

健康安心イノベーションプログラム
ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発
「化合物等を活用した
生物システム制御基盤技術開発」
(研究開発期間:平成18~22年度 5年間)

プロジェクトの概要説明(公開)

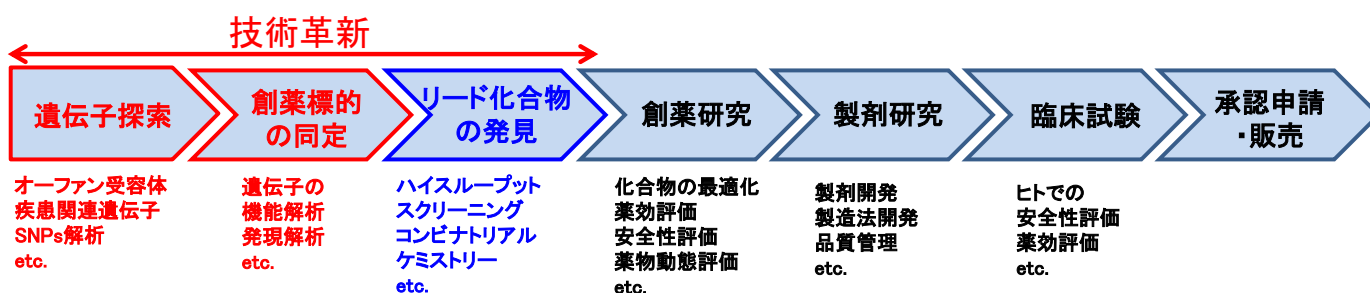
- I. 事業の位置付け・必要性について
- II. 研究開発マネジメントについて

I. 事業の位置付け・必要性

事業の背景

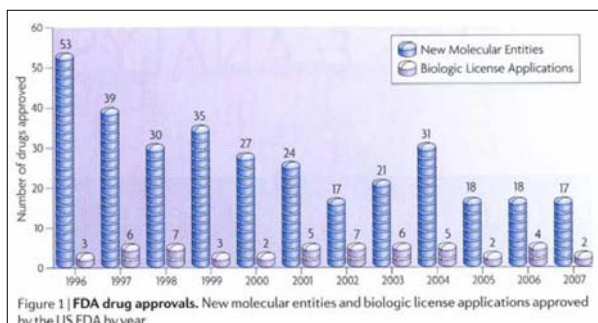
2000年6月 ヒト全ゲノムドラフト配列解読の発表

「ゲノム創薬」のプロセス



近年の医薬品開発の状況

米国で承認された新薬数の推移



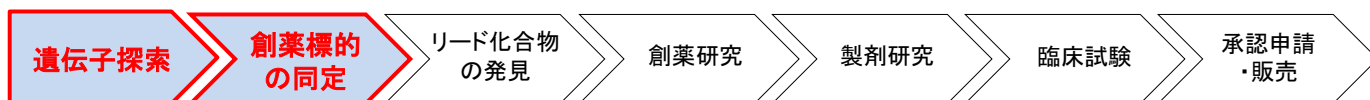
Ref: Nature Reviews Drug Discovery, 7(2), February 2008

日本製薬企業のR&D経費の推移
(大手10社平均の推移)



出典: 製薬協 DATABOOK 2008

事業の必要性 1. 新たな創薬標的の発見



現状の課題

- ・新たな創薬標的の枯渇？
- ・ゲノム解析、SNPs解析などによる標的探索の限界？
- ・疾患原因およびメカニズムと1対1で対応する創薬標的(分子標的)の不足？

解決する手段

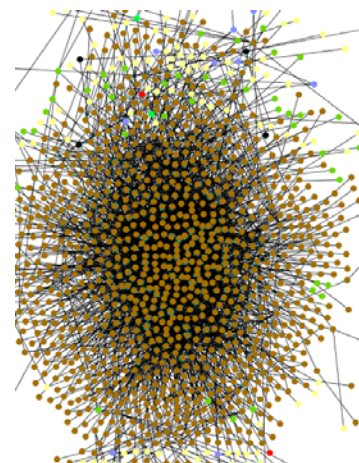
新たな創薬標的候補となりうるタンパク質ネットワーク



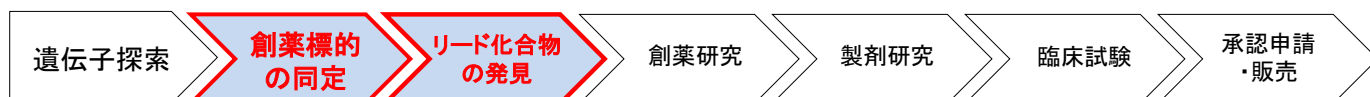
- ・新たなタンパク質相互作用の発見
- ・疾患原因およびメカニズムとの対応付け



タンパク質相互作用という新たな創薬標的の発見



事業の必要性 2. リード化合物発見の技術革新



現状の課題

ヒット/リード化合物探索法の技術革新
(1990年代～)

- ・ハイスループットスクリーニング
- ・コンビナトリアルケミストリー



必ずしも
ヒット/リード化合物発見
の効率化に
つながっていない

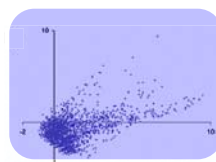
解決する手段

天然化合物ライブラリー

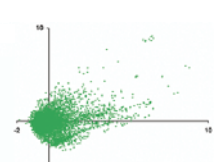
構造の多様性が極めて高く、豊富な生物活性を有しており、スクリーニングヒットの確率が高い。

- ・医薬品の5～8割が天然物由来 (特に抗がん剤、抗菌剤は、天然物由来が多い)
- ・医薬品リードのソースとして優秀

天然物



医薬品



合成ライブラリー
(ダイバーシティが低い)



事業の目標

設定目標(研究開発項目)

- ① タンパク質相互作用に注目した創薬ターゲットや疾患メカニズムの解明
- ② 疾患等の生物機能を制御する化合物の探索・検証技術の開発

中間目標(～平成20年度)

- ・タンパク質の相互作用解析技術の高速化・高感度化
- ・疾患に係わるタンパク質相互作用等を解析し、創薬ターゲット候補となる新規の重要な**タンパク質相互作用情報を250以上**同定
- ・疾患を制御する化合物の探索・評価技術の開発
- ・産業上有用な**化合物等を25以上**取得

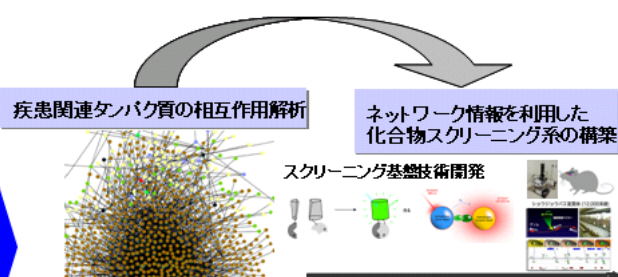
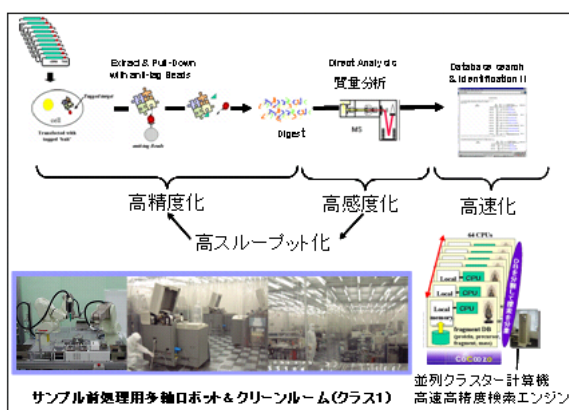
最終目標(～平成22年度)

- ・タンパク質相互作用を標的とする**創薬要素技術の検証**
(10個以上の相互作用情報を対象に制御物質のスクリーニング等を実施)
- ・製薬企業等で実践的に利用可能なレベルの**創薬システムの確立**
- ・3～4程度の創薬開発候補ターゲットに対し、**臨床薬のリード化合物と成りうるタンパク質相互作用制御物質を創製**

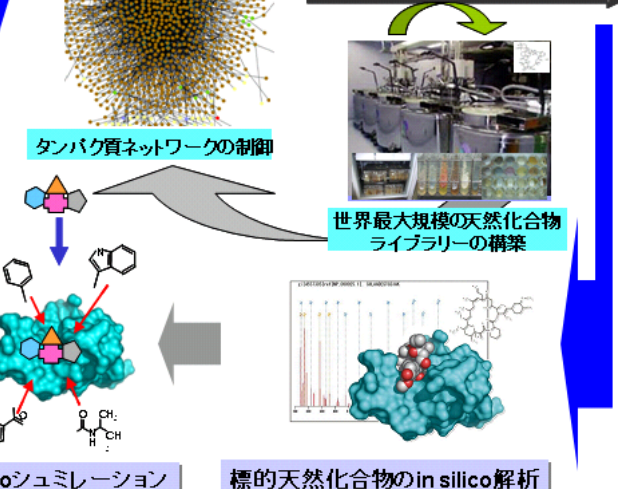
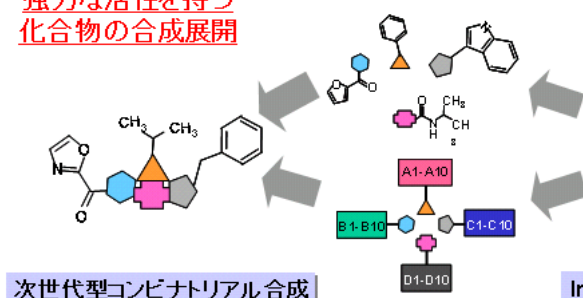
事業の内容

