

特集：放射光利用の広がり(3)

タンパク質 X 線構造解析の創薬への応用

島 忠

三共株式会社バイオメディカル研究所*

Applied Protein Crystallography to Drug Discovery

Tadashi HATA

Biomedical Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

Abstract

The elucidation of the human genome changes drug research strategy and drug discovery. New technology and knowledge required for genomic drug discovery of the future go beyond the traditional competencies of the pharmaceutical industry. For the performance of genomic drug discovery, it is significant demand to rapidly obtain structure information of the drug-target proteins. This report is dealt with applications of the three-dimensional protein structure to the drug discovery process and with interesting protein structures as the drug targets.

1. はじめに

1990年代に公的機関の国際協力で開始されたヒトゲノム配列の解析は、2001年2月には Celera 社及び国際共同チームによってドラフト配列が明らかとなり、ポストゲノムとして新しい創薬の手法(ゲノム創薬)を誕生させた。従来は、生物個体における病態生理学的事象及び細胞、組織レベルでの分子生物学的事象に注目し、ランダムスクリーニング等でその事象を引き起こす物質を突き止め、その物質が作用するレセプター等のタンパク質を発見し、機能を解析すると言った流れである。ゲノム創薬では、ゲノム情報から相同性検索や cDNA マイクロアレイ等による遺伝子の発現の変動などから創薬の標的タンパク質を同定し、タンパク質の発現や機能解析を経て、ランダムスクリーニング等でそのタンパク質に作用する化合物を見出す流れである。しかし、創薬の現場にいる者としては、ゲノム創薬の優位性を認めながらも、遺伝子の発現の変動などから創薬の標的タンパク質の同定が可能と言う考えすら、額面通りに受け取るとは困難であり、現時点ではゲノム創薬に幻想を持つことはできない。ランダムスクリーニング以降の実際に薬物を探索する過程もあまり進歩しておらず、ゲノム創薬に相応しい新薬の開発はまだ先のようなのである。タンパク質 X 線構造解析も例外ではなく、ゲノム創薬時代に相応しい方法を模索中であると言えよう。ここでは、タンパク質の X 線構造解析と言うよりも、今までの創薬におけるタンパク質の三次元構造の利用法と、これから創薬に役立つと考えられるタンパク質の三次元構造について紹介し、ゲノム創薬時代のタンパク質 X 線構造解析確立の一助にしたい。

2. 創薬におけるタンパク質三次元構造の利用

2.1 ジヒドロ葉酸還元酵素

1960年代前半に、マッコウクジラのメトミオグロビン¹⁾、ヘモグロビン²⁾、ニワトリの卵白リゾチーム³⁾等によって幕が開かれたタンパク質 X 線構造解析が最初に本格的に薬物開発に利用されたのは、1970年後半から1980年の前半にかけて行われたジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤についてである。ジヒドロ葉酸還元酵素はチミジル酸合成サイクルにおいて、NADPHを補酵素として、ジヒドロ葉酸をテトラヒドロ葉酸に還元する酵素で、細胞の発育に関与し、動物の組織や植物、微生物にと広く存在している。この酵素の阻害剤には代謝拮抗系抗癌作用あるいは抗菌作用が期待される。

Matthews らは、ジヒドロ葉酸還元酵素とその基質であるジヒドロ葉酸に類似した代謝拮抗系抗癌剤の methotrexate (MTX)⁴⁾と抗菌剤の trimethoprim (TMP)⁵⁾とのそれぞれの複合体の X 線構造解析を行った。MTX と TMP のそれぞれのジアミノピリミジン環はほぼ同じ位置を占め、MTX の末端の COOH 基は、Arg 57 の側鎖と 2 本の水素結合からなる塩橋を形成している (Fig. 1)。Wellcome 社の Kuyper ら⁶⁾はこのことに注目し、TMP のメタ位のメトキシ基を O(CH₂)_nCOOH 基 (n=1~6) に変えれば、末端の COOH は Arg 57 あるいはその近傍の Arg 52 や Lys 32 と塩橋を形成し、酵素との親和性が高まり、阻害活性が強くなると考え、メチレン鎖の長さの異なる TMP 誘導体を合成した。その結果、メチレン鎖が 2 個 (n=2) あたりから、活性が強くなり、メチレン鎖が 5 個 (n=5) の時が最大で、TMP (阻害定数 Ki=1.3 nM) の約 50 倍強い阻害活性を示した。n=2 (TMP-C2, Ki=0.37 nM) と n=5 (TMP-C5, Ki=0.024 nM) の化合物について、ジヒドロ葉酸還元酵素との複合体の X 線構造

