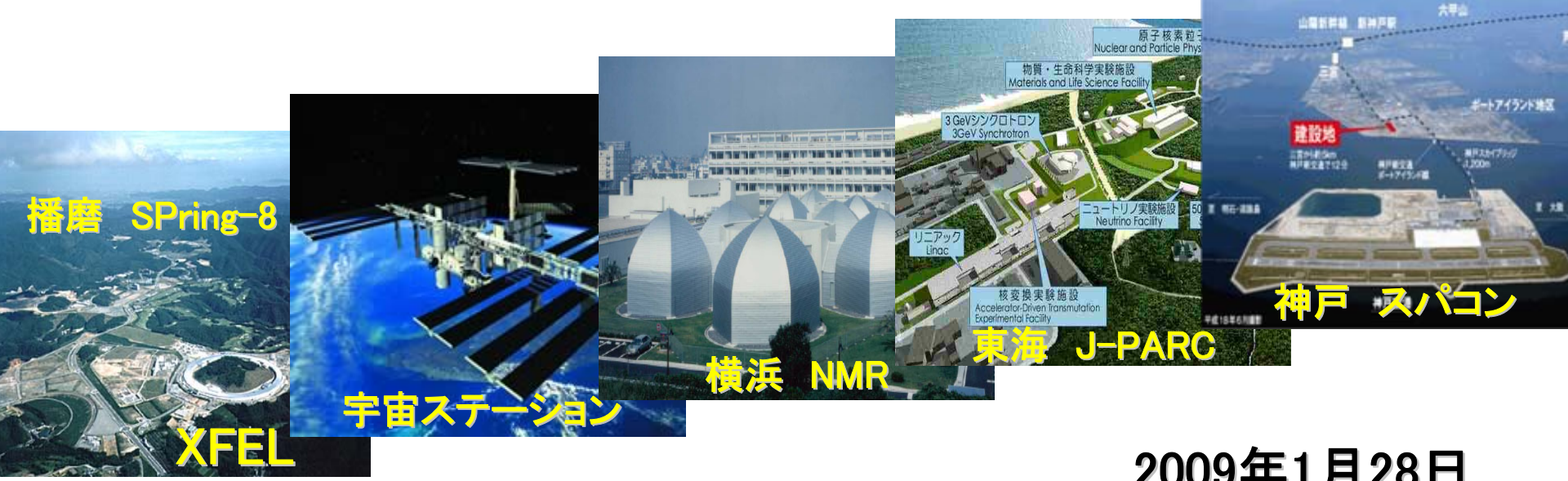


2009年1月28日

次世代スーパーコンピュータ戦略委員会

生命科学分野でのスーパーコンピューティングへの期待

西島 和三 （Nishijima Kazumi）

持田製薬株式会社　医薬開発本部　主事
（日本製薬工業協会　研究開発委員会　専門委員）

1. 製薬産業の創薬研究開発　概況

・新薬の研究開発プロセスと成功確率

2. 合理的な創薬プロセスへ　構造情報利用