世界最高感度の質量分析システムによる
大規模タンパク質相互作用解析技術

疾患関連タンパク質ネットワーク解析と
薬物候補となる天然化合物の絞り込み

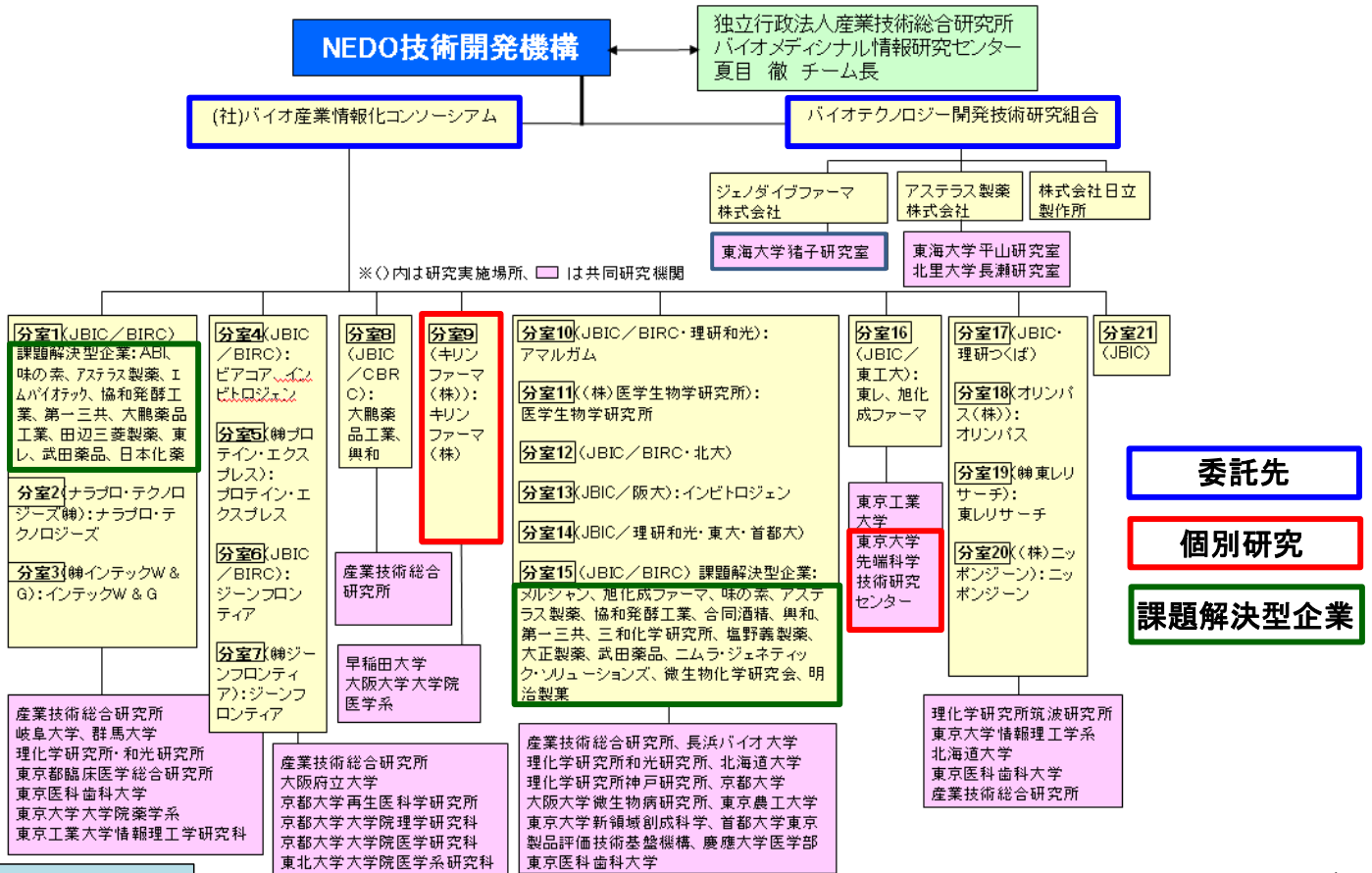


強力な活性を持つ
化合物の合成展開



II. 研究開発マネジメントについて

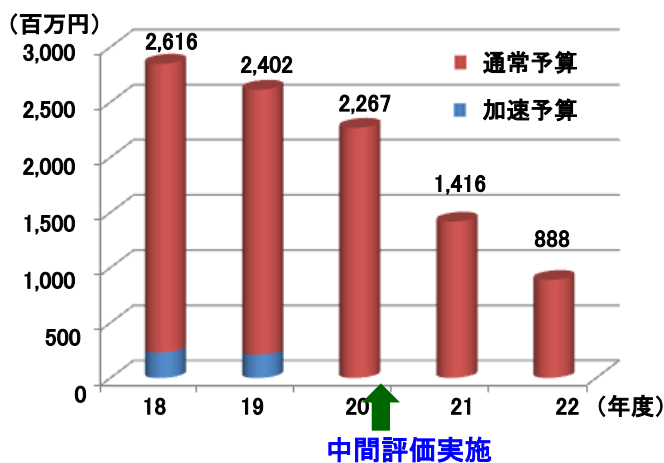
研究開発の実施体制（平成18～20年度）



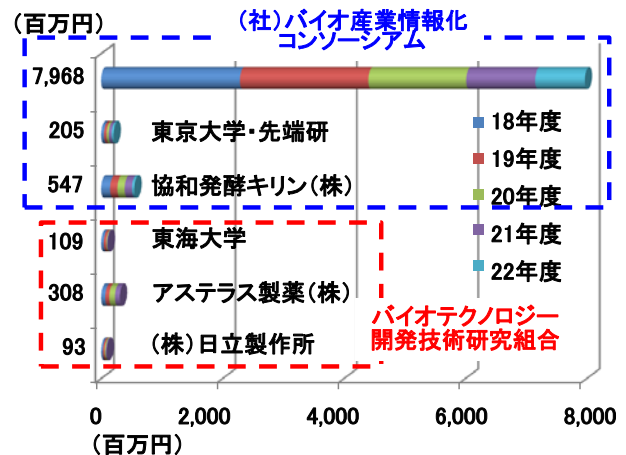
II. 研究開発マネジメントについて

プロジェクト予算推移と加速予算投入

各年度の予算推移



各研究テーマの予算総額



平成18年11月、加速資金(232百万円)を投入

- ・製薬企業の有する天然物ライブラリの拠出による、世界最大規模天然物ライブラリーの構築

平成20年1月、加速資金(210百万円)を投入 → 平成21年3月、新規「iPSプロジェクト」の立ち上げ

- ・緊急に対応すべき課題であるiPS細胞の効率的作製技術基盤の強化と知財化
- ・製薬企業ニーズに基づくiPS細胞のいち早い産業応用

II. 研究開発マネジメントについて

中間評価の実施（平成20年7月24日）

【総合評価】

ゲノム創薬の中でも蛋白相互作用を標的とする試みは極めて挑戦的であり、基礎生命科学の蛋白間相互作用データベースの構築には極めて有効である。

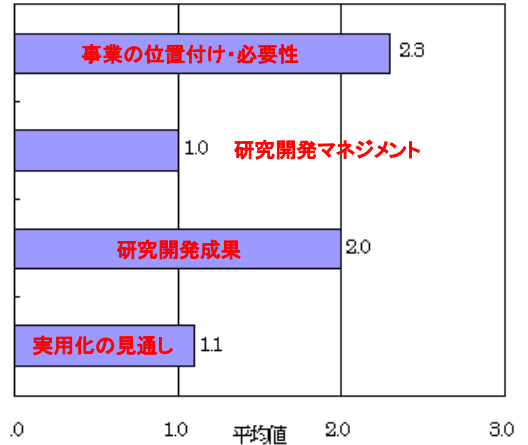
世界最大級の天然物ライブラリーの構築や高精度かつ効率的な世界最高水準の技術をいくつも開発するなど、設定目標に向けて概ね順調に成果が蓄積されてきている。

創薬ターゲットや創薬リード化合物を生み出す基盤技術として期待したい。

しかしながら、各個別研究の中に光るものがある一方、全体の有機的連携と個別テーマ間の連携が希薄であり、総花的である。

本プロジェクトの存在意義は、企業では実施困難な基盤研究であり、実施する化合物スクリーニング等はタンパク質ネットワークの機能解析の一環として実施される範疇である。新薬の種探しは深入りすることは避けるべきである。

残された期間にこれまでの成果の集約と真の実用化に向けて絞り込み、明確な出口に不要な個別研究は早急に辞めて、成果の明確なものだけに集中すべきと考える。



II. 研究開発マネジメントについて

研究目標の見直し、実施テーマの選択と集中

1. 基本計画の最終目標を、より高次の目標へ変更

「相互作用情報の同定数を500以上取得」、「産業上有用な化合物等を50以上取得」

「10個以上の相互作用制御物質のスクリーニング等を行い、開発技術の有用性検証を通じて創薬基盤として確立」
「3~4個程度の創薬開発候補ターゲットに対し、臨床薬のリード化合物となりうるタンパク質相互作用制御物質を創製」

研究開発項目①の最終目標

- 臨床薬の開発候補ターゲットと成りうる3~4程度の相互作用情報を取得
- ②での検証等の結果をフィードバックし、製薬企業等で実践的に利用可能なレベルまでシステムを確立

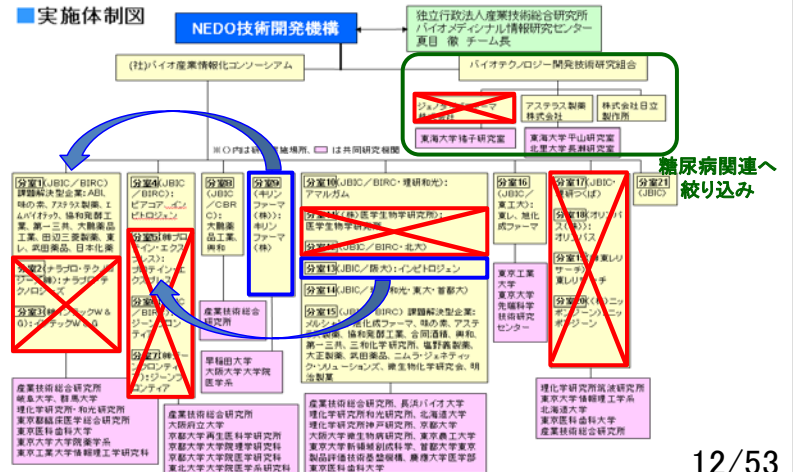
研究開発項目②の最終目標

- ①で決定した10個以上の相互作用情報を用いて、化合物の探索・高機能化技術を検証
- 製薬企業等で実践的に利用可能なレベルまでシステムを確立

2. 選択と集中による研究体制と実施テーマの統廃合

- JBIC分室2, 3, 5, 6, 7, 11, 12, 17, 18, 19, 20を閉鎖
- ⑦「化合物等の評価技術の開発」を削除
- ④「疾患関連遺伝子探索技術の開発」を、①「遺伝子及びタンパク質相互作用ネットワーク解析技術の開発」に統合
- バイオ組合委託テーマを「糖尿病関連」に絞り込み

