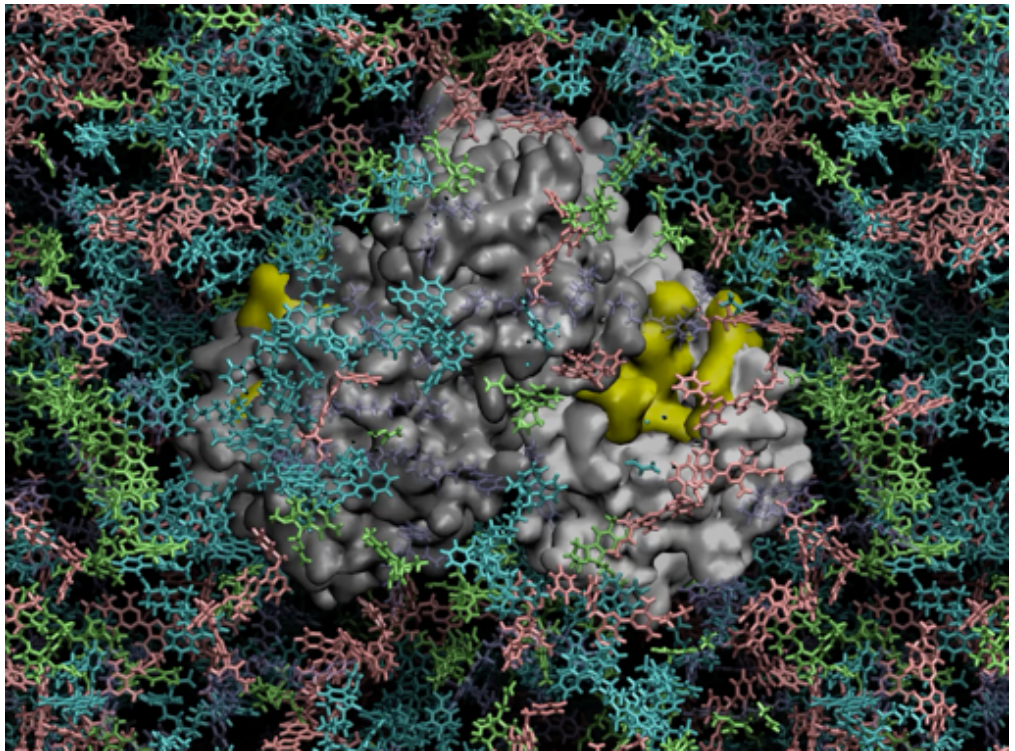
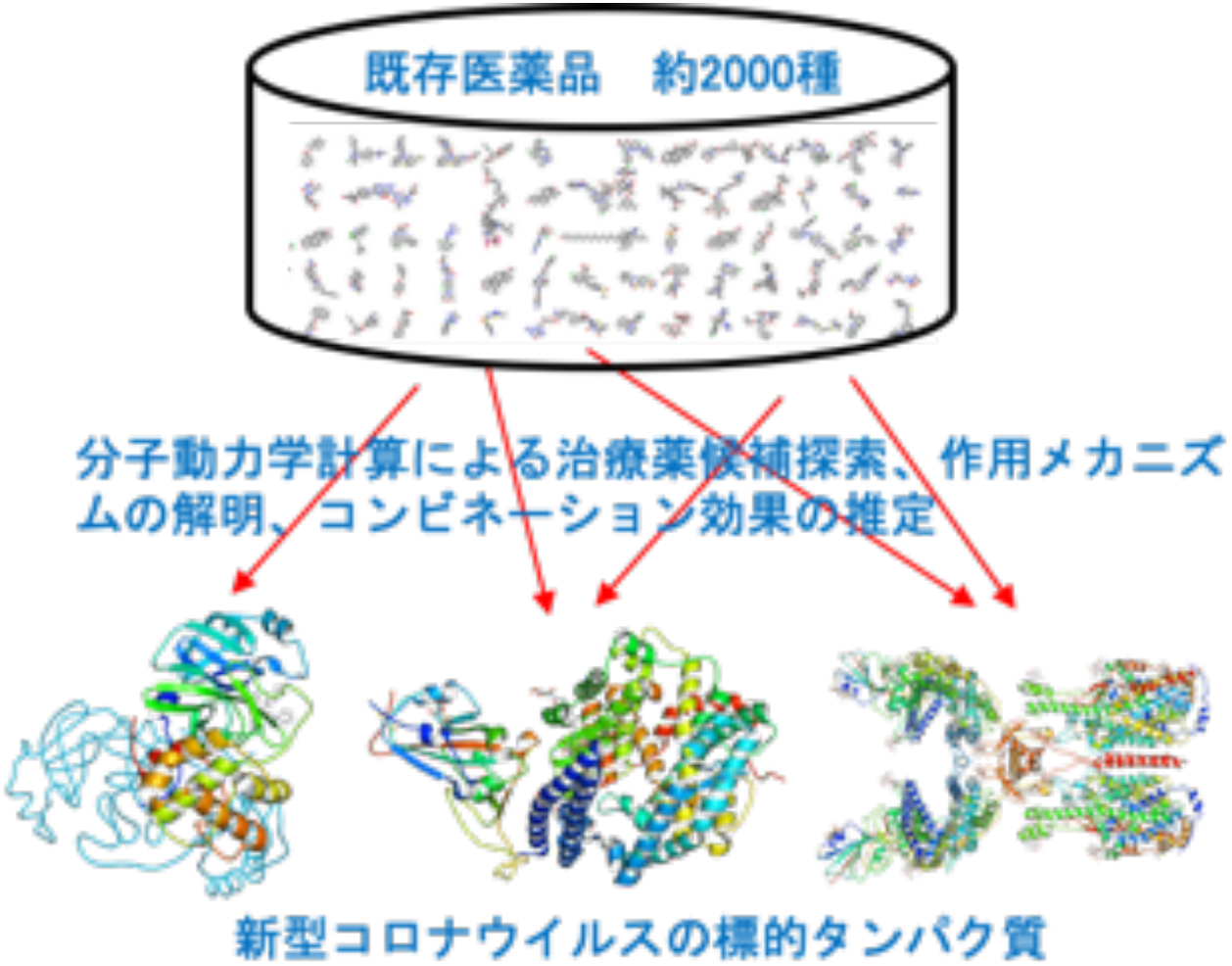
「富岳」による
新型コロナウイルスの治療薬候補同定



