

JSPS研究開発専門委員会  
「日本におけるケミカルバイオロジー研究新展開」  
第4回委員会

2013年2月12日、東京国際フォーラム



# 大規模公的化合物ライブラリー 構築とその利用

東京大学  
創薬オープンイノベーションセンター  
岡部隆義

# 米国：Molecular Libraries Program

- **化合物ライブラリー**

380K化合物(主に市販品)をこれまでに収集

(Diversity Compounds, Targeted Libraries, Specialty Sets, Natural Products)

採択されたスクリーニングセンターに化合物プレートを供給

- **スクリーニング**

公募したアッセイに対してセンターでスクリーニングを実施

Pilot phase (2004-2008) Molecular Libraries Screening Centers Network

- 全米10箇所のスクリーニングセンター

- これまで500以上のスクリーニングを実施

Production phase (2008-2013) Molecular Libraries Probe Production Centers Network

- 300K~500Kの化合物に対し年100のHTSを計画

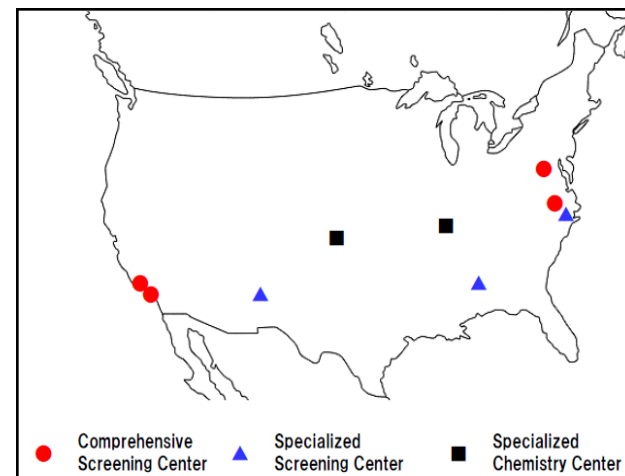
- Comprehensive Screening Center (4)

- Specialized Screening Center (3)

- Specialized Chemistry Center(2) “hit-to-probe”

- **公開データベース**

PubChemを整備・運営



# 米国：アカデミア

大学・機関名	化合物ライブラリーサイズ
Scripps Research Institute Molecular Screening Center	> 600K
Broad Institute (Harvard and MIT) Broad Institute Chemical Biology Platform	> 140K
UCSF Small Molecule Discovery Center	> 150K
Stanford University School of Medicine High-Throughput Bioscience Center	> 130K
Kalamazoo Valley Community College Michigan High-Throughput Screening Center	> 100K

全米ではMLPCNを含め、70以上の大学、機関がそれぞれ化合物ライブラリーとスクリーニング施設をもち、Chemical Biology, 創薬研究を行っている。

# ターゲットタンパク研究プログラム

プロジェクトの概要: 「タンパク3000プロジェクト」や「タンパク質解析基盤技術開発」で得られた成果や基盤を活用しつつ、学術研究や産業振興に重要なタンパク質を標的とし、それらの構造・機能解析のための技術開発と研究を行う。

