

Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™



創薬におけるNMRへの期待 biomolecular NMR を中心に

2024年12月16日

第一三共株式会社・参事

創薬産業構造解析コンソーシアム・代表

半沢宏之

創薬産業構造解析コンソーシアム

- * 蛋白質構造解析コンソーシアム(2001年22社でスタート)

 - Spring-8に建設した専用ビームラインを運用

 - 10年間活動。ビームラインは理研へ譲渡

- * 創薬産業構造解析コンソーシアム

 - 2012.4発足

 - spring-8等の大型施設に関する情報・意見交換

 - 2024年10月 15社

 - 4つ Working Group (放射光、bioNMR, クライオ電顕、低分子)

*12社参加

*主な活動

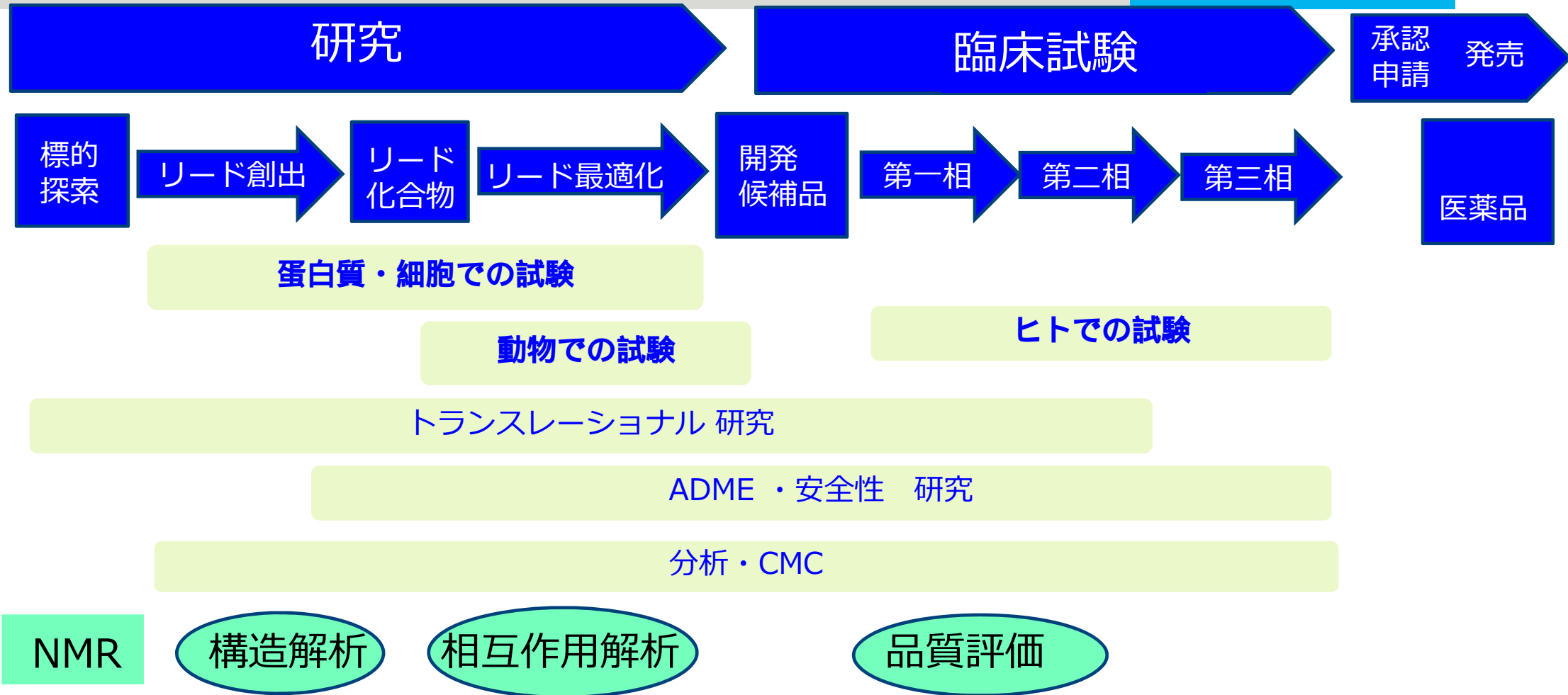
NMR測定のtips 等 アカデミア（次世代NMR-WG） 質疑・講義など

NMRソフトウェアに関する意見交換