理化学研究所 / 京都大学
奥野 恭史

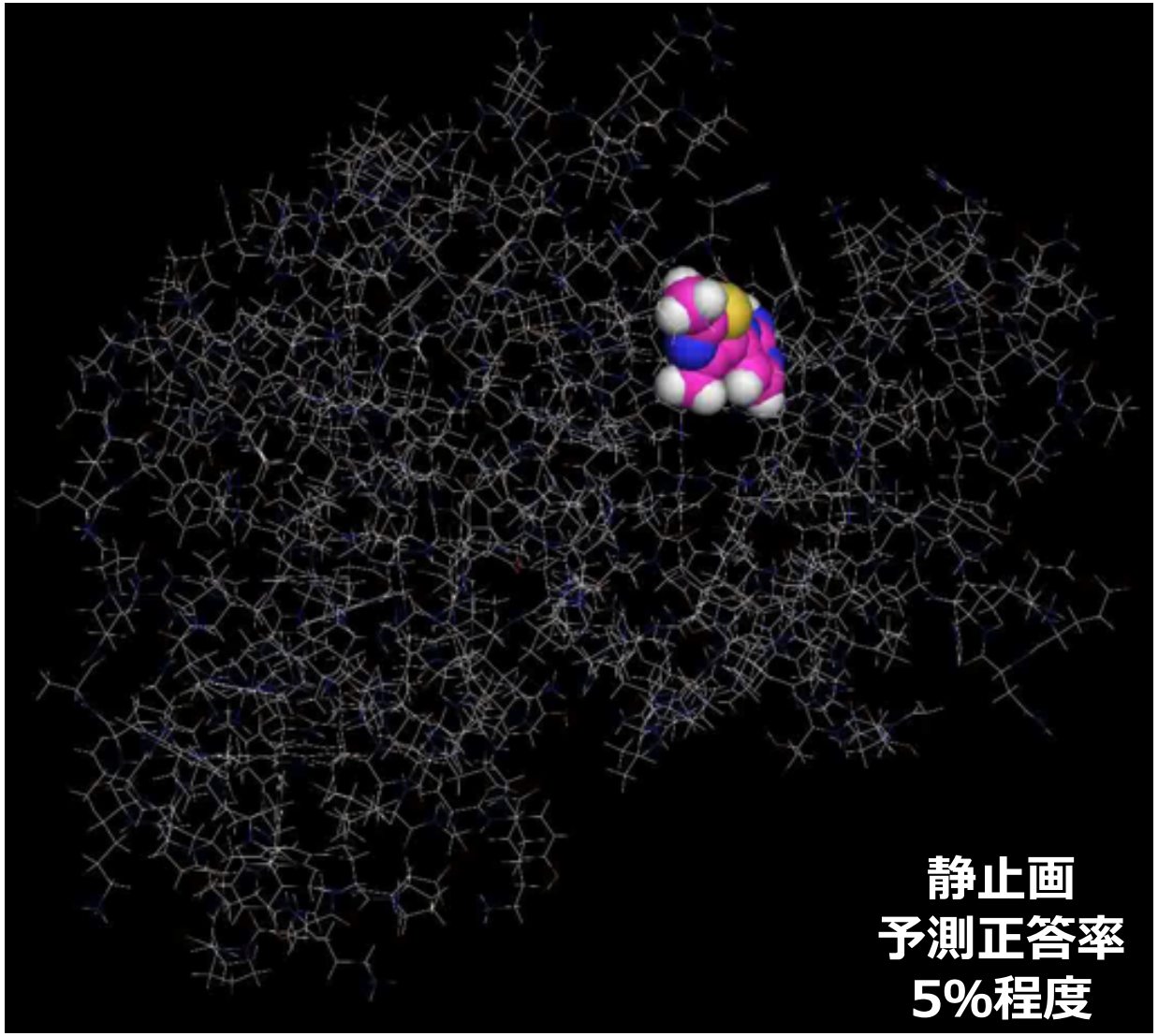
「富岳」による新型コロナウイルスの治療薬候補同定

「富岳」を用いた分子シミュレーション（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に高い親和性を示す治療薬候補を探索・同定する。

