

# 創薬現場におけるPDBの多角的活用

---

アステラス製薬株式会社 バイオサイエンス研究所

専任理事 白井宏樹



- Protein Data Bank (PDB)
  - 蛋白質立体構造のデータベース
  - 112561エントリー（2015年10月6日現在）
- PDBj
  - PDBの日本サイト
  - 日本語で初心者にも分かりやすい工夫がなされている
  - 独自の解析ソフトも提供

- I: 創薬現場におけるPDB利用
- II: 製薬会社主導の国際産学連携
- III: 結論

- Structure Based Drug Design
  - 古くて新しい活用法
  
- Bioinformatics
  - 貴重なバイオ情報ソースの一つとして
  
- Biotherapeutics
  - 最もポテンシャルが大きい

- 化合物取得の3アプローチ
  - メディシナルケミストの経験と勘
  - ランダムスクリーニング => HTS
  - 合理的ドラッグデザイン (QSAR) => SBDD
- 成功に至るためになるべく複数のアプローチをとりたい
- SBDD実施において
  - 標的分子やホモログがPDBに含まれていれば、構造決定しやすい
    - ホモロジーモデルも構築しやすい。

PDBの充実化は化合物取得機会を増やす重要な要素

- Bioinformaticsの創薬での役割
  - 実験者利便性向上 (user friendlyなweb application)
  - 実験データ解析 (配列解析 (NGS)、オミクス解析)
  - 研究戦略策定 (データベース構築) => 重要性を増す
    - 少数の有望標的に対する競争の激化
    - 最速なゴール到達に向けた“情報処理ゲーム”の様相
    - 膨大なバイオ/ケモ/臨床情報の統合活用力も差を分ける要素
- 化合物と蛋白質とを紐づける情報はとくに重要
  - PDBは化合物と蛋白質の相互作用において、良いソースの一つ

PDBの充実化は“情報処理ゲーム”に勝つ貴重な要素

- 抗体/蛋白医薬は、2013、14年度、世界の医薬品売上高トップ8の中で7つを占める。

セジテム・ストラテジックデータ(株)  
ユート・ブレイン事業部調査による

  - 主な理由は高い臨床効果。
  - 高コスト、保存困難、抗原性など問題も山積。
  - 長い歴史のある低分子創薬と比較して、インフラの整備度は未熟。  
(適切なインフラが整備されれば、更なる成長が期待される)
- PDBに潜在能力あり
  - 標的だけでなく、医薬品自身も蛋白質である。
  - 合理的アプローチの整備が未熟。
  - 蛋白凝集、不安定性など、生産に重要なヒントも与えられる。

PDBはBiotherapeutics創薬の促進に高い潜在能力

## ■ Structure Based Drug Design

- 古くて新しい活用法。化合物取得機会の向上。
- PDBでの構造有無がSBDDのGo/No go判断に

## ■ Bioinformatics

- 少数の有望標的に対する競争激化。膨大なる情報を味方に。
- PDBがバイオ/ケモ情報の貴重なソース。

## ■ Biotherapeutics

- 治療効果が大きく、売上上位を独占。インフラ整備が不十分。
- PDBが有効活用されるポテンシャルが大きい。

PDBは創薬に多角的に活用されており、今後の期待も大変大きい

- I: 創薬現場におけるPDB利用
- II: 製薬会社主導の国際産学連携
- III: 結論

- European Bioinformatics Institute (EBI)
  - 欧州最大のBioinformatics centre
  - 英国Cambridge郊外のWelcome Trust Genome Campus内
  
- EBI-industry programme (EBI-IP)
  - EBIとビッグファーマ17社とで作る国際的産学連携
  - 国内からは、アステラスのみ参加（2010年～）
  - 年に4回の定例会議
  - 年に6回のワークショップ
    - antibody informatics WS

# Biotherapeutics基盤確立に向けて =コミュニティ構築、プレコン課題抽出=



共著でopinion発信 (2014)

