



分子動力学計算に基づく新規作用機序を示すCOVID-19治療薬の同定

課題番号：hp200155

課題代表者：京都大学 奥野恭史



研究背景

新型コロナウイルスに対して治療効果が期待される薬剤が報告されつつあるが、今後ウイルス変異による薬剤耐性が発生する可能性があり、**既報の薬剤とは異なる作用機序の治療薬候補の開発**が有効な治療戦略の確立のために重要である。

目的

既存医薬品について、分子動力学計算に基づいたスクリーニングを実施することで新規作用機序を有する治療薬候補を探索・同定する (Drug repurposing)。

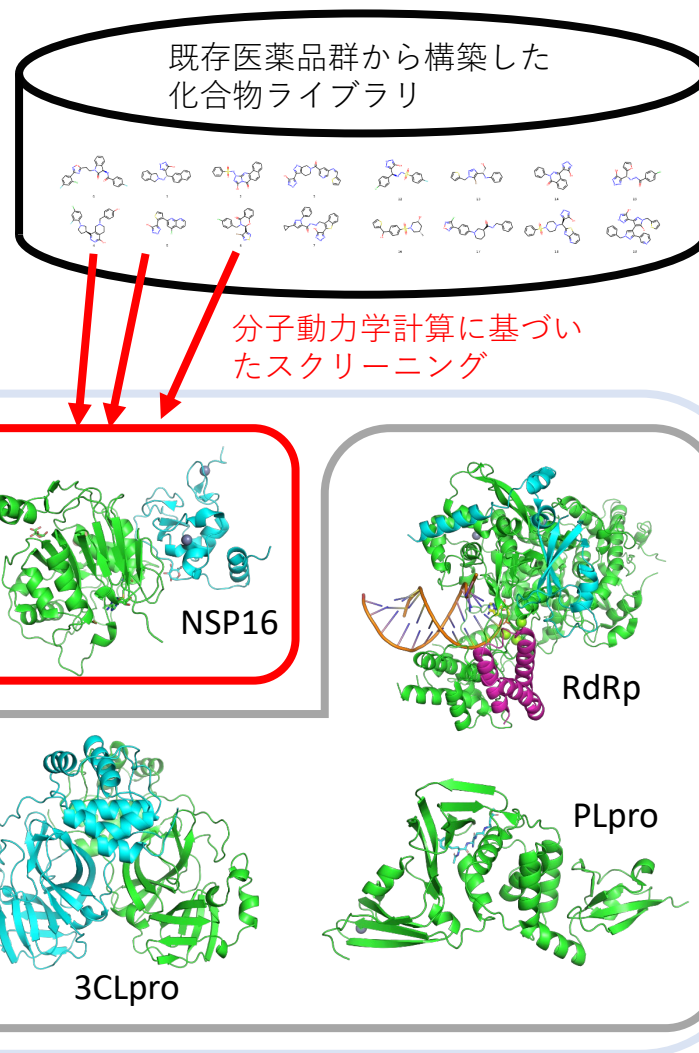
標的タンパク質

未だ有効な分子標的薬が報告されていない **2'-O-ribose methyltransferase (NSP16)** を標的とする。2003年に流行したSARS-CoV-1では、NSP16の機能阻害が個体レベルで治療効果を示すことが報告されている。