・標的タンパク質構造および機能解析の創薬への貢献

・製薬業界における先端研究施設の有効利用

・合理的な創薬の事例

・膜タンパク質の重要性

3. 最先端科学技術の創薬への貢献

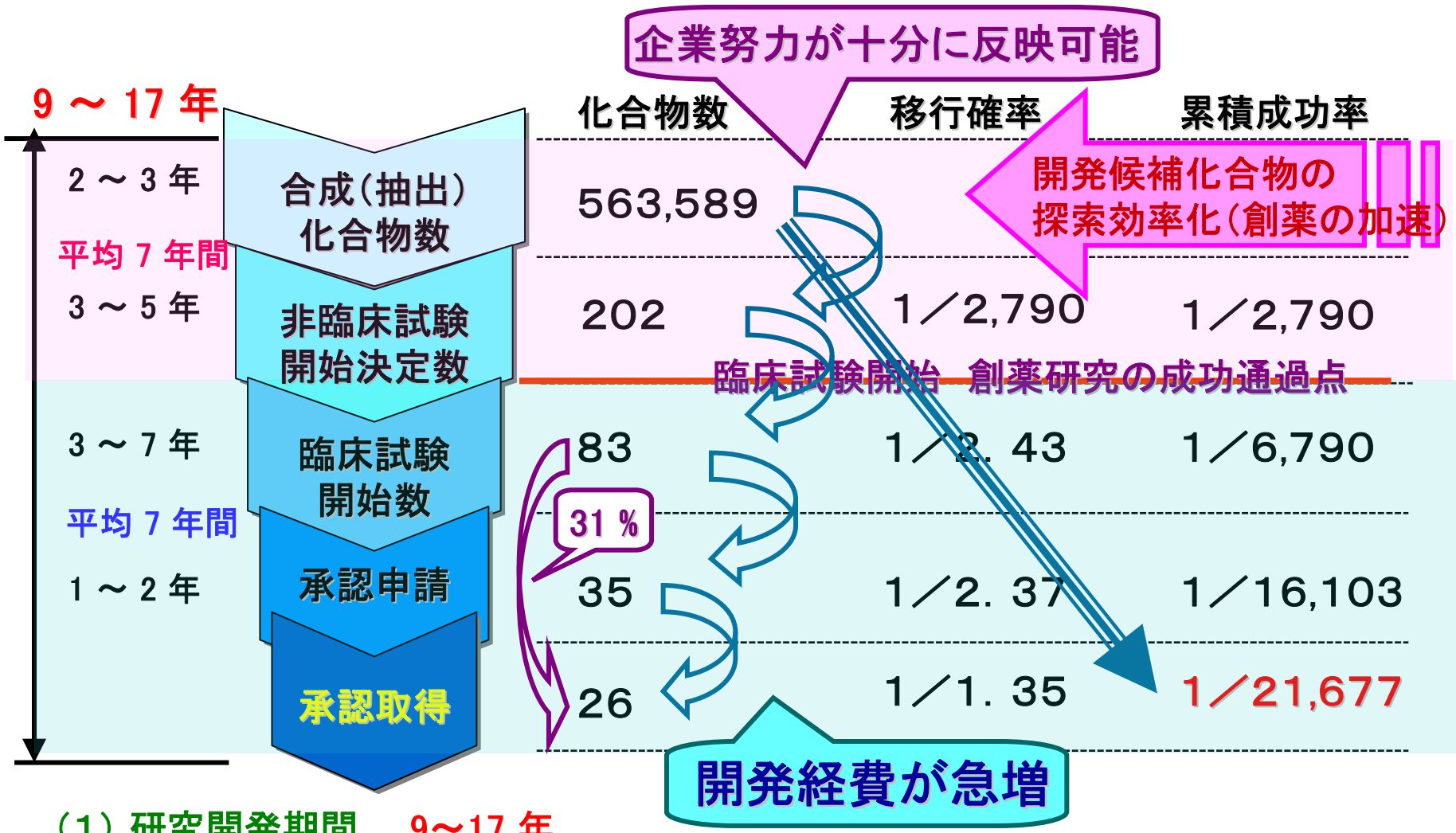
・次世代スパコンの構造解析 ＆ 創薬への貢献

・宇宙環境の有効利用（→ きぼう）

・大強度陽子加速器施設（J-PARC） 中性子線の利用

・X線自由電子レーザー（XFEL）への期待

1. 新薬の研究開発プロセスと成功確率



