

PF研究会
2010.7.13

Fragment Evolution

Protein Crystallography
for Fragment Based Projects

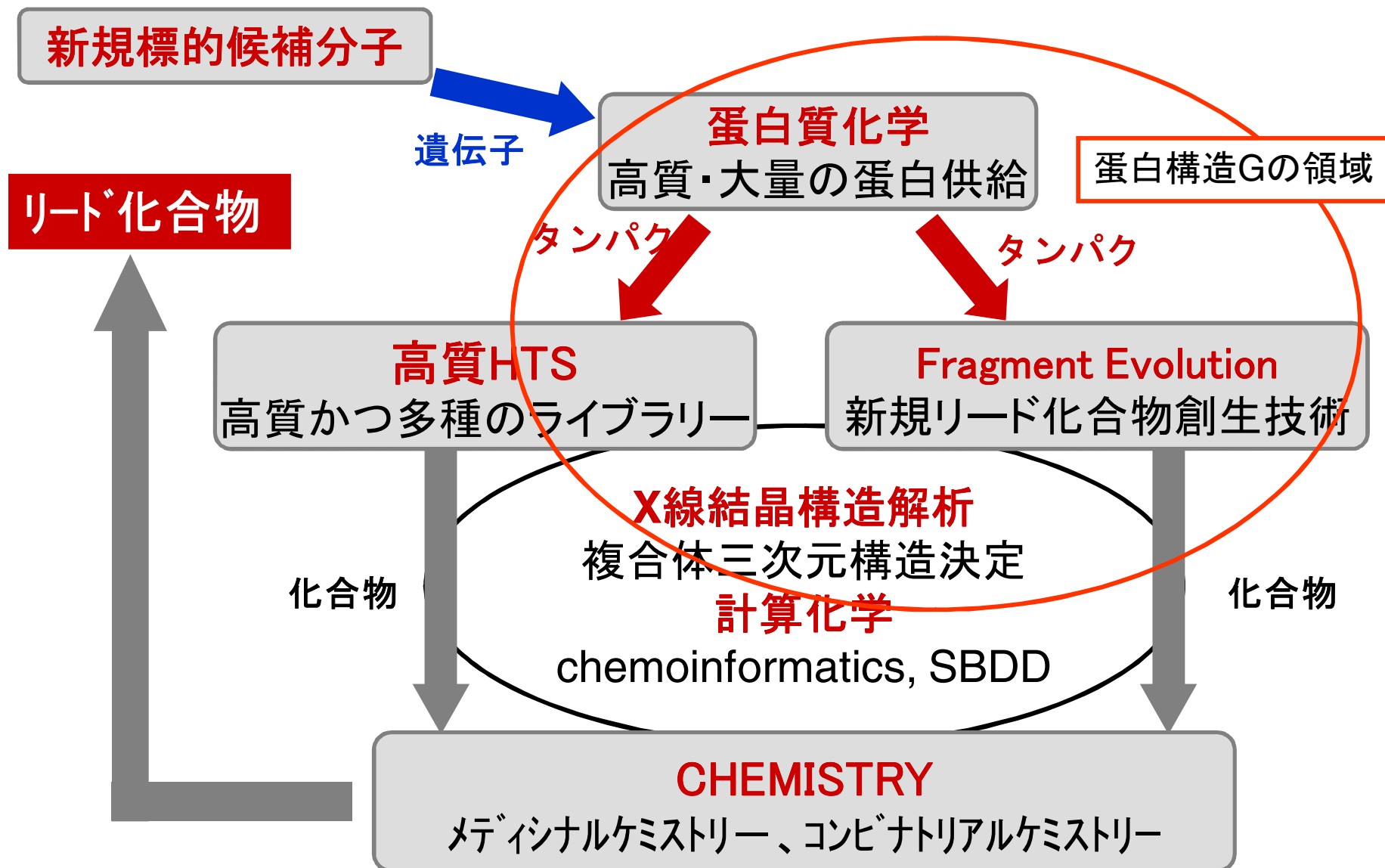
アステラス 蛋白構造Gの紹介

アステラス製薬創薬研究本部
分子医学研究所専任理事
阪下 日登志

1. 我々の目指すところ
2. ハイスループット型X線構造解析
AR-NE3での大量自動測定
3. 大量構造データの利用
アステラスでのFBDDの実際

研究機能の強化 1

Workflow of Hit-to-Lead Process



蛋白構造グループ方針(質・量・早)