有効な分子標的薬の存在しないNSP16

既に報告されている治療薬候補の
主な標的分子

新型コロナウイルス由来タンパク質



標的タンパク質周辺に通常の場合よりも高濃度で候補薬剤を配置し、分子動力学計算を行う (CoDock*)。

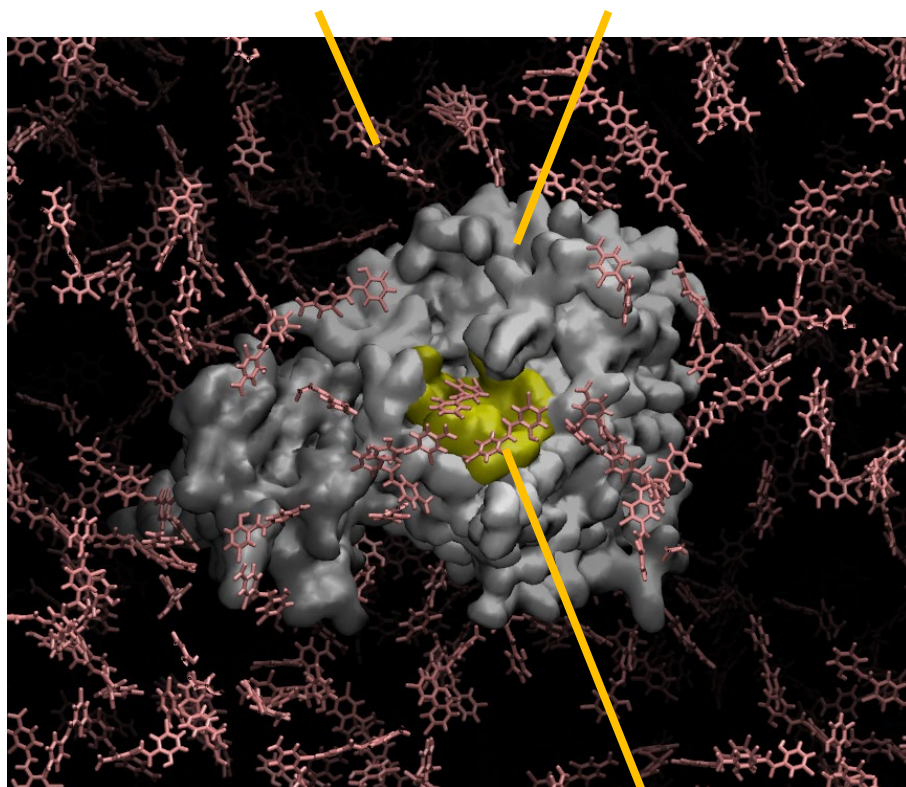
→NSP16との結合親和性を動的情報を考慮して予測する。同時に、分子動力学計算で出現する複数の結合モードを検出・解析する。

*K. Takemura, et.al., *J Phys Chem B*. 2018 Jul 26;122(29):7191-7200.

