

# 「低分子」の能力を引き出すスクリーニング

樽井 直樹

株式会社SEEDSUPPLYは、2017年8月に武田薬品工業株式会社（以下、武田薬品）から独立した会社である。結合を指標にした化合物スクリーニングと標的タンパク質同定を事業の柱とし、国内外の製薬企業を中心にビジネスを展開している。

## 創業の経緯

**創業プロセスの改良への思い** 長らく初期創業プロセスを担当していた。その時、感じていたのが、プロセスの効率の悪さである。標的タンパク質が決まり、アッセイ系を構築し、ハイスループットスクリーニング（以下、HTS）を行うシーケンシャル型である。必ずしも、思うようなヒット化合物が得られるわけではなく、その場合、その標的タンパク質のプロジェクトは中止となる。もし、標的タンパク質が決まった時点、あるいは標的タンパク質候補を選択するアイデアの段階で、ヒット化合物が存在していれば、簡単な予備実験を伴う検証を行うことができ、見極めが速くなる。いわゆるリーンスタートアップ型へと移行でき、研究効率が向上するはずである（図1）。

しかし、通常のヒット創出方法では時間、コストの両面から実行は難しい。特に基質やリガンドが不明な標的タンパク質、ハイスループット化が難しいアッセイ系の一つひとつ対応している数百、数千の標的タンパク質に対してヒット化合物を得ることはほぼ不可能である。そこで考えついた結論が、一つのアッセイ法であらゆる標的タンパク質に対応する方法、すなわち「結合」を指

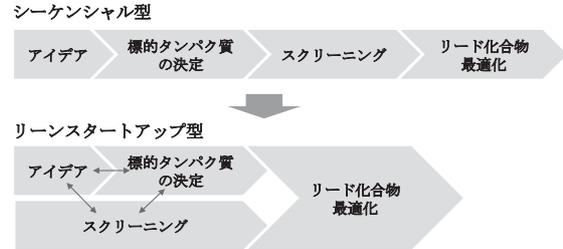


図1. 創業プロセスの改良

標にしたアッセイである。

2013年当時、結合を検出する方法は表面プラズモン法、サーマルシフトアッセイ、affinity selection mass spectrometry（以下、ASMS）、カロリメトリー法などがあった。いずれも一長一短があり、新たな技術開発も視野に入れ、検討に入った。最新の技術を持つ半導体ベンチャー企業やアカデミアとの開発検討、共同研究を行ったが、最終的にはASMSを改良した技術が残った。この技術については後述する。この技術を利用することにより年間数百以上の標的タンパク質に対しての数十万化合物からのスクリーニングをわずか数人で実施できるようになった。

**創業への思い** 創業にあたっては二つの思いがあった。当社は武田薬品で実施されたベンチャー企業設立を支援するアントレプレナーシップベンチャープログラム（以下、EVP）により設立された会社である。EVPは武田薬品の技術および研究者とスタートアップ企業支援を組み合わせ、イノベーションとアントレプレナーシップの

## 株式会社SEEDSUPPLY

### <会社概要>

設立 2017年5月15日  
 代表 樽井 直樹（代表取締役社長）  
 資本金 80,750千円（2018年7月1日現在）  
 従業員数 6名（2018年7月1日現在）  
 事業内容 化合物および標的タンパク質のスクリーニング受託サービス  
 U R L <http://www.seedsupply.co.jp>  
 本社 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1

### <企業理念>

バインダーセクション技術を活用したイノベティブな低分子医薬品創出を通じて、豊かな健康社会の発展に貢献します。

促進を目指したものである。企業研究者なら、自分たちが持っている研究メソッドを世界中で試してみたい、と一度は思うことがあるかと思う。これが一つ目の思い。しかし、現実はそのような機会に恵まれることは稀である。今回、EVPを通してその思いが現実のものとなった。もう一つの思いは、武田薬品時代にタケキャブ®[一般名：ボノプラザンフマル酸塩、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（potassium-competitive acid blocker：P-CAB）と呼ばれる新しい作用機序の酸関連疾患治療剤で、 $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase（プロトンポンプ）を阻害する]の研究（HTS）を担当したことによる。ヒット発見から14年、上市され、知り合いの医学部の先生からタケキャブ®の評判を聞くと、それだけで元気が湧いてくる。「創薬」の成功とは研究者にどれだけの力を与えてくれるのか、同時に創薬を成功へと導くことが患者さんをはじめ、多くの人を幸福にできるかを改めて考えさせられる。この二つの思いを持って、効率の良い創薬プロセスを世に出し、創薬した。

### SEEDSUPPLY社の技術

**結合化合物のスクリーニング** 武田薬品ではASMSを2005年頃から検討し、当初、バイオケミカルアッセイによるHTSから得られたヒット化合物が標的タンパク質に結合しているかどうかを確認するために利用していた。しかし、ASMSのクロマトグラフィーでは可溶性タンパク質が対象で、可溶化が困難な膜タンパク質には対応できない。そのため、膜画分やマイクロソーム画分などを用いることができるクロマトグラフィーの開発を行い、その後、ハイスループット化、微量化を図り、通常のHTSと同程度以上の処理能力を有するようになった。その結果、完成したのがバインダーセクション技術である（図2）。