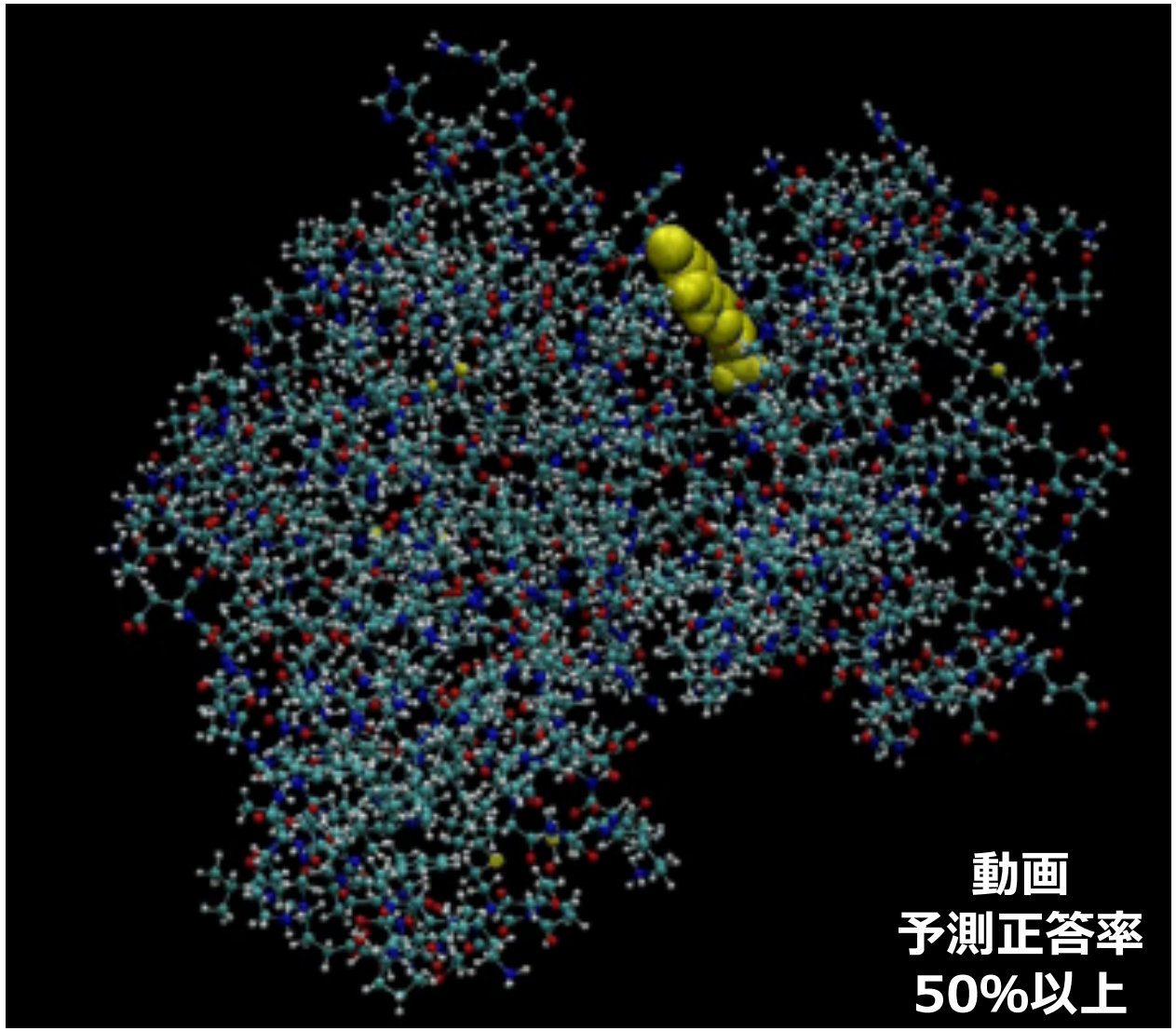


スーパーコンピュータと普通のコンピュータの分子シミュレーションの違い

普通のコンピュータでのシミュレーション



スパコン「京」によるシミュレーション

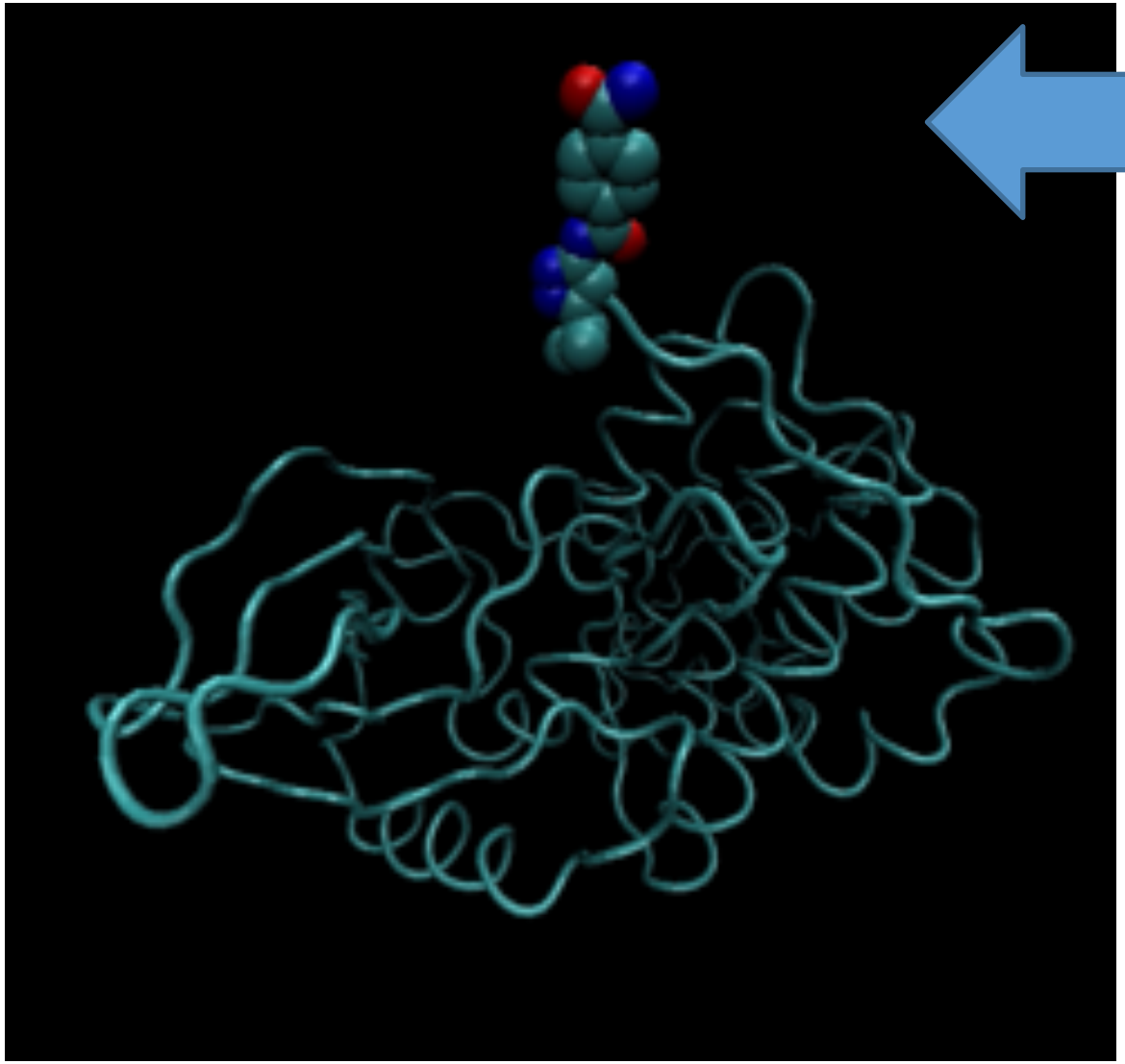


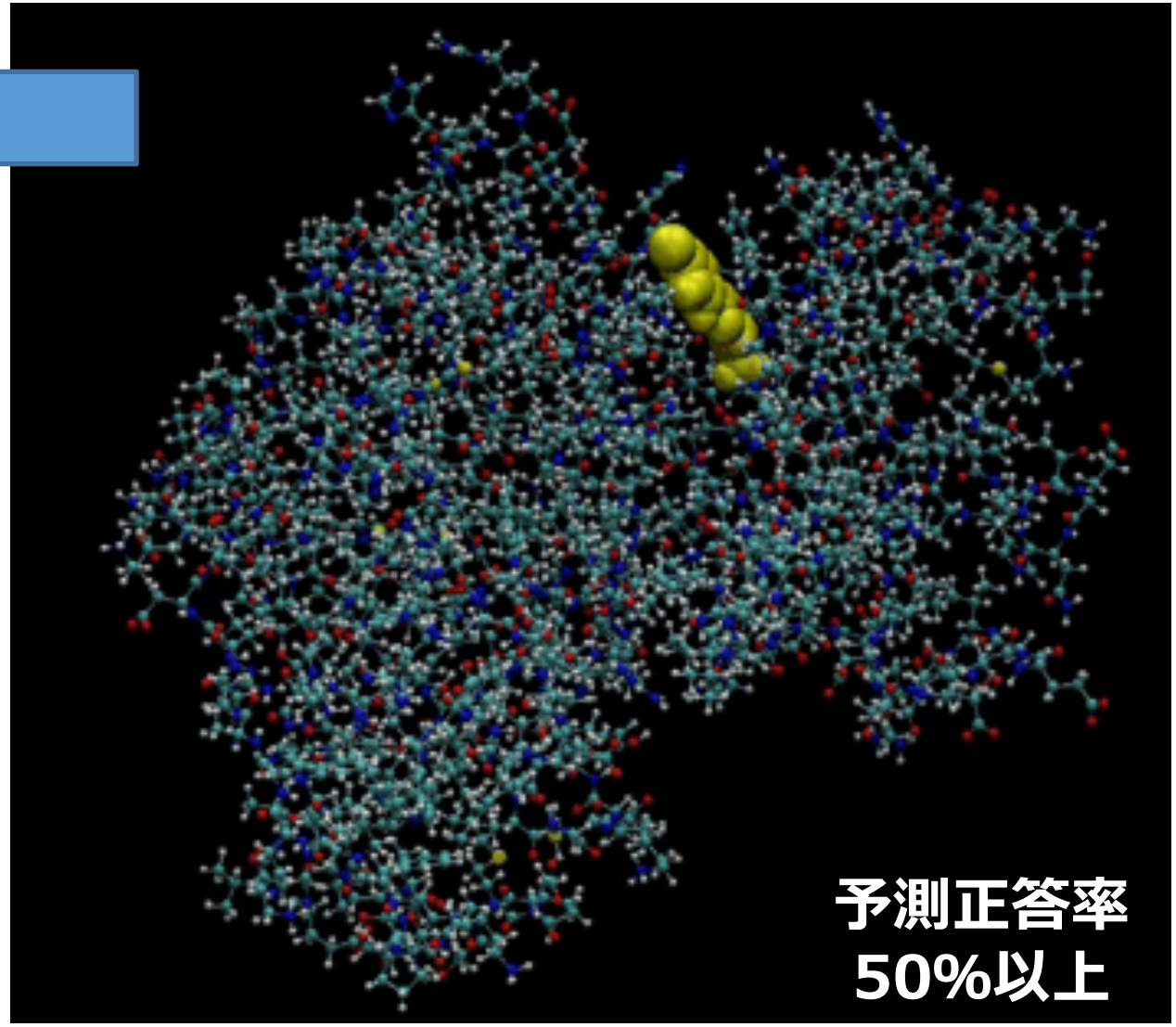
国内外のCovid-19の化合物探索計算は全て普通のコンピュータによるもの＝精度が悪い