■実施体制図

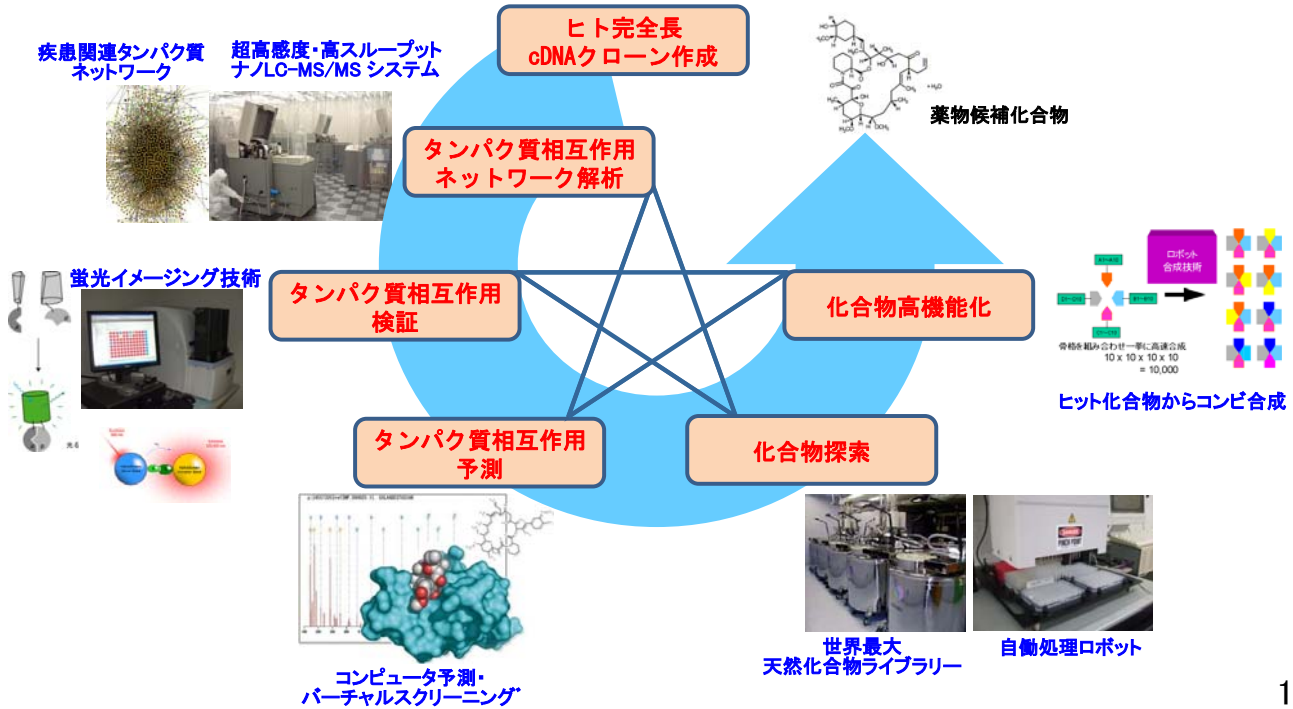


II. 研究開発マネジメントについて

研究体制の見直し

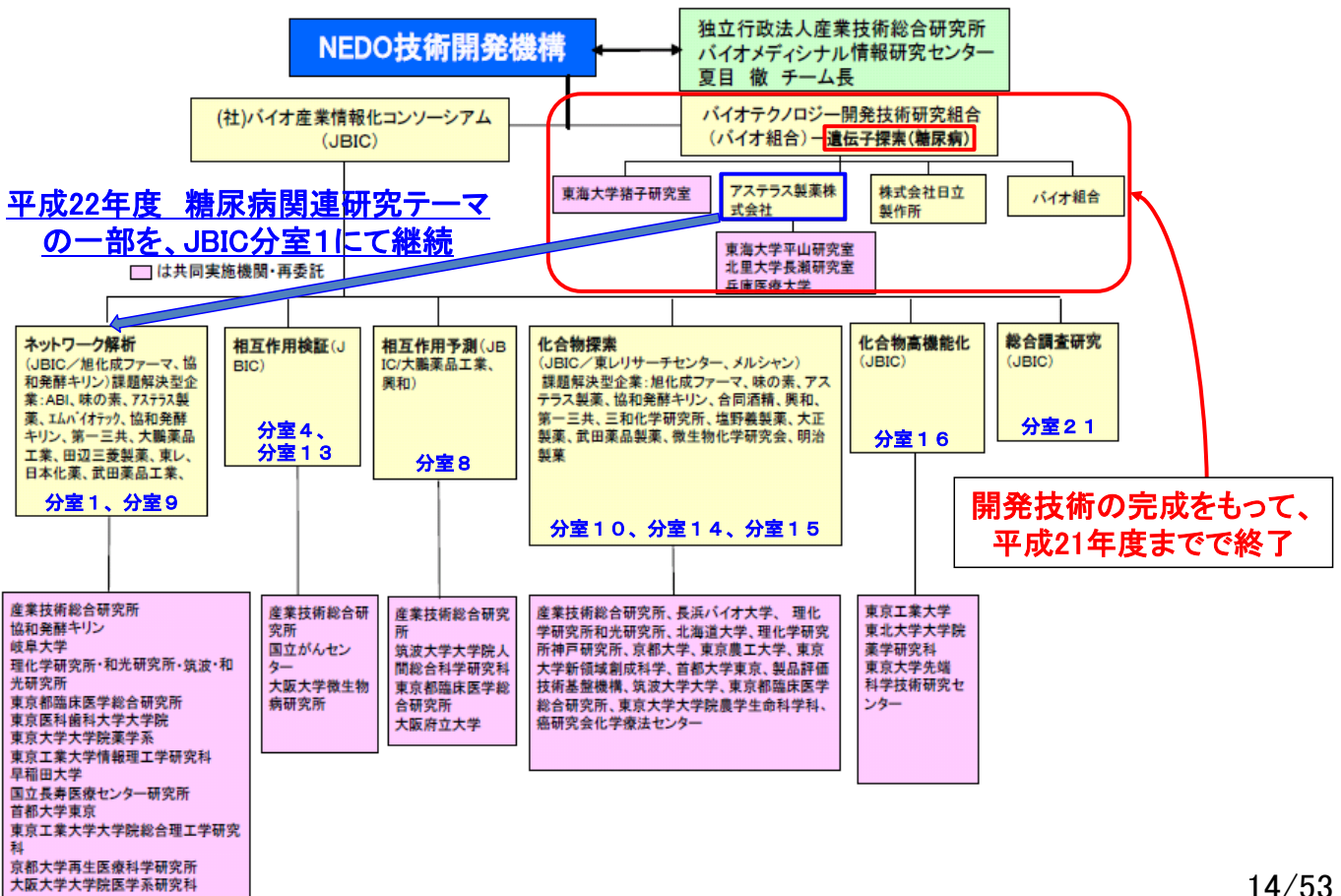
3. 情報共有徹底と連携強化のためのマネジメント体制へ刷新

- ・主要6テーマへの絞り込み
- ・主要6テーマを統括するサブ・プロジェクトリーダーを設定
- ・月1~2回、定期的に進捗ミーティングを開催するマネジメント体制へ刷新



II. 研究開発マネジメントについて

4~5年目(平成21~22年度)の実施体制



まとめ(各研究開発実施者/テーマの位置付け)

(社)バイオ産業情報化コンソーシアム (JBIC) 全体研究開発 (約80億円)

- ・ ヒト完全長cDNAライブラリー
 - ・ タンパク質相互作用解析
 - ・ タンパク質相互作用検証技術
 - ・ 天然化合物ライブラリー構築と大規模スクリーニング
 - ・ in silicoタンパク質相互作用予測
 - ・ 化合物高機能化
- を軸とし、基本計画全体に対する研究開発を実施

中間評価後、実施テーマの統廃合を行い、
研究チーム間の密接な相互連携体制により、
基本計画全体の数値目標を達成

個別研究開発 (約8億円)

- すぐれた部分提案を個別研究開発テーマと位置づけ、
- ・ ノックインマウスによる疾患関連遺伝子探索
 - ・ 改変遺伝暗号翻訳環状ペプチド合成システム開発
- の2研究テーマ(協和発酵キリン(株)、東大・先端研)を実施

当初目標を大きく上回る成果が得られたが、
他のJBIC研究チームとの相互連携は部分的にとどまる

バイオテクノロジー開発技術研究組合 全体研究開発 (約5億円)

- ・ マイクロサテライトマーカーを利用した疾患関連遺伝子群の創薬価値抽出技術開発
 - ・ siRNA等を用いた創薬標的検証技術開発
 - ・ 化合物等を評価する基盤技術開発
- の3研究テーマ(東海大学、アステラス製薬(株)、(株)日立製作所)により、基本計画全体に対する研究開発を実施

中間評価後、
糖尿病関連創薬標的探索と検証に集中

基本計画数値目標への大きな貢献は困難と判断し、
平成21年度、各開発技術の完成をもって終了
糖尿病関連一部テーマはJBICにて継続

- ・ 補完的な技術開発
- ・ 基本計画に対する多面的な取り組みとして、プロジェクト開始当初より位置づけ

最終評価・概要説明

III

2011. 7. 11

(独)産業技術総合研究所
バイオメディシナル情報研究センター
夏目 徹

17/53

研究開発の目的

公開

創薬の加速・ケミカルバイオロジーの推進

- ①よりよい創薬ターゲットの決定
疾患発症メカニズム・化合物作用メカニズムの解明
- ②効率的なスクリーニング系の構築
迅速・ローコスト・ハイスループット
- ③より多様性に富む化合物ソースの構築

戦略の三つの柱

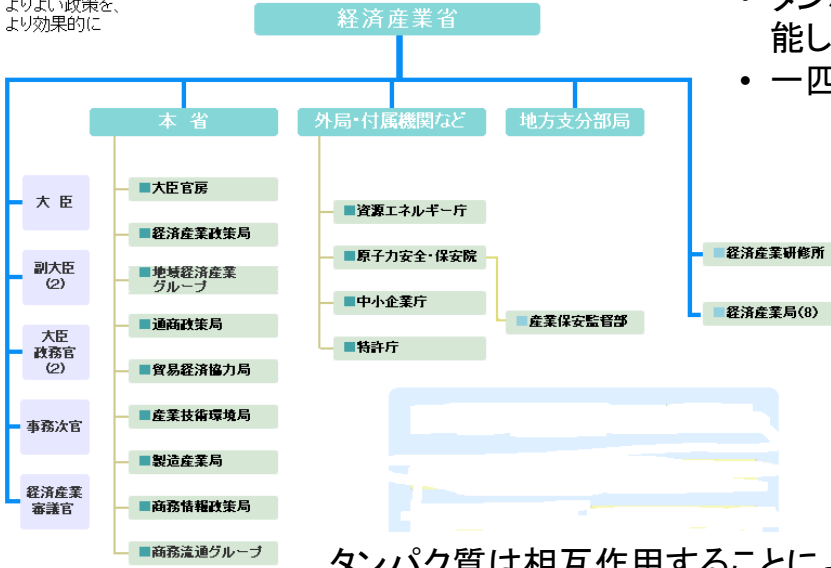
- ①タンパク質ネットワーク解析
- ②統一的なスクリーニング
- ③天然物化学の次世代化