技術の詳細はノウハウとしているため、ここでは述べないが、結合を指標にした一つの方法であらゆる標的タンパク質に対してHTSが可能になった。スクリーニング方法を簡単に述べると、まず、化合物と標的タンパク質を混合し、分子ふるいを原理としたクロマトグラフィーを行う。分子量がより大きい標的タンパク質と結合した化合物が先に溶出され、結合した化合物を液体クロマトグラフィー質量分析法（以下、LC/MS）で分析すると、あらかじめ取得していた化合物パラメーターから同定できる。

**結合タンパク質のスクリーニング** ご存知のように標的タンパク質が不明な薬剤が存在する。また、近年、フェノタイプスクリーニングの増加で標的タンパク質の

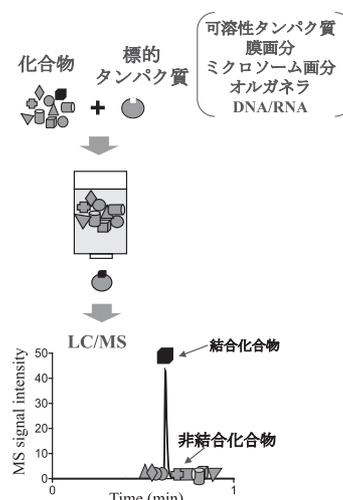


図2. 結合化合物スクリーニング法の概要

同定が重要になっている。従来の多くの同定法は化合物に対して何らかの標識を行う必要があり、手間を要することが多かった。さらに、制御に関わる分子の中には細胞での発現量がきわめて低く、細胞からの結合タンパク質単離が不可能なことも多い。一つ目の課題、化合物の標識についてはバインダーセクション技術を用いることで、二つ目の課題、低発現についてはタンパク質ライブラリを構築することで解決した。膜画分やマイクロソーム画分に対応できるバインダーセクション技術を利用すると、膜タンパク質も可溶化することなく、構造を保ったまま、使用することができる。すなわち、標的タンパク質が未同定な化合物Aに対して約18000のタンパク質を一つずつ混合し、クロマトグラフィーを行う。結合すれば、化合物AがLC/MSで検出され、結合タンパク質として同定される（図3）。

### SEEDSUPPLYの目指す創薬

表題にあるように当社の目指すところは低分子医薬品の創出である。近年、低分子医薬品創出の成功確率は下がり続け、同時に各製薬会社とも他のモダリティー（低分子医薬品、ペプチド医薬品、核酸医薬品、バイオ医薬品などの医薬品の構造・製造方法による分類）へのシフトも進んでいる。低分子医薬品研究は少し旗色が悪いようであるが、先述したようにアイデアの段階でヒット化合物がある標的タンパク質が分かっていたら、より効率良く研究を進められる。ツール化合物として創薬標的のバリデーションに利用できることもあれば、従来のアッセイ法ではHTSが難しかった標的タンパク質に対しても結合化合物情報を提供できる。また、結合化合物情報から合成研究の進めやすさも予測できる。これらの情報

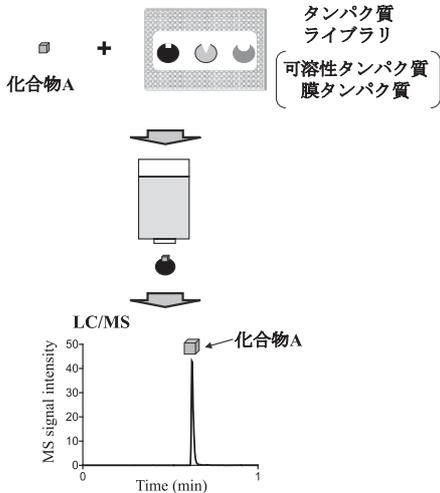


図3. 結合タンパク質スクリーニング法の概要

を早期に利用し、「標的タンパク質を決めてからHTSを行い、ヒット化合物を得るというプロセスではなく、ヒット化合物を有する標的タンパク質の中から創薬に適した標的タンパク質を選ぶプロセス」に変えることによって、低分子化合物の能力を最大限引き出せる創薬プロセスを確立したいと考えている。そのため、特定のターゲットクラス、たとえば、300以上のGタンパク質共役受容体（以下、GPCR）に関するスクリーニングデータをすでに取得している。オーファンGPCRの場合、結合化合物があれば、研究速度は上がる。当社では20種類のオーファンGPCRに対する結合化合物を取得している。また、他のターゲットクラス、あるいは有望と思われるターゲットでもスクリーニングが進行中であり、有用なデータが揃いつつある（図4）。

