

計算機シミュレーションを 新型コロナウイルス治療薬開発に生かす

岡本祐幸 物質理学専攻教授

2020年、世界中の人々が新型コロナウイルスの感染症に大きな影響を受け、生活様式がすっかり変わってしまった。筆者は、科学者として何か貢献できないかと日々考えているが、本小文では、筆者にはこんなことができるのではないかと思うことを書きたい。筆者は物理学の分野で開発された拡張アンサンブル法と総称される強力なシミュレーション手法を生体系の分子シミュレーションの分野に導入するとともに、生体系に適した多くの拡張アンサンブル法を開発してきた（本誌38号P.8参照）。その一つにレプリカ交換傘サンプリング法（REUS）がある。この手法を新型コロナウイルス治療薬の開発に使いたいというのが筆者の考えである。

薬が効くというのは、大雑把な話をすれば、病気を起こす蛋白質の結合場所に薬分子が結合し、その蛋白質が病気の原因となる「悪さ」をできなくすることである。筆者らは、薬剤候補分子と標的蛋白質の結合場所との距離を反応座標とするREUSシミュレーションを実行することによって、どの候補分子が最も結合しやすいかを計算によって示す方法を提案した。従来のシミュレーション法では、この距離はほとんど動かず、薬剤候補分子が標的蛋白質に結合するのに膨大な計算時間がかかる。一方、REUSでは、シミュレーション中に薬剤候補分子を結合場所の方向に近づけたり、遠ざけるような力を掛けることで結合に要する計算時間を大幅に短縮することができる。

2020年初めに新型コロナウイルスのまわりに突き出ているスパイクとよばれる蛋白質群の立体構造がクライオ電子顕微鏡実験によって決定された（図1）。肺の細胞の細胞膜には、アンギオテンシン変換酵素2（ACE2）とよばれる受容体があり、ウイルスのスパイク蛋白質の一番外側には、それに結合する受容体結合ドメイン（RBD）がある。RBDがACE2に結合することによって、その細胞はウイルスに感染する（図2）。よって、まず筆者が目指すのは、RBDとACE2の結合に関するREUSシミュレーションを実行して、細胞の新型コロナウイルスへの感染のメカニズムを探ることである。

さらには、新型コロナウイルス治療薬として、RBDに結合することによって、RBDがACE2に結合するのを阻害するものが考えられる。その候補分子が得られた時、どの候補分子がRBDにもっとも効率良く結合するかを、REUSシミュレーションで調べることができる。

RBDがACE2に結合する感染の第1段階に続いて、第2段階では、スパイク蛋白質がプロテアーゼという酵素によって二つに切断され、ウイルスの膜と細胞膜が融合して、ウイルスの核酸（RNA）が細胞内に入りこんで感染する。よって、創薬としては、このプロテアーゼに結合してスパイク蛋白質の切断を阻害する薬剤を開発することも考えられる。このような創薬研究にREUSシミュレーションをぜひ用いていきたい。

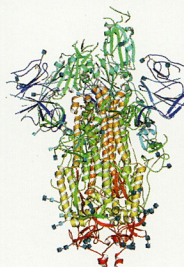


図1 クライオ電顕で決定されたスパイク蛋白質の立体構造。スパイクの上の部分に細胞膜上のACE2に結合する受容体結合ドメインRBDがある。

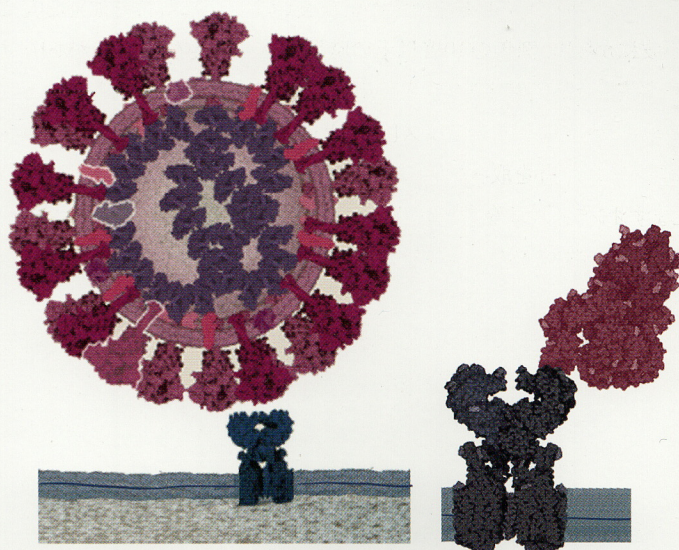


図2 新型コロナウイルス（赤紫色）が細胞膜（濃灰色）を貫通する受容体ACE2（濃紺色）に結合する模式図。右は左の拡大図であり、ウイルスのスパイク蛋白質のRBDがACE2に結合しているところ。