



Tokyo Tech

2022年2月28日

報道機関各位

東京工業大学

新型コロナウイルスの増殖に必須な酵素を阻害する ペプチド様ではない新規化合物群を発見

—既存薬と骨格の異なる構造新規性の高い薬剤開発への活用を期待—

【要点】

- SARS-CoV-2 を含むコロナウイルスのウイルス複製に必須な酵素 3CL プロテアーゼの活性を生化学的に阻害する、ペプチド様ではない 6 化合物を新規に発見
- 生体内での望ましい薬物動態を実現するため、ペプチド結合を持つ化合物を取り除いた大規模化合物ライブラリからヒット化合物を選抜
- ヒット化合物は既知の 3CL プロテアーゼ阻害剤の化合物空間に含まれない一方、既報（参考文献）で示したファーマコフォアに適合

【概要】

東京工業大学 情報理工学院 情報工学系の関嶋政和准教授、山本一樹研究員、物質・情報卓越教育院の安尾信明特任講師による研究グループは、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症（COVID-19）の治療薬探索において重要な、ウイルス複製に必要な酵素の一つである 3CL プロテアーゼの阻害化合物を新規に 6 個発見した。

現在、経口投与可能な 3CL プロテアーゼ阻害薬として、ニルマトレルビル（PF-07321332）が FDA により緊急使用許可されている。ニルマトレルビルは 3CL プロテアーゼの活性部位の Cys145 残基と反応する共有結合性阻害剤（用語 1）であるが、ペプチド結合を含むことや、体内での代謝安定性を高めるためにリトナビルを併用する必要があり、併用注意薬剤の多い新薬である。一方、今回発見したヒット化合物は非共有結合性相互作用（用語 2）で 3CL プロテアーゼを阻害し、化合物空間（用語 3）上でも既知の阻害剤とは異なる空間に属し構造新規性が高い。また、ペプチド様の 2 級アミド化合物（用語 4）を除外し、極性を抑えたライブラリからの選抜を行ったため、得られた化合物は物性予測上、一定程度の膜透過性と安定性が期待されるものとなっている。

本研究成果は 2022 年 1 月 11 日に、国際科学誌「*Journal of Chemical Information and Modeling*」にオンライン掲載された。

●背景

新型コロナウイルス感染症がパンデミックとなった 2020 年以來、ワクチンの普及が奏功してはいるものの、いまだ流行制圧には程遠い状況であり、集団免疫の獲得に加えて、特効薬の開発も喫緊の課題となっている。低分子創薬の主要な標的分子としては、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) やメインプロテアーゼ (3CL プロテアーゼ) が挙げられ、前者を標的とするレムデシビルやモルヌピラビルは既に実用化に至っている。しかし後者を標的とする薬剤は、ニルマトレルビル・リトナビル合剤であるパキロビッドパックが最近本邦でも特例承認されたばかりである。

3CL プロテアーゼ阻害剤の探索は 20 年前の SARS 発生の時点から始まっていたものの、そのファーマコフォアはペプチド様にならざるを得ず、極性が高くなる傾向にあり経口薬としての開発に難があった。その課題を解決し、経口薬化にいち早く成功したのがニルマトレルビルである。しかし、体内の代謝酵素 CYP3A4 により酸化を受けるため、代謝安定性を高めるためにリトナビル併用によって CYP3A4 を阻害する必要がある、併用注意薬剤が多い。加えて、将来的な耐性ウイルスの出現も想定すると、薬剤候補となり得る新規骨格を増やしておくことは有用である。

●研究成果

本研究では、ペプチド様化合物とは異なる化合物空間からヒット化合物を取得するために、まず化合物ライブラリからペプチド結合を有する 2 級アミド化合物を取り除いてから、ドッキングシミュレーションによる SBVS (立体構造に基づくバーチャルスクリーニング) を実施した。SBVS によって抽出した 180 化合物を対象に酵素阻害アッセイ実験 (用語 5) を実施したところ、6 化合物で IC₅₀ (用語 6) の測定に成功した (図 1)。