スーパーコンピュータ「京」でも難しかったこと

薬剤がタンパク質にどのように結合するまでを計算することは「京」でも難しかった

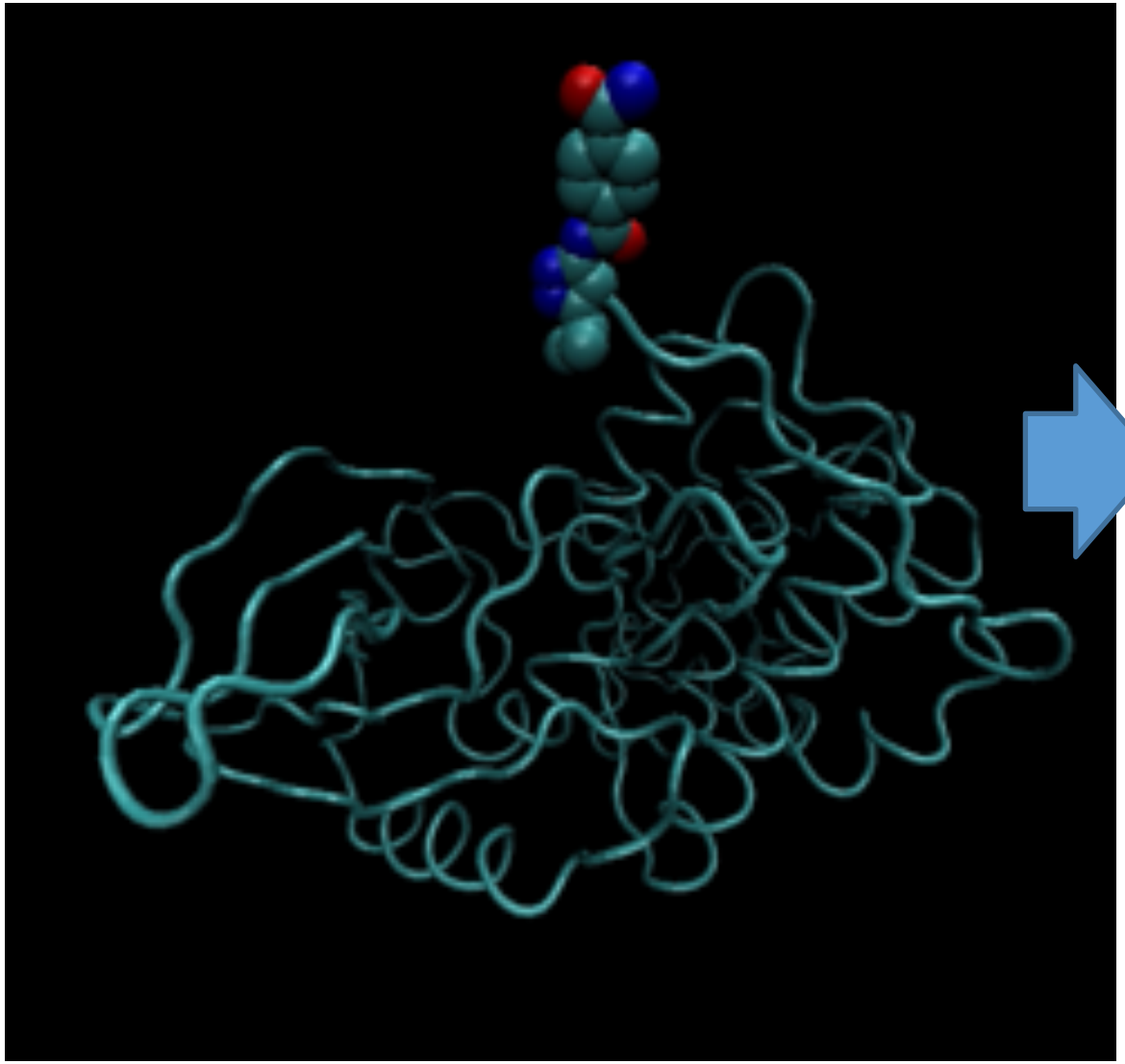
「京」では薬剤が結合したところから計算し正確な結合の強さを見積もることは可能であった