HPCIを用いた実際の計算結果

スクリーニング対象薬剤

NSP16



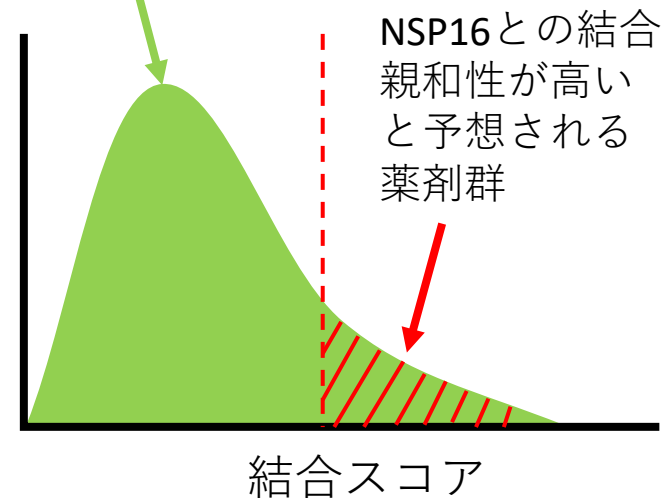
リガンド結合ポケット

リガンド結合ポケットへの結合の程度をスコア化

候補薬剤のスコア分布



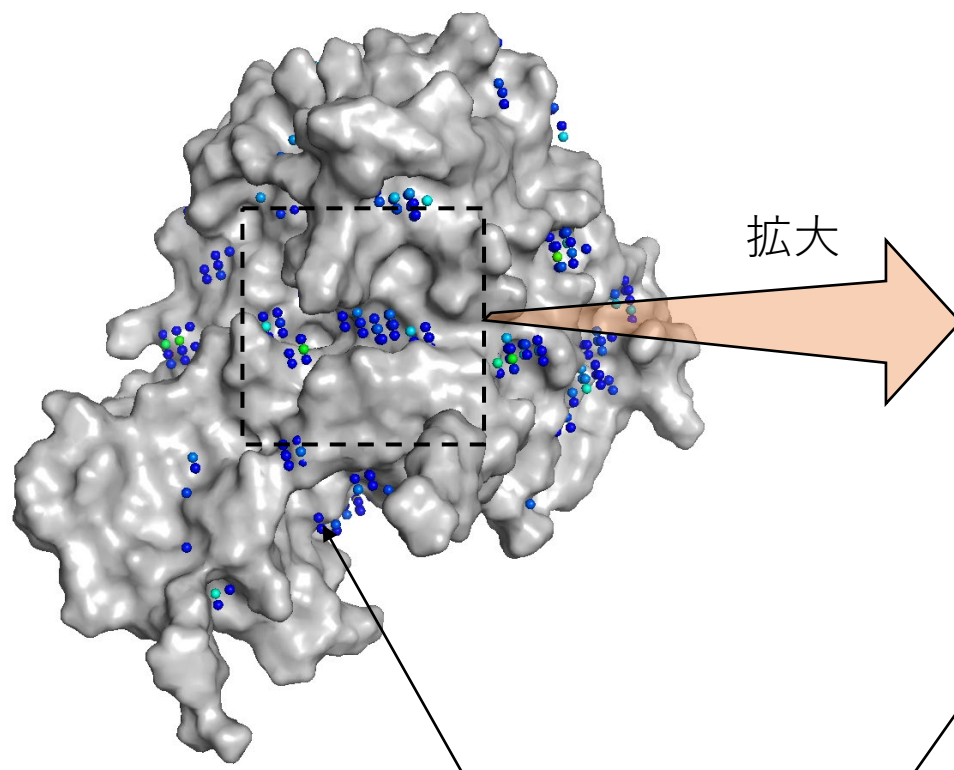
分布



計算上結合しやすい

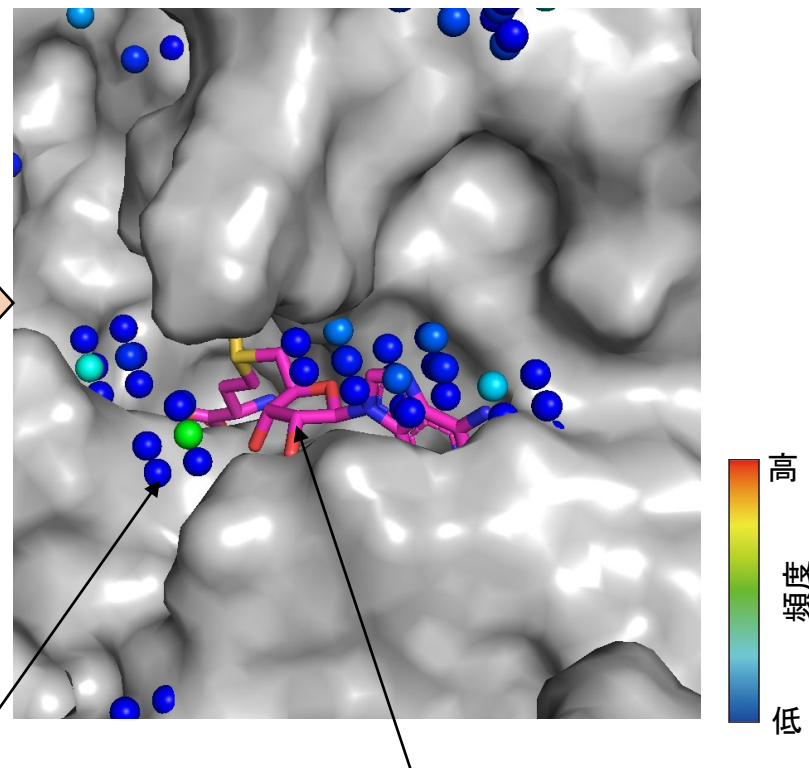
分子動力学計算中における薬剤の三次元空間における滞在位置についてグリッド上に可視化し、その頻度に基づいて局所における結合の程度をスコア化した。

分子全体の滞在位置の分布



薬剤が安定に滞在している場所。赤傾向が強いほどその場所での滞在が高い頻度で見られることを示す。

既知リガンド結合ポケットにおける滞在の様子



NSP16の既知リガンド (S-アデノシルメチオニン) の結晶構造

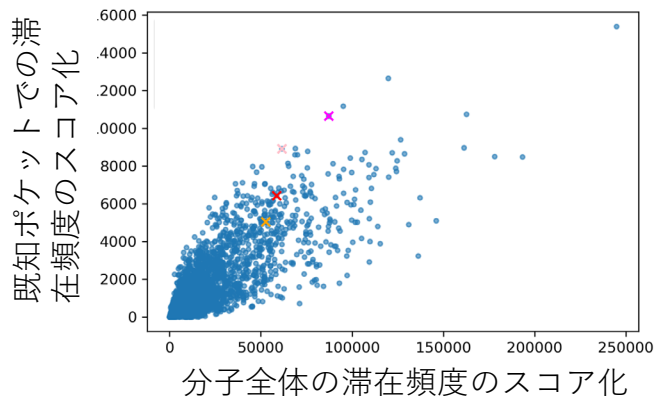
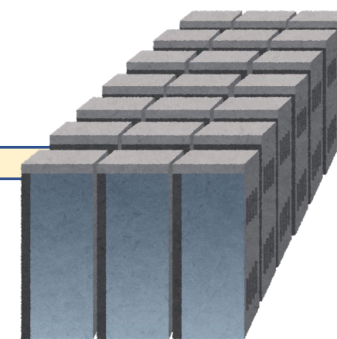
「富岳」との連携：2139個の既存医薬品について、スパコン「富岳」で新型コロナウイルス由来メインプロテアーゼとの結合能を分子動力学計算で評価し、得られた**390個**の候補化合物についてNSP16との結合能を同様にスパコン「Cygnus」で評価。その結果をさらに「富岳」での計算結果にフィードバックする。