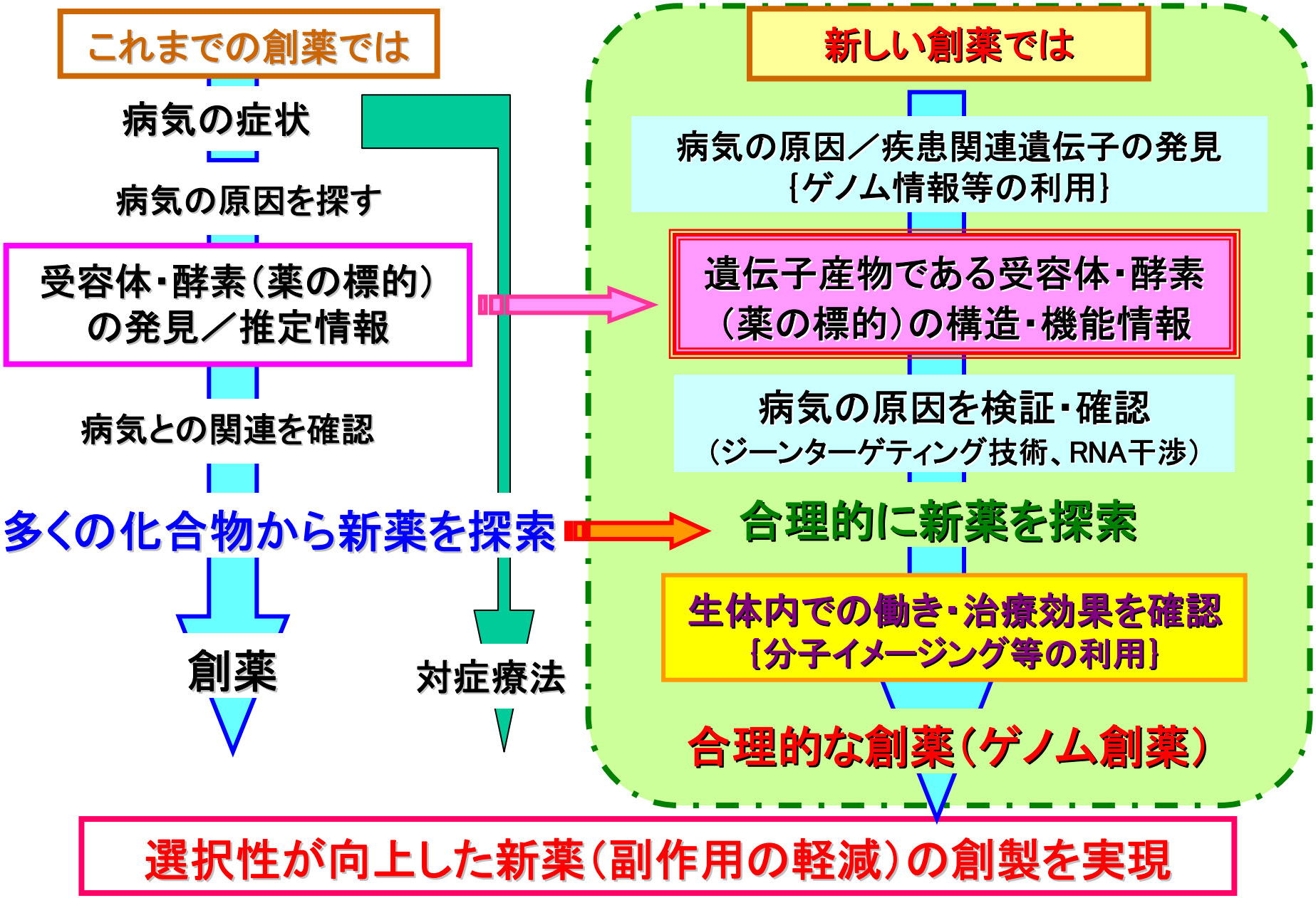
（1）研究開発期間　9～17 年

（2）研究開発費用　1成分あたりの開発費用は約 500 億円　{＊米国では約 850億円}

（3）薬の開発成功率　21,677分の1　最近5年間で承認された新薬は26個（5個/年）

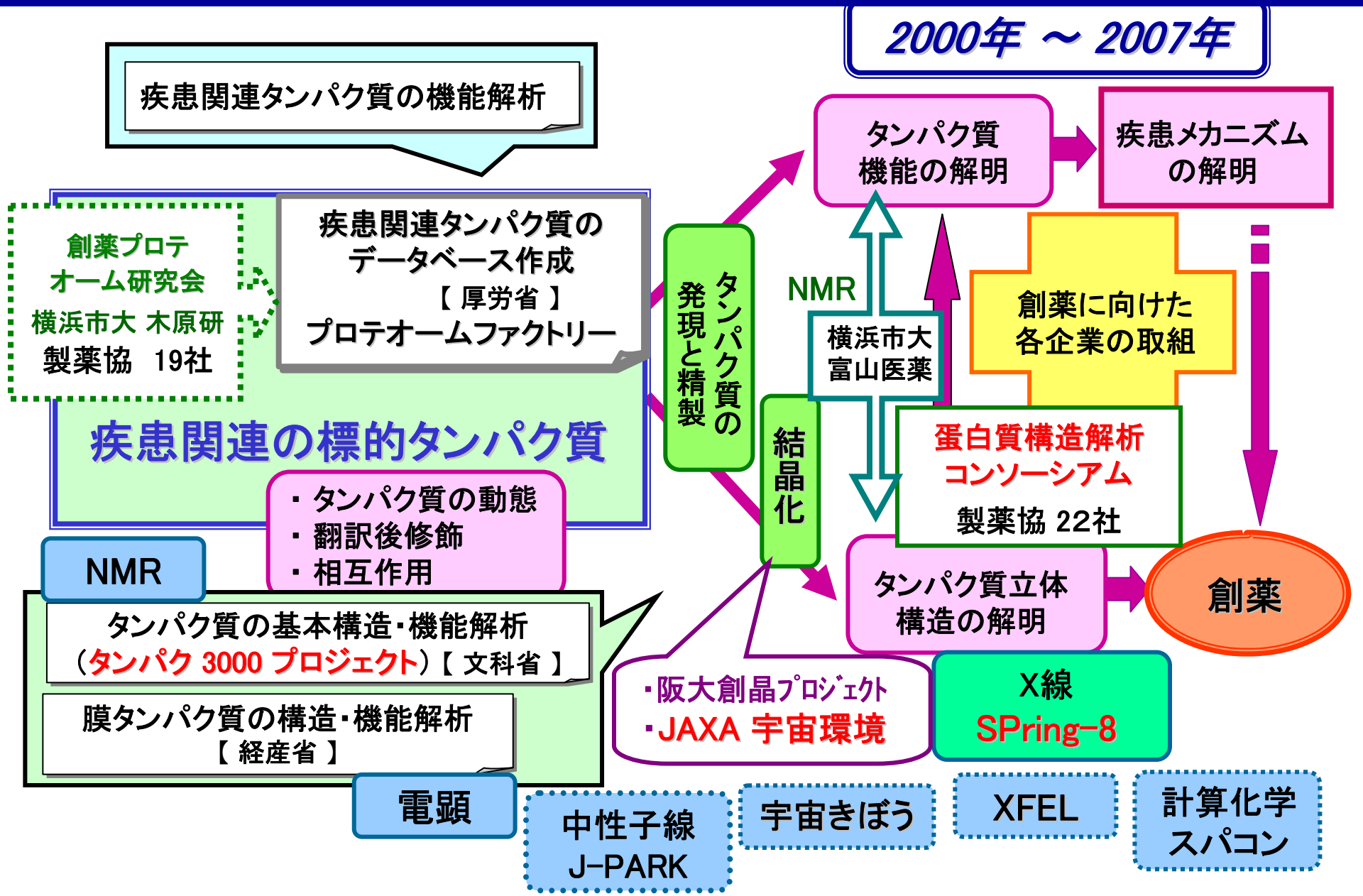
製薬協 DATA BOOK（ 2003-2007 ） 製薬協 研究開発委員会加盟 23社集計