* 三共株式会社バイオメディカル研究所 〒140-8710 東京都品川区広町 1-2-58
TEL: 03-3492-3131 FAX: 03-5436-8567 E-mail: hata@shina.sankyo.co.jp

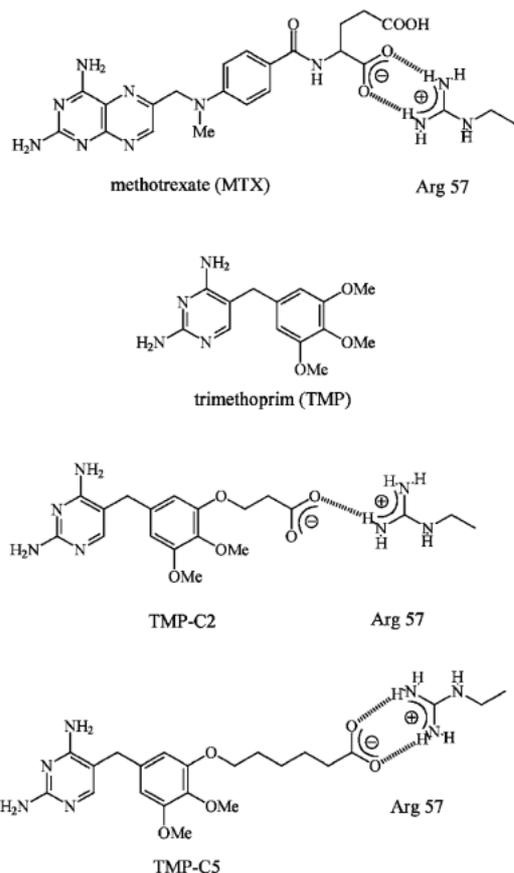


Figure 1. Chemical structures of the dihydrofolate reductase inhibitors.

解析を行うと予想通り、TMP-C2はArg 57と一本の水素結合からなる塩橋を、TMP-C5はArg 57と二本の水素結合からなる塩橋を形成している (Fig. 1)。

TMP そのものは sulfamethoxazole との配合剤が市販されているが、この TMP 誘導体は阻害活性は強くなったが、水溶性が増し、細菌の膜を透過することが出来なくなったため、薬剤としての開発は中止された。また、MTXは抗癌剤というよりも、慢性間接リウマチ及び免疫抑制剤として現在使用されている。

2.2 チミジル酸合成酵素

1991年に Aguron 社グループは、創薬を試みているタンパク質結晶学者にとっては歴史的な論文を *J. Med. Chem.* 誌に発表した⁷⁾。酵素とその阻害剤との複合体の X 線構造解析を基にして、ポケットの大きさや静電相互作用、疎水結合などを検討し、新たな化合物の設計・合成を行い、次にこれらの化合物の複合体の構造解析を行い、設計・合成をこのように繰り返し、徐々に阻害活性のある化合物を改善していった報告である。著者数は31名で、合成やスクリーニングの研究者に加えて、X 線構造解析に大量の培養・精製を行った分子生物学者、構造を決定した結晶学者、コンピュータ・グラフィクスにより相互作用を解析し、新しい化合物の設計を行った研究者などで、おそらく

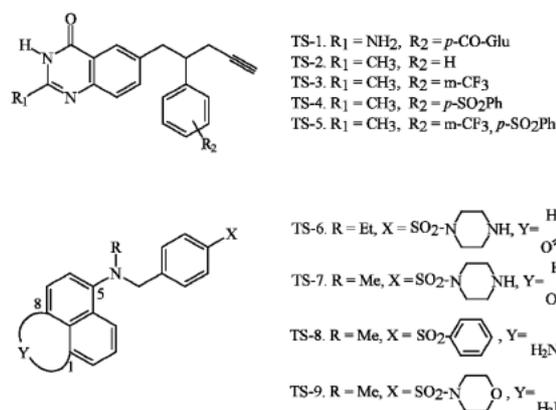


Figure 2. Chemical structures of the thymidylate synthetase inhibitors.