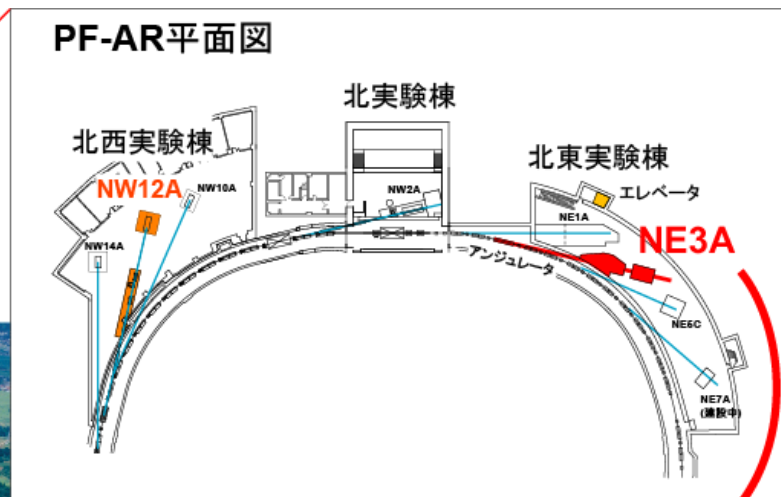
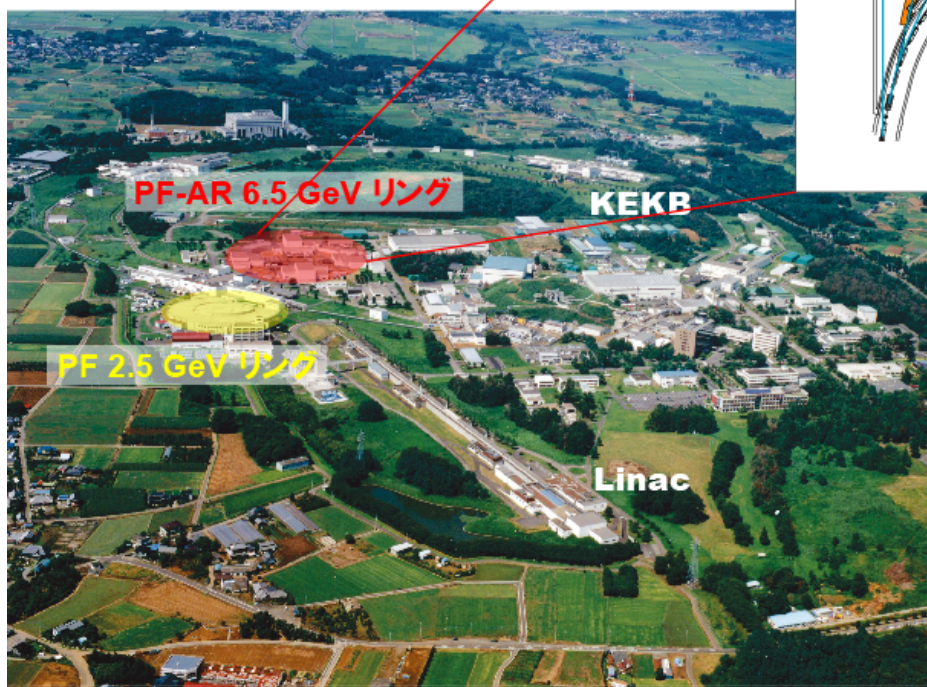
1. 早： 創薬研究のスピードアップへの貢献。
タイムリーな構造情報の提供。
ハイスピード構造解析の実現。
2. 量： Hit to Leadへの貢献。
HTSヒットの網羅的構造解析(ハイスループット構造解析)
⇒新規結合様式と利用可能なパーツの発見
⇒新規結合部位(アロステリックサイトなど)の発見(SPRの利用)
3. 質： 新規リード化合物の創出。
Fragment Evolution法の実践。

