーニングは、開発のスピードを重視する企業にとって極めて順当な手法ではあるが、アカデミアではこのようなスクリーニングによるのではなく、理論に基づいた制御化合物の創出を目指すべきであろう。インシリコスクリーニングを行うことで得られた知見は、次のターゲット

トタンパク質の制御化合物を創製する時にも役立つものとなる。

これらに見られるように「ターゲットタンパク研究プログラム」は米国のプログラムおよび製薬企業の創薬研究と一線を画するものであり、独自の試みと言える。講演では制御化合物創出の実例を挙げて紹介する予定である。

分野・区分	テーマ	代表研究者	研究 打合せ	共同研究契約 (化合物提供契約)	化合物供与数	補足
基本生命 (課題A)	小胞輸送を制御するタンパク質複合体の構造機能解析	若槻 壮市	5回	済み	-	大規模スクリーニングを計画
基本生命 (課題B)	創薬に繋がるV-ATPaseの構造、機能の解明	岩田 想	2回	済み	25,020	スクリーニング可能サンプル数を考慮し10化合物からなるmixtureを作成し提供
医学・薬学 (課題A)	タンパク質構造に立脚したDOCK2シグナル伝達機構の解明と創薬研究への応用	福井 宣規	2回	済み	11,227	大規模スクリーニングを実施中
医学・薬学 (課題A)	アルツハイマー病治療薬創出に向けたγセクレターゼの構造解析と機能制御	富田 泰輔	2回	済み	67	制御内でインシリコスクリーニング後、化合物提供
医学・薬学 (課題A)	核酸およびレドックス調整パスウェイを標的とする抗トリパノソーマ薬の開発	北 潔	4回	済み	201	インシリコスクリーニング後、化合物提供
医学・薬学 (課題A)	メタボリックシンドローム・糖尿病の鍵分子アディポネクチン受容体AdipoR/AMPK/ACGタンパク群の構造解析とそれに基づく機能解明及び治療法開発	門脇 孝	1回	済み	273	インシリコスクリーニング後、化合物提供
医学・薬学 (課題B)	ケモカイン・ケモカイン受容体・シグナル制御分子フロントファミリーの構造・機能ネットワーク解析からの免疫システムの解明および創薬開発	松島 綱治	6回	済み	3,200	大規模スクリーニングを計画、ヒット化合物の2次評価方法について協議
医学・薬学 (課題B)	核内レセプターの新規機能解析と構造情報に基づいた線維化疾患治療法の開発	柳澤 純	4回	済み	106	制御内でインシリコスクリーニング後、化合物提供
医学・薬学 (課題B)	がんや様々な疾病に関与するNPPファミリータンパク質の機能構造解析から創薬まで	青木 淳賢	3回	済み	236	制御内でインシリコスクリーニング後、化合物提供、アッセイ用蛍光プローブ作成・提供
医学・薬学 (課題B)	セマフォリン及びセマフォリン受容体分子群をターゲットにした構造・機能解析と治療法開発	熊ノ郷 淳	3回	済み	93	制御内でインシリコスクリーニング後、化合物提供
食品・環境等 (課題A)	害虫の繁殖抑制に応用可能なリガンドと受容体タンパク質の構造・機能解析	永田 宏次	1回	-	-	化合物利用について協議
食品・環境等 (課題B)	細菌類ペプチド性フェロモンファミリーの構造と機能の解明・ネズミの環境問題の解決に向けて	寺沢 宏明	1回	-	-	化合物利用について協議
食品・環境等 (課題B)	新規味物質・味評価法開発に重要な味覚受容体の構造・機能分析	山下 敦子	1回 (メール)	-	-	化合物利用について協議

図3 個別研究チームとの連携研究



長野 哲雄 (ながの てつお)

東京大学大学院薬学系研究科教授／東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構長。薬学博士。

1972年東京大学薬学部卒業。77年東京大学薬学系大学院博士課程修了。

77年東京大学薬学部助手、83年米国デューク大学医学部 Research Associate、86年東京大学薬学部助教授、96年東京大学薬学部教授を経て、97年東京大学大学院薬学系研究科教授（大学重点化に伴う措置）より現職。2006年より東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構長を兼任。08年より日本薬学会会頭。

専門は Chemical Biology、特にバイオイメージング研究と創薬研究に関心を持つ。

04年上原賞、05年島津賞、06年日本薬学会賞を受賞。06年に紫綬褒章を受章。

共著に『創薬化学』（東京化学同人、2004年）、訳書『マクマリー生化学反応機構—ケミカルバイオロジーの理解のために—』（東京化学同人、2007年）などがある。