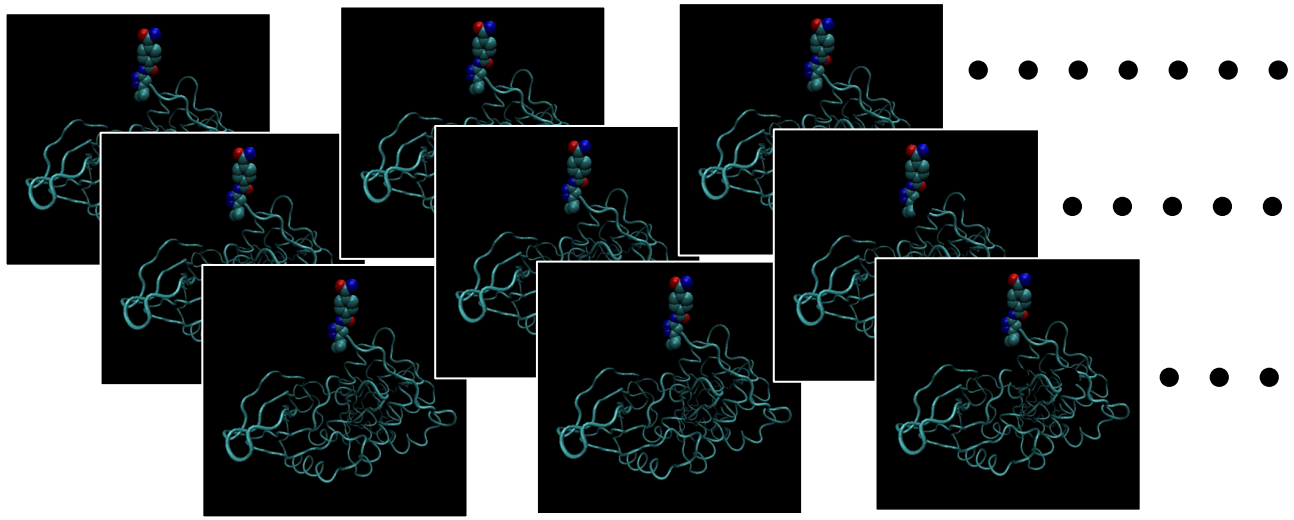
スーパーコンピュータ「富岳」でのチャレンジ

薬剤がタンパク質にどのように結合するかをタンパク質を動かしながら計算する



医薬品開発では、多くの化合物候補から、タンパク質に結合する化合物を探索する必要がある

「富岳」で数1000種類の化合物に対する、タンパク質との結合のシミュレーションを実現する

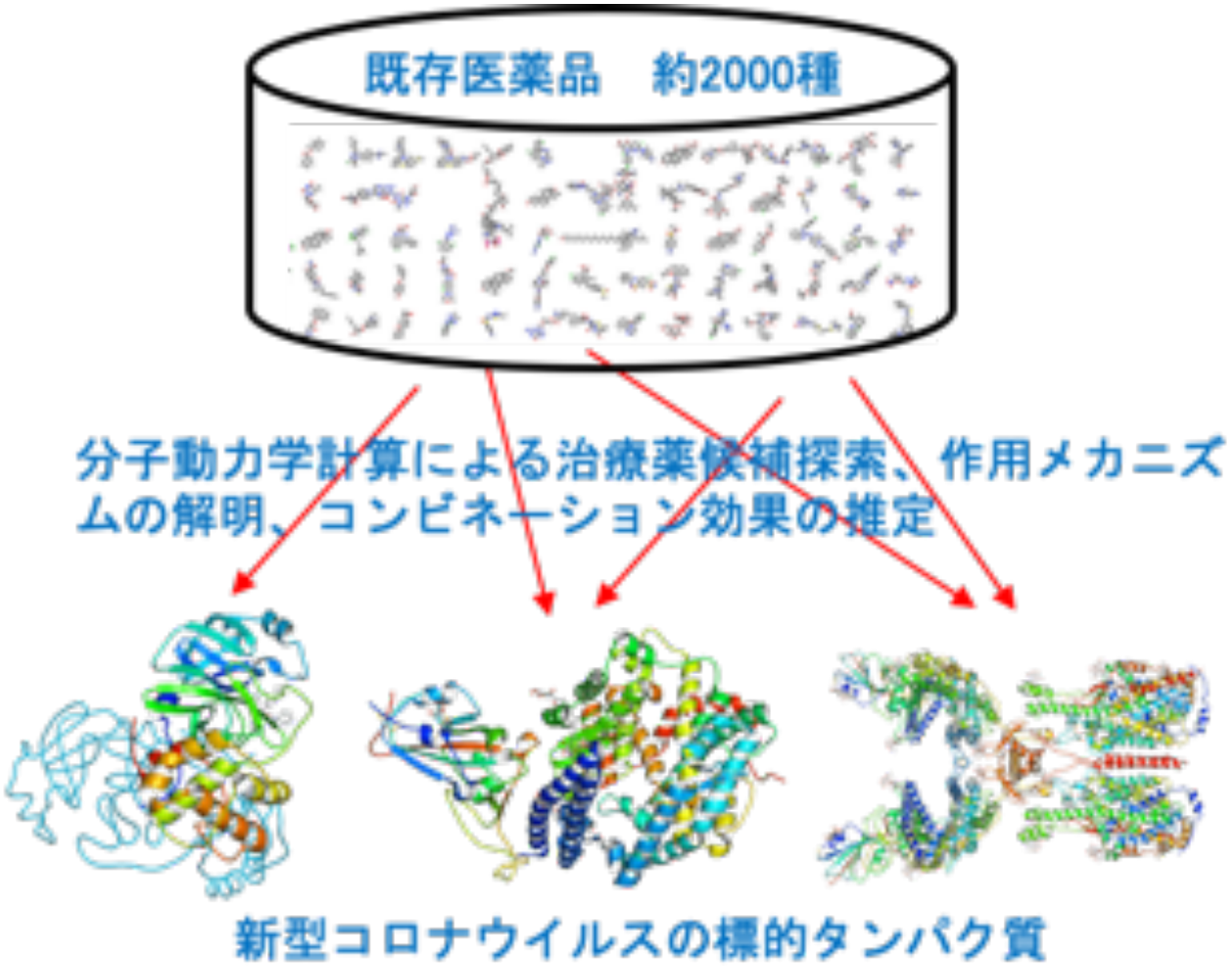


成功すれば、世界初の成果
高精度で多くの化合物の結合が評価できるようになると実際に実験する手間が劇的に削減できる

「富岳」による新型コロナウイルスの治療薬候補同定

データベースから現在市販されている低分子医薬品を収集し構造化した2147種の薬剤を対象にした

「富岳」を用いた分子シミュレーション（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に高い親和性を示す治療薬候補を探索・同定する。