*参考

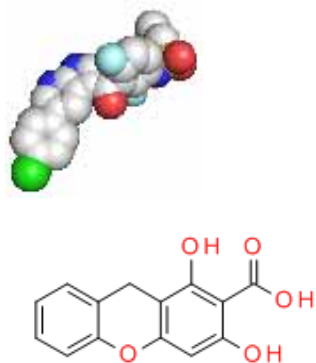
NMRプラットフォーム使用経験 ～ 6社程度

医薬品開発の流れ（低分子医薬を例に）



創薬のトレンド：モダリティの拡大

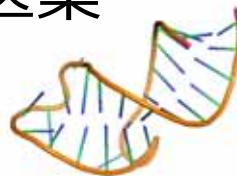
低分子



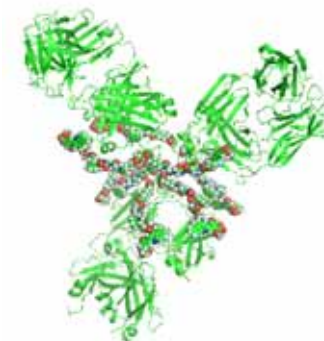
抗体



核酸医薬



抗体-薬物複合体



細胞治療
再生医療

NMRも

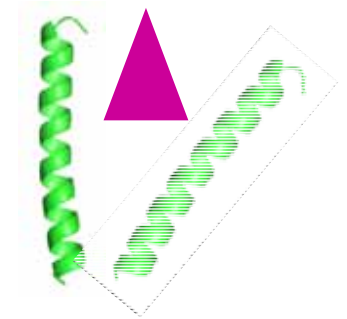
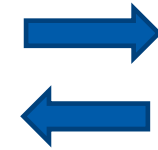
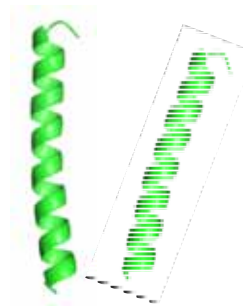
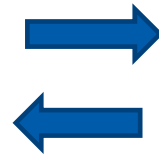
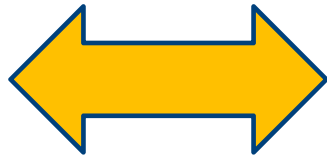
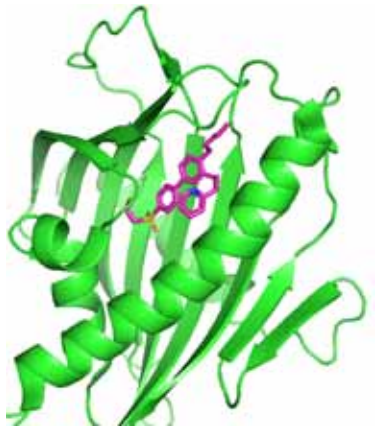
高分子測定
への期待