想定される波及効果: 高難度タンパク質の解明のための生産・解析・制御を統合化した技術開発研究・社会ニーズに応えたタンパク質の構造・機能解析により成果を社会に還元

## 事業イメージ



## 研究の進め方

### ○ターゲットとなるタンパク質—3つのアプローチ—

- ①医学・薬学等への貢献 ②食品・環境等の産業応用 ③基本的な生命の解明

疾患鍵分子の立体構造を含むタンパク質研究と化合物ライブラリー構築が必要、対象は優先度の高い分野に絞り選定

新規機能性食品の開発、食品の安全の確保、酵素を利用した環境浄化、新規クリーンエネルギー源の創出等

シグナル伝達、エネルギー関連、細胞骨格・細胞周期・細胞間接着に関わるタンパク質群等

### ○新たな技術・研究開発—4つの領域—

#### ①生産

・タンパク質発現ライブラリーの基盤整備  
・無細胞タンパク質合成技術  
・動物細胞発現系  
・構造・機能の分析等

#### ②解析

・X線マイクロフォーカスビームライン  
・NMR立体整列同位体ラベル(SAIL)法  
・電子顕微鏡単粒子解析法等

#### ③制御

・化合物ライブラリーの基盤整備  
・スクリーニングシステムの基盤整備  
・インシリコアプローチの基盤整備等

#### ④情報PF

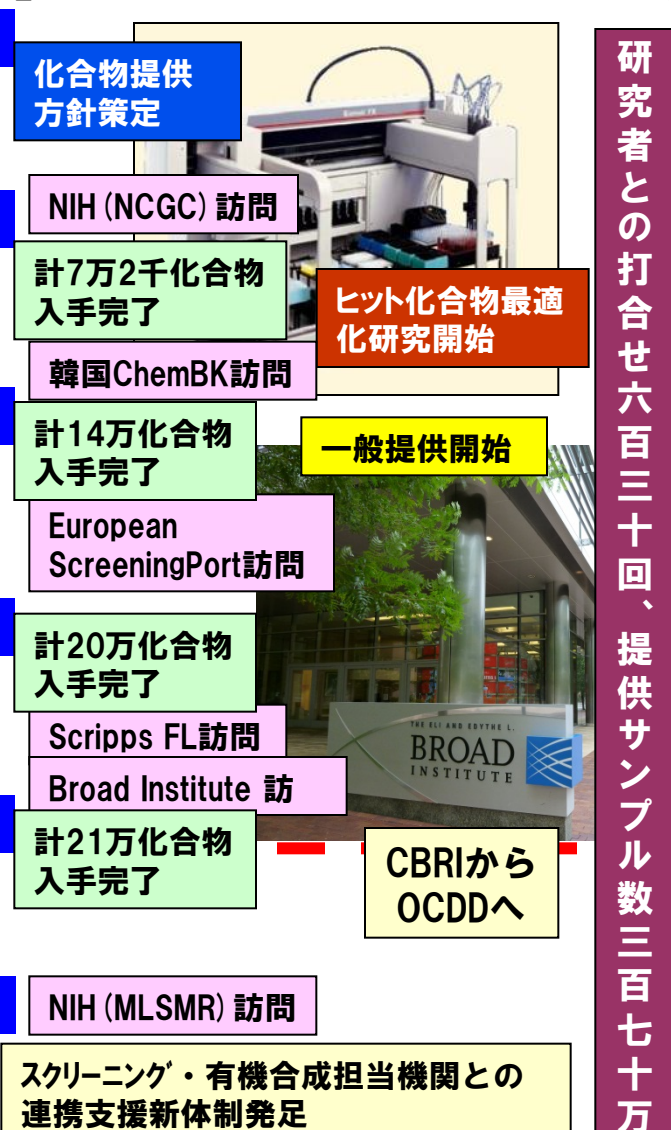
・タンパク質統合DB構築と構造バイオインフォマティクス研究  
・情報解析技術基盤確立とデータ利用促進等

# 基盤設備の整備と利用状況

## 【化合物ライブラリー、スクリーニング施設】



## 【化合物提供とスクリーニング支援】



研究者との打合せ六百三十回、提供サンプル数三百七十万

総計80種類以上のタンパク質等を標的に連携・共同研究が進行中(企業利用も増加)

# 化合物ライブラリーの構築

## 質の高い化合物ライブラリーとは

- **構造の多様性がある**  
(Diversity)
- **構造最適化に適している**  
(DruglikenessとSynthetic tractability)
- **化合物の純度が確保されている**  
(Q.C.: Purity)