SARS-CoV-2(2019-nCoV)感染・増殖に関わるタンパク質

COVID-19由来のタンパク質

【酵素】

nsp3/PL/papain like protease：ポリプロテインを特定の3か所で切断。脱ユビキチン化活性。

nsp5/3CL protease/Main protease：ポリプロテインを11か所で切断。

nsp8/primase：プライマー合成酵素。

nsp9, nsp10/replicase：RNA複製を担う酵素。

nsp12/RdRp/RNA dependent RNA polymerase：RNAを鋳型にRNAを合成する酵素。

nsp13/helicase：絡み合った核酸を分離する酵素。

nsp14/exo-ribonuclease：3′->5′切断活性を持つ酵素。

nsp15/endo-ribonuclease：宿主pre-RNAのキャップ構造を認識して切断する酵素。

nsp16/2′-O-ribose methyltransferase：自己RNAをメチル化する酵素。

【ウィルス構造タンパク質】

S protein/Spike protein：ACE2との結合を担う糖たんぱく質。

E protein/Envelope protein：ウイルスの形態形成。

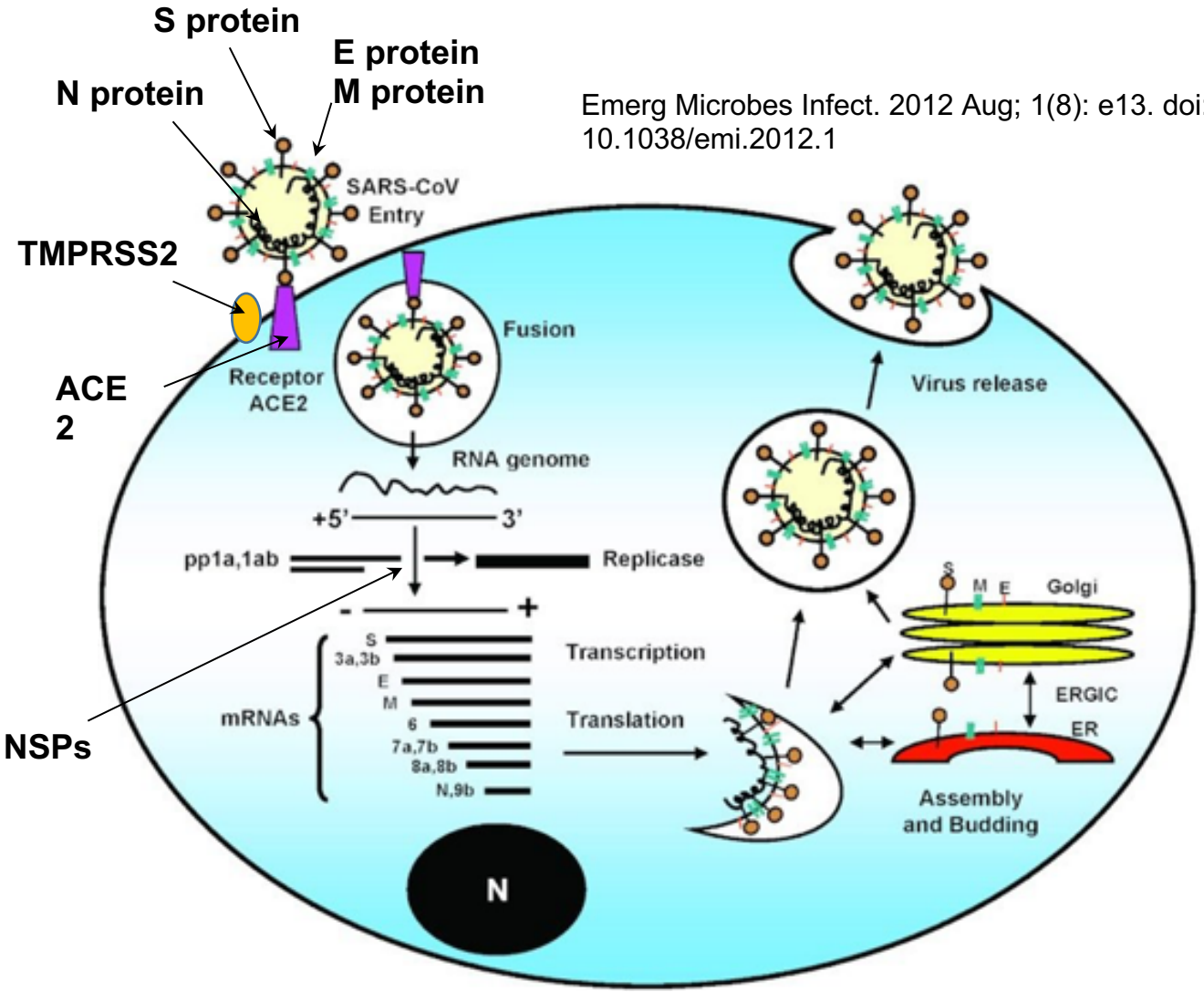
M protein/Membrane protein：ウイルスの形態形成。

N protein/Nucleocapsid protein：ウイルスRNAを包む。

その他COVID-19に関与する重要な宿主細胞由来タンパク質

ACE2：S proteinに認識される受容体。糖タンパク質。

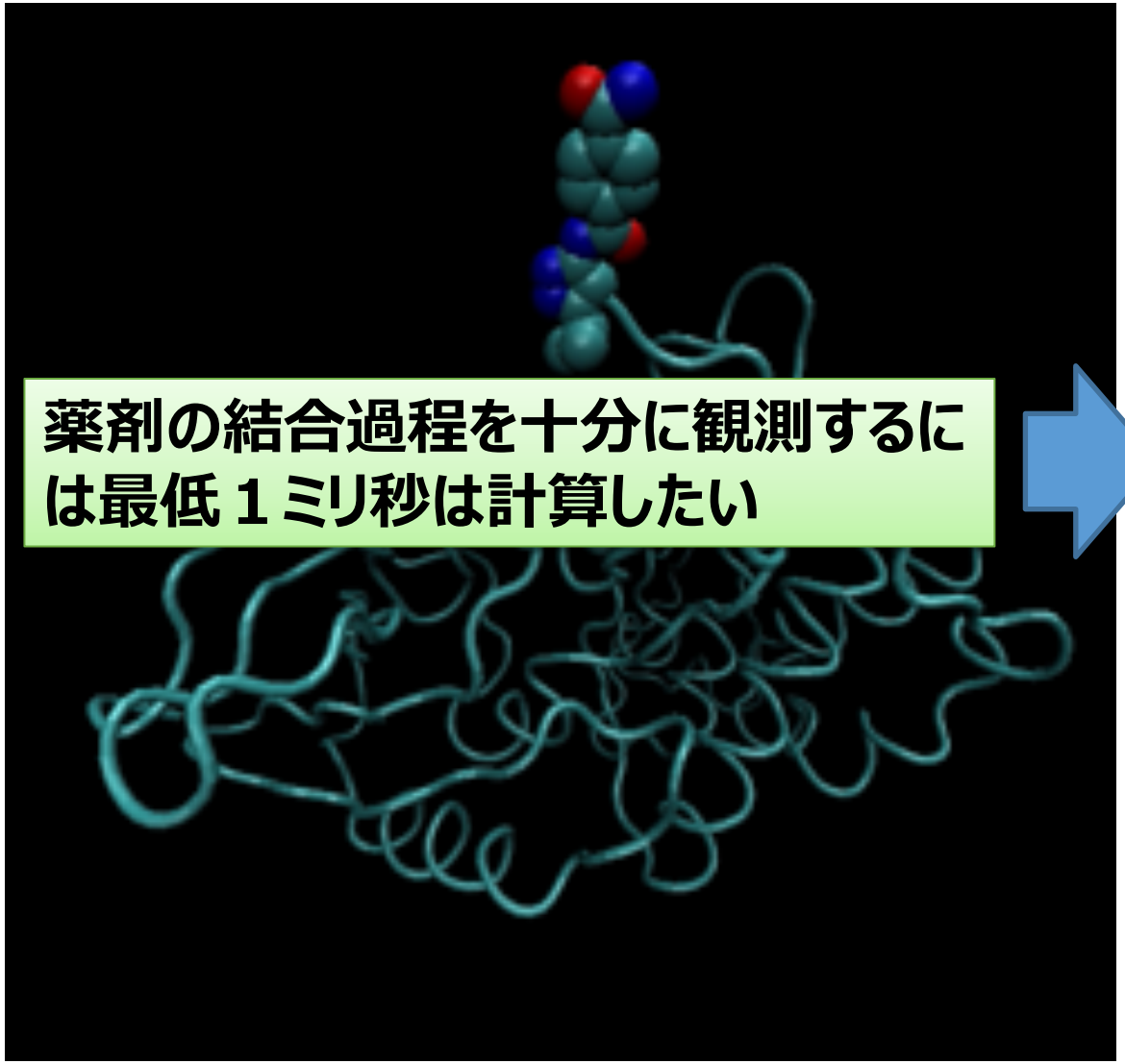
TMPRSS2：セリンプロテアーゼ。S proteinとACE2のpost-processingにより結合を促す。