立体構造確認手法
への期待

Biomolecular NMRの役割 : 相互作用解析、動的な構造

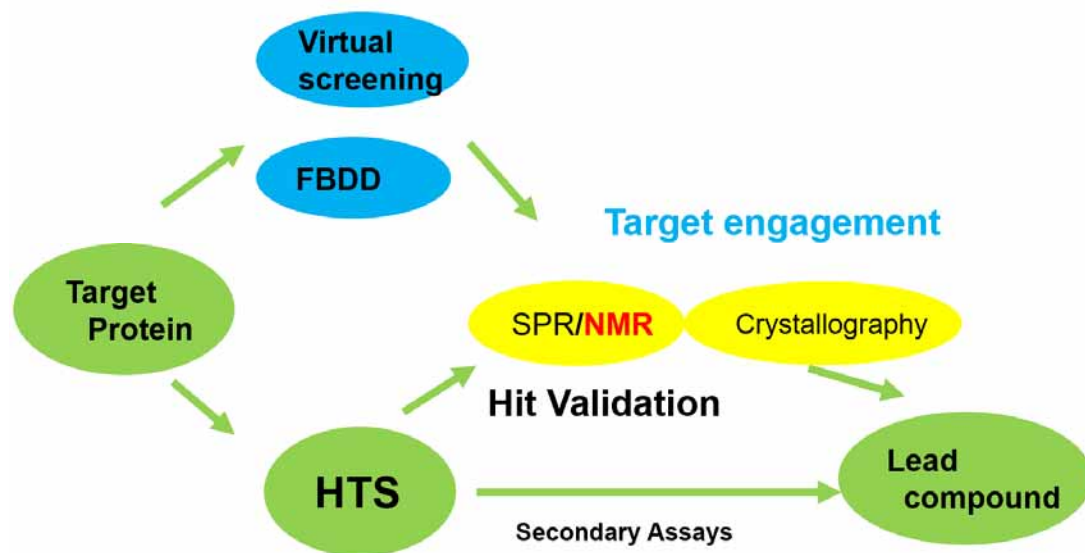
X線結晶解析
クライオ電顕

NMR



PUF60へのFBDD事例

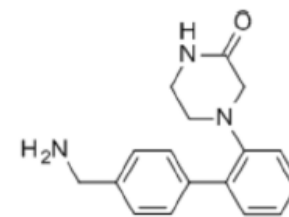
NMR in Lead discovery



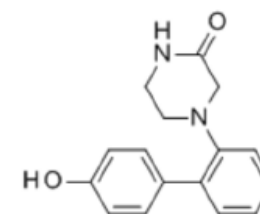
初期探索では
さまざまな物理化学的な手法で
Hit Validation

SPRで フラグメントスクリーニング

NMR, ITC, X線結晶解析で
hit validation



DS89092425



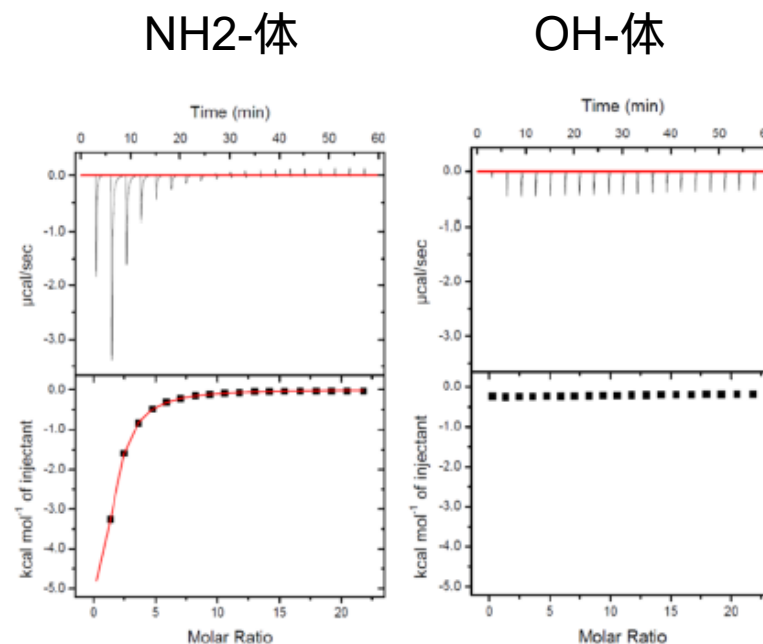
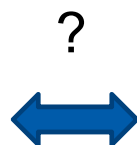
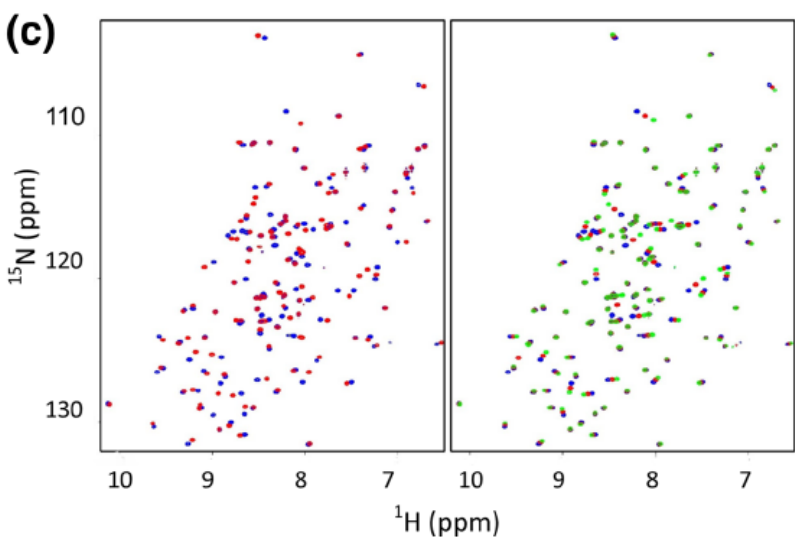
DS37580150