2. 合理的な創薬プロセスへ　構造情報利用



タンパク質構造および機能解析の創薬への貢献

［蛋白質構造解析コンソーシアム（第一期）を中心として］

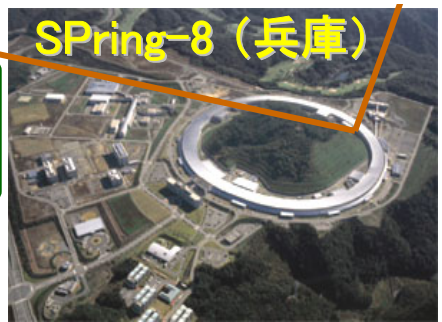


蛋白質構造解析コンソーシアム　2009年1月時点

味の素、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 、第一三共、大正製薬、大日本住友製薬、大鵬薬品工業、武田薬品工業、田辺三菱製薬、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、明治製菓、持田製薬　　以上　20社（第二期 蛋白コンソ）

1. 安定なコンソーシアム活動 ：第一期（2001年4月～2007年3月）、第二期（2007年4月～2012年3月）
2. 理研構造ゲノムBL（BL26B1/B2）と同時建設　{ ← 2002年4月 タンパク3000プロジェクト開始 }
3. 所有権、利用権、業務義務等は参加企業平等　・専用BL建設費　約 5.5億円（ 1社 2,500 万円）
   ・年間経費（補修/消耗部品/人件費）　約 1 億円（ 1社 500 万円）
4. 専用BL共同利用（年間約400シフト） 1社 約 20 シフト（= 160 時間／年間）

成果専有利用（実験結果非公開）の場合
使用料　約 25万円/1シフト（国庫へ）
→　各社20シフト分として500万円予算化



タンパク質関連の産官学連携：第一期 蛋白コンソの実績

2002年 7月　理研と共同研究契約 → タンパク3000関連（← 阪大・理）、国際学会発表

2002年12月　JAXAと協力活動に関する協定書

2003年 3月　JAXAと蛋白コンソ参加企業の個別契約 → 結晶化：宇宙空間利用

2004年 8月　横浜市大との包括的基本協定書

→ 700MHz NMR有効活用、プロテオーム～創薬連携

APS訪問、ACA発表
2004年米国調査

2004年12月　阪大工学部（← 阪大・蛋白研）と共同研究契約

→ 結晶化：創晶プロジェクト

ドイツDESY XFEL
2005年欧州調査

2005年 5月　富山医薬大（← 京大・理）と産学連携に関する基本協定書

→ 800MHz NMR有効活用

武田薬品は2005年
米国 Syrrx 社買収

2005年 6月　理研と技術指導契約 → 専用BLの維持、高度化

2005年 8月　北大・理と共同研究契約 → 構造解析ソフト“Lafire” の使用

2005年 9月　産業技術総合研究所・バイオ産業情報コンソーシアムと基本協定書

→ NMRを含めた先端機器・バイオ情報の有効活用、創薬連携

2005年10月～2006年6月　文科省タンパク3000産学連携フォーラムに共催5回

→ 産学官連携への取組（東大・農、北大・薬）

アステラス製薬
PFに専用BL建設

2007年　筑波放射光施設 PFとの連携（高エネ研）

創薬産業BL成果発表会記念シンポジウム

日本製薬工業協会の蛋白質構造解析コンソーシアム（http://www.pcprot.gr.jp/）が
SPring-8に建設した創薬産業BL（ビームライン）の成果発表会の開催を記念し、
最近のタンパク質構造解析の手法を紹介するため、シンポジウムを開催します。

