



Tokyo Tech

2022年3月17日

報道機関各位

東京工業大学

新型コロナウイルスの新薬開発につながる候補化合物を発見

—免疫を妨げる酵素の構造と、阻害する物質を推定—

【要点】

- 新型コロナウイルスの酵素 Nsp15 と結合し、その機能を阻害する可能性がある化合物を発見
- Nsp15 は新型コロナウイルスの感染を助けるため、Nsp15 を阻害する化合物の発見は新薬開発に寄与する可能性
- Nsp15 とウイルス RNA が形成する分子複合体の立体構造の推定にも成功

【概要】

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系のチャン・フ・ズイ助教、北尾彰朗教授と大学院生は、東京工業大学の TSUBAME3.0 などのスーパーコンピュータで **PaCS-MD/MSM 法**（用語 1）などのシミュレーションを行い、新型コロナウイルスが作る酵素タンパク質 Nsp15 の機能を阻害する候補化合物を発見した。

ウイルスが体内に侵入した際、ウイルスの作る **RNA**（用語 2）を感知することで人体の免疫機能が働くが、Nsp15 はコロナウイルスが作った RNA を分解することで、ウイルスの存在を気付くづらくして、感染を容易にしていると考えられる。本研究では Nsp15 がその活性型である **ホモ 6 量体**（用語 3）を形成する前の **単量体**（用語 4）の立体構造を PaCS-MD/MSM 法を用いて推定した。次に約 5 万個の抗ウイルス化合物の中から単量体に強く結合して 6 量体化を阻害する可能性のある化合物を複数発見した。これらの化合物は新型コロナウイルスに対する新薬開発に寄与する可能性がある。またウイルス RNA が 6 量体 Nsp15 と結合して形成する分子複合体の立体構造も推定した。Nsp15 はスパイクやカプシドなどと比べて 1～2 桁程度変異率が低く、Nsp15 阻害剤の効果は変異によって弱まりにくいという性質を持つ。すなわち、Nsp15 を阻害する抗ウイルス薬は、さまざまな新型コロナウイルス変異体に効果があると期待できる。

本研究成果は、2022年3月9日付の科学誌「*Scientific Reports*」に公開された。

●背景

ウイルスなどの異物が体内に侵入した際、人体はさまざまな免疫機能を働かせて、異物の排除や防御を試みている。例えば、ウイルスのつくる RNA を感知する機能が人体には備わっているが、新型コロナウイルスの感染においては RNA 感知機能を妨げていると考えられている。その要因とされているのが、新型コロナウイルスが作り出す Nsp15 という酵素タンパク質の存在である。Nsp15 は、新型コロナウイルスが作り出したポリウリジン RNA を鎖の途中で切断するエンドリボヌクレアーゼと呼ばれる酵素で、体が RNA の存在を検知して感染を防御する機構を妨げている。従って、Nsp15 の機能を阻害することができれば、免疫機能で新型コロナウイルスの感染をより抑制できると考えられる。また新型コロナウイルスの Nsp15 はスパイクやカプシドなどのウイルス由来のタンパク質と比べて 1~2 桁程度変異率が低いため、阻害剤の効果が変異によって弱まりにくいと期待される。すなわち、Nsp15 を阻害する抗ウイルス薬は、さまざまな新型コロナウイルス変異体に効果があると期待できる。

また、Nsp15 はそれ単体ではなく 6 つ集まってホモ 6 量体を形成することで、RNA を分解する機能を発現し、人体の免疫を阻害すると考えられるため、6 量体化を防ぐことが重要である。さらに、変異が起こりにくい 6 量体を構成する単量体間の界面をターゲットとすれば、6 量体化を抑制して機能を阻害しつつ、より変異による影響を受けにくい阻害剤を開発できる可能性がある。

●研究成果

本研究グループでは、Nsp15 の 6 量体化を阻害する物質を探索するために、「Nsp15 単量体の構造の推定」「阻害標的部位と、阻害機能を持つ化合物の検討」の 2 つのステップで研究を進めた。

① Nsp15 単量体の構造の推定

Nsp15 の 6 量体形成を防ぐために、まず単量体の構造と、6 量体形成や RNA 分解に寄与する部位を見つけることが重要と考えた。Nsp15 が形成する 6 量体の立体構造は既に決定されているが、単量体が単独で存在するときの立体構造は知られていなかったため、コンピュータシミュレーションによって構造推定を試みた。本研究では、北尾研究室で開発した、スーパーコンピュータで高効率・高精度のシミュレーションができる PaCS-MD/MSM 法を活用した。PaCS-MD/MSM 法の一つである rmsdPaCS-MD/MSM 法を東京工業大学の TSUBAME3.0 で実行して、単量体 Nsp15 が取りうる最も安定な立体構造を見つけ出した (図 1)。