技術の総力をもって行った創薬研究と思われる。著者数の多さに驚かされたが、それよりも化合物の合成のスピードに追いつくタンパク質の構造解析のスピードに感心させられ、欧米の製薬会社との実力の差をまざまざと感じざるを得なかった。

チミジル酸合成酵素はチミジル酸合成サイクルにおいて、デオキシウリジル酸をメチル化し、核酸の原料であるチミジル酸の合成に関与する酵素である。チミジル酸合成酵素阻害剤として既存の CB-3717 (TS-1, $K_i = 10$ nM, Fig. 2) は水溶性のため、腎毒性が認められる。そこで、脂溶性を高めるため、CB-3717の CO-Glu を除去し、アミノ基をメチル基に変えた TS-2 を合成すると、活性は低下した ($K_i = 2200$ nM)。次に CB-3717 と酵素との複合体の X 線構造解析の結果では、CB-3717 のベンゼン環のメタ位とパラ位近傍に疎水性のポケットがあるので、メタ位に $-CF_3$ 基 (TS-3, $K_i = 390$ nM)、パラ位に $-SO_2Ph$ 基 (TS-4, $K_i = 13$ nM) をそれぞれ導入した化合物を合成すると、阻害活性は予想通り TS-1 より強くなった。複合体の X 線構造解析では、TS-3 の $-CF_3$ 基は Val 262 の側鎖と、TS-4 の $-SO_2Ph$ 基のベンゼン環は Ile 79 の側鎖とファンデルワールス相互作用をしている。しかし、メタ位に $-CF_3$ 基、パラ位に $-SO_2Ph$ 基を同時に導入した化合物 (TS-5, $K_i = 50$ nM) では、阻害活性は TS-4 より弱かった。この原因を調べるため、TS-5 と酵素の複合体の X 線構造解析を行うと、隣の $-CF_3$ 基のため $-SO_2Ph$ 基のベンゼン環の位置がずれていた。ここまでは小手調べで、真の狙いは活性部位の構造から新薬のリードとなるような新規骨格を探すことである。

チミジル酸合成酵素と TS-1 との複合体の構造から、TS-1 を取り除き、活性部位の鋳型とした。次に、プログラム GRID で、活性部位と各種のプロープ ($-OH$ 基、 $-NH_3$ 基、 $-CH_3$ 基など) との相互作用を検討し、活性部位に適合する骨格としてナフタレン骨格を見出した。TS-1 との複合体では活性部位近傍に水分子 (430) と Asp 169

が存在しているので、これらと水素結合するよう、ナフタレンの1位にC=O基を、8位に-NH基を導入し、この2つを結合させ γ -ラクタム環を持つ化合物(TS-6, $K_i=1600$ nM)を合成した。X線構造解析を行うと、3環の部分は活性部位に存在するが、予想の位置と異なり、-NH基はAsp 169ではなく、Asp 169に水素結合している水分子(402)と水素結合している。そして、活性部位近傍に存在していた水分子(430)は消失している。更に検討すると、N9位の周りが窮屈そうなので、-Et基の代わりに-Me基にすると(TS-7, $K_i=520$ nM)、阻害活性は約3倍強くなった。末端をTS-4と同じ-SO₂Ph基にし、ラクタム環のC=O基を-NH₂基に変えると(TS-8, $K_i=30$ nM)、阻害活性は更に約20倍強くなった。TS-4の複合体のX線構造解析を行うと、-NH₂基は活性部位近傍の水分子(430)とAla 263の主鎖のC=O基とそれぞれ水素結合していた。更に誘導体展開が行われ⁸⁾、末端をモルホリン環にしたTS-9が、AG-331として臨床開発の段階に進んだ。

2.3 HIV プロテアーゼ

1930年ころにアフリカでサルからヒトに感染したと言われるHIVウイルスによって引き起こされるエイズによる死亡は年々増大し、米国では若壮年層での死亡率が一位になった時もあった。そのため、抗エイズ薬の開発は急務になり、多くのプロジェクトが誕生した。そのような背景により、HIVプロテアーゼとその阻害剤との複合体のX線構造解析が数多く行われた。米国のRCSB (Research Collaboratory for Structure Bioinformatics)を中心にして運営されているプロテインデータベース(PDB)から、「HIV protease」で検索すると、実に106件のX線構造解析がヒットする。PDBに登録していないX線構造解析も多いことから、500件前後のX線構造解析が行われたと推定される。

HIVプロテアーゼは、ウイルスのRNAから作られる前駆体タンパク質を切断し、ウイルス粒子を構成する機能性タンパク質へ変換するアスパラギン酸プロテアーゼである。99個のアミノ酸残基から成るサブユニットを2個持つ対称性ダイマーで、サブユニット間に活性部位がある。

