

「富岳」による新型コロナウイルスの治療薬候補同定

理化学研究所 / 京都大学 奥野 恭史

実施内容：

現在、既存治療薬の新型コロナウイルスへの効果を確認する臨床試験が国内外で進められている。これらの試験を通じて、一部、薬効を示したなどの報告もあるが、症例数が少ないなど、未だ効果的な治療薬を特定するに至っていない。また、試験されている薬剤も数種類であり、どの薬剤も明確な効果を示すことが見いだされない可能性もありうる。

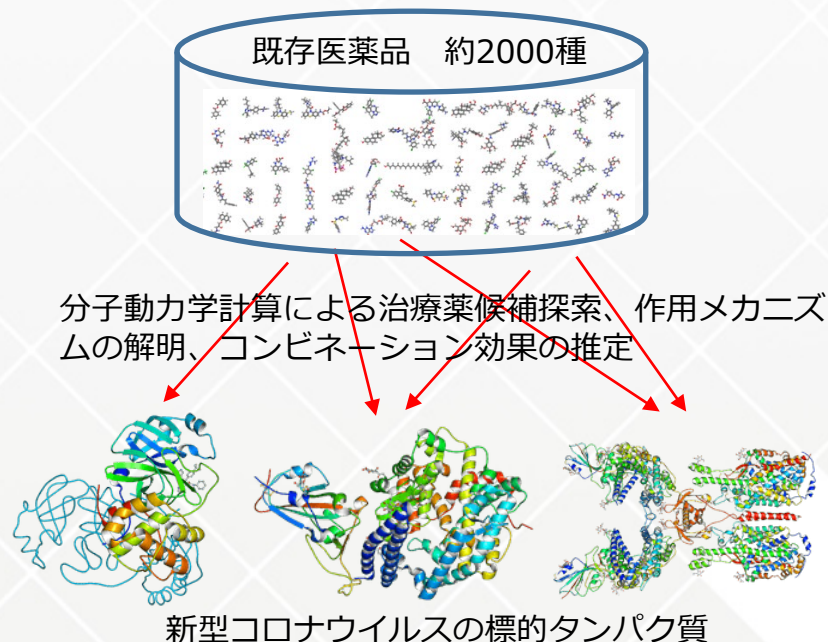
そこで、本研究では、「富岳」を用いた分子動力学計算により、臨床試験で対象にされている既存の抗ウイルス薬に限定せず、約2000種の既存医薬品の中から、新型コロナウイルスの標的タンパク質（プロテアーゼなど）に高い親和性を示す治療薬候補を探索・同定する。

期待される成果：

- ・現在、国内外で実施されている臨床試験の抗ウイルス薬に限定せず、約2000種の既存医薬品の中から候補探索を行うため、新たな治療薬候補の発見が期待される。

- ・複数の薬剤のタンパク質への作用を同時に評価できるため、複数の薬剤のコンビネーション効果を推定できる可能性がある。

- ・分子動力学計算により、薬剤と標的タンパク質の作用が分子レベルで明らかになることから、現在、臨床試験がなされている抗ウイルス薬の作用メカニズムの知見を得られる。さらに、これらの知見により、既存医薬品を越える新規な薬剤開発の明確な方針が得られる。



「富岳」を用いた新型コロナウイルス表面のタンパク質動的構造予測

理化学研究所 杉田有治

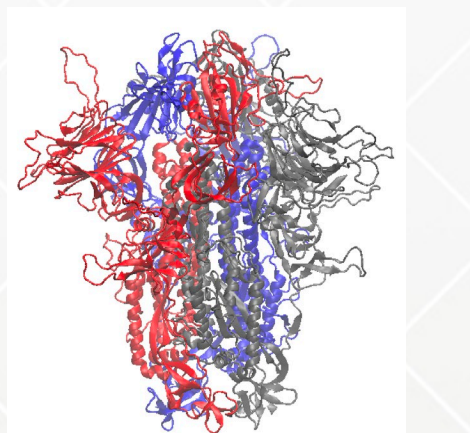
実施内容：

新型コロナウイルスが細胞に侵入する際に、ウイルス表面に存在するタンパク質が細胞表面にあるレセプタータンパク質に認識される。このウイルス侵入の初期過程を阻害する薬剤を開発することは、新型コロナウイルスの治療に役立つと期待される。

