

別紙10 (補足資料)

サブテーマ名：共同研究全般にわたるデータベース構築・管理 小テーマ名：バイオインフォマティクスの手法を用いたデータマイニング (2) 「長鎖遺伝子産物に相互作用する化合物探索」
サブテーマリーダー (所属、役職、氏名) 千葉県産業振興センター (研究員) 甲賀弘、村上 雅利 研究従事者 (所属、役職、氏名) 千葉県産業振興センター (研究員) 村上 雅利 千葉県産業振興センター (事業総括) 山藤 清隆
研究の概要、新規性及び目標 ①研究の概要 第一ステップ：mKIAA および KIAA 長鎖遺伝子産物(タンパク)に対して、 <i>in silico</i> 技術を用いた相互作用する化合物探索を行う。デザインした化合物は、 <i>in vitro</i> アッセイできる十分量を合成する。化合物の探索モデルにアッセイ結果をフィードバックし、モデルを最適化し、再度化合物デザイン、および合成を行う。その再合成した化合物に対しても同様に <i>in vitro</i> アッセイを行うことで、ヒット化合物を導き出す。なお、本小テーマは、地域結集型共同研究事業の成果による事業化・企業化を目的に実施する。 第二ステップ：第一ステップで得た <i>in silico</i> 技術を用いた相互作用する化合物について探索を行い、ヒット化合物を導き出す。具体的には、デザインした化合物は、 <i>in vitro</i> アッセイできる十分量を合成する。化合物の探索モデルにアッセイ結果をフィードバックし、モデルを最適化し、再度化合物デザイン、および合成を行う。その再合成した化合物に対しても同様に <i>in vitro</i> アッセイを行うことで、ヒット化合物を導き出す。 ②研究の独自性・新規性 KIAA 長鎖遺伝子産物(タンパク)に対して、 <i>in silico</i> 技術を用いた相互作用する化合物探索を行うことにより、短時間で候補化合物を得ることを可能とする技術開発を行うことにより、従来の方法から乱せなかったヒット化合物の探索を可能とする。本小テーマはテーマ1で取得したマウス長鎖cDNA クローン、塩基配列の解析結果、並びにテーマ2の抗原、抗体等の研究成果、テーマ3のDNAアレイの解析結果を相互に関連を持たせつつ同一のデータベース上に集約するという観点で、他の全てのテーマを統合する位置にある。 ③研究の目標 (フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に) フェーズⅡ (H17-H18) : <i>in silico</i> 技術を用いた相互作用するバーチャル化合物探索 (H17)。デザインした化合物を、 <i>in vitro</i> アッセイできる十分量を合成しヒット化合物を導き出す。 フェーズⅢ (H18. 11.25事業完了日以降) : 地域費用にて、製薬企業等に提案出来るデータの取得を試みる。得られたヒット化合物の身体検査を実施し事業化・企業化について可能性について検討する。
研究の進め方及び進捗状況 (目標と対比して) mKIAA および KIAA 長鎖遺伝子産物(蛋白質)について創薬候補遺伝子という観点からスクリーニングを実施し、キナーゼドメインを持つ候補遺伝子 KIAA 1 種を得た (目標達成)。 候補遺伝子 KIAA 1 種について、 <i>in silico</i> 技術を用いた相互作用する化合物探索を実施し、次に、母核ごとに多様性もつ複数化合物をデザインし、特許に抵触しない新規の母核 12 種を得た。 デザインした化合物 (最大 80 種) について、 <i>in vitro</i> アッセイできる量 (5 mg, 純度 90%以上) を目標として合成した。次に、標的 KIAA 蛋白質とリガンドの相互作用等を <i>in vitro</i> アッセイで解析し、阻害活性を示す化合物の選別を行った。 母核 12 種を基にして目標化合物数を上回る 93 個の化合物を合成した。母核 12 種をは複雑な構造を持つものが多く、Pyrazole 環や芳香環を複数持ち、通常 2~3 ステップ数程度の反応ステップ数で合成できる化合物ライブラリーと異なり、5 ステップ以上要する化学ライブラリーの合成を行うことを余儀なくされた。このため合成過程での精製のステップ数が増加し、どんなに精製の効率を上げて、効率よく不純物が取り除くことができず、結果として一部の化合物で、目標とする純度 90%以上純度に満たない化合物があった。そのなかで、合計 80 個を最大個数として <i>in vitro</i> アッセイにより活性を測定して評価を行った。その結果、3 化合物に候補遺伝子 KIAA 遺伝子産物に対してキナーゼ活性阻害が認められた。それら陽性化合物 3 種について、純度向上を図り、より正確な評価結果を求めて評価を継続中。

<p>主な成果</p> <p>具体的な成果内容：</p> <p>特許件数： 0 論文数： 0 口頭発表件数： 0</p>
<p>研究成果に関する評価</p> <p>1 国内外における水準との対比</p> <p>従来は、1)ノックアウトマウス作成などの機能解析、2)大量の化合物ライブラリーをスクリーニングするハイスループットスクリーニングの2段階で医薬品候補化合物探索が行われており、コスト負担が大きかった。本技術は、比較的 low コスト、かつ効率的に新規分子を創薬ターゲットとする医薬品候補化合物を製品化できる利点を有する。</p> <p>2 実用化に向けた波及効果</p> <p>本方法を用いることにより、KIAA分子のcDNAクローンから発現させた蛋白質とバイオインフォマティクス解析にて、難治性の疾患例えば癌疾患との関連が予想される機能未知KIAA分子と相互作用する化合物を探索し、その化合物を用いた実験にてKIAA分子の機能を明らかにすることが出来るようになる。探索した化合物は、KIAA分子を新規ターゲット分子とする医薬品候補化合物、もしくは試薬として製品化が可能となる。</p>
<p>残された課題と対応方針について</p> <p>本小テーマ「長鎖遺伝子産物に相互作用する化合物探索業務」にて、プロトタイプ手法として化合物デザイン手法を確立した。これにより、新規創薬ターゲット分子、および新規医薬品候補化合物を短時間にて見出す手法が検証できた。確立した長鎖 cDNA 発現産物に対するバーチャル化合物検索技術を技術要素に含むデータベース作成等の成果に基づき、遺伝子産物と化合物のセット並びに抗体・遺伝子・及び低分子化合物を用いた医学・薬学研究または臨床用ツール等の提供を行い、プロジェクト成果物のデータと化合物をセットとした商品化を目指したい。</p>
<p>代表的な設備名と仕様 [既存 (事業開始前) の設備含む]</p> <p>JST負担による設備：大容量ワークステーションなど</p> <p>地域負担による設備：大型コンピューターシステムなど</p>