

各位

経口投与可能な COVID-19 治療薬の同定に向けた
ドラッグリパーパシグ研究に関する論文発表のお知らせ

弊社は、経口投与可能な COVID-19 治療薬の同定に向けたドラッグリパーパシグ研究を行ってきましたが、その成果が以下の論文にて公開されましたので、ここにお知らせします。

雑誌名 : Journal of Biomolecular Structure and Dynamics (査読審査のある
学術専門誌)

論文タイトル : Identification of SARS-CoV-2 main protease inhibitors from FDA-
approved drugs by artificial intelligence-supported activity
prediction system

著者名 : Hirotsugu Komatsu, Takeshi Tanaka, Zhengmao Ye, Ken Ikeda,
Takao Matsuzaki, Mayo Yasugi & Masato Hosoda

公開ウェブサイト : <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2024260>

我々は、COVID-19 治療への貢献を目的として、SARS-CoV-2 複製に必須の酵素である 3-chymotrypsin-like protease (3CL^{pro}、main protease または M^{pro}とも呼ばれています) に結合し、実際に SARS-CoV-2 複製を阻害する低分子化合物を FDA 承認薬から同定するドラッグリパーパシグ研究を以下のように実施しました。

まず、人工知能 (AI) を導入した弊社独自の活性予測システムである AI-guided INTENDD[®] を用いて M^{pro} に対する結合活性を予測することにより、1741 個の承認薬から最終的に 20 個の M^{pro} 結合候補薬を提案しました。これらの医薬品に関し、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法にて M^{pro} 結合活性を測定したところ、13 個 (65%) が結合シグナルを示しました。M^{pro} 結合活性が検出された医薬品の一つである vorapaxar は SPR 法で 27 μM の K_d 値を示し、さらに SARS-CoV-2 感染細胞を用いた実験において 11 μM の EC_{50} 値でウイルス複製を阻害しました。この活性は、vorapaxar を COVID-19 患者に直ちに投与するには十分ではないと推察されましたが、vorapaxar の推定結合ポーズは α -ketoamide 13b を含む従来の M^{pro} 阻害化合物の結合ポーズとは異なることから、高活性の新規 M^{pro} 阻害薬を同定するためのリード化合物になり得ると考えられます。

重要な点は、本研究において AI-guided INTENDD[®] が提案した 20 化合物のうち、我々が調査した限りにおいて、12 個 (60%) に関しては M^{pro} 結合に関する先行論文がなく、6 個 (30%) に関しては M^{pro} 結合が初めて検証されたという事実です。この結果はドッキングシミュレーションや分子動力学 (MD) に基づく現行技術とは異なる我々独自の機械学習法によってもたらされていることを強く示唆しています。

本研究における知見は、AI-guided INTENDD[®] が創薬探索研究に加え、ドラッグリパーパシグにおいても、新規創薬標的に対する活性化合物の同定に高い実用性を持って寄与することを示していると考えられます。

以上

本件に関するお問い合わせ :

インタープロテイン株式会社
事業開発本部 小松 弘嗣
E-mail : info@interprotein.com