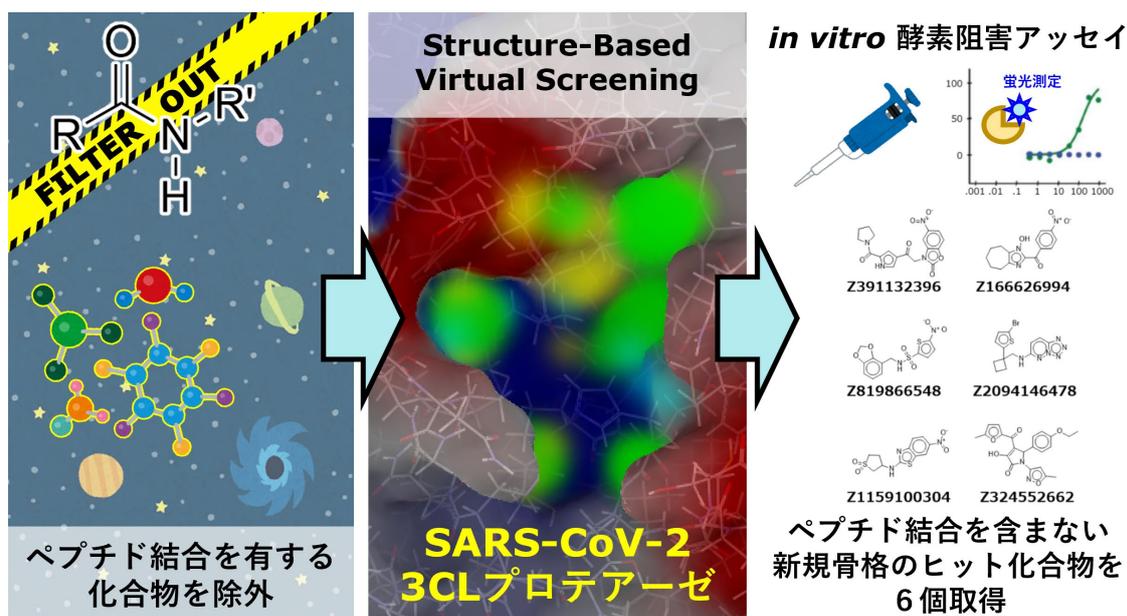


図1. 今回のヒット化合物探索の流れ

活性は 10^{-4} M オーダーと比較的微弱であるものの、多くがペプチド様である既知の阻害化合物群とは異なる新規骨格が得られた(図 2)。これらの化合物には、物性予測上も一定程度の膜透過性や安定性が期待される。最適化によって活性改善を進める価値のある結果と考えられる。