18/53

タンパク質ネットワーク解析とは

組織図

よりよい政策を、より効果的に



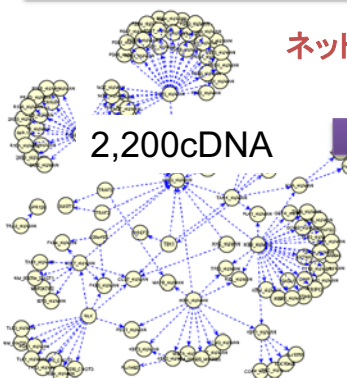
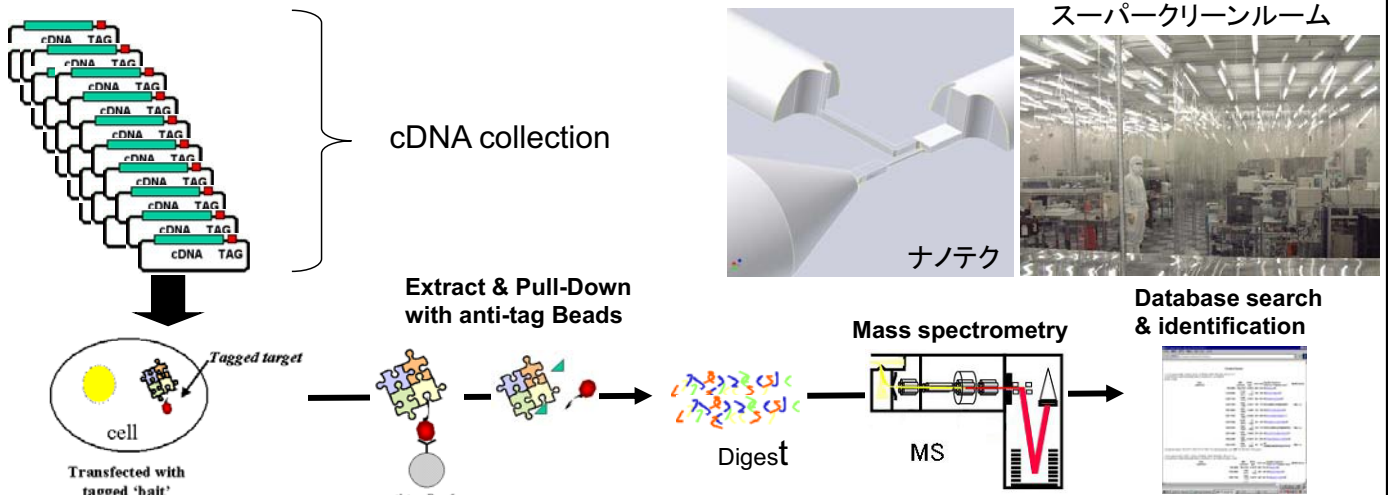
- タンパク質も、グループ・組織の中で機能している
- 一匹狼はいない



タンパク質は相互作用することにより機能を果たす

タンパク質相互作用の制御 = 生体システムの制御

戦略1：タンパク質ネットワーク解析から創薬ターゲット発見



ネットワーク解析 → 新規な Cellular system の発見

タンパク質ネットワークを俯瞰すれば、これまで発見できなかった最適な制御分子(創薬ターゲット)を発見できる

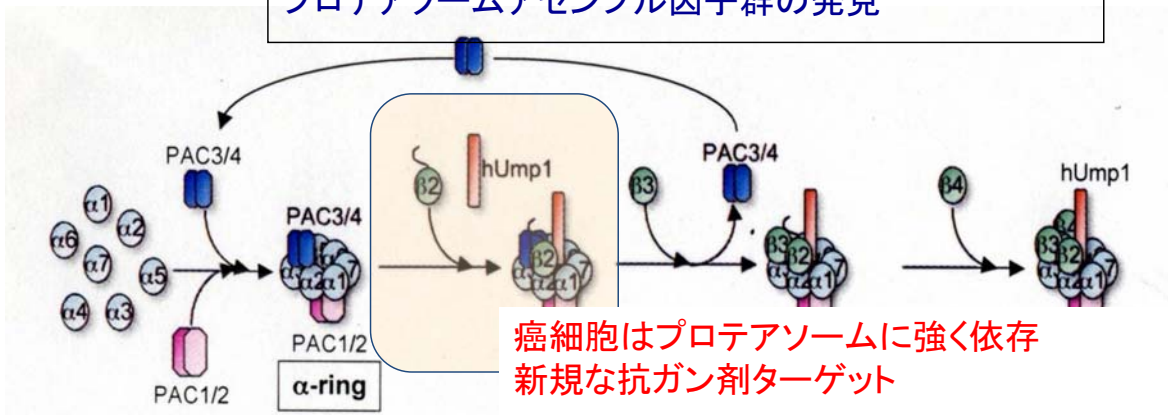
Nature誌3報、Cell誌3報を含む61論文を発表 (Total IF=588)

- 生活習慣病
- 本態性高血圧
- 神経変性疾患
- 癌
- リウマチ
- 廃用性筋萎縮
- ダウン症
- 色素性乾皮症
- ベーチェット病

相互作用の
 • 検証
 • 再構築
 • 可視化

タンパク質間相互作用を指標としたスクリーニング系の構築

プロテアソームアセンブル因子群の発見

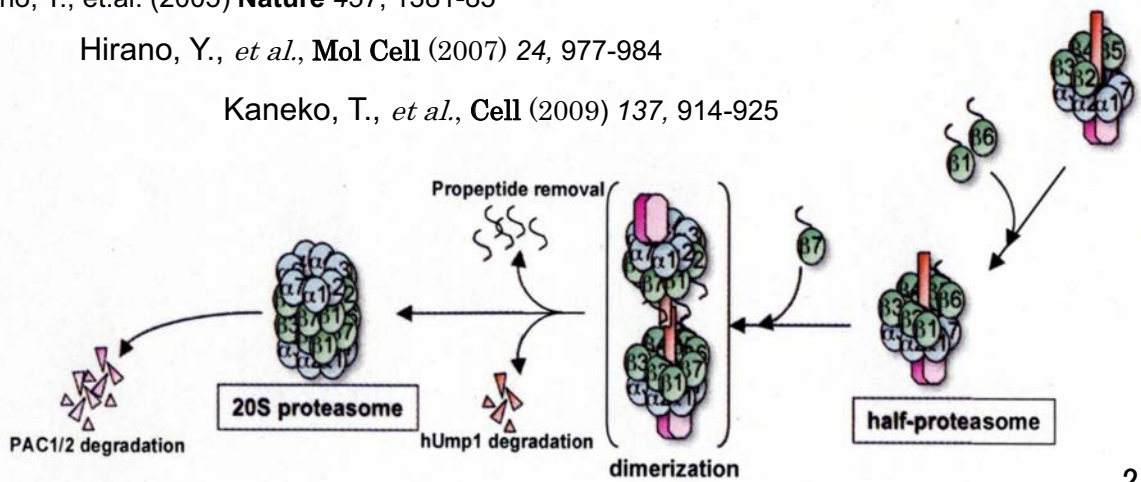


癌細胞はプロテアソームに強く依存
新規な抗ガン剤ターゲット

Hirano, Y., et al. (2005) *Nature* 437, 1381-85

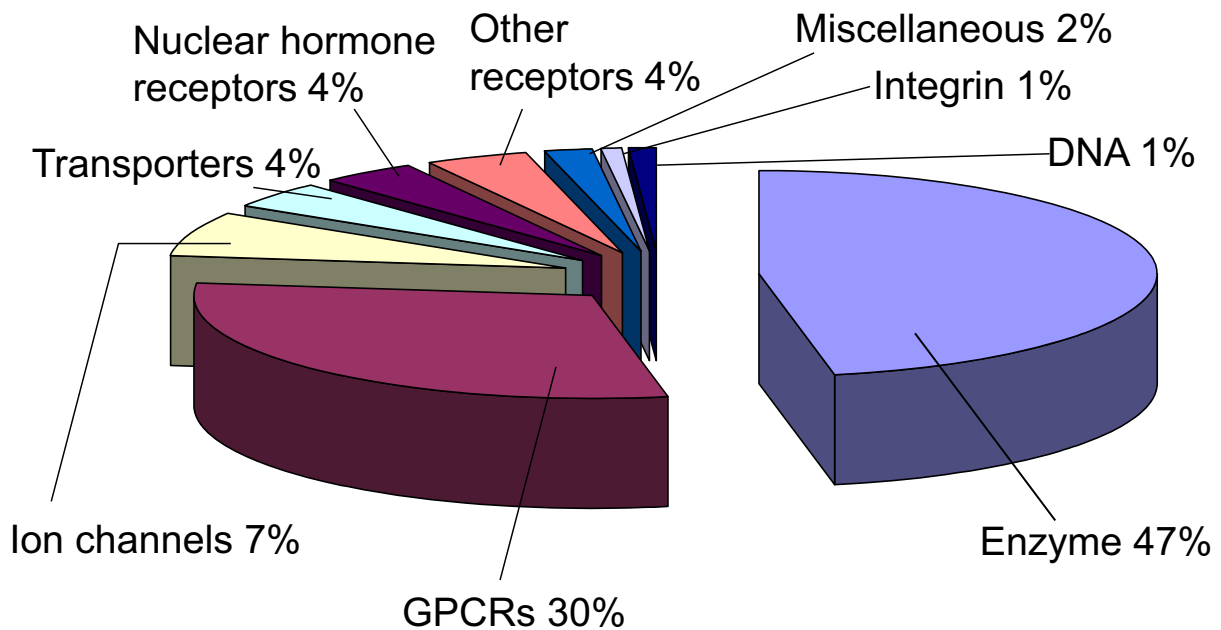
Hirano, Y., et al., *Mol Cell* (2007) 24, 977-984

Kaneko, T., et al., *Cell* (2009) 137, 914-925



相互作用をターゲットとした創薬の実績はほとんどない

医薬品(低分子)の標的タンパク質



Hopkins & Groom, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002より

戦略 2 :

相互作用をターゲットとした統一的なスクリーニング

大きな相互作用界面を低分子化合物では制御出来ない

ハイリスクでもやらなければならない

- タンパク質は必ず相互作用ネットワークの中で機能している
- 相互作用を俯瞰するとよりよい創薬ターゲットを発見出来る



単独では行えない

- 全てのタンパク質に対して統一的なスクリーニングが可能
(酵素活性のような明確な指標のないタンパク質にも適応可能)
- 効率的(スループット、コスト・構築までの時間削減)

