

## 製薬会社における放射光利用 (現状紹介と今後への期待)

第3回SPring-8、SACLA中間評価  
量子ビーム利用推進小委員会  
2018年12月6日

高橋 瑞稀  
第一三共RDノバーレ株式会社 合成化学研究部 構造化学G

- 蛋白質の構造解析
  - 創薬標的蛋白質－低分子化合物複合体
    - Structure-based drug design (SBDD)
      - High-throughput
      - 高難度標的
  - 蛋白質－蛋白質複合体
- (低分子化合物の構造解析)

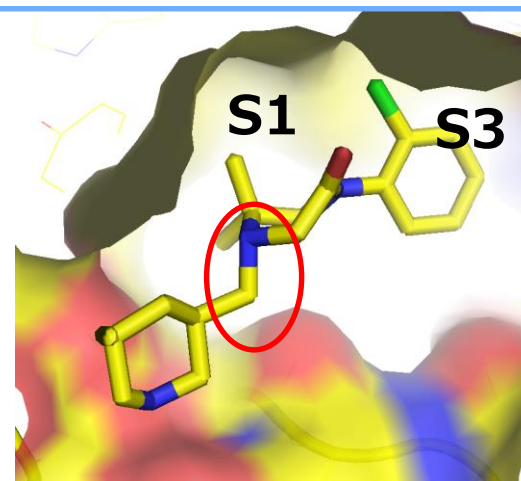
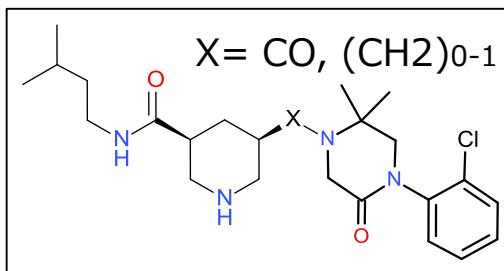
- KEK (PF, PF-AR)
  - つくば共同体経由
- Spring-8
  - 創薬産業コンソーシアム経由
  - 測定代行、全自動測定（予定）
- SACLA
  - 産学連携プログラム→成果占有利用
- 他、SLS等海外BL

# 過去の利用例①

## 多数の共結晶構造の解析

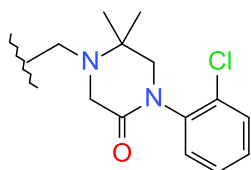
### Renin阻害剤の例

BMCL 22 (2012) 7677-7682



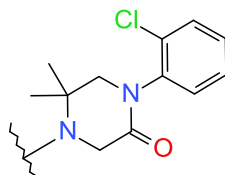
compound	human renin IC <sub>50</sub> (nM)
----------	-----------------------------------

17

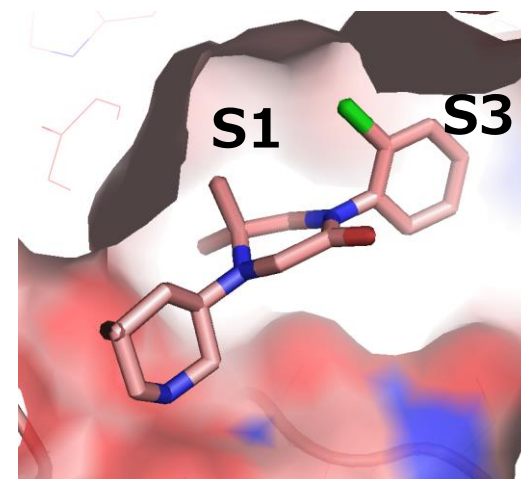


406

18



7.7



X=CO, CH<sub>2</sub> では低活性→ X線構造解析

不自然なaxial型で結合

直結の方が良いのでは？

→ 設計通りの結合様式、高活性化

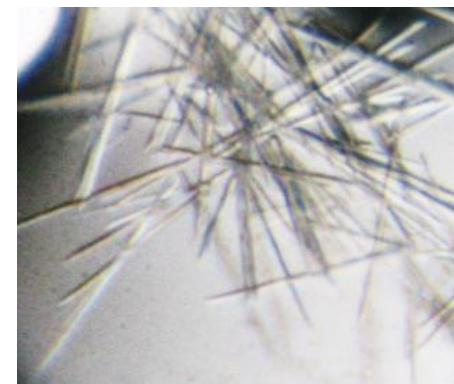
1プロジェクトにおいて合計80以上の複合体構造解析  
短期間に多数の共結晶構造を得るためには放射光利用が不可欠