Emerg Microbes Infect. 2012 Aug; 1(8): e13. doi: 10.1038/emi.2012.1

スーパーコンピュータ「富岳」でのチャレンジ

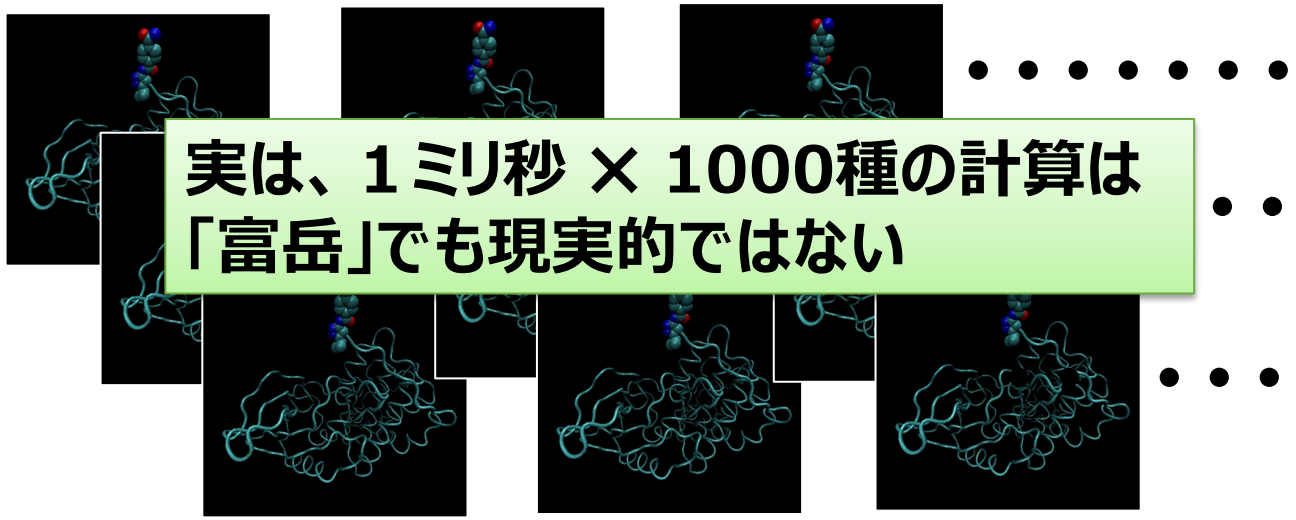
薬剤がタンパク質にどのように結合するかをタンパク質を動かしながら計算する



薬剤の結合過程を十分に観測するには最低１ミリ秒は計算したい

医薬品開発では、多くの化合物候補から、タンパク質に結合する化合物を探索する必要がある

「富岳」で数1000種類の化合物に対する、タンパク質との結合のシミュレーションを実現する



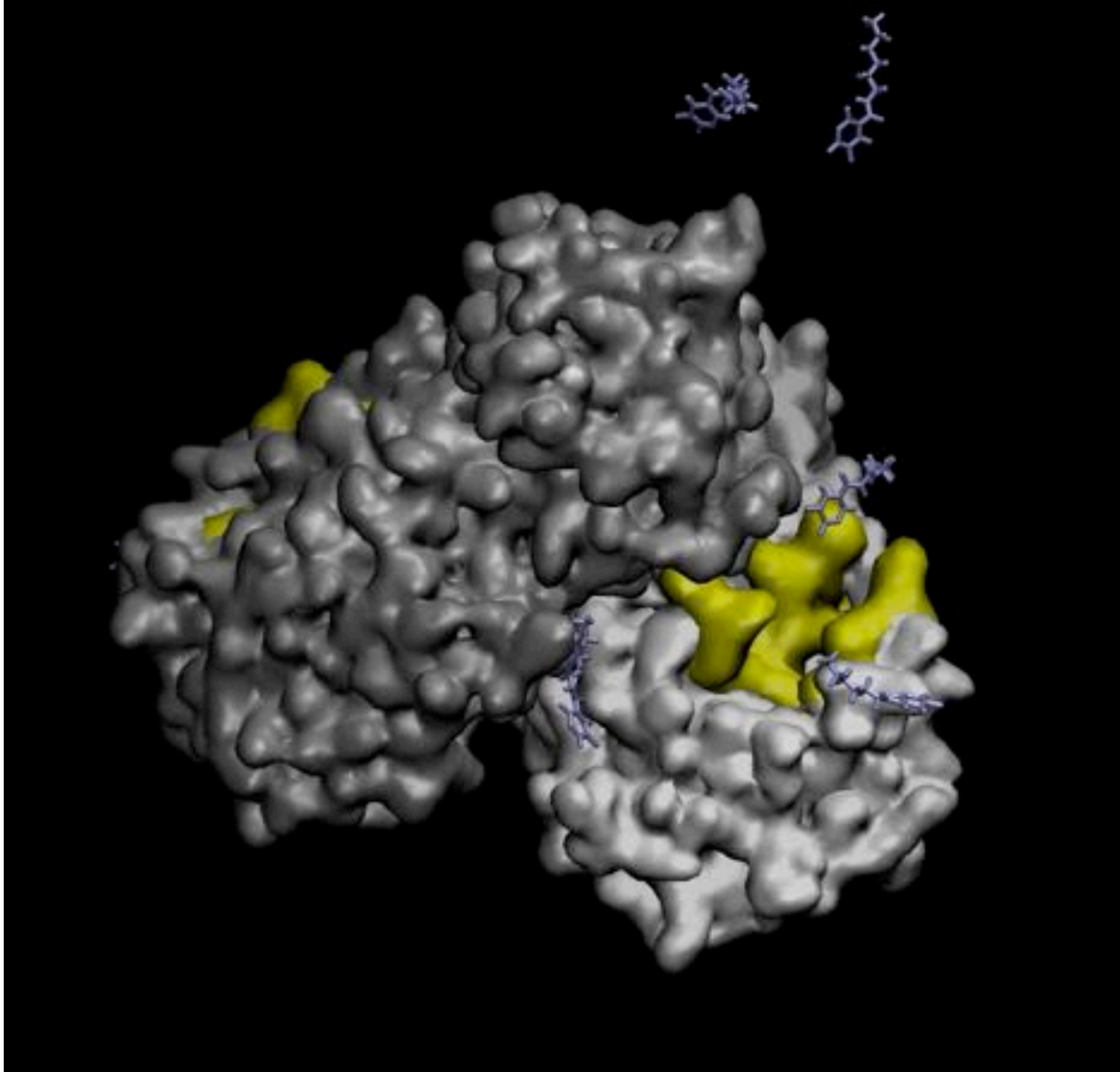
実は、１ミリ秒 × 1000種の計算は「富岳」でも現実的ではない

成功すれば、世界初の成果
高精度で多くの化合物の結合が評価できるようになると実際に実験する手間が劇的に削減できる

新型コロナウイルス Main proteaseと化合物Aとの結合シミュレーション

見やすくするために、数個の化合物だけを表示。

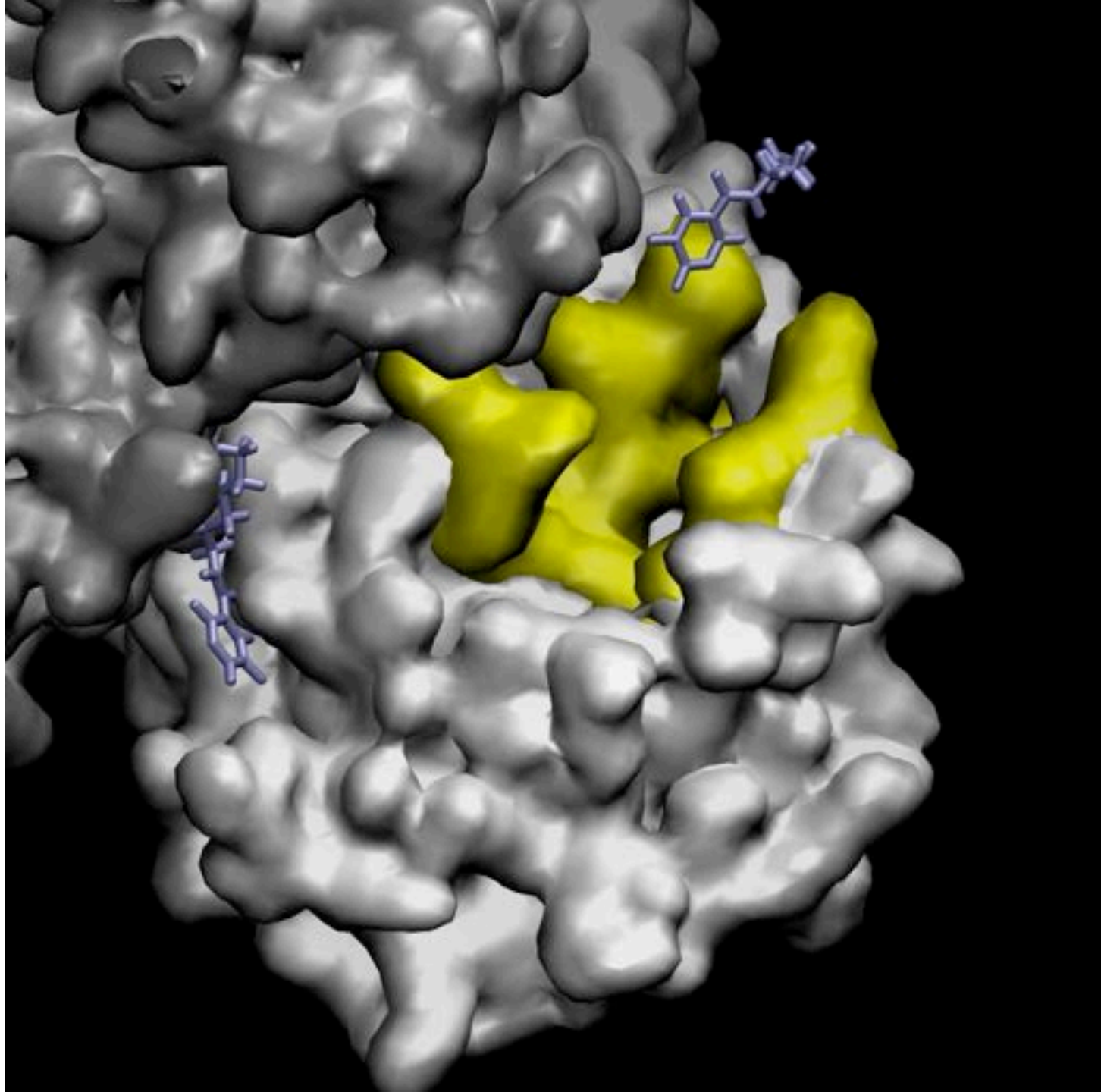
黄色部分がこれまでの研究で、化合物が結合する部位として報告されている。
このシミュレーションでは、別の結合部位も見つけることが可能。