低分子の能力を引き出すためのもう一つの手法が結合タンパク質のスクリーニングである。スクリーニングの対象となるターゲットが少なくなっており、細胞を使ったフェノタイプスクリーニングが増加傾向にある。siRNAライブラリなどが利用されるが、創薬標的としての評価を考えると、化合物ライブラリを用いた方がより近道である。しかし、得られた化合物のフェノタイプとターゲット（作用）分子の関係が明らかにならず、研究が滞ることがしばしばある。当社の方法では従来の方法に比べて容易に結合タンパク質を選別でき、標的タンパク質の同定という「プロセスのボトルネック」を解消できる。

### ビジネス展開

現在のところ、当社はベンチャーキャピタルなどから

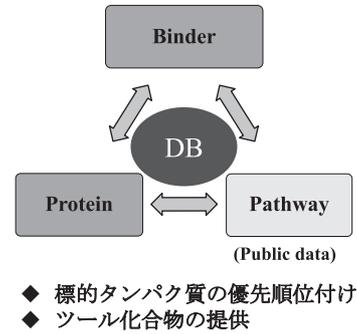


図4. データベースの構築と活用

の投資は受けていない。武田薬品からの出資（19.9%）のみであり、受託で得られた利益をもとに共同研究・開発を考えている。

**委託先企業として** 製薬企業などから委託を受けて、標的タンパク質に対する結合化合物と標的タンパク質未同定の化合物に対する結合タンパク質のスクリーニングを行っている。すでに情報を保有する標的タンパク質に対しては短期間で情報を提供しており、効率的な創薬に役立てていただいている。

**強みを活かした共同研究** 当社が提案する「結合化合物情報による標的タンパク質の選択」を試してみようと思われる企業との共同研究を積極的に図っていきたいと考えている。また、従来のHTSでは実施が難しい標的タンパク質を対象にアカデミアとの共同研究を開始している。その一つは国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬戦略部が支援したテーマ「SWI/SNF complexとNF-κBに対する阻害剤の探索（課題番号：DNW-15003）」（千葉大学・伊庭英夫特任教授）である。これは新しいNF-κB阻害薬を指向したテーマで、当社はこのテーマを導入し、当社の技術を用いて標的タンパク質に結合する化合物を早期に発見した。それらの化合物を用いて創薬標的のパリテーションが行われ、さらに研究が進められている。この研究は当社の技術がもっとうまく活用できた成功例であり、今後もこのような産学連携に積極的に取り組んでいきたい。

**ロシアでのビジネス** 武田薬品時代の部下（ロシア人）がロシアに戻り、ロシアで営業活動や共同研究先の探索を行っている。同時にJETROの支援を受けて、ロシアでの展開を模索している。もちろん、海外展開をロシアのみに集中しているわけではなく、欧米企業の方が比重は高い。現地で人脈を持つ者がいると「話は早い」ことは確かであり、創薬未開の地で当社が考える初期創薬プロセスがどこまで受け入れられるかを試してみたい。新たに初期創薬市場が形成されれば、やりがいがある市

場になることを期待しつつ、その先鞭をつけたいと考えている。

### 若い研究者の方々へ

創業したばかりで、ベンチャーでの経験より大きな組織での経験の方が圧倒的に多いので、これから創業する方へのメッセージを語れるほどのものはない。創業して感じたことは「新薬を患者さんに届ける」という点から見れば、その一部を当社に担当させてもらっており、「決まった方向にいかにかうまく進めるか」ということでは今まで培ってきた経験が非常に役立っている。もちろん、会社を運営するための諸々の作業は必要であるが、その多くは外部の専門家（弁護士、税理士など）に任せることが可能であり、その方が効率は良い。当たり前であるが、もっとも重要なのはお金の管理であり、誰が何にお金を使っているか（何を買ったか）、それをすぐに分かるようにしておけば、研究の方向性を含め、全体は管理できる。

ほとんどの読者は大きな組織で働く研究者と思うが、「決まった方向に進む」ことをいかに効率的に行うかは組織がどうであれ、同じことと思う。最終的には自らが考え、行動するのみであり、小さくてもよいので「成功

体験」をたくさん積むことが重要と思う。そのために良い目標をどう立てるかにあると思う。やりたい仕事とやりたくない仕事を比べると労働効率が9倍異なるそうである。どんな仕事でもいかにやりたい仕事に変化させるかは、目標の立て方にかかっていると思う。創業してみても、以前のように大企業で働く場合と唯一違うと感じたことは、目的遂行のために一緒に働く人、また、相談できる人が違うことである。大企業に属していると社外の方への相談は限定される。私の場合、武田薬品時代に多くの製薬企業の方と知り合いになる機会があり、その方々を通じて、当社の技術をご紹介することができた。また、異分野の学生時代の友人、武田薬品のOB、武田薬品時代に一緒に仕事をさせていただいた企業の方々も当社にご協力を頂いており、人との繋がり的重要性を痛感している。

そして、この技術とスクリーニングシステムは私が生物分子研究所長時代に研究所の約20%の方々に協力を仰ぎ、完成したものである。一緒に創業に加わってくれた人とともに、協力してくれた方々への感謝の気持ちで一杯である。

これからベンチャーを立ち上げる方だけでなく、大きな組織で働き続ける方への参考になれば幸いである。