

創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発プロジェクトの現況

経済産業省が実施している「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発プロジェクト」(実施期間2007年～2011年度:新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)プロジェクトとして2008年度から4年間)は、創薬プロセス加速への貢献が期待される膜タンパク質・その複合体の立体構造解析技術、膜タンパク質と低分子化合物等リガンドの相互作用解析技術、およびそれらの構造情報に基づいた計算科学的解析技術の構築等を目指しています。本年、中間評価を実施しますが、新薬創出へ結実する革新的な技術開発等の発展が期待されます。

研究開発委員会 専門委員、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)技術委員 西島 和三

経緯と背景

経

経済産業省が実施している「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発プロジェクト」(以下、本プロジェクト)は2002年～2006年度に実施された「生体高分子立体構造情報解析プロジェクト(開発予算規模は約75億円/5年間)」の後継プロジェクトです。事業費としては約10億円/年(2008年度は8.8億円予算)規模となっています。経済産業省は、市販薬剤の標的としてほぼ50%を占めている膜タンパク質は、その立体構造およびその相互作用情報が生命現象解明とともに創薬開発において重要な標的タンパク質との基本方針で本プロジェクトを展開。具体的な解析手法として、細胞膜上のリアルな膜タンパク質の立体構造を高精度で解析可能な極低温電子顕微鏡法、膜タンパク質・その複合体とリガンド分子(低分子化合物等)の相互作用を可能とする核磁気共鳴法(NMR)等による解析技術、コンピュータによる高精度な数値シミュレーション等を用いた評価手法(in silicoスクリーニング等)技術を実施しています(図1)。これらの創薬加速に向けた各技術課題が、産業界のニーズを取り入れつつ、生物学的に重要な標的タンパク質に対し互いに連携研究開発を推進する体制で運用されています。本プロジェクトは、文部科学省のタンパク3000プロジェクト(製薬協ニュースレターNo.119参照)等と対比されますが、両省のプロジェクトがわが国のタンパク質構造解析基盤をバランス良く構築しています。

一方、文部科学省が現在実施中のターゲットタンパク研究プログラム(製薬協ニュースレターNo.131参照)は学術研究および産業応用等に重要と考えられる

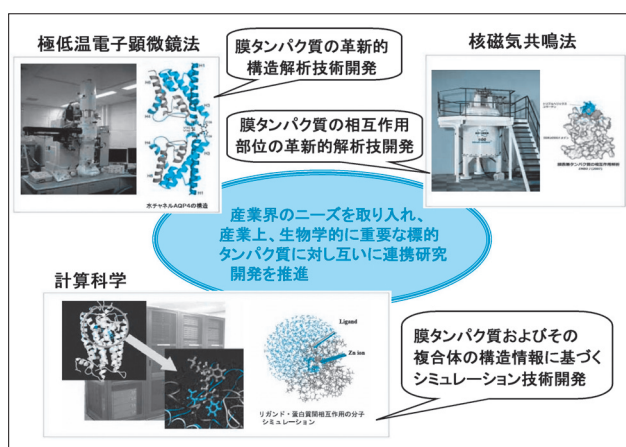


図1 プロジェクトの概要(NEDO公開資料を改変)

タンパク質、たとえば疾患関連タンパク質などを主要ターゲットに選定し、それらの構造・機能解析を行うことを目的としています。その結果として、多くの膜タンパク質が標的とされたことから、経済産業省との棲み分けが注目されました。実際には、ターゲットタンパク研究の解析技術として放射光X線結晶構造解析の技術開発が重点化され、NMRについては固体NMR構造解析あるいはNMR立体整列同位体ラベル法というやや特殊な技術開発に絞って、膜タンパク質という分野で先行する経済産業省の本プロジェクト解析手法との重複を避けた運用となっています。

プロジェクトの概要

詳細情報

<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/p08005.html>

創

薬の標的となる重要な膜タンパク質群は、細胞膜上で複合体を形成しその構造変化等により機能を発現しています。そこで、本プロジェクトでは、

細胞表層における膜タンパク質・その複合体の立体構造の解析および膜タンパク質とリガンドの相互作用解析等を目指した技術を開発し、その構造情報に基づいた計算科学的解析技術を駆使しながら創薬ヒット化合物を探索する基盤技術開発を実施しています。すなわち、「タンパク質立体構造に指南された創薬戦略 (SGDD: Structure Guided Drug Development)」を実現し、創薬研究を効率化することを目指しています。