PUF60へのFBDD事例

J.Biomol NMR (2020)74,501-508

NH2-体

OH-体



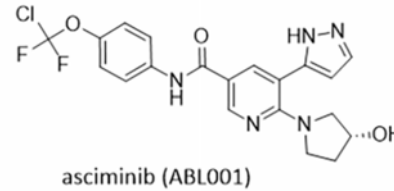
NMRは 両化合物でシフト

ITCは NH2-体のみ
熱発生

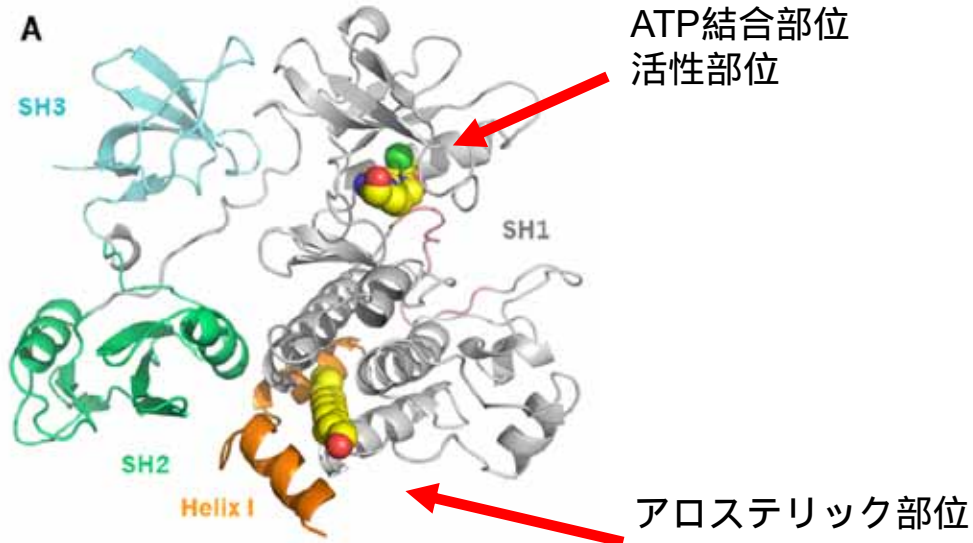
NH2 体のみ
Salt Bridge

動的構造を利用した創薬の事例 (海外)