国プロですべき

困難だと忌避しては創薬ターゲットは先細り

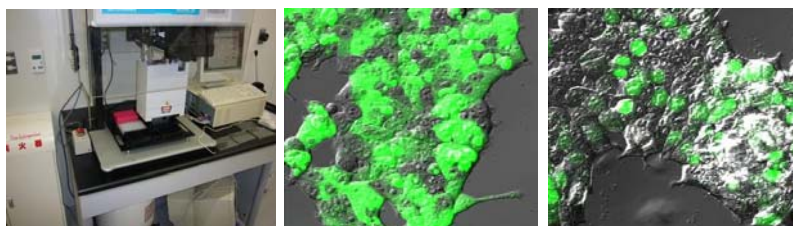
23/53

統一的なスクリーニングの構築

これまでのスクリーニング系の構築は手間暇をかけ、個別のアイデアを検証しながら行われた



統一的・汎用的スクリーニング・プラットフォーム



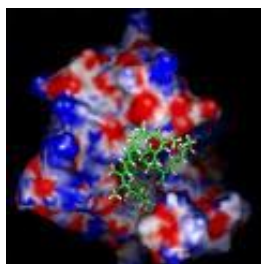
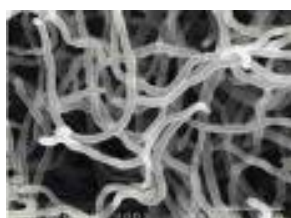
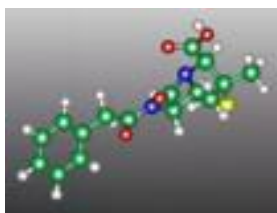
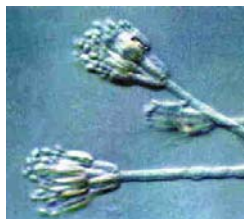
蛍光イメージングによる、相互作用を指標としたスクリーニング

僅かな設備投資と人的資源で大規模なスクリーニングが可能

24/53

戦略3その①:天然物化学

より広いケミカルスペースを対象にスクリーニングを展開する



・医薬品の8割は、何らかの形で天然物由来の化合物

25/53

天然物化学が抱える問題

しかし、天然物化学は廃れた

副作用・薬物動態が悪かった時に
誘導体展開が困難(合成出来る保証がない)

ヒットがあっても、Separationと構造決定に時間がかかる

そもそも合成が困難で、安価・大量に供給できない

日本の
お家芸だった

泥臭い
(経験値・暗黙知)

欧米主導の

巨大合成化合物ライブラリの隆盛

合理的

本来合成化合物ライブラリは多様性に乏しい
→Diversity oriented combinatorial chemistryによる巨大ライブラリを構築

ヒット化合物は全て合成可能(誘導体展開可能)

巨額の合成費用とスクリーニング費用が必要

26/53

戦略3その②:天然物化学の新世代高度化

天然物使ったランダムスクリーニング



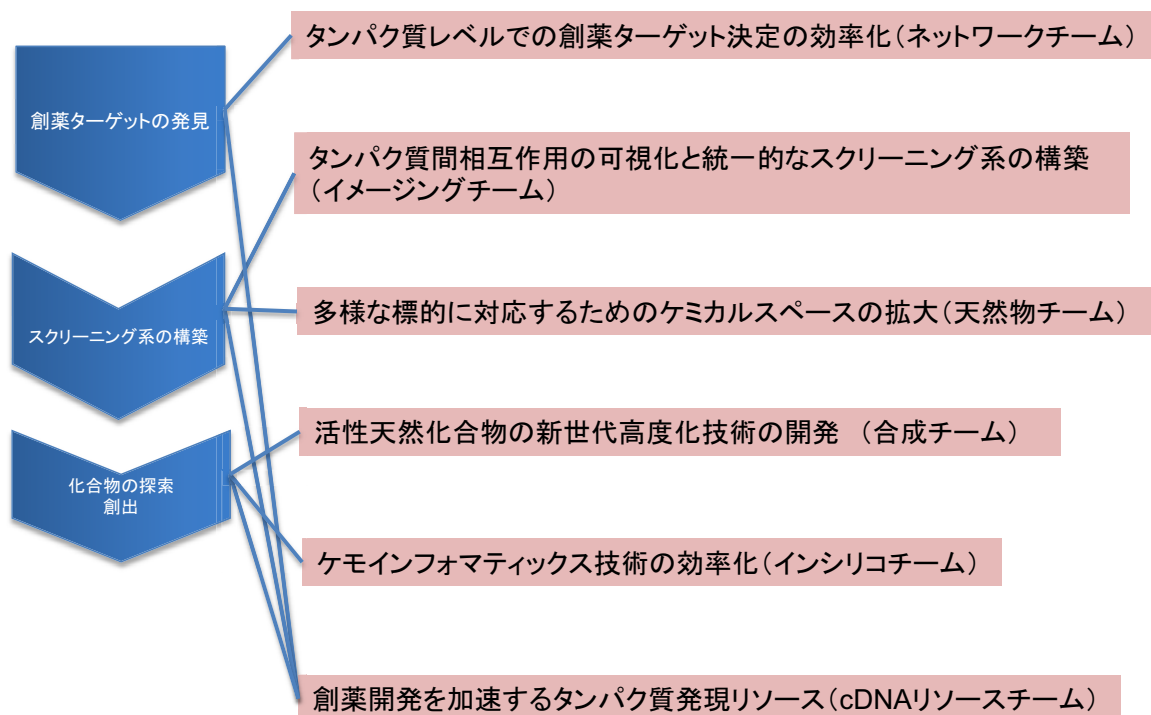
- 第二世代コンビケムによる合成展開
(天然物をお手本にした合成化合物)
- *In silico* シミュレーションによる橋渡し

伝統とハイテクの融合

Computer guided activity based
combinatorial synthesis

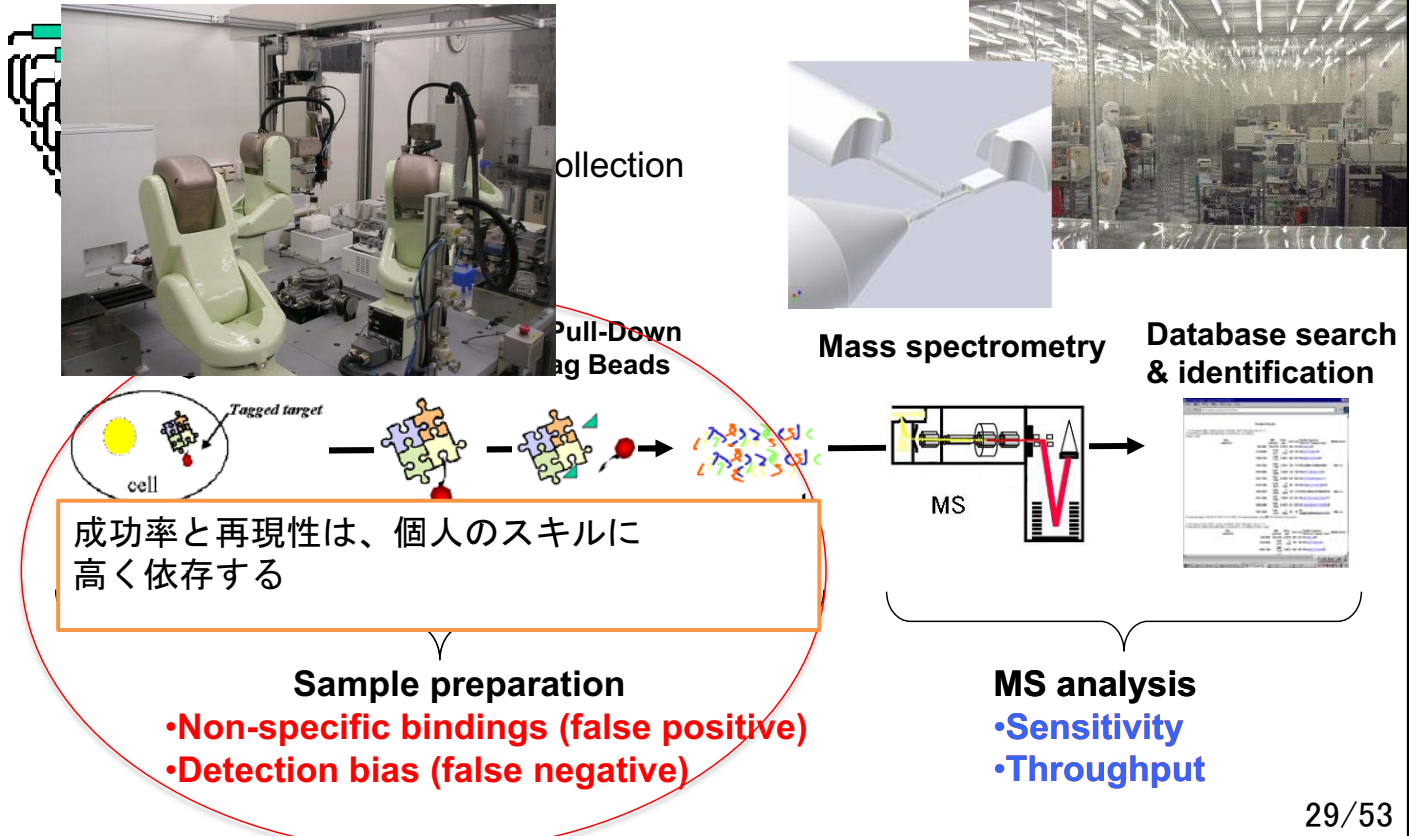
27/53

6.1 「基盤技術開発の研究項目とチーム構成」



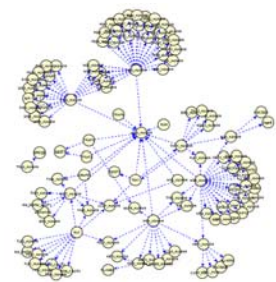
28/53

質量分析サンプルの自動調製システムの開発

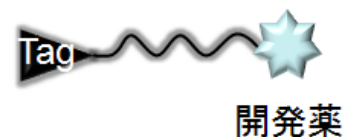


課題解決型連携による実証研究

- ①タンパクNW解析 8社 133遺伝子
4,000解析
- ②化合物ターゲット解析 11社 81化合物
10,000解析



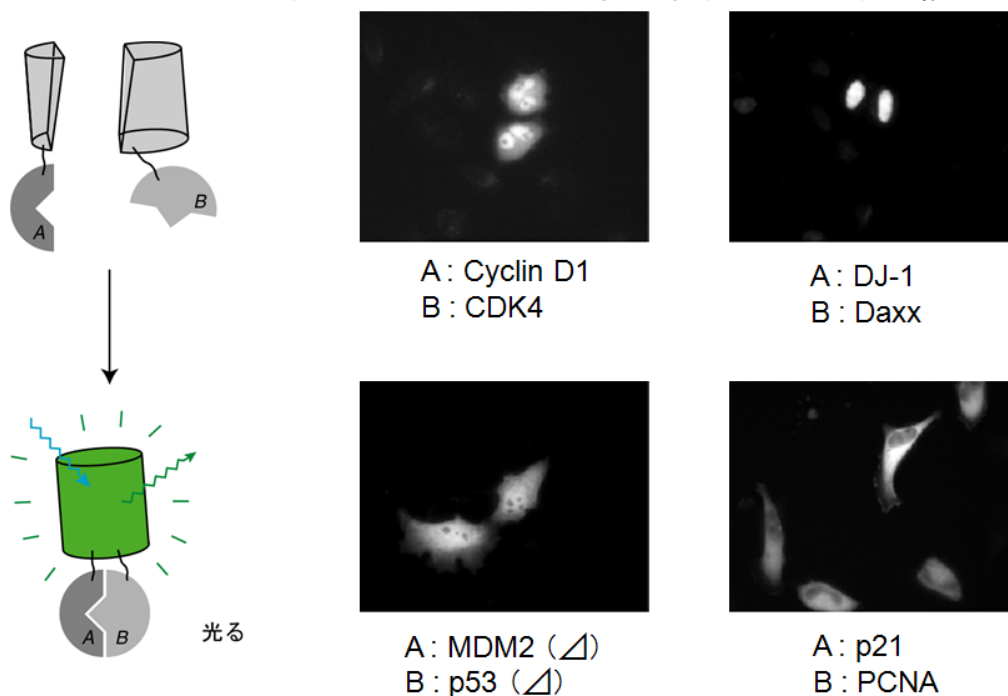
14,000解析



創薬ターゲットの発見→スクリーニング展開: 21

成果: 課題解決型企業連携・技術開発の実用化を実証
3化合物については、ターゲットタンパク質を同定し、作用メカニズム解明に成功。
そのうち1化合物は、臨床研究へ。