(1) 膜タンパク質の革新的構造解析技術開発

細胞膜内での生体内に近い状態での膜タンパク質・その複合体の立体構造を解析するため、世界最高水準の極低温電子顕微鏡を用いて、2次元結晶化された膜タンパク質・その複合体を高い分解能で3次元構造解析する技術、細胞膜内において自然な構造の状態に固定化された膜タンパク質等の全体像を高い分解能で3次元構造解析する技術等を開発しています。また、これら技術と既存の技術を活用し、複数のヒト由来膜タンパク質・その複合体の構造解析、具体的には、水チャネル、イオンチャネル、GPCR(Gタンパク質共役型受容体)等、創薬分野から解析が期待されている膜タンパク質の構造解析を目指しています。

(2) 膜タンパク質の相互作用部位の革新的解析技術開発

従来の膜タンパク質の研究では、可溶化剤により膜タンパク質を可溶化するなど、実際に膜タンパク質が機能する場とは異なる状態での解析が主流で、細胞表層に着目した研究は遅れています。そこで、細胞表層における生体内に近い状態での膜タンパク質・その複合体とリガンド分子間相互作用を解析するNMR等の技術を開発しています。また、これら技術を基に、複数の膜タンパク質等の創薬標的タンパク質の解析を目指しています。その目標達成には、解離定数がmM~ μ Mと結合力が弱いリガンド分子の結合構造の解析技術確立が必要です。また、固体と液体が混合した不均一な系における膜タンパク質・その複合体とリガンド分子の相互作用解析技術について従来法に比べ数倍の高感度化が要求されます。

(3) 膜タンパク質・その複合体の構造情報に基づくシミュレーション技術開発

膜タンパク質・その複合体の構造情報を基にした高精度のin silicoスクリーニングを実現するため、高

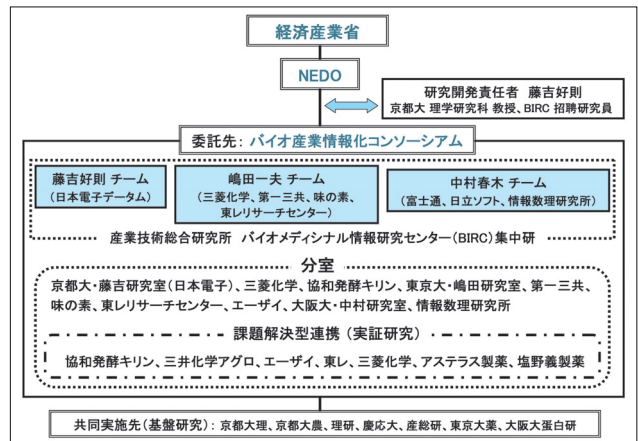


図2 プロジェクトの実施体制(NEDO公開資料を改変)

精度のシミュレーション技術を開発します。これら技術により、タンパク質の動的性質を正しく評価し、タンパク質受容体への基質結合能を高い精度で計算できる新しい計算科学手法の確立やタンパク質と化合物とのドッキング計算手法の精度向上を行います。また、上記(1)、(2)の技術との連携により、産業上有用な化合物の取得を目指しています。さらに、タンパク質間相互作用阻害等の創薬において医薬品化が困難な生理活性ペプチドから、医薬品となりやすい非ペプチド性化合物(低分子化合物等)を探索・設計する新手法を開発しています。この技術開発は抗体医薬を含むバイオ医薬品分野の経口投与化、低コスト化等への展開も期待されます。

膜 プロジェクトの実施体制

タンパク質の構造解析基盤技術開発は基礎的段階の技術革新を含むことから、重要な分野と認識されても多額の経費を伴いリスクが高いため、民間企業のみで取り組むには困難です。そこで、産学官連携による効率的な推進を意図しつつ、NEDOプロジェクトでは、早い段階から製薬企業等の産業界の関わり方を明確化しています(図2)。

NEDOプロジェクトの委託先はバイオ産業情報化コンソーシアムですが、この中に集中研として産業技術総合研究所バイオメディシナル情報研究センター(BIRC)が位置し、分室として製薬企業等が参加しています。また、本プロジェクトの特徴として、企業との課題解決型連携を行い、構造解析基盤技術を産業界に普及させるとともに創薬への有用性の実証研究を実施しています。その結果として、本プロジ

エクトでの技術が深度化されつつ、細胞膜上で複合体を形成している状態での膜タンパク質の構造情報およびリガンド相互作用情報を抽出する方法論の開発、それに基づくヒット化合物の効率的な探索技術の開発が加速されています。また、プロジェクト内の課題解決のため、生物関連の研究者とともに、物理・計測・情報等に関連する種々な分野の研究者が参加する実施体制を構築し、集中的に研究開発を推進しています。