# 化合物ライブラリーの構成（2012年3月）

## General Library

タンパク質機能の制御化合物候補を構造多様性等を考慮して広く収集  
構造的特徴による分類後、代表化合物を選択

大学所蔵化合物を含む

新規母核の発見  
ケミカルスペースの拡大

## Core Library

9600個の構造多様性を考慮したお勧めセット 数個の類似化合物を準備

## Fragment/Scaffold Library

分子量250/350以下の溶解性が高めでタンパク質への結合のとっかかりとなり、化学修飾を加えることで親和性をさらに上げる余地のある化合物

## Validated Compound Library

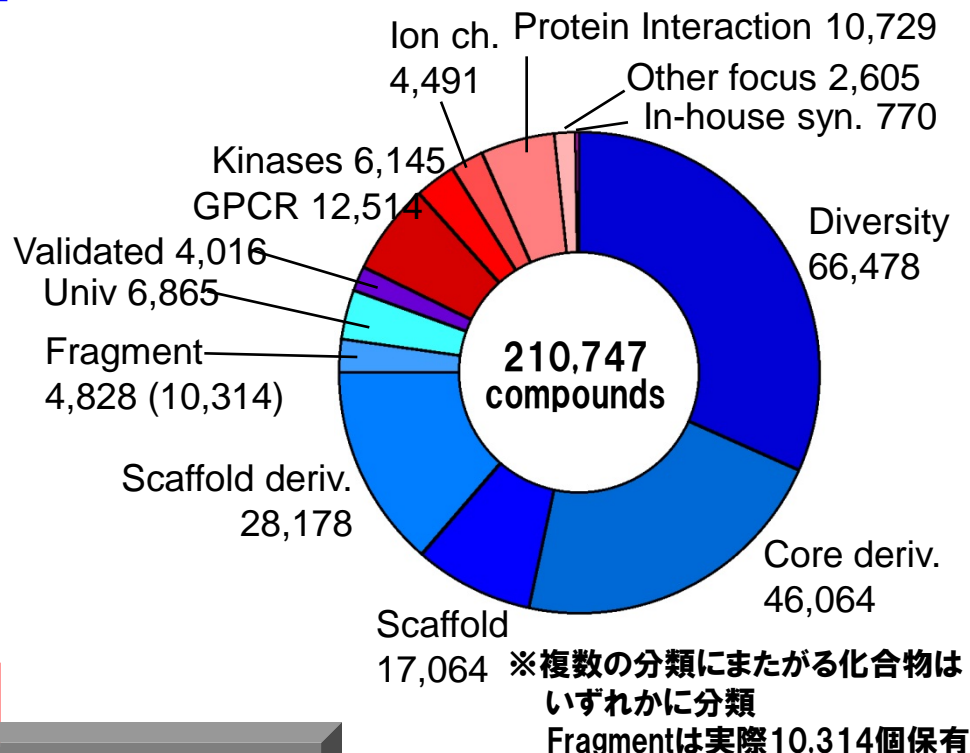
既知薬理活性物質

## Focused Library

キナーゼ、GPCRなど特定の標的やファミリーに焦点を絞って *in silico* で予測・収集・合成  
タンパク質間相互作用阻害ライブラリーを試作

タンパク質構造情報の活用

論理的創薬を目指す



# 化合物溶液自動倉庫

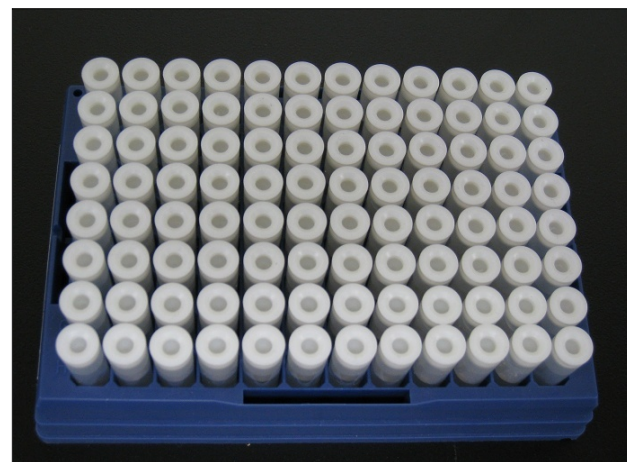
溶液作成日や残量、解凍回数を  
コンピュータで管理し、ロボッ  
トによる正確な出入庫を行う



回転棚 (-20℃)  
マイクロチューブ 84  
万本収納  
(現在約72万本サンプ  
ル保管)



マイクロチューブ



チューブラック



# 化合物サンプル提供

創薬スクリーニング等の目的で化合物サンプルを必要とするすべての研究者からの提供申請を受け付けている

## 主な提供条件：

1. 提供条件を了解の下、公的／民間の区別なし
2. 使用目的、方法等をお知らせいただき、結果(スクリーニング生データ)をすべてセンターに報告（秘密厳守）
3. 公開可能になった時点で確定した成果を速やかに一般公開
4. 利用料はプレート代、送料等の実費のみ。化合物自体は無償

スクリーニング系の構築やインシリコ技術による化合物選択支援など全ての相談に応じています

詳しくは[http://www.ocdd.u-tokyo.ac.jp/faq\\_ipan.html](http://www.ocdd.u-tokyo.ac.jp/faq_ipan.html)参照

