

SICORP 日本-カナダ

「非医療分野における新型コロナウイルス感染症関連研究」領域

事後評価報告書

1 共同研究課題名

「MDと3D-RISM理論によるCOVID-19スパイクタンパク質とACE2タンパク質間相互作用におけるアロステリック効果の解明」

2 日本-相手国研究代表者名（研究機関名・職名は研究期間終了時点）：

日本側研究代表者

吉田 紀生(九州大学 理学研究院・准教授)

カナダ側研究代表者

セルゲイ・ギュサロフ(カナダ国立研究機構ナノテクノロジー リサーチセンター シニアリサーチオフィサー)

3 研究概要及び達成目標

本研究では、分子動力学(MD)シミュレーションと生体分子の溶媒和理論である3D-RISM法を用いて、新型コロナウイルスであるSARS-CoV-2が細胞膜受容体に結合時の相互作用におけるアロステリック効果を解明することが達成目標である。本研究により、SARS-CoV-2や新たに出現する新興ウイルスに有効な薬剤候補分子のスクリーニング研究への貢献が期待される。

4 事後評価結果

4.1 研究成果の評価について

4.1.1 研究成果と達成状況

アンジオテンシン変換酵素2(ACE2)とSARS-CoV-2スパイクタンパク質受容体結合ドメイン(RBD)の結合過程をMDシミュレーションおよび3D-RISM法により、日本側研究チームとカナダ側研究チームが協働作業により解析した。その結果、ACE2とRBDの結合過程を接近ステップと結合ステップに分けて、接近ステップでは、直接的な相互作用は接近にともなって安定化し、周りの水やイオンとの相互作用(溶媒和自由エネルギー)は不安定化することが示された。構造的な特徴として、まずACE2の糖鎖がRBDと水素結合を形成すること、その後の結合ステップでは、結合部位のアミノ酸側鎖の構造変化により、タンパク質間の水素結合数が急速に増加し、溶媒の空間分布関数から、RBD-ACE2界面には水分子によって橋渡しされた水素結合が存在することが明らかになった。そして、結合過程においてACE2は顕著な構造変化を示すが、RBDにはそのような変化がないことがわかった。この研究成果は原著論文として掲載され、タンパク質リガンド相互作用のダイナミクスを溶媒和、分子構造変化の観点から記述している。達成目標のひ

とつは完遂された。論文の発表、学会等招待講演 4 回等、十分な成果公表を実施し、短期間に優れた研究成果を協働でまとめているほか、内外との関連も強く意識した活動は高く評価できる。

4.1.2 国際共同研究による相乗効果

本国際共同研究で用いた、3D-RISM のプログラムコードおよび得られたトラジェクトリデータ・3D-RISM データをウェブにて公開し、それらを利用した研究への波及効果が期待される。また、本研究を実施したことで、カナダ側が開発した複雑リガンド対応コード、日本側が開発したスーパーコンピュータ向け超高並列コードおよび GPGPU 向けの高速度コードを使って、今後のさらなる共同研究の発展が期待できる。

4.1.3 研究成果が与える社会へのインパクト、我が国の科学技術協力強化への貢献

現在、多くのパッケージに搭載されている 3D-RISM コードは、Amber や Quantum Espresso、ADF、MOE 等であるが、これらと比較しても本国際共同研究で開発した高速度コードは、圧倒的な計算効率をもっており、今後、同分野において広く利用されると考える。本邦の科学技術協力の強化に貢献する。

4.2 相手国研究機関との協力状況について

本国際共同研究実施によって新しい方法論の着想を得られた。ひとつはこれまでカナダ側が提案してきたスクリーニング手法の拡張であり、日本・カナダ間のミーティング中のアイデアに着想している。また、日本側が現在開発中の方法論と、新方法論との連携も可能であり、それぞれが完成することで、発展的な協働関係を継続している。また、令和 4 年 7 月にカナダ・バンクーバーで開催予定の国際会議にともに参加し、今後の共同研究について議論する予定である。国際的な人事交流の状況が改善した場合には、双方の若手研究者を滞在させ、上記の共同研究を推進する予定である。

4.3 その他

人材育成の観点では、本事業で RA として雇用した博士課程学生のうち複数の学生が、本研究の関連分野への就職を検討しており、この点でも一定の成果があった。残念ながら、SARS-CoV1、SARS-CoV2 の結合力比較について、ほぼ同等の研究が先に出されてしまったことにより、当初の目標が完全には達成できなかったことが悔やまれる。