アステラスビームライン AR-NE3Aの開発

KEK若槻先生への委託研究の成果物
建設費の出資と引き換えに60日の優先使用权を取得

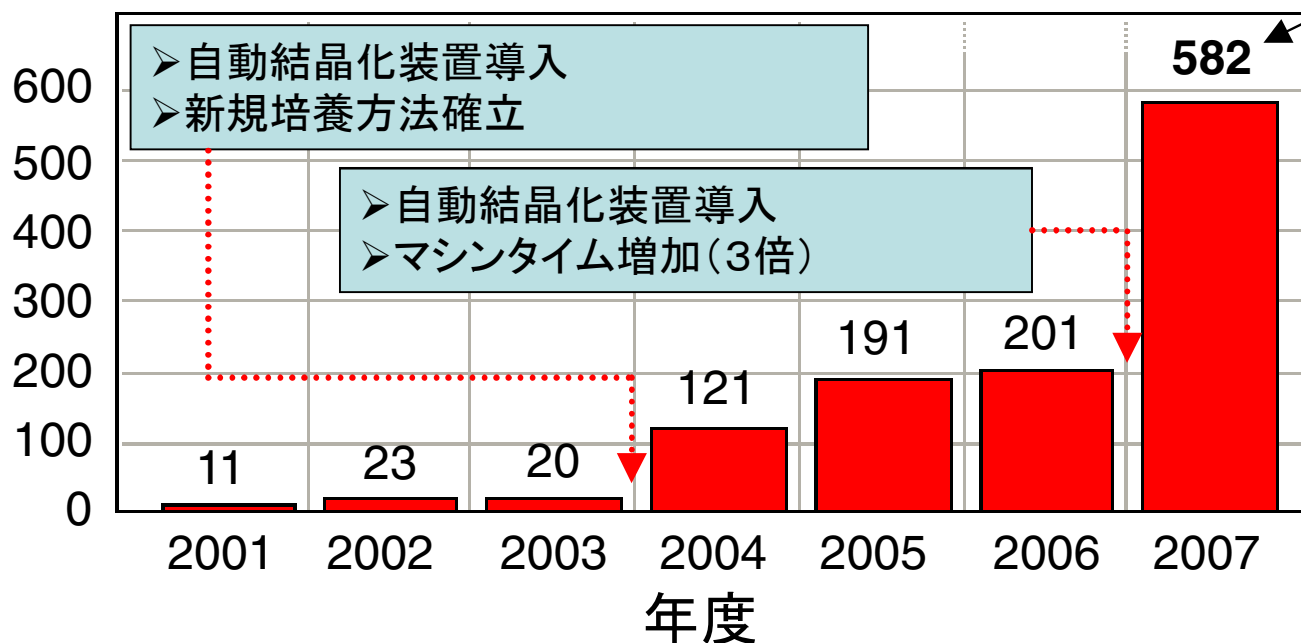
KEK ARリング北東側NE3に設置
創薬を意識したハイスループットビームライン
自動結晶交換ロボットを用いた自動測定/解析システム

ビームライン設置場所



アステラス社での蛋白質構造解析実績

アステラス社における蛋白化合物複合体構造決定数



世界有数の
決定数

マシンタイム
6倍増

新ビームライン

↑
2009

- 今までに多くの複合体構造決定してきた実績を持つ(2007年度で500個以上)
- 新設のビームライン稼動によってマシンタイムは6倍に向上する(年間10,000個の結晶データ取得、2,000個の構造決定に相当すると推定している)