テーマ：最近の実践的構造解析手法の実際
～SAD法（単波長異常分散法）を中心として～

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

2005年　初めての成果発表会
（10年間、最初で最後）

先端研究施設共用イノベーション創出事業 【産業戦略利用】

平成19年度の採択機関・研究施設　17件

北海道大学
創成科学共同研究機構
オープンファシリティ
同位体顕微鏡システム

東北大学
エネルギー安全科学国際研究センター
先端的経年損傷計測・評価
と破壊制御システム

信州大学
カーボン科学研究所
ナノカーボン・デバイス
試作・評価装置群

日本原子力研究開発機構
高崎量子応用研究所
イオン照射研究施設等
（TIARA等）

名古屋大学
エコトピア科学研究所
100万ボルト　電子顕微鏡施設

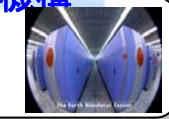
九州大学
中央分析センター
先端材料分析機器

京都大学
エネルギー理工学研究所
附属エネルギー 複合機構研究センター
複合ビーム材料照射装置
（DuET）及びマルチスケール
材料評価基盤設備（MUSTER）

静岡大学
創造科学技術大学院
浜松ものづくりコア実験室
先端光マザープロセス
複合計測設備

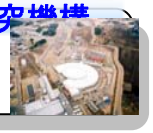
大阪大学
レーザーエネルギー　学研究センター
激光XⅡ号をはじめとする
高強度レーザー装置群

海洋研究開発機構
横浜研究所
計算システム計画・運用部
地球シミュレータ



筑波大学
研究基盤総合センター
応用加速器部門マルチタンデム
静電加速器システム

高エネルギー加速器研究機構
物質構造科学研究所
放射光科学研究施設



東京理科大学
総合研究機構
赤外自由電子レーザー 研究センター
赤外自由電子レーザー

東京大学
情報基盤センター
全国共同利用施設
スーパーコンピューターシステム群

東京工業大学
学術国際情報センター
スーパーコンピューティング
キャンパスグリッド基盤システム
（TSUBAME）

理化学研究所
横浜研究所
ゲノム科学総合研究センター
NMR基盤施設

横浜市立大学
大学院国際総合科学研究科
分体超分子科学専攻
NMR装置

構造情報を活用した創薬プロセス

in silico screening の利用

社外購入、社内構築　等

化合物の3次元構造データベース

化合物データベースへ
情報のフィードバック

立体構造ベースの
in silico screening

ヒット化合物群

標的タンパク質の3次元構造情報

複合体立体構造解析

立体構造情報を用いた
効率的な誘導合成

医薬品開発へ向けて
薬理・動態・安全性実験

リード化合物

最適化

開発候補化合物

構造情報の最大有効活用
適切迅速な化合物供給体制

知的財産化
（特許戦略）

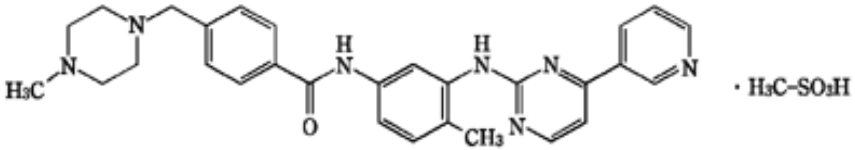
創薬と創剤の融合
DDS等の製剤技術

MOCHIDA

合理的な創薬の事例：グリベック[イマチニブ]（抗癌剤）

抗悪性腫瘍剤（チロシンキナーゼ選択的阻害薬）

ノバルティス ファーマ社



慢性骨髄性白血病（CML：chronic myeloid leukemia：骨髄および末梢血液中の白血球の一種である顆粒球が異常に増加）に対して、選択性の高い抗腫瘍効果を発揮する画期的な経口治療薬