Astellas

Sanofi-Aventis

MedImmune/AstraZeneca

モンペリエ大(IMGIT、世界最大の抗体DB)

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (IEDB、世界最大の抗原DB)

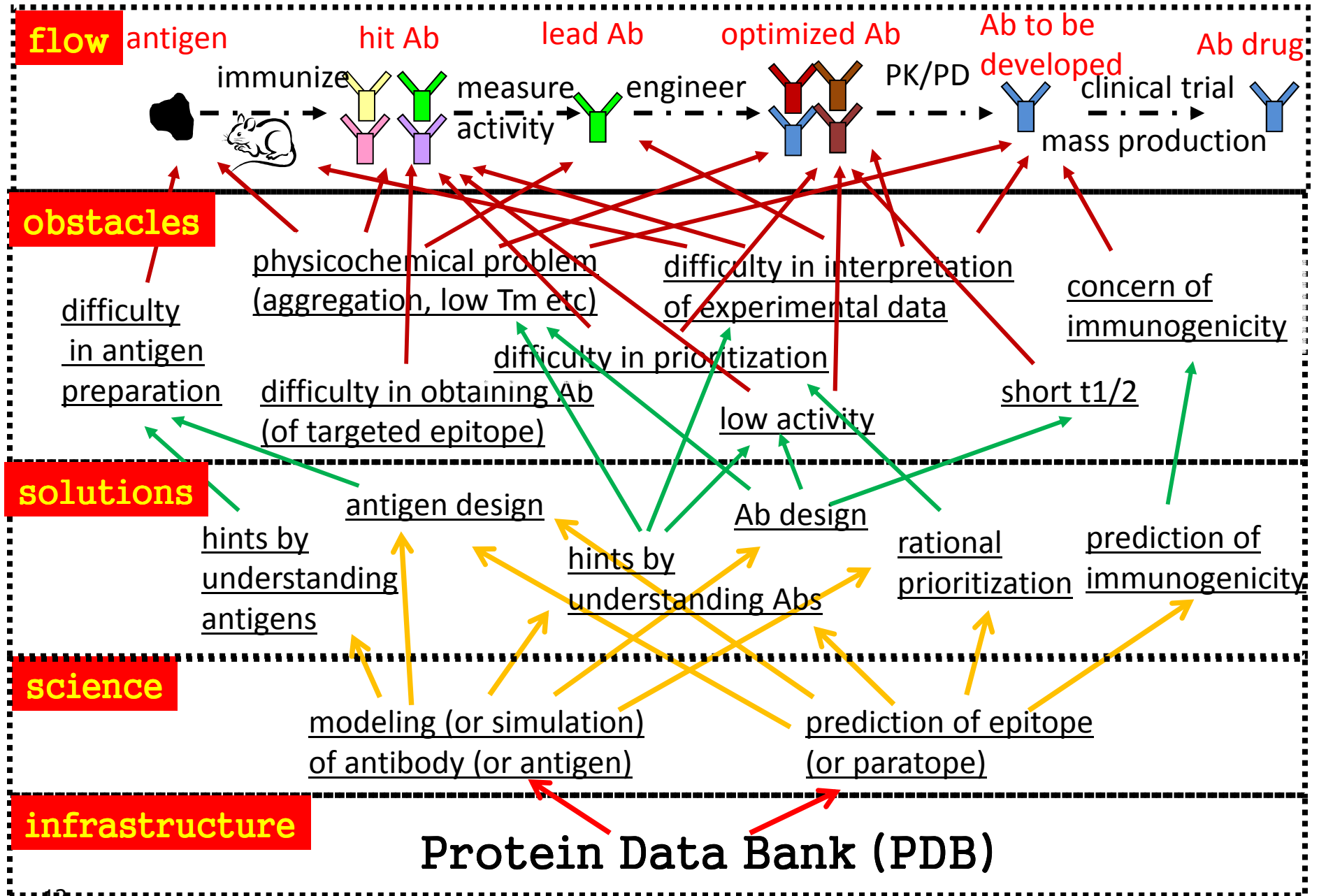
EBI(欧州最大のBioinformaticsセンター)