メモリーダイ：タンパク質間相互作用の記録
相互作用シグナル取得の検証および系の構築



50,000アッセイ / 週以上処理可能なハイスループット化に成功
→製薬企業への技術移転開始・実用化の実証研究

タンパク質相互作用スクリーニング系構築の実績

in vitro メモリーダイアッセイ系

ターゲット	スクリーニング数	ヒット数
TCF7-L1 / β -catenin	159,715	0
PAC1 / PAC2	131,737	3
PAC3 / PAC3	151,498	8
p65(RelA) / p50(NF-kB) (癌)	151,498	0
FOXO / PPP2R5E	183,526	8
AKT / PRAS40	167,287	4
CB1 / CB2 (企業持ち込み)	180,096	(1)
POSH / PIP2	15,040	11
PSMB2 / UMP1 (癌)	194,611	7
ASK / TXN (癌)	228,259	34
p62 / LC3B (癌)	246,947	78
p62 / Keap1 (癌)	269,587	16
PA / PB1 (インフルエンザ)	275,331	29
Nrf2 / MafG (癌)	310,739	45
Grb2 / PI3KC2B (癌)	310,986	16
PSMC3/PSMC6 (癌)	312,643	17

Splitルシフェラーゼ系

PSMB7/UMP1 (癌)	284,931	497
----------------	---------	-----

天然物ライブラリーの構築実績

	放線菌	カビ	バクテリア	植物	海洋産物	化合物
産総研	77,725	6,199		252	640	12,315
NITE	14,806	43,802	1,280			
企業サンプル	95,288	75,096	7,392	5,440		5,058

世界最大の天然物ライブラリー:総計 345,293サンプル (2011.4.15)

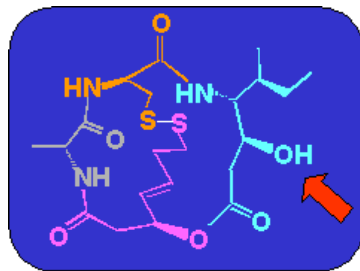
次世代天然物化学技術研究組合 (平成23年4月15日設立)

産業技術総合研究所、バイオ産業情報化コンソーシアム (JBIC)

アステラス製薬、オーピーバイオフィクトリー、合同酒精、塩野義製薬、Meiji Seikaファルマ、メルシャン、第一三共

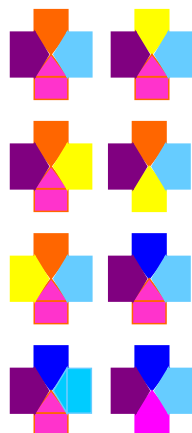
武田薬品、三菱田辺参画予定

成果の概要④活性天然化合物の新世代高度化技術の開発



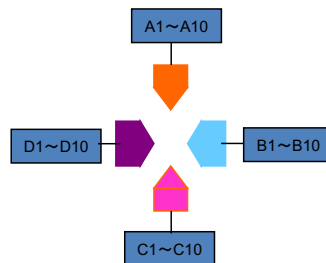
天然物

天然物からヒットした化合物の母核を4分割し合成



全ての組み合わせを
ロボット
合成技術

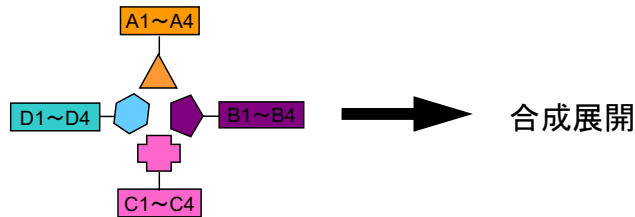
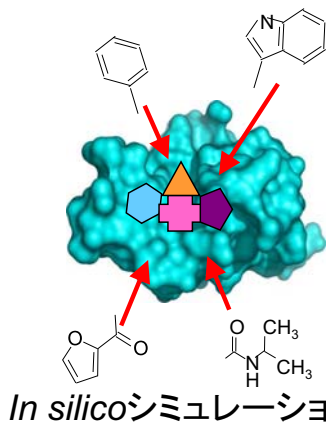
$10 \times 10 \times 10 \times 10$
= 10,000の
多様性



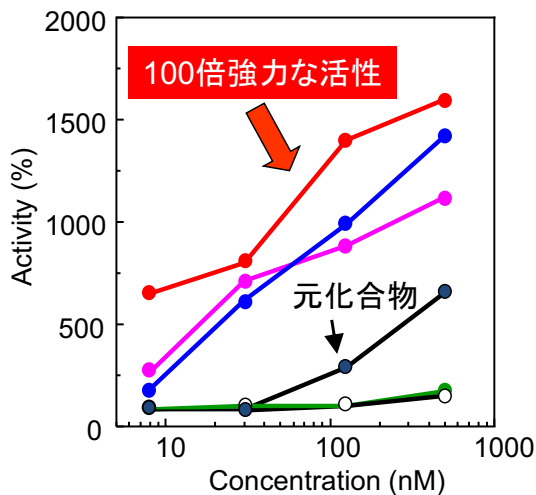
分割したそれぞれのブロックに
官能基等に多様性を付加

骨格を組み合わせ一挙に高速合成

天然物を模したコンビナトリアルケミストリーの高度化



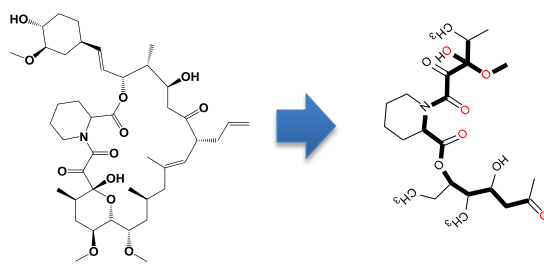
理論上無限大の組み合わせがあるが、*in silico*シミュレーションと結びつけることにより、 $4 \times 4 = 16$ 通りの化合物を合成するのみで、元化合物の100倍強力な活性を有する化合物を創出



•1~2年かかる最適化が
3ヶ月半で可能
•数千万~1億円のコスト
削減

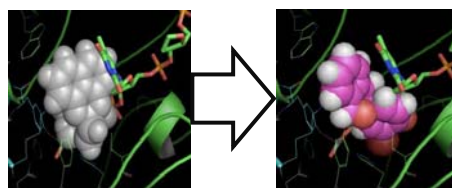
成果: 製薬企業と臨床薬開発の検討・実証研究

活性天然化合物の新世代高度化の効率化が必要



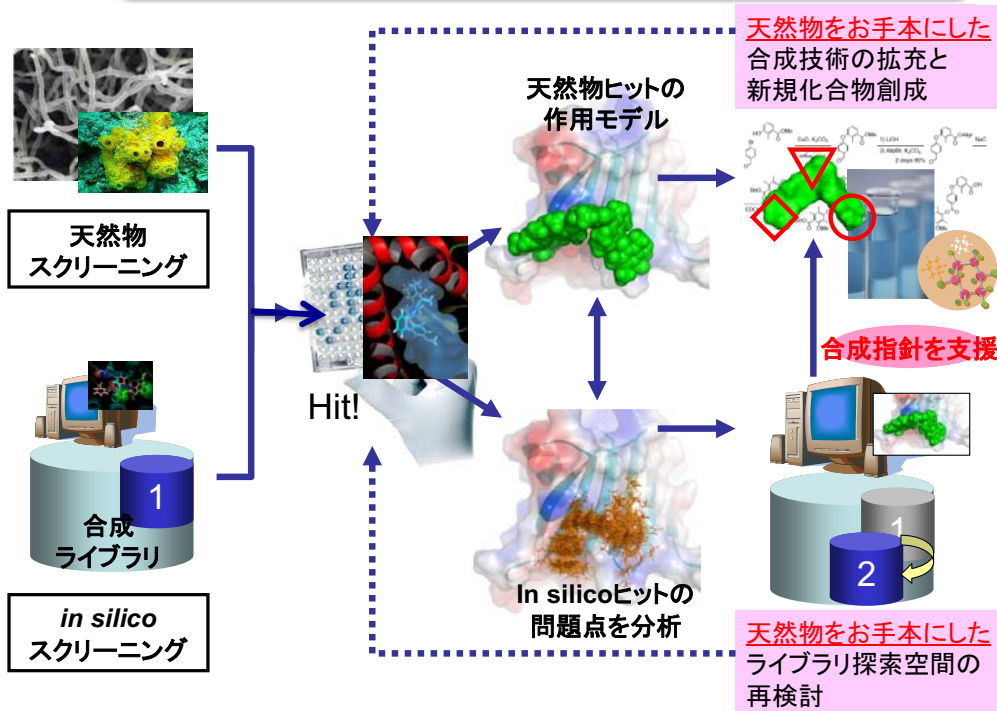
やみくも行っても膨大な時間とコストがかかるだけ

- 天然化合物の全合成
- 最適化・高活性化
- 合成可能な骨格に置き換える



In silico-guided activity-oriented combichem synthesis

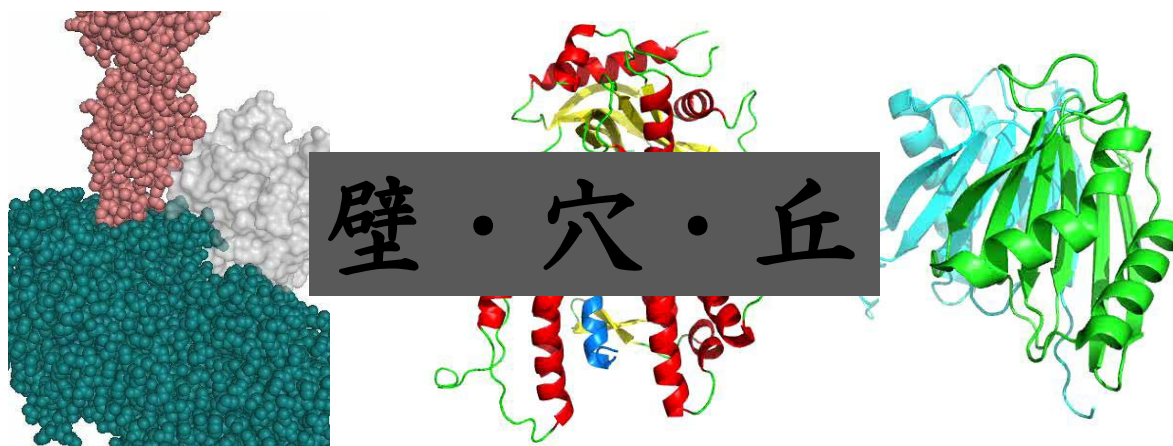
in silicoを橋渡しとした天然物化学と合成化学の融合



天然化合物の新世代高度化

Size of PPI Surface Patches (Single): $\sim 800\text{\AA}^2$ (Chakrabarti *et.al*, Proteins, 2002)