ノバルティス社のアシミニブ
 CML(慢性骨髄性白血病)
 BCR-ABL アロステリック阻害
 FDA,日本でも承認

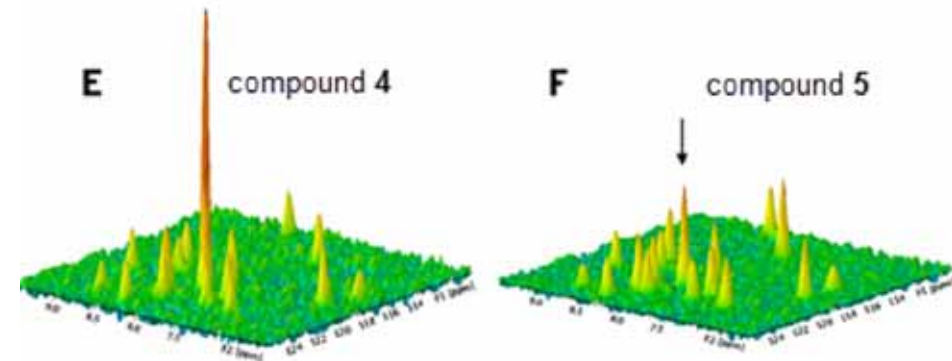


J.Med.Chem (2018)61,8120-8135



Kinase domain の ¹H-¹⁵N HSQC

コンフォメーションのスクリーニング



外部の大型施設利用の拡大

X線結晶解析



スパコン・クラウド



<http://www.spring8.or.jp/>
Jsprin8 HP より

NMRも

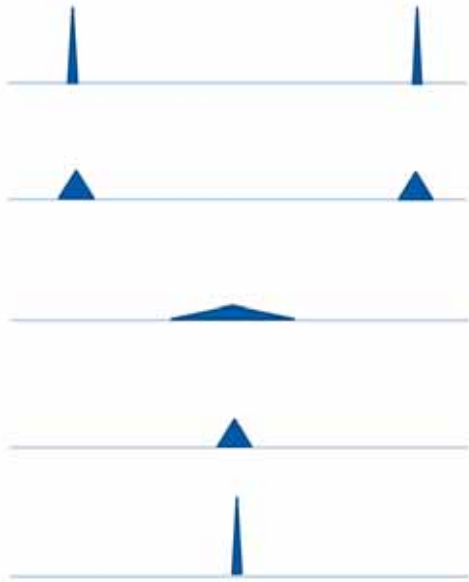
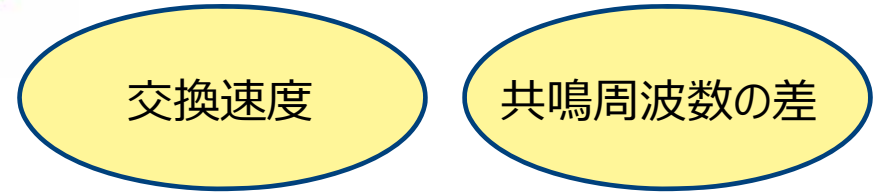
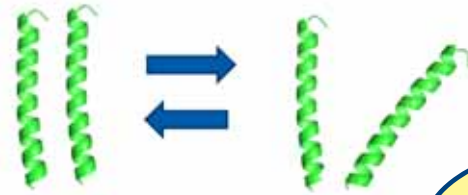
ほとんどの企業は600MHzまで。
高磁場NMRは 外部で。

リモート測定も！

溶液試料送付、相互作用解析は“用事調製”

参考) 超高磁場への期待

動的な構造解析
交換のある系のNMR



高磁場の効果
単に感度だけでなく
観測できる運動が 広がる

その他 PF事業への要望（ bioNMR-WG からも意見徴集）

- * 申し込み手続きは簡単だと良い。 幾つかの施設があるので共通の申し込み？
料金は安いと活用が進むと思う。
装置の空き情報をWebで確認でき迅速に測定ができると良い
各施設の情報(装置、測定可能核種など) をまとめて確認できると良い。
- * 人材育成
bio-NMR の人材は少ない。教育の機会。
汎用的な実験手法の提供（Webなどで）
- * NMRは “感度”：更なる高感度を目指して欲しい。

謝辞



第一三共 モダリティ第一研究所
滝沢 剛

創薬産業コンソーシアム
bio NMR部会 の皆さん

横浜市立大学
西村 善文
栗田 順一
平尾 優佳