

## 創薬における SBDD のインパクト

エーザイ株式会社 創薬技術研究所 主幹研究員 千葉 健一

創薬のターゲットは生体内の様々な物質や生体外から進入する微生物等、多種多様である。しかしながらヒトゲノム解読完了後のいわゆる「Post Genome Era」における創薬ターゲットの主演はまさしく蛋白質であり、その構造解析に向けた日米欧の国家プロジェクトの進行は、おそらくそう遠くない将来、ある蛋白質をターゲットと定めた場合、その構造が既に解かれてしまっている「Protein structure era」がやってくることを意味している。創薬ストラテジーとしておそらく中心的な考え方は、低分子化合物での蛋白質機能制御であると思われるが、その場合、蛋白質の構造がその機能と同様に創薬における重要な情報になりえることは論をまたないであろう。

そのような背景のもと、弊社では昨年 SBDD グループが立ち上がり、本誌の企業研究室紹介にも概要を掲載させていただいた。そこで今回は、これまで約1年半活動してきた感想を以下に述べさせていただく。なお、私自身はこれまで薬理研究を行ってきた門外漢であり、いささか稚拙な内容であることをご容赦いただきたい。

構造解析をはじめた当初は、構造が解かれるだけで興奮し、予測と異なった結果であった場合は、まさに目から鱗が落ちる思いであった。しかしその後、構造解析が軌道にのってくると、「なぜ？ どうして？」という疑問、解けばとくほどわからなくなる感覚に襲われた。蛋白質側のフレキシビリティ、水分子の介在、など予測の難しい現象を目の当たりにしたり、化合物の活性値との整合性に悩んだり、構造を解くことによって初めて直面する問題があることを知り、構造解析はゴールではなくスタートなのだ、という思いを新たにした。

一方、プロジェクトメンバーとのディスカッションの中では、彼らの SBDD にかかる期待が本当にひしひしと伝わってきた。創薬のスパンは最低でも10年の長きを要する持久戦であり、しかもハードルは数多くそして高くなるばかりである。構造情報はそのようなアゲインストな空気の中、ひさびさに明るい、ポジティブな情報である。それがケミストを刺激し、創造的なアイデアを生むことを願ってやまない。また、化合物との複合体結晶構造は、いってみれば作用メカニズムの究極の姿であり、それが明確に目で見えることは、ケミストのみならずバイオリジストを含むプロジェクトメンバー全員に想像以上のインパクトを与えることを体験した。

以上、グループ立ち上げから今日までの我々の歩みを述べてきたが、SBDD という非常にクールでラショナルな響きとは程遠いのが現状である。しかし私は、SBDD のインパクトは実は研究者にチャレンジする勇気を与えるという非常にウェットな部分なのではないか、と感じている。もちろん我々のアプローチが真理に向かって着実に歩んでいるということが前提であり、そのために一層自身の技術を磨かなければならないが、それは非常に価値のあることだと確信している。

# Impact of SBDD on Drug Discovery

Kenichi Chiba

Discovery Technology Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

Drug targets are diverse biological molecules ranging from various internal molecules to invading microbes. However, with the completion of decoding the human genome, the so-called "Post Genome Era", the disease-associated proteins have become the leading choice as the possible drug targets. The recent progress in the national projects for the structural analysis in the U.S., Europe and Japan, mean that the new era in which 3D structures will be available for all drug targets, the "Protein structure era" would not be far away. The functional regulation of the target protein by the small molecule is considered to be the main strategy for drug discovery and in such a situation, there is no doubt that the structural information of the target protein will be of great importance.

Under such circumstances, our SBDD group was formed last year, and the group overview was also introduced in this journal. Here, I would like to present my personal impression after a year and half of activity of our group. Since my background is pharmacology and I am only a layman for SBDD field, I apologize beforehand for the lack of detail in the content.

When we first started the structural analysis, even just solving the structure got us excited. In the case where the result differed from what we had predicted, then it was like seeing a new light. However, as the work got on the track, we then faced the dilemma of trying to answer the "Why and What" question rose from an interaction mode. We were amazed by the flexibility of proteins and the important role of water molecules, both of which are very difficult to estimate, and were troubled by the inconsistency of SAR, and again recognized that structural analysis is only a start and not a goal.

On the other hand, on having a discussion with the project members, it is all too obvious to feel their high expectation for SBDD. The drug discovery process is time consuming that usually takes more than ten years and the hurdles that need to be overcome are always increasing. In such a tough atmosphere, the structural information has become a blight and positive information in a long time. We sincerely hope that our information inspires each chemist in creating an innovative idea. Furthermore, the complex structure of a compound and its target protein clearly shows its mode of action, and we have experienced that being able to see clearly by your own eyes, had more than expected impact not only on chemists but also on biologists as well.

So far, I have described the current status of our group that is still in an infant stage. The SBDD is far from the cool and rational image it seems to be and I feel that the impact of SBDD might actually be more personal in which it gives researchers courage to challenge. Of course, it is on the assumption that every step is taken to get to the truth and we need to improve our technology further. However we strongly believe that it is worth the effort.