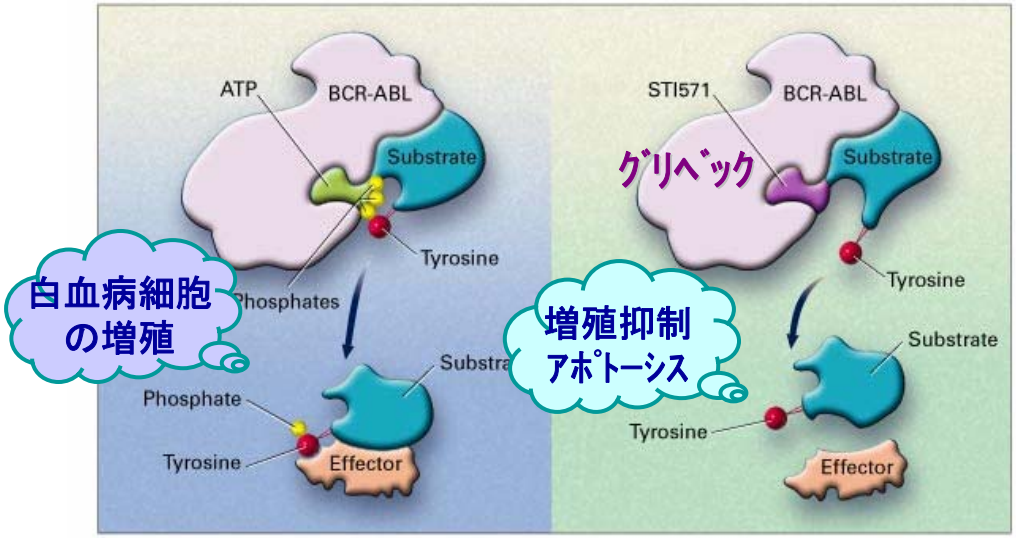
白血病細胞の増殖抑制を目的として合理的に設計された創薬の実例

→ 増殖シグナル伝達を抑制（チロシンキナーゼの活性を阻害）する薬剤の創製

2007年度 全世界売上高 3050 億円（22 位）｛日本国内売上高 410 億円（前期比 14 % 増加）｝

ノバルティス： 2007年 売上高 3兆8100 億円、研究開発費 6430 億円

チロシンキナーゼはタンパク質のチロシン残基を特異的にリン酸化する酵素であり、Bcr-Ablチロシンキナーゼは CMLの発症・維持に最も重要な役割を果たす。



CMLの原因となるBcr-Ablチロシンキナーゼ ATP結合部位の構造解析

→ チロシンキナーゼ阻害活性を持つ化合物のスクリーニングから活性化合物検索

→ ATP結合部位の三次元構造に適合する薬物を分子設計

第二世代薬 タシグナ ［ニロチニブ ］ 創製への道程

河原（ノバルティスファーマ） Medical Science Digest, Vol 33, 1049, 2007

創薬研究における標的タンパク質の相互作用における構造情報が阻害活性、選択性の両面で第一世代薬グリベックから第二世代薬の設計にフィードバックされた。
その結果として、理論的に設計開発された新規分子標的治療薬タシグナが誕生した。

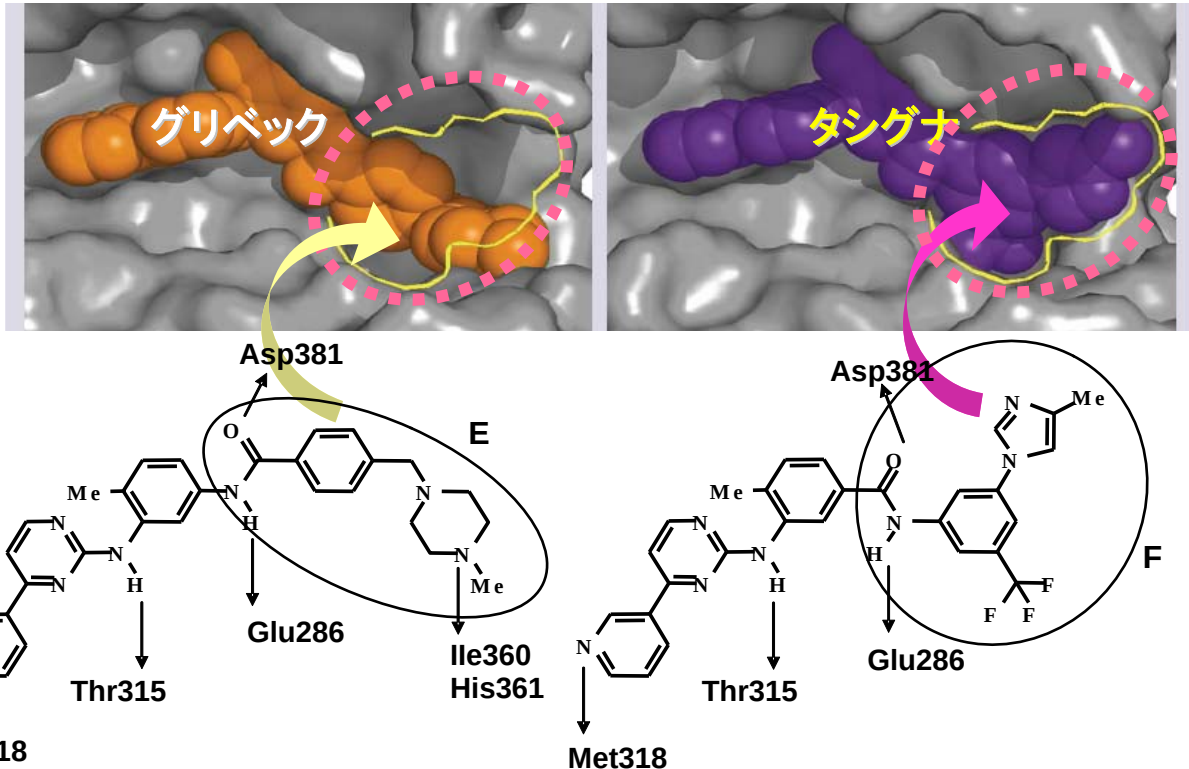
グリベック抵抗性となった症例の30～50%はチロシンキナーゼ領域の変異による耐性獲得によるとの報告あり

