

新型コロナウイルス複製を阻止する作用メカニズムを解明

東京工業大学情報理工学院情報工学系の関嶋政和准教授を中心とする、同大学物質・情報卓越教育院の安尾信明特任講師、筑波大学医学医療系生命医科学域の吉野龍ノ介助教の研究グループは、スーパーコンピュータTSUBAME3.0を用いた分子動力学シミュレーションにより、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の複製に関わる酵素「メインプロテアーゼ」の機能を阻害する治療薬の候補となる化合物が満たすべき、ファーマコフォアのモデリングに成功した。またメインプロテアーゼを標的とする医薬品候補である α -ケトアミド阻害剤[参考文献]を用いて、このファーマコフォアが正しいことを確認した。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬探索では、既存の上市薬もしくは治験の一部を通過した薬をベースに薬剤候補を探索するドラッグリポジショニングという手法が取られており、安全性や開発期間の短縮が期待されている。本研究で明らかにしたファーマコフォアは、既存薬の探索だけでなく、新規の薬候補化合物の探索にも応用できる点で重要な成果だといえる。

今後は、このファーマコフォアに基づき、シミュレーションと統計的機械学習などの人工知能（AI）や生化学実験を組み合わせたスマート創薬によって、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬候補となる具体的な化合物探索を目指していく。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、2019年12月に中国・武漢で出現し、パンデミックを引き起こした。その後、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染者数は2020年8月初旬に1,800万人を超え、今も感染が拡大を続けるなか、世界中で治療薬の探索が続いている。従来、SARSウイルス（SARS-CoV）の複製に関わるメインプロテアーゼに対して、ペプチド様抗HIV-1薬が有効であることが報告されていた。SARS-CoVとSARS-CoV-2の間には密接な系統的關係があるため、これらのメインプロテアーゼは多くの構造的・機能的特徴を共有している（図1）。そのためペプチド様抗HIV-1薬はSARS-CoV-2でも、メインプロテアーゼを標的とする薬剤の候補として考えられているが、SARS-CoV-2のメインプロテアーゼの原子レベルでの作用機序はこれまで明らかになっていなかった。

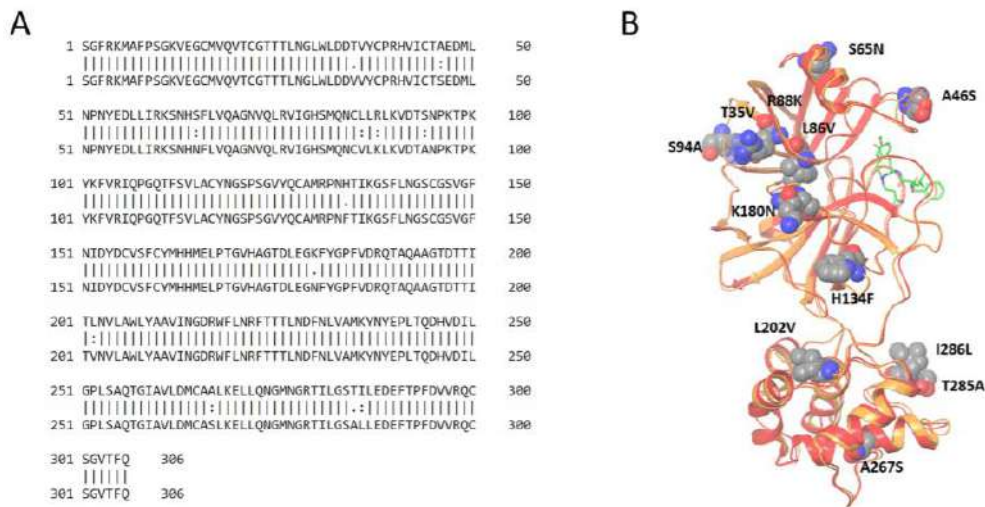


図1. SARSウイルス (SARS-CoV) と新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のメインプロテアーゼのアミノ酸配列とタンパク質立体構造の比較。アミノ酸配列は96%同一。

