

ヒトパラインフルエンザウイルス (hPIV) 感染症の新規治療薬開発研究

○伊東 祐仁¹, 池田 潔², 鈴木 隆³, 常盤 広明¹ (¹立教大理, ²広島国際大薬, ³静岡県大薬)

【目的】我々は、現在有効なワクチンおよび化学治療薬の無いウイルス感染症に対し、有効に作用する新規薬剤を開発することを目的として、薬剤候補化合物に対する *in silico* 解析を行ってきた。特に、ヒトパラインフルエンザウイルス(hPIV) Hemagglutinin-neuraminidase (HN)に対する薬剤候補化合物の活性要因を非経験的手法により理論的に特定することに成功し、hPIV 感染症に対する新規治療薬を設計した[1]。さらに、実験構造の報告されていない hPIV-1 HN に対しても同様の解析を行うため、タンパク質の立体構造予測 (ホモロジーモデリング) を行い、巨大系の高精度な理論的解析手法である ONIOM 法を適用することで *induced-fit* された信頼性の高い複合体の立体構造を得た。この ONIOM 法による *induced-fit* を考慮した構造最適化と FMO 法による高精度の相互作用解析を組み合わせることで、構造未知の標的タンパク質に対する新規薬剤の有効性の検討、および新規薬剤のデザインを可能とした。

【結果・考察】既に立体構造が判明している hPIV-3 HN と Neu5Ac2en との複合体を鋳型として採用し、統合計算化学プログラム MOE を用いて hPIV-1 HN のホモロジーモデリングを行った。ONIOM 法による構造最適化では、系を3つの領域に分ける3層型の計算を行い、活性中心を高精度 QM、系全体を古典力学に基づく MM で取り扱い、その中間層となる阻害剤結合サイトには、生体分子に対しても構造の信頼性の高い DFTB 法を採用した。最適化された複合体全体を非経験的全電子計算で取り扱うことのできる FMO 法を適用し、分散力を始めとする分子間の弱い相互作用を高速かつ精密に解析できる RI-MP2 レベルでの相互作用解析を行った。

[1] Y. Ito *et al.*, 21th International Glycoconjugate Organization, Vienna, Aug 25 (2011).