

# 「IT創薬技術」の推進体制

経済産業省

プロジェクトリーダー: 嶋田一夫 東京大学 教授

次世代天然物化学技術研究組合 (IT創薬技術担当部門)

(共同実施先)

大阪大学

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の開発  
(チームリーダー: 阪大 中村 春木)

主な研究実施場所:

- ・国立大学法人大阪大学蛋白質研究所
- ・独立行政法人産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング 研究センター

東京大学

核磁気共鳴法 (NMR) によるタンパク質の生理的条件下における動的立体構造取得技術の開発  
(チームリーダー: 東大 嶋田 一夫)

主な研究実施場所:

- ・国立大学法人東京大学大学院 薬学系研究科
- ・独立行政法人産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング 研究センター

名古屋大学

X線及び電子線によるタンパク質及びその化合物複合体の精緻立体構造取得技術の開発  
(チームリーダー: 名大 藤吉 好則)

主な研究実施場所:

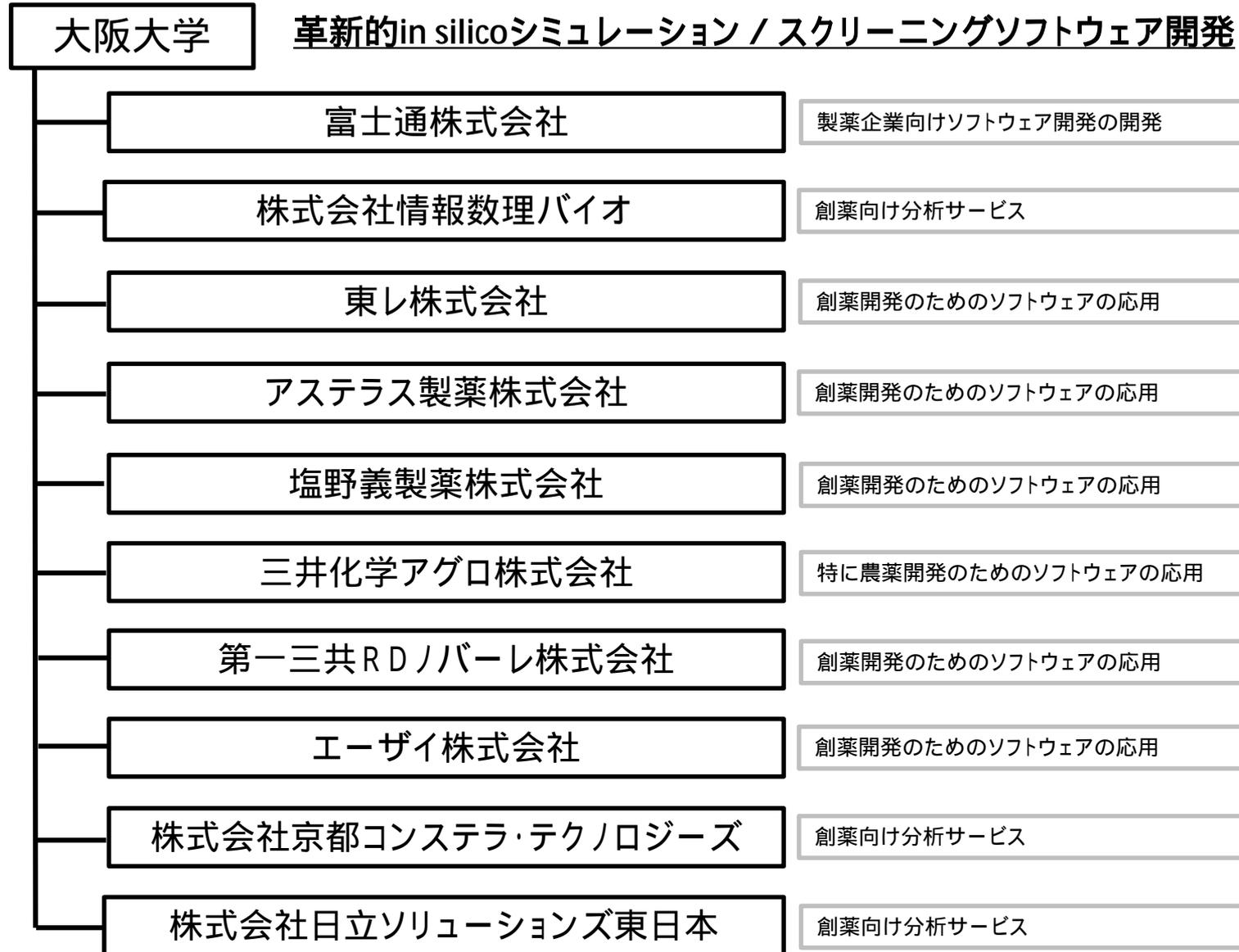
- ・国立大学法人名古屋大学 細胞生理学 研究センター
- ・独立行政法人産業技術総合研究所 バイオメディカル 研究部門