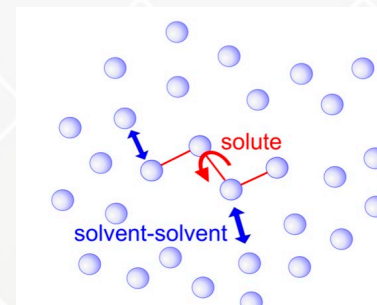
本研究では、クライオ電子顕微鏡によって解かれたウイルス表面タンパク質の立体構造を初期モデルとして、その立体構造の動きを「富岳」を用いた分子動力学計算で予測する。特に、理研で開発している分子動力学ソフトウェアGENESISは、「富岳」に最適化されており、「京」と比較して125倍のアプリケーション性能を持つ。さらに、タンパク質内で注目すべき一部分の運動を加速する手法（gREST法）を「富岳」の利点である並列計算として使うことで、他の手法では実現できない大きな構造変化を予測する。

期待される成果：

- 実験的には得ることのできないウイルスの動的構造を予測することで、レセプタータンパク質との結合状態を理解する。
- 分子動力学計算で得られた立体構造を用いることで、レセプターとの結合を阻害する薬剤分子開発を促進すると期待される。



ウイルス表面のタンパク質



一部分の運動を加速するgREST法

パンデミック現象および対策のシミュレーション解析

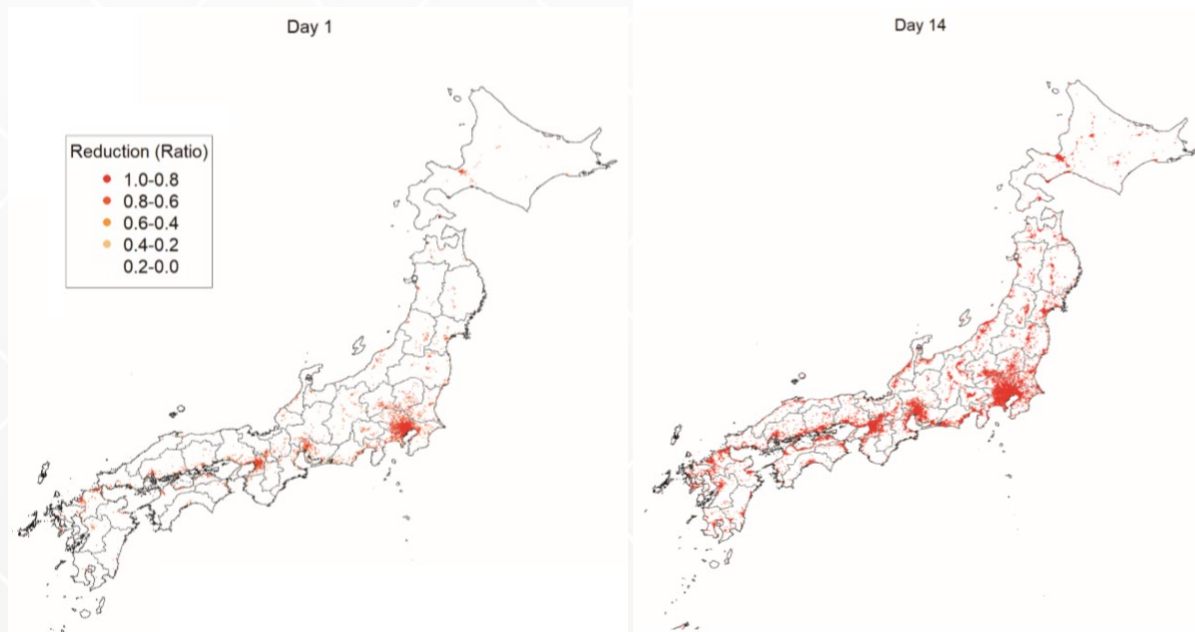
理化学研究所 伊藤 伸泰

実施内容：

今回の新型コロナウイルスの感染伝播に伴い、社会経済への影響が広がっている。その様子を可視化し、影響を分析するビッグデータマイニングが試みられている。これらに加えて本研究では、「富岳」はじめとするスーパーコンピュータを活用し、今後生じうる社会経済活動への影響を評価し、収束シナリオとその実現方法を探る。あわせてウイルスの変異などにより感染・発病の経過が変化した場合に起こりうる事象への対応を立案する。そのために、感染シミュレーション・SNSテキストマイニング・企業活動シミュレーションを、産業技術総合研究所・筑波大学・東京工業大学・京都大学・兵庫県立大学・琉球大学とともに進める。

期待される成果：

- ・今後の感染、社会・企業活動、マクロ経済への影響を左右する行動・施策を探り、悪化を招く因子および改善に導く因子の候補を明らかとすることが期待される。
- ・首都圏・関西圏など、地域ごとの感染・社会経済の状況を反映し、複合的な効果を考慮した施策の立案に助ることが期待される。
- ・今回の新型コロナウイルスの感染伝播に限らず、大規模な災害・事故とその影響の伝搬を制御し、被害を抑える施策にもつながる。



