

創薬業界からみたSPring-8

蛋白質構造解析コンソーシアム

第一三共株式会社

高柳輝夫 半沢宏之

本日の内容

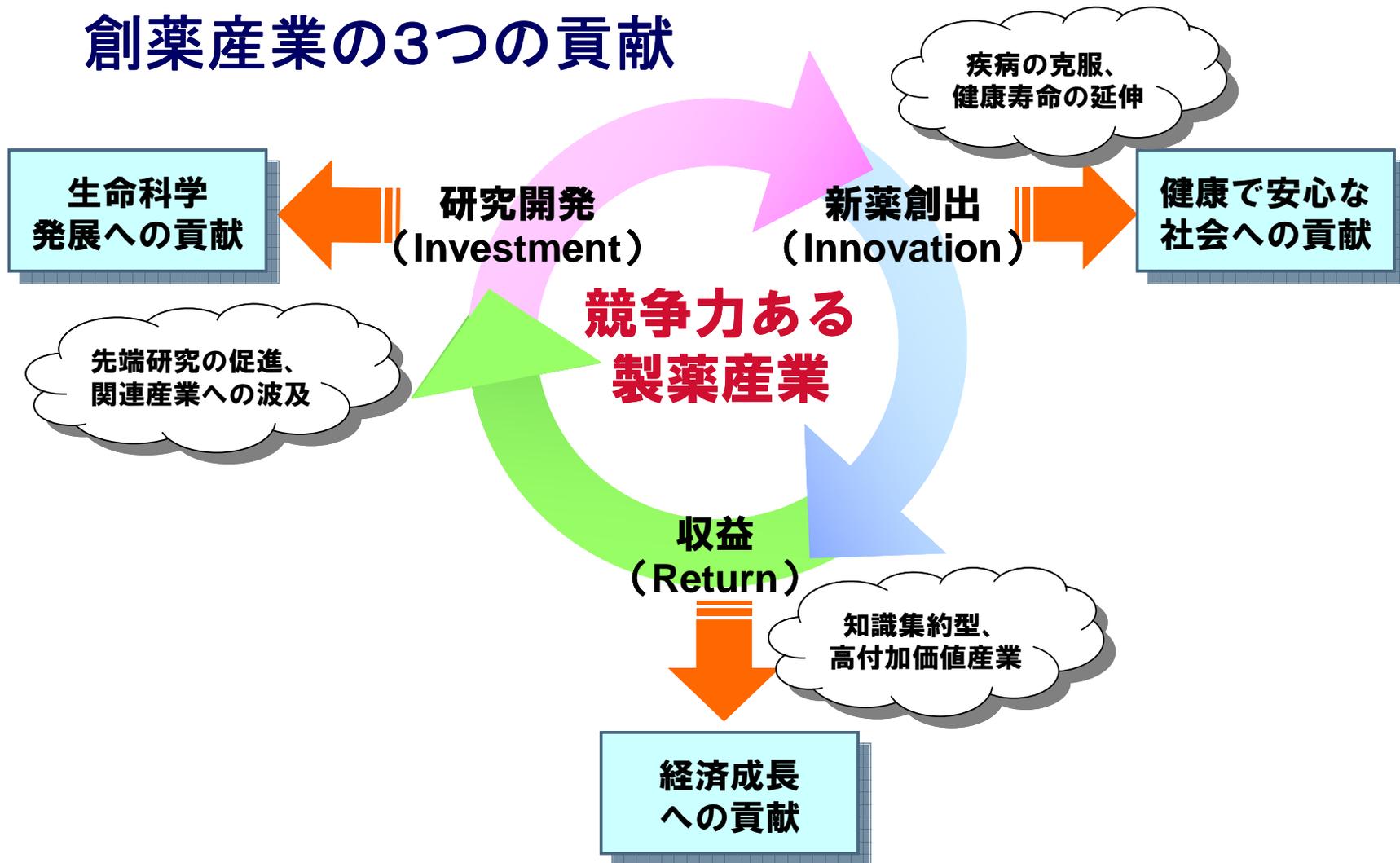
1. **創薬産業とX線結晶構造解析**
2. **蛋白質構造解析コンソーシアムと
創薬産業ビームライン**
3. **将来にむけて**