山梨大学

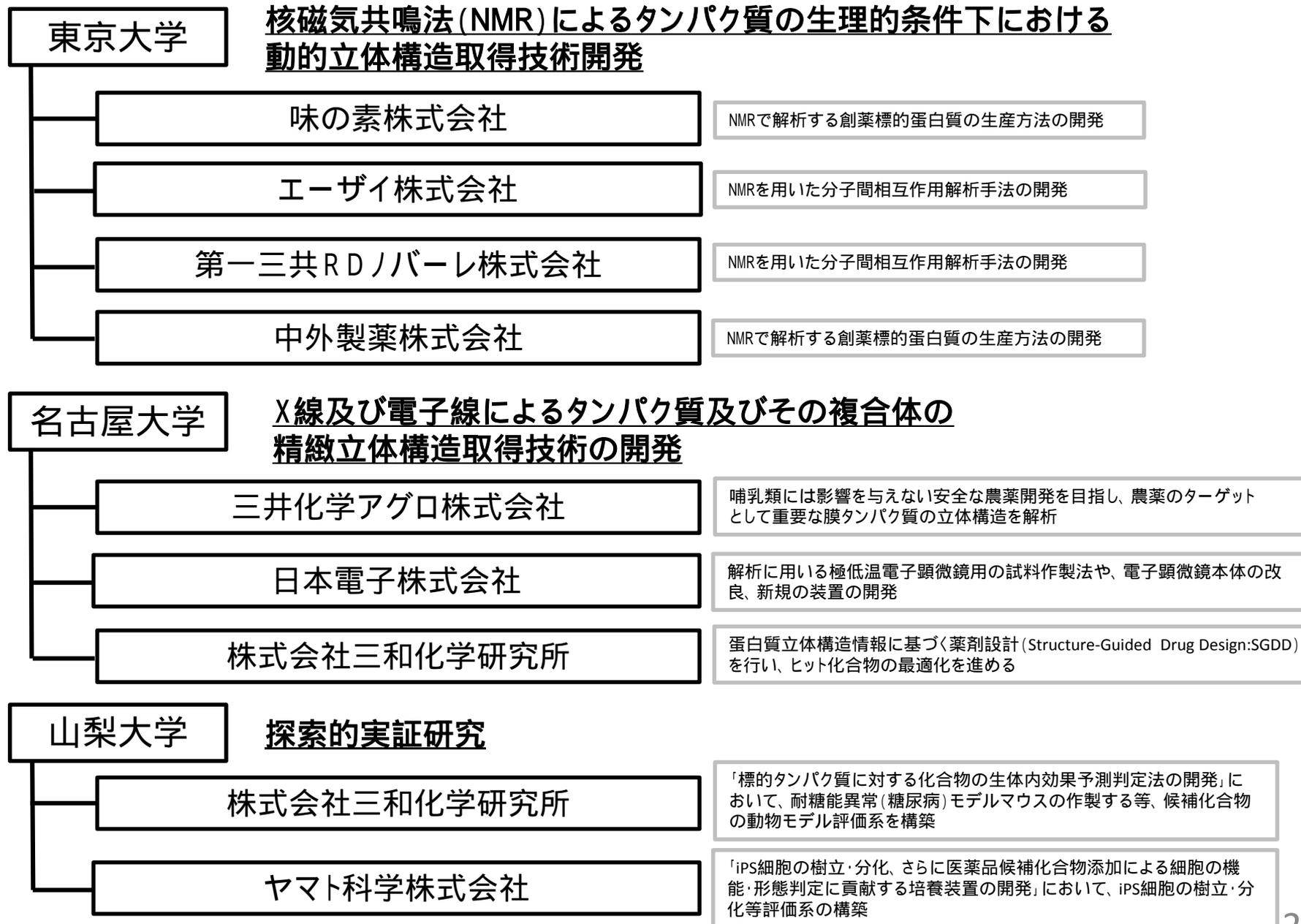
医薬品候補化合物の効果を検証できる医学・生物学的評価ツールの開発  
(チームリーダー: 山梨大 久保田 健夫)

