

実施企業名: エーザイ株式会社

研究課題名: 標的分子探索のための多機能プロテオーム解析法の開発

## 1. 研究の概要

細胞内情報伝達系に作用する薬剤の開発は、注目度が高く、期待も大きな分野である。しかし、既存の手法では、標的分子(タンパク質)に特異的に作用する薬剤候補を見つけるために、想定範囲内のタンパク質に対してのみ評価するだけあり、その結果として、想定外のタンパク質との作用による副作用が生じることも少なくない。

本研究では、リン酸化プロテオミクスや定量的プロテオミクスによる「活性に基づくアプローチ」と、ケミカル・プロテオミクスによる「親和性に基づくアプローチ」とを統合し、多機能プロテオーム解析法を開発することを目的とする。本解析法により、未知のリン酸化タンパク質とリン酸化酵素の組み合わせとその機能や、リン酸化酵素阻害剤の新たな標的分子とその機能の探索が可能となることを実証し、今までにない効率的な診断・治療のための創薬研究戦略を構築することを目指す。

## 2. 研究目標の達成状況と実用化への展望

概ね期待通りの成果が得られ、実用化についても本成果をもとに新たな医薬品が開発されることが期待できる。

### □ 研究目標の達成状況

研究目標	達成状況
<ul style="list-style-type: none"><li>・リン酸化酵素と阻害剤に着目し、細胞内情報伝達経路と疾患の関連を見出すための、次世代プロテオーム解析法の構築を目指す。(活性に基づくアプローチ)</li><li>・薬剤と個々のタンパク質の特異性を定量的に評価しながら網羅的に解析する、先端的プロテオーム解析法を具現化する。(親和性に基づくアプローチ)</li><li>・上記2つのアプローチを統合した多機能プロテオーム解析法を開発する。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・複雑な試料から効率良くタンパク質のリン酸化部位を同定できる解析法を確立した結果、マウス脳から 2722 ヶ所ものリン酸化部位を同定した。</li><li>・キナゾリン骨格を有する 100 種類の化合物を使ったアフィニティークロマトグラフィーにより、それぞれの化合物に対する結合タンパク質を同定するとともに、Enrichment Factor という新しい概念を導入して、結合の強さも評価できるようになった。これにより、二次元クラスタリング解析が可能となり、同じクラスターに属する化合物情報から、新たなリード化合物創製へのヒントやコンセンサス配列の発見へと繋げることが可能となった。また、種々のリン酸化酵素(キナーゼ)を集めることができる複数の化合物を見出した。</li><li>・上記2つの解析法により、リン酸化タンパク質とキナーゼの両面から細胞内情報伝達研究を行うことが可能になった。</li></ul>

### □ 採択企業における実用化への展望

今後は、アフィニティークラム用化合物の物量確保と、データマイニング手法の確立を目指しつつ、外部へ公開可能なデータを情報発信する等、成果の有効活用を進めるとしている。

### 3. 総合所見

#### 《総合》

概ね期待通りの成果が得られ、実用化についても本成果をもとに新たな医薬品が開発されることが期待できる。

本研究では、既存手法を用いた創薬における副作用の問題を解決するために、多機能プロテオーム解析法の開発を目指した研究が進められた。タンパク質のリン酸化に着目し、2つのアプローチから膨大なリン酸化情報とリン酸化キナーゼ情報を効率的に蓄積して、そのデータベースを整備しており、創薬基盤技術の基礎的研究として、当初の目標を概ね達成したと認められる。しかしながら、本課題の有用性を示すためには、本解析法によって得られた化合物に係るデータをもとに医薬品が実用化されるような実績をつくっていく必要があると考えられるため、今回得られたデータから候補物質を導き出し創薬に結びつける開発研究を着実に進められたい。

また、本課題の解析法の創薬における有用性がいくつか示されたことから、本解析法が創薬業界の基礎研究の分野で広く利用されれば、業界に大きく貢献することが期待される。今回の成果を全て競合他社にまで公開することが困難であることは理解できるが、長期的な視野にたち、本解析法を広く公開する方法を検討し、本解析法の業界への普及に向けた取り組みを行うことをお願いしたい。今後のさらなる進展に期待したい。

#### 《詳細》

タンパク質のリン酸化に着目し、2つのアプローチから膨大なリン酸化情報とリン酸化キナーゼ情報を蓄積した点、化合物に結合するタンパク質を探索するためのデータベースを整備した点など、創薬基盤技術の基礎的研究として、当初の目標を概ね達成したと認められる。今後、膨大なデータからのデータマイニング手法の確立、データマイニング手法で得られる情報の裏付けをとるための実験など、残された課題の解決に着実に取り組むとともに、本解析法の有用性を示していくためにも、得られた情報から薬剤候補を導き出し、さらには創薬に結びつけることに尽力頂きたい。

まだ基礎研究の段階であるため、企業方針により特許出願を必要最小限に抑え、ノウハウとして秘匿する、または公知にして他社の権利化を防衛する知的財産戦略を状況に応じて使い分けていくとしている。しかしながら、本技術の優位性を確保するためにも、より積極的な知的財産権への取り組みが望まれる。

本研究を通じて、多機能プロテオーム解析法の技術基盤が確立されたと言える。今後、本解析法で得られた情報から創薬を実現していくためには、適用可能な疾病の特定、開発、市場化など 10 年単位の長い年月を必要とするが、長期的な観点からは、開発段階での成功率を高め、その期間を短縮する重要な情報源となり得るため、本技術の創薬研究への貢献は非常に高くなると期待される。

また、医薬品開発の分野のみならず、漢方薬や抗癌免疫治療による効能効果の発現の相違における原因追求などから、テーラーメイド医療への足場を作る新産業の創出にも期待したい。

本技術の有効性が確認でき、広く普及すれば、多くの疾患に関与するタンパク質の情報伝達機構の解明など、基礎研究および創薬研究に与えるインパクトは大きく、新産業創出の期待度も非常に高まると考えられる。そのため、一企業内での創薬開発だけに留まらず、可能な範囲でデータベースを公開するなど、社会との共栄の方策を検討して頂きたい。将来性が大いに期待できる技術であるため、今後のさらなる進展に期待したい。