

受付ID	15a-50
分野	生命

ウイルス全体の全電子計算による新規デングウイルス感染症治療薬の設計開発  
**Theoretical Drug Design of Novel anti-Dengue Virus Agents using Total  
Electronic Calculations**

代表者氏名 常盤 広明  
所属 立教大学理学部化学科

### 1. 研究目的

一昨年、戦後ではじめてデングウイルスの感染者が報告され、大きな社会問題となったのは記憶に新しい。最近、韓国では MARS や SARS 感染による死者まで出ている。日本においても変異により強毒化したノロウイルスの出現など、今まさに人類はウイルス感染の脅威にさらされている。一般的にウイルスに対する第一的な対策はワクチンの使用であるが、残念ながらデングウイルスのワクチン開発は、血清型の違いから困難を極めている。また、化学療法剤も存在しない。そのような中、申請者のグループは最近、従来までの結合ポケットへのドッキングシミュレーションによる創薬とは異なるアプローチによる合理的設計から、高活性リード化合物の開発に到達した。そこで本申請プロジェクトでは、ウイルス標的全体の全電子計算とウエット系グループとの学際共同研究により、薬物リード化合物の高活性化を加速し、世界初の抗デングウイルス薬の開発に挑む。

### 2. 研究成果の内容

昨年、大規模分子シミュレーションにより合理的に設計された高活性なリード化合物についての研究成果が、日本薬学会第 135 年会にて**報道機関向けハイライト**に選出され、その後、**日経バイオテック OnLine**に掲載された。さらにこれらの解析は、抗デングウイルス薬開発だけに留まらず、同じフラビウイルスに属する日本脳炎ウイルスなどへの解析にも繋がり、一般的な構造基盤型創薬の新たな可能性を切り開く方法として期待できる。これらの視点から、新規創薬カテゴリの基盤創成について、日本薬学会にてシンポジウムを行い、シンポジストらの総説とともに誌上シンポジウムにまとめて発表した。さらには、酵素や受容体などの種々の標的たんぱく質全体に対する全電子計算に基づく成果を学術専門論文として公表した。

### 3. 学際共同利用として実施した意義

日本において歴史あるウイルス学を中心としたウエット系のグループとの学際型研究を展開することで、計算支援型の合理的創薬、すなわち新規抗ウイルス薬の設計開発研究を多岐にわたり展開することができた。また、本申請課題は、未だ臨床応用可能な低分子化学療法剤のないデングウイルスを標的としたものであるが、本アプローチは他のさまざまなウイルスや細菌などにも展開、応用が可能のため、デングウイルス以外にも、化学耐性に強い新規インフルエンザ治療薬をはじめとして、ムンプスウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルスなどの新規阻害剤の開発

を進める至っている。さらには超高速計算を基盤とする *in silico* 解析は、ウイルス領域だけでなく、今年度には「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」プロジェクトの立ち上げとして、医科学との共同研究へと発展を遂げることができた。

#### 4. 今後の展望

現在までのデングウイルス阻害化合物は、リード化合物としての有効性は示したものの、臨床応用するにはさらなる高活性化が必要であった。そこで今後は、ウイルスの活性型についての理論計算を実行し、実際のデングウイルスの非活性型からこの活性型への構造変化を阻害する分子機構で有効に作用する **First-In-Class** の阻害剤設計を行い、さらなる高活性化を目指す。今までに、スーパーコンピュータを用いた大規模計算によって、合理的に設計開発された臨床応用可能な抗ウイルス薬はないため、超並列計算による世界初の熱帯ウイルス薬の開発を達成し、実際の「スーパーコンピュータ創薬」の第一歩としたい。

#### 5. 成果発表

##### (1) 学術論文

i) Hiroaki Tokiwa, "Possibility of New Medicinal Chemistry Based on "Wet-Dry" Interfaced Pharmaceutical Category", *Yakugaku Zasshi*, **135(9)** 1001-1002 (DOI: 10.1248/yakushi.15-00175-F) (2015). 他 6 報

##### (2) 学会発表

i) “Theoretical study of anti-dengue virus inhibitors using the first-principles calculation and MD simulation”, Sando, A.; Abe, T.; Okazaki, S.; Hidari, I.P.J. K.; Ootsubo, T.; Teraoka, F.; Ikeda, K.; Suzuki, T.; Morita, K. and Tokiwa, H., 23<sup>rd</sup> International Symposium on Glycoconjugates (GLYCO<sup>23</sup>), September 15-20, 2015, Split, Croatia.

ii) “Mechanisms on anti-dengue virus activity of glucuronide derivatives (グルクロン酸糖誘導体によるデングウイルス感染阻害とそのメカニズム)” Kazuya Hidari, Tomoko Abe, Ayumi Sando, Fumiteru Teraoka, Tadamune Ootsubo, Kouichi Morita, Takashi Suzuki, Hiroaki Tokiwa, Kiyoshi Ikeda P2-G-037 第63回ウイルス学会学術集会 福岡国際会議場(福岡) 2015年11月23日 他国際学会発表9回、国内学会40回

##### (3) その他

日本薬学会第135回年会で、報道機関向けハイライト講演「分子シミュレーションで抗デングウイルス薬、リード化合物へ到達！」として、日経バイオテク Online に紹介された。

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース*
HA-PACS	○	
HA-PACS/TCA		
COMA	○	