主な研究実施場所:

- ・国立大学法人山梨大学大学院 医学工学総合研究部

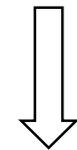
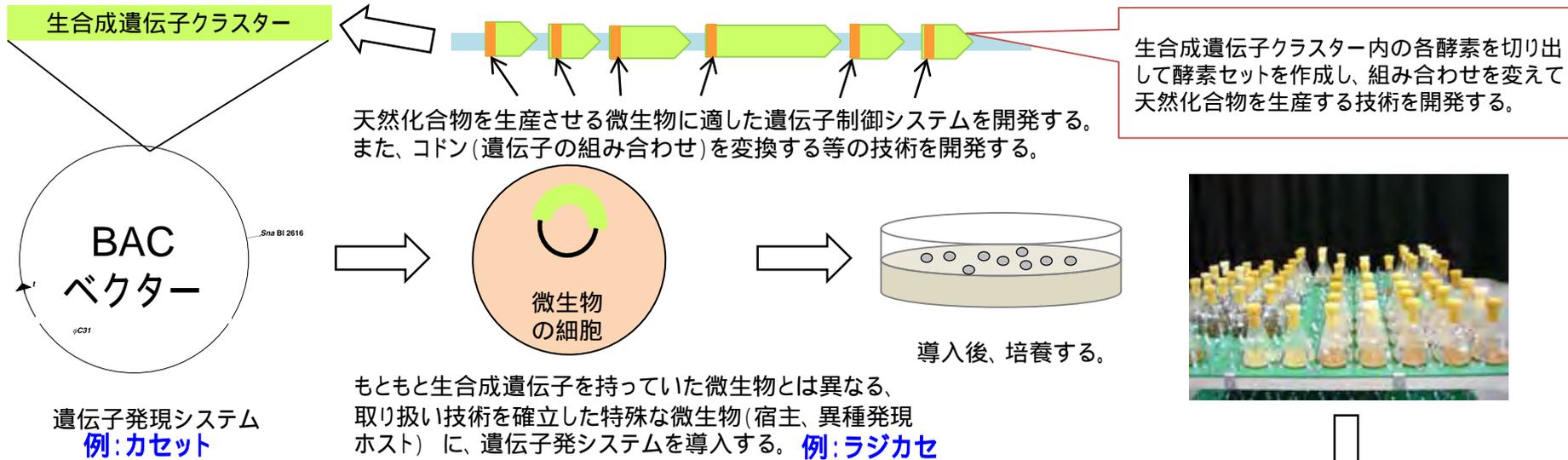


# 「IT創薬技術」参加技術研究組合員の推進体制について(2)



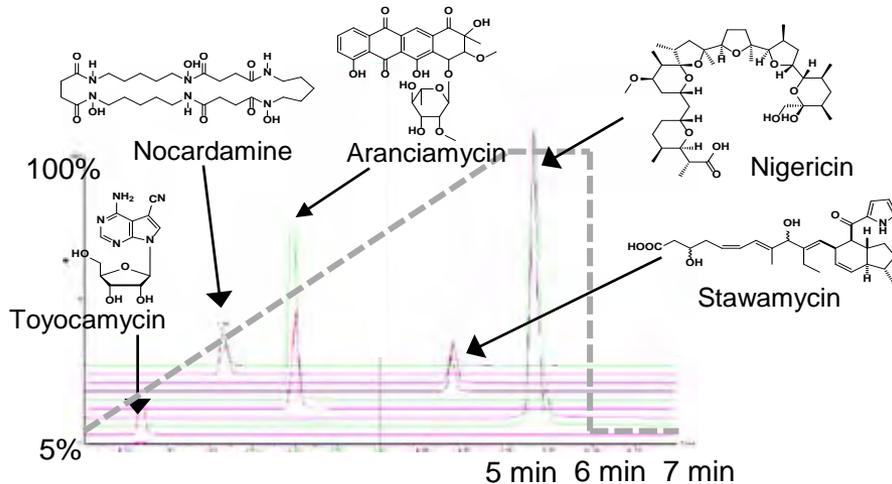
# 天然化合物を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発