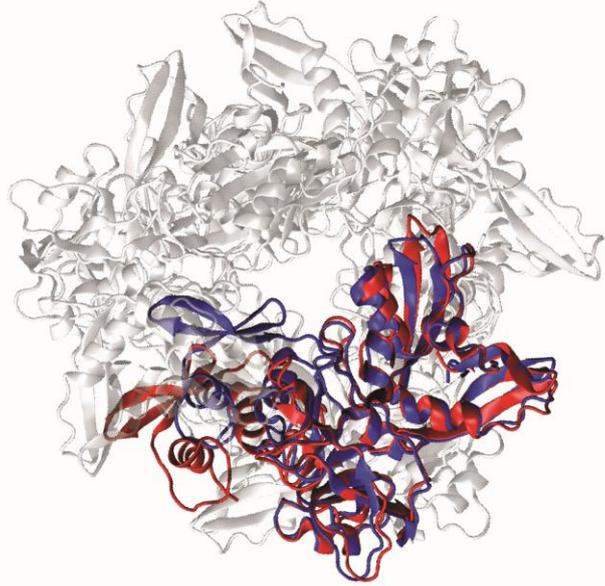


図1 Nsp15の6量体と単量体の立体構造比較

単量体のみで存在しているときのNsp15の構造（赤）を、6量体中での単量体の構造（青）に重ね合わせてみると、構造が異なることが見てとれる。

② 阻害標的部位と、阻害機能を持つ化合物の検討

次に単量体上で化合物が結合するのに適したポケットと呼ばれる部位を探し、さらにポケットに強く結合する可能性がある化合物を、約5万個の抗ウイルス化合物の中からヴァーチャルスクリーニングと呼ばれる計算で複数見出した。ヴァーチャルスクリーニングは結合親和性の予測能があまり高くないので、より高精度で化合物の結合親和性を推定できるdPaCS-MD/MSM法を用いて複数の化合物の結合能を詳しく調べ、Nsp15単量体に強く結合して6量体化を阻害する可能性を持つ化合物を複数発見した（図2）。

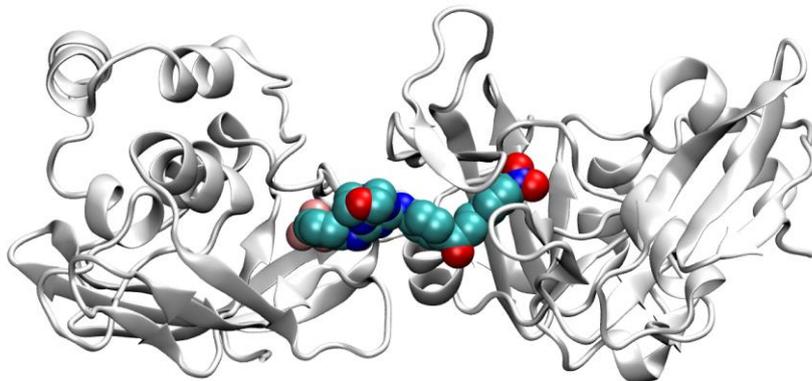


図2 Nsp15単量体に結合した化合物の立体構造

Nsp15（白）に結合した化合物（空間充填モデル）。Nsp15に化合物が入り込み、6量体化を阻害する。

この過程で、Nsp15 と RNA が結合する部位について、これまで知られていなかった部位があることが明らかとなった。この新しい RNA 結合部位は、6 量体上では既知の結合部位の近くにあるが、異なる単量体上に存在している (図 3 左)。Nsp15 は 2 つの結合部位で RNA を結合することで 6 量体への RNA の結合を安定させ、RNA の分解を容易にしていると考えられる。これらの 2 つの RNA 結合部位の情報から、さらに RNA 鎖が Nsp15 と結合した状態の立体構造モデルをシミュレーションで推定した (図 3 右)。