DuPont Merck社のLamら⁹⁾はHIVプロテアーゼの対称性に目を付け、対称性を保たせるためOH基を2個持つジオールの阻害剤を考えた。当時、ジオールの阻害剤と酵素との複合体の座標値が公表されていなかったため、便法として、ペプチド性のヒドロキシエチレン化合物であるJG-365と酵素の複合体のX線構造解析¹⁰⁾を利用した。JG-365のペプチド鎖の2個のC=O基は、ダイマーのそれぞれのIle 50の主鎖のNH基と水素結合している水分子と、OH基はダイマーのそれぞれのAsp 25の側鎖と水素結合している(Fig. 3)。この構造から阻害剤と水分子を除いたものを活性部位の鋳型にして活性部位に収まる分子を社内の構造データベースから検索すると、ターフェニル誘導体(HI-1, Fig. 4)が得られた。HI-1の中央のベンゼン

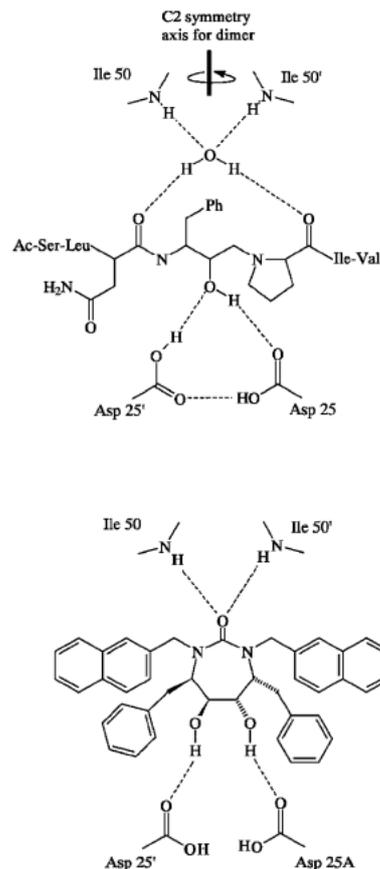


Figure 3. Hydrogen bonding Scheme of HIV protease with JG-365 (upper) and HI-3 (lower).

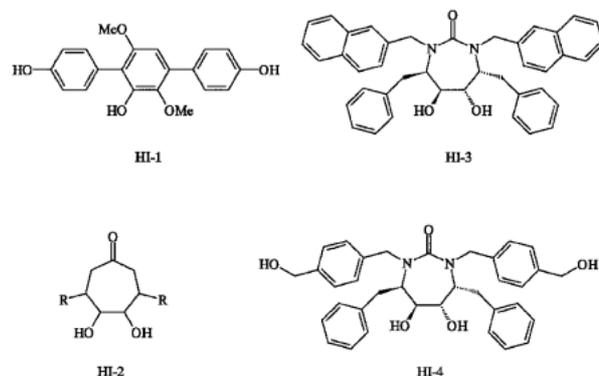


Figure 4. Chemical structures of the HIV protease inhibitors.

環に結合するOMe基の酸素原子は活性部位の水分子の位置を占めているので、水分子の代わりになると考え、対称性を考慮して7員環にCO基の結合した化合物(HI-2)を設計した。次に、水素結合を強くするためウレア型にし、活性部位のポケットの大きさを考慮して、HI-3 ($K_i=0.31$ nM)を合成した。HI-3と酵素とのX線構造解析を行うと、予想どおりC=O基はダイマーのそれぞれのIle 50と、2個のOH基はそれぞれAsp 25と水素結合していた(Fig. 3)。HI-3より水溶性を高めたHI-4 ($K_i=$

0.27 nM) は DM-323 として臨床試験に進んだが, Phase I で開発は中止された。HIV プロテアーゼ阻害剤として多岐の構造に渡る化合物が研究されたが, 現在市販されている薬剤は基質のペプチドをベースにしたペプチドミミックな化合物だけである。

