

IT 創薬による抗インフルエンザ薬開発

○広川 貴次^{*1)}、川口 敦史^{*2)}、藤井 健^{*3)}、小池 智^{*3)}、朴 三用^{*4)}、夏目 徹^{*1)}
 永田 恭介^{*2)}、田中 啓二^{*3)}

1. 目的・背景

インフルエンザウイルスの増殖に重要な役割を担っている RNA ポリメラーゼをターゲットとした抗インフルエンザ薬開発が注目されている。この RNA ポリメラーゼの機能には、PA、PB1、PB2 と呼ばれる 3 つのサブユニット複合体形成が重要であり、サブユニット間の結合部位を薬剤で阻害することができれば、従来とは異なる新しい抗インフルエンザ薬を創製できるものと期待されている。2008 年に、本研究プロジェクト内の共同研究チームによって、PA-PB1 複合体の構造解析に成功しており、タンパク質の構造情報と計算機シミュレーションを活用した IT 創薬による抗インフルエンザ薬探索が可能となった。

2. 研究内容

(1) 実験方法

Protein Data Bank より、PA-PB1 の立体構造情報を取得し (PDB-ID : 2ZNL)、分子動力学シミュレーションを用いて、PA-PB1 の相互作用部位で重要な残基間相互作用を同定した。続いて、重要な残基間相互作用を模倣する低分子化合物を約 300 万の化合物ライブラリーから、ドッキングシミュレーションによって選定した (図 1)。選定した化合物の結合親和性や、ウイルス増殖抑制効果は、蛍光偏光法及びプラークアッセイにより評価した。蛍光偏光法で結合親和性がありながら細胞毒性を持つ化合物については、IT 創薬技術によって骨格変換設計を行い、再度結合親和性と細胞毒性の評価を行った。

(2) 結果及び考察

PA-PB1 の立体構造を用いた分子動力学シミュレーションにより、PA と PB1 には、3 箇所の水素結合と 2 箇所の疎水性相互作用が重要であることが示唆された。これらの相互作用を模倣する化合物をドッキングシミュレーションで探索し、ドッキングスコアの上位 200 化合物を選定し、実験により評価を行った。その結果、2 化合物が蛍光偏光法とプラークアッセイともに効果を示した。しかし、細胞毒性も伴っていたため、骨格変換設計を行った結果、細胞毒性を回避することに成功した。

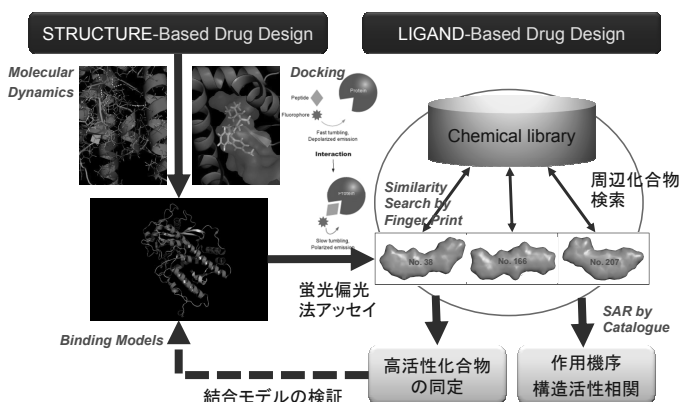


図1. タンパク質立体構造を活用した IT 創薬の流れ

3. 今後の展開

現在、ヒット化合物を経口投与薬として相応しい物性に改善するための分子設計を試みているところである。PA-PB1 の相互作用を阻害する薬剤は、新しいコンセプトの抗インフルエンザ薬であり、今回のヒット化合物をより製品化に近付けることができれば、製薬会社への導出や、医薬品業界を活性化できるものと期待している。

*1)独立行政法人産業技術総合研究所、*2)筑波大学大学院、*3)公益財団法人東京都医学総合研究所、*4)横浜市立大学大学院