

27U-am08S

第一原理計算および分子動力学シミュレーションを用いた抗ヒトパラインフルエンザ薬に関する理論的研究

○松尾直也¹, 岡崎 誠司^{1,2}, 池田 潔³, 高橋 忠伸⁴, 鈴木 隆⁴, von Itzstein MARK⁵, 常盤 広明^{1,2} (¹立教大・理, ²立教大・未来分子研究セ, ³広島国際大・薬, ⁴静岡県大・薬, ⁵Inst. Glycomics Griffith Univ.)

【目的】ヒトパラインフルエンザウイルス (hPIV) は、感染力が強い風邪症候群の病原性ウイルスの一種で、ほぼすべての乳幼児に感染する。多くの場合、自然治癒するが、初期感染において気管支炎や肺炎などの重篤な症状に移行することがある。急速な高齢化が進行する昨今においては、免疫力の低下した高齢者などへの感染、重篤化が懸念され、抗 hPIV 薬の開発が急務となっている。しかし残念ながら現在まで、臨床応用可能なワクチンおよび化学療法薬はない。そのような状況下、Portner[1]、池田[2]、および von Itzstein[3]らは、それぞれ独自に Neu5Ac2en をリード化合物として、抗パラインフルエンザ活性を有する誘導体を開発、合成した。そこで本研究では、高精度 *in silico* 解析により、これらの誘導体の阻害活性の起源を理論的に解明し、新規阻害剤の創薬指針の確立を目指した。

【方法・結果】フラグメント分子軌道 (FMO) 法と MD シミュレーションを用いて、結合サイトの動的適合誘導効果を考慮し、Hemagglutinin-Neuraminidase (HN) 複合体におけるエネルギー相互作用解析を行った。hPIV HN1~4 のうち、HN3 を除く構造が未知の HN1, 2, 4 については、HN3 を鋳型としたホモロジーモデリングにより構造構築を行い、多層型ハイブリッド計算法の ONIOM 法によって、阻害剤結合に伴う誘導適合効果を評価した。複合体におけるエネルギー相互作用解析から、阻害剤の有するウイルスの感染ならびに遊離の両機能を阻害する分子論的メカニズムについて理論的に解析した。結果の詳細は当日発表する。

[1] I. V. Alymova, *et al.*, *Antimicrob. Agents Ch.*, **48**, 1496 (2004).

[2] K. Sato, *et al.*, *Tetrahedron*, **63**, 7574 (2007).

[3] P. Guillon, *et al.*, *Nat. Comm.*, **6268**, 5 (2014).