2.4 シクロオキシゲナーゼ

紀元前より鎮痛・解熱に用いられていたヤナギの樹皮の抽出エキスにはサリチル酸が含まれている。しかしサリチル酸は患者が耐えられないほどの苦味や胃障害など重大な副作用が認められるので, 1897年ドイツバイエル社のホフマン博士は, これに変わる副作用の少ないアセチルサリチル酸の開発に成功した。アスピリンの誕生で, それから100年以上もの長い間, 世界で最もよく使用されるようになった。このアスピリンの作用機序はシクロオキシゲナーゼ活性阻害によるプロスタグランジン (PGs) 産生抑制である。アスピリンに臭素原子が付加したプロモアセチルサリチル酸とシクロオキシゲナーゼ (COX) との複合体の X 線構造解析によって, COX の Ser 530 がアセチル化されていることが判明した¹¹⁾。

アスピリンと言えども, 痛みを主訴とする慢性関節炎患者を始めとして長期服用による副作用は重篤で, 米国での1997年のアスピリンを含む非ステロイド系抗炎症薬による消化管障害による死亡者は16,500人にも達している¹²⁾。COX にはほぼ全身の細胞に分布し生体の恒常性を維持している COX-1 と, 炎症に伴って炎症部位で発現される COX-2 の2種類のアイソエンザイムがあることが1980年代末から1990年初頭にかけて判明した。この炎症部位で発現される COX-2 だけの阻害剤は, 消化管障害の少ない鎮痛・消炎剤となるので, 各社が競って阻害剤の開発を行った。

Kurumbail ら¹³⁾ は, COX-2 と選択性のない flurbiprofen, indomethacin, そして COX-2 選択性のある SC-558 (Fig. 5) とのそれぞれの複合体及びフリーの COX-2 の X 線構造解析を行った。COX-1 と COX-2 の三次元構造は基本的には同一で, C α 炭素原子の位置のずれを示す r.m.s.d. は 0.9 Å である (アミノ酸配列の同一性は約 60%)。flurbiprofen は COX-1 の場合と同様に, 細長い疎水性のチャンネルに位置し, COOH 基は Arg 120 と Tyr 355 にそれぞれ水素結合している。約 2000 倍の COX-2 選択性のある SC-558 では, 中央のピラゾール環と臭化ベンゼン環は flurbiprofen とほぼ同じ位置を占めているが, スルホンアミドベンゼン環が新しいポケットで結合している (Fig. 6)。このポケットの入り口の 523 番のアミノ酸は, COX-2 ではバリンなのに対して, COX-1 では嵩高いイソロイシンなので, このポケットは COX-1 では閉じられる。この事が SC-558 に COX-2 選択性を付与している理由と思われる。興味深いことに, SC-558 の疎水性基の CF₃ 基は flurbiprofen の水溶性基の COOH 基の位置を占めており, flurbiprofen に見られた Arg 120 と Tyr 355 へ

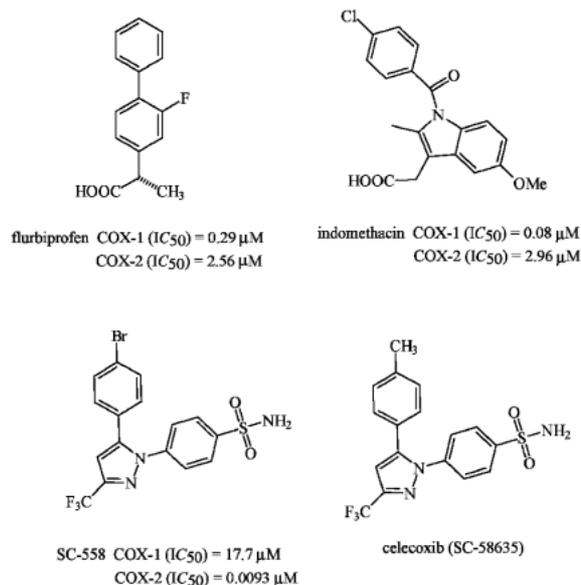


Figure 5. Chemical structures of the cyclooxygenase inhibitors with IC₅₀ values for human COX-1 and COX-2¹³⁾.

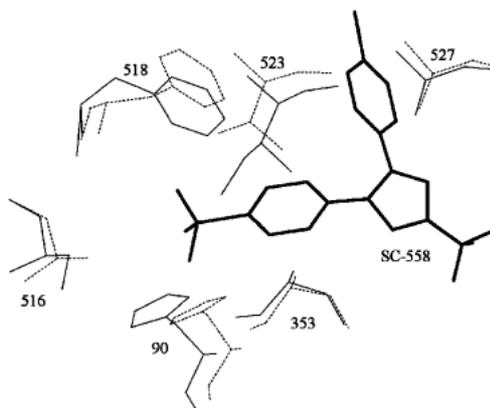


Figure 6. Superposition of COX-1 (full line) and COX-2 (dashed line) around SC-558 (bold line). SC-558 is shown bound to COX-2. Access to this pocket is restricted in COX-1 because of the larger isoleucine than valin of COX-2 at 523¹³⁾.