グリベックが相互作用を持たない標的分子の脂溶性相互作用部位は変異によって生じる立体構造変化に影響を受け難く、新たな阻害剤設計に有用であることが示唆された。

グリベック分子構造のE部分での探索研究を実施し、新たな相互作用を有す部分構造Fを導入したタシグナが創製された。

グリベック発売から約1年後（2002年8月）というスピードであり、標的分子の構造情報解析が創薬研究において重要な役割を担っている事を示した例である。

→ 2008年11月国内承認



標的タンパク質の相違 → 膜タンパク質の重要性

酵素阻害：ACE阻害剤

1975年　カプトプリル［スクイブ社］
1993年承認　タナトリル　124 億円（売上 99 位）

酵素阻害で形成された薬剤市場が、受容体拮抗の新薬で一変

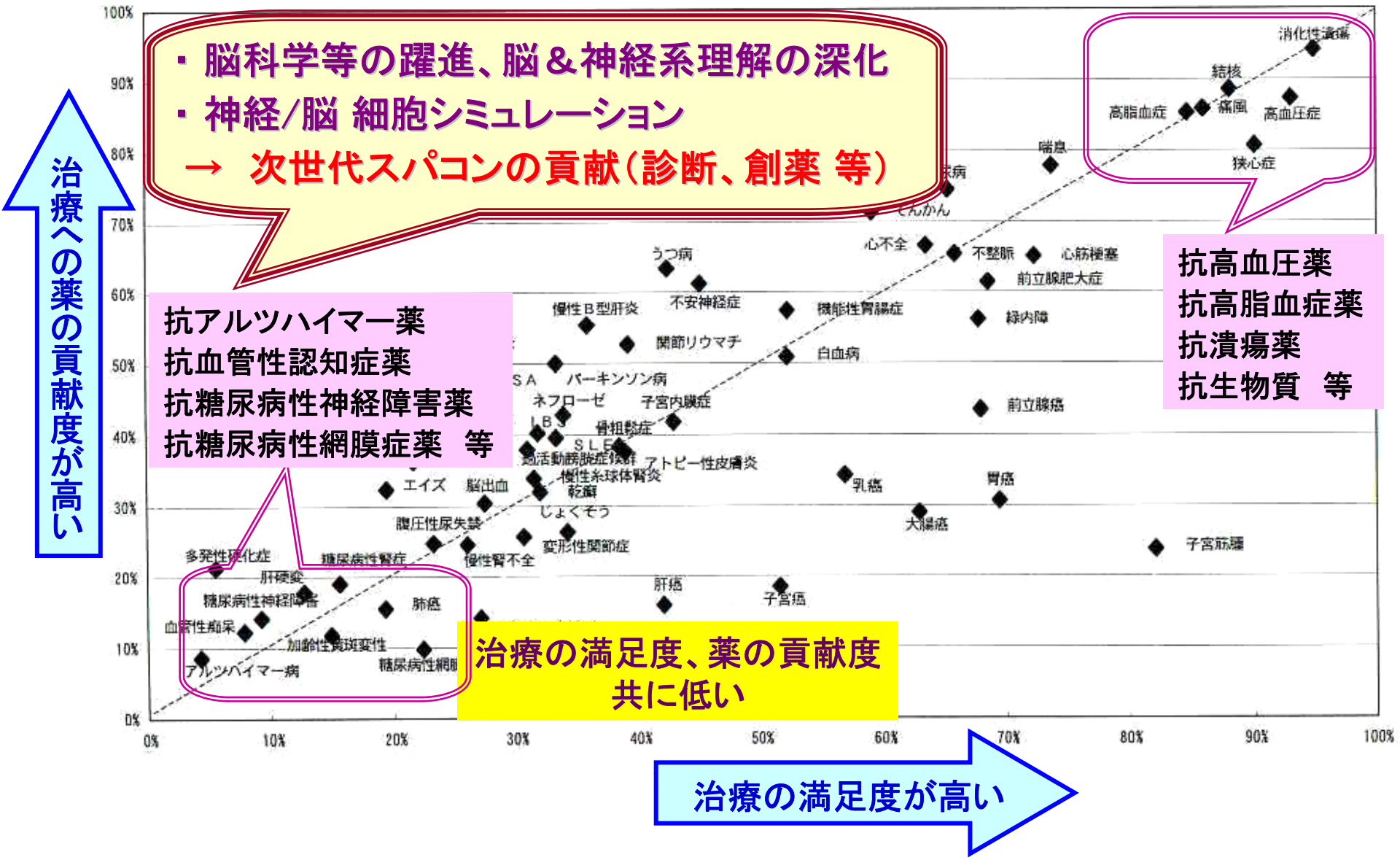
アンタゴニスト（拮抗物質）：AⅡ拮抗剤

