

製薬企業の放射光利用

宮口郁子

田辺三菱製薬(株)創薬基盤研究所

X線結晶構造解析技術は創薬研究のプロセスのうち、リード化合物が決定してから化合物が標的蛋白質に対して活性を上げていく段階で主に使われる。蛋白質-化合物複合体の結晶構造を基にした化合物設計は **Structure Based Drug Design(SBDD)** と呼ばれる。ここで設計された化合物は、合成、評価、再度構造解析が行われ次の設計へ進む。このサイクルを回すことで次第に化合物が医薬品に適したものへ最適化される。企業の構造生物研究者には、この短いサイクルに合わせて構造情報を迅速に提供することが求められる。

このため、弊社では年間通して放射光利用ができるようにつくば PF とスイス **Swiss Light Source(SLS)** の放射光施設を利用している。PF での測定では **PReMo** を使ったりリモートサービスを利用し、社内からインターネット回線を利用したビームラインの操作を行っている。一方、**SLS** では代行測定サービス業者を利用している。代行測定サービスでは一回 8 時間の測定で約 80 結晶のデータ測定が可能である。

また、近年様々な創薬手法が開発され、X線結晶構造解析への期待も変化してきている。例えば **Fragment Based Drug Design(FBDD)** では分子量 250 程度の化合物(フラグメント)からなる、化合物数 1000-2000 程度の小規模なライブラリーを用い、標的蛋白質に結合する化合物をスクリーニングし、蛋白質とヒットフラグメントの複合体構造から化合物展開を開始する。複合体構造が化合物展開の出発点となるため、結晶構造が得られるかどうかがこの手法の鍵となる。企業によっては数百個のフラグメント化合物の一次スクリーニングに X線結晶構造解析を用いているところもある。

さらには、近年の膜蛋白質結晶構造解析技術の発展から、従来は難しかった膜蛋白質の構造解析に取り組む製薬企業も増えている。**GPCR** をはじめ膜蛋白質は創薬のターゲットとして重要であり、製薬会社としてはぜひ結晶構造がほしいところであるが、構造が得られるまでの期間の長さや多くの化合物での複合体構造解析が困難なことなど課題も多い。

発表では、こうした状況の変化から製薬企業が放射光施設に期待することについてもお話したい。