創薬産業の使命

世界中の病める患者の方々の許に

優れた医薬品を早くお届けすること

創薬産業の3つの貢献



医薬産業政策研究所 研究報告書
「医薬産業の将来像～2015年に向けた産業の使命と課題」

創薬産業の特徴

倫理性・科学性

低い成功確率

長い開発期間

研究開発指向

省資源

高付加価値

知識集約

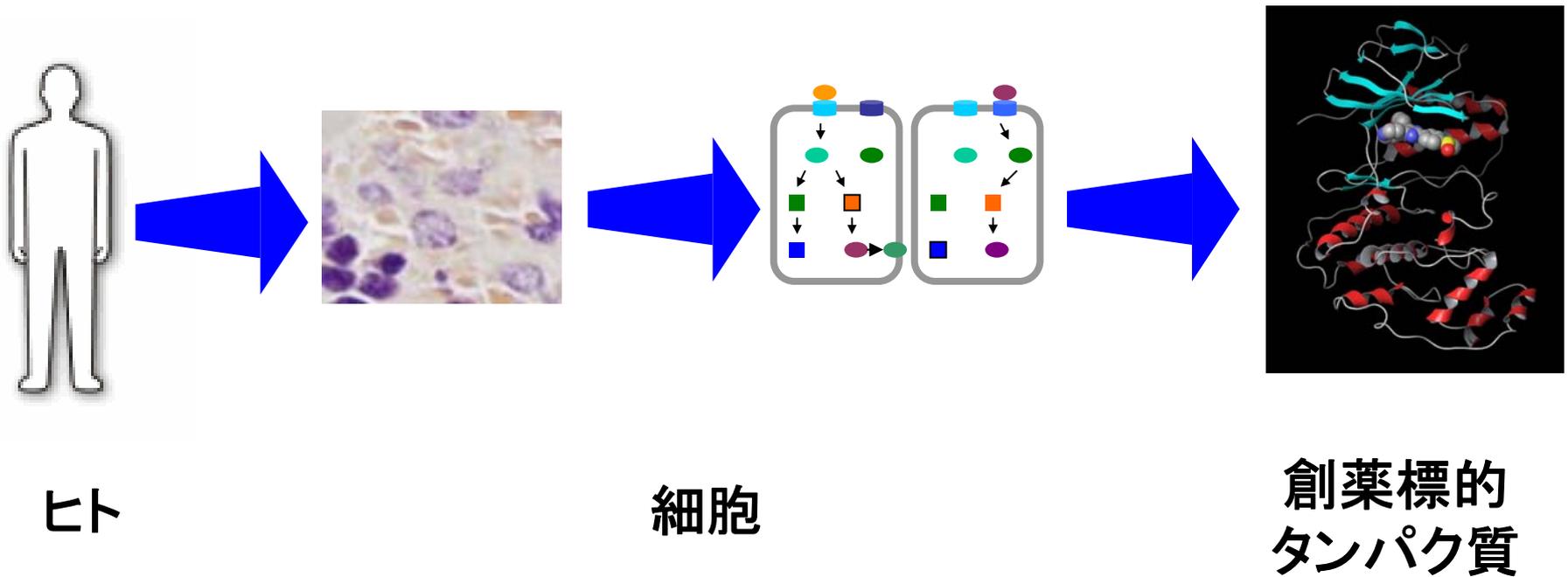
先端科学技術

19,817分の1
9年～17年
500億円

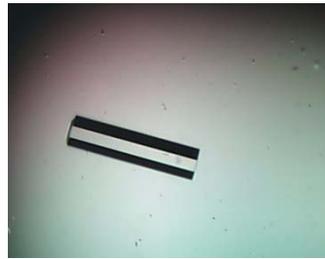
新医薬品開発プロセス

| 開発段階 | 期間 | 目的 |
|--------------|-------|---|
| 探索研究 | 2～3年 | 新規物質創製、化合物選抜 |
| 前臨床試験 | 3～5年 | 選抜物質の薬効薬理作用、代謝、安全性等の検討 |
| 臨床試験 (治験) | 3～7年 | 第1相試験 健常人対象に安全性確認 第2相試験 患者対象に安全な投薬量・投薬法検討 第3相試験 患者対象に有効性・安全性評価、他剤との比較 |
| 承認審査 | ～2年 | |
| 製造販売後調査 | 発売期間中 | 医薬品の有効性・安全性・品質を調査し、適正使用を推進する |

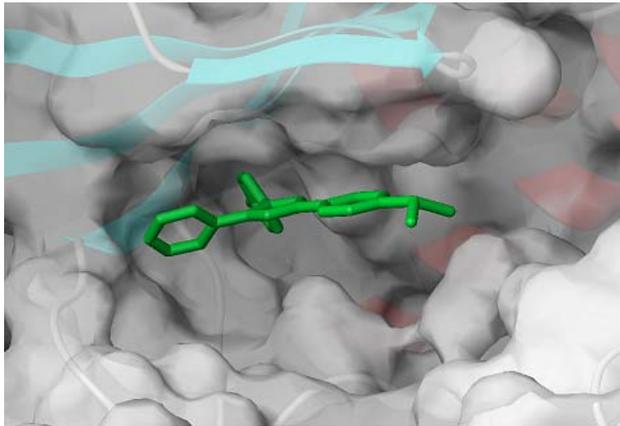
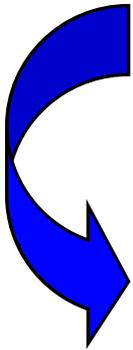
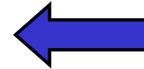
多くの医薬品は タンパク質に結合して作用を発揮する