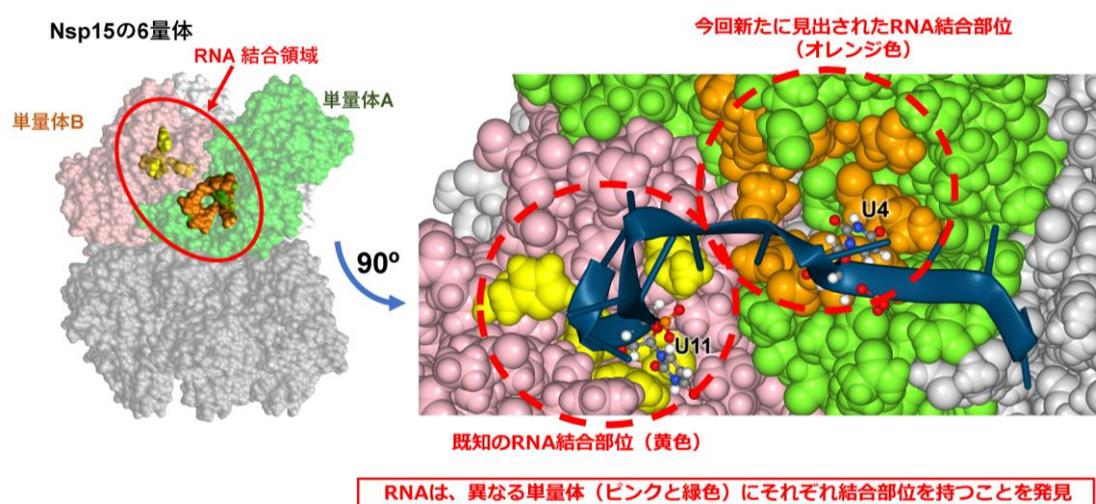


図 3 Nsp15 の 6 量体上にある 2 種類の結合部位 (左) と Nsp15 の 6 量体と結合した RNA 鎖 (右)

左 : 6 量体上には結合部位 (オレンジ, 新規に発見) は単量体 (緑) 上にあり、既知結合部位 (黄) は別の単量体 (ピンク) 上にある。右 : RNA 鎖 (濃青) は 2 つの部位 (U4 および U11) で Nsp15 の 6 量体と結合すると予想された。

●今後の展開

この研究で得られた化合物は、新型コロナウイルスに対する新薬開発に寄与する可能性がある。また Nsp15 とウイルス RNA が形成する分子複合体の立体構造情報から、Nsp15 が酵素として働く仕組みをさらに詳しく調べることが可能になる。

【用語説明】

- (1) **PaCS-MD/MSM 法** : PaCS-MD (並列カスケード選択分子動力学) と MSM (マルコフ状態モデル) を組み合わせた計算法。分子動力学は、タンパク質・核酸・水・イオンなどからなるシステムが時間に

沿って変化していく様子を原子レベルのモデルを使ってコンピュータ上でシミュレーションする方法である。PaCS-MD は、多数の独立な分子動力学を並列で短時間実行し、得られた構造の中から観察したい現象に近い構造を複数選択し、それらを出発構造として分子動力学を再実行するサイクルを繰り返すことで、実時間より数桁短いシミュレーション時間で重要な現象を観察できる。MSM は多数の分子動力学で得られた結果を統合して状態の確率や自由エネルギーを計算できる。rmsdPaCS-MD/MSM 法は、立体構造変化に伴う自由エネルギー変化を、dPaCS-MD/MSM 法は分子複合体の結合親和性（結合自由エネルギー、解離速度定数など）を高精度に予測できる。

- (2) **RNA** : リボ核酸のこと。コロナウイルスは DNA でなく、RNA を遺伝情報として持ち、感染して増殖する際に大量の RNA を作り出す。その中にはコロナウイルスが作り出す特徴的なポリウリジン RNA が含まれている。
- (3) **ホモ 6 量体** : 同じ種類のタンパク質 6 分子が結合して形成される複合体のこと。
- (4) **単量体** : 複合体を形成する 1 分子のこと。

【論文情報】

掲載誌 : *Scientific reports*

論文タイトル : Inhibition of the hexamerization of SARS-CoV-2 endoribonuclease and modeling of RNA structures bound to the hexamer

著者 : Duy Phuoc Tran, Yuta Taira, Takumi Ogawa, Ryoga Misu, Yoshiki Miyazawa, Akio Kitao

DOI : 10.1038/s41598-022-07792-2

【付記】

本研究の計算には、HPCI 新型コロナウイルス感染症対応課題臨時公募の支援（課題番号 : hp200152）を受け、東京工業大学 TSUBAME3.0 を主に用いて実施した。

また、本研究は文部科学省「富岳」成果創出加速プログラム「プレシジョンメディスンを加速する創薬ビッグデータ統合システムの推進」（JPMXP1020200201）および「全原子・粗視化分子動力学による細胞内分子動態の解明」（JPMXP1020200101）の一環として行われ、本研究の一部はスーパーコンピュータ「富岳」の計算資源の提供を受け、実施した（課題番号 : hp210029、hp210172、hp210177）。

【問い合わせ先】

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系 教授
北尾彰朗

Email: akitao@bio.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-3373 FAX: 03-5734-3372

【取材申し込み先】

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