の水素結合は欠如している。著者らによるとこの水素結合の欠如も COX-2 選択性を高める一因だそうである。その後, SC-558 をベースとした誘導体展開が行われ¹⁴⁾, 臭素原子を CH₃ 基に替えた Celecoxib (Fig. 5) が COX-2 選択性阻害剤として, 1999年の米国での承認を皮切りに, その後世界各地で上市されている。日本では残念ながらまだ発売されておらず, 発売は2004年の予定である。

3. 創薬に役立つと考えられるタンパク質の三次元構造

3.1 亜鉛依存性セリンプロテアーゼ阻害剤

プロテアーゼとは HIV プロテアーゼの項で紹介したように, ペプチド結合を切断するタンパク質分解酵素で, 活性部位にセリン残基のある酵素を総称してセリンプロテ

デルが多く構築された。しかし、それらのモデルのベースとなっている7回膜貫通ヘリックス構造は、GPCRではなくプロトンポンプのバクテリオロドプシンのそれであり、しかも二次元結晶における構造であったため、信頼性に欠けるところがあった。それが今回の7回膜貫通ヘリックス構造の発表により、GPCRの立体構造モデルだけではなく、その構造に基づいたリガンドの設計も可能になった。GPCRを標的とする医薬品の比重はこれから益々高まりそうである。

3.3 フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ

糖尿病は読んで字の如く、「尿に糖が出る病気」と思われがちであるが、ホルモンであるインスリンの働きが悪くなり、エネルギー源である血液中のブドウ糖の利用ができなく、その結果ブドウ糖が血液中に溜まり、慢性的な高血糖状態続き、放置すると重篤な合併症がでるのが糖尿病である。糖尿病の後期になると、名前の通り糖が尿に出ようになる。糖尿病の患者数はいまや約700万人で、予備軍を含めると1400万人にも達する。糖尿病には、インスリンをつくる膵臓のベータ細胞が破壊されておこる1型糖尿病とインスリンをつくる力は残っているが、何らかの原因でインスリンの分泌やインスリンの働きの低下などが生じ、血糖値を正常に保てなくなった2型糖尿病がある。1型は若い人に多く発病するが、2型は中高年に多く発病し、日本人糖尿病の約90%を占めている。

血糖値が低くなると、糖新生が起こり、乳酸、ピルビン酸、アミノ酸などから、オキサロ酢酸を経て、ブドウ糖が合成される。フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) は、フルクトース-1,6-ビスリン酸 (F16P) をフルクトース-6-リン酸 (F6P) とリン酸に分解する反応を不可逆的に触媒する。この過程は糖新生の律速段階なので、このFBPaseを阻害すれば血糖値は低くなるはずなので、FBPaseは糖尿病薬の標的酵素の一つと考えられている。

FBPaseは分子量約35,000のサブユニットのホモ4量体のアロステリック酵素である。アデノシン-リン酸 (ATP) は基質のF16Pが結合する活性部位とは別のアロステリック部位で結合してFBPaseを阻害する ($K_i = 15 \sim 20 \mu\text{M}$)。Fig. 8にリボン表示で4量体の構造を、ball and stick表示で活性部位に存在するF6Pとアロステリック部位に存在するAMPを示した。Pfizer社のWrightらはキナゾリン誘導体がアロステリック部位で結合し、FBPaseを阻害することを見出し¹⁸⁾、QNZ (Fig. 9) についてX線構造解析を行った¹⁹⁾。まずF16PとAMP存在下でFBPaseの結晶化を行い、次にその結晶をQNZ溶液に浸す方法で複合体の結晶を得た。QNZはAMPが結合するアロステリック部位に結合すると予想されていたが、構造解析の結果では、AMPとは異なる新しいアロステリック部位で結合していた。この新しいアロステリック部位はFig. 8に示したように4量体を形成している界面上に