スパコン「富岳」：
既存医薬品（2,139個）のメイン
プロテアーゼに対する結合能評
価



スパコン「Cygnus」(筑波大学)：
有望化合物のNSP16との結合能評価

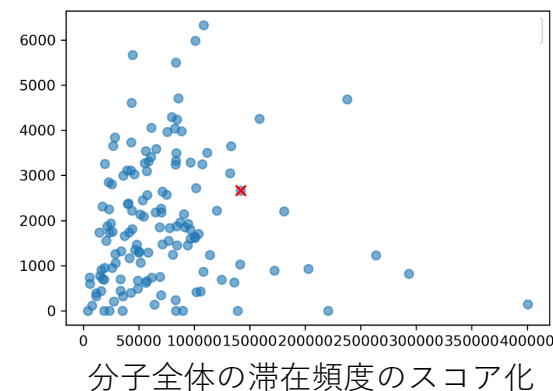
有望医薬品（390個）
の選出



スパコン「富岳」
との連携

現状390個全ての分子動力学計算が完了。うち、138個についてスコア化済

既知ポケットでのスコア化
在頻度のスコア化



結合特異性の評価

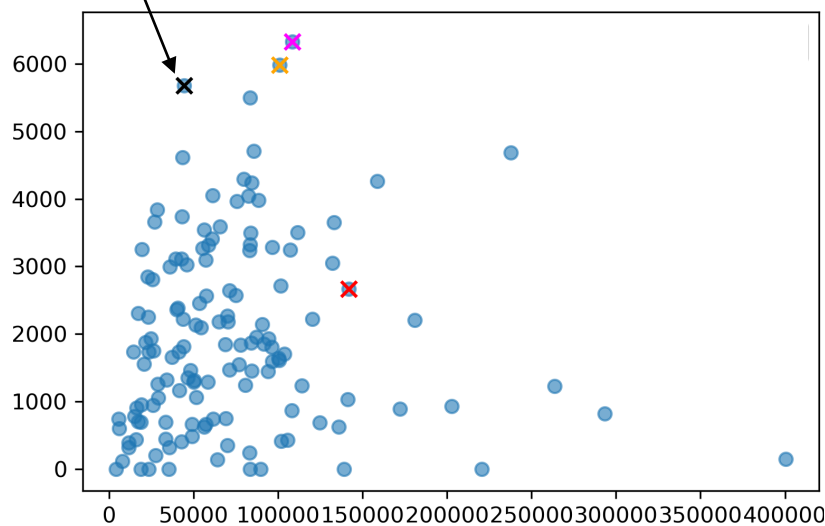
同じ薬剤のスコア分布を比較した時、**NSP16**とメインプロテアーゼとの間で異なるプロファイルが観察されている。

既知ポケットでのスコア（プロット縦軸）に注目すると、**NSP16**に対するスコア上位3つの薬剤のうち、3番目の薬剤が特異的に結合していると考えられる。

NSP16におけるスコアで
上位3番目の薬剤

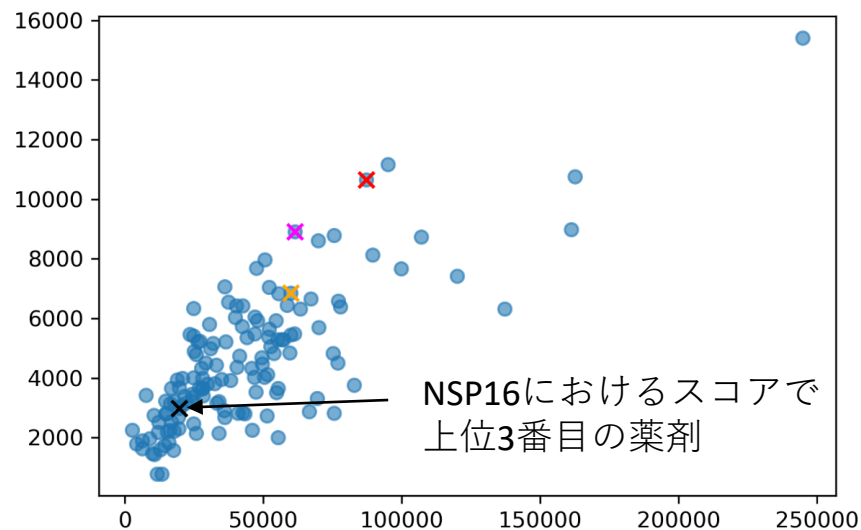
NSP16 (Cygnusでの計算)

既知ポケットでの滞在頻度のスコア化



分子全体の滞在頻度のスコア化

メインプロテアーゼ (富岳での計算)



NSP16におけるスコアで
上位3番目の薬剤

分子全体の滞在頻度のスコア化

- × : NSP16における既知ポケットでの滞在頻度No. 1の薬剤
- × : NSP16における既知ポケットでの滞在頻度No. 2の薬剤
- × : NSP16における既知ポケットでの滞在頻度No. 3の薬剤
- × : ニクロサミド (メインプロテアーゼにおける候補化合物)