

# 蛋白質構造解析コンソーシアム 2010年5月時点

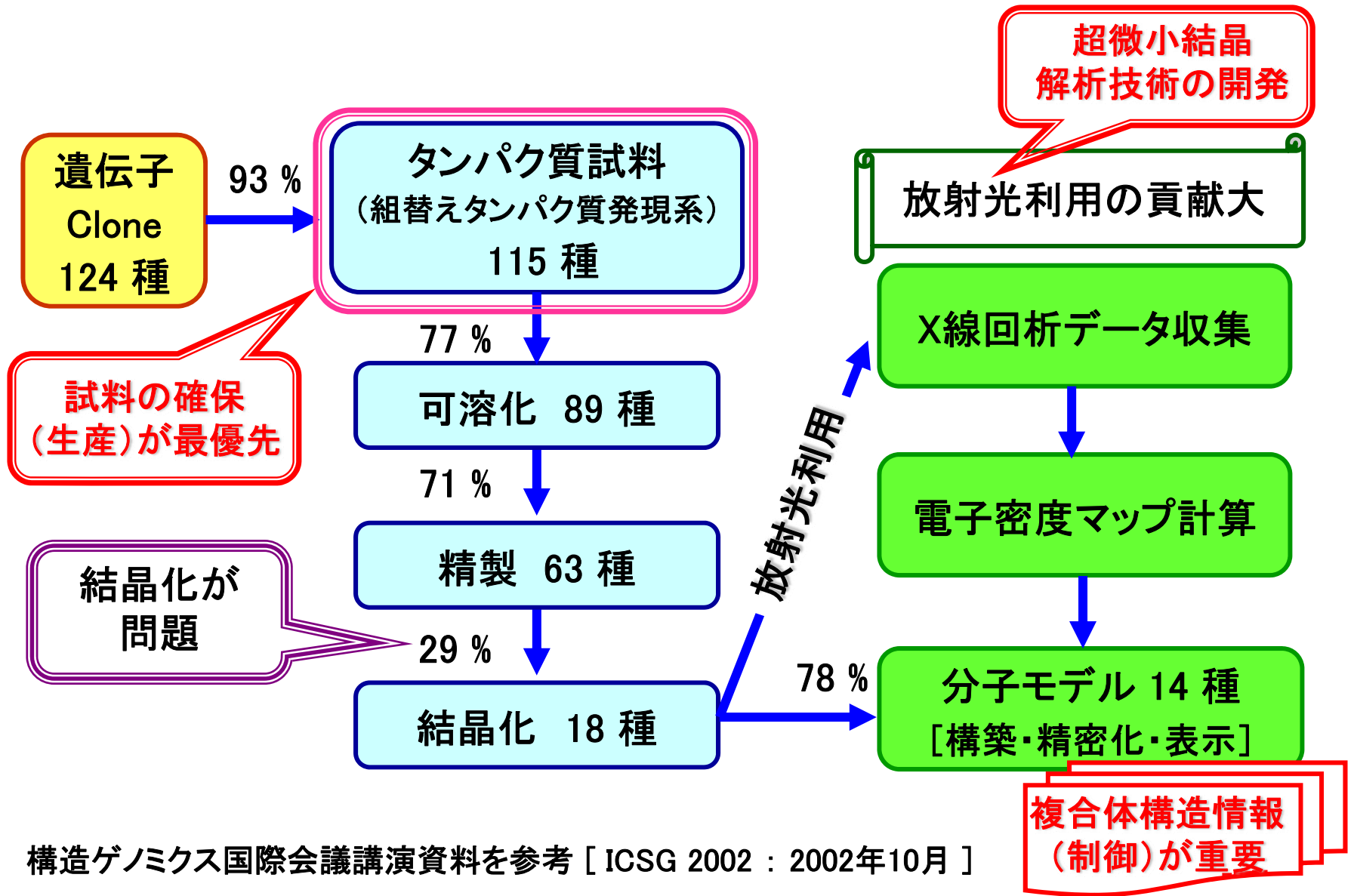
味の素、アステラス製薬、エーザイ、大塚製薬、キッセイ薬品工業、協和発酵工業、塩野義製薬  
第一三共、大正製薬、大日本住友製薬、大鵬薬品工業、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬  
帝人ファーマ、日本新薬、日本たばこ産業、明治製菓、持田製薬 以上 19社(製薬協 69社加盟)