Shape and Size of Surface Patches for PPI Interface



Size 558+1092Å
Shape Flat

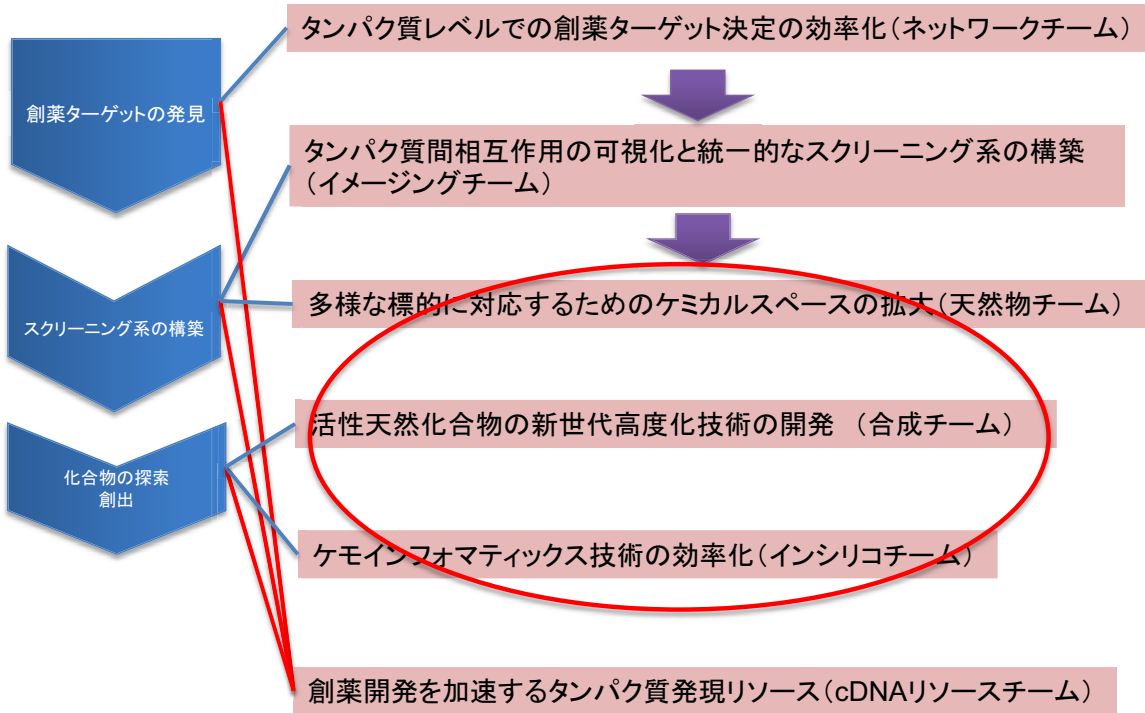
975Å
Concavity

786+506Å
Hill

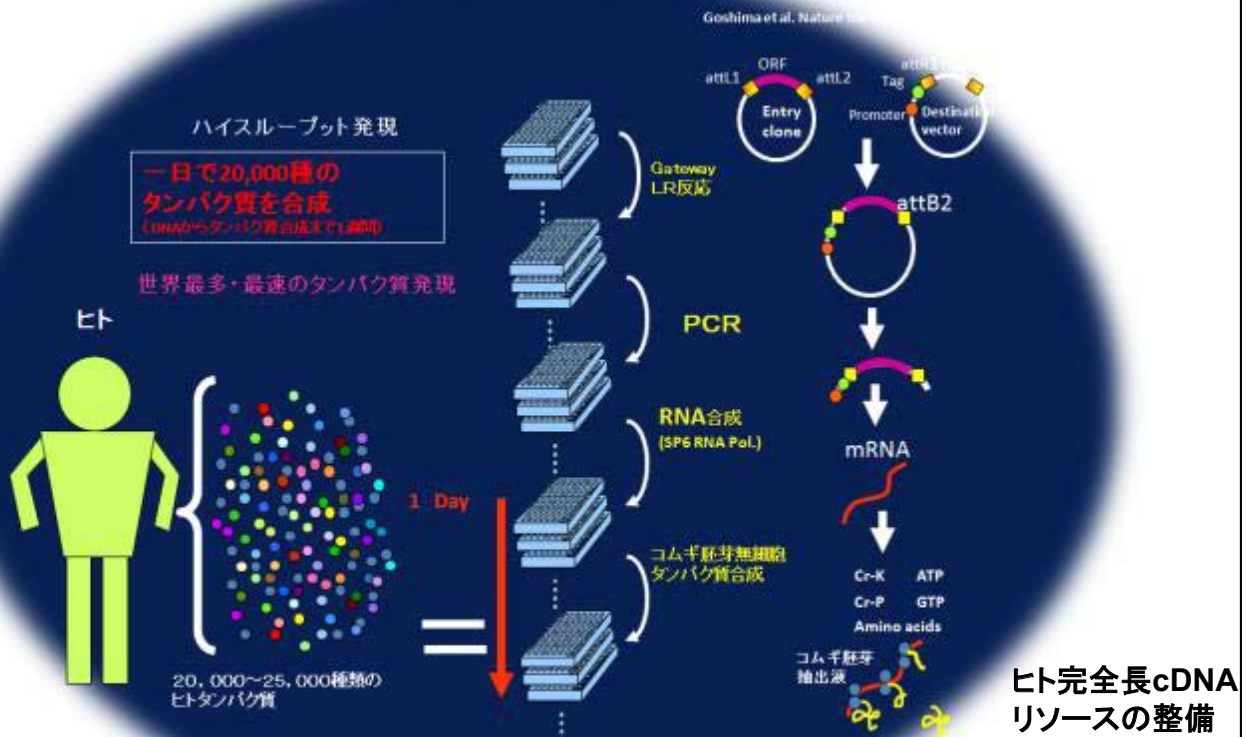
タンパク質相互作用を制御する新戦略の提示

6.2 「基盤技術の応用と評価研究」 14:30~

研究チーム相互連携による成果



研究成果の概要⑥ 創薬開発を加速するタンパク質発現リソース



プロテオームワイドなタンパク質ハイスループット発現を実現

平成20年7月24日中間評価において、基本計画の最終目標をより高次の目標へ変更

「10個以上の相互作用情報を対象に制御物質のスクリーニング等を行うことにより、開発技術の有用性を検証を通じて創薬基盤として確立する」



18の相互作用を指標としたスクリーニングを実施
その、ほとんどのターゲットに対してヒット化合物を取得

目標は達成

目標は達成

「3~4個程度の創薬開発候補ターゲットに対して、臨床のリード化合物となりうるタンパク質相互作用制御物質を創製する」

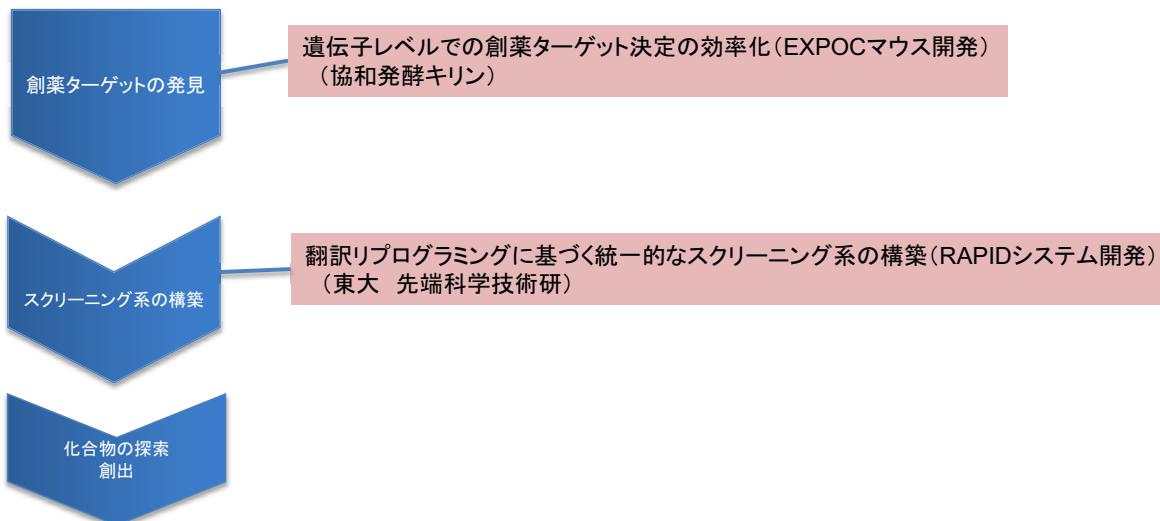


シード化合物、及びシード化可能な化合物を7個創製

目標は達成

41/53

6.3「個別研究開発」



42/53

遺伝子レベルでの創薬ターゲットの決定(個別研究開発)

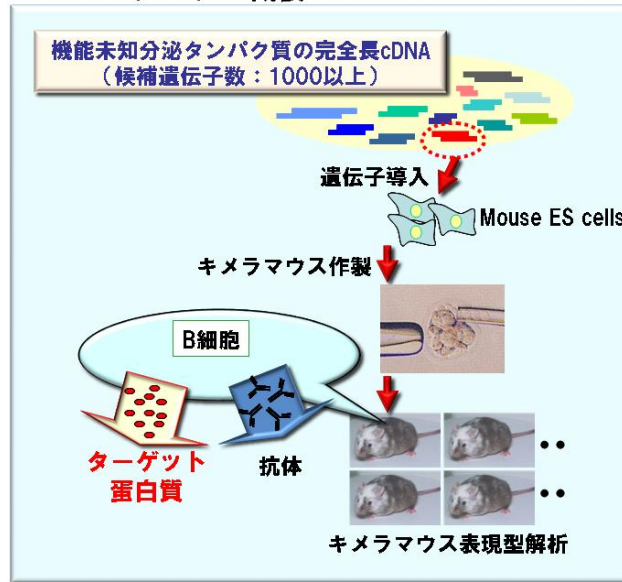
遺伝子レベルでの創薬ターゲット決定の効率化(EXPOCマウス開発)
(協和発酵キリン)

