

|       |       |
|-------|-------|
| 受付 ID | 16a60 |
| 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

常盤 広明

立教大学理学部化学科

### 1. 研究目的

急速に進む地球温暖化の影響で、ウイルス感染症の感染範囲の拡大が止まらない。日本も例外でなく、これまでに感染例がない熱帯ウイルス感染の脅威にさらされ始めている。毒性、危険性の高いウイルスに対して、第一の対策は、一般的にワクチンが使用されるが、残念ながらデングウイルスのワクチン開発は、複数の血清型が存在するために交差抗体の生成などによって容易でない。それに対して本申請研究では、これまでに世界最高レベルの抗ウイルス活性を有するリード化合物の開発に成功したものの、臨床的に応用するためには、さらなる活性化が必要とされた。そこで今年度は、不活性型（感染前）の基本ユニットに対する解析から、対象を変えて宿主細胞に感染した後の「活性型」構造に対する解析を実行した。従来までとは異なる阻害機構、すなわちウイルスの活性化そのものを阻害する「抗体」分子を理論的に設計することを目的とした。さらにこれまでの構造基盤の解析に加えて、標的タンパク質の配列を高並列化計算によって解析する新規配列解析を用いて、人工抗体設計を試みた。

### 2. 研究成果の内容

最近のウェット研究から明らかにされたように、デングウイルスは感染する際に、ウイルス表面上に唯一存在する **Envelop** たんぱく質の構造が大きく変化する。この活性型構造への変化を視覚的に捉えて、結合サイトや結合姿勢を解析するために、3Dモデルを活用し、新規モデルを構築した。これらの研究成果は、日本薬学会第136年会にて報道機関向けハイライトに選出され、その後、薬事日報に掲載された。さらに計算アプローチによる新規抗ウイルス薬の合理的設計開発 (*J.Med.Chem*,2016) は、基礎的な成果としてだけでなく、臨床医学の専門雑誌(別冊 *BioClinica*, 2017)にも最新のレビューとして紹介された。本解析手法は、当該のウイルス薬開発だけに留まらず、さまざまなウイルスなどに対する化学療法剤の開発はもちろんのこと、種々の標的タンパク質への特異的結合抗体の設計へと拡張できるものと考えている。

### 3. 学際共同利用として実施した意義

あちこちで **wet-dry** 融合型研究の重要性が声高に叫ばれているが、ウイルス感染に対して臨床・基礎医学と大型計算科学を有機的に融合した学際研究例は必ずしも多くはない。それに対して本申請研究では、筑波大計算機センターおよび筑波大医学部を融合拠点として、計算支援型の合理的創薬ならびに人工抗体の設計開発研究を多岐にわたり展開することができた。本アプローチは、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、実際にインフルエンザウイルス表面タンパク質や癌細胞表面などに存在する特定の糖鎖と結合可能な人工抗体の設計開発も開始した。さらに、抗ウイルス薬の最大の課題である化学耐性にも強い抗インフルエンザ化合物をはじめとして、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化合物の開発についても進展させることができた。

### 4. 成果発表

#### (1) 学術論文

J. Med. Chem., 59 (10), 4563-4577 (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01863) (2016).

#### (2) 学会発表

“Rational drug design of antiviral compounds using a novel *in silico* approach combining computational chemistry and bioinformatics” N. Matsuo, M. von Itzstein, H. Tokiwa, The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity, September 7, 2016, Awaji Yumebutai International Conference Center, Kobe, Japan.

“最新の計算化学とバイオインフォマティクスを基盤とした計算ウイルス学の可能性” 常盤広明 第51回日本脳炎ウイルス生態学研究会 福島 2016年5月13日（招待講演）他、国際会議4回、国内学会16回（招待講演2回を含む）

#### (3) その他

日本薬学会第136回年会での報道機関向けハイライト講演「3Dプリンタが切り開く新規創薬カテゴリ（見て、触って、閃いて！今開かれる新たな創薬の世界）」が、「3Dプリンタ」の利用で創薬設計」として、薬学日報1月27日版に刊行され、その中でデングウイルス全体の新モデルが紹介された。

| 使用計算機                           | 使用計算機に○ | 配分リソース* |
|---------------------------------|---------|---------|
| HA-PACS                         | ○       | 100     |
| HA-PACS/TCA                     |         |         |
| COMA                            | ○       | 870     |
| ※配分リソースについては32node換算時間をご記入ください。 |         |         |