

27X-am01S

計算化学およびバイオインフォマティクスとの新規融合アプローチによる抗ウイルス薬の合理的設計開発

○松尾 直也¹, Arulmozhiraja SUNDARAM^{1,2}, 中野 祥吾³, 伊藤 創平³, 高橋 忠伸⁴, 鈴木 隆⁴, 池田 潔⁵, von Itzstein MARK⁶, 常盤 広明^{1,2} (¹立教大理, ²立教大未来分子研究セ³静岡県大食品栄養, ⁴静岡県大薬, ⁵広島国際大薬, ⁶Inst. Glycomics Griffith Univ.)

【目的】ヒトパラインフルエンザウイルス (hPIVs) は、感染力が強く、主に乳幼児や高齢者に感染する。多くの場合、自然治癒することから対策が遅れており、抗ウイルス薬の開発には至っていない。しかし、肺炎などの重篤な症状に移行する事例も少なくないため、抗 hPIVs 薬の開発が急務となっている。そのような状況下、von Itzstein らは、シアリダーゼ阻害剤のリード化合物を基に、hPIVs の糖タンパク質 Hemagglutinin-Neuraminidase (HN) に対して阻害活性を有する誘導体の合成開発を行ったが、臨床応用可能なオーダーには至らなかった。[1] そこで本研究では、配列解析および理論化学を組み合わせて、阻害剤の活性起源を解明し、薬剤耐性に対応可能な創薬指針を確立して、新規阻害剤の設計開発を試みた。

【配列解析】ビッグデータから hPIVs HN の類似配列を取得し、INTMSAlign プログラム[2]を用いて、hPIVs HN に特徴的な残基を抽出し、hPIVs HN の配列のみからなるライブラリを構築した。このデータセットに対して、配列相同性解析を行い、変異しやすい箇所を含む、薬剤設計に重要な残基を特定した。

【理論化学】HN-阻害剤複合体の構造は多層型ハイブリッド計算によって、阻害剤結合に伴う誘導適合効果を評価した。さらに、フラグメント分子軌道計算と MD シミュレーションを用いた動的構造解析に基づいて、誘導体と HN との相互作用解析を行い、薬剤耐性に強く、高活性な新規化合物の創薬指針を得た。以上の理論的解析結果を踏まえ、候補化合物より約 100 倍高い阻害活性を有する新規阻害剤の設計開発に成功した。

[1] P. Guillon, *et al. Nat. Commun.* **5**, 5268 (2014).

[2] S. Nakano and Y. Asano *Sci. Rep.* **5**, 8193 (2015).