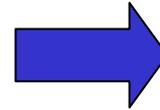
**X線構造解析
・大型放射光**



結晶



3次元構造解析

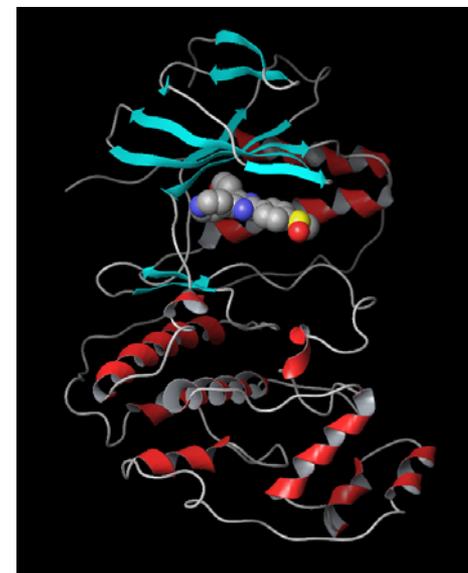
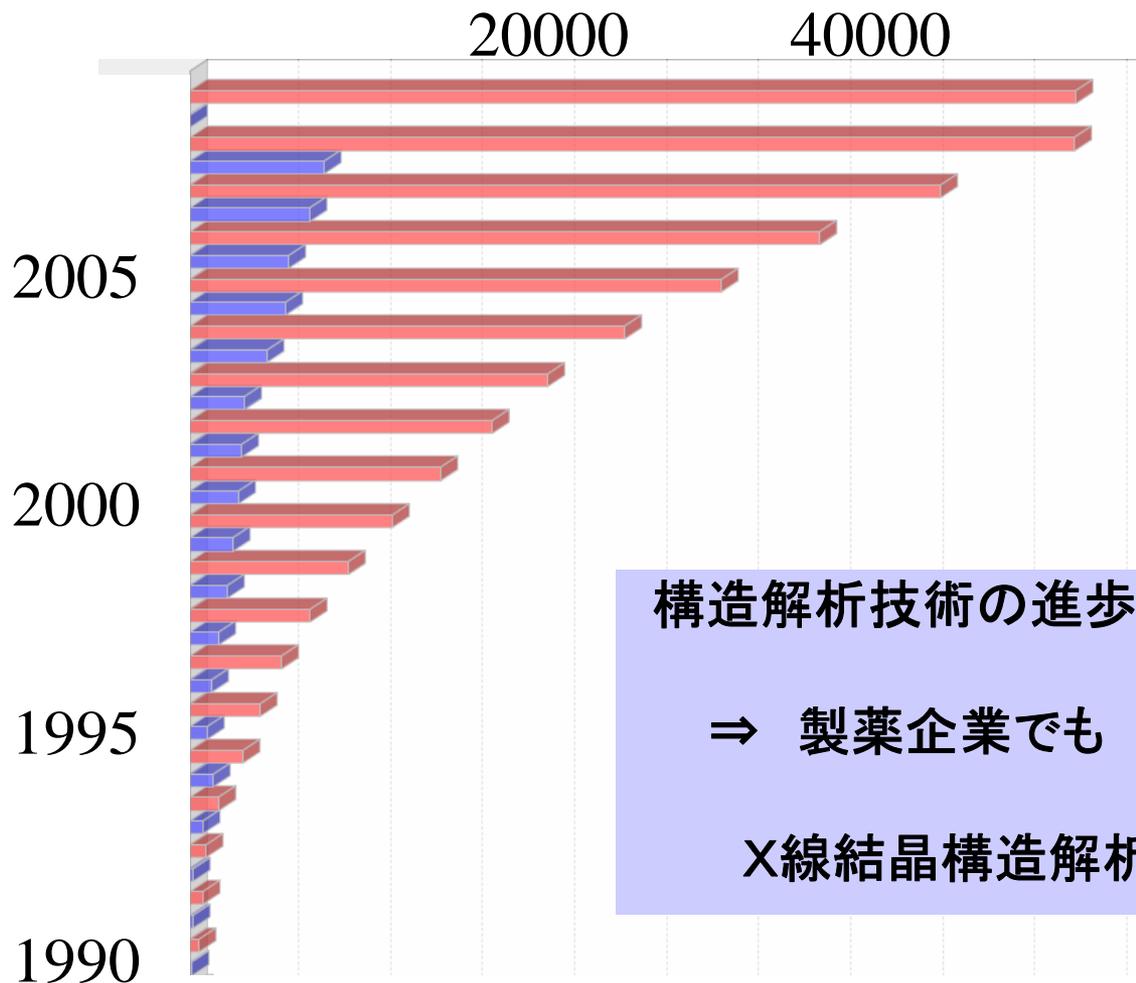