新型コロナウイルス Main proteaseと化合物Aとの結合シミュレーション

既知の結合部位の拡大表示：
化合物Aが結合部位に、はまり込む過程が捉えられている。

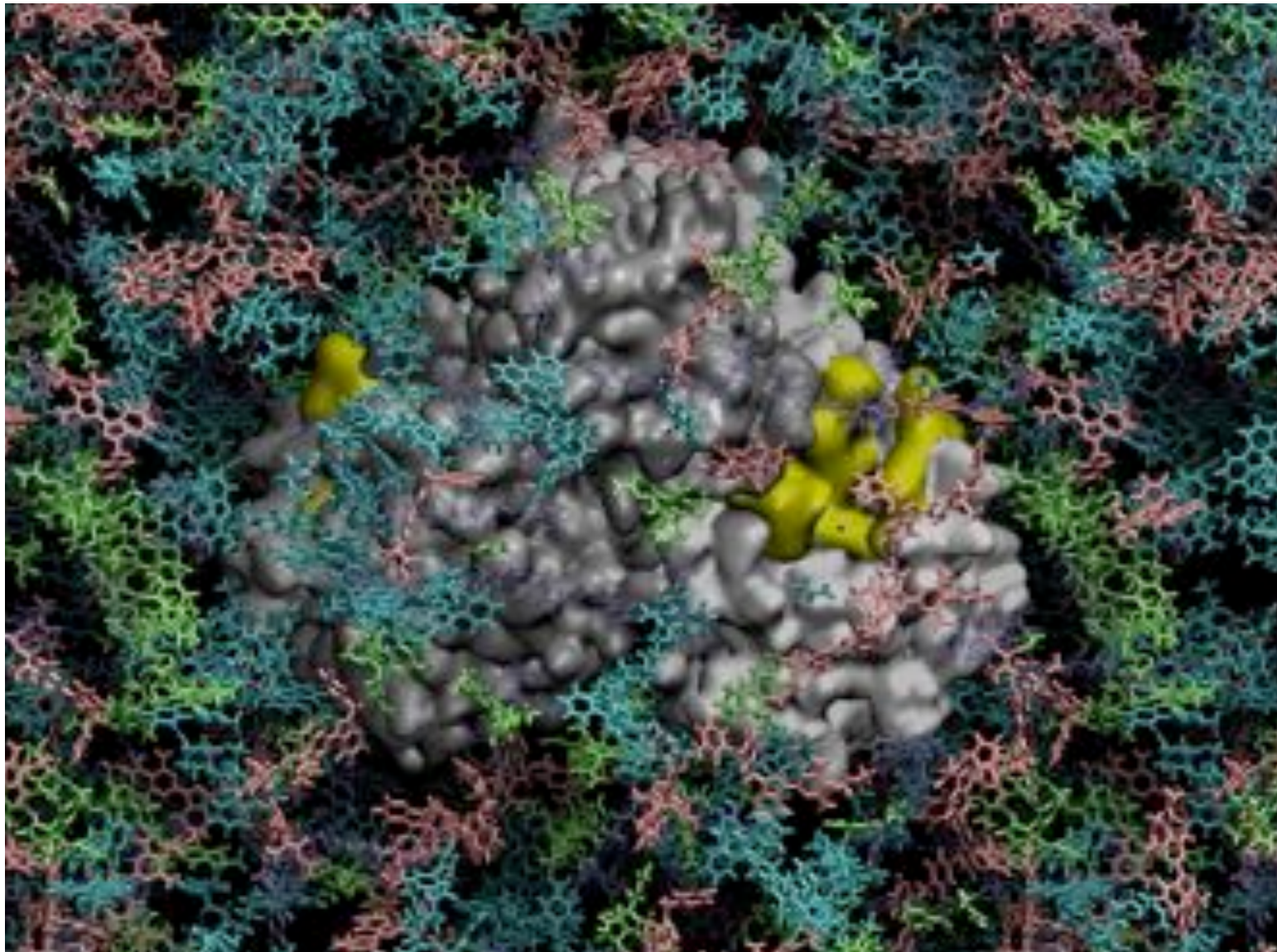
ただし、結合部位にはまり込むからと言って、安定に結合しているとは限らないため、安定に結合する化合物を選ぶ必要がある。



現在の進捗状況と今後の課題

Main proteaseと既存医薬品2147種の全組み合わせの計算は、「富岳」での計算を現在も実施中。現時点で、3分の１の計算が終了している。計算結果データ量が想像以上に巨大であるため、データ転送などスパコン以外の部分で少し課題がある。

1年前倒しの急遽の利用であるため、我々の計算法は、まだ「富岳」用にチューンナップが出来ていない。個人的な感覚として、現時点の我々の計算については「富岳」の数十分の1程度の能力しか引き出せていないと考えている。
それにも関わらず、現時点でも「富岳」の強烈なパワーを垣間見られているのは事実である。



本研究の期待される成果

- 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、2147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。