東京地区をロックダウンした場合に各地の企業活動がどのような影響を被るかについて、予備的なシミュレーション結果。左が1日目、右が14日目の様子。井上（兵庫県立大）による。本研究では、「富岳」を使って全面的なロックアップに限らず、部分的な制約を多様に探索する。

新型コロナウイルス関連タンパク質に対するフラグメント分子軌道計算

望月祐志 (立教大学)

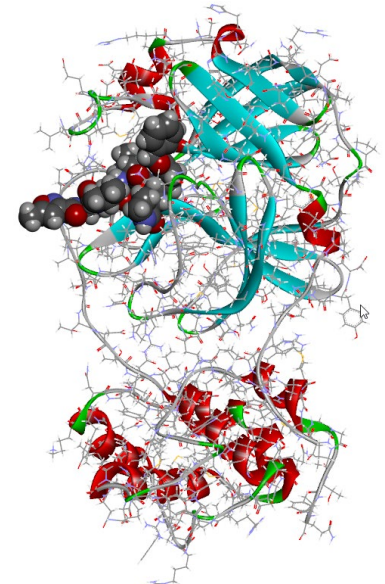
■実施体制と目的

望月祐志(立教大学)が代表統括となり、理論創薬の専門家である田中成典(神戸大学)と福澤薫(星薬科大学)らと密接に連携する。自主開発してきたABINIT-MPプログラムを用い、新型コロナウイルス関連タンパク質に対するフラグメント分子軌道計算を系統的に実施し、詳細な相互作用解析を行い、得られたデータを公開する。

■これまでのエビデンス

ABINIT-MPは理論創薬分野で解析ツールとして十数年に渡って使われており、「京」の上では福澤が主催するFMO創薬コンソーシアム(FMODD)活動も展開された。今回の件でも、主要プロテアーゼと阻害剤N3のPDBでの構造[右図参照]公表直後から、名大FX100を用いた計算を行い、一連の解析とChemRxivでの論文公開を一ヶ月で達成した。知見として、阻害剤と相互作用する重要残基群の特定[右下図参照]、と阻害剤の改良指針が得られた。

https://chemrxiv.org/articles/Fragment_Molecular_Orbital_Based_Interaction_Analyses_on_COVID-19_Main_Protease_-_Inhibitor_N3_Complex_PDB_ID_6LU7_/11988120/1



■実施予定内容

①上記のプロテアーゼ等、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2/COVID-19)に関連するタンパク質と阻害剤候補群に対する探索的計算と解析(構造ゆらぎ等も考慮)、②類縁のSARSウイルス関係のタンパク質に対する同計算・解析、③重要な計算結果データのFMODB(FMOデータベース)での公開

■期待される成果

①阻害剤と残基群の相互作用情報に基づく候補選別に関する補助情報の取得、②新規阻害剤開発に資する基礎情報の演繹、③機械学習等のデータ科学的解析への情報提供