創薬標的
タンパク質

**形の相補性を考えて
合理的な薬剤設計**

X線結晶構造解析の進歩

Protein Data Bankの構造登録件数

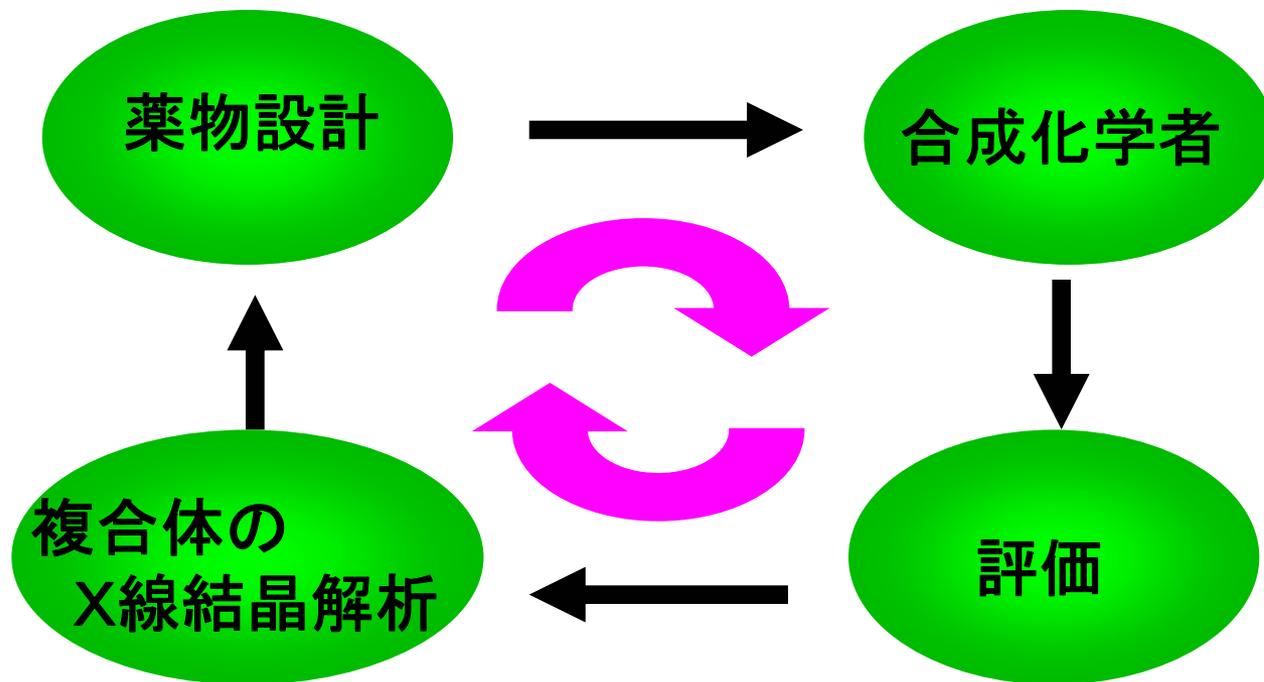
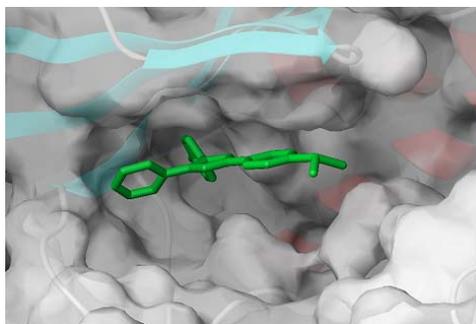


構造解析技術の進歩

⇒ 製薬企業でも

X線結晶構造解析が 可能に !!

製薬企業での タンパク質の構造解析技術



⇒ 1個の創薬標的タンパク質に対して異なる化合物と 多くの複合体解析を行う

本日の内容

1. 創薬産業とX線結晶構造解析
2. 蛋白質構造解析コンソーシアムと
創薬産業ビームライン
3. 将来にむけて

目的・構成会社

設立目的

創薬の標的となる疾病関連タンパク質及びその薬物複合体の構造情報を利用した薬物設計によって、高活性かつ高選択性を有する新薬開発を目指す。

→ 構造解析情報を得る手段として、大型放射光施設(SPring-8)での創薬産業ビームライン運用を優先課題とする。

構成会社(日本製薬工業協会加盟20社*)

第一三共(代表)、明治製菓、大日本住友製薬、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、大正製薬、大鵬薬品工業、武田薬品工業、中外製薬、帝人ファーマ、日本新薬、日本たばこ産業、万有製薬、田辺三菱製薬、持田製薬、味の素

*平成20年1月現在

2000年(平成12年)

- 09月 「専用施設設置計画趣意書」の提出(製薬協→JASRI)
- 11月 「専用施設設置実行計画書」の提出(製薬協→JASRI)

2001年(平成13年)