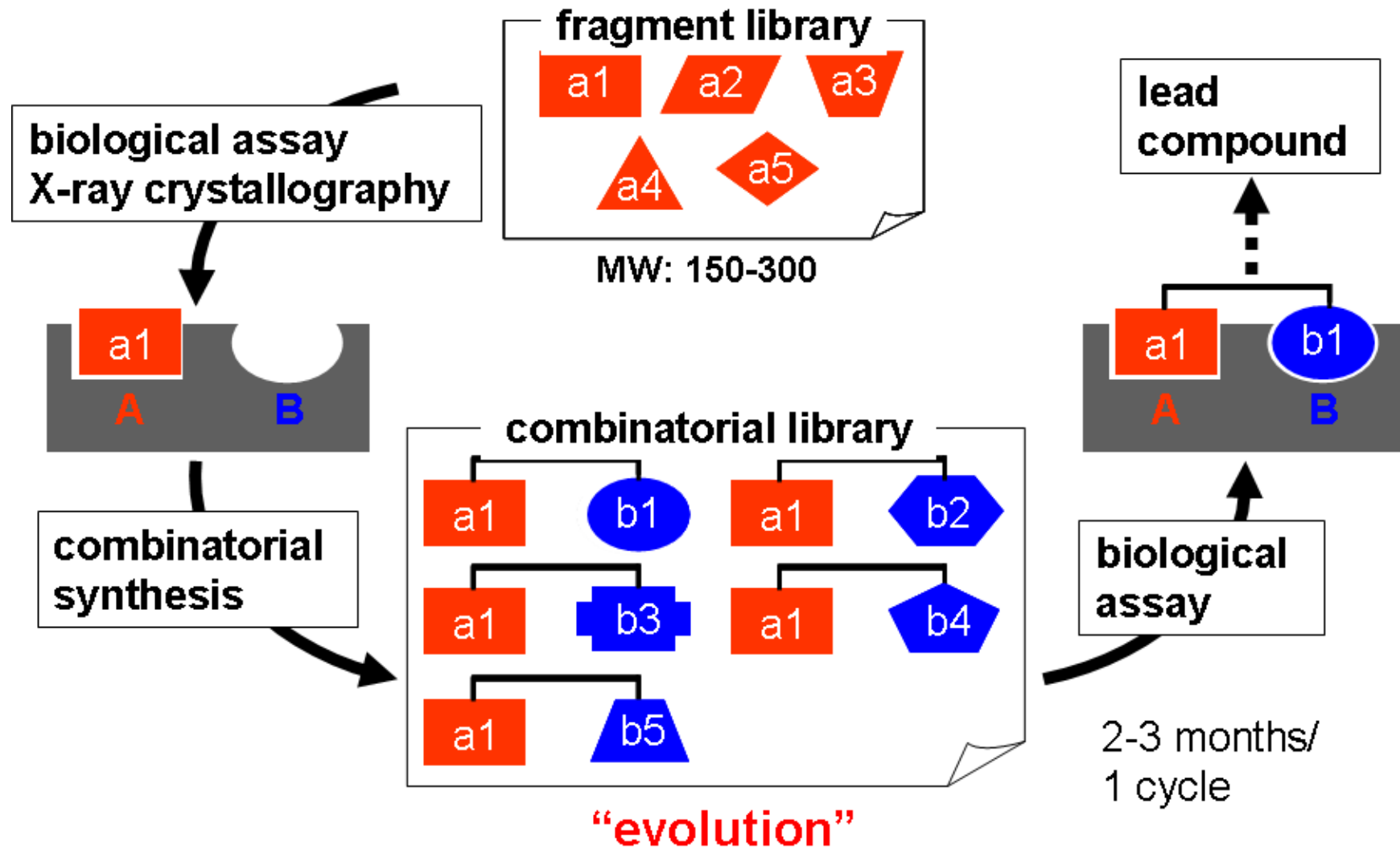
昨年、新設ビームライン稼動初年度は、10数種類の蛋白質を対象として8000個を上回るの結晶回折データを測定し900個弱の複合体構造解析に成功している。

放射光施設利用から得られる 大量構造データの利用

アステラスにおけるリード化合物創製法の紹介

Fragment Evolution

A社 Fragment Evolutionの概念図



アステラスにおけるリード化合物創製の実例

標的1 : Fragment Evolutionの典型例

- ・リアルタイムで構造を見て合成展開
順調に活性向上が見込める。

標的2 : 大量複合体構造解析からの発見例

- ・大量複合体解析から蛋白側の構造変化を発見
これを利用 ; 新規ポケットを使ったデザインに成功

標的3 : FEとHTSヒットの網羅的解析のコラボ

- ・HTSヒットの網羅的解析から新規ケミカルグループ発見
- ・Fragment構造との組み合わせで新規骨格複数創出

Fragment Evolutionの現況

- Fragment Evolution法を用いて、幾つかの重要な化合物(リード化合物、プレリード化合物など)を見出すことに成功している。
- Fragment Evolution法によって、他の技術(HTSなど)では見出せなかった骨格の化合物を見出している。
- HTSヒットの複合体構造解析は、Hit to Leadのひとつの方法としてばかりでなく、FEと組み合わせることによりさらなる飛躍を生み出す。
- 一つのプロジェクトで臨床試験入りが予定されている。



新ビームライン稼動によりアステラス製薬では、大量の蛋白質/化合物複合体構造情報を得ることができるようになった。この大量の構造情報は、アステラスのFDBB Fragment Evolutionへの貢献ばかりでなく、従来のSBDDでは、経験できなかったような知見が得られ、構造生物学が実学として有用であることを実感させてもらっている。

謝辞

X-ray crystallography

割鞘 雅一
天野 靖士

Protein Engineering

山口 智彦

Assay Technology

生田目 一寿
田辺 英紀

以上、分子医学研究所

Medicinal Chemistry

本渡 猛
横山 和弘

Computational Chemistry

折田 正弥
新美 達也

以上、化学研究所

今回の発表資料は2005-2007年に上記のメンバーで行ったものです。
皆さんに感謝します。