# 過去の利用例②

## 迅速な解析

xx/yy/zz(Thu)	assay results
xx/yy/zz(Tue)	検体受領
xx/yy/zz(Wed)	結晶化set
xx/yy/zz(Thu)	結晶確認、再現性確認&最適化set
xx/yy/zz(Mon)	結晶確認、stock、SPring-8へ送付
xx/yy/zz(Thu)	data collection@SPring-8 BL32XU
xx/yy/zz(Fri)	電子密度確認
xx/yy/zz(Tue)	第一報
xx/yy/zz(Tue)	meeting

assay結果受領から3週間程度  
化合物受領から2週間で結果（第一報）をお返ししています。



（偶然、BL32XUのBTを確保していたタイミングに合い、）  
結晶化の最適化を行うより早く、比較的細い針状の結晶から  
十分なデータを得ることができた。

# SACLA利用への道筋

## SACLA産学連携プログラム活動（概略）

### 「創薬ターゲット蛋白質のシリアルフェムト秒X線結晶構造解析」

課題代表者：岩田想グループディレクター  
(RSC SACLA利用技術開拓グループ)

年に2回の実地研修会

平成26年度参画企業：

第一三共RDノバーレ株式会社  
武田薬品工業株式会社  
創薬産業構造解析コンソーシアム

(H26)

モデル蛋白質、すでに解析例のあるものが中心

平成27年度参画企業：

第一三共RDノバーレ株式会社  
東レ株式会社  
創薬産業構造解析コンソーシアム

(H27)

試料調製法に習熟、各種蛋白で反射確認データ解析法を習得

平成28年度参画企業：

第一三共RDノバーレ株式会社  
東レ株式会社  
味の素 株式会社

(H28)

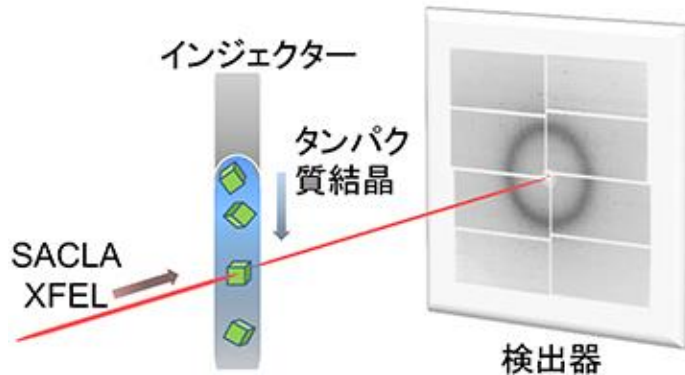
リガンドの結合を確認、最低必要量の見極め（各種インジェクタの試用）

目的：

アカデミアからノウハウを学びつつ、現実的な産業利用のために必要な要件について提言を行う。

# シリアルフェムト秒X線結晶構造解析(SFX)

原理と当初の疑問 → プログラムを通じて得られた知見



X線ビームに対して

微小結晶を次々と供給する

→ 結晶にX線パルスが当たって

出る反射を次々と記録する

ひとつの結晶から一枚のデータ

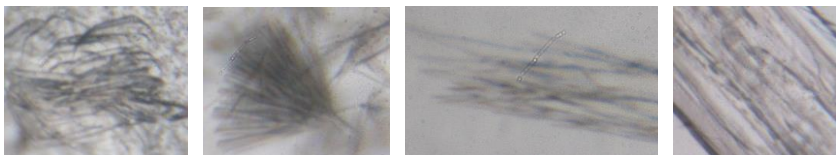
: 「壊れる前に取る」

さまざまな配向の多くの結晶からのデータを集めて解析する

プログラム開始時点での (practicalな) 疑問

- どのような結晶をどのように調製すれば良いのか
- どの程度の試料量が必要なのか
- どの程度の測定時間、データ量になるのか
- リガンド (合成化合物) の導入は可能か
- 通常の放射光での測定に対する違い、利点は何か

→ 得られた解のひとつ: 微結晶での室温データ測定



こういう結晶が得られることはよくあり、最適化に手間取ることも。

このような場合に有効かもしれない。

- 実験室系でできること
  - 結晶のポテンシャル評価
  - 測定条件の検討
  - 十分な質の結晶が得られる場合、時期を問わず即データ収集ができる
  
- 放射光の方が（圧倒的に）良いこと
  - 時間あたり多数のデータ（high-throughput）
  - 質の良いデータ（分解能、統計値）
  - 結晶化の最適化をするより早く良いデータが得られる
  
- 放射光でないといけないこと
  - （波長変更）
  - 十分な質の結晶を得ることが困難な場合のデータ収集
    - 高難度標的



- 新規技術利用のしくみ
  - トライアル利用
  - 講習会（SPring-8研修会、PF研究会等）
- 課題申請の柔軟化
  - PX-BLとしての課題申請、BT調整の柔軟化
- コンソーシアム形態／個別企業としての利用
- 成果占有と「実績」

- 現在、放射光でできなくて（やりにくくて）困ること
  - 利用時期の制限
    - 長期シャットダウン、季節変動
  - 利用時間の制限
    - 予定の予測の困難さ
    - 深夜を含むBT
  - 手続きの手間
    - 利用申請／事前事後手続き
    - 放射線従事者登録
    - 宅配便
  - 法規制サンプルの扱い
    - 毒物・劇物・安全性未知物質
    - カルタヘナ法対応