培養等の取り扱い技術を確認した微生物と、生合成遺伝子クラスターを導入した遺伝子発現システムを組み合わせ、自在に天然化合物を生産する技術を開発する。



**ラジカセとカセットのように、カセットを変えることで異なる曲を再生(異なる天然化合物を生産)できる技術を開発**

放線菌については、北里大学で確立したSUKA株(Special Use of Kitasato Actinobacteria株)を用いる。その他、Pseudomonas属やBacillus属などを対象として、異種発現ホストを開発する。



培養液の測定、天然化合物の検出

# 「次世代天然化合物技術」の推進体制

経済産業省

プロジェクトリーダー: 新家一男 (独) 産業技術総合研究所 上級主任研究員

次世代天然物化学技術研究組合(次世代天然化合物技術担当部門)

下記(1-a)から(2-d)を全て実施する。

北里研究所

- (1-a)放線菌の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発
- (1-b)放線菌巨大生成遺伝子クラスター導入技術の開発
- (1-c)放線菌異種発現ホストによる有用天然化合物の生産検証
- (2-a)放線菌以外の真正バクテリアの巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発
- (2-b-1)培養困難な微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発(難培養海洋微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得)
- (2-b-2)培養困難な微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発(土壌中に存在する難培養微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得)
- (2-c)多様な化合物に最適化した異種発現ホストによる新規化合物の創製
- (2-d)化合物修飾酵素セットの確立と対象化合物候補選定予測システムの開発

理化学研究所

- (1-a)放線菌の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発
- (1-b)放線菌巨大生成遺伝子クラスター導入技術の開発
- (1-c)放線菌異種発現ホストによる有用天然化合物の生産検証
- (2-a)放線菌以外の真正バクテリアの巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発
- (2-b-1)培養困難な微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発(難培養海洋微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得)
- (2-b-2)培養困難な微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発(土壌中に存在する難培養微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得)
- (2-c)多様な化合物に最適化した異種発現ホストによる新規化合物の創製
- (2-d)化合物修飾酵素セットの確立と対象化合物候補選定予測システムの開発

東京大学

- (1-c)放線菌異種発現ホストによる有用天然化合物の生産検証
- (2-c)多様な化合物に最適化した異種発現ホストによる新規化合物の創製
- (2-d)化合物修飾酵素セットの確立と対象化合物候補選定予測システムの開発

沖縄科学技術大学院大学学園

- (1-c)放線菌異種発現ホストによる有用天然化合物の生産検証
- (2-a)放線菌以外の真正バクテリアの巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発
- (2-b-1)培養困難な微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発(難培養海洋微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得)
- (2-b-2)培養困難な微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発(土壌中に存在する難培養微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得)
- (2-d)化合物修飾酵素セットの確立と対象化合物候補選定予測システムの開発

東北大学

- (2-c)多様な化合物に最適化した異種発現ホストによる新規化合物の創製
- (2-d)化合物修飾酵素セットの確立と対象化合物候補選定予測システムの開発

琉球大学

- (2-b)培養困難な微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発(難培養海洋微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得)
- (2-b-2)培養困難な微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得技術の開発(土壌中に存在する難培養微生物の巨大生成遺伝子クラスター取得)

福井県立大学

- (2-d)化合物修飾酵素セットの確立と対象化合物候補選定予測システムの開発

(共同実施先)

# 「次世代天然化合物技術」参加技術研究組合員の推進体制について(1)

経済産業省

プロジェクトリーダー: 新家一男 (独)産業技術総合研究所 上級主任研究員

次世代天然物化学技術研究組合(次世代天然化合物技術担当部門)