疾患関連遺伝子をゲノム全域からスクリーニング(ゲノムワイド関連解析等)

大規模スクリーニング

オリジナリティーの高い新戦略(EXPOCマウス)

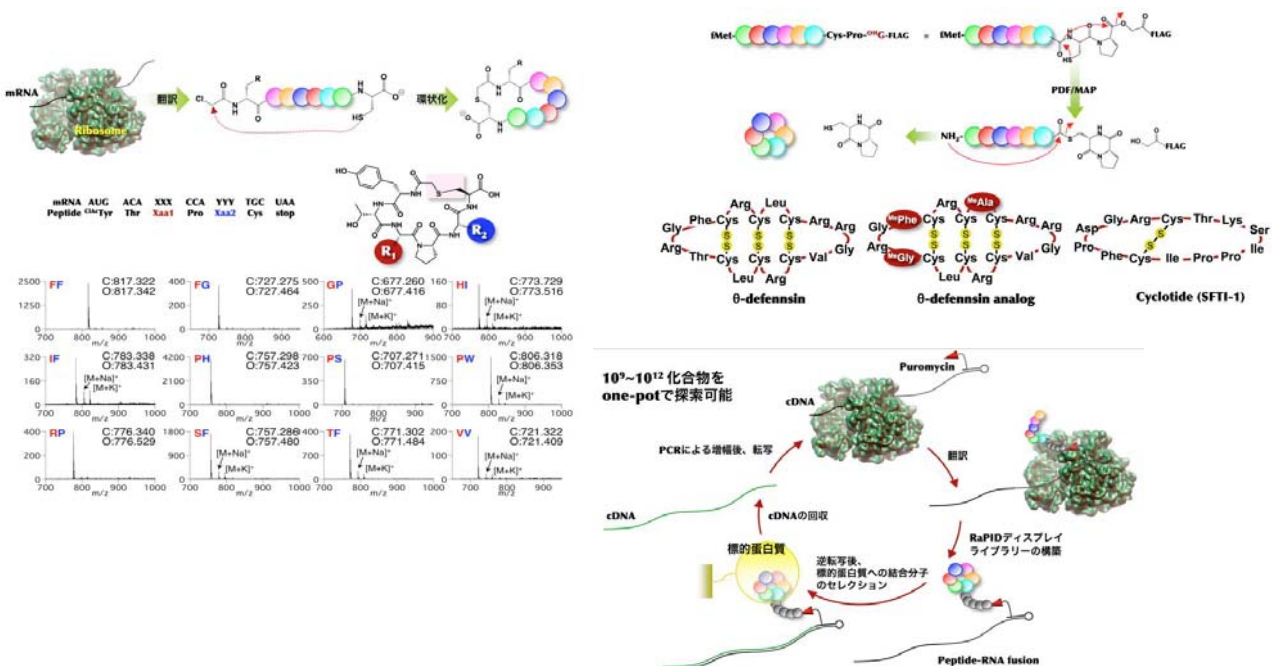
EXPOC®システム概要



スクリーニング系の構築(個別研究開発)

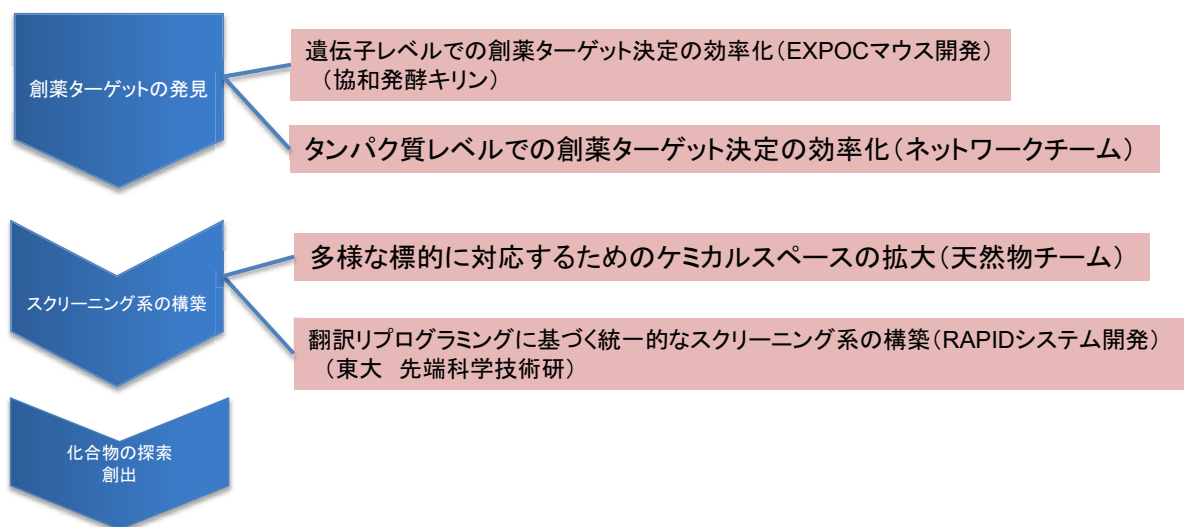
翻訳リプログラミングに基づく統一的なスクリーニング系の構築(RAPIDシステム開発)

(東大 先端科学技術研)



オリジナリティー、相補性が高い

「個別研究開発」と研究項目の相補性



実用化の見通し・成果の波及効果

IV

(1) 研究開発目標の妥当性①

相互作用をターゲットとした創薬

- タンパク質は必ず相互作用ネットワークの中で機能している
- 相互作用を俯瞰するとよりよい創薬ターゲットを発見出来る

相互作用を指標としたスクリーニング系を構築可能

- 全てのタンパク質に対して統一的なスクリーニングが可能
(酵素活性のような明確な指標のないタンパク質にも適応可能)
- 効率的(スループット、コスト・構築までの時間削減)

ハイリスクでもやらなければならない



大きな相互作用界面を低分子化合物では制御出来ない

困難だと忌避しては創薬ターゲットは先細り

単独では行えない

製薬業界ではリスクが高すぎる

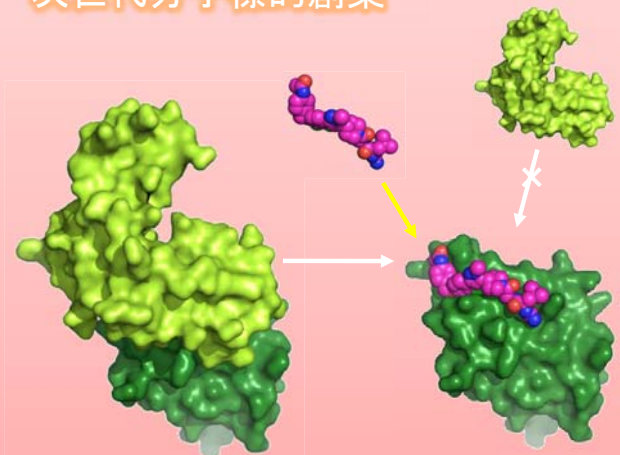
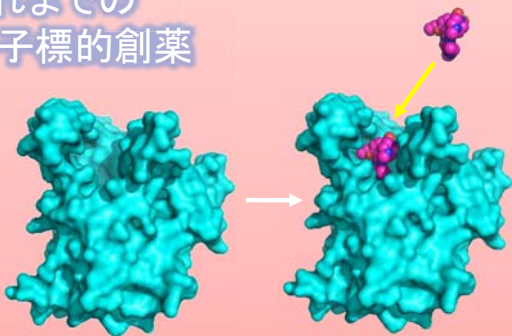
国プロですべき

(1) 研究開発目標の妥当性②

鍵と鍵穴からの脱却

タンパク質間相互作用界面を狙う
次世代分子標的創薬

これまでの
分子標的創薬



(2) 研究開発計画の妥当性①

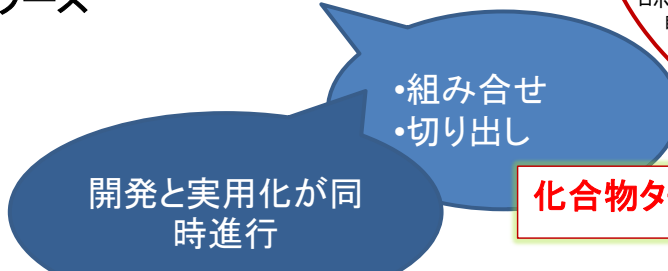
三位一体：天然物化学・in silico・コンビ合成



(2) 研究開発計画の妥当性②

一企業では持てない研究基盤を整備することに繋がる

- ・技術・経験
- ・インフラ・リソース



化合物ライブラリー

天然物スクリーニングの実施

40万サンプルが集結

産総研に世界最大の天然物ライブラリー 国内製薬企業17社より提供

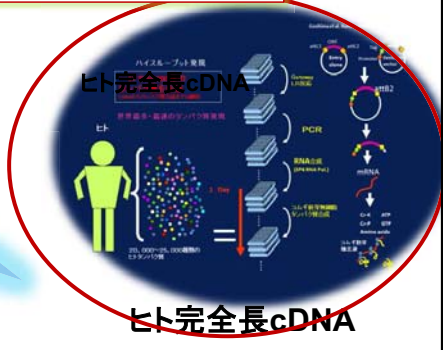
天然物化学の次世代化

ロボット合成技術

10 x 10 x 10 = 10,000

インシリコ支援による効率化

Blue Gene AIST super cluster



自社ヒット化合物の最適化

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

KYOWA KIRIN 協和発酵キリン株式会社

武田薬品工業株式会社



あしたのもと
AJINOMOTO

TAIHO 大鵬薬品

日本化薬

旭化成ファーマ株式会社

Kowa 興和創薬株式会社



Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社



田辺三菱製薬



国内大手・中堅製薬企業のほぼ全社が参画

51/53

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

A社

独占開発
開発が出来ない

はなまる
X

開発と実用化が同時進行

成果の公開

実用化を促進する仕組みづくり

52/53

成果の普及・知財等

発表数集計表1(論文・総説解説著書・特許)

	論文	総説、解説、著書	特許
研究開発項目① タンパク質ネットワーク解析技術の開発	49	9	1
研究開発項目② タンパク質相互作用情報の検証技術の開発	20	5	3
研究開発項目③ タンパク質相互作用予測技術の開発	22	3	15
研究開発項目④ 疾患関連遺伝子探索技術の開発	18	26	14
研究開発項目⑤ 化合物等の探索技術の開発	189	30	9
研究開発項目⑥ 化合物等の高機能化技術の開発	81	15	4
H18～H22 計	379	88	46

成果の発信は適切且つ十分に行われている
知財の取り扱いは、参画企業の事業戦略に則って行っている