1. 安定なコンソーシアム活動：第1期(2001年4月~2007年3月)、第2期(2007年4月~2012年3月)
2. 理研構造ゲノムBL (BL26B1/B2)と同時建設 { ← 2002年4月 タンパク3000プロジェクト開始 }
3. 所有権、利用権、業務義務等は参加企業平等  
・専用BL建設費 約 5.5億円 (1社 2,500万円)  
・年間経費(補修/消耗部品/人件費) 約 1億円 (1社 500万円)  
\* 成果占有費用 最大年間 約 1億円 (1社 500万円)
4. 専用BL共同利用(年間約400シフト) 1社約 20シフト= 160時間/年間



# タンパク質のX線結晶構造解析プロセス



# 宇宙環境利用の意義

微小重力環境での高品質なタンパク質結晶の作製

→ 大型放射光施設の性能を最大限活かした精密な構造データを得ることが可能

## タンパク質構造データの精度の違いによる特徴

分解能 3.0~4.0 Å : **実験室レベル**

→ タンパク質の $\alpha$ ヘリックス、 $\beta$ シート等を検出可能

分解能 2.0~3.0 Å : **放射光レベル**

→ タンパク質-リガンドにおける分子間相互作用の様子が判明

分解能 1.0~2.0 Å : **SPring-8 レベル**

炭素-炭素の原子間距離レベル(C-C 約 1.5 Å)となり、タンパク質の活性部位構造が明確

→ **高精度のコンピュータ薬物スクリーニング** および  
**医薬分子の設計・最適化** などが可能

分解能 1.0 Å 以下 : **(宇宙 + SPring-8) レベル**

水素原子(C-H 約 1.1 Å)の識別、タンパク質の活性部位と化合物の結合状態が判別可能

→ **薬物作用および薬理作用などの機構解明** が可能

# 新しい創薬 即ち 合理的な創薬

これまでの創薬では

病気の症状

病気の原因を探す

受容体・酵素(薬の標的)  
の発見／推定情報

病気との関連を確認

多くの化合物から新薬を探索

創薬

対症療法

新しい創薬では

病気の原因 / 疾患関連遺伝子の発見  
[ゲノム情報等の利用]

遺伝子産物である受容体・酵素  
(薬の標的)の構造・機能情報

病気の原因を検証・確認  
(ジーンターゲティング技術、RNA干渉)

合理的に新薬を探索

生体内での働き・治療効果を確認  
[分子イメージング等の利用]

合理的な創薬(ゲノム創薬)

選択性が向上した新薬(副作用の軽減)の創製を実現



# 構造情報を利用した新薬の創製

1. 構造ベース薬物設計 [structure-based drug design]
2. コンピュータ薬物スクリーニング [*in silico* screening]
3. 標的タンパク質(受容体)-薬物の相互作用解析

