

## 新型コロナウイルス感染症の治療薬設計に役立つウイルスタンパク質と治療薬候補化合物の相互作用データを公開

理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター制御分子設計研究チームの本間光貴チームリーダー、星薬科大学薬学部の福澤薫准教授らの共同研究グループは、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）タンパク質と治療薬候補化合物の分子間相互作用を「フラグメント分子軌道法（FMO法）」で計算し、データを、世界中の創薬研究者が自由に利用できる「FMOデータベース（FMO DB）」（<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>）にて、4月17日に公開しました。

COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2のゲノムには、ウイルス粒子を形作るタンパク質と、ウイルスゲノムの複製やウイルスタンパク質の成熟に関わる酵素などがコードされています。これらのタンパク質を標的とした治療薬開発のための基礎データとして、日本蛋白質構造データバンク（PDBj）のCOVID-19特集ページには、SARS-CoV-2が持つ約20種のウイルスタンパク質のうち9種について、ウイルスタンパク質単独あるいは治療薬候補化合物やヒト由来タンパク質との複合体の結晶構造（静的な立体構造）が131個登録されています。これらの構造データは治療薬開発に非常に有用な情報ですが、次の段階として、治療薬候補化合物がウイルスタンパク質とどのような相互作用を形成するときに強く結合するかを精密に計算して明らかにすることが重要となります。

FMO法は、量子化学（第一原理）計算により分子間相互作用を記述する手法です。今回共同研究グループは、PDBjに登録された131個の立体構造のうち、65個についてFMO計算を行い、治療薬候補化合物との相互作用（分子間にかかる引力、斥力などの力）を解析しました。図1に9種のタンパク質の構造を、図2にCH/ $\pi$ 軌道相互作用が重要な役割を果たしている治療薬候補化合物の拡大図を示します。これらのデータは、タンパク質量子化学計算値データベースであるFMO DBで公開され、ユーザーが、治療薬候補化合物がどのようなメカニズムで標的タンパク質と結合するかを精密に評価し、より強く標的に結合する効果の高い治療薬を設計する際に参考になります。

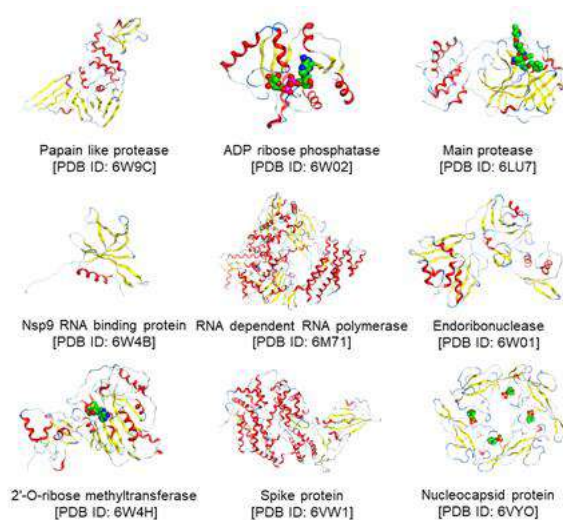


図 1 FMO 計算を実施した 9 種のタンパク質の代表構造

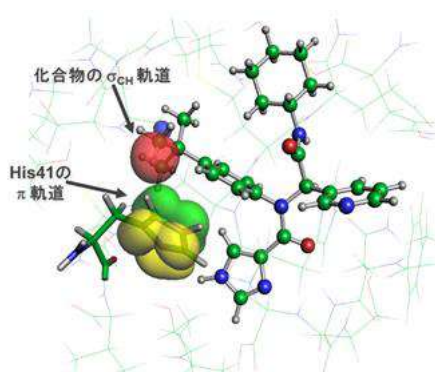


図 2 メインプロテアーゼと治療薬候補化合物が CH/ $\pi$  軌道相互作用を形成している様子  
ヒスチジン残基の  $\pi$  軌道（黄色と緑色）が、化合物の  $\sigma_{CH}$  軌道（赤色）と接近して引力相互作用を形成する。

共同研究グループは、ウイルスタンパク質と治療薬候補化合物との相互作用を解明するために、PDBj で公開された 131 個の結晶構造のうち 65 個に対して量子化学計算手法である FMO 法を適用し、精密な相互作用エネルギー値を明らかにしました。計算には理研の HOKUSAI、東京工業大学の TSUBAME3.0 および最先端共同 HPC 基盤施設の Oakforest-PACS を用い、量子化学計算用ソフトウェア ABINIT-MP を使用しました。

その一例として、代表的な標的タンパク質-治療薬候補化合物の複合体である、メインプロテアーゼ-治療薬候補化合物の FMO データ（相互作用データ）の詳細閲覧画面を図 3 に示

します。図3の上側が、構造データと計算の条件を示し、下のグラフは、治療薬候補化合物近傍のアミノ酸残基との相互作用についてエネルギー種別に表示しています。表示する範囲など、条件を変化させて見ることができます。

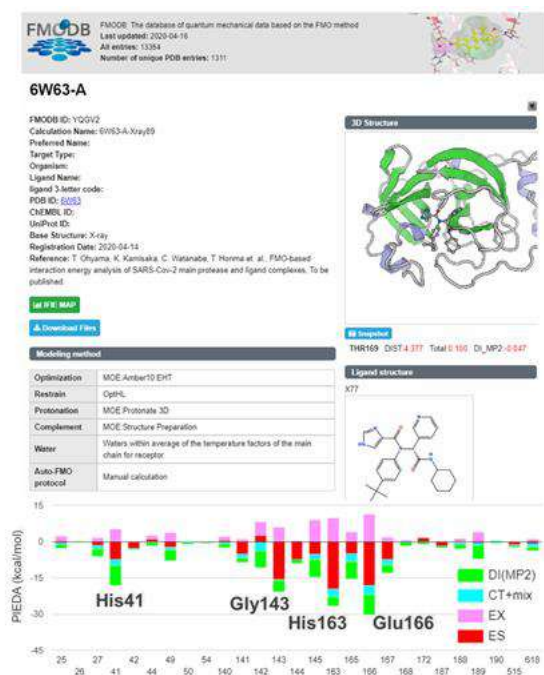


図3 FMO データベース(FMODB)におけるメインプロテアーゼと治療薬候補化合物の相互作用データの一例

日本語発表原文 <https://www.amed.go.jp/news/20200417-02.html>

文 JST 客観日本編集部