

化合物ライブラリーの基盤構築とタンパク質制御技術の開発

代表機関：東京大学大学院薬学系研究科／生物機能制御化合物ライブラリー機構
代表研究者：長野哲雄

背景

- タンパク質に結合して、その活性を制御する化合物は、タンパク質の機能の研究に役立ち、創薬につながる
- 化合物を集めたライブラリーがあると、制御化合物を効率的に探索できる
- 米国や韓国では国が大規模ライブラリーを構築している

成果

- 20万種類の化合物を収集し、ライブラリーを構築した。
- 多くの研究者が本ライブラリーを利用し、ナノモルレベルの活性を有する制御化合物を10個以上発見。動物試験や前臨床試験に進んでいるものもある

タンパク質のはたらきは、タンパク質に結合する低分子化合物によって、抑えられたり、活性化されたりします。数ある化合物の中から、こうした化合物を見つけ出すことができれば、タンパク質のはたらきを制御するのに使えます。特に、病気に関係するタンパク質のはたらきを制御するものは、医薬品の候補として重要です。そこで、私たちは、さまざまな化合物を集めた「化合物ライブラリー」を構築しています。

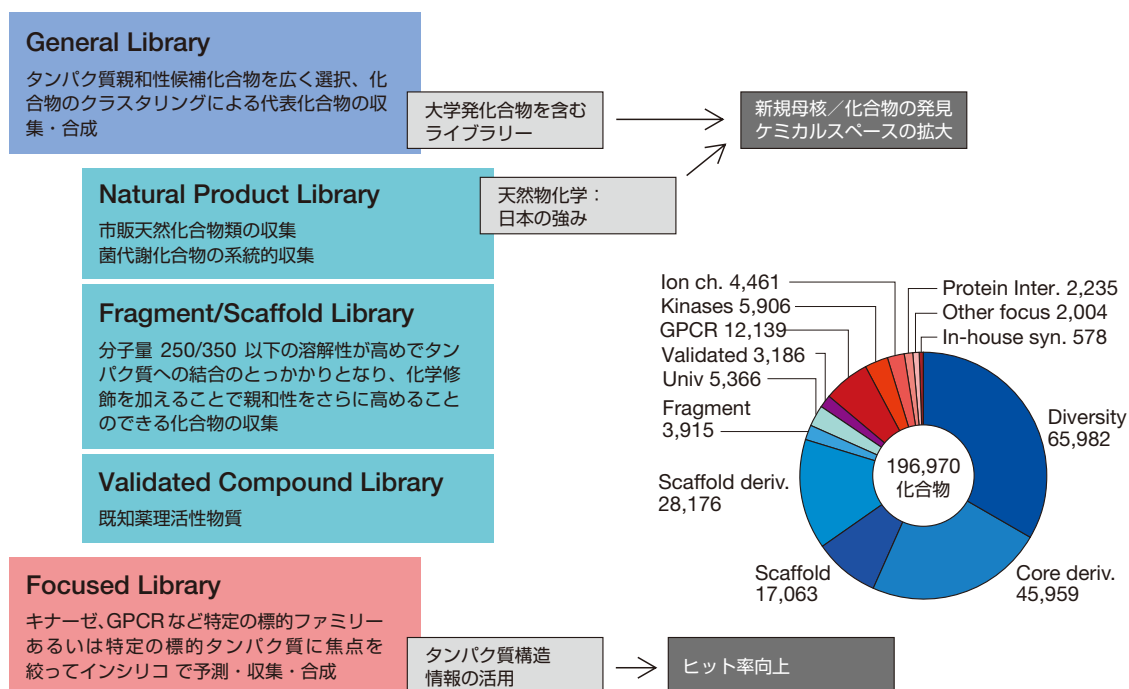
これまでに約20万種（2010年3月現在）の化合物を収集しました。市販化合物の中から選択したほか、大学が所蔵していた化

合物、新たに合成した化合物も含まれています。これらの化合物は、収集の基準によっていくつかのライブラリーに分かれています。探索を効率的に開始できるよう、20万種の中から9600種類の「精鋭」を選んだコア・ライブラリーも構築しました。また、立体構造が既知あるいは推測可能なタンパク質については、コンピューターの中でタンパク質の構造に化合物をあてはめてみる「インシリコスクリーニング」によって、結合しそうな化合物を絞り込んでから、それらの化合物の実物を収集してライブラリーを構築しました。このライブラリ

ーから、実際に制御活性をもつ化合物が見つかっています。さらに、人類はこれまでに活性化化合物を天然化合物から数多く見いだしてきたことから、天然化合物の収集も行っており、特に糸状菌や放線菌による代謝化合物を系統的に収集しています。

一方、制御活性をもつ化合物を実験で見つけ出す「ウェットスクリーニング」の技術開発にも取り組んでいます。希少な化合物を用いて探索が行えるように、化合物のアレイを作製してスクリーニングを行う技術を確認しました。また、膜タンパク質が細胞内で動くようすを追跡できる新しい蛍光プローブも開発しました

これまでに本プログラム内の14チームに対して、ライブラリーから44万サンプル（2010年9月現在）の提供を行っており、必要に応じてスクリーニングの支援もしています。また、プログラム外の研究者に提供する体制も整え、55万サンプル（同）の提供を行っています。今後もより多くのユーザーが効果的に利用できるシステムの構築に努めたいと思っています。



化合物ライブラリーの2010年3月末における構成。図版提供：長野哲雄