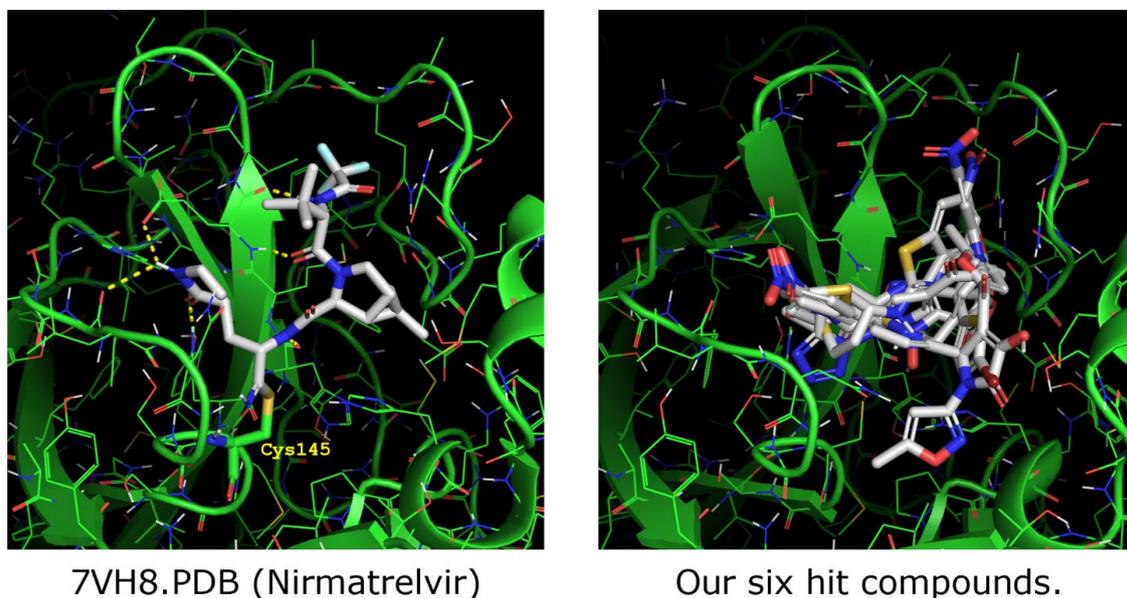


図 2. 3CL プロテアーゼ阻害剤の結合様式。左: ニルマトレルビル 右: 本研究で発見した 6 つのヒット化合物のドッキングによる予測結合様式の重ね合わせ

●今後の展開

本研究グループでは、得られたヒット化合物から、より薬らしい化合物を生成する AI 創薬手法を開発している。今回獲得したヒット化合物に対しても当該手法を適用することで、COVID-19 治療薬開発の指針となるような薬候補化合物の創出を目指していく。

【付記】

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の支援により実施した。

【参考文献】

Yoshino, R., Yasuo, N. & Sekijima, M. Identification of key interactions between SARS-CoV-2 main protease and inhibitor drug candidates. *Sci Rep* 10, 12493 (2020).

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-69337-9>

【用語説明】

- (1) **共有結合性阻害剤**：標的タンパク質の特定のアミノ酸残基と共有結合することで、標的の機能を阻害する阻害剤。結合が可逆的なタイプと不可逆的なタイプがあるが、いずれも長時間の薬効持続が期待される。**Covalent warhead** と呼ばれる反応性の官能基を仕込んで設計する。代表的な共有結合性阻害剤として、古くはアスピリンがある。
- (2) **非共有結合性相互作用**：水素結合、ファンデルワールス力、静電相互作用、芳香環相互作用など、共有結合ではない分子間相互作用を介した、薬剤と標的分子の間の相互作用。
- (3) **化合物空間**：存在しうる化合物全体の集合を化合物空間（ケミカルスペース）と呼び、原子数に応じて化合物空間は爆発的に増大する。分子量 150 程度まででは 10^9 だが、分子量 500 程度まででは 10^{60} にもなると見積もられている。
- (4) **2級アミド化合物**：カルボニル基と窒素原子との結合をアミド結合と呼ぶが、窒素原子の置換基の数により 1級（カルボニル炭素のみ）、2級（カルボニル炭素以外に置換基が 1 つ）、3級（置換基 2 つ）に分類される。ペプチド結合は 2級アミド化合物のアミド結合の一種である。環状アミドはラクタムと呼ばれ、本研究では除外せずにスクリーニング対象に含めた。
- (5) **アッセイ実験**：生体分子や細胞などを用いて、化合物などの影響を調べる試験。バイオアッセイとも呼ぶ。今回の研究では、3CL プロテアーゼへの化合物の阻害活性を、化合物の濃度を一定にした場合と変化させた場合で調べた。
- (6) **IC50**：50% 阻害濃度（half maximal (50%) inhibitory concentration）。化合物が標的の働きを半分阻害するのに必要な濃度のこと。値が小さいほど活性が強い。本件では、3CL プロテアーゼの活性を半分阻害する濃度の値を示す。

【論文情報】

掲載誌：*Journal of Chemical Information and Modeling*

論文タイトル：Screening for Inhibitors of Main Protease in SARS-CoV-2: In Silico and In Vitro Approach Avoiding Peptidyl Secondary Amides

著者：Kazuki Z. Yamamoto, Nobuaki Yasuo, and Masakazu Sekijima

DOI：10.1021/acs.jcim.1c01087

【問い合わせ先】

東京工業大学 情報理工学院 情報工学系
准教授 関嶋 政和（せきじま まさかず）

Email: sekijima@c.titech.ac.jp

【取材申し込み先】

国立大学法人東京工業大学

総務部 広報課

Email: media@jim.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661