(独)産業技術総合研究所

(一社)バイオ産業情報化コンソーシアム

エーザイ株式会社

オーピーバイオファクトリー株式会社

クマイ化学工業株式会社

合同酒精株式会社

塩野義製薬株式会社

第一三共RDノバーレ株式会社

日本マイクロバイオファーマ株式会社

Meiji Seikaファルマ株式会社

体制図(前ページ)に記載している(1-a)から(2-d)までの全ての研究開発を実施する。

PJ内では有用天然化合物生産菌の提供を行い、事業成果を活用して天然物から医薬品のスクリーニングを行う。

PJ内では難培養性海洋微生物の収集や生合成遺伝子のクローニングを行い、事業成果を活用して海洋微生物由来のライブラリー販売事業を行う。

PJ内では自社の特許化合物生産菌の遺伝子クラスターの同定を行い、事業成果を活用して有用天然化合物の農薬への応用を行う。

PJ内では有用天然化合物生産菌の提供を行い、事業成果を活用して天然物を用いた事業への応用を行う。

PJ内では特許化合物生産菌の遺伝子クラスターの同定及び異種発現を行い、事業成果を活用して誘導体展開及び特許出願など実用化研究を行う。

PJ内では有用天然化合物生産菌の生合成遺伝子クラスターの同定し、事業成果を活用して特許出願及び新たな医薬品のスクリーニングを行う。

PJ内では化合物変換を行う修飾酵素遺伝子の解析を行い、事業成果を活用して修飾酵素ライブラリーを用いた事業展開を行う。

PJ内では有用天然化合物生産菌の提供を行い、事業成果を活用して天然物から医薬、農薬のスクリーニングへの応用を行う。

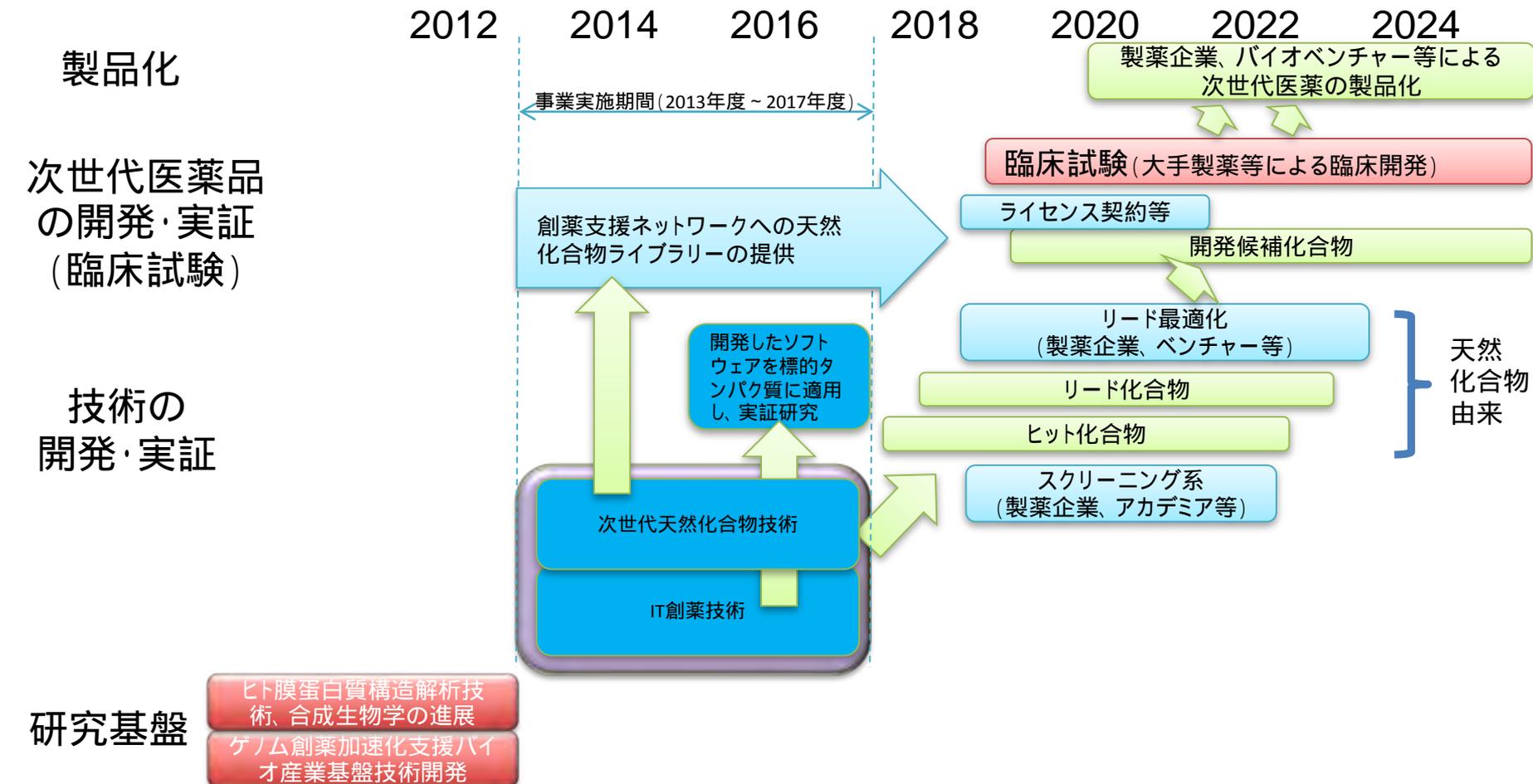
(参加組合員)