本研究では、スーパーコンピュータTSUBAME3.0を用いて、1マイクロ秒の時間スケールでの分子動力学 (MD) シミュレーションを実施することで、SARS-CoV-2のメインプロテアーゼと3種類の薬剤候補化合物との重要な相互作用を明らかにし、ファーマコフォアをモデリングすることに成功した。すべてのMDシミュレーションにおいて、SARS-CoV-2のメインプロテアーゼの41番目のHis (ヒスチジン)、153番目のGly (グリシン)、166番目のGlu (グルタミン酸) が、化合物の同じ官能基と相互作用を形成していた。この結果は、相互作用が、SARS-CoV-2のメインプロテアーゼに作用する薬剤の重要なターゲットであることを示唆している。

モデリングしたファーマコフォアの正しさを検証するため、SARS-CoV-2のメインプロテアーゼの機能を $IC_{50}=0.67 \pm 0.18 \mu M$ で阻害することが知られている α -ケトアミド阻害剤が、このファーマコフォアに適合するか調べた。その結果、 α -ケトアミドの1つの水酸基と2つのカルボニル基がファーマコフォアモデルと一致していることを確認した (図2)。

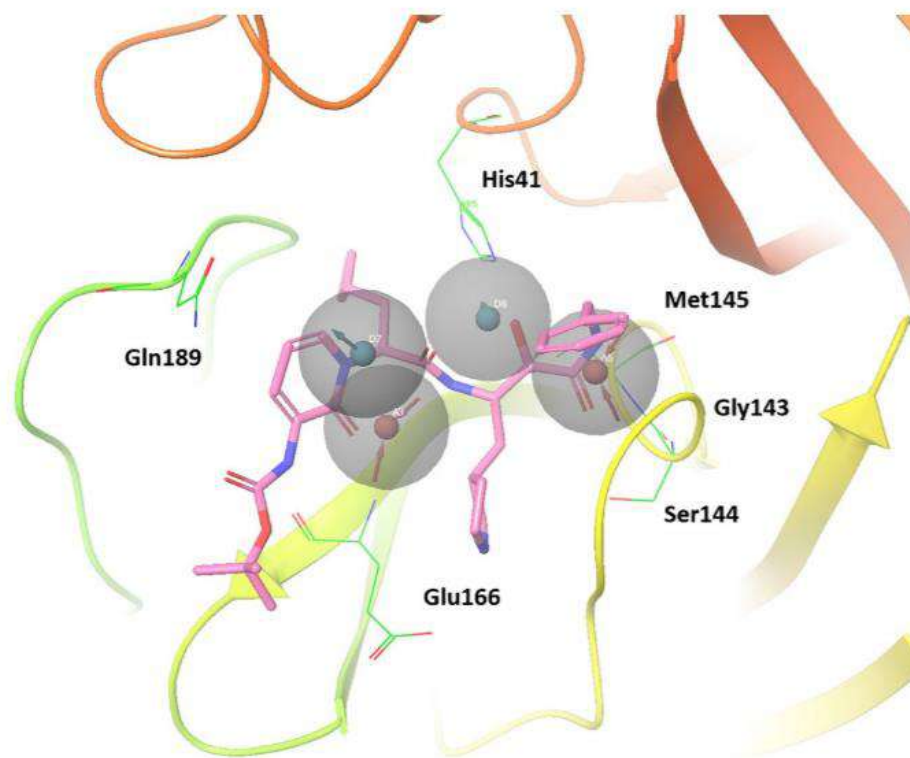


図2. SARS-CoV-2のメインプロテアーゼと医薬品候補である α -ケトアミド阻害剤に関して、本研究でモデリングしたファーマコフォアへの適合を検証

SARSウイルス (SARS-CoV) には、メインプロテアーゼの145番目のCys (システイン) と共有結合する不可逆性阻害剤が数多く知られており、これらは競合阻害剤よりも高い結合親和性を有している可能性がある。しかし、COVID-19のような緊急性の高い疾患には、薬剤のリポジショニングが有効であり、本研究で提案したファーマコフォアは、Cysと共有結合を形成するために官能基を含まない化合物を評価することを可能にしている。

【参考文献】

Zhang et al., Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors, Science 24 Apr 2020:Vol. 368, Issue 6489, pp. 409-412, DOI: 10.1126/science.abb3405

論文タイトル:Identification of key interactions between SARS-CoV-2
mainprotease and inhibitor drug candidates

掲載誌 :Scientific Reports

DOI:[10.1038/s41598-020-69337-9](https://doi.org/10.1038/s41598-020-69337-9)

日本語原文

<https://www.titech.ac.jp/news/2020/047597.html>

文 JST 客観日本編集部

