

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(天然化合物及び IT を活用した革新的医薬品創出技術)
中間評価報告書

研究開発課題名	IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発
代表機関名	次世代天然物化学技術研究組合
研究開発代表者名	嶋田 一夫
研究期間	平成 25 年度～平成 29 年度 (予定)

1. 研究開発概要

個別化医療・先制医療の創薬標的となる多様な細胞内タンパク質及び受容体について、X 線及び電子線を用いたタンパク質精緻立体構造情報に加えて、核磁気共鳴法 (NMR) を用いた生理的条件下における動的立体構造情報、並びに中分子以上の活性天然化合物とタンパク質との複合体立体構造解析に基づくユニークなタンパク質／化合物相互作用情報を取得し、これらの情報を計算パラメーターとして取り込むことで、従来の低分子化合物スクリーニングのみからは得られない構造的多様性を有する医薬品候補化合物設計を可能にする『革新的 in silico シミュレーション／スクリーニングソフトウェア』を開発する。

2. 研究開発成果

結晶化が困難な膜タンパク質について、単粒子解析法を用いることで原子モデルが作製できる高い分解能での構造解析が極めて短期間に解析できるようになった。NMR シグナルを先鋭化し 5 倍程度の感度向上を達成し、二重標識法や動的立体構造取得技術の開発により、高分子量創薬標的タンパク質に対応した測定法の開発に成功した。LigandBOX-DB およびキナーゼ活性 DB の拡充および新規作成を行いソフトウェア開発の基礎を確立し、多くの新規分子を短時間に計算機中に生成することができるようになった。また、モデリング手法の新規開発にも成功し、タンパク質がホモ二量体を形成する様子を、自由エネルギー地形から観測できるようになった。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。

NMR チームによる二重標識法や動的立体構造取得技術の開発、X 線及び電子線チームによるタンパク質複合体の精緻立体構造取得技術など革新的な技術開発が実現され、特にそれらを活用した「新 myPresto」の開発と公開は高く評価される。また、これらの基盤技術開発に対する参加企業の意識も高く、既に幾つかの実用化に近い成果も得られており今後の進展が期待される。

一方、研究チーム間の連携については一層の強化が必要で、具体的には「新 myPresto」の実用化を目標に必要な課題の絞り込みや経費配分も検討されるべきと考える。特に検証系チームの今後進むべき方向については十分に議論して頂きたい。