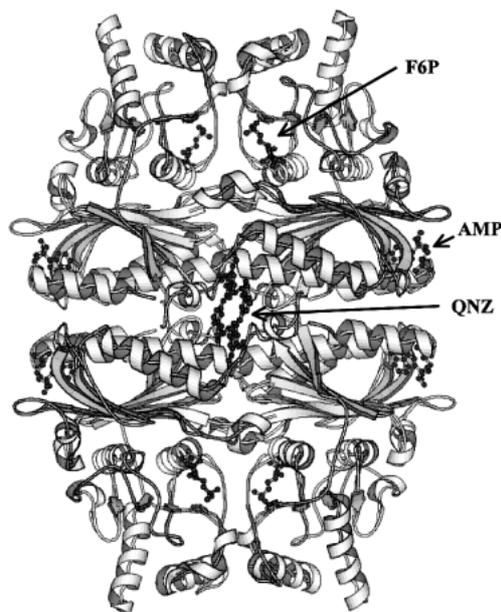


Figure 8. Molscript drawing of FBPase homotetramer showing the bound ligands fructose-6-phosphate (F6P), AMP, and QNZ; PDB ID code 1KZ8¹⁹⁾.

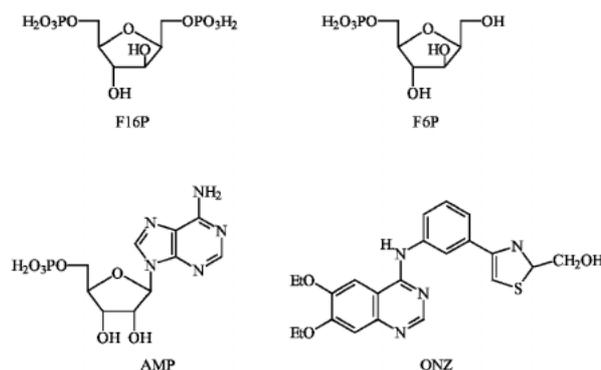


Figure 9. Chemical structures of F16P, F6P, AMP, and QNZ.

存在している。アロステリック部位を持つ酵素は多いが、このようにアロステリック部位が2箇所ある酵素は珍しい。AMPのようにリン酸型の化合物は水溶性が高いため生体膜を透過しなため、薬にはなり難い。今後は、この新しいアロステリック部位を利用した糖尿病薬の開発が活発になるであろう。

3.4 腫瘍壊死因子レセプター

種々の固形腫瘍に出血性の壊死を引き起こす因子として発見され、抗癌剤として期待された腫瘍壊死因子 (TNF) は、その後の研究によって、抗癌作用だけでなく、多くの生理活性のある炎症メディエーターとしての働きも明らかになった。例えば、TNFには抗ウイルス作用もあり、風邪を引いた時、悪寒 (寒気) と発熱を伴って、ウイルス感染局所でこのTNFがリンパ球により産生される。TNFのこれらの生理作用は膜に存在する腫瘍壊死因子レセプ

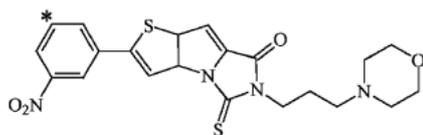


Figure 10. Chemical structure of IV-703.

ター (TNFR) を介して行われている。

ヒト TNF は157個のアミノ酸から構成され、分子量約17,000で β シート構造がサンドイッチ状に重なったホモ3量体である。TNFRには分子量約55,000のタイプ1と分子量75,000のタイプ2の2種類があり、共にN末端を細胞外に、C末端を細胞質内に有する膜1回貫通型の構造で、細胞外領域にシステインに富む領域を4個もっている。そして、TNFのホモ3量体の隣り合うサブユニット間の溝にTNFRがひとつずつ結合し、3量体となって生理活性を発現させている。

DuPont Pharmaceuticals社のCarterらは²⁰⁾ IV-703のTNFとTNFR1との結合阻害が、光によって増強される事を見出し、IV-703はTNFR1と光によって共有結合すると推定した。そしてこの考えを実証するためX線構造解析を行った。まず、TNFR1の可溶性の部分の結晶化を行い、その結晶をIV-703を含むバッファ溶液に浸した後、光を2日間照射した。この結晶は予想通り、Fig. 10に*印で示したIV-703のニトロベンゼン環のメタ位の炭素原子がAla 62の主鎖の窒素原子と共有結合していた。このAla 62はTNFとTNFR1との相互作用に関与している重要な残基なので、TNFとTNFR1の結合は不可能になり、TNFの持つ生理活性の情報は伝わらない。