# 公的大型化合物ライブラリー施設とスクリーニング機器類の利用開放

東大創薬センターは化合物の供与と同時に関東近辺のスクリーニング拠点機能を担っており、スクリーニングに必要な機器を利用する事も可能。これらを通じて、研究支援を行っている。



化学実験室



第2HTS室

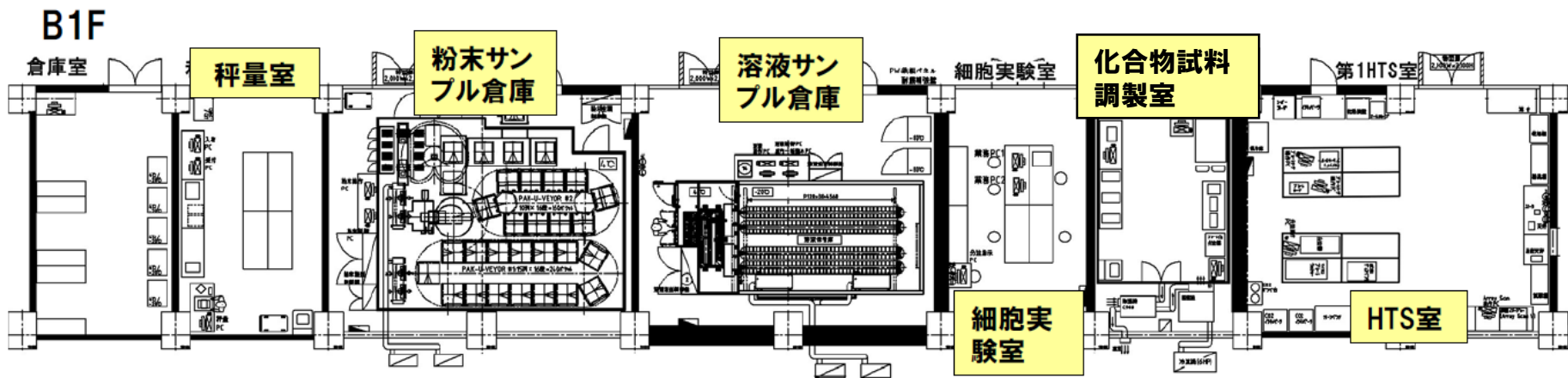


タンパク試料調製室



計算室内クラスターPC

第2HTS室を新設してゲストユーザーの利便性を高めている。

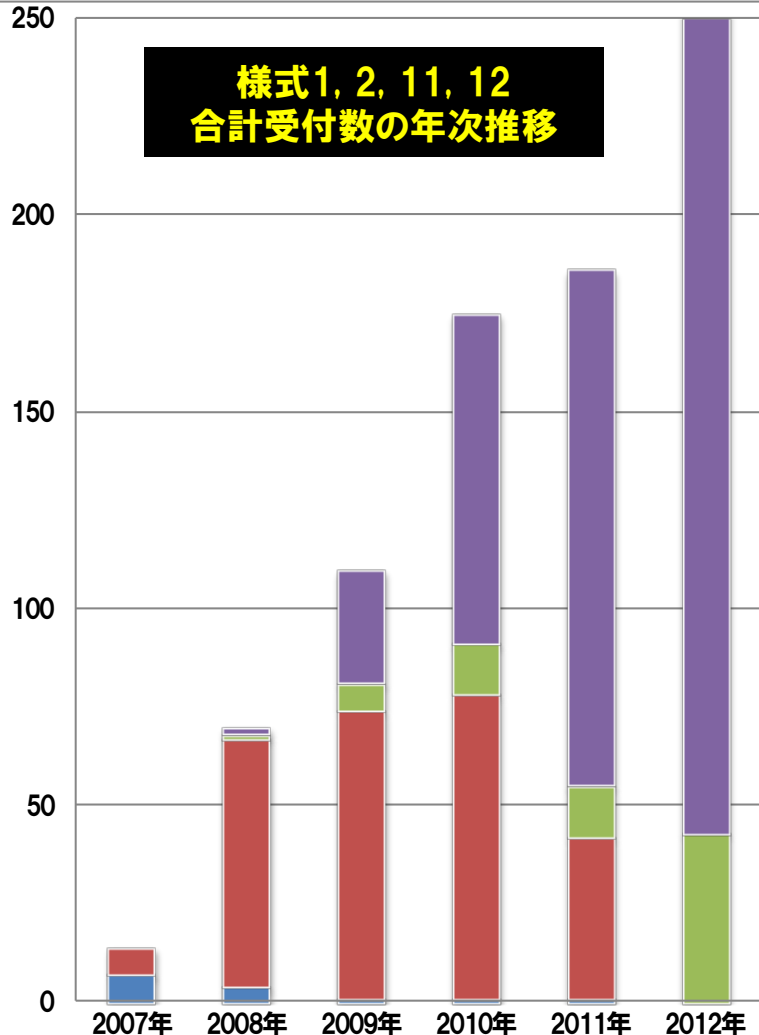


B1F:化合物ライブラリー保管庫、スクリーニング機器室  
4F:計算機室(*in silico* approach), 5F:有機合成化学実験室

利用実績469名(学内422、学外47)  
2012年4月～2013年1月15日

# 申請書等の受付数推移

様式1, 2, 11, 12  
合計受付数の年次推移



■ 様式12	2	29	84	131	236
■ 様式11	1	7	13	13	43
■ 様式2	7	63	73	77	41
■ 様式1	7	4	1	1	1

- ◆ 様式1, 2, 3, 6, 7, 11, 12, 13, 16, 17の  
合計:881件
- ◆ 様式4, 5, 21, 22 (設備利用申請)の  
合計:66件

2013年1月21日現在

## 申請書の種類

様式1/11	化合物データベース提供依頼申請書
様式2/12	化合物サンプル提供依頼申請書
様式3/13	化合物購入依頼書
様式4	スクリーニング設備利用申請書
様式5	スクリーニング設備利用誓約書
様式6/16	成果報告申請書
様式7/17	一般公開用報告書
様式21	スクリーニング設備貸与申請書
様式22	スクリーニング設備貸与に係る誓約書

**化合物サンプル提供総数 220万超**  
2012年4月～2013年1月

※次年度以降は初年度の実績を踏まえ継続の可否を判断

