

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)

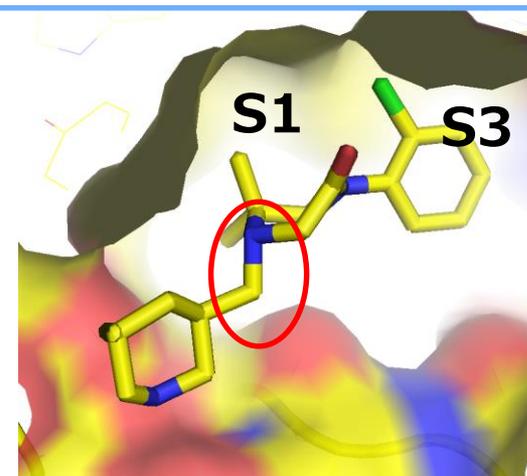
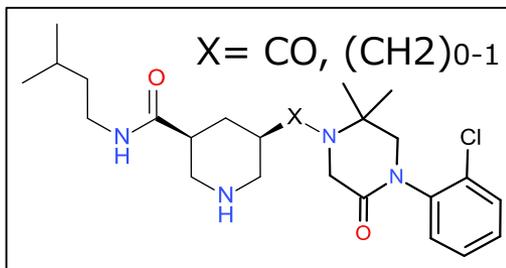
- KEK (PF, PF-AR)
 - つくば共同体経由
- Spring-8
 - 創薬産業コンソーシアム経由
 - 測定代行、全自動測定（予定）
- SACLA
 - 産学連携プログラム→成果占有利用
- 他、SLS等海外BL

過去の利用例①

多数の共結晶構造の解析

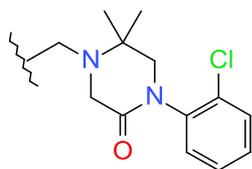
Renin阻害剤の例

BMCL 22 (2012) 7677-7682



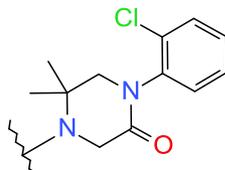
compound human renin IC₅₀ (nM)

17

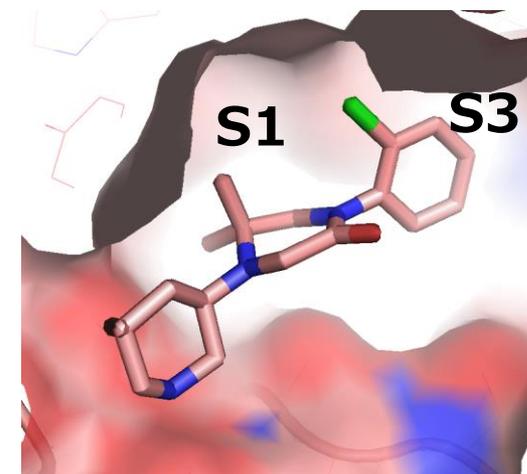


406

18



7.7



X=CO, CH₂ 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

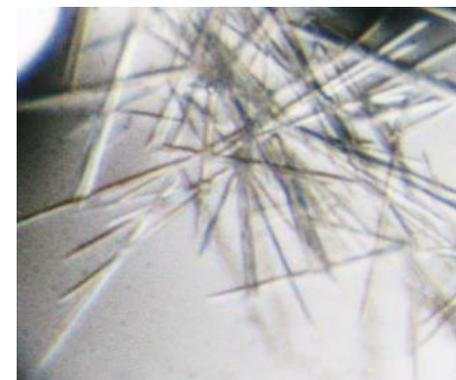
1プロジェクトにおいて合計80以上の複合体構造解析
短期間に多数の共結晶構造を得るためには放射光利用が不可欠

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)

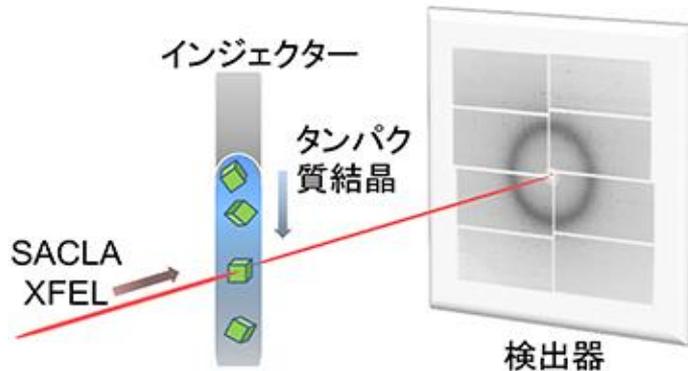
リガンドの結合を確認、最低必要量の見極め（各種インジェクタの試用）

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

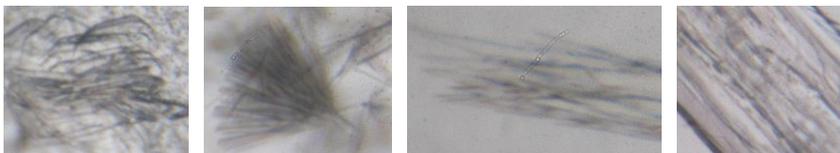
: 「壊れる前に取る」

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