

「創薬分子プロファイリング研究センター」を設立

— 合理的な創薬プロセスの構築を目指して —

平成 25 年 4 月 1 日
独立行政法人 産業技術総合研究所

■ ポイント ■

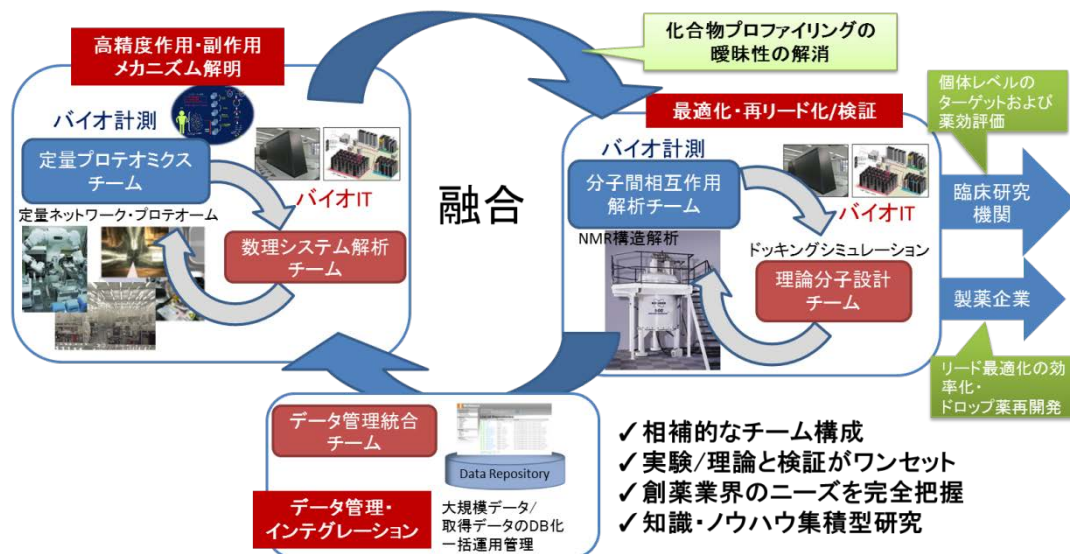
- ・ バイオ計測とバイオ IT を融合することにより、医薬分子が、生体内においてどのようなメカニズムで薬効を発揮しているかを明らかにする基盤技術を確立する
- ・ ドロップ薬の再開発と新規開発薬の臨床研究へのステップアップを効率化する
- ・ 医療機関や製薬企業などとの連携により創薬産業を活性化させ、産学官が一体となって取り組む創薬を実現する

■ 概要 ■

独立行政法人 産業技術総合研究所【理事長 中鉢 良治】（以下「産総研」という）は、高精度生体分子計測技術（バイオ計測）と多層的生命情報解析技術（バイオ IT）を融合することにより、分子プロファイリングを高度化し、それに基づく医薬品候補化合物の合理的設計を強化する基盤技術の開発を推進するために、創薬分子プロファイリング研究センター【研究センター長 夏目 徹】を平成 25 年 4 月 1 日に、産総研臨海副都心センター（東京都江東区）に設立した。

本研究センターでは、医薬分子の候補化合物の探索とその上市の間に横たわる死の谷となる、分子プロファイリングの非効率性・曖昧性の問題の解決を図り、ドロップ薬の再開発を行う。また新規開発薬が臨床研究へステップアップするプロセスを効率化することで、停滞している日本の創薬力を短期的かつ効果的に活性化させることを目的とする。そのために、定量プロテオミクス、数理システム解析、データ管理統合、理論分子設計、分子間相互作用解析の 5 つの創薬ステップを体系的に融合する。

は【用語の説明】参照



創薬分子プロファイリング研究センター研究推進体制：
計測・IT 基盤技術を有機的に融合しプラットフォーム化

■ 設立の経緯 ■

日本における新薬開発力の低下の大きな原因の一つは、医薬分子がどのように人体に作用して薬効を発揮しているかを解明するプロセスの非効率性・曖昧性・非合理性である。そのために、医薬品開発は長期化し、膨大なコストを投じたリード化合物の多くは臨床試験段階で不認可（ドロップアウト）とされ、それらは再開発されないことが多い。そこで、分子プロファイリングを高度化し、医薬分子の作用メカニズムを明らかにすることができれば、ドロップ化合物を再最適化・再リード化して臨床研究へ再びステップアップすることや未知の薬効の発見を体系化することが可能となる。また、新規リード化合物においても迅速に臨床研究へステップアップすることができ、それらの成果は創薬産業を成長させる起爆剤となることが期待できる。さらに、開発された技術は製薬企業の体質強化を図るだけでなく、バイオ IT・バイオベンチャーなどの周辺産業の強化・創出へ繋がると見込まれる。

産総研では、第3 期中期計画「先進的、総合的な創薬技術、医療技術の開発」のミッションの下で多様な研究活動を進めており、既に創薬基盤技術に関し研究開発実績と成果を有している。実際産総研では、分子プロファイリングの基盤技術となる、独自のロボット・マイクロ流路技術・CR 技術・cDNA リソースにより、従来困難であった超高精度なバイオ計測を可能にした。また計測データを基に薬効・副作用を推定する独自の数理解析手法も開発している。さらに従来の10 倍の精度・高速性をもつバイオ IT 薬物分子設計を可能とし、かつ高感度の NMR 相互作用技術 による検証も行うことができる。これら産総研内の創薬基盤技術研究者を結集し、体系的かつ合理的な医薬品開発プロセスの構築によって、日本の創薬力を短期間のうちに活性化することを目的として、本研究センターを設立した。