Shirai H et al, 2014 BBA 1844,  
2002-2015.  
doi: 10.1016/j.bbapap.2014.07.006

一社だけで整備する必要のない基盤を共同で構築。

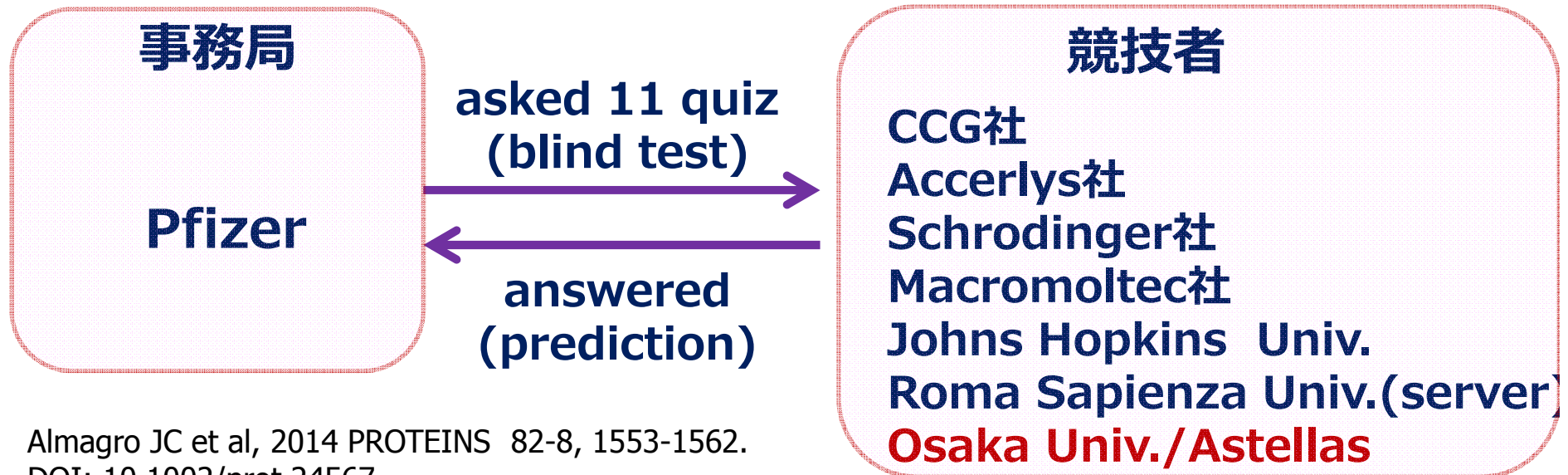
PDBが重要なインフラ

# antibody drug discovery



# 抗体構造予測の国際アセスメント会議

13年12月 IBC抗体創薬国際会議 (LA)



Almagro JC et al, 2014 PROTEINS 82-8, 1553-1562.  
DOI: 10.1002/prot.24567

Shirai H et al, 2014 PROTEINS 82-8, 1624-1635.  
doi: 10.1002/prot.24591.

アステラス+大阪大の日本チームが最も  
正解に近い構造を多く予測できた  
**PDBが重要なインフラ**

- I: 創薬現場におけるPDB利用
- II: 製薬会社主導の国際産学連携
- III: 結論

- 今や企業内の創薬研究現場において、PDBは多角的な活用が行われており、また今後の期待も大変に大きい。
- 製薬企業主導の国際産学連携においても、PDBは重要なインフラの一つとして認識されている。
- 日本で提供されているPDBJは、日本語での説明も付加されており、構造生物学以外の専門家にとっても便利である。
- アカデミアにおける地道な工夫点が、企業内研究の下支えになっていることは多いが、その好例である。

# Acknowledgements



- アステラス製薬 バイオサイエンス研究所
  - 廣田里香
  - 米澤敦夫
  - 守屋隆一
  - 須田三記也
  - 角山和久
  - 松田喬
  - 曾我真司
  - 平山和徳