「蛋白質立体構造解析NEDO特別講座」

本

プロジェクトが標的とする疾患関連の膜タンパク質の発現および結晶化等の条件検討、さらに低温電子顕微鏡等の操作について、企業内での経験者は極めて少ないという状況です。そこで、「蛋白質立体構造解析NEDO特別講座」は、生体高分子の構造解析技術を幅広く生命現象、医療、健康分野に展開するために、本プロジェクトの成果をベースに、創薬など医療、健康に資する基盤技術に関して、人材育成を通し産業界に還元する目的で実施されています(図3)。本講座では、最先端の技術を使いこなし、従来にはない視点から創薬など医療、健康に貢献する先進的、総合判断ができる人材の育成に役立つこと、および産業界・大学間で、新しい知見、観点、情報がダイナミックに交流し、相互メリットを享受できることが期待されています(募集要項等 <http://www.nedo-protein-sc.jp>)。

構造解析技術が加速する創薬、今後への期待

新

薬創製には莫大な経費と長い期間が必要であり、探索ステージの不確実性にも起因して新薬誕生への成功確率は極めて低いというのが現実です。また、研究開発費の増大分は、主として治験(臨床開発)費用に充てられ、創薬(探索)研究の予算規模は相対的に減少しています。従って、本プロジェクトの最終目標は、標的とする疾患関連タンパク質、特に膜タンパク質の構造機能情報を巧みに利用した合理的な薬物設計等によって、創薬を実践レベルで加速することです。

欧米の大手製薬企業では、大型放射光施設の有効利用等を含めて、薬物が標的とすべき疾患関連タンパク質の構造および機能解析に注目した創薬に実績があります。その代表例がノバルティス・ファーマ社

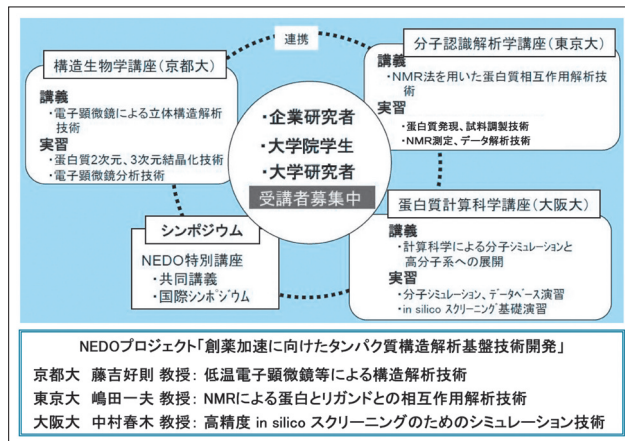


図3 「蛋白質立体構造解析NEDO特別講座」(NEDO資料引用)

のグリベックおよびタシグナという慢性骨髄性白血病治療薬の創製です。チロシンキナーゼ阻害薬グリベックは分子標的治療の先駆的な存在として疾患治療に多大な貢献をしました。さらに、グリベック抵抗性、不耐容の症例が危惧された状況下、グリベックとその分子標的であるBcr-Ablチロシンキナーゼの相互作用の詳細な構造情報の検討により、比較的短期間にて、阻害活性および選択性の両面でグリベックを凌駕する第二世代阻害薬タシグナの創製に成功しています。また、インフルエンザ治療薬として有名なリレンザ、タミフル等はインフルエンザ・ウイルスの増殖に必須のタンパク質ノイラミニダーゼを標的タンパク質として、その働きを阻害する薬剤です。

一方、わが国でも、創薬産業等を対象として、放射光施設、NMR施設等が比較的自由に利用可能な環境へと推移しています。製薬企業では多くの場合、創薬プロセスでの成果は非公開・占有という状況から、新薬が創出されるまで構造解析基盤技術の貢献度は明確化されません。しかし、国内でも、構造情報に基づく合理的な薬物設計が実施されつつあるとの印象です。さらに、本プロジェクトが展開する膜タンパク質に関わる研究基盤・研究成果の有効活用が創薬を革新的に加速すれば、ある種の酵素阻害等で形成された薬剤市場が、将来の受容体(膜タンパク質)拮抗に基づく新薬で置き換わることは十分あり得ます。新薬創出へ結実する本プロジェクトの革新的な技術開発等の発展を期待しています。