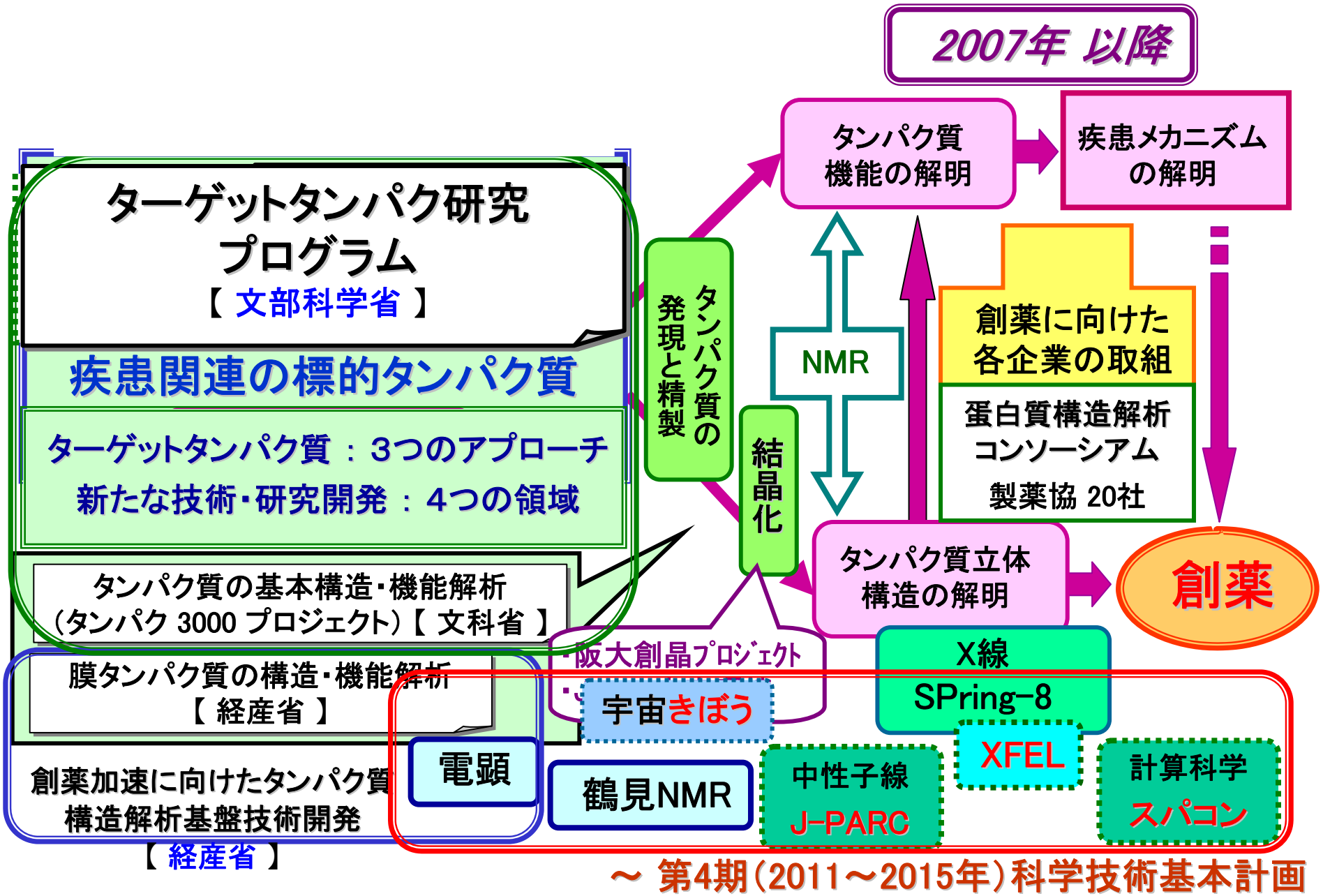
1982年　非ペプチド性化合物［武田薬品］
1999年 承認　ブロプレス　1371 億円（売上 1 位）
2000年 承認　ディオバン　1270 億円（売上 3 位）
2002年 承認　ミカルディス　626 億円（売上 9 位）
2004年 承認　オルメテック　552 億円（売上 14 位）

血圧降下剤　5460 億円　{ACE 阻害剤 ↓　AⅡ拮抗剤 ↑}
［2007年度　医療用医薬品売上高　約 6兆4400 億円］
薬効別市場規模　1 位　{ 2 位　代謝性医薬品、3 位　消化性潰瘍用剤、4 位　高脂血症用剤 }
＊血管拡張剤　3260 億円

市場動向の参考資料　・国際医薬品情報「 2007年度　国内売上」・ミクス「医薬ランキング2008年版」

治療満足度と薬剤の貢献度の相関図（医師調査）



出展： ヒューマンサイエンス振興財団 平成17年度調査報告書

3. 最先端科学技術の創薬への貢献