◎高齢化社会を迎え、国民の健康を守る新規医薬品の創製(創薬)は重要性が増大。

◎大学等における革新的な創薬・医療技術シーズを着実かつ迅速に医薬品に結びつける革新的創薬プロセスの実現に貢献。

## 現状

- 大学、研究機関等が創薬研究に利用可能な我が国唯一の公的化合物ライブラリーを整備。
- イメージング技術の開発、遺伝子解析技術の開発など、創薬プロセスや医療の現場で活用可能な技術基盤の整備が進展。

## 2010年提案・採択

## 現在の課題

- 我が国の創薬基盤を支える多検体スクリーニング拠点が不足
- スクリーニング拠点の整備と我が国のネットワーク強化が必要

大学等に多検体スクリーニング機器を整備・強化

## 新たな展開

- 最先端設備導入により研究者が自ら利用可能な多検体スクリーニング拠点を整備

化合物ライブラリーを活用した、大学等の最先端研究からの創薬シーズを活用  
大学等における創薬研究を支援

## 研究体制

### 大学・研究機関に新たに多検体スクリーニング設備を設置し、化合物ライブラリーを中核としたネットワークを強化

- 世界最高水準の公的化合物ライブラリー(東京大学)



- ◎創薬研究の基盤として約20万サンプルの化合物を保有。
- ◎医学、薬学のみならず、構造生物学など異分野融合した研究が進展。
- ◎協議会を設置し、技術支援等を行う。

化合物・スクリーニング技術の提供・支援



協議会への参加  
連携強化等

- スクリーニング拠点(大学・研究機関)【補助金により整備】  
※ 文部科学省が東京大学を除いた大学等からスクリーニング拠点を公募し、設置



- ・多検体スクリーニングシステム 3.5億円
- ・スクリーニング結果検証装置 1.2億円

- ◎創薬・医療技術の研究・教育のための多検体スクリーニング設備を設置。
- ◎ライブラリーのさらなる質的高度化のために、ネットワークを強化し、若手研究者育成のための技術支援や講習会に参画し、大学等における創薬研究の促進を支援。

