

タンパク質構造解析を基盤とした創薬研究における 自動化ビームラインの活用

天野 靖士

アステラス製薬株式会社 研究本部 創薬化学研究所

創薬研究の初期段階において、ヒット化合物の同定とそれにつづくリード化合物への最適化 (Hit to Lead; H2L) は最も重要なプロセスである。ヒット化合物の同定においてはハイスループットスクリーニング (HTS) が活用されるが、HTS の深刻な課題の一つは、アクセス系の特徴や化合物の物理化学的性質などに由来する偽陽性の問題である。これらの偽陽性を排除し、真のヒット (True hit) を同定するために、今日では標的タンパク質と化合物との直接の相互作用を検出する物理化学的手法を利用することが一般的となっている。中でもタンパク質の X 線構造解析は、標的に結合した化合物を直接観測でき、また、その構造情報に基づいて H2L を効率的かつ迅速に実施できるという点で最も強力な手法である。しかしながら、解析対象となる HTS ヒットは数十～数百にもおよぶため、高いスループットで結晶化、測定、解析を実施する必要がある。

また、この 10 年以上にわたって、Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) と呼ばれる手法が進展し、現在では HTS と並ぶヒット化合物探索手法として確立されている。FBDD では、Fragment と呼ぶ低分子量 (概ね 300 以下) の化合物をスクリーニングし、ヒットした Fragment と標的タンパク質の複合体構造を決定することで、タンパク質の立体構造に基づいた新規化合物の設計、合成が可能となる。ここでも候補となる Fragment は数十～数百におよぶため、やはりスループットの向上が鍵となる。

そこで、我々は、フォトンファクトリーとの委受託研究において大強度の X 線による迅速な X 線回折データ収集が可能な AR-NE3A ビームラインを建設いただき、2009 年 4 月より利用している。AR-NE3A では、スループット向上のための様々な工夫がなされるとともに、自動運転による連続データ収集が可能となっている。当ビームラインを主に利用することによって、これまでに、延べ約 120 種類の創薬標的タンパク質について約 9000 のタンパク質-化合物複合体構造を決定している。上述したように、解析対象には多くの偽陽性化合物が含まれるため、年間に収集するデータセットは 5000 から 10000 に及ぶ。弊社では、これらの大量のデータを効率的に処理し、管理するために、実験情報から構造データまでを一貫して管理するデータベースや、構造解析フローの自動化スクリプトを作成し活用している。本講演では、これらの取り組みを紹介し、さらなる効率化に向けて参加者の皆様と議論させていただきたい。