# 「IT創薬技術」及び「次世代天然化合物技術」の推進スケジュール

IT創薬技術は東京大学・嶋田教授をプロジェクトリーダー、大阪大学・中村教授等をサブリーダーとし、次世代天然物技術は産総研・新家上級主任研究員をプロジェクトリーダーとして、次世代天然物化学技術研究組合に関係企業を結集し、産学官が融合した体制を構築した。

過去の経済産業省事業で開発したITを活用した創薬技術を発展させ、天然化合物に応用できる技術開発が可能なアカデミア等を中心に研究開発共同体を形成し、効果的、効率的な研究開発を行う。

## IT創薬技術開発の実用化までのスケジュール



# 「IT創薬技術」の進捗・成果事例

## X線及び電子線によるタンパク質及びその化合物複合体の精緻立体構造取得技術



### 【これまでの成果】

- ・構造不安定な膜タンパク質に変異を導入して熱安定化する技術を開発し、解析困難な標的の解析を可能にした。
- ・脂質の中にあるナトリウムイオンチャネルの構造解析に成功し、タイト結合の中心的分子の構造解析に世界で初めて成功してScience誌に発表した。

### 【平成27年度の予定】

- ・創薬標的タンパク質として注目されている、昆虫等の無脊椎動物が有する膜タンパク質及びGタンパク質共役型受容体、さらには、タイト結合を破壊する細菌の毒とクローディングとの複合体の構造を解析する。



## 核磁気共鳴法(NMR)による蛋白質の生理的条件下における動的立体構造解析



### 【これまでの成果】

- ・がん治療の創薬標的タンパク質であるキナーゼに対してNMR解析を行った。その結果、基質に対する選択性を決定するドッキング相互作用がキナーゼの活性をも動的に制御していることを示し、キナーゼを対象とした創薬開発において新規作用点の情報を提供することができた。
- ・昆虫細胞発現系における重水素化法の開発を行い、NMR測定感度を従来よりも5倍向上させることに成功した。本手法により、より多くの創薬標的タンパク質がNMR解析の対象となる。

### 【平成27年度の予定】

- ・NMR測定技術の改良を行い、測定時間の短縮と、さらなる高感度化を目指す。

特許出願状況	1件
論文発表	28件(2013年8月以降の論文)

## 探索的実証研究



### 【これまでの成果】

- ・神経過敏症の治療候補とされる新規化合物が、発達障害に関わる脳関連蛋白質を標的とすることを見だし、既存の精神疾患治療薬以上の遺伝子発現回復作用を有することを見出した。
- ・肥満や糖尿病(肝臓への脂肪蓄積や耐糖能異常)に関与するタンパク質を見だし、これに対する新たに探索された化合物の効果を検証中。

### 【平成27年度の予定】

- ・シミュレーションで得られた医薬品候補化合物が、発達障害患者より作製したiPS神経分化細胞における既存の精神疾患治療薬以上の遺伝子発現回復作用を有することを明らかにする。
- ・糖尿病関連蛋白質異常を有する遺伝子改変マウスに対する新規探索化合物の治療効果を明らかにする。

## 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の開発



### 【これまでの成果】

- ・創薬標的タンパク質との結合をシミュレーションする化合物データ(公的データベース、販売試薬情報等から約4200万件)を取得し、in silicoドッキング用の構造データベースを構築した。
- ・医薬品候補化合物と創薬標的タンパク質との結合力およびタンパク質間相互作用を定量的に評価するAUS(Adaptive Umbrella Sampling)法を新規に開発し、独自の高速な分子動力学計算ソフトに組み込んだ。

### 【平成27年度の予定】

- ・創薬標的タンパク質と結合するバーチャル化合物を創造し、その合成容易性を評価するソフトを完成させる。
- ・膜タンパク質の動的構造変化を考慮し、新規化合物の活性予測精度を向上させる。