- 02月 「専用施設設置実行計画書」の承認(JASRI →製薬協)
- 06月 蛋白質構造解析コンソーシアムの設立(製薬協加盟22社)

2002年(平成13年)

- 05月 BLの完成
- 09月 共用開始

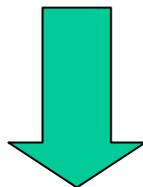
2007年(平成19年)

- 03 月 中間評価
- 04 月 コンソーシアム第II期 スタート

理化学研究所の構造ゲノムビームラインと同時に建設

コンソーシアム専用として加盟企業のみが使用

所有権、利用権、業務義務などは 参加企業 平等



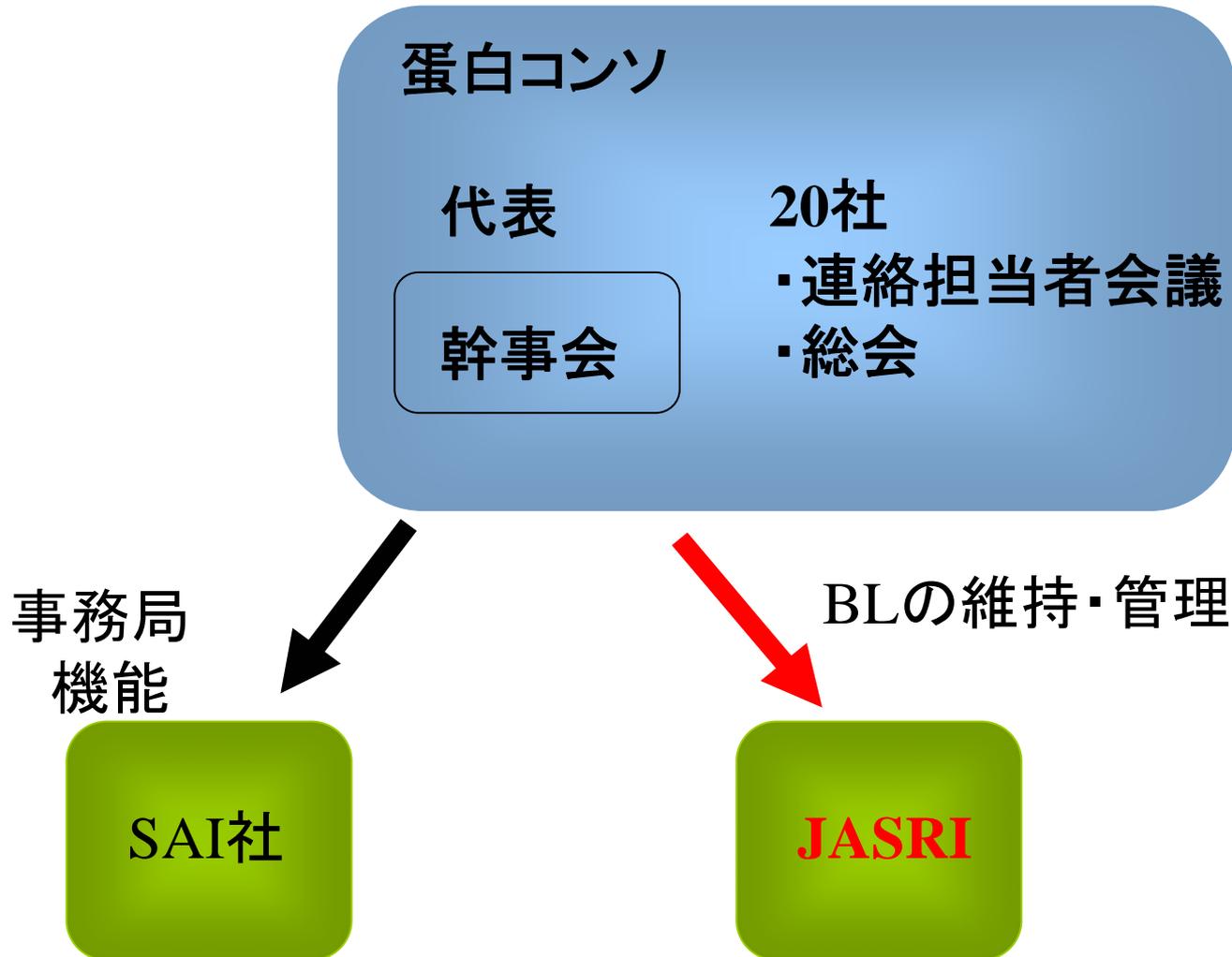
安定稼動・柔軟な利用体制により

新薬の創製に貢献

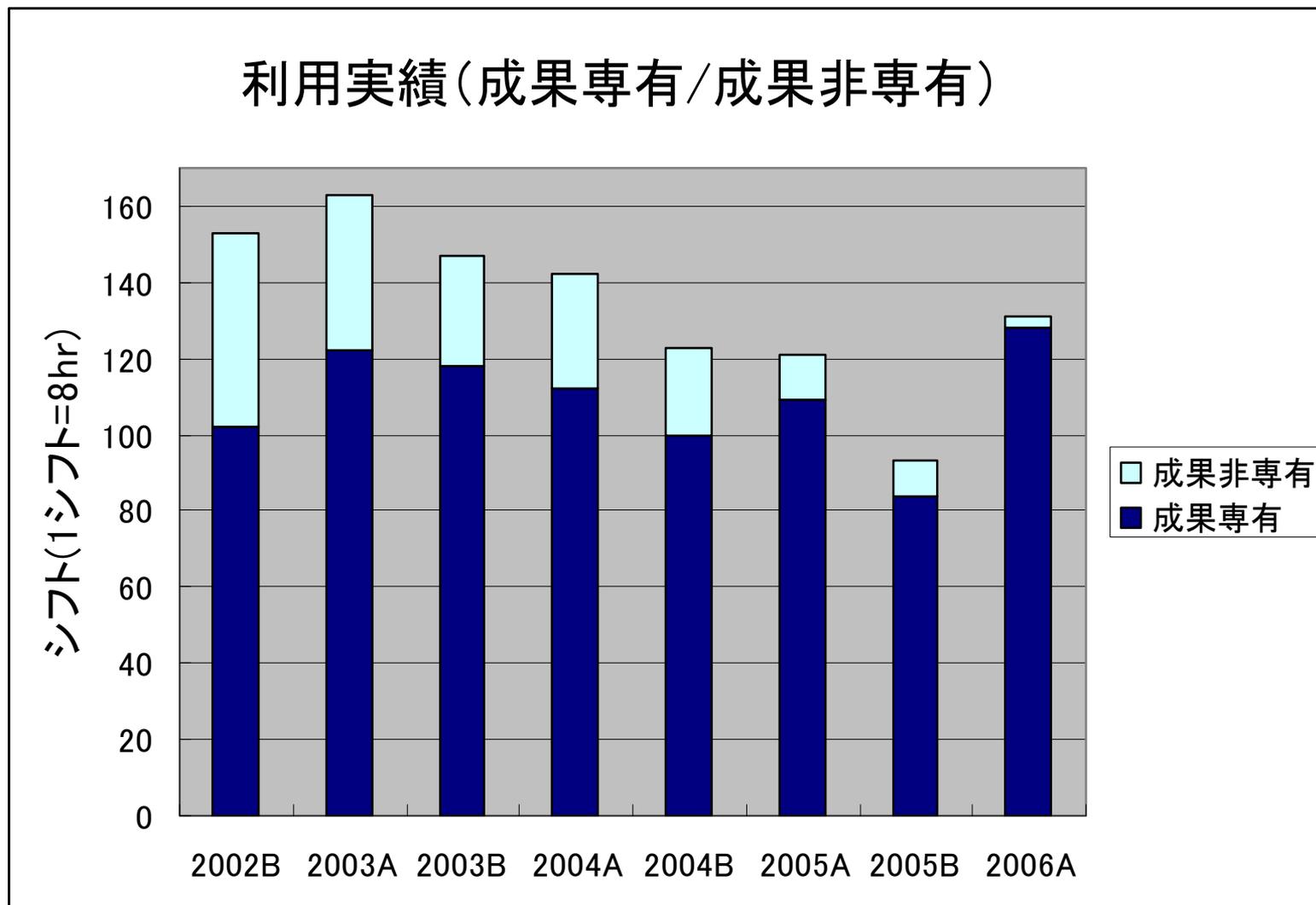


BL32B2

第II期の運営体制



利用実績(成果専有/成果非専有)



蛋白質構造解析コンソーシアム成果発表会

蛋白質構造解析コンソーシアム(加盟21社)は、2002年9月から本格的にSPring-8の創薬産業BLを利用しています。構造ゲノムプロジェクトの進展に伴う基盤技術も活用しながら、我が国の製薬企業が世界最高の性能を備えたSPring-8を利用できることは大変幸運です。製薬会社の創薬プロセスにタンパク質構造情報は有効に利用されつつありますが、創薬産業BLを利用した研究成果の8割程度は成果専有として非公開です。しかし、最近、創薬産業BLを利用した研究成果が加盟数社から公開されつつあります。本成果発表会ではその一端を紹介いたします。

日時：平成17年12月2日(金)13:30~16:30

場所：SPring-8普及棟・大講堂

参加費：無料
定員100名(先着順)