### オールジャパンでの創薬研究基盤を構築

## 創薬人材の育成

大学院生、若手研究者  
全国の創薬に携わる学生や若手研究者に最先端の創薬研究環境を提供

## 創薬シーズの産業化

製薬産業、再生医療、医療産業  
創薬・医療技術シーズを着実かつ迅速に医薬品等に結び付ける拠点体制の整備

## 積極的な外部開放

創薬ベンチャーの育成  
積極的に外部開放を行うことにより、日本発創薬ベンチャーの活性化

# 創薬オープンイノベーションセンターとスクリーニング拠点

2011年3月 6拠点の決定  
2011年4月 創薬オープンイノベーション  
センターに改称

日本各地に  
創薬チーム

- 東大：中心拠点として
- ・ 化合物サンプルと共にノウハウ提供
  - ・ 講習会の実施
  - ・ 外部研究者の短期受入
  - ・ 日常的なコンサルテーション
  - ・ シンポジウム、研究交流会の開催

化合物サンプルと  
共にノウハウも提供

北海道大学  
創薬科学研究教育センター

東北大学  
アカデミア発創薬拠点

京都大学  
ワンストップ創薬拠点

九州大学  
化合物ライブラリー創薬  
先端研究・教育基盤室

大阪大学  
創薬推進  
研究拠点

長崎大学  
感染症・放射線障害分野を  
中心とするネットワーク

化合物ライブラリー・東京大学  
創薬オープンイノベーションセンター



全国の拠点となる大学に基盤機器を地域共用として今年度中に設置し、  
創薬研究体制を整える(2010年度「最先端研究基盤事業」)

# 創薬等支援技術基盤プラットフォーム 制御拠点

## ライブラリー・スクリーニング領域

北海道大学

東北大学

京都大学

大阪大学

九州大学

長崎大学

全国各地域・各専門分野のスクリーニング研究支援  
ヒットからリード化合物への最適化合成支援

## 東京大学

化合物サンプルの提供  
全国/関東圏の研究者を支援

## 制御拠点事務局

東京大学 創薬オープン  
イノベーションセンター

拠点活動の庶務  
企業での創薬化学実務経  
験者を招聘し、合成領域の  
業務を調整

## 合成領域

東京医科歯科大学

慶應義塾大学

昭和薬科大学

東京薬科大学

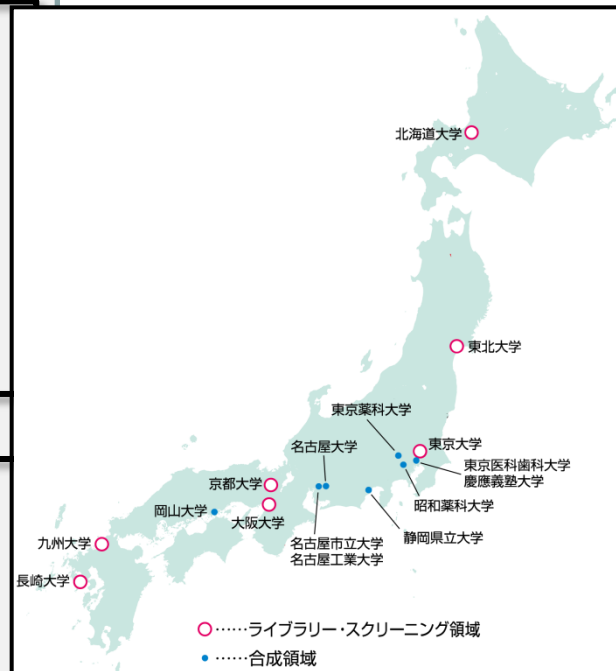
静岡県立大学

名古屋大学

名古屋工業大学  
名古屋市立大学

岡山大学

ヒットからリード化合物への最適化合成支援  
共用ライブラリー化合物合成



化合物スクリーニング、発見された活性化合物の最適化合成などをネットワーク体制で支援

# 創薬に向けての行動計画

- **稀少・難治疾患治療薬の研究開発**  
**アカデミアの使命**
- **創薬リスクの低減 (De-risking)**  
**疾病との係わりが必ずしも明らかでないター**  
**ゲットも取り上げ、POC取得を目指す**
- **フェノタイプスクリーニングによる創薬ターゲッ**  
**トの同定**

**アカデミアの創薬に関するアイデアを  
創薬標的分子へ**