薬物と標的タンパク質の相互作用が明確化  
→ 誘導合成の方向性が明確化

1. 活性上昇を指向した誘導合成が可能
2. 選択性発揮を指向した誘導合成が可能  
→ 副作用の軽減

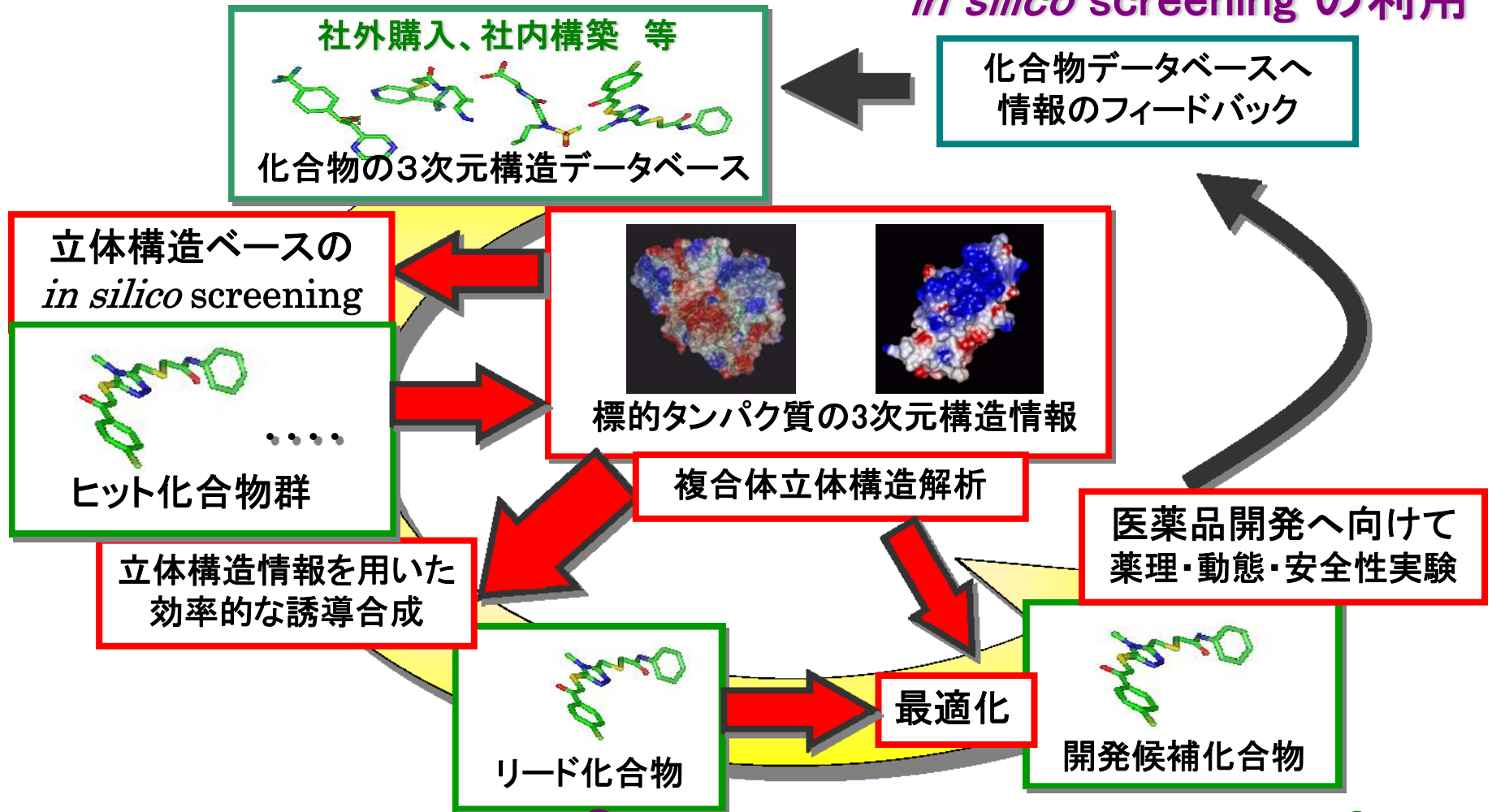
「網羅的な合成」から「合理的な合成」へ

質的に向上したリード化合物を  
短期間で創製可能

商品名(成分名)	疾患・病名
ビラセプト (ネルフィナビル)	AIDS
アジェネラーゼ (アンプレナビル)	AIDS
アルビラン (ロピナビル)	AIDS
リレンザ (ザナミビル)	インフルエンザ
タミフル (オセルタミビル)	インフルエンザ
グリベック (イマチニブ)	慢性骨髄性白血病

# 構造情報を活用した創薬プロセス

*in silico* screening の利用



- ・構造情報の最大有効活用
- ・適切迅速な化合物供給体制

知的財産化  
(特許戦略)

創薬と創剤の融合  
DDS等の製剤技術