

創薬現場における PDB の多角的活用

白井 宏樹 （アステラス製薬株式会社 専任理事）

I: 創薬現場における PDB 活用

創薬における PDB の利用法といえば、低分子創薬における Structure Based Drug Design (SBDD) などに限定されていたが、PDB の充実化を受け、現在では創薬の上流から下流に至る様々なステップで、多角的な活用が行われるに至っている。

一つは Bioinformatics における重要なデータソースとしての位置づけである。少数の有望標的に対して競争の激化が起きている今日、有限のリソースの中で最速にゴール到達をすべく、“情報処理ゲーム”の様相を呈している。膨大なる各種バイオ/ケモ/臨床情報の統合的活用能力も、差を分ける重要な要素となりつつあり、このため Bioinformatics の重要性が認識されている。この中で PDB は、蛋白質と化合物とを紐づける重要なソースの一つとして位置づけられる。

また、医薬品分子自体も標的分子も蛋白質である、Biotherapeutics の研究基盤としての位置づけも重要性を増している。2013 年度に世界の医薬品売上ランキングの上位 8 位中 7 つまでが Biotherapeutics (抗体/蛋白医薬) となっている (セジテム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレーン事業部調べ)。主な原因は臨床効果の高さであるが、高コスト、抗原性懸念、保存困難などの問題があり、また歴史の長い低分子創薬と比較してインフラは未整備である。この分野において PDB 活用の潜在能力は大きいと感じられる。

II: 国際産学連携

一方で、難化の一途を辿る創薬研究そのものの打開に向けて、国際的な産学連携も活発化して

いる。私たちは、欧州最大のバイオインフォマティクスセンターである European Bioinformatics Institute (EBI) と、海外製薬メーカー 17 社とで作るコンソーシアム (EBI—IP) に国内で唯一参加しており、そこでは、各種生物情報、創薬情報の有効活用に向けて、共通の基盤づくりを模索している[1]。そして、この場においても、PDB はその根本をなす基盤データベースとして認識されている。

また、解析ツールに関するコンペティション形式のアセスメント会議も、より創薬現場ニーズに合った、実際的なものに変化しつつある。たとえば、抗体創薬において、その構造モデルの精度は、抗体を最適化するのに極めて重要であり、ひいては臨床効果向上や、生産コスト低減に繋がる重要な要素である。私たちは、2013 年 12 月に JC Almagro (Pfizer) が中心となって開催した抗体可変領域の構造予測コンテスト[2]に参加し、6 つの参加チームの中で最も正解に類似した構造を多く提供することができた[3]。ここでもまた、PDB に含まれる構造情報を念入りに整理、解析したことが奏功した。

III: 結論

創薬において PDB は重要なインフラの一つであり、その充実が益々期待されている。日本で提供されている PDBJ は、初心者用に日本語で丁寧に説明が付加されているため、大変便利である。このような user friendly さの向上にも今後とも期待したい。

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

[2] Almagro JC et al, 2014 PROTEINS 82-8, 1553-1562. doi: 10.1002/prot.24567

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