■ 研究センターの内容 ■

本研究センターは、以下の研究課題を達成することにより、合理的な分子プロファイリング・システムを構築し、ドロップ薬の再開発、開発薬の臨床研究へのステップアップを効率化する。

a) 定量プロテオミクス

タンパク質絶対定量と抗体計測による化合物プロファイリングを体系化する。

b) 数理システム解析

分子プロファイリングの計算システム生物学的解析により、リード化合物が作用するタンパク質相互作用と仕組みを推定する。

c) データ管理統合

計測された実験データの一括管理や既存データとの連携・集約化を図り、システム・インテグレーションによる知的基盤技術の開発を行う。

d) 理論分子設計

タンパク質立体構造や周辺実験データを活用して、タンパク質の動的構造変化も考慮したドッキング計算を実現し、薬物活性を高精度で予測する手法を開発する。同時に、主作用増強と副作用の低減を実現する合理的な分子設計手法の開発と実証を行う。

e) 分子間相互作用解析

NMR 相互作用解析を高度化・高速化し、高活性・低副作用リード化合物を迅速かつ合理的に選定する技術を確立する。

【用語の説明】

◆分子プロファイリング

医薬分子が、どのようなメカニズムで薬効を発揮しているかを明らかにすること。具体的には、生体内で、医薬分子がどのような作用点（タンパク質）に結合し、どのように生体システムを調整しているか、そのタンパク質との結合機構などを明らかにすることをいう。

◆ドロップ薬、ドロップ化合物

臨床試験に上がった医薬品候補化合物のうち、認可を受けるに至る化合物は、わずか1割に過ぎない。残りの試験途中で不認可となり開発中止（ドロップアウト）された化合物をドロップ薬・ドロップ化合物と呼ぶ。これらのドロップ薬は、動物実験をパスしたものであり、薬効と安全性は相当程度、確保されているものの、臨床試験において、副作用の発現、不十分な薬効、経済性などの点で不認可となることが多い。これらの中には、不適切な使用によって本来の力を発揮できなかったものが多く存在する。

◆定量プロテオミクス

どのような種類のタンパク質が細胞・組織を構成しているかを、網羅的に計測する方法論や戦略をプロテオミクスという。さらに、細胞の状態や、薬剤処理などによって構成するタンパク質の変動を捉えることを、定量プロテオミクスと呼ぶ。

◆理論分子設計

医薬分子は、酵素や受容体タンパク質に結合することで、生体内の信号を調整し薬効（活性）を発揮する。理論分子設計とは、タンパク質の立体構造などを元に、タンパク質にぴったりと適合し、強く結合する分子構造をデザインし、活性の予測・評価を計算機上で行うことである。

◆リード化合物

医薬分子の開発は、数百万種類の化合物の中から活性を示す分子（ヒット化合物）を選ぶことから始まる。ヒット化合物は通常、1万分子に1個程度の割合で発見されるが、医薬品にするには、その活性を100倍～1000倍高めると同時に副作用を低減する必要がある。このヒット化合物の活性を、分子構造を改変することによって高め、医薬品の候補分子としたものがリード化合物である。

◆CR 技術

半導体生産のためのクリーン化技術を指す。発塵しない素材を用いた構造で通常環境と仕切り、発塵粒子や化合物を除去するフィルターを通して空気を循環させる。産総研では、環境からのノイズを廃絶し、質量分析を高感度化させるため、スーパークリーンルームが設置されている。

◆cDNA リソース

cDNA は細胞のメッセンジャーRNA (mRNA) から逆転写酵素によって合成された DNA のことであ

る。cDNA リソースは細胞を構成するさまざまなタンパク質を合成するための出発物質として利用することができる。

◆NMR 相互作用解析

高活性・低副作用のリード化合物を開発するためには、化合物がタンパク質中のどの部分に、どのようにして相互作用しているかを知る必要がある（相互作用部位および相互作用様式の決定）。NMR 法は溶液中で化合物とタンパク質との相互作用様式を立体構造的に解析できることから、そのような目的に合致した解析手法である。

◆タンパク質絶対定量

細胞・組織を構成しているタンパク質を分子数として定量すること。

◆抗体計測

血液中に含まれている抗体の種類と量をプロテインアレイを用いて測定すること。

◆計算システム生物学

細胞内のほぼすべての分子に関する計測データから、細胞全体をひとつのシステムとして考え、分子間相互作用を中心とした分子メカニズムを数理的な手法によって研究する分野のこと。

◆システム・インテグレーション

さまざまなハードウェア（計算機や情報通信機器など）やデータベース、ソフトウェア、解析ツールを選択・組み合わせ可能とする環境を整備し、利用目的に合った情報処理システムを開発・構築すること。

◆ドッキング計算

タンパク質に薬物分子が結合し、薬効を発揮している状態（タンパク質—薬物複合体構造）を計算により予測すること。具体的には、タンパク質の立体構造に対して、さまざまな角度から薬物分子を結合・配置させ、適切な構造を選び出す計算を言う。