TNF/TNFRは前述したように、多くの生理活性を持ち、全身の細胞で殆ど産生される上、TNFスーパーファミリーには生理活性上重要な数多くのサイトカインが属しているため、TNFがらみの医薬品は副作用が現れ易く、製品化が困難である。光によって共有結合するような化合物をあらかじめ投与しておいて、その後患部に光を当てればその患部だけに反応が起こり、他の場所にはなんら影響を与えない。可視光だと身体の内に入らないので、超音波を用いる等の工夫が必要であろうが、この方法はターゲット療法であり、副作用の少ない理想的な医薬品になる可能性がある。この稿を書いている最中に、小柴・田中両氏によるノーベル賞のダブル受賞の報に接した。この光放射による治療法を確立できれば、ノーベル賞を受賞できるかも知れない。

大腸菌を用いた遺伝子組換えで発現させたTNFは、Genentech社より抗癌剤のtasonerminが市販されている。一方TNFの作用を阻害する製剤としては、Centocor社のマウス抗体の可変部とヒト抗体の定常部を遺伝子操作

で結合した抗TNFキメラ抗体であるinfliximabがクローン病の治療薬として、また、Amgen社のTNFRの可溶性の部分にヒト抗体の定常部を結合させたetanerceptが慢性関節リウマチの治療薬として実用化されている。

4. おわりに

ヒト遺伝子の数は予想を遥かに下回る3万程度と推定されている。その遺伝子産物のタンパク質全てが創薬の標的になるわけではないが、仮に全てが創薬の標的になったとしてもその数は有限である。つまり、ゲノム創薬は網羅的なアプローチであり、早い者勝ちの世界なのだ。欧米の製薬会社が吸収・合併を繰り返して巨大化している背景の一つとして、このゲノム創薬の遂行が挙げられる。吸収・合併の結果、米国のファイザー社の2001年度の研究開発費は約5,800億円、英国のグラクソ・スミスクライン社は約4,600億円にもなり、それに対してわが国の製薬会社のトップ企業の武田でさえ、その約1/5の1,003億円にすぎない。この資金力の差を埋め、早い者勝ちのゲノム創薬の時代を生き抜くためには、X線結晶構造解析をハイスループット化し、数多くのタンパク質の三次元構造解析を迅速に遂行しなければならない。そのため、放射光の利用は製薬会社にとって欠かせない存在である。そのような製薬会社はより強いX線光源を求めて、13社が結集するPFの構造生物学坂部プロジェクトに続いて、22社でSPRING-8に創薬用のビームラインを建設し、巨大な欧米の製薬会社に対抗しようとしている。資金力にものを言わせた「知識」に、「知恵」を以って対抗しようとしているのである。

文献

- 1) J. C. Kendrew: *Science* **139**, 1259 (1963).
- 2) M. F. Perutz: *J. Mol. Biol.* **13**, 646 (1965).
- 3) C. C. F. Blake, et al.: *Nature* **206**, 757 (1965).
- 4) J. T. Bolin, et al.: *J. Biol. Chem.* **257**, 13650 (1982).
- 5) D. A. Matthews, et al.: *J. Biol. Chem.* **260**, 381 (1985).
- 6) L. F. Kuyper, et al.: *J. Med. Chem.* **25**, 1120 (1982).
- 7) K. Appelt, et al.: *J. Med. Chem.* **34**, 1925 (1991).
- 8) M. D. Varney, et al.: *J. Med. Chem.* **35**, 663 (1992).
- 9) P. Y. S. Lam, et al.: *Science* **263**, 380 (1994).
- 10) A. L. Swain, et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 8805 (1990).
- 11) P. J. Loll, D. Picot and R. M. Garavito: *Nat. Struct. Biol.* **2**, 605 (1995).
- 12) 高杉 潔: *医薬ジャーナル* **35**, 2475 (1999).
- 13) R. G. Kurumbail, et al.: *Nature* **384**, 644 (1996).
- 14) T. D. Penning, et al.: *J. Med. Chem.* **40**, 1347-1365 (1997).
- 15) B. A. Katz, et al.: *Nature* **391**, 608 (1998).
- 16) 松尾 洋: *Bioベンチャー* **2**, 61 (2002).
- 17) K. Palczewski, et al.: *Science* **289**, 739 (2000).
- 18) S. W. Wright, et al.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 17 (2001).
- 19) S. W. Wright, et al.: *J. Med. Chem.* **45**, 3865 (2002).
- 20) P. H. Carter, et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 11879 (2001).