主催：蛋白質構造解析コンソーシアム
後援：財団法人高輝度光科学研究センター
SPring-8利用推進協議会

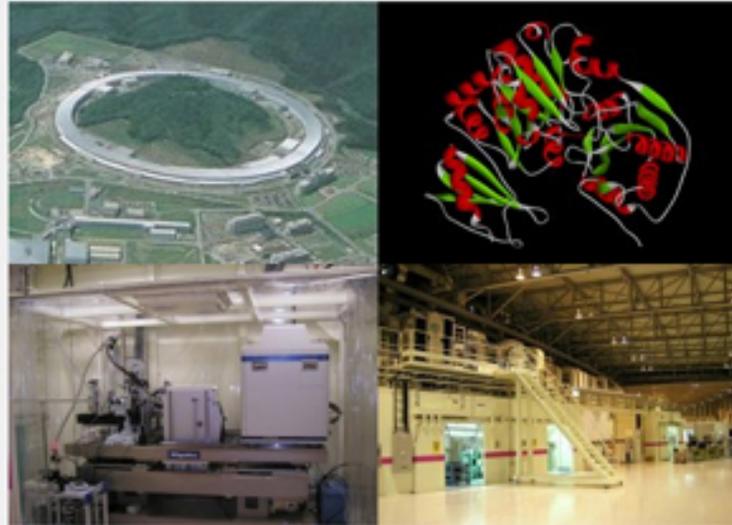
1. ヒトPARP1(poly(ADP-ribose)polymerase 1)触媒ドメイン-化合物と複合体結晶構造その活用
持田製薬株式会社 創薬研究所 白水 郁也
2. インターフェロンにより誘導されるリボヌクレアーゼ、ヒトISG20の結晶構造解析
日本新薬株式会社 東部創薬研究所 堀尾 達也
3. ヒト由来ジペプチジルペプチターゼIV(DPPIV)の結晶構造解析
田辺製薬株式会社 医薬化学研究所 平松 元
4. Comparison between Crystal Structure of cMDH in Apo and NAD⁺/NADH Binding Form
エーザイ株式会社 創薬技術研究所 藤本 晶子
5. ヒト由来ポリADPリボースポリメラーゼの立体構造解析阻害剤結合による活性部位の構造変化
アステラス製薬株式会社 探索研究所 割鞘 雅一
6. Structural Snapshots of the KMSKS Loop Rearrangement for Amino Acid Activation by Bacterial Tyrosyl-tRNA Synthetase
万有製薬株式会社 つくば研究所 滝村 哲雄
7. 新規T細胞増殖促進因子のX線結晶構造解析
大日本住友製薬株式会社 ゲノム科学研究所 鈴木 健司
8. 創産業ビームラインBL32B2を用いた粉末X線回折
大日本住友製薬株式会社 化学研究所 今吉 憲幸
9. *Thermus Thermophilus* HB8由来MCoA-ACPTの結晶構造解析
蛋白コンソ共同研究グループ 桑井麻希

蛋白質構造解析コンソーシアム

Contents

- コンソーシアムの概要
- トピックス
- 関連サイトへのリンク
- SPring-8へのアクセス
- トップページに戻る
- 会員専用サイトへ

English



このホームページでは、蛋白質構造解析コンソーシアムの概要・活動状況についての情報を提供させていただきます。

連絡先 E-mail: ogura@spring8.or.jp

ホームページに成果公開

本日の内容

1. 創薬産業とX線結晶構造解析
2. 蛋白質構造解析コンソーシアムと
創薬産業ビームライン
3. 将来にむけて

世界の売り上げ医薬品ランキング 2005年

| | | |
|-----|----------------|-------|
| 1. | アトロバスタチン | 高脂血症 |
| 2. | クロピドグレル | 高血小板 |
| 3. | エポジェン、エスポー | 腎性貧血 |
| 4. | アムロジピン | 高圧剤 |
| 5. | サルメテロール＋フルチカゾン | 抗喘息薬 |
| 6. | エソメプラゾール | 抗潰瘍剤 |
| 7. | ランソプラゾール | 抗潰瘍 |
| 8. | シンバスタチン | 高脂血症 |
| 9. | オランザピン | 統合失調症 |
| 10. | リツキシマブ | 抗がん |
| 11 | バルサルタン | 高圧剤 |

⇒ 標的タンパク質は 生体膜に埋まっている: 膜タンパク質

X線結晶構造解析は急速に進歩してきたが

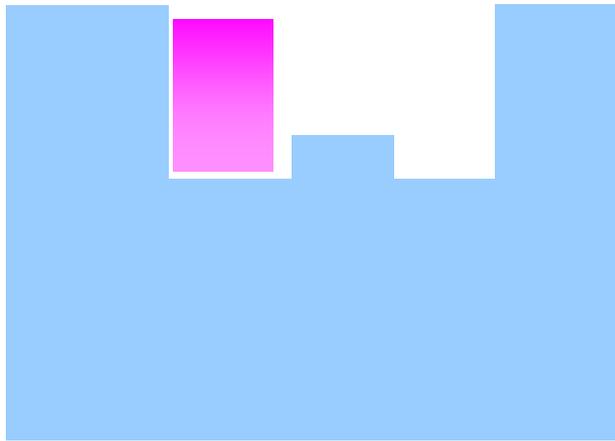
構造解析された創薬標的タンパク質はまだ 一部

とくに膜タンパク質の構造解析に期待

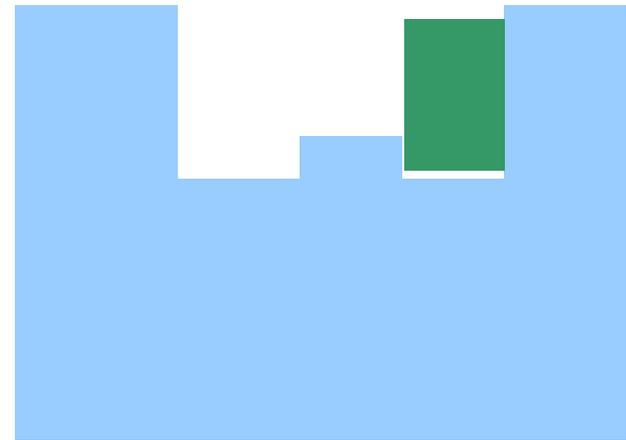
結晶化技術 と 微小結晶でのデータ測定が 必須

Fragment-Based Drug Discovery

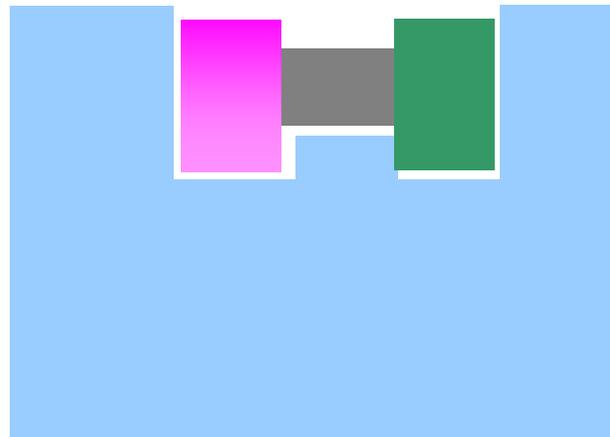
Fragment



Fragment



創薬標的タンパク質

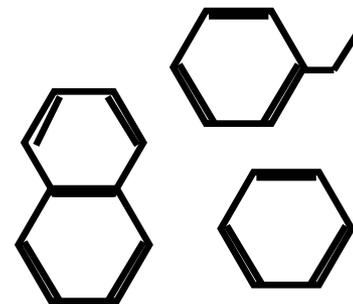
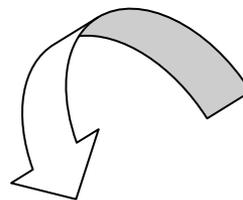
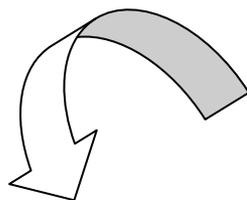
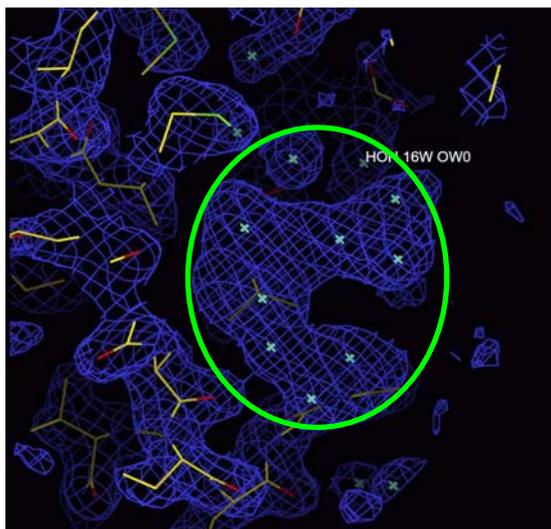


薬効の強い
医薬品

Fragment の探索

⇒ X線結晶解析が最適

結晶data



ランダム
Fragment
ライブラリー

放射光による測定が
“評価” から “探索” に !!

⇒ハイスループットのデータ測定が必要

医薬品開発における結晶多形と粉末X線回折

ICHガイドラインによる規制
ジェネリック医薬品に対する、
知的財産権の確保
医薬品の品質、性能保証

探索

開発

臨床
市販

- 結晶形の探索
- 結晶構造解析
- 結晶形の同定
- 結晶形純度
- 結晶化度
- 製剤設計
- 品質管理

創薬産業



膜タンパク質など
微小結晶の解析

粉末試料

ハイスループットの
X線解析

低分子医薬品
の解析

⇒ さまざまな測定を行うようになっていく

謝辞

創薬産業ビームラインの設立・運営に関しては

- ・理化学研究所
- ・高輝度光科学センター

の非常に多くの方に